

- [19] Gerull B, Kirchner F, Chong JX, et al. Homozygous founder mutation in desmocollin-2 (DSC2) causes arrhythmogenic cardiomyopathy in the Hutterite population. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6: 327–336.
- [20] Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Jongbloed JD, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: associated desmosomal or nondesmosomal genotype?. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 548–559.
- [21] Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 2006, 113: 356–364.
- [22] Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1686–1695.
- [23] Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6: 533–542.
- [24] Lyon RC, Mezzano V, Wright AT, et al. Connexin defects underlie arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a novel mouse model. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 1134–1150.
- [25] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, et al. Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3: 323–330.
- [26] La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*, 2012, 33: 998–1006.
- [27] Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*, 2004, 13: 185–194.
- [28] Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace*, 2010, 12: 861–868.

(收稿日期: 2016-03-11)

(编辑: 汪碧蓉)

## 综述

# 二尖瓣脱垂的流行病学与病因学研究进展

郭颖综述, 黄晓红审校

**摘要** 二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP) 是一种以收缩晚期喀喇音或二尖瓣瓣叶在心室收缩期向上移位入左心房, 伴或不伴有二尖瓣关闭不全的常见疾病。二尖瓣黏液样变性是 MVP 最常见的病理生理基础。MVP 存在常染色体显性遗传和 X 连锁遗传模式。近年来, MVP 病因学方面获得较多关注。本文将就 MVP 的流行病学、自然史、病理组织学、细胞分子机制及遗传学方面进行综述。

**关键词** 综述; 二尖瓣脱垂; 黏液样变性; 遗传学

二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP) 是一种常见疾病, 患病率约为 2%~3%, 影响全球超过 1.76 亿人<sup>[1]</sup>。最初 MVP 被定义为一个收缩晚期喀喇音或二尖瓣瓣叶在心室收缩期向上移位入左心房, 伴或不伴有二尖瓣关闭不全。超声心动图中 MVP 被定义为在胸骨旁或心尖长轴切面可见二尖瓣前叶或后叶之一或两瓣叶均在收缩期向上移位, 达到或超过瓣环以上 2 mm 水平<sup>[2]</sup>。MVP 虽然被发现有一个多世纪了, 但它并未被完全了解。从 1887 年 Cuffer 和 Barbillon 最早开始描述收缩期喀喇音到 70 年代二维超声心动图的问世, MVP 的自然病史、病理生理特点和并发症逐渐变得清晰。MVP 的预后通常是良性的, 可以有严重的并发症, 最常见的是严重的二尖瓣返流, 若不能得到及时诊断及恰当治疗, 可导致过早死亡。

二尖瓣黏液样变性是 MVP 最常见的病理生理基础, 是需要手术的严重二尖瓣返流最常见的原因。目前研究对 MVP 发病和进展的细胞分子和遗传机制了解有限。研究表明 MVP 存在常染色体显性遗传和 X 连锁遗传模式<sup>[3,4]</sup>。在多个家庭成员受累的家族中, 目前至少有三个独立的基因位点被确定与 MVP 有关, 分别位于染色体 16, 11, 13 上。X 染色体上一个位点被发现与一种罕见的 MVP 类型 (X 连锁黏液瓣膜萎缩症) 共同隔离。近年来, MVP 病因学方面的相关研究取得较多进展。本文就 MVP 的流行病学、自然史、病理组织学、细胞分子机制及遗传学方面进行综述。

## 1 流行病学及自然史

当前关于社区 MVP 的流行性调查主要基于弗雷明汉研究<sup>[1]</sup>。这项以人群为基础的研究回顾了 3 491 例受试者的超

声心动图检查结果。84 例受试者被确诊患有 MVP, 占研究人群的 2.4%。心力衰竭(心衰)、心房颤动(房颤)、脑血管疾病和晕厥等并发症, 在 MVP 和非 MVP 人群中发生率相似。MVP 患者发生二尖瓣返流的可能性更大。在南亚、欧洲、中国血统的加拿大人群中 MVP 的患病率相似<sup>[5]</sup>。长期随访观察 MVP 的病程较为复杂。一项由梅奥诊所进行的研究纳入 1989 年至 1998 年共 833 例无症状性 MVP 患者, 平均随访 5.4 年<sup>[6]</sup>。该队列人群 10 年总死亡率约为 19%, 10 年心血管死亡率为 9%。心血管死亡的主要预测因子包括中到重度的二尖瓣返流和左心室射血分数低于 50%。10 年心血管病发病率为 30%, 其预测因子包括年龄  $\geq 50$  岁, 左心房  $\geq 40$  mm, 二尖瓣返流, 连枷瓣叶, 基线存在房颤等。新发 MVP 的年龄变异较大<sup>[7]</sup>。MVP 患病率在儿童(0.3%)和年轻人(0.6%)中较低。除马凡综合征等遗传性结缔组织疾病外, MVP 在儿科相对少见, 其症状多在中年出现。MVP 多年无症状, 因此早期的临床异常情况不易被发现。在一些可以预期进行早期检测的人群, 比如医生或行政人员, 尽管每年进行体检, 但在中年才可能发现杂音。MVP 是一种主要影响中年人群的进行性疾病, 瓣膜功能改变发生较晚。

## 2 病理组织学和细胞分子机制

原发性 MVP, 尽管在病理学和组织学检查存在特征性的改变, 发生的机制仍不明确。瓣膜组织黏液样变性为 MVP 特征性病理学改变: 瓣叶和腱索明显扩大和增厚, 瓣叶覆盖腱索间隙, 瓣环扩张伴腱索的伸长和断裂。继发性 MVP, 疾病包括马方综合征、先天性结缔组织发育不全综合征, 成骨不全, 弹性假黄瘤等, 提示结构蛋白起源异常在 MVP 发展中发挥重要作用。

### 2.1 正常组织学及病理改变

二尖瓣在组织学上分三层, 心房层、中层(松质层)、心室层(纤维层)。心房层主要包含弹力纤维, 影响瓣叶的弹性。中层是富含结构蛋白和蛋白聚糖的海绵弹性蛋白网络。中层可以抵抗外层之间的挤压, 增加瓣叶灵活性, 并抑制瓣膜关闭造成的振动。心室层是瓣叶中最厚的一部分, 主要由胶原纤维组织组成。心室层为瓣膜提供抗张力强度。瓣叶主要由表层的内皮细胞和内在的间质细胞组成。瓣叶中的间质细胞是胶原蛋白合成和降解的始动因素。静止的间质细胞能合成和降解基质酶, 包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如: 胶原酶和明胶酶等。静止的间质细胞维持着基质蛋白的合成和降解, 这保证了瓣叶的正常功能<sup>[8]</sup>。

瓣膜组织黏液样变性具有一些特点, 包括瓣膜中层膨胀(由蛋白聚糖的堆积造成)、瓣叶胶原蛋白结构改变和腱索结构异常<sup>[9]</sup>。黏液样变性疾病中, 中层可见蛋白聚糖的聚集, 向腱索和纤维层延伸, 并且胶原染色减少。心室层蛋白聚糖的堆积可能会干扰瓣膜的抗张力强度。在 MVP 中, 瓣膜中层出现间质细胞的增加, 而增加的间质细胞具有活化的肌成纤维细胞特性。活化的肌成纤维细胞导致各种蛋白水解酶的浓度增加, 包括 MMPs, 导致细胞中降解胶原蛋白和弹性蛋白的速度超过合成的速度<sup>[10]</sup>。黏液样变性组织生化学异常的改变程度在腱索比瓣叶更严重<sup>[11]</sup>。黏液样变性的腱索较瓣叶有更多的水分和蛋白聚糖的堆积。腱索断裂是 MVP 中常见的一种病理改变<sup>[12]</sup>, 尽管解剖发现 MVP 中腱索的厚度和

伸展性均增加, 但腱索抗张力强度严重受损。黏液变瓣叶和腱索在力学水平出现的异常, 或许能解释 MVP 的部分病理生理学改变。

MVP 存在明显的临床异质性。Chambers 等<sup>[13]</sup>根据外科手术表现将黏液样变性二尖瓣病变分为两型: Barlow 病和弹力纤维缺失病变。Barlow 病多为青中年伴随较长时间的心脏杂音病史, 以广泛黏液样变、多节段脱垂、瓣环严重扩张、腱索延长(较少断裂)为特征。弹力纤维缺失病变, 患者多为年长者伴较短临床病史, 以结缔组织缺失、黏液样变性局限于单一节段、瓣环中度扩张、腱索轻度延长为特征。两种病变的报道不同之处是瓣叶冗长和基质沉积的程度。随着时间推移, 两种类型均逐渐发展为进行性返流, 表明这两种类型的呈现可能为连续相同的潜在细胞紊乱。两种类型的病变是否能代表两种不同病理组织特点或两种不同的遗传学背景仍然不明确。

### 2.2 细胞分子机制

通过对正常心脏瓣膜发育的理解, 一些关于 MVP 中信号通路异常的信息被采集。心房与心室之间从房室管逐渐形成房室瓣, 主要与心内膜中间质细胞、细胞外基质增生形成心内膜垫有关<sup>[14]</sup>。在 MVP 进展的不同信号通路中, 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )上调可能是一个关键的环节。在动物模型和人类体外实验中, TGF- $\beta$  被证实可以激动间质细胞向一个病态的合成表型转变<sup>[15,16]</sup>。心内膜垫中内皮细胞-间质细胞化在瓣膜纤维化过程中起到重要作用。细胞外基质的改变在 MVP 腱索断裂的发病机制中也至关重要。Tenomodulin 是一种抗血管生长分子, 主要在心肌腱索、肌腱、韧带等缺乏血管的结缔组织中表达, 对上述组织的发生与成熟具有重要作用。研究显示, 在腱索断裂区域中未检测到 tenomodulin。CD11b<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> 炎性细胞的增多和部分 MMPs 表达的增加与 tenomodulin 下调有关<sup>[17]</sup>。细丝蛋白属于高分子质量肌动蛋白结合蛋白, 具有信号转导功能<sup>[18]</sup>。细丝蛋白组有三个成员, 即细丝蛋白 A(filamin A, FLNa)、细丝蛋白 B、细丝蛋白 C。FLNa 可能是瓣膜疾病发展中信号传导通路的功能中心。基因突变导致一种酪氨酸磷酸酶与 FLNa 基因的相互作用减弱可能与 FLNa 基因相关的 X 连锁黏液瓣膜萎缩症有关<sup>[19]</sup>。Derynck 等研究发现, FLNa 与 TGF- $\beta$  下游受体相互作用, 通过 TGF- $\beta$  信号传导通路, 参与调节心脏瓣膜黏液样变性的发展。心脏黏液瓣膜萎缩症的一个潜在机制可能涉及不稳定的 FLNa-TGF- $\beta$  下游受体与失调的内皮细胞-间质细胞化导致 TGF- $\beta$  上调有关<sup>[20]</sup>。

## 3 遗传学

黏液样变性二尖瓣疾病表现为不同外显率的常染色体显性遗传, 受年龄和性别影响。MVP 的黏液样变性通常具有家族性, 但在同一个家族中的病变严重程度差异很大。多项研究表明在有瓣叶增厚家族史的患者中, MVP 的临床表现存在显著异质性<sup>[4]</sup>。在多个家庭成员受累的家庭中, 至少有 3 个独立的基因位点被确定与 MVP 相关<sup>[5]</sup>。包括黏液样 MVP1 型(myxomatous mitral valve prolapse 1, MMVP1), 位于染色体 16p11.2-p12.1; 黏液样 MVP2 型(myxomatous mitral valve prolapse 2, MMVP2), 位于染色体 11p15.4; 黏液样 MVP3 型(myxomatous mitral valve prolapse 3, MMVP3), 位于染色体

13q31.3-q32.1。X 染色体上 Xq28 被发现与一种罕见的 MVP 类型(X 连锁黏液瓣膜萎缩症)共同隔离。

1999 年,第一个 MVP 的基因位点(MMVP1)被定位到染色体 16p11.2-p12.1,并以常染色体显性遗传方式为特征。遗传连锁研究取得的最大多点优势记分法(log odds score, LOD)评分为 5.45 和 5.68。单体型分析证明,包含位点的 5 cm 的染色体区域出现在所有受影响的受试者。2003 年, Freed 等在染色体 11p15.4 发现第二个位点(MMVP2)。多点参数分析显示最大 LOD 评分为 3.12,多点非参数分析证实了这一发现。单体型分析定位了包含位点的 4.3 cm 染色体区域,同时证实了这种疾病的遗传异质性。2015 年,在 MMVP2 位点, Durst 等<sup>[21]</sup>发现 dachsous 人类同系物蛋白 1 (protein dachsous homolog 1, DCHS1)基因的突变可以导致 MVP。该研究强调一个由 DCHS1 介导的细胞迁移和模式缺陷促成疾病发病机理的 MVP 模型。2005 年, MVP 的第三个基因位点(MMVP3)被定位到染色体 13q31.3-q32.1,最大 LOD 评分为 3.17,非参数连锁评分峰值为 18.41。具有二尖瓣形态学改变但未达到诊断标准的 6 个相关受试者中,5 名受试者包含所有或部分与 MVP 相关的单体型。这种异常前期结合在 11 号染色体中也被发现。这样的发现可能有助于早期识别基因携带者。30 年前,一种罕见的 MVP 类型(X 连锁黏液瓣膜萎缩症)被发现,它的特点是瓣膜黏液样变性。X 连锁黏液瓣膜萎缩症基因位点被定位到染色体 Xq28,最大 LOD 评分为 6.57。Kyndt 等的进一步研究将该基因位点定位到 Xq28 中 2.5Mb 的区域,并确定 FLNa 基因是第 1 个与非综合征型黏液瓣膜萎缩症相关的基因。而对 FLNa 基因的分析确定了四个 FLNa 基因突变:三个错义突变(P637Q, G288R, V711D)和 1944 碱基对在读码框架中被删除<sup>[22]</sup>。

识别参与 MVP 发展的基因很重要,因为这种疾病可能在未来并发严重心脏事件。一个有待检测的假设是在易感个体进行早期干预能够预防 MVP 发展到临床严重阶段。手术标本的体外研究发现药物可以预防 MVP 的黏液样变性。血管紧张素 II 受体拮抗剂导致 TGF- $\beta$  信号衰减可能代表着一种能调节 MVP 病理进展的理论策略。这也对基于基因发现的治疗进展提供了巨大的希望<sup>[16]</sup>。

总之, MVP 是一种常见的临床疾病,是需要外科手术的最常见瓣膜病理类型。MVP 多个常染色体显性位点和一种罕见 X 连锁形式已经被发现。本文基于目前的病理组织学、细胞分子机制及遗传学的动态相互作用的知识,提出了一个统一解释 MVP 发病机制的理论。特定遗传标记的识别将有利于 MVP 的早期临床检测。遗传标记可以用来预测疾病的进展和识别潜在威胁生命的 MVP 并发症。然而,关于 MVP 常染色体显性遗传的具体致病基因、突变相关的功能学改变、如何进行早期干预等许多问题仍未得到解答,未来的研究需要解决这些重要问题。

## 参考文献

- [1] Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1-7.
- [2] Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 277-292.
- [3] Levine RA, Hagège AA, Judge DP, et al. Mitral valve disease-

morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 689-710.

- [4] Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Familial clustering of mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2015, 131: 263-268.
- [5] Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*, 2014, 129: 2158-2170.
- [6] Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. The evolution of mitral valve prolapse: Insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2016, 133: 1688-1695.
- [7] 徐方杰, 周睿, 陈佩莉, 等. 人工腱索加二尖瓣成形环治疗非风湿性二尖瓣关闭不全. *中国循环杂志*, 2008, 23: 211-213.
- [8] Shapero K, Wylie-Sears J, Levine RA, et al. Reciprocal interactions between mitral valve endothelial and interstitial cells reduce endothelial-to-mesenchymal transition and myofibroblastic activation. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 80: 175-185.
- [9] Richards JM, Farrar EJ, Kornreich BG, et al. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *J Vet Cardiol*, 2012, 14: 47-58.
- [10] Salhiyyah K, Yacoub MH, Chester AH. Cellular mechanisms in mitral valve disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4: 702-709.
- [11] Connell PS, Azimuddin AF, Kim SE, et al. Regurgitation hemodynamics alone cause mitral valve remodeling characteristic of clinical disease states in vitro. *Ann Biomed Eng*, 2015, 7: 1-14.
- [12] 梅举, 姜兆磊, 丁芳宝, 等. 改良人工腱索联合瓣环成形术在二尖瓣脱垂修复中的应用及远期随访结果. *中国循环杂志*, 2015, 30: 94.
- [13] Chambers J, Ray S, Prendergast B, et al. Standards for heart valve surgery in a 'Heart Valve Centre of Excellence'. *Open Heart*, 2015, 2: 1-5.
- [14] Horne TE, VandeKopple M, Sauls K, et al. Dynamic Heterogeneity of the heart valve interstitial cell population in mitral valve health and disease. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2015, 2: 214-232.
- [15] Waxman AS, Kornreich BG, Gould RA, et al. Interactions between TGF $\beta$ 1 and cyclic strain in modulation of myofibroblastic differentiation of canine mitral valve interstitial cells in 3D culture. *J Vet Cardiol*, 2012, 14: 211-221.
- [16] Geirsson A, Singh M, Ali R, et al. Modulation of transforming growth factor- $\beta$  signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*, 2012, 126: S189-S197.
- [17] Alberton P, Dex S, Popov C, et al. Loss of tenomodulin results in reduced self-renewal and augmented senescence of tendon stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev*, 2014, 24: 597-609.
- [18] Nakamura F, Stossel TP, Hartwig JH. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adhes Migr*, 2011, 5: 160-169.
- [19] Duval D, Labbé P, Bureau L, et al. MVP-associated filamin A mutations affect flnA-PTPN12 (PTP-PEST) interactions. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2015, 2: 233-247.
- [20] Hagler MA, Hadley TM, Zhang H, et al. TGF- $\beta$  signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves. *Cardiovasc Res*, 2013, 99: 175-184.
- [21] Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*, 2015, 525: 109-113.
- [22] Oda H, Sato T, Kunishima S, et al. Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. *Eur J Hum Genet*, 2015, 24: 408-414.

(收稿日期: 2016-04-13)

(编辑: 梅平)