

# Genetics of Valvular Heart Disease

Jie Liu<sup>1</sup>, Renping Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Health Checkup Center of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 17866638660@163.com

Received: Jan. 15<sup>th</sup>, 2018; accepted: Jan. 30<sup>th</sup>, 2018; published: Feb. 8<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Valvular heart disease is associated with significant morbidity and mortality, and is often caused by congenital malformations resulting in abnormal cardiac valve structure and function, resulting in stenosis or insufficiency of the valve. However, the prevalence of valvular heart disease in adults is increasing, not only because of the growing aging, but also because of the improvement of medical and surgical care for children with congenital heart valve defects. The success of genomics project and the great progress of genetic technology, and our increasing understanding of cardiac valve development have led to the discovery of many genetic factors of heart valve disease. These findings use a variety of methods, including familial valvular disease examination and genome wide association studies to investigate sporadic cases. This review will discuss these findings and their significance in the treatment of valvular heart disease.

## Keywords

Heart Valve, Heart Valve Development, Genetics, Valvular Heart Disease

---

# 心脏瓣膜病遗传学

刘 洁<sup>1</sup>, 王仁萍<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院健康查体中心, 山东 青岛

Email: 17866638660@163.com

收稿日期: 2018年1月15日; 录用日期: 2018年1月30日; 发布日期: 2018年2月8日

---

## 摘 要

心脏瓣膜病伴有显著的发病率和死亡率, 并且常是由于先天性畸形引起心脏瓣膜结构和功能异常, 导致

文章引用: 刘洁, 王仁萍. 心脏瓣膜病遗传学[J]. 临床医学进展, 2018, 8(1): 22-27.

DOI: 10.12677/acm.2018.81004

瓣口狭窄或关闭不全所致的。然而, 成年人心脏瓣膜患病率日益增加, 不仅是因为老龄化日益严重, 而且还因为先天性心脏瓣膜缺陷儿童的医疗和外科护理的改善。人类基因组计划的成功和遗传技术的重大进展, 加上我们对心脏瓣膜发育的了解越来越多, 导致人们发现许多心脏瓣膜疾病的遗传因素。这些发现使用各种方法, 包括家族性瓣膜病的检查和全基因组关联研究, 以调查散发病例。本综述将讨论这些发现及其在瓣膜性心脏病治疗中的意义。

## 关键词

心脏瓣膜, 心脏瓣膜发育, 遗传学, 瓣膜性心脏病

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

心脏瓣膜病(VHD), 包括先天性和后天性两种形式, 主动脉瓣狭是最常见的先天性心脏瓣膜病, 后天性心脏瓣膜病以钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)最常见[1], 导致显著的发病率和死亡率。在过去的几十年里, 由于抗生素的广泛应用, 风湿性心脏病引起的心脏瓣膜病减少, 随着人口寿命的增加, 钙化型(或退化性心脏瓣膜病)的发病率显著增[2]。先天性瓣膜缺陷的发生率保持相对稳定, 占有先天性心脏病(CHD)的 10%, 50%以上先天性心脏病的患者可以被发现[3] [4]。不论什么病因引起的心脏瓣膜病, 因为生物瓣膜的耐久性差, 需要经常更换以及机械瓣膜要求抗凝治疗[5], 因此只有严重的功能障碍的心脏瓣膜病患者才进行机械或生物瓣膜置换手术。随着人们对人类基因组测序的研究的深入及对心脏瓣膜发育机制的了解不断增加, 先天性心脏瓣膜畸形的遗传病因将不断被证实。

这篇综述重点是先天性心脏瓣膜畸形的遗传因素, 包括心脏瓣膜发育的简要概述。心脏瓣膜最常见的 4 种瓣膜先天性畸形分别是二叶式主动脉瓣、二尖瓣脱垂, 肺动脉瓣狭窄, 和三尖瓣的埃布斯坦综合征。对于这些病变, 已经发现了它们的遗传基础, 人类遗传基因突变的病因仍在探索中。此外, 这篇综述还将讨论最近模仿人类疾病表型的突变小鼠模型, 因为这些模型提供了与疾病发病相关的进一步的遗传联系。

## 2. 心脏瓣膜的发育

心脏瓣膜的发育是一个复杂的过程, 涉及到多种细胞谱系和细胞过程的相互作用, 这些过程都受到多种遗传程序的严格控制[6]。房室瓣(AV)的形成先于半月瓣的发育, 都是从流出道(OFT)和 AV 区线性心脏管壁内形成的膨胀(称为心内膜垫)开始, 心内膜垫是由连接心房和心室的房室管的背壁、突腹壁所生成的心内膜起, 它与心房、心室间的中隔形成及房室瓣的形成有关。房室瓣转化为成熟的二尖瓣和三尖瓣, 而流出道垫将继续转化形成主动脉瓣和肺动脉瓣。

在人类胚胎期(E)31-E35, 心内膜垫形成是明显的[7]并开始从内皮到间充质转化(EMT)。该过程由心内膜细胞和相邻心肌发出的信号启动, 信号促进心内膜细胞失去细胞-细胞接触并经历转化、迁移到正在形成的富含透明质酸的基质中。由此产生的间充质细胞群有助于祖细胞池, 将产生成熟的瓣膜结构。先前的研究已经显示, 对于 EMT 需要 Tgf- $\beta$  家族的成员, 并且来自心肌的 BMP2 的分泌与内皮衍生的 Tgf- $\beta$  协同作用以增强间充质细胞形成[8]。除了这些生长因子之外, Notch 和 Ras 信号通路也与 AVC 和 OFT

的心内膜垫发展有关[9]。在 EMT 的活跃阶段之后, AV 区域内的新转化的间充质细胞继续增殖, 导致内质垫扩张并延伸到瓣原基。膨胀的心内膜垫将普通的房室管分开, 首先是上下内心垫的生长, 然后是两个侧垫的生长。最后, 上下衬垫融合 AV 管被分成左右 AV 阀孔。除了内皮细胞外, 有证据表明来自心外膜的细胞填充瓣膜原基的壁垫和顶叶, 以及来自第二心脏场的衍生物的背侧间充质突起的细胞有助于房室分隔[10]。最终的形态发生的步骤, 导致形成的成熟的房室隔和瓣膜小叶的定义较少, 但涉及 NFAT 信号传导[11]。OFT 垫子的发展不仅涉及 EMT, 而且还需要来自迁移神经嵴细胞的群体(被称为心脏神经嵴(CNC)), 其来源于耳基板和第三体节之间的神经管。通过咽弓移植后, CNC 细胞填充主动脉囊。在主动脉囊中, 需要 CNC 细胞将共同的流出道(动脉干)正确地分隔成主动脉和肺动脉。CNC 细胞也有助于半月瓣小叶的发育和室间隔的优越方面。随着半月瓣的发育与 OFT 发展同步进行, CNC 细胞有助于形成躯干肿胀。每个肿胀的小隆起以及第三前体区域将生长在主动脉和肺动脉中形成瓣膜尖。个别瓣膜小叶在发育第 5 周和第 6 周时在人类胎儿中最初明显, 在 E13.5 左右在小鼠中明显。瓣膜原基将通过细化, 再成形和伸长的过程以及 ECM 的重塑而继续发展。这种情况发生在出生后的发育中, 直到瓣膜组织良好, 由分层的三层结构组成, 这些三层结构由有组织的 ECM 层构成, 其包含弹性蛋白, 其构成 AV 的心室和 OFT 的心房, 形成纤维的胶原蛋白纤维蛋白和蛋白多糖组成的海绵体[12]。

## 2.1. 二尖瓣主动脉瓣的遗传学

二尖瓣主动脉瓣(BAV)是最常见的瓣膜畸形, 占总人口的 1%至 2% [13]。超过 35%的受影响个体会发生严重的 BAV 并发症, 如主动脉瓣狭窄和返流, 感染性心内膜炎, 升主动脉瘤和解剖异常[14]。BAV 对所有其他 CHD 的健康负担最大。已知 BAV 过早钙化导致钙化性主动脉瓣膜病(CAVD), 这是导致主动脉瓣狭窄的第二常见原因。此外, BAV 易使受累个体发生主动脉瘤和感染性心内膜炎。BAV 具有很强的遗传成分, 家族聚集和计算遗传力的报道证明了这一点[15]。在过去几年中, 几种基因的突变已经与人类的 BAV 相关联, 并且已经鉴定了许多具有 BAV 的小鼠模型。已知 NOTCH1跨膜受体在高度保守的信号通路中起作用, 其在细胞命运和心血管发育过程中起重要作用[16]。有趣的是, NOTCH1 中的突变被发现与受影响的个体分离, 并且在另一个不相关的家族中对该基因的直接测序也显示与受主动脉瓣疾病影响的个体的突变的分离。在这项研究之后, NOTCH1 中的几个突变被发现与主动脉瓣疾病有关[17]。这些发现证实了 NOTCH1 单倍不足作为家族性主动脉瓣疾病亚群中的致病因子的证据。除了 NOTCH1 之外, 小鼠研究中涉及的基因中罕见的序列变异也与人 BAV 有关。GATA5 属于 GATA 转录因子家族, 并且这些因子中有几个与人类疾病有关。最近显示在小鼠中靶向缺失 GaTa5 导致部分渗透的 BAV 表型[18]。最近, 小鼠中的蛋白聚糖酶 Adamts5 的缺失也显示出导致 BAV。这个模型证明了 versican 和 Smad2 磷酸化不足引起二尖瓣主动脉和肺动脉瓣膜的能力[19]。Bmp 信号通路的另一个成员也与小鼠的 BAV 有牵连, 因为最近的研究还显示, 在 EMT 后阶段的心内膜垫间充质中, 活化素受体 I 型(Alk2)的组织特异性缺失导致 BAV [20]。需要对一氧化氮和 Bmp 信号通路进行额外的研究以确定这些发现是否将转化为人类 BAV 的遗传学。

## 2.2. 二尖瓣脱垂的遗传学

二尖瓣脱垂(MVP)是一种常见的瓣膜疾病, 影响一般人群约 2%~3% [21], 发生在心室收缩期间二尖瓣小叶发生异常鼓胀和移位时。二尖瓣是心脏左侧的双瓣房室瓣。它允许血液在舒张期从左心房流向左心室。MVP 使受影响的个体更容易发生二尖瓣返流, 充血性心力衰竭, 心律失常和感染性心内膜炎。在 MVP 中, 瓣叶中发生纤维粘液样变性, 导致它们变厚和变长, 因此无法正常发挥作用。这些增厚的小叶伴有腱索减弱或断裂, 在收缩期异常突出于左心房, 导致二尖瓣返流和心功能不全。正常的二尖瓣由

三层 ECM 结构组成: 纤维由拉伸的胶原纤维组成, 松质骨由胶原蛋白和蛋白多糖组成, 是由弹性纤维组成的具有伸展能力的心房肌。相反, 患病的粘液瘤瓣显示由过量蛋白多糖沉积引起的海绵体异常扩张, 这有助于“软”功能表型。这伴随着胶原纤维减少, 弹性蛋白片段化, 肌成纤维细胞活化和蛋白水解酶如基质金属蛋白酶(MMP)-1, 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-13 的过度表达, 一起导致瓣膜结缔组织的病理性重塑[22]。胶原蛋白是心脏 ECM 的主要成分之一[23]。在小鼠突变小鼠中胶原蛋白基因 ColVa1<sup>+/-</sup>和 ColXa1<sup>-/-</sup>的缺失概括了 EDS 表型, 并且还表现出具有紊乱的 ECM 的增厚的瓣膜[24]。尽管胶原基因家族代表了非综合征型 MVP 的令人兴奋的候选基因, 但人类基因研究并不支持这一点, 尽管研究已经确定了与染色体 11, 13 和 16 上的区域的连锁[25]。

### 2.3. 肺动脉瓣和三尖瓣病的遗传学

迄今为止, 唯一与人类非综合征性粘液瘤瓣膜病有关的基因是 Filamin (FLNA)。通过研究 X 连锁形式的瓣膜营养不良(主要影响多个家族的二尖瓣和主动脉瓣)的家系, FLNA 被鉴定为在非综合征型 MVP 中起作用[26]。FLNA 是一种普遍存在的细胞质磷蛋白, 在细胞骨架中具有结构性作用, 并与 ECM 结合的细胞表面整合素相互作用。FLNA 也已经显示通过其与 Smads 相关而影响 TGF- $\beta$  信号传导[27]。FLNA-null 小鼠表现出一系列心血管异常, 包括瓣膜缺损, OFT 分隔缺陷, 心房和室间隔缺损以及胚胎致死性[28]。FLNA 在整个发育期间的瓣膜的心内膜, 心外膜和间质细胞中表达, 并且小鼠细胞谱系研究已经证明内皮 FLNA 表达的丧失导致了二尖瓣粘液瘤。FLNA 的丧失导致收缩表型受损, 瓣叶的压缩和组织重塑失败。此外, FLNA 和血清素在胎儿阶段之间的直接相互作用已被证实, 这被认为是瓣膜重塑和瓣膜重建所需的重要时间点[27]。

三尖瓣异常很少见, 但家族性 Ebstein 异常已有报道[29]。三尖瓣的 Ebstein 异常的特征是三尖瓣向右移位到右心室, 并伴有不同程度的瓣膜功能障碍。尽管孤立性 Ebstein 异常的遗传基础仍然未知, 但最近的研究发现在编码  $\beta$ -肌球蛋白重链的 MYH7 突变中, Ebstein 异常与左室非致密性心肌病相关[30]。未来的工作需要确定 MYH7 在孤立 Ebstein 异常中的作用。

## 3. 结论与研究展望

遗传因素在人类心脏瓣膜病中的重要作用越来越明显。尽管只有少数基因突变被确定为致病因素, 但这些发现使得先天性瓣膜病和人类遗传学之间可以建立联系。小鼠模型也是非常重要的, 因为阐述人类疾病的能力将允许分子途径的分析。另外, 鼠模型可以阐明疾病机制, 并鉴定不同细胞类型在瓣膜发育和疾病进展中所起的作用。筛选整个外显子组/基因组的新基因技术的可用性和阵列比较基因组杂交以鉴定微妙的染色体缺失/重复应允许检测与人类瓣膜疾病有关的其他基因。但迄今为止, 尚不清楚为什么二尖瓣和主动脉瓣容易参与不同的病理过程, 进一步研究心脏瓣膜病与遗传、血流动力学因素和环境因素的相关性。

## 参考文献 (References)

- [1] Sathyamurthy, I. and Alex, S. (2015) Calcific Aortic Valve Disease: Is It Another Face of Atherosclerosis? *Indian Heart Journal*, **67**, 503-506. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.033>
- [2] Go, A.S., et al. (2013) Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **127**, e6-e245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
- [3] d'Arcy, J.L., et al. (2011) Valvular Heart Disease: The Next Cardiac Epidemic. *Heart*, **97**, 91-93. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.205096>
- [4] Hoffman, J.I. and Kaplan, S. (2002) The Incidence of Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 1890-900. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7)

- [5] Maganti, K., *et al.* (2010) Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, **85**, 483-500. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0706>
- [6] Lincoln, J. and Garg, V. (2014) Etiology of Valvular Heart Disease-Genetic and Developmental Origins. *Circulation Journal*, **78**, 1801-1807. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0510>
- [7] Combs, M.D. and Yutzey, K.E. (2009) Heart Valve Development: Regulatory Networks in Development and Disease. *Circulation Research*, **105**, 408-421. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.201566>
- [8] Sugi, Y., *et al.* (2004) Bone Morphogenetic Protein-2 Can Mediate Myocardial Regulation of Atrioventricular Cushion Mesenchymal Cell Formation in Mice. *Developmental Biology*, **269**, 505-518. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.045>
- [9] Yutzey, K.E., Colbert, M. and Robbins, J. (2005) Ras-Related Signaling Pathways in Valve Development: Ebb and Flow. *Physiology (Bethesda)*, **20**, 390-397. <https://doi.org/10.1152/physiol.00035.2005>
- [10] Briggs, L.E., *et al.* (2013) Expression of the BMP Receptor Alk3 in the Second Heart Field Is Essential for Development of the Dorsal Mesenchymal Protrusion and Atrioventricular Septation. *Circulation Research*, **112**, 1420-1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300821>
- [11] Wu, B., *et al.* (2011) Nfatc1 Coordinates Valve Endocardial Cell Lineage Development Required for Heart Valve Formation. *Circulation Research*, **109**, 183-192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.245035>
- [12] Negoro, H., *et al.* (2011) Regulation of Connexin 43 by Basic Fibroblast Growth Factor in the Bladder: Transcriptional and Behavioral Implications. *Journal of Urology*, **185**, 2398-2404. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.018>
- [13] Garg, V., *et al.* (2005) Mutations in *NOTCH1* Cause Aortic Valve Disease. *Nature*, **437**, 270-274. <https://doi.org/10.1038/nature03940>
- [14] Siu, S.C. and Silversides, C.K. (2010) Bicuspid Aortic Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2789-2800. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.068>
- [15] Della Corte, A., *et al.* (2014) Surgical Treatment of Bicuspid Aortic Valve Disease: Knowledge Gaps and Research Perspectives. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 1749-1757.
- [16] de la Pompa, J.L. and Epstein, J.A. (2012) Coordinating Tissue Interactions: Notch Signaling in Cardiac Development and Disease. *Developmental Cell*, **22**, 244-254. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.01.014>
- [17] Foffa, I., *et al.* (2013) Sequencing of *NOTCH1*, *GATA5*, *TGFBR1* and *TGFBR2* genes in Familial Cases of Bicuspid Aortic Valve. *BMC Medical Genetics*, **14**, 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-44>
- [18] Laforest, B., Andelfinger, G. and Nemer, M. (2011) Loss of Gata5 in Mice Leads to Bicuspid Aortic Valve. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2876-2887. <https://doi.org/10.1172/JCI44555>
- [19] Dupuis, L.E., *et al.* (2013) Insufficient Versican Cleavage and Smad2 Phosphorylation Results in Bicuspid Aortic and Pulmonary Valves. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **60**, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.03.010>
- [20] Thomas, P.S., *et al.* (2012) Deficient Signaling via Alk2 (Acvr1) Leads to Bicuspid Aortic Valve Development. *PLoS One*, **7**, e35539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035539>
- [21] Freed, L.A., *et al.* (1999) Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 1-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>
- [22] Gupta, V., *et al.* (2009) Abundance and Location of Proteoglycans and Hyaluronan within Normal and Myxomatous Mitral Valves. *Cardiovascular Pathology*, **18**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.05.001>
- [23] Ritelli, M., *et al.* (2013) Clinical and Molecular Characterization of 40 Patients with Classic Ehlers-Danlos Syndrome: Identification of 18 *COL5A1* and 2 *COL5A2* Novel Mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **8**, 58. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>
- [24] Lincoln, J., *et al.* (2006) ColVa1 and ColXIa1 Are Required for Myocardial Morphogenesis and Heart Valve Development. *Developmental Dynamics*, **235**, 3295-3305. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20980>
- [25] Disse, S., *et al.* (1999) Mapping of a First Locus for Autosomal Dominant Myxomatous Mitral-Valve Prolapse to Chromosome 16p11.2-p12.1. *The American Journal of Human Genetics*, **65**, 1242-1251. <https://doi.org/10.1086/302624>
- [26] Lardeux, A., *et al.* (2011) Filamin-A-Related Myxomatous Mitral Valve Dystrophy: Genetic, Echocardiographic and Functional Aspects. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **4**, 748-756. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9308-9>
- [27] Sauls, K., *et al.* (2012) Developmental Basis for Filamin-A-Associated Myxomatous Mitral Valve Disease. *Cardiovascular Research*, **96**, 109-119. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs238>
- [28] Feng, Y., *et al.* (2006) Filamin A (FLNA) Is Required for Cell-Cell Contact in Vascular Development and Cardiac

---

Morphogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 19836-19841.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0609628104>

- [29] Maragh, S., *et al.* (2011) Identification of RNA Binding Motif Proteins Essential for Cardiovascular Development. *BMC Developmental Biology*, **11**, 62. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-11-62>
- [30] Bettinelli, A.L., *et al.* (2013) Familial Ebstein Anomaly, Left Ventricular Hypertrabeculation, and Ventricular Septal Defect Associated with a *MYH7* Mutation. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, **161**, 3187-3190.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36182>

---

**Hans** 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)