

Loeys-Dietz 综合征的诊断及治疗进展

胡 隼¹(综述) 王春生^{2△}(审校)

(¹贵州省人民医院心外科 贵阳 550002; ²复旦大学附属中山医院心外科 上海 200032)

【摘要】 Loeys-Dietz 综合征(Loeys-Dietz syndrome, LDS)是一种罕见的常染色体显性遗传性结缔组织病,特征性表现为主动脉瘤、动脉迂曲、眼距增宽、悬雍垂/腭裂三联征。与马方综合征(Marfan syndrome, MFS)等累及主动脉的遗传性结缔组织病相比, LDS病情更为凶险,未经手术的患者平均寿命仅26岁。LDS的发病机制尚不清楚,知晓率低,患者预后差。本文拟对LDS的诊断及治疗进展进行综述,以提高知晓率,促进早期识别和诊断,从而指导患者规范化治疗并改善预后。

【关键词】 Loeys-Dietz 综合征(LDS); 遗传性主动脉疾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R543.1 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.020

Progress on the diagnosis and treatment of Loeys-Dietz syndrome

HU Kui¹, WANG Chun-sheng^{2△}

(¹Department of Cardiovascular Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China; ²Department of Cardiovascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a rare autosomal dominant connective tissue disorder characterized by the clinical triad of hypertelorism, bifid uvula/cleft palate and aortic/arterial aneurysms and tortuosity. Compared to MFS or other inheritable connective tissue disorder, LDS were more widespread arterial involvement and progressive vascular process. The average life expectancy of patients without surgery is only 26 years. However, little is known about the pathogenesis and underlying precise mechanisms. This review intends to discuss the progress on the diagnosis and treatment of LDS, in order to promote early identification and diagnosis as well as the standardized treatment so as to improve the long-term prognosis.

【Key words】 Loeys-Dietz syndrome (LDS); hereditary aortic disease; diagnosis; treatment

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82060094, 81860159, 81760329), the Guizhou Provincial Science and Technology Fund ([2021] Key Program 003, [2018]1099) and the Science and Technology Fund of Guizhou Provincial Health Commission (gzwjkj2020-1-105).

Loeys-Dietz 综合征(Loeys-Dietz syndrome, LDS)是一种罕见的常染色体显性遗传性结缔组织病^[1],目前尚无发病率的数据统计及相关报道。LDS病变累及心血管系统、骨骼系统、头面部及皮肤等;临床特征性表现为主动脉瘤、动脉迂曲、眼距

增宽、悬雍垂/腭裂三联征;主动脉瘤/夹层破裂是患者死亡的主要原因。LDS的临床表现与马方综合征(Marfan syndrome, MFS)有很多重叠之处,但又有自身的特点。与MFS相比, LDS的主动脉病变累及范围更为广泛,全身动脉均可累及;此外,

国家自然科学基金(82060094, 81860159, 81760329);贵州省科学技术基金([2021]重点003, [2018]1099);贵州省卫健委科学技术基金(gzwjkj2020-1-105)

[△]Corresponding author E-mail: wang.chunsheng@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-12-20 09:56:12 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20211216.1325.002.html>

LDS患者主动脉病变发病年龄早,病情进展更为迅速,发生主动脉夹层时主动脉的直径更小,因此LDS病情较MFS更为凶险。LDS的发病与TGF- β 信号通路的相关基因突变有关,但是其发病机制尚不清楚。临床医务人员目前对这一凶险疾病的认识不足则会导致患者不能得到早期确诊和足够的重视。本文拟对LDS的疾病分型,临床表现及规范化诊疗等进行综述。

疾病分型 在最初的报道中,LDS患者主要携带 *TGFBR1* 和 *TGFBR2* 两种基因突变,因此根据患者的临床表现将LDS分为两型:以头面部改变为主要体征的为I型(LDS1)以皮肤改变为主要体征的II型(LDS2)^[1]。后来的研究发现携带 *SMAD3* 和 *TGFB2* 基因突变的患者也出现LDS特征性表现,患者的主动脉病变与临床预后与之前报道的LDS类似^[2-5]。于是,Loeys等^[6]重新定义了LDS分型方法,根据携带的突变基因分为4型:LDS1(*TGFBR1*)、LDS2(*TGFBR2*)、LDS3(*SMAD3*)、LDS4(*TGFB2*)。这种新的分型方法在临床工作中更具指导意义,提醒接诊医师不应根据患者的系统表现来判断疾病的严重程度,而是对每一个诊断为LDS的患者均给予足够的重视和正确的指导及建议,因为系统表现很轻的患者主动脉的病变可能很严重。最近的研究发现,携带 *TGFB3* 突变的患者也会出现LDS特征性的临床表现,因此被纳入LDS的诊断,即LDS5(*TGFB3*);虽然最近的报道提示携带 *SMAD2* 突变的患者出现LDS相关的临床表现,建议将 *SMAD2* 加入到基因检测中,但是由于 *SMAD2* 突变的病例数相对较少,目前尚不足以对其临床表现进行分类和归纳,故暂未将 *SMAD2* 突变列为新的分类^[7-10]。随着研究的继续进行,将会有新的亚型被发现,从而扩大LDS的疾病谱。

临床表现 LDS的病变主要累及心血管系统、头面部、骨骼系统和皮肤^[1,11],其临床表现与MFS存在很多相似之处,在部分患者中甚至仅凭悬雍垂裂就应高度怀疑存在主动脉瘤或夹层的风险^[12-13]。

心血管系统 快速进展的主动脉瘤或夹层是LDS的最主要特征,也是影响患者寿命的最主要因素。LDS患者发生主动脉夹层破裂的年龄及发生夹层破裂时主动脉的直径均明显低于MFS等其他主动脉瘤综合征^[1,11,14-15]。头面部体征明显的LDS1/2型患者发生夹层破裂的风险明显增加,文

献报道最小的夹层破裂患儿仅3个月龄^[16]。LDS患者主动脉病变不局限于主动脉根部,而是累及整个主动脉,尤以主动脉的主要分支处及颅内动脉常见。LDS的另一个特有体征为动脉迂曲,主要发生于颈动脉系统及颅内动脉^[1,11,17]。LDS患者中先天性心脏病如二叶式主动脉瓣、房间隔缺损、动脉导管未闭的发生率也明显高于普通人群^[18-19]。LDS患者还常合并有二尖瓣反流^[2,19-20]及心房颤动;在无主动脉瓣狭窄及高血压的情况下出现左室向心性肥厚和左室收缩功能不全等^[17]。

骨骼系统 LDS患者骨骼系统的体征与MFS相似,特异性体征包括鸡胸/漏斗胸、脊柱侧弯、关节松弛、先天性马蹄足内翻畸形、颈椎畸形/不稳定等。蜘蛛指(趾)仅见于少数患者^[6]。由于LDS长骨的过度生长并不像MFS那样明显,因此像MFS患者中常出现的臂展大于身高、下半身长于上半身的情况并不多见。约1/3的患者同时出现拇指征和腕征。关节松弛常表现为先天性髋关节脱位或反复半脱位^[13]。也有患者出现关节活动度减低,如指屈曲。其余畸形包括踝内翻、扁平足、髌臼凸起、脊柱前移等^[1,11]。LDS3患者常出现关节炎,早期被称为动脉瘤-关节炎综合征,主要出现在远端肢体关节、膝关节、髋关节和脊柱^[2,19]。LDS患者可伴有椎间盘退行性变和半月板损伤,最早见于12岁患者^[2,19]。由于骨质合成不足,LDS患者发生骨质疏松和骨折的比例较高,且骨折后不易愈合^[21]。

头面部体征 LDS患者最典型的头面部体征包括眼距增宽及悬雍垂/腭裂,部分患者悬雍垂无明显分裂,仅表现为悬雍垂增宽。另外一个对患者影响最为明显的头面部体征是由颅缝早闭引起的头颅畸形,最常见的是由矢状缝早闭引起的长头畸形,其次是由冠状缝早闭引起短头畸形和额状缝早闭则引起三角头畸形。眼部特有体征为蓝色或灰暗色巩膜,斜视、弱视相对多见,近视较少见,视网膜脱落极少报道^[1,11]。其余头面部体征还包括颧骨扁平、回缩,颌下腺下颌下腺囊肿,牙釉质发育不良,咬合不正等^[1,22]。MFS患者中常见的晶状体异位LDS中较为罕见^[23-24],是鉴别LDS与MFS的重要体征。

皮肤改变 LDS患者皮肤的特征性改变包括皮肤松弛、变薄甚至呈透明状,皮下静脉清晰可见^[1];皮肤容易破损,且损伤后愈合不良伴广泛萎缩

性瘢痕^[25];还可见皮纹或面部粟粒疹^[26]。对于头面部体征不典型的患者,上述特征性皮肤改变是鉴别LDS与MFS及其他遗传性主动脉瘤综合征的重要依据。

LDS的诊断

诊断流程 目前尚无明确的LDS诊断标准,需综合考虑临床表现、家族史及基因检测的结果做出诊断。对于有如下特征的患者考虑LDS并进行基因检测以明确诊断^[6,9,27]:(1)典型的LDS三联征,主动瘤或动脉迂曲,眼距过宽,腭裂/悬雍垂裂;(2)早发的动脉瘤,伴有蜘蛛指(趾)、先天性指屈曲、足内翻、各型颅缝早闭、蓝色巩膜、皮肤菲薄伴萎缩性瘢痕、皮肤易破损、关节松弛以及二叶式主动脉瓣畸形、动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损等先天性心脏病;(3)散发的年轻先证者,伴有主动脉根部扩张或夹层;(4)具有常染色体显性遗传性胸主动脉瘤的家族史,尤其是早期出现主动脉/外周动脉夹层的家族史,主动脉疾病累及范围不仅局限于根部;(5)具有MFS样表型,有主动脉及骨骼特征但又达不到MFS诊断标准且无晶状体脱位或*FN1*基因突变筛查阴性^[5];(6)具有血管型Ehlers-Danlos综合征的特殊体征如皮肤菲薄伴萎缩性瘢痕、皮肤易破损、关节活动过度等,但Ⅲ型胶原生化检测正常和(或)*COL3A*基因检测正常。

诊断确立 先证者只要携带*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*及*SMAD2*基因中的一个杂合的致病突变再加上以下任一条,即可诊断为LDS^[6]:(1)主动脉根部扩张(主动脉根部Z值 ≥ 2.0)或A型夹层;(2)特殊的头面部、骨骼、皮肤和/或血管的体征。尤其应重视动脉迂曲,特别是颅内动脉和颈部动脉的迂曲,以及中到大的肌性动脉瘤或夹层。对于有LDS家族史的高危亲属,无论是否表现出明显的血管病变和特殊体征,经基因检测出致病突变即可诊断。

鉴别诊断 LDS患者主动脉病变累及范围广泛,病情进展迅速,发生夹层时主动脉直径较低,处理策略与其他相关疾病明显不同。早期识别并与相关疾病鉴别对及早采取有效的应对措施及实现个体化治疗具有重要意义。鉴别诊断主要依赖于基因检测结合特殊体征^[12,27]。

处理策略 LDS患者的病情复杂,涉及心血管系统、骨骼系统、神经系统、消化系统、皮肤等,因此

需要多学科协作处理。本文仅讨论心血管系统的处理策略。

严密随访 LDS患者主动脉病变病程进展迅速,年轻患者即使血压正常也会出现病情快速进展。因此,指南推荐对LDS患者进行严密的心血管随访:首次确诊时行全主动脉影像学检查并于6个月后复查,以确定是否存在主动脉扩张(I类,C级);此后应每年复查从头颅至盆腔的全身动脉MRA(I类,B级)^[28]。每两年进行一次全身血管成像及三维重建。对于体征明显的患儿,应从婴儿期开始影像学检查;对于无严重头面部和骨骼畸形的患儿,可考虑从2~3岁开始^[6]。B型夹层的患者应在发病后7~14天复查,以明确进展情况;之后于发病后1、3、6和12个月复查,此后每年复查^[6]。女性患者一般可耐受妊娠及分娩,但必须重视潜在风险,尽早开展较为密集的心血管及产科监测,产前检查应在具备心脏外科手术的综合性医院进行,如有必要可尽早行剖宫产术^[29-32]。

药物治疗 LDS的发病机制尚不清楚,药物治疗的经验主要来自MFS。文献报道 β 受体阻滞剂可减轻血流对主动脉壁的冲击力而具有控制马方小鼠主动脉扩张的作用^[33],而氯沙坦不仅可以控制MFS患者主动脉快速增宽,而且具有改善马方小鼠主动脉组织结构的作用^[33]。临床随机试验也证实了氯沙控制MFS患者主动脉扩张的作用^[34-36]。然而氯沙坦对LDS的作用可能与MFS存在差异^[37]。尽管目前临床上将氯沙坦作为LDS患者的预防性用药^[38],但是其安全性和有效性仍需进一步研究。

手术治疗

手术指征 LDS患者是否进行手术治疗需要综合考虑主动脉直径、病情进展速度、瓣膜功能、非心血管体征的严重程度、家族史和具体亚型等多种因素。文献报道,LDS1、LDS2和LDS3的患者在主动脉直径仅3.9~4.0 cm就发生了夹层^[1-2],LDS4患者也有在主动脉直径 < 5.0 cm时发生夹层的报道^[20]。考虑到LDS患者手术的安全性,预防性手术可取得较好的效果^[1,39]。因此,2010年美国主动脉疾病诊疗指南及2014年欧洲心脏病协会指南均建议对所有成年LDS患者[如TEE测定主动脉直径(内径)超过4.2 cm或CTA/MRA测定直径(外径)超过4.4 cm]考虑积极的手术干预(IIa类,C级)^[28,40]。

MacCarrick等^[6]推荐LDS1、LDS2、LDS3成年患者出现如下情况即考虑手术治疗:(1)主动脉根部内径 >4.0 cm或内径每年增加 >0.5 cm;(2)升主动脉或主动脉弓内径 >4.0 cm;(3)降主动脉内径 $4.5\sim 5.0$ cm或内径每年增加 >1.0 cm;(4)腹主动脉内径 $4.0\sim 4.5$ cm或内径每年增加 >1.0 cm。对于未成年患者,若主动脉内径增加过快(>0.5 cm/年)或头面部体征明显,或有主动脉直径快速增加的家族史则考虑早期手术;否则延迟手术至主动脉瓣环直径扩大到 $2.0\sim 2.2$ cm,以利于置换成人尺寸的人工血管;若患儿病情进展缓慢,头面部体征也不明显,则一直随访到主动脉直径为 4.0 cm再行手术可能更为合适。

进行手术前必须仔细鉴别LDS与血管型Ehlers-Danlos综合征,后者的手术死亡率高达45%,必须严格把握手术指征^[41]。

手术方式 由于病变范围常不局限于升主动脉,LDS患者常常需要同期行多部位手术^[42-46]。对于主动脉瓣未受累及的根部病变,保留瓣膜根部的重建手术是最佳方式,手术安全有效^[47]。对于胸或腹主动脉的病变,腔内修复时可能会因为锚定区的持续扩张及持续的假腔灌注而导致手术失败,应采用开放手术,尽量将受累动脉全部置换,吻合时尽量采用分支吻合^[48-49]。可考虑腔内修复的情况:一是紧急情况下先行腔内修复度过危险期,待患者稳定后再行开放手术;二是病变的两端均已行人工血管置换,锚定区可以在两端的人工血管上^[50]。

术后管理

术后复查 主动脉根部手术后1年内每3~6个月复查心超,1年后每6个月复查心超。术后MRA/CTA的复查建议1年内每6个月进行1次,1年后每年1次,每两年进行1次全身血管检查。

术后用药 术后严格控制血压,首选 β -受体阻滞剂氯沙坦,避免使用强心剂和缩血管药物。

生活指导 LDS患者可承受中等强度体力活动,尽量避免静力负重训练、竞技性项目及对抗性体育运动。

遗传咨询 LDS是一种常染色体显性遗传性疾病,约四分之一先证者具有家族遗传背景,而四分之三的患者为新发突变。如果父母中一个患病,则每个孩子均有50%的可能性发生遗传突变进而发病。如果一对健康父母的一个孩子出现一个明

显的新发突变,则下一个孩子因出现生殖腺嵌合体而发生LDS的概率 $\leq 1\%$ ^[1]。若先证者已明确检出有TGFBR1、TGFBR2、SMAD3、TGFB2、SMAD2及TGFB3基因突变,则有必要对其家庭成员进行基因检测,一旦有阳性发现,应启动LDS疑似诊断的评估并采取相应措施^[13]。

结语 LDS主动脉病变进展迅速,预后较差,目前缺乏疗效确切的治疗药物,手术是唯一的治疗方法。然而,由于LDS的知晓率较低,很多患者没有得到及时明确诊断并进行规律随访,极易导致主动脉夹层等严重不良事件的发生。随着基因检测技术的推广和普及,更多患者得到明确诊断,更重要的是,对先证者家系成员筛查之后及早发现那些临床表现不显著的患者,从而进行规律随访和及时手术干预,进一步提高患者的综合诊疗水平。

作者贡献声明 胡旭 论文撰写和修订。王春生 论文构思和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BART LL, ULRIKE S, TAMMY H, *et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(8): 788-798.
- [2] DE LAAR IMBHVAN, OLDENBURG RA, PALS G, *et al.* Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(2): 121-165.
- [3] 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[J]. *Circ Res*, 2011, 109(6): 680-686.
- [4] LINDSAY ME, SCHEPERS D, BOLAR NA, *et al.* Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 922-927.
- [5] TRAN-FADULU V, PANNU H, KIM DH, *et al.* Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(9): 607-613.
- [6] MACCARRICK G, BLACK RJH, BOWDIN S, *et al.* Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and

- management[J]. *Genet Med*, 2014, 16(8):576-587.
- [7] MICHA D, GUO DC, HILHORST-HOFSTEE Y, *et al.* SMAD2 mutations are associated with arterial aneurysms and dissections[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(12):1145-1149.
- [8] BERTOLI-AVELLA AM, GILLIS E, MORISAKI H, *et al.* Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13):1324-1336.
- [9] SCHEPERS D, TORTORA G, MORISAKI H, *et al.* A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(5):621-634.
- [10] CANNAERTS E, KEMPERS MJE, MAUGERI A, *et al.* Novel pathogenic SMAD2 variants in five families with arterial aneurysm and dissection: further delineation of the phenotype[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(4):220-227.
- [11] LOEYS BL, CHEN J, NEPTUNE ER, *et al.* A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFB1 or TGFB2[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(3):275-281.
- [12] BART L, LOEYS HCD. Loeys-Dietz Syndrome- GeneReviews®-NCBI Bookshelf[EB/OL]. [2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>.
- [13] VAN LAER L. Loeys-Dietz Syndrome.//HALPER J. Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases [M]. Dordrecht: Springer, 2014.
- [14] 王春生, 李军, 赖颢. Loeys-Dietz综合征与主动脉疾病[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(12):730-733.
- [15] 杨航, 罗明尧, 殷昆仑, 等. 7例中国 Loeys-Dietz综合征的案例报道[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(21):99.
- [16] MALHOTRA AWP. Loeys-Dietz syndrome [J]. *Pediatr Radiol*, 2009, 39:1015.
- [17] ECKMAN PM, HSICH E, RODRIGUEZ ER, *et al.* Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6):707-708.
- [18] HEMELRIJK CVAN, RENARD M, LOEYS B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2010, 25(6):546-551.
- [19] DE LAAR IMVAN, LINDE DVAN DER, OEI EH, *et al.* Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(1):47-57.
- [20] RENARD M, CALLEWAERT B, MALFAIT F, *et al.* Thoracic aortic-aneurysm and dissection in association with significant mitral valve disease caused by mutations in TGFB2[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(3):584-587.
- [21] KIRMANI S, TEBBEN PJ, LTEIF AN, *et al.* Germline TGF-beta receptor mutations and skeletal fragility: a report on two patients with Loeys-Dietz syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152(4):1016-1019.
- [22] BRADLEY TJ, BOWDIN SC, MOREL CF, *et al.* The expanding clinical spectrum of extracardiovascular and cardiovascular manifestations of heritable thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(1):86-99.
- [23] BUSCH C, VOITL R, GOERGEN B, *et al.* Ocular findings in Loeys-Dietz syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(8):1036-1040.
- [24] BRAVERMAN AC, BLINDER KJ, KHANNA S, *et al.* Ectopia lentis in Loeys-Dietz syndrome type 4 [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(8):1957-1959.
- [25] ARSLAN-KIRCHNER M, EPPLER JT, FAIVRE L, *et al.* Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFB1/2) and related phenotypes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(10):doi: 10.1038/ejhg.2011.68.
- [26] LLOYD BM, BRAVERMAN AC, ANADKAT MJ. Multiple facial milia in patients with Loeys-Dietz syndrome [J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(2):223-226.
- [27] MEESTER J, VERSTRAETEN A, SCHEPERS D, *et al.* Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(6):582-594.
- [28] 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 [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76(2):E43-E86.
- [29] GUTMAN G, BARIS HN, HIRSCH R, *et al.* Loeys-Dietz syndrome in pregnancy: a case description and report of a novel mutation[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(1):35-37.
- [30] CAULDWELL M, PATEL RR, UEBING A, *et al.* Loeys Dietz Syndrome and pregnancy: a case report with literature review and a proposed focused management protocol[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214:492-493.
- [31] FRISE CJ, PITCHER A, MACKILLOP L. Loeys-Dietz syndrome and pregnancy: The first ten years [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226:21-25.

- [32] RUSSO ML, SUKHAVASI N, MATHUR V, *et al.* Obstetric management of Loeys-Dietz syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(6):1080-1084.
- [33] HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM, *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Science*, 2006, 312(5770): 117-121.
- [34] BROOKE BS, HABASHI JP, JUDGE DP, *et al.* Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26): 2787-2795.
- [35] MOBERG K, DE NOBELE S, DEVOS D, *et al.* The Ghent Marfan Trial--a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with beta-blockers[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3):354-358.
- [36] PITCHER A, EMBERSON J, LACRO RV, *et al.* Design and rationale of a prospective, collaborative meta-analysis of all randomized controlled trials of angiotensin receptor antagonists in Marfan syndrome, based on individual patient data; a report from the Marfan Treatment Trialists' Collaboration[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5):605-612.
- [37] SANDOR GG, ALGHAMDI MH, RAFFIN LA, *et al.* A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan *vs.* atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179:470-475.
- [38] YETMAN AT, BEROUKHIM RS, IVY DD, *et al.* Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(5):e1199-e1202.
- [39] PATEL ND, CRAWFORD T, MAGRUDER JT, *et al.* Cardiovascular operations for Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term results [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(2):406-412.
- [40] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41):2873-2926.
- [41] BYERS PH, BELMONT J, BLACK J, *et al.* Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2017, 175(1):40-47.
- [42] WILLIAMS JA, LOEYS BL, NWAKANMA LU, *et al.* Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(2): S757-S763.
- [43] LEMAIRE SA, PANNU H, TRAN-FADULU V, *et al.* Severe aortic and arterial aneurysms associated with a TGFBR2 mutation [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(3):167-171.
- [44] STEPHENSON MA, VLACHAKIS I, VALENTI D. Bilateral popliteal artery aneurysms in a young man with Loeys-Dietz syndrome [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(2): 486-488.
- [45] AUGOUSTIDES JG, PLAPPERT T, BAVARIA JE. Aortic decision-making in the Loeys-Dietz syndrome: aortic root aneurysm and a normal-caliber ascending aorta and aortic arch[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(2):502-503.
- [46] WILLIAMS JA, HANNA JM, SHAH AA, *et al.* Adult surgical experience with Loeys-Dietz syndrome [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4):1275-1281.
- [47] AHMED EM, VISAN AC, STUART G, *et al.* Aortic root and hemiarch replacement in a patient with Loeys-Dietz and hypoplastic left heart syndromes [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(2):346-347.
- [48] WILLIAMS ML, WECHSLER SB, HUGHES GC. Two-stage total aortic replacement for Loeys-Dietz syndrome [J]. *J Card Surg*, 2010, 25(2):223-224.
- [49] WILLIAMS JB, MCCANN RL, HUGHES GC. Total aortic replacement in Loeys-Dietz syndrome [J]. *J Card Surg*, 2011, 26(3):304-308.
- [50] NERI E, TOMMASINO G, TUCCI E, *et al.* A complex thoracoabdominal aneurysm in a Loeys-Dietz patient: an open, hybrid, anatomic repair[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(6):E88-E90.

(收稿日期:2020-12-07; 编辑:王蔚)