

二叶式主动脉瓣畸形大动物模型的建立



杨泉林¹, 刘欢², 单艳³, 朱黎鸣², 孙晓宁², 杨晔², 王文硕², 魏来², 王春生²

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院 心外科 (福建厦门 361015)

2. 复旦大学附属中山医院 心外科 (上海 200032)

3. 复旦大学附属中山医院 影像医学科 (上海 200032)

【摘要】 目的 探讨建立猪的“功能性”二叶式主动脉瓣畸形动物模型的可行性, 并观察其对主动脉内壁面切应力的影响。方法 选择体重 50 ~ 55 kg 的普通级上海白猪 4 头。采用全身麻醉体外循环下经主动脉横切口入路, 6-0 聚丙烯缝线连续缝合左右冠瓣对合缘造成二瓣化形态。术后通过超声心动图观察主动脉瓣形态及主动脉瓣口血流动力学变化, 通过 4D-Flow 磁共振成像观察其对主动脉内壁面切应力的影响。结果 共制备出猪“功能性”二叶式主动脉瓣畸形模型 4 个, 成功率 100.0%, 超声心动图提示主动脉瓣口的血流速度较术前显著增快 (0.96 m/s vs. 1.80 m/s)。4D-Flow 磁共振成像显示动物模型主动脉内局部异常增高的壁面切应力及血流速度。模式动物术后升主动脉内最大壁面切应力 > 1.36 Pa, 血流最大流速 > 1.4 m/s。结论 制备猪的“功能性”二叶式主动脉瓣畸形动物模型可行性强, 科学可靠, 可用于评估二叶式主动脉瓣畸形的病理生理变化相关研究。

【关键词】 二叶式主动脉瓣畸形; 二叶式主动脉病; 动物模型; 壁面切应力

Establishment of large animal model of bicuspid aortic valve

YANG Quanlin¹, LIU Huan², SHAN Yan³, ZHU liming², SUN Xiaoning², YANG Ye², WANG Wenshuo², WEI Lai², WANG Chunsheng²

1. Department of Cardiac Surgery, Zhongshan-Xiamen Hospital, Fudan University, Xiamen, 361015, Fujian, P. R. China

2. Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, P. R. China

3. Department of Medical Imaging, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, P. R. China

Corresponding author: LIU Huan, Email: liu.huan@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To discuss the feasibility of establishment of animal model of "functional" bicuspid aortic valve with swine and observe its effect on the wall shear stress inside the aorta. **Methods** Four common Shanghai White Swine with body weight between 50 kg to 55 kg were selected. Under general anesthesia and cardiopulmonary bypass, the aortic transverse incision approach was used, continuous suture with 6-0 polypropylene to align the left and right coronary valve leaflets to create a bicuspid valve morphology. After the operation, echocardiography was used to observe the aortic valve morphology and the hemodynamic changes of the aortic valve orifice. The effect on the wall shear stress inside the aorta was studied with 4D-Flow magnetic resonance imaging (MRI). **Results** A total of 4 swine "functional" bicuspid aortic valve models were established, with a success rate of 100.0%. Echocardiography showed that the blood flow velocity of the aortic valve orifice was faster than that before the operation (0.96 m/s vs. 1.80 m/s). 4D-Flow MRI showed abnormally increased wall shear stress and blood flow velocity in the aorta of the animal models. After the surgery, in model animals, the maximal wall shear stress inside the ascending aorta was greater than 1.36 Pa, and the maximum blood flow velocity was greater than 1.4 m/s. **Conclusion** Establishment of the animal model of "functional" bicuspid aortic valve in swine is feasible, scientific and reliable. It can be used in researches on evaluating the pathophysiological changes.

【Key words】 Bicuspid aortic valve; bicuspid aortopathy; animal model; wall shear stress

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (81801743); Shanghai Natural Science Foundation (19ZR1451000)

DOI: 10.7507/1007-4848.202202052

基金项目: 国家自然科学基金 (81801743); 上海市自然科学基金 (19ZR1451000)

通信作者: 刘欢, Email: liu.huan@zs-hospital.sh.cn

二叶式主动脉瓣畸形 (bicuspid aortic valve, BAV) 是最常见的先天性心血管疾病, 总体人群中的发病率高达 0.5%~2.0%, 男女比例约为 2:1^[1]。BAV 合并主动脉扩张时称为二叶式主动脉病 (bicuspid aortopathy, BA), 易发展为主动脉瘤、夹层和破裂, 导致严重并发症甚至猝死^[2]。超过一半的 BAV 患者需手术干预或密切随访升主动脉扩张, 因此 BAV 已成为重要的疾病负担^[3]。关于 BA 的发病机制, 长久以来一直存在遗传学和血流动力学假说的争论。近年来, 利用 4D-Flow 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术已经观察到 BA 患者中存在升主动脉内壁面切应力 (wall shear stress, WSS) 的增高^[4]。到底是遗传学上的内在因素还是瓣膜相关的局部血流动力学和切应力异常造成了主动脉扩张, 目前缺乏科学的论证^[5], 这种现状的部分原因是缺乏理想的模式动物将上述两种因素分开, 从而从单纯的某一角度进行实验研究。本研究通过外科手术缝合相邻瓣叶的方法构建猪的“功能性”BAV 模型, 使其仅具备 BAV 的形态学特点和血流动力学变化, 而没有遗传背景的改变。并通过 4D-Flow MRI 验证动物模型主动脉内局部异常增高的 WSS^[6-9]。该方法可以避免遗传因素的影响, 为下一步从纯粹的血流动力学角度探讨 BAV 患者 WSS 促进主动脉基质重构和扩张的作用机制提供平台。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择 2~3 月龄普通级上海白猪 4 头, 体重 50~55 kg, 雌雄不限。所选动物由上海市甲干生物科技有限公司提供, 动物生产许可证号 SCXK(沪)2020-0006, 经检验符合上海市实验动物质量合格标准。实验地点为银蛇(上海)医疗科技有限共公司, 实验动物使用许可证号 SYXK(沪)2017-0001。实验动物入选标准: 术前不合并有任何心脏疾病及解剖异常。

1.2 建立动物模型

1.2.1 术前准备 术前在饲养间观察 1 周, 饲养间每日冲洗 3~6 次, 每日多次喷洒消毒水, 期间进行灭虫处理。并行超声心动图检查确定实验动物主动脉瓣形态、大小、流速、跨瓣压差等, 排除不正常动物。必要时可于术前 1 周开始按体重的 0.6% 颈内静脉穿刺取血行血液储备, 采血后充分补充营养。

1.2.2 麻醉前准备 术前 12 h 禁食, 8 h 禁水。术前使用盐酸替来他明盐酸唑拉西泮(舒泰) 1 mL/10 kg 诱导麻醉, 待动物镇静后, 于耳缘静脉留置静

脉套管针。麻醉起效后(当出现肌肉紧张度下降、活动减少、角膜反射减退后停止给药), 温肥皂水清洗消毒, 于前胸、颈部、腹股沟区备皮后, 将实验动物四肢固定并仰卧位于手术台上, 连接心电监护仪, 右侧股动脉穿刺置管接有创血压监测, 必要时留置导尿管。通过动物尾部皮肤进行经皮血氧饱和度和监测。

1.2.3 麻醉和体外循环 行气管内插管, 调整插管深度合适后用绷带固定。调整呼吸机参数, 潮气量 8~10 mL/kg, 呼吸频率 15 次/min, 吸入氧浓度 50%, 吸呼比 1:2。麻醉维持采用麻醉机持续吸入 2%~4% (体积比) 异氟烷, 留置鼻温、肛温探头。术中使用肾上腺素和去甲肾上腺素维持血压、心率, 必要时使用利多卡因控制室性早搏。静脉注射肝素 3 mg/kg, 全身肝素化, 活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) >480 s 后插升主动脉、腔房管、冷灌注管建立体外循环, 降温至 30℃, 阻断升主动脉常规灌注停跳液 (Del Nido 液)。体外循环结束拔除静脉引流后以 4.5 mg/kg 鱼精蛋白中和肝素。术中接自体血回输装置。

1.3 手术

常规消毒, 铺巾, 经胸骨正中入路, 切开皮肤及皮下组织, 正中劈开胸骨, 倒 T 形切开心包, 提吊心包显露心脏, 充分暴露心脏及大血管组织。肝素化后分别在升主动脉近无名动脉及右心耳处用 4-0 聚丙烯缝线缝制荷包, 行主动脉弓部和右心耳插管建立体外循环。经升主动脉近端置入 Y 型灌注针, 全身降温后升主动脉阻断经 Y 针顺行性灌注停跳液。灌注完成后拔除 Y 型针, 在主动脉前壁切开升主动脉, 以 6-0 聚丙烯缝线连续缝合左右冠瓣对合缘, 造成二瓣化形态; 见图 1。关闭主动脉切口后排气开放升主动脉, 复温, 有心室颤动发生时立即使用电除颤复律, 同时恢复机械通气, 调整酸碱度和电解质情况, 逐步撤除体外循环, 拔除插管并常规止血关胸, 放置心包纵隔引流管后以钢丝缝合胸骨。

1.4 围术期管理

1.4.1 术后一般处理 术后密切监测生命体征, 待呼吸良好、体动反应剧烈后拔除气管插管, 面罩给氧 2~4 h 后返回饲养间, 置于不锈钢饲养笼内。维持室温在 25~28℃。术后及时给予镇静镇痛等对症处理。1 周内每天静脉滴注头孢曲松 2 g 预防感染治疗。每天以紫外线照射消毒房间。手术当天主要补充极化液, 视引流量、尿量控制液体出入。如引流液较多, 可给予羟乙基淀粉扩容。术后第 1 d 适当输液并给予流质(糖+少量盐水), 入量控制在

2 500 mL, 防止容量过多引起心力衰竭。术后第 2 d 给予半流质(大米煮粥+食盐菜泥), 并额外增加 1 个鸡蛋提高食欲, 补充营养。第 3 d 起基本可以进行饲料饲养。引流量 <100 mL/d 后可拔除引流管。

1.4.2 呼吸系统管理 猪由于咽喉部狭长, 气道分泌物较多, 容易造成气道梗阻。同时, 体外循环过程中引起的应激反应及全身炎症反应可造成肺组织损伤, 肺泡通透性增加, 手术出血及体外循环导致血液稀释, 胶体渗透压降低, 最终导致术后肺组织渗出增多。因此, 围术期呼吸道管理十分重要, 术中严密止血, 术后尽早拔除引流管, 必要时可通过及时输血、补充胶体和利尿等来提高胶体渗透压, 防止肺间质水肿。

1.4.3 循环系统管理 猪脂肪比重大, 有效循环容量较少, 因此对失血更敏感, 在建模过程中, 失血性休克是造成动物预后不良的重要因素。术中采用较大比例的胶体预充, 晶胶比 1.0 : 1.5 左右, 术后积极补充代血浆扩充血容量, 对减少肺及组织水肿有重要作用。据研究, 猪的血型较复杂, 共 15 种, 输血前行血型鉴定及交叉配血较困难, 但输血后大约 3 ~ 10 d 后出现抗体, 故初次输血大多安全。由于猪的自我修复能力较强, 失血后可促进骨髓造血功能, 因此亦可采用术前 1 周按体重 0.6% 采血备用, 术中自体血回输的方法, 对保证动物模型的顺利建立起关键性作用。若术后早期出血较多, 在保证引流液无菌的前提下, 可将引流液加入抗生素后回输入动物体内。

1.4.4 感染的防治及抗凝策略 围术期中各个环节加强无菌保护是预防术后感染, 保证实验动物术后存活的重要环节。主要措施有: (1) 术前单独饲养, 观察 1 周, 饲养间每日冲洗、多次喷洒消毒水, 对动物进行灭虫处理; (2) 手术前 1 d 手术间和饲养间使用紫外线照射消毒, 所有重复使用的手术器械术前均在 2% 戊二醛浸泡 10 h 以上; (3) 术前半小时内及术后 1 周内预防性使用抗生素, 静脉滴注足量抗生素预防感染。目前国内外尚无类似动物模型建立的报道, 术后是否进行抗凝无定论。有学者测得猪的国际标准化比值为 1.06 ± 0.19 , 考虑到对主动脉瓣进行缝合存在血栓形成的可能, 术后每日予阿司匹林 100 mg+华法林抗凝, 控制国际标准化比值在 1.5 ~ 2.0。

1.5 观察项目

1.5.1 超声心动图 选用 Sonosite M-Turbo 便携式彩色超声机, 超声探头为 P21x, 探头频率 4 ~ 8 MHz。实验动物术前及术后 2 周、3 个月在镇静下分别探查



图 1 连续缝合对合左右冠瓣瓣叶

主动脉瓣显露满意, 以 6-0 聚丙烯缝线连续缝合左右冠瓣造成猪的主动脉瓣二瓣化形态

左心室长轴、心尖部四腔心和主动脉根部短轴切面, 测量主动脉瓣口的血流速度、跨瓣压差及瓣口面积等。

1.5.2 4D-Flow MRI 术后 3 个月(此时主动脉瓣叶缝合处纤维化完成, 瓣叶融合的形态基本上已稳定)行 4D-Flow MRI 检查, 了解主动脉内 WSS 变化情况, 当升主动脉内收缩期出现 WSS 增高, 与正常值之差 >0.3 Pa, 确认建模成功。具体检查条件如下: 所有猪均在 3.0 T MRI (Ingenia CX, Philips Healthcare, Best, Netherlands) 上进行非增强胸主动脉 4D-Flow 序列扫描, 采用 32 通道体部线圈。应用心电门控及呼吸门控, 采集整个心动周期胸主动脉 4D-Flow 数据。扫描参数如下: 速率编码 200 cm/s, 时间分辨率 38 ~ 41 ms, 空间分辨率 $2.5 \times 2.5 \times 2.5$ mm³, 视野 $350 \times 250 \times 100$ mm³, 回波时间/重复时间=2.85/48.56 ms, 翻转角 7°。每次扫描时间约 8 ~ 12 min, 具体时间取决于猪的心率、呼吸模式和呼吸门控效率。采用 Vel-Wall 法计算 WSS, 该方法是通过图像识别来估计管壁位置并结合 PC-MRI 流速数据计算 WSS。扫描所得原始数据采用 cvi42 软件 (Version 5.13, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, AB, Canada) 进行重建和分析。

1.6 伦理审查

本研究已通过复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准, 审批号: Y2018-008。本研究符合本单位动物实验委员会所制订的伦理学标准。

2 结果

2.1 超声心动图检查结果

所有动物术后均恢复顺利, 无明显术后并发

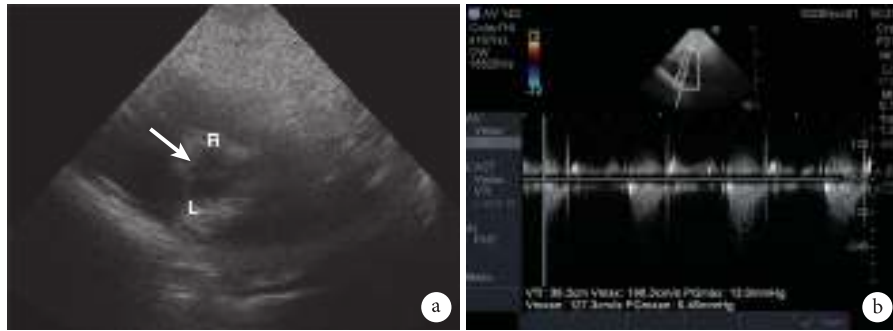


图2 术后超声心动图

a: 术后超声心动图主动脉短轴切面提示主动脉瓣左右冠瓣间假脊形成(箭头); b: 术后超声心动图主动脉长轴切面测量主动脉瓣瓣口峰值流速较前加快; L: 左冠瓣; R: 右冠瓣

症。共构建出猪“功能性”BAV模型4个，总成功率100.0%。术后2周对4头猪行超声心动图检查，主动脉瓣开放及关闭均未见明显异常，均未见瓣膜血栓形成。术后超声心动图可见主动脉瓣左右冠瓣之间假脊形态形成，符合BAV改变，且手术后主动脉瓣瓣口峰值流速较前加快；见图2。跨瓣压差及瓣口面积分别较术前略有增加和减少，但未构成主动脉瓣狭窄。主动脉瓣关闭不全程度在2+（轻度）或以下，左心室大小和收缩功能无明显改变，升主动脉直径较前有所增加。以2号实验动物为例，术前、术后2周及术后3个月超声心动图所得血流动力学及心脏结构参数见表1。

2.2 4D-Flow MRI 检测结果

4D-Flow MRI 检测结果提示实验动物术后升主动脉及降主动脉内血流速度较术前增快。以4号实验动物为例，主动脉内血流速度>1.4 m/s 显示为红色；见图3。4D-Flow MRI 检查结果提示实验动物术后升主动脉及降主动脉内WSS较术前显著增高。以4号实验动物为例，主动脉内WSS超过1.36 Pa 显示为红色；见图4。

3 讨论

虽然目前指南或研究^[10-11]推荐升主动脉直径超过45 mm 应同期进行置换从而避免不良转归，最新研究^[12]结果也表明，使用保留瓣膜的根部置换可以有效治疗BA患者，然而临床实践中以主动脉直径和常规影像学方法为基础的评估方法存在极大的局限性，无法对患者发生主动脉并发症的风险进行准确的个性化评估^[13]。因此，临床上亟需能在术前或术中对BAV患者的主动脉进行个体化危险分层的方法。

BAV患者瓣叶融合的表型不同会伴随不同的主动脉病变风险。研究^[14-15]表明，左右冠瓣融合

表1 2号实验动物术前、术后2周及术后3个月超声心动图资料

资料	术前	术后2周	术后3个月
主动脉瓣口峰值流速(m/s)	1.0	1.8	1.5
最大跨瓣压差(mm Hg)	3.7	13.0	8.8
平均跨瓣压差(mm Hg)	1.2	6.5	3.3
瓣口面积(cm ²)	2.0	1.8	1.9
主动脉瓣关闭不全	-	+	2+
升主动脉直径(mm)	21.0	23.0	27.0
窦管交界直径(mm)	18.0	18.0	18.0
主动脉窦内径(mm)	21.0	22.0	21.0
主动脉瓣环(mm)	16.0	15.0	15.0
左室舒张末期内径(mm)	29.0	31.0	31.0
左室收缩末期内径(mm)	18.0	19.0	20.0
室间隔厚度(mm)	4.9	4.7	4.8
左室后壁厚度(mm)	5.3	4.7	4.8
左室射血分数(%)	68.0	66.0	63.0

(1型L/R)是BAV最常见的表型，最容易造成升主动脉的非对称性扩张，这与升主动脉内增高的WSS关系最密切^[16-17]，我们着重研究这一表型。

通过4D-Flow MRI, BAV患者主动脉内局部异常增高的WSS可以被精准和直观地展现出来^[18-19]。有研究^[20]发现，BAV患者主动脉内部增高的WSS会造成细胞外基质调节异常[表现为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)和转化生长因子-β1表达的异常]以及弹力纤维的退化。而MMPs分子中与主动脉基质重构关系最密切的是MMP-2和MMP-9^[21]。WSS可能正是通过这些分子的介导促进了主动脉基质的重构，引起了主动脉壁基质成分和含量的变化，并进一步引起主动脉扩张^[22]。因此，我们认为WSS可以独立于遗传因素，通过这些分子介导，最终促进主动脉壁基质重构和

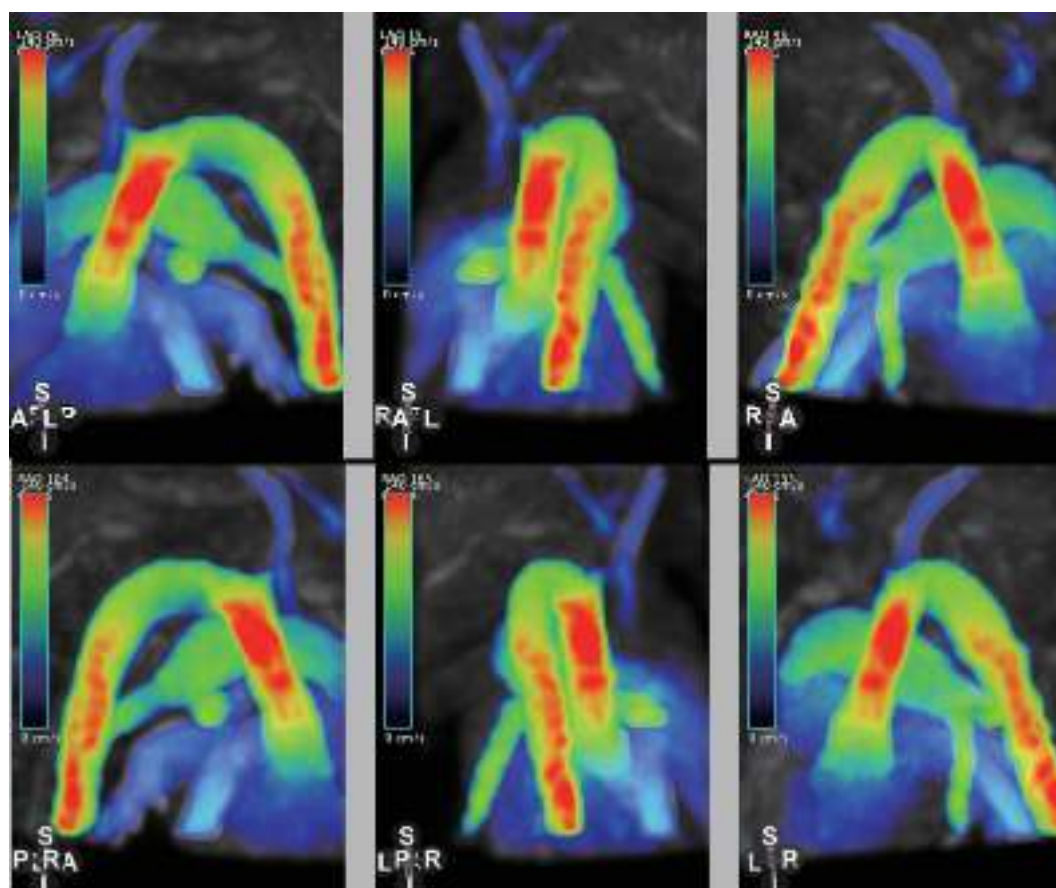


图3 4D-Flow 磁共振成像检测升主动脉及降主动脉内血流速度

主动脉扩张。然而，由于其遗传的复杂性，目前没有可靠的基因修饰 BAV 的动物模型。通过手术缝合左右冠瓣瓣叶的方法构建猪的 BAV 模型，可以完全避免遗传因素的影响，下一步可通过对动物模型主动脉组织内 MMP-2 和 MMP-9 的转录和表达水平测定，可进一步探讨 BAV 患者 WSS 促进主动脉基质重构和扩张的作用机制，为单纯探讨 WSS 促进主动脉基质重构和扩张的机制提供平台。

作为心血管大动物实验选择的理想对象，猪的心脏在解剖、血流动力学、病理生理等特点上同人体较接近，主动脉瓣及升主动脉结构和位置同人体接近，因此适合建立能真实模拟 BAV 的动物模型，探讨 BAV 患者 WSS 促进主动脉基质重构和扩张的作用机制并提供一些对临床研究有参考价值的实验数据^[23]。由于体外循环手术对动物的创伤仍较大，建议使用体重 50 kg 以上的猪，其心脏大小、血管粗细与成人相似，手术操作较为熟练，缩短手术时间，同时动物的耐受性较好，从而提高成功率。

常规心脏手术多采用平卧位，正中开胸过程中，我们发现猪的胸骨较人体窄，而上段特别是胸骨角处较人体明显增厚。通过肋间隙定位好胸骨

中线，沿胸骨中线使用开胸电锯开胸，劈开上段胸骨时改为使用传统胸骨刀更易劈开胸骨。避免歪胸骨导致胸骨骨折，甚至损伤乳内动脉，更重要的是影响术野显露，增加术中操作难度，影响术后止血效果。

在游离组织时应注意尽可能减轻损伤，减少出血量，必要时应用电刀电凝止血，保持切口干燥，由于猪的左右胸腔是相通的，且较薄，开胸时尽量避免损伤胸膜，造成胸膜的密闭结构破坏，导致气胸等呼吸道并发症。另外，与人体心脏体外循环手术类似，进胸后通过适当心包提吊可以获得较好的术野显露。体外循环过程中若氧合器血平面难以维持，应警惕有血液漏入胸腔可能，需及时吸出胸腔内积血。

我们在操作过程中发现猪的升主动脉与人相比较细且短，位置较深，外科操作难度较临床手术大。我们通过实践摸索的方法有利于克服操作的难度。在主动脉弓仅有两大分支，若主动脉插管位置不当或出现切口出血极难处理。经主动脉弓部以 seldinger 法插入股动脉插管 (Fem-Flex II femoral arterial cannula, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) 能够达到满意的灌注效果。主动脉阻断的位

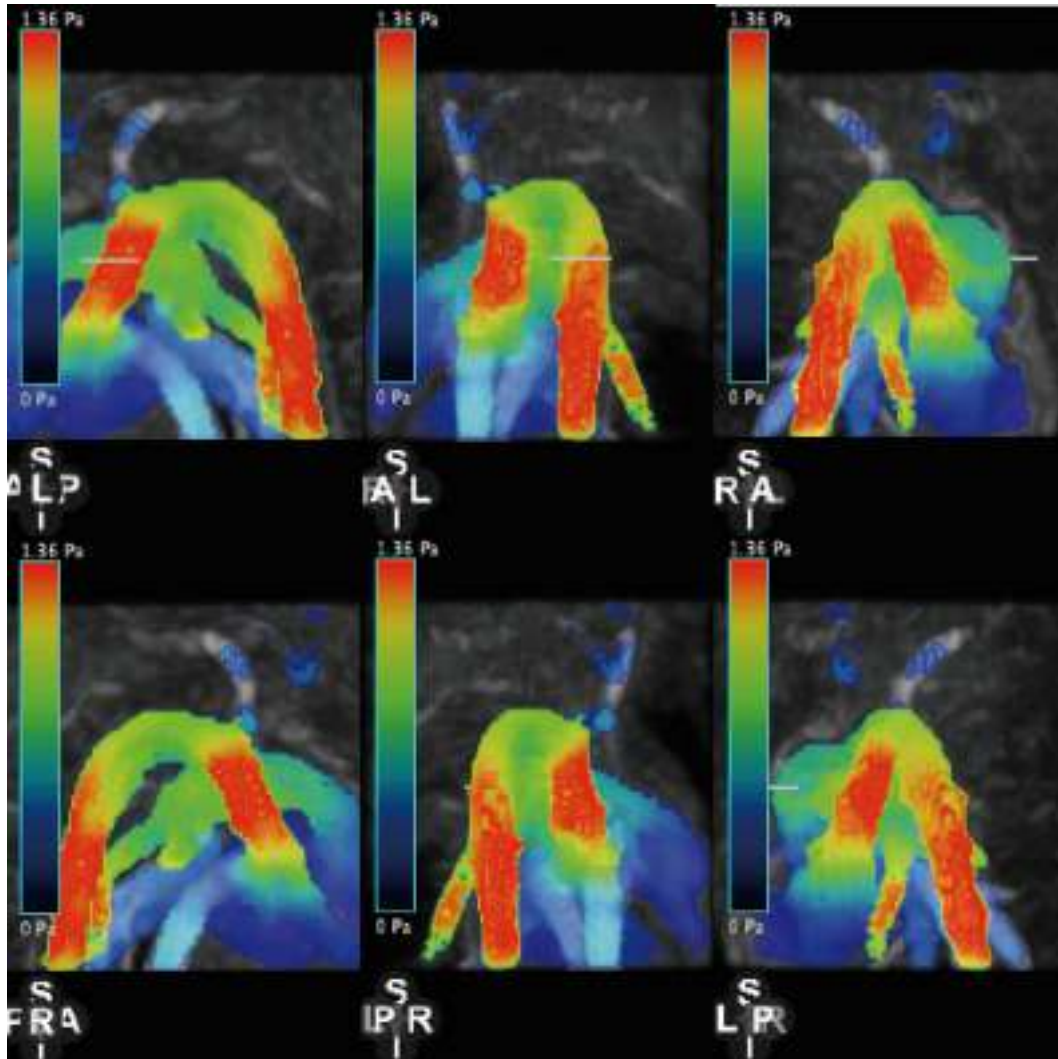


图 4 4D-Flow 磁共振成像检测升主动脉及降主动脉内壁面切应力

置应尽量靠近远端，为切开升主动脉近端保留足够空间。升主动脉远端需游离、套带，以保证完全阻断。因此操作时需充分向上游离升主动脉，导丝引导法，穿刺升主动脉置入导丝，扩张后引入升主动脉插管，此法成功率高、安全、可靠且稳定。左心的回血会对显露造成极大影响，术后左房压力过高容易导致心脏复跳困难，发生顽固性心室颤动，甚至无法顺利停机。我们发现猪的心脏较人稍稍左旋，左心房较不易暴露，采用右上肺静脉入路可能比左心耳入路更易操作，同时可避免损伤二尖瓣。主动脉瓣三个交界的牵引线可改善显露。缝合主动脉瓣瓣叶时应避免针距过大造成瓣叶缩短限制主动脉瓣的对合，导致主动脉瓣关闭不全。同时，应避免缝合的组织过多造成瓣叶僵硬开放受限，导致主动脉瓣狭窄。

心脏超声结果显示，建模后主动脉瓣口血流速度略增快，未见瓣口明显狭窄或跨瓣压差显著增

大，无 2+ 以上主动脉瓣关闭不全。另外在术后 3 个月，我们通过心脏超声观察到部分模式动物的升主动脉直径较前增宽，表明升主动脉扩张与血流动力学改变可能存在关系，该结论仍有待于进一步研究。

目前国内外尚无建立“功能性”BAV 大动物模型的报道^[24]。本实验中模式动物的心脏结构稳定，确定了模型的可靠性。在此基础上，我们摸索出了对猪进行 4D-Flow MRI 检查的方法。正常猪的主动脉内 WSS 平均值为 0.2 ~ 0.3 Pa^[25]。本实验中模式动物术后升主动脉内 WSS 达到了 1.3 Pa 以上，已明显高于正常动物，因此可得出模型构建成功的结论。

本研究对手术过程进行优化，获得了满意的动物模型及成熟、稳定的建模方法，能高度模拟 BAV 的解剖结构，避免了遗传因素的影响，可为 BA 发生机制的进一步研究提供条件。

利益冲突：无。

作者贡献：杨泉林、刘欢、单艳、朱黎明负责实验操作，论文初稿撰写；杨晔、王文硕负责数据整理与分析；刘欢、单艳、孙晓宁、魏来、王春生负责论文设计、审阅、修改，经费支持。

参考文献

- Geeraert P, Jamalidinan F, Fatehi Hassanabad A, *et al.* Bicuspid aortic valve disease is associated with abnormal wall shear stress, viscous energy loss, and pressure drop within the ascending thoracic aorta: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(26): e26518.
- Stock S, Mohamed SA, Sievers HH. Bicuspid aortic valve related aortopathy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(1): 93-101.
- 汪咏蔚, 刘宏宇, 孔德红, 等. 先天二叶式主动脉瓣畸形临床及超声心动图特征分析. *中国临床医学*, 2021, 28(1): 60-64.
- Shan Y, Li J, Wang Y, *et al.* Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6): 1263-1272.
- Roman MJ, Pugh NL, Devereux RB, *et al.* Aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: Relation to sex, hemodynamics, and valve morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions). *Am J Cardiol*, 2017, 120(7): 1171-1175.
- Bollache E, Guzzardi DG, Sattari S, *et al.* Aortic valve-mediated wall shear stress is heterogeneous and predicts regional aortic elastic fiber thinning in bicuspid aortic valve-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(6): 2112-2120.
- Piatti F, Sturla F, Bissell MM, *et al.* 4D flow analysis of bav-related fluid-dynamic alterations: Evidences of wall shear stress alterations in absence of clinically-relevant aortic anatomical remodeling. *Front Physiol*, 2017, 8: 441.
- Salerno M, Chandrashekar Y. CMR 4D-Flow wall shear stress and aortic dilation in bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(1): 177-179.
- van Ooij P, Farag ES, Blanken CPS, *et al.* Fully quantitative mapping of abnormal aortic velocity and wall shear stress direction in patients with bicuspid aortic valves and repaired coarctation using 4D flow cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, 23(1): 9.
- Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, *et al.* The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2): e41-e74.
- Etz CD, Haunschild J, Girdauskas E, *et al.* Surgical management of the aorta in BAV patients. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 475-481.
- Zhu Y, Imbrie-Moore AM, Park MH, *et al.* *Ex vivo* analysis of a porcine bicuspid aortic valve and aneurysm disease model. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(2): e113-e115.
- Della Corte A, Michelena HI, Citarella A, *et al.* Risk stratification in bicuspid aortic valve aortopathy: Emerging evidence and future perspectives. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100428.
- Fatehi Hassanabad A, Garcia J, Verma S, *et al.* Utilizing wall shear stress as a clinical biomarker for bicuspid valve-associated aortopathy. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(2): 124-131.
- Guala A, Dux-Santoy L, Teixido-Tura G, *et al.* Wall shear stress predicts aortic dilation in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(1): 46-56.
- Oliveira D, Rosa SA, Tiago J, *et al.* Bicuspid aortic valve aortopathies: An hemodynamics characterization in dilated aortas. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2019, 22(8): 815-826.
- Pasta S, Agnese V, Gallo A, *et al.* Shear stress and aortic strain associations with biomarkers of ascending thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(5): 1595-1604.
- Rahman O, Scott M, Bollache E, *et al.* Interval changes in aortic peak velocity and wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(10): 1925-1934.
- Gomez A, Wang Z, Xuan Y, *et al.* Wall stress distribution in bicuspid aortic valve-associated ascending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(3): 807-814.
- Schmitt R, Tscheuschler A, Laschinski P, *et al.* Matrix metalloproteinase-2 isoforms differ within the aortic wall of ascending aortic aneurysms associated with bicuspid aortic valve. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 1306425.
- Girdauskas E, Petersen J. Update on bicuspid aortic valve aortopathy. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(6): 651-654.
- Sophocleous F, Milano EG, Pontecorboli G, *et al.* Enlightening the association between bicuspid aortic valve and aortopathy. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5(2): 21.
- Minderhoud SCS, Roos-Hesselink JW, Chelu RG, *et al.* Wall shear stress angle is associated with aortic growth in bicuspid aortic valve patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022: jeab290.
- Messner B, Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 76-85.
- Mitsouras D, Hope MD. A radiologist's excursion in four-dimensional flow and the bicuspid aortic valve: Vorticity, helicity, wall shear stress, and all that. *Radiology*, 2019, 293(3): 551-553.

收稿日期：2022-02-27 修回日期：2022-04-18

本文编辑：雷芳