

[文章编号] 1007-3949(2011)19-02-0139-04

· 临床研究 ·

主动脉瓣硬化临床危险因素分析

杨 洋¹, 张宝妮¹, 杨 颖¹, 齐丽彤¹, 陈 峰¹, 王淑玉², 刘力生², 赵 锋¹, 丁文惠¹, 霍 勇¹

(1. 北京大学第一临床医院心脏内科, 北京市 100034; 2. 北京高血压联盟)

[关键词] 主动脉瓣硬化; 危险因素; 超声心动图

[摘要] **目的** 通过横断面研究, 了解主动脉瓣硬化在一组高危人群中发病情况, 并评价主动脉瓣硬化的临床危险因素。**方法** 1058 例首钢社区动脉硬化调查的队列人群, 排除了风湿性瓣膜病、主动脉瓣二叶瓣畸形、人工瓣膜置换术后、主动脉瓣狭窄。测定并评价心血管疾病的危险因素 (包括年龄、血压、血糖、血脂、体质指数和吸烟情况)。根据经胸心脏超声评价主动脉瓣硬化病变情况, 并将人群分为主动脉瓣硬化组和主动脉瓣正常组。**结果** 最终入选 1039 例人群, 平均年龄 62.47 ± 8.99 岁, 明确患有高血压病占 68.72%, 糖尿病占 25.89%。发生主动脉瓣硬化 401 例 (38.59%)。年龄每增加 10 岁是原来发生瓣膜硬化危险的 1.589 倍 ($P < 0.001$); 男性发生瓣膜硬化的危险是女性的 2.263 倍 ($P < 0.001$); 患高血压病人群发生瓣膜硬化的危险是无高血压的 1.296 倍 ($P = 0.063$), 而患糖尿病的人发生瓣膜硬化的危险是无糖尿病的 1.794 倍 ($P < 0.001$)。经多因素 Logistic 回归分析, 发现主动脉瓣硬化独立危险因素包括年龄增加 ($OR = 1.507, P < 0.001$)、男性 ($OR = 1.974, P = 0.003$)、高血压 ($OR = 1.428, P = 0.015$) 和糖尿病 ($OR = 1.719, P < 0.001$)。**结论** 主动脉瓣硬化的发生是多个因素共同参与的复杂病理过程。主动脉瓣硬化与动脉硬化有着许多共同的危险因素, 提示这些危险因素可能通过类似的机制参与了瓣膜硬化发生、发展过程。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Risk Factors of Aortic Valve Sclerosis

YANG Yang, ZHANG Bao-Wei, YANG Ying, QI Li-Tong, CHEN Feng, WANG Shu-Yu, LIU Li-Sheng, DING Wen-Hui, and HUO Yong

(Cardiovascular Department, the First Clinical Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Aortic Valve Sclerosis; Risk Factors; Echocardiography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the prevalence of aortic valve sclerosis (AVS) in the high-risk group of cardio-cerebral vascular events, and to evaluate the clinical risk factors of AVS. **Methods** 1058 individuals were enrolled in the cohort of the community of the Capital Steel Corporation in 2005. Participants were excluded if they had a history of any of the following diseases: rheumatic valve disease, bicuspid aortic valve malformation, prosthetic valve replacement, aortic valve stenosis. Risk factor status (including smoking, hypertension and diabetes etc) were adjudicated based on a review of data collected from hospitalizations and outpatient records. Total cholesterol and high density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides were measured from blood samples. Transthoracic echocardiography was performed to access the aortic valve sclerosis. And according to the results of the echocardiography, population was divided into two groups: AVS group and non-AVS group. **Results** 1039 individuals were included in this study finally with mean age 62.47 ± 8.99 years old. The prevalence of hypertension of 1039 individuals was 68.72% and of diabetes mellitus was 25.89%. AVS was present in 401 individuals (38.59%). The risk factors of AVS included age ($OR = 1.589, P < 0.001$), male ($OR = 2.263, P < 0.001$), hypertension ($OR = 1.296, P = 0.063$), diabetes mellitus ($OR = 1.794, P < 0.001$). However after multivariate Logistic regression analysis, the independent risk factors of AVS included age ($OR = 1.507, P < 0.001$), male ($OR = 1.974, P = 0.003$), hypertension ($OR = 1.428, P = 0.015$), diabetes mellitus ($OR = 1.719, P < 0.001$). **Conclusion** Multiple risk factors may involve in the progress of AVS. AVS and arteriosclerosis have some same risk factors which indicates that some factors for atherosclerosis may also play an important role in the prevalence of aortic valve sclerosis.

[收稿日期] 2010-09-15

[作者简介] 杨洋, 博士研究生, E-mail 为 ymediciney@gmail.com。通讯作者张宝妮, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉硬化危险因素及心脏结构功能无创评价。

主动脉瓣硬化是常见的主动脉瓣病变,是指单个或者多个主动脉瓣瓣叶发生了增厚或者钙化,但不伴有瓣叶开放受限^[1]。传统观点认为主动脉瓣硬化发病机制是瓣叶长期开合过程中所造成的机械损伤,仅仅是一种老年退行性病变,未给予足够的重视。但是近年来的研究表明主动脉瓣硬化与动脉硬化的临床危险因素及其发病有许多相似之处^[2],并且主动脉瓣硬化与心血管死亡密切相关^[3]。国内尚无主动脉瓣硬化在社区人群发病情况的资料,本文对 1039 例社区人群进行横断面研究,了解主动脉瓣硬化发病情况及主动脉瓣硬化危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本次调查的研究人群来自北京高血压防治研究所在首钢社区建立的队列人群,共 1058 例。排除标准包括:风湿性瓣膜病、主动脉瓣二叶瓣畸形、人工瓣膜置换术后、主动脉瓣狭窄。1058 例中去除风湿性瓣膜病 1 例、主动脉瓣狭窄 1 例以及临床资料不完整的 17 例,实际入选 1039 例。平均年龄为 62.47 ± 8.99 岁,其中患有高血压病的占 68.72%,糖尿病占 25.89%。

1.2 主动脉瓣硬化超声心动图检查

应用 GE vivid 7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 3~5 MHz,常规获取心脏切面影像资料于 GE EchoPAC 超声工作站中回放、测量。应用经胸心脏超声心脏长轴和大动脉短轴切面对主动脉瓣三个瓣叶中受累最严重的病变进行评价。主动脉瓣硬化定义为主动脉瓣瓣叶增厚 > 2 mm 或钙化 > 3 mm,并且主动脉瓣前向血流峰流速 ≤ 2.5 m/s^[1,4-7]。随机抽取 103 例超声心动图影像资料,检查者和另一名有经验的检查者进行复测,评价检查者内部测量变异以及检查者间测量变异。其中检查者内部测量变异的 Kappa 值为 0.701,检查者间测量变异的 Kappa 值为 0.616。

1.3 危险因素指标

通过回顾既往住院病史及门诊随访病历确定高血压、糖尿病病史及吸烟史。测量受试者的身高、体重,计算体质指数 (BMI) = 体重/身高²。根据国际肥胖特别工作组提出的亚洲成年人 BMI < 23 kg/m² 为正常, BMI ≥ 23 kg/m² 为超重, BMI ≥ 25 kg/m² 为肥胖。采用汞柱式标准袖带测量右上肢肱动脉血压,间隔 5 min,连续测量 3 次,分别取收缩压和舒张压的平均值。于禁食 12 h 后抽取空腹静脉血测定

总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)。全部血生化检查在北京高血压防治研究所完成。根据 NCEP-ATP III 关于代谢综合征的诊断标准^[8], HDL 降低定义为男性 HDL < 1.0 mmol/L, 女性 HDL < 1.3 mmol/L。

1.4 统计学分析

应用 SPSS15.0 统计学软件进行数据分析。两组之间比较采用两独立样本的 *t* 检验,多组之间比较采用方差分析。将计量资料进行分层,采用多因素 Logistic 回归分析对主动脉瓣硬化危险因素进行分析。用 OR 值 (95% CI) 表示相关危险大小。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

入选人群中发生主动脉瓣硬化的有 401 例,占 38.59%。在年龄 < 65 岁的人群,主动脉瓣硬化发生率为 32.07%;在年龄 ≥ 65 岁的人群,主动脉瓣硬化发生率明显增高,达到了 46.00%。

主动脉瓣硬化组年龄大于主动脉瓣正常组 ($P < 0.01$),男性比例更高于主动脉瓣正常组 ($P < 0.01$);主动脉瓣硬化组糖尿病发生率、收缩压及脉压也显著高于主动脉瓣正常组 ($P < 0.05$)。BMI、HDL 显著低于主动脉瓣正常组 ($P < 0.05$);而是否吸烟、腰围、体重、舒张压、胆固醇、甘油三酯等在主动脉瓣硬化组与主动脉瓣正常组间差异无显著性 (表 1, Table 1)。

2.2 主动脉瓣硬化危险因素分析

将年龄每增加 10 岁患瓣膜硬化的危险进行比较,发现年龄每增加 10 岁是原来发生瓣膜硬化危险的 1.589 倍 ($P < 0.001$);男性发生瓣膜硬化的危险是女性的 2.263 倍。BMI 增加发生瓣膜硬化的危险降低 (OR = 0.734, 95% CI 0.631 ~ 0.853, $P < 0.001$)。患高血压病人群发生瓣膜硬化的危险是无高血压的 1.296 倍,而患糖尿病的人发生瓣膜硬化的危险是无糖尿病的 1.794 倍 (表 2, Table 2)。

经多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、男性、患有糖尿病、高血压是主动脉瓣硬化发生的独立危险因素。年龄每增加 10 岁,患主动脉瓣硬化的危险是原来的 1.507 倍;男性、高血压、糖尿病人群均是发生主动脉瓣硬化的高危人群;而 BMI 增加不具有统计学差异 ($P > 0.05$; 表 3, Table 3)。

表 1. 主动脉瓣硬化组和主动脉瓣正常组基线资料
Table 1. Baseline data in aortic valve sclerosis group and aortic valve normal group

基线资料	主动脉瓣正常组 (n = 638)	主动脉瓣硬化组 (n = 401)	P
年龄 (岁)	60.4 ± 9.3	63.2 ± 8.8	<0.01
男性 (例)	283 (44.4%)	258 (64.3%)	<0.01
高血压 (例)	424 (66.6%)	289 (72.1%)	0.06
糖尿病 (例)	137 (21.5%)	132 (32.9%)	<0.01
吸烟 (例)	135 (21.2%)	101 (25.2%)	0.13
身高 (cm)	161.83 ± 8.20	163.78 ± 8.30	<0.01
体重 (kg)	68.7 ± 11.0	68.4 ± 10.7	0.90
腰围 (cm)	88.7 ± 10.0	88.7 ± 8.8	0.46
臀围 (cm)	98.5 ± 7.3	97.2 ± 6.2	<0.01
BMI (kg/m ²)	23.85 ± 2.39	23.30 ± 2.43	<0.01
收缩压 (mmHg)	133 ± 18	135 ± 18	0.04
舒张压 (mmHg)	80 ± 11	80 ± 11	0.91
脉压 (mmHg)	53 ± 14	55 ± 15	<0.01
TC (mmol/L)	5.32 ± 1.06	5.23 ± 0.98	0.15
HDL (mmol/L)	1.31 (1.14 ~ 1.55)	1.27 (1.09 ~ 1.47)	<0.01
TG (mmol/L)	1.80 (1.23 ~ 2.72)	1.85 (1.22 ~ 2.61)	0.91

表 2. 主动脉瓣硬化危险因素分析
Table 2. Risk factors synthesis of aortic valve sclerosis

危险因素	B	OR	95% CI	P
年龄增加	0.463	1.589	1.374 ~ 1.838	<0.001
男性	0.817	2.263	1.750 ~ 2.927	<0.001
BMI 增加	-0.309	0.734	0.631 ~ 0.853	<0.001
HDL 降低	-0.171	0.843	0.637 ~ 1.115	0.231
高血压	0.259	1.296	0.986 ~ 1.704	0.063
糖尿病	0.585	1.794	1.355 ~ 2.377	<0.001

表 3. 主动脉瓣硬化危险因素多因素回归分析
Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of aortic valve sclerosis

危险因素	B	OR	95% CI	P
年龄增加	0.410	1.507	1.291 ~ 1.760	<0.001
男性	0.680	1.974	1.268 ~ 3.074	0.003
BMI 增加	-0.068	0.934	0.744 ~ 1.173	0.559
HDL 降低	0.034	1.035	0.757 ~ 1.414	0.831
高血压	0.356	1.428	1.070 ~ 1.905	0.015
糖尿病	0.542	1.719	1.282 ~ 2.306	<0.001

3 讨 论

以往认为主动脉瓣硬化的发生是由主动脉瓣长期反复开关所致的机械损伤造成的,而且随着年龄的增长,这种机械损伤表现更加明显,是一种“老年

退行性病变”^[9]。而大量实验研究发现主动脉瓣硬化在发生机制上与动脉粥样硬化发生相似,提示主动脉瓣硬化与动脉硬化可能存在相似的发病环节,包括内皮细胞受损^[10, 11]、炎症细胞的激活^[12]和脂质浸润^[13]等。

本研究发现主动脉瓣硬化人群动脉硬化危险因素指标与无瓣膜硬化人群存在显著差异,这与许多研究的结论是一致的。这些危险因素包括年龄^[4, 14]、高血压^[4, 5, 7, 15]、糖尿病^[5]、HDL 降低^[15, 16]等。经多因素校正后未证实 HDL 降低与主动脉瓣硬化有关,可能的原因是本研究纳入人群糖尿病的发病率较高(占 25.89%);并且主动脉瓣正常组中糖尿病病人占了全部糖尿病病人的 50.9%,而糖尿病病人往往伴有脂质代谢异常,因此主动脉瓣正常组糖尿病的高发生率可能掩盖了血脂异常与主动脉瓣硬化之间的相关性。

进一步的多因素回归分析也提示,年龄增加、男性、糖尿病、高血压是主动脉瓣硬化的独立危险因素。而这些主动脉瓣硬化的危险因素同样也是动脉硬化的危险因素,从而进一步支持主动脉瓣硬化的发生与动脉硬化相似,是多种危险因素长时间共同作用的结果,而不仅仅是年龄这单一因素所致。随着年龄增加,除了主动脉瓣发生机械损伤增加以外,人体暴露于各种可能导致主动脉瓣损伤的危险因素也在增加,因此发生主动脉瓣硬化的几率可能增大。因此在老年人当中主动脉瓣硬化的发生更加常见。

综上所述,主动脉瓣硬化的发生是多个因素共同参与的复杂的病理过程。主动脉瓣硬化与动脉硬化有着许多共同的危险因素,提示这些危险因素可能通过类似的机制参与瓣膜硬化发生、发展过程。

[参考文献]

[1] Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly [J]. N Engl J Med, 1999, 341: 142-147.
[2] Sui SJ, Ren MY, Xu FY, et al. A high association of aortic valve sclerosis detected by transthoracic echocardiography with coronary arteriosclerosis [J]. Cardiology, 2007, 108: 322-330.
[3] Volzke H, Haring R, Lohrbein R, et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality [J]. Atherosclerosis, 2010, 209: 606-610.
[4] Stewart BF, Scovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 630-634.

- [5] Boon A, Cheriex E, Lodder J, et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve [J]. *Heart*, 1997, 78: 472-474.
- [6] Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies [J]. *Circulation*, 2005, 111: 3 316-326.
- [7] Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 827-834.
- [8] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2 486-497.
- [9] Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress [J]. *Am J Cardiol*, 1986, 58: 304-308.
- [10] Mirzaie M, Meyer T, Schwarz P, et al. Ultrastructural alterations in acquired aortic and mitral valve disease as revealed by scanning and transmission electron microscopical investigations [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8: 24-30.
- [11] Hurle JM, Colvee E, Fernandez-Teran MA. The surface anatomy of the human aortic valve as revealed by scanning electron microscopy [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1985, 172: 61-67.
- [12] Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics [J]. *Circulation*, 1995, 91: 2 488-496.
- [13] Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies [J]. *Circulation*, 1994, 90: 844-853.
- [14] Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21: 1 220-225.
- [15] Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility [J]. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 381-382.
- [16] Ertas FS, Hasan T, Ozdol C, et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82: 944-950.

(此文编辑 许雪梅)