

老年性退行性瓣膜病的研究进展

程泉丽, 王莉 综述, 孟晓萍 审校
(吉林大学第二医院心内科, 吉林省长春市 130041)

[关键词] 动脉粥样硬化; 老年性退行性瓣膜病; 心脏瓣膜病

[摘要] 随着人类寿命的延长及动脉粥样硬化发病率的增高,老年性退行性瓣膜病也越来越多见,它已经成为老年人心力衰竭、心律失常、晕厥及猝死的主要原因之一。老年性退行性瓣膜病是以瓣膜内大量钙质沉积为特征的老年人最常见的心脏瓣膜病。其发病特点是及进展比较缓慢,多数预后良好。本文就老年退行性瓣膜病的流行病学、危险因素、病理学、发病机制及治疗等予以综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress of Senile Degenerative Valve Disease

CHENG Quan-Li, WANG Li, and MENG Xiao-Ping

(Cardiology Department, the Second Clinical Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Senile Degenerative Valve Disease; Heart Valve Disease

[ABSTRACT] With the extension of human life and the increase of the incidence of atherosclerosis, senile degenerative valvular disease (SDVD) are increasingly common, which has become one of the most important reasons of heart failure, arrhythmia, syncope and sudden death in the elderly. SDVD valve is characterized by a large number of calcium deposition, and the most common valvular heart disease in the elderly. The disease usually has a slow progress and a good prognosis. This article mainly focuses on Senile degenerative valve disease of epidemiology, risk factors, pathology, pathogenesis and treatment.

随着人们生活条件的改善和医疗水平的提高,风湿性心脏瓣膜病及感染性心内膜炎的发病率明显降低,但随着平均寿命的提高和动脉粥样硬化的发病率的增高,老年性退行性心脏性瓣膜病(senile degenerative valvular disease, SDVD)的发病率也逐年增长,SDVD是一种随年龄而增加的以瓣膜内大量钙质沉积为特征的老年人最常见的心脏瓣膜病,根据瓣膜病变部位和程度的不同临床表现有很大的差异。主要常见钙化的瓣膜为主动脉瓣。临床常以钙化性主动脉狭窄(Calcific aortic stenosis, CAS)和二尖瓣环钙化(mitral annular calcification, MAC)为多见。在某些西方国家,其发病率仅次于冠心病和高血压;并随着风湿性心脏病发病率的降低,而成为老年人瓣膜置换的首要原因。故SDVD已成为一个严峻的社会难题,恰当的治疗无疑成为临床医生面临的一大挑战。

1 老年性退行性瓣膜病的流行病学特点

北京地区军队SDVD流行病学显示SDVD的患病率为13.4%,其中60~岁、70~岁、80~岁以上年龄组分别为7.7%、16.1%和25.7%^[1]。美国的人群的整体发病率为2.5%,18~44岁群体发病率为0.7%,而75岁以上的群体发病率为13.3%,该病的发病率没有性别差异^[2]。而更精确的数据,仍待进一步调查研究。

2 老年性退行性瓣膜病与动脉粥样硬化的相关性

尹彤等^[3]研究表明SDVD主要累及主动脉内膜,多个瓣叶同时受累,除了瓣膜病变外,同时有冠状动脉外膜、内膜钙化,甚至乳头肌、腱索钙化。病变位于瓣膜的主动脉面内皮细胞基底膜之下错位的

[收稿日期] 2011-07-12

[作者简介] 程泉丽,硕士研究生, E-mail 为 quanlicheng0412@126.com。通讯作者孟晓萍,硕士,教授,硕士研究生导师,主要从事动脉粥样硬化病因学及防治研究, E-mail 为 xiopingmeng@126.com。

正常弹力纤维之上,其中可见各种物质沉积和细胞聚集,病变同时使临近的纤维层增厚。病变中炎症细胞浸润主要位于表面,而钙盐沉积则主要位于病变深层,说明随疾病发展损害也是逐层发展的。

病变瓣膜中巨噬细胞可能通过主动脉面内皮细胞进入内皮下间隙并吞噬沉积的脂质形成泡沫细胞,该过程类似于动脉粥样硬化脂斑形成。目前已有研究证实 SDVD 与动脉粥样硬化的危险因素相关,此病常发生在高血压、糖尿病、高血脂、肥胖、吸烟的老年人群^[3-8]。这可能预示着 SDVD 与动脉粥样硬化有着同样的发生发展过程,Chu 等^[9]研究同时指出钙盐沉积的存在可能是冠状动脉粥样硬化的独立预测危险因素,而 Ionescu 等^[10]研究却发现二者的危险因素并不完全一致。但是目前国内外都没有大样本的临床研究,精确结果仍待研究。

3 老年性退行性瓣膜病的发病机制

老年退行性瓣膜病的发病学说很多,确切机理目前尚不清楚。目前主要有以下几种学说。

3.1 慢性炎症学说

据目前研究发现,发现此病也是一个慢性炎症过程,在瓣膜退行性病变早期病理改变中已出现慢性炎症细胞浸润,主要是巨噬细胞和 T 淋巴细胞^[11]。Fox 等^[4]发现瓣膜钙化患者的炎症标志物水平升高,但对其引起炎症反应的机制尚不明确,多数学者认为是心脏瓣膜长期经受血液不断冲击,摩擦力及机械应力作用所致。血流切应力引起炎症反应中存在着非常复杂的信号转导过程,NF- κ B 的激活是其中的一个主要环节。Gangulid 等^[12]在体外试验中发现,层流可以明显影响 NF- κ B 调控平滑肌细胞及内皮细胞,打破 NF- κ B 的稳定状态。Orr 等^[13]研究表明,牛主动脉瓣内皮细胞中,切应力可以使 NF- κ B 激活。

3.2 钙磷代谢紊乱学说

老年人钙化瓣膜病的病因可能和老年人全身代谢紊乱,特别是钙、磷代谢紊乱有关。有研究表明,衰老过程中常伴有细胞内钙含量增加,钙从骨骼向软组织转移,钙跨膜分布梯度降低,因而血钙梯度与骨骼、细胞内外钙梯度均降低,而导致细胞内钙含量增加而产生功能障碍,这种钙转移可能与老年人维生素 D 缺乏有关。研究表明老年钙化性心脏瓣膜病的发生与维生素 D 缺乏及继发性甲旁亢有关^[14]。这可能预示着此病可能与钙磷代谢有一定关系,然而这都不足以解释瓣膜钙化的发生、发展。

3.3 遗传机制学说

研究表明在心脏瓣膜非钙化组,p21 与 14-3-3s 基因过表达,G1 和 G2 基因点上调,而在心脏瓣膜钙化组 p21 和 14-3-3s 表达较少,G1 和 G2 基因点下调,而吞噬细胞(CD68)密度较高,钙盐沉积多^[15]。这表明心脏瓣膜钙化很可能与 p21 和 14-3-3s 基因表达缺陷有关。而小鼠骨膜蛋白的特定性缺失所产生的退化性改变,与人类退化性瓣膜病的形成是一致的。Markwald 等^[16]研究也表明心脏瓣膜病与基因多态性相关。

3.4 脂质聚集学说

Drolet 等^[17]应用高胆固醇饮食喂养 Watanabe 鼠或兔,均可出现主动脉瓣钙化。这可能是因为血浆脂质在瓣膜钙化处不断聚集,逐渐侵入瓣膜间质被氧化,从而具有了高度的细胞毒性,并作用于内皮细胞及瓣膜成纤维细胞,同时激活炎症细胞并启动钙化过程。研究证实,人类主动脉瓣狭窄时低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 受体上调,低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 可作为 Wnt 蛋白的跨膜受体激活 Wnt/低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 途径,导致胆固醇水平增加,最终诱发瓣膜间质细胞向骨形成细胞转化^[18]。而低密度脂蛋白受体基因敲除的老龄鼠在表达载脂蛋白 B100 后会发生严重的瓣膜钙化^[19]。

3.5 肾素-血管紧张素系统活化学说

研究发现在狭窄的主动脉瓣膜狭窄时血管紧张素转化酶表达和活性均增加,它们主要存在于巨噬细胞内及钙化处。同时病变瓣膜钙化处还表达血管紧张素 II (Ang II) 及 Ang II I 型受体。瓣膜狭窄过程中激活糜蛋白酶及组织蛋白酶 G,随后 Ang II 形成增加^[20]。因 Ang II 可能具有促炎及促纤维化特征,推测 Ang II 可能在主动脉瓣膜狭窄中扮演重要角色。目前对应用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂能否延缓或阻断主动脉瓣狭窄的发生、发展已有多项大型临床试验研究,但尚没有统一的结论。无论是以何种机制发病,其最终的结果导致心脏瓣膜钙化变形、僵硬,而失去活性,致使心脏增大、心功能衰竭,影响患者的生活质量及寿命。

4 老年性退行性瓣膜病的临床特点

SDVD 多为 60 岁以上患者,起病隐匿,进展缓慢,无症状期可达数十年,没有特异的症状,临床上不易发现,但是一旦出现症状和心功能失代偿,病情

较快恶化,预后较差。本病主要临床表现是心力衰竭、心律失常、心绞痛样症状,少数病例可以有晕厥、猝死。老年患者既往无心脏病病史,近期内出现以下表现之一可供参考:①发现心脏杂音;②出现心功能不全;③出现心律失常,尤其是房颤或房室传导阻滞者。X线常规检查的阳性率不高,不宜作为常规检查。超声显像具有较高的敏感性及特异性,可确定病变部位及严重程度,是目前诊断 SDVD 的依据。

5 老年性退行性瓣膜病的诊断

心脏彩超是诊断瓣膜病的无创而又快捷有效的办法,多表现为主动脉瓣膜受累^[21],瓣膜增厚,回声增强,瓣叶活动受限,开放幅度减小,瓣膜游离缘却极少受累。近年来又研制出了负荷超声心动图,它不仅可诊断该病,还可以有效的评估心脏瓣膜病的症状、运动能力及血液动力学的后果,尤其是对那些有严重的瓣膜病却没有症状或存在可以症状的患者。另外,它可以帮助优化手术时机^[22]。3维超声心动图是近年来发明的一门新兴技术,它通过食道超声心动图和三维探头经胸观察,可更准确的评估不同瓣膜的功能和解剖构造,这可以帮助外科医生制定更合理的手术方案和改善手术疗效。将来可能会成为常规评价心脏瓣膜病的重要部分^[23]。

6 老年性退行性瓣膜病的治疗

6.1 手术治疗

选择手术时机是手术治疗的基础,研究表明任何没有症状但有严重心脏瓣膜病的患者均可以从手术治疗获益。美国心脏病学会及美国心脏病学院指南^[24]均推荐对于没有症状但存在任何级别的左室功能障碍和/或舒张容积减小,和存在正常心功能但存在新发房颤或肺动脉高压的患者均可以从手术治疗获益。目前常用的人工瓣膜分为生物瓣膜和机械瓣膜,二者均取得了很好的临床效果。置换机械瓣膜后常需要服用一些抗凝药物,定期监测血常规,生物瓣膜可以有效的避免这种现象,但生物瓣膜在使用 10 年左右,瓣膜逐渐出现退行性病变,常需要第二次手术,因此在使用上也受到了一定限制。对于生物瓣膜的易损性所造成的再次手术的危险是否超过了机械瓣置换术后抗凝治疗所带来的血栓形成或出血的风险等问题目前尚有争议^[25]。主要以患者的年龄、居住地和抗凝治疗的依从性作为瓣膜类

型选择的依据。另外,目前研究表明^[26-28]心脏瓣膜修补术可以避免使用人工瓣膜及抗凝治疗,并且其并存活率明显高于瓣膜置换术,尤其是远期存活率。但是并不是所有的人都可以行瓣膜修补术,并且也存在着手术失败的风险。

6.2 介入治疗

考虑到老年患者手术的风险和成功率,介入治疗更是老年人治疗的选择之一。自 1984 年日本心脏外科 Kan ji Inoue 首次在临床开展经皮瓣膜病介入治疗,该技术取得了巨大进展。此后, Cribier 等^[29]发明了经皮心脏瓣膜(PHV)用于主动脉狭窄的治疗,用 PHV 完成了第一例人体瓣膜植入术,并改善了患者的血液动力学,取得了良好的疗效。但目前的技术还局限于初步临床实验,所得病例数据有限,对支架瓣膜的临床评估仍需不断完善。

6.3 药物治疗

药物治疗如果可以延缓瓣膜钙化的病程,将会给瓣膜病的治疗带来新的希望,但目前药物治疗的效果仍待进一步研究。澳大利亚一项回顾性研究显示他汀类治疗组较对照组明显减缓老年退行性心脏瓣膜病的进程^[30]。但是研究结果并未发现他汀类对心脏瓣膜钙化有明显的疗效^[31]。这可能是由于瓣膜的钙化与动脉粥样硬化虽有着同样的病理生理基础,如炎症反应、脂质浸润等,但是也有着不同的演变因素,如机械动力学、遗传因素等^[32]。但是,目前他汀类药物仍作为临床治疗退行性心脏瓣膜病的一个主要方法。另外,目前研究表明^[13],血管紧张素转化酶抑制剂及 ARB 在治疗此病方面,也取得了一定的疗效。

7 展望

SDVD 发病率正逐年升高,年龄并不是唯一的病因,在危险因素、发病机制及治疗方面仍存在着较多的争议,仍需要我们的进一步探讨研究。

[参考文献]

- [1] Liu Li, Zhao Yu-Sheng, Wang Shi-Wen, et al. An epidemiological study on degenerated heart valvular diseases among military elderly population in Beijing [J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006, 27 (10): 836-839.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. Lancet, 2006, 368 (9 540): 1005-011.
- [3] 尹彤,王士雯,高磊,等. 退行性钙化性主动脉瓣膜病的病理组织学分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2005, 4 (4): 277-

- 281.
- [4] Fox Caroline S, Guo Chao-Yu, Larson Martin G, et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (10) : 1 502-505.
- [5] Stewart BF, Siscovick D, Lindbk, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease : Cardiovascular Health Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29 (3) : 630-634.
- [6] 杨洋, 张宝妮, 杨颖, 等. 主动脉瓣硬化临床危险因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (2) : 139-142.
- [7] 黄全跃, 赵水平, 夏学军, 等. 退行性主动脉瓣病变危险因素的临床研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15 (11) : 1 730-733.
- [8] 缪京莉, 蒋红, 侯晓平, 等. 老年退行性心瓣膜病危险因素的探讨 [J]. *空军总医院学报*, 2007, 23 (4) : 202-204.
- [9] Chu Honggang, Chen Jinling, Guo Ruiqiang. The association between cardiac calcification and coronary artery disease [J]. *Acta Cardiol*, 2009, 64 (4) : 531-535.
- [10] Ionescu SD, Sandru V, Artenie R, et al. Implications of some risk factors in degenerative valvular heart diseases [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2004, 108 (2) : 311-313.
- [11] Segal B L. Valvular heart disease, Part I. Diagnosis and surgical management of aortic valve disease in older adults [J]. *Geriatrics*, 2003, 58 (9) : 31-35.
- [12] Ganguli A, Persson L, Palmer IR, et al. Distinct NF- κ B regulation by shear stress through Ras dependent K β - α oscillations : realtime analysis of flow mediated activation in live cells [J]. *Circ Res*, 2005, 96 (6) : 626-634.
- [13] Orr AW, Sanders JM, Bevard M, et al. The subendothelial extracellular matrix modulates NF- κ B activation by flow : a potential role in atherosclerosis [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169 (1) : 191-202.
- [14] 郭春艳, 王佩显. 老年钙化性心脏瓣膜病与钙磷代谢 [J]. *中国老年学杂志*, 2004, 12 (24) : 1 127-128.
- [15] Golubnitschaja O, Yeghiazaryan I K, Skowasch D, et al. p21^{WAF1} = CIP1 and 14-3-3 σ gene expression in degenerated aortic valves : A link between cell cycle checkpoints and calcification [J]. *Amino Acids*, 2006, 31 (3) : 309-316.
- [16] Markwald RR, Norris RA, Ricardo MR, et al. Developmental basis of adult cardiovascular diseases : valvular heart diseases [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1188 : 177-183.
- [17] Drolet MC, Roussel E, Deshaies Y, et al. A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (4) : 850-855.
- [18] Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis : a disease ready for prime time [J]. *Circulation*, 2006, 114 (19) : 2007-2009.
- [19] Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, et al. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice [J]. *Circulation*, 2006, 114 (19) : 2 065-069.
- [20] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling : physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292 (1) : 82-97.
- [21] Iung Bernard, Vahanian Alec, et al. Valvular heart diseases in elderly people [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9 540) : 969-971.
- [22] O'Connor Kim, Lancellotti, Patrizio, Pierard, Luc A, et al. Stress Doppler echocardiography in valvular heart diseases : utility and assessment [J]. *Future Cardiol*, 2010, 6 (5) : 611-625.
- [23] Zakkar Mustafa, Patni Ravi, Punjabi P, et al. Mitral valve regurgitation and 3D echocardiography [J]. *Future Cardiol*, 2010, 6 (2) : 231-242.
- [24] Bonow RO, Carabello B, Antonio J, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32 : 1 486-582.
- [25] Grossi EA, Galloway AC, Zakow PK, et al. Choice of mitral prosthesis in the elderly : An analysis of actual outcome [J]. *Circulation*, 1998, 98 (19) : 116-119.
- [26] Zhou YX, Leobon B, Berthoumieu P, et al. Long-term outcomes following repair or replacement in degenerative mitral valve disease [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 58 (7) : 415-421.
- [27] Chiam Paul TL, Ruiz Carlos E. Percutaneous transcatheter mitral valve repair : a classification of the technology [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (1) : 1-13.
- [28] Daneshmand Mani A, Milano Carmelo A, Rankin J Scott, et al. Mitral valve repair for degenerative disease : a 20-year experience [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88 (6) : 1 828-837.
- [29] Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Percutaneous artificial heart valves : from animal experimentation to the first human implantation in a case of calcified aortic stenosis [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2003, 96 (6) : 645-652.
- [30] Antonini-Canterin Francesco, Popescu Bogdan A, Huang Guoqian, et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis : what is the role of statin treatment [J]? *Int Med J*, 2005, 6 (2) : 119-124.
- [31] Parolari Alessandro, Tremoli Elena, Cavallotti Laura, et al. Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis [J]. 2010, *Heart*, 97 (7) : 523-529.
- [32] Novo Giuseppina, Fazio Giovanni, Visconti Claudia, et al. Atherosclerosis, degenerative aortic stenosis and statins [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12 (1) : 115-121.

(此文编辑 李小玲)