

老年退行性钙化性主动脉瓣狭窄的诊疗

薛 清 韩 林

【摘要】 老年退行性钙化性主动脉瓣狭窄(CAS)正逐步取代风湿性心脏瓣膜病成为老年人主动脉瓣置换术(AVR)的最主要病因。目前 CAS 的发病机制仍不明确,常规超声心动图用来评判主动脉瓣狭窄严重程度的指标也存在一定局限性,并且其手术适应证尚有争议。到目前为止还没有任何一个随机临床对照试验能够证实非手术治疗可以有效阻止或减缓 CAS 的发展,AVR 术仍是治疗 CAS 最为有效的方法。然而,介入技术的不断发展为高危 CAS 患者带来了新的治疗机会。该文对 CAS 的狭窄程度评估、手术适应证以及介入治疗作一综述。

【关键词】 老年;退行性变;钙化;主动脉瓣狭窄;超声心动图;手术适应证;经皮主动脉瓣植入术

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.005

老年退行性钙化性主动脉瓣狭窄(CAS)是一种随着年龄增长,主动脉瓣发生退行性变——纤维化、钙化,最终出现功能障碍的心脏瓣膜病。狭窄早期左室心肌向心性肥厚以增强收缩力,患者可以在很长一段时间内无症状。随着狭窄程度的增加,心肌肥厚逐渐加重,进而影响左室收缩及舒张功能,患者开始出现相应临床症状。狭窄后期当左房压升高至一定程度,即可伴发肺动脉高压并最终导致右心衰竭^[1]。近年来临床诊治显示,CAS 的患病率呈递增趋势,正逐步取代风湿性心脏瓣膜病成为老年人主动脉瓣置换术(AVR)的最主要病因^[2]。

1 狭窄程度评估

超声心动图是目前临床诊断 CAS 最常用的无创方法。二维超声测定心腔的大小、功能,观察主动脉瓣的形态、异常活动以及主动脉根部情况。多普勒超声通过测量流经主动脉瓣的最大血流速度(V_{\max})、平均跨瓣压差(ΔP)、瓣口面积(AVA)等指标来评估主动脉瓣狭窄的严重程度。然而,在 V_{\max} 、 ΔP 、AVA 三者中, ΔP 和AVA均是以 V_{\max} 为基础计算出来的^[3],如果 V_{\max} 测值略有偏差都将引起 ΔP 和AVA的连锁误差。

一般情况下,当AVA缩小至正常的1/3~1/4时即发生明显的血流动力学改变,患者出现临床症状。然而在以往的许多研究中我们发现超声心动图

评估的主动脉瓣狭窄严重程度与症状严重程度并不完全相符:部分重度CAS患者可以长期无症状,部分中度CAS患者在疾病早期就出现明显症状。

近年来文献报道一部分低流量低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄患者,虽然存在解剖学上的重度狭窄,但超声心动图测得的 ΔP 和 V_{\max} 却未达到重度狭窄标准,临床上仍须借助运动试验或小剂量多巴酚丁胺试验将其与左室功能低下的轻、中度主动脉瓣狭窄患者相鉴别。

上述情况均提示,当前超声心动图用来评判主动脉瓣狭窄严重程度的指标存在一定局限性。究其原因,Otto等^[3]认为CAS不仅与主动脉瓣有关,而且涉及整个循环系统,包括左室和全身血管,但现有超声心动图检查仅限于瓣膜局部,忽视了瓣膜与左室、周围血管之间的相互作用。目前对主动脉内压力恢复现象、心室-血管耦合机制等的研究可能有助于寻找更为合适的超声检查指标。与常规超声心动图相比,三维超声^[4]和组织多普勒成像^[5]在评估CAS严重程度和选择手术时机方面可能更具优势。

2 手术适应证

CAS患者的手术适应证存在较大争议。目前比较一致的观点是,有无手术指征首先取决于有无临床症状而不是瓣膜狭窄程度^[2]。

2.1 有症状的CAS患者

典型症状包括心绞痛、晕厥和心力衰竭;进行性活动耐量下降也应被视为有症状^[6]。出现症状后

的平均存活期为心绞痛 4 年, 晕厥 3 年, 心力衰竭 2 年^[7]。而有症状患者每年猝死率超过 10%^[8]。所以一旦出现症状, 不论瓣膜狭窄程度如何, 均建议立即手术治疗^[2,9]。

2.2 无症状的 CAS 患者

无症状 CAS 患者是否需要手术争论较大。不支持手术者认为, 无症状患者每年猝死率 < 1%, 而手术及人工瓣膜相关并发症的风险远远 > 1%^[10]; 支持者则认为, 无症状患者毕竟存在猝死和心功能不可逆损伤的危险, 随着外科技术的不断进步, 在出现症状前手术干预有利于阻止心功能不全的发生, 提高患者的生存率和生活质量。

与无症状轻、中度主动脉瓣狭窄患者相比, 无症状重度主动脉瓣狭窄患者可能更需要手术治疗。美国心血管病联盟和美国心脏协会 (ACC/AHA) 在 1998 年提出的瓣膜疾病处理指南^[11] 中建议, 无症状重度主动脉瓣狭窄患者如有下列情况, 可考虑手术: 左室收缩功能不全、运动试验阳性、室性心动过速、左室心肌肥厚 ≥ 1.5 cm、AVA < 0.6 cm²。

Rosenhek 等^[12] 2000 年提出瓣叶中、重度钙化, 且狭窄进展快速 (V_{\max} 每年增加 > 0.3 m/s 或者 AVA 每年减少 > 0.1 cm²) 的无症状重度主动脉瓣狭窄患者可考虑手术。Otto 等^[3] 2006 年建议一部分无症状重度主动脉瓣狭窄患者 (如住在偏远地区的患者), 如果预计出现症状时无法得到及时的手术治疗, 亦可考虑提前手术干预。ACC/AHA 于 2006 年将上述两个观点纳入了新修订的主动脉瓣狭窄手术适应证中, 并对 1998 年提出的“AVA < 0.6 cm²”作了进一步地详细说明, 即当 AVA < 0.6 cm², 且同时伴有 $\Delta P > 60$ mmHg, $V_{\max} > 5.0$ m/s, 预期手术死亡率 $\leq 1.0\%$ 时, 可考虑手术干预, 同时还因循证医学证据不足删除了“室性心动过速, 左室心肌肥厚 ≥ 1.5 cm”^[2]。然而, 欧洲心脏病学会 (ESC) 2007 年仍将高血压以外原因引起的左室心肌严重肥厚 (厚度 ≥ 1.5 cm) 列为无症状重度主动脉瓣狭窄患者 AVR 适应证之一^[9]。

Brown 等^[13] 2008 年总结了 622 例无症状重度主动脉瓣狭窄患者的临床观察资料, 指出 52% 的无症状重度主动脉瓣狭窄患者在 3 年内会出现临床症状, 并且还发现, 虽然无或有症状重度主动脉瓣狭窄患者在围术期死亡率和术后 10 年生存率等方面无明显差异, 但是无症状时未行手术治疗是有症状时再行手术治疗晚期死亡最重要的危险因素。

如果能够建立一个与预后情况相关的危险因素评分系统来指导临床, 可能对无症状重度主动脉瓣狭窄患者手术适应证的把握会更合理。Monin 等^[14] 2009 年通过对单中心 107 例无症状重度主动脉瓣狭窄患者 24 个月内发生死亡、手术等不良事件的调查, 发现 V_{\max} 、体内 B 型利钠肽水平、女性等因素是影响无症状重度主动脉瓣狭窄患者预后的独立预测因子, 并由此得出了一个评分公式 [评分 = $2 \times V_{\max} + 1.5 \times \text{B 型利钠肽水平}$ 的自然对数 + 1.5 (如果是女性)], 评分较高的患者发生不良事件的机率明显增加, 需要及时手术干预。

2.3 需行其他心脏手术的 CAS 患者

对需行冠状动脉旁路移植术 (CABG)、升主动脉手术或主动脉瓣以外瓣膜手术的中、重度主动脉瓣狭窄患者, 不论有无症状, 均建议同期行 AVR^[2,9]。轻度主动脉瓣狭窄患者是否同期行 AVR 尚存争议。Filsoufi 等^[15] 2002 年建议 $\Delta P < 10$ mmHg, 不须同期手术; $\Delta P > 25$ mmHg, 应同期行 AVR; ΔP 在 10~25 mmHg 之间, 是否同期手术要视瓣叶活动度以及钙化程度而定。ACC/AHA 2006 年提出当轻度主动脉瓣狭窄患者存在狭窄可能快速进展的证据, 如瓣叶中、重度钙化, 行 CABG 时可同期行 AVR^[2]。然而 ESC 2007 年仍建议轻度主动脉瓣狭窄患者行 CABG 时不宜同期行 AVR^[9]。

2.4 低流量低跨瓣压差的 CAS 患者

重度主动脉瓣狭窄患者左室功能不全时常伴有跨瓣流量和跨瓣压差的减小。这部分患者在超声心动图检查时常与左室功能低下的轻、中度主动脉瓣狭窄患者较难鉴别。前者存在解剖学上的重度狭窄, 其左室功能下降主要是由于左室后负荷的增加, 当然也可能同时合并心肌收缩力的下降, 但后者左室功能下降的原因则主要是心肌收缩力的下降。鉴于此, 临床上可用超声心动图多巴酚丁胺负荷试验 (DSE) 来判断低流量低跨瓣压差 CAS 患者主动脉瓣狭窄的真实程度, 继而推测左室功能下降的原因, 以及选择合适的手术时机。分别在静息状态和使用多巴酚丁胺 ($< 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 状态下进行超声心动图检查, 如果心排量 (CO)、AVA 增加明显, 而 ΔP 增加不明显, 提示主动脉瓣狭窄并不严重; 如果 CO、 ΔP 增加明显, 而 AVA 增加不明显 (< 0.2 cm²), 说明虽然主动脉瓣重度狭窄, 但心室仍有收缩储备, 此时如能通过手术解除瓣膜狭窄, 左室功能可得到改善; 如果 CO

增加不明显(每搏量增加 $<20\%$),说明心室已无收缩储备,此时不管是药物治疗还是手术治疗,预后均不佳^[16]。

然而,ESC 2007 年在欧洲瓣膜病治疗指南中提出主动脉瓣狭窄患者左室功能不全,跨瓣压差 <40 mmHg,不论有或无收缩储备,均可考虑手术^[9]。此后,Tribouilloy 等^[17]分析了 81 例 DSE 判定心室无收缩储备患者 AVR 术后的资料,发现尽管这些患者 AVR 死亡率高达 22%,但与药物组相比,其 5 年生存率仍提高了 3 倍。提示心室无收缩储备并不是绝对手术禁忌。

3 经皮主动脉瓣植入术进展

高龄、术前即存在左室功能不全或重要脏器疾病的 CAS 患者 AVR 风险仍较高,可达 6%。于是,伴随着介入技术的发展,经皮主动脉瓣植入术(PAVI)正逐渐成为高危 CAS 患者行主动脉瓣置换的一种新方法。

PAVI 借助于导管输送系统可经股静脉穿房间隔顺行途径、经股动脉逆行途径、经心尖直接径路等途径将支架瓣膜释放于主动脉瓣环处而完成主动脉瓣植入,避免了正中切口创伤和体外循环产生的全身损害。自 1992 年 Anderson 等首次对猪进行 PAVI 以来,相关研究已从人工材料模型、动物实验过渡到小规模临床试验阶段。到 2009 年,全世界 PAVI 已达 3000 例左右,并且有超过 12 种以上的支架瓣膜可供使用^[18]。但是,由于操作复杂,并发症较多,缺乏充分的循证医学证据,到目前为止 PAVI 还未用于临床常规治疗,仅应用于不适合 AVR 治疗的终末期患者。不过我们相信,随着 PAVI 手术器材、手术技术的不断改进以及介入医师对 CAS 患者主动脉瓣狭窄病理解剖结构的深入了解,PAVI 必将在临床上得到广泛应用。近期已有 PAVI 成功应用于因瓣周漏^[19]或生物瓣衰败^[20]而行二次主动脉瓣置换的报道。2010 年 10 月复旦大学附属中山医院成功完成国内首例 PAVI 术^[21]。

4 小结

超声心动图用来评估 CAS 严重程度的指标存在局限性,需要寻找更为合适的超声检查指标。当技术发展和经验积累使得手术更为安全有效时,无症状主动脉瓣狭窄患者才有可能倾向于更早的手术干预。虽然目前传统 AVR 在某些方面仍有一定优势,但是面对来自 PAVI 的巨大挑战,如何选择更好的微创切口,如何减少体外循环带来的损害,进

而提高患者的生存率和生活质量,将成为未来必须解决的问题。

参 考 文 献

- [1] Yong G, Ali A, Feldman T. Diastolic transmitral valve pressure gradients in patients with severe calcific aortic stenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 74(6): 957-964.
- [2] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(3): e1-e148.
- [3] Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(11): 2141-2151.
- [4] Goland S, Trento A, Iida K, et al. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach[J]. Heart, 2007, 93(7): 801-807.
- [5] Galema TW, Yap SC, Geleijnse ML, et al. Early detection of left ventricular dysfunction by Doppler tissue imaging and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with symptomatic severe aortic stenosis [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(3): 257-261.
- [6] Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome[J]. Circulation, 1997, 95(9): 2262-2270.
- [7] Guerraty M, Mohler Iii ER. Models of aortic valve calcification[J]. J Invest Med, 2007, 55(6): 278-283.
- [8] Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress[J]. Annu Rev Physiol, 1993, 55: 55-75.
- [9] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2007, 28(2): 230-268.
- [10] Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, et al. Management of asymptomatic severe aortic stenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(16): 1279-1292.
- [11] 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 Guideline. (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease)[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(5): 1486-1588.
- [12] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343(9): 611-617.
- [13] Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(2): 308-315.

(下转第 223 页)

- oxidation but cause cardiac dysfunction in diet-induced obesity[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2818-2828.
- [12] Li J, Miller EJ, Ninomiya-Tsuji J, et al. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart[J]. *Circ Res*, 2005, 97(9): 872-879.
- [13] Li J, Hu X, Selvakumar P, et al. Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(5): E834-E841.
- [14] 於江泉, 李东野, 钱文浩, 等. P-ERK、P-p38 及 iNOS、GLUT4 在冠心病患者冬眠心肌中表达及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(42): 10-12.
- [15] Von Lewinski D, Gasser R, Rainer PP, et al. Functional effects of glucose transporters in human ventricular myocardium [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(2): 106-113.
- [16] Luptak I, Balschi JA, Xing Y, et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null Hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization [J]. *Circulation*, 2005, 112(15): 2339-2346.
- [17] Liao R, Jain M, Cui L, et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2125-2131.
- [18] Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(1): 102-110.
- [19] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 556-562.
- [20] Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104(2): 174-180.
- [21] Ono N, Hayashi H, Kawase A, et al. Spontaneous atrial fibrillation initiated by triggered activity near the pulmonary veins in aged rats subjected to glycolytic inhibition [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H639-H648.
- [22] Mayr M, Yusuf S, Weir G, et al. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(5): 585-594.
- [23] 孙殿珉, 郑哲, 杨克明, 等. 心房里肌葡萄糖转运体-3 的水平对冠心病患者冠脉旁路移植术后新发房颤风险的影响[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2009, 9(3): 161-163.
- [24] Membrez M, Hummer E, Beermann F, et al. GLUT8 is dispensable for embryonic development but influences hippocampal neurogenesis and heart function [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4268-4276.
- (收稿:2010-04-11 修回:2010-06-09)
(本文编辑:金谷英)

~~~~~

(上接第 208 页)

- [14] Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(1): 69-75.
- [15] Filsoufi F, Aklog L, Adams DH, et al. Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting[J]. *J Heart Valve Dis*, 2002, 11(Suppl 1): S45-S49.
- [16] Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics[J]. *Circulation*, 2003, 108(3): 319-324.
- [17] Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(20): 1865-1873.
- [18] Dvir D, Assali A, Vaknin H, et al. Percutaneous aortic valve implantation: early clinical experience and future perspectives[J]. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11(4): 244-249.
- [19] Rodés-Cabau J, Dumont E, Doyle D. "Valve-in-valve" for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 74(7): 1116-1119.
- [20] Taramasso M, Maisano F, Michev I, et al. Emergency transfemoral aortic valve-in-valve implantation with the balloon-expandable Edwards-Sapien valve[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(12): 936-939.
- [21] 葛均波, 周达新, 潘文志, 等. 经皮主动脉瓣植入术一例及其操作要点[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2010, 18(5): 243-246.
- (收稿:2011-04-13 修回:2011-06-23)  
(本文编辑:金谷英)