

老年退行性心脏瓣膜病的流行病学现状及诊疗进展

谢祯晖 陈长源

【摘要】 近 20 年来,全球老年退行性心脏瓣膜病(SDHVD)的发病率、死亡率与患病人数不断升高。随着人口老龄化的加剧,SDHVD 已逐渐成为我国重要的公共卫生问题。国内外心脏瓣膜病的流行病学变化以及近年来放射影像学及核医学的进展为 SDHVD 的早期诊断与进展评估提供了更为准确的依据,经导管生物瓣膜植入术的推广为 SDHVD 提供了新的治疗方案。

【关键词】 老年性心脏瓣膜病;退行性心脏瓣膜病;钙化性主动脉瓣疾病;流行病学
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.001

老年退行性心脏瓣膜病(SDHVD)又称老年钙化性心脏瓣膜病。随着年龄的增长,心脏瓣膜出现结缔组织退行性病变、纤维化、钙化,继而引起瓣膜和(或)瓣膜支架功能及结构异常,临床上主要表现为进行性心脏瓣膜钙化、粥样硬化和黏液样变性^[1]。全球疾病负担研究显示,2017 年 70 岁以上人群中 SDHVD 的发病率和死亡率约为 3 667.89/10 万和 30.65/10 万,较 1990 年分别增长了 9.11% 和 15.44%。2017 年全球 SDHVD 患者已达 3 000 万例,较 1990 年增长了约 90%^[2-3]。这预示随着中国老龄化的进展,未来中国 SDHVD 患者的数量也可能出现显著增加。SDHVD 已成为心脏瓣膜病的重要组成部分,心脏瓣膜病分型的流行病学较前已出现明显变化,SDHVD 的诊疗较以往有显著进展。

1 心脏瓣膜病分型的流行病学变化及 SDHVD 现状

心脏瓣膜病根据其病因主要分为 SDHVD 与风湿性心脏病(RHD)。根据累及瓣膜的不同,SDHVD 可分为钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)与退行性二尖瓣疾病(DMVD)。CAVD 根据病变严重程度不同可分为主动脉瓣硬化与钙化性主动脉瓣狭窄,而 DMVD 根据其病因的不同可分为二尖瓣黏液样变性(Barlow 病)与纤维弹性组织缺乏性疾病^[4-5]。超声心动图仍是目前心脏瓣膜病及

其分型诊断的主要检查手段^[5]。

1.1 国外心脏瓣膜病分型的流行病学变化及 SDHVD 现状

研究显示,自 1990 年以来,全球 SDHVD 特别是 CAVD 的发病率、患病率与死亡率显著上升,而 RHD 的发病率、患病率与死亡率呈下降趋势。欧洲心脏病学会对其 57 个成员国进行的统计报告显示,在年龄标准化后,CAVD 的发病率由 1990 年的 1.6/10 万增至 2019 年的 12.6/10 万,而患病率由 1990 年的 12.0/10 万增至 2019 年的 181.1/10 万;1990 年与 2019 年 DMVD 的发病率(16.7/10 万对 16.7/10 万)与患病率(360.6/10 万对 357.3/10 万)无明显变化,而 RHD 的发病率与患病率分别由 7.8/10 万、82.7/10 万降至 4.7/10 万、58.2/10 万。欧洲不同国家间心脏瓣膜病的发病率与患病率存在较大差异,但总体上看,与中等收入国家相比,高收入国家 CAVD 的发病率(18.4/10 万对 4.3/10 万)与患病率(256.4/10 万对 73.6/10 万)更高,而 DMVD、RHD 的发病率(DMVD 4.8/10 万对 19.2/10 万、RHD 4.2/10 万对 8.0/10 万)与患病率(DMVD 87.6/10 万对 429.4/10 万、RHD 39.8/10 万对 134.7/10 万)更低^[6]。全球疾病负担研究对全球 195 个国家和地区的伤残和死亡事件的分析结果显示,在 70 岁以上老年人群中,2017 年全球 SDHVD 的死亡率与 1990 年相比升高了 15.44%,RHD 的死亡率与 1990 年相比下降了 47.8%,且 82% 的死亡事件发生于中、低收入国家,这些国家

存在儿童高患病与高死亡的地方性模式^[2-3,7]。这些研究提示,近 30 年来,世界范围内 SDHVD 的疾病负担普遍增加,高收入国家尤其明显。在纵向比较中,CAVD 发病率及死亡率较以往明显升高,值得关注;在横向比较中,经济发达和人口老龄化程度较严重的中高收入国家的 SDHVD 发病率及死亡率已超过 RHD,未来可能进一步升高。

1.2 我国心脏瓣膜病分型的流行病学变化及 SDHVD 现状

既往研究显示,RHD 是中低收入国家心脏瓣膜病的主要病因,而 SDHVD 是高收入国家心脏瓣膜病的主要病因^[3]。由于我国不同地区环境、经济水平差异较大,心脏瓣膜病的病因分布也有较大差异。叶蕴青等^[8]对全国三级医院入院患者进行的 1 项多中心前瞻性研究发现,我国东部地区 SDHVD 所致联合瓣膜病(36.7%对 27.7%~33.3%)与单纯二尖瓣关闭不全(39.4%对 24.3%~31.2%)的构成比较其他地区更高,而南部地区 RHD 所致联合瓣膜病(32.1%对 18.2%~22.6%)与单纯主动脉瓣关闭不全(14.3%对 0.9%~6.7%)的构成比更高。研究结果提示,在东部沿海经济发达省市中,SDHVD 已成为心脏瓣膜病的主要分型。2021 年 Yang 等^[9]进行的全国人群大规模横断面流行病学研究结果显示,不同年龄组间横向比较,75 岁以上人群 RHD 的占比为 38.0%,明显低于 35~44 岁人群(77.8%),提示老年人群 RHD 的发病率明显低于中青年人群;75 岁以上人群 SDHVD 的占比为 42.5%,显著高于 55~64 岁人群(18.2%),提示老年人群 SDHVD 的发病率明显高于中年人群。我国 65~75 岁老年人群中 RHD 和 SDHVD 患病率(男性/女性)分别为 2.19%/1.90%和 2.10%/2.76%,而 75 岁以上高龄人群中 RHD 和 SDHVD 患病率分别为 3.14%/3.18%和 2.64%/3.71%,提示目前我国 65 岁以上老年人群 SDHVD 的患病率已增至与 RHD 相近的水平。未来几十年内,随着内地省市经济的发展及老龄化的加剧,SDHVD 在我国 65 岁以上老年人中的构成比将可能进一步升高。本中心 2015~2021 年心脏瓣膜病临床资料显示,老年退行性主动脉瓣关闭不全是心内科住院患者最常见的 SDHVD 分型,其原因可能与原发性高血压的患病相关。

2 SDHVD 的诊疗进展

2.1 SDHVD 的早期诊断进展

SDHVD 起病隐匿,早期多无症状,常为体检时偶然发现,因此,社区中存在大量未被确诊的 SDHVD 患者。OxVALVE 前瞻性队列研究^[10]对英国牛津 65 岁及以上未曾确诊心脏瓣膜病的老年人进行超声心动图检查,结果显示在社区未被确诊心脏瓣膜病的老年人中,主动脉瓣硬化或轻度钙化性主动脉瓣狭窄、中重度钙化性主动脉瓣狭窄、中重度二尖瓣关闭不全的患病率分别达 34.6%、0.7%和 2.3%,几乎所有患者(97.4%)为无症状或仅有轻微症状。该研究提示应重视社区人群 SDHVD 尤其是中重度 SDHVD 的早期诊断和及时有效治疗。

目前,SDHVD 的早期诊断与评估仍主要依靠超声心动图^[11]。CT 主动脉瓣钙化评分既往主要用于部分超声诊断较为困难的低流速、低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄的辅助诊断,而近期研究发现,该评分在 CAVD 疾病进展的评估方面同样有一定的价值。Doris 等^[12]对 51 例 CAVD 患者的 CT 主动脉瓣钙化评分与超声心动图进行了 2 年随访,结果显示 CT 主动脉瓣钙化评分与各项超声指标有显著的相关性($P < 0.001$),且可重复性较超声更好,提示对于早期 CAVD 患者,CT 主动脉瓣钙化评分可以更为准确地反映瓣膜钙化的进展情况。Dweck 等^[13]对 18 例不同程度的 CAVD 患者进行了 1 年的正电子发射计算机断层显像(PET)随访,研究发现,在 CT 无大钙化点的患者中,¹⁸F-NaF 吸收量改变与 CT 主动脉瓣钙化评分改变显著相关($r = 0.75$, 95%CI:0.42~0.90, $P = 0.01$),提示¹⁸F-NaF PET 可能更好地显示 CAVD 患者瓣膜早期的活动性钙化。目前,CT 主动脉瓣钙化评分与¹⁸F-NaF PET 已经应用于一些 CAVD 药物试验的结局评估中^[14]。然而,由于缺乏有效的治疗方法以延缓或逆转 SDHVD 进展,是否能将这些早期诊断方法应用于社区人群,仍有待对 CAVD 发生机制及早期干预方法尤其是药物治疗方法的进一步问题。

2.2 SDHVD 的治疗进展及目前存在的问题

瓣膜修复与瓣膜置换是 SDHVD 目前唯一有效的治疗方法。既往对于重度 CAVD 患者主要采用外科主动脉瓣置换术(SAVR),近年来经导管主动脉瓣植入术(TAVI)得到广泛开展。PARTNER 研究^[15-16]显示 TAVI 对于不同手术风

险的 CAVD 患者的治疗效果不劣于 SAVR。临床上常见的 TAVI 生物瓣膜主要包括经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIENXT、SAPIEN3) 和自膨式瓣膜 (CoreValve、CoreValve Evolut R)。随着 TAVI 的广泛开展, TAVI 瓣膜的使用寿命近年来引起人们关注。NOTION 研究^[17]前瞻性纳入了 274 例 70 岁以上的重度主动脉狭窄患者, 在经过 SAVR 或基于 CoreValve 的 TAVI 治疗后, TAVI 患者 6 年内结构性瓣膜退化的累积发病率显著低于 SAVR (4.8% 对 24.0%, $P < 0.001$), 但 2 组患者瓣周漏或患者-瓣膜不匹配所致非结构性瓣膜退化的累积发病率相近 (54.0% 对 57.8%, $P = 0.52$)。PARTNER 2A 研究^[18]显示, 经过 5 年随访, 使用 SAPIENXT 的患者结构性瓣膜退化的累积发病率较使用 SAVR 更高 (9.5% 对 3.5%, $HR = 2.61$, $P < 0.001$), 而使用 SAPIEN3 与 SAVR 的差异无统计学意义 (3.9% 对 3.5%, $HR = 1.16$, $P = 0.65$), 结果提示新一代的经导管球囊扩张瓣膜与自膨式瓣膜的使用寿命已不劣于 SAVR 生物瓣膜, 可达 5 年以上。随着 TAVI 在预期寿命较长的低手术风险人群中应用的增多, 进一步延长 TAVI 瓣膜的寿命将成为重要研究方向。

经导管二尖瓣瓣膜植入术 (TMVI) 是除外科二尖瓣修复 (SMVR) 之外的另一种 DMVD 新兴治疗方式。多中心随机非盲临床试验 EVEREST II^[19] 对 178 例重度二尖瓣关闭不全患者 (73.0% 为退行性病变) 进行了基于 MitraClip 装置的 TMVI 治疗。结果显示, 接受 TMVI 的患者二尖瓣关闭不全分级与术前相比有明显改善 ($P < 0.001$); 与接受 SMVR 的患者相比, 接受 TMVI 的患者二次手术 ($P = 0.003$) 和中重度二尖瓣关闭不全复发 ($P = 0.02$) 的比例更高, 但 2 组 5 年死亡率的差异无统计学意义 (20.8% 对 26.8%, $P = 0.36$)。该研究提示, 尽管 TMVI 后需再次治疗的比例高于 SMVR, 但 DMVD 患者在接受 TMVI 治疗后, 中长期预后同样得到有效改善。1 项前瞻性临床试验 MITRAL 试验^[20] 对 31 例手术风险较高的二尖瓣环钙化患者进行 TMVI 治疗, 患者二尖瓣平均压力梯度均得到不同程度的改善 (11.1 mmHg 对 6.1 mmHg, $P = 0.01$), 患者 30 d 死亡率与 1 年死亡率分别为 16.7% 与 34.5%, 较美国胸外科协会评分 (STS-PROM) 预测的死亡率更低, 提示 TMVI 可能会使手术风险较高的 DMVD 患者获益。经皮瓣

膜置换术替代外科瓣膜修复已成为当前的趋势, 但由于二尖瓣解剖结构较半月瓣更为复杂, TMVI 瓣膜功能无法与 SMVR 相当, 仍需要进一步改良瓣膜植入装置。

3 关于 SDHVD 未来诊疗进展的思考

关于 SDHVD 仍有很多亟待解决的问题。首先, 目前我国的研究主要局限于院内患者, 但社区内 65 岁以上老年人中过半数患有未被确诊的轻度及以上的心脏瓣膜病, 11.3% 的老年人患有未被确诊的中重度心脏瓣膜病^[10]。我国总体 SDHVD 数量目前仍然不明。其次, 对 SDHVD 的分型还有待细化。二叶性主动脉瓣为先天性主动脉瓣变异, 与正常三叶主动脉瓣人群相比, 这类患者出现瓣膜钙化时间更早且严重程度更高^[21]。如何对这些病变进行病因鉴别仍需进一步阐明 SDHVD 的发病机制。近年来经导管瓣膜植入术的广泛开展扩大了 SDHVD 老年患者治疗的选择, 但目前仅对中重度 CAVD 有充分的临床研究, 是否可将相关技术用于其他心脏瓣膜病仍在探索过程中。随着技术的发展, 新一代经导管植入瓣膜的寿命在 5~6 年内可以做到不劣于外科植入瓣膜, 但随着早期进行 TAVI 患者瓣膜的退化, 如何处理退化瓣膜成为一个棘手的问题。二次 SAVR 有着较高的术后早期死亡率^[22]; 瓣中瓣 TAVI 作为可用于替代二次 SAVR 的方式, 虽有回顾性研究显示其预后不劣于二次 SAVR^[23], 但仍缺乏充足的证据。随着我国人口老龄化的加剧, SDHVD 导致的经济负担及社会负担将进一步升高。随着结构心脏病学的快速发展, 经导管瓣膜植入术将成为 SDHVD 治疗的必然趋势, 如何进一步延长经导管植入生物瓣膜的寿命、改善退化生物瓣膜的处理方法是经导管瓣膜植入术在临床广泛应用的关键。

参 考 文 献

- [1] Pomerance A. Ageing changes in human heart valves[J]. Br Heart J, 1967, 29(2):222-231.
- [2] Chen J, Li WD, Xiang MX. Burden of valvular heart disease, 1990—2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. J Glob Health, 2020, 10(2):020404.
- [3] Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Correction to: global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990—2017[J]. Circulation, 2020, 141(21):1670-1680.
- [4] Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung

- and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: calcific aortic valve disease—2011 update[J]. *Circulation*, 2011, 124(16):1783-1791.
- [5] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(4):727-800.
- [6] Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2021[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(8):716-799.
- [7] Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990—2015[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8):713-722.
- [8] 叶蕴青, 许海燕, 李喆, 等. 中国不同区域老年瓣膜性心脏病构成和病因分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(7):676-682.
- [9] Yang Y, Wang ZW, Chen Z, et al. Current status and etiology of valvular heart disease in China: a population-based survey[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):339.
- [10] D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(47):3515-3522.
- [11] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2021, 143(5):e72-e227.
- [12] Doris MK, Jenkins W, Robson P, et al. Computed tomography aortic valve calcium scoring for the assessment of aortic stenosis progression[J]. *Heart*, 2020, 106(24):1906-1913.
- [13] Dweck MR, Jenkins WSA, Vesey AT, et al. ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):371-378.
- [14] Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of denosumab or alendronic acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(25):2418-2427.
- [15] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(17):1609-1620.
- [16] Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(19):1527-1537.
- [17] Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5):546-553.
- [18] Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(16):1830-1843.
- [19] Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(25):2844-2854.
- [20] Guerrero M, Wang DD, Eleid MF, et al. Prospective study of TMVR using balloon-expandable aortic transcatheter valves in Mac: MITRAL trial 1-year outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(8):830-845.
- [21] Masri A, Svensson LG, Griffin BP, et al. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review[J]. *Heart*, 2017, 103(17):1323-1330.
- [22] Hirji SA, Percy ED, McGurk S, et al. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of surgical explantation after transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(16):1848-1859.
- [23] Tam DY, Dharma C, Rocha RV, et al. Transcatheter ViV versus redo surgical AVR for the management of failed biological prosthesis: early and late outcomes in a propensity-matched cohort[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(6):765-774.

(收稿:2022-06-24 修回:2022-11-05)

(本文编辑:胡晓静)