

无症状重度主动脉瓣狭窄的治疗及预后

沈佳佳 李天亮

【摘要】 主动脉瓣狭窄 (AS) 最有效的治疗是行主动脉瓣置换术, 重度 AS (SAS) 的手术指征是出现临床症状。然而, 对于无症状 SAS 患者, 其心脏的结构和功能可能已有损害, 由于早期筛查困难, 可能错过最佳手术时间, 预后差。该文介绍无症状 SAS 的诊断、治疗及预后。

【关键词】 重度主动脉瓣狭窄; 无症状; 预后

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.007

主动脉瓣狭窄 (AS) 是指因瓣膜纤维化、钙化或先天性改变导致跨主动脉瓣的血流受阻。单纯 AS 患者大多年龄 <15 岁, 以单叶式主动脉瓣畸形为主; $16\sim65$ 岁患者, 以先天性二叶式主动脉瓣畸形可能性大; >65 岁患者, 以老年退行性钙化病变多见。AS 的发病率随着年龄增长而增加, $50\sim59$ 岁人群发病率约为 0.2% , 而 $80\sim90$ 岁人群发病率可达 9.8% ^[1-2]。

由于 AS 缺乏有效的药物干预手段, 多数患者会进展为重度 AS (SAS), 而大多数 SAS 患者最初就诊时缺乏相关症状。无症状 AS 患者出现症状后 2 年死亡率 $>50\%$ ^[3]。约 75% 的老年 SAS 患者出现至少 1 种临床症状^[4]。因此, 指南将有症状 SAS 作为行主动脉瓣置换术 (AVR) 的 I 类推荐^[5-6]。

1 SAS 的诊断

静息超声心动图是诊断 AS 的主要影像学手段, 可识别 AS 病因、评估瓣膜钙化程度、定量分析左室功能与室壁运动的幅度及厚度, 以及发现共存的瓣膜病变和并发症, 为 AS 的干预时机和预后提供参考^[1]。使用超声心动图对 AS 患者进行评估, 主要参数包括平均压力梯度 (最可靠)、峰值跨瓣速度 (V_{\max}) 和瓣膜面积^[5-6]。2017 年美国心脏协会 (AHA) 和美国心脏病学会 (ACC) 指南将 SAS 定义为主动脉瓣口面积 (AVA) $\leq 1\text{ cm}^2$, $V_{\max} > 4\text{ m/s}$ 或平均跨瓣压差 $\geq 40\text{ mmHg}$ ^[7]。

对于射血分数降低 [平均压力梯度 $<$

40 mmHg , 瓣膜面积 $\leq 1\text{ cm}^2$, 左室射血分数 (LVEF) $< 50\%$, 每搏输出量指数 (SV_i) $\leq 35\text{ mL/m}^2$] 的患者, 小剂量多巴酚丁胺负荷试验可增加其心肌收缩力和正向流量。负荷试验期间, 若跨瓣膜速度 $\geq 4\text{ m/s}$ 而瓣膜面积持续 $\leq 1\text{ cm}^2$, 则提示主动脉瓣重度狭窄, 这有助于区分真正的 AS (增加流量后 AVA 不变) 和由于开放力不足导致的假性狭窄 (增加流量后 AVA 增加)^[8-10]。此外, LVEF 正常 (平均压力梯度 $< 40\text{ mmHg}$, 瓣膜面积 $\leq 1\text{ cm}^2$, LVEF $> 50\%$, $SV_i \leq 35\text{ mL/m}^2$) 的患者可能有“反常”的低流量、高梯度, 其诊断 SAS 需结合临床症状和血流动力学因素。诊断 SAS 需排除超声心动图结果的测量误差、不伴高血压的左室肥厚、无其他原因的左室整体纵向应变 (GLS) 降低和无其他解释的典型症状等。

2 SAS 的治疗

2.1 定期随访

AS 的进展个体差异较大, 应定期随访, 及时观察症状变化。SAS 患者应至少每 6 个月随访 1 次, 以便早期发现症状和超声心动图参数 (尤其是 LVEF) 变化^[7]。对于病史不明确的患者, 标准跑步机运动测试或多巴酚丁胺负荷超声有助于发现其临床症状并了解心功能, 为无症状 SAS 患者提供预后参考。

2.2 药物治疗

除了改善生活方式 (如戒烟、控制血压) 外, 在 AS 的不同阶段, 可针对特定的细胞和 (或) 分子通路进行靶向治疗, 如参与氧化应激、肾素-血管紧张素系统 (RAS) 和促进组织异常钙化等通路。大型临床研究证实, 外科主动脉瓣置换术 (SAVR)

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFC2008100)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学医学影像学院 (沈佳佳); 030024 太原, 山西省心血管病医院超声科 (李天亮)

通信作者: 李天亮, E-mail: tlli2013@163.com

术前给予 RAS 抑制剂可降低患者术后病死率, 提高远期生存率^[11]。在 AS 患者出现症状前和 AVR 术后予以血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 可能会对心肌有益, 且 ACEI 还能避免额外的后负荷带来的不良影响^[12-13]。他汀类药物在 AS 的临床前研究中显示出良好的疗效, 有关其调节代谢途径的临床试验正在进行中^[14]。

2.3 手术治疗

AS 的自然病程是进行性瓣膜损伤和心室功能恶化, 持续进展可能导致长期并发症和心源性猝死。AVR 可提高 AS 患者的生存率。SAVR 可提供耐久且血流动力学稳定的人工瓣膜, 手术并发症发生率较低, 有助于逆转左室重构和改善心功能; 经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 常用于无法外科手术或高危 SAS 患者^[5-6]。在 TAVR 生物瓣膜问题和相关并发症得到有效解决前, SAVR 仍是年轻、低危主动脉瓣疾病患者首选的手术治疗手段。经皮主动脉瓣球囊成形术作为对 AVR 的补充手段, 可暂时改善部分 SAS 患者的症状和血流动力学状态, 但有发生严重并发症的风险^[15]。心脏治疗团队应仔细评估各种因素, 如年龄和预计寿命、合并症、解剖和手术特征、SAVR 和 TAVR 的相对风险及长期效果、人工心脏瓣膜的耐久性、经股动脉 TAVR 的可行性及当地的经验和结果数据等, 选择适合患者的干预措施^[6]。

3 SAS 的干预时机

SAS 的主要症状包括心绞痛、晕厥和劳力性呼吸困难, 出现症状则提示预后不良。早期 AVR 可提高 SAS 患者生存率, 因此, 国际指南推荐对有症状的 SAS 患者及时更换主动脉瓣, 而对无症状患者的干预则是必须确定为死亡风险较高的人群, 该风险分级较为复杂^[16-17]。

目前欧洲指南建议对选定的无症状 AS 患者使用 AVR: I 类推荐为左室功能障碍 (LVEF<50%) 和运动试验异常; II a 类推荐为对于无其他原因所致左室功能障碍 (LVEF<55%)、运动期间血压下降 (>20 mmHg) 和手术风险较低 (LVEF>55% 且运动测试正常) 的无症状患者, 符合以下条件之一也应进行干预: (1) 极重度 AS (平均压力梯度 \geq 60 mmHg 或 V_{max} >5 m/s); (2) 严重瓣膜钙化同时 V_{max} 每年增加 \geq 0.3 m/s; (3) 脑钠肽 (BNP) 水平显著升高 (>3 倍正常范围)^[6]。美国指南建议将运动耐受性异常、极重度 AS (主动脉峰值流

速 \geq 5 m/s) 和快速进展的无症状 SAS 患者作为 AVR 的 II a 或 II b 类推荐^[7]。

然而, 该策略存在局限: (1) 老年人和经常久坐的患者, 可能合并抑制活动的疾病, 且老年患者很难区分是否为与 AS 相关的呼吸困难、不适、疲劳或虚弱; (2) 运动试验有较高的猝死风险, 且一定量运动后会出现呼吸困难, 此时运动试验是否发挥作用尚不明确; (3) 猝死可能无先兆症状; (4) 手术风险随着左室功能障碍而增加^[18]。对无症状 SAS 患者可通过超声心动图评估 GLS 或磁共振评估心肌灌注储备来确定“出现症状”^[19-20]。

4 SAS 的预后分析

除了评估患者行 AVR 的风险, 还应评估无症状 SAS 患者非心脏手术治疗的风险, 重要的风险特征包括出现临床症状、心功能进行性损害和临床高危标志物等。

4.1 临床症状

30%~47% 的 SAS 患者行超声心动图检查时缺乏症状, 对这类患者需通过运动试验客观评估症状^[4,21]。在老年患者中, 并非所有运动症状均由 AS 引起, 但当出现劳力性呼吸困难、心力衰竭、心绞痛、晕厥或晕厥前期症状时需引起警惕。

4.2 超声心动图参数

LVEF 在 50%~59% 时, 接受 AVR 的 AS 患者 5 年死亡率为 35%^[22]。研究表明, $V_{max}\geq$ 5 m/s 是预测 AS 患者高风险死亡率的最佳指标^[23]。此外, 无症状 SAS 患者预后不良的强预测因素还包括瓣膜钙化相关的 V_{max} 每年增加 >0.3 m/s、2 年内症状出现、左房增大 (左房体积 >95 mL 或左房体积指数 >50 mL/m²)^[24]。SAS 血流动力学迅速恶化与并发症有关, AS 进展率、主动脉瓣 V_{max} 及其功能状态可独立预测无症状患者的预后^[25]。

超声心动图应变成像可在 LVEF 下降前更早地检测出心肌功能障碍。随着 AS 进展, GLS 损害程度加重, 在 LVEF 保留的无症状 AS 患者中, GLS 绝对值 $<14.7\%$ 的患者死亡风险上升 2.5 倍, 提示 GLS 能较好地预测 LVEF 保留的无症状 AS 患者的死亡率^[24]。GLS 降低表明 AS 患者出现不良心血管事件的风险增加^[26]。

4.3 主动脉外心脏损害

Tastet 等^[27] 对无症状 AS 患者提出了新的分期系统: 0 期, 无左室损伤; 1 期, 左室损伤; 2 期, 左房增大, 二尖瓣损伤; 3 期, 肺动脉高压, 三尖瓣损伤;

4 期, 右室功能障碍。该系统以 SAS 患者的心肌变化、左室重构模式和 LVEF<60% 作为功能指标对瓣膜病变的严重程度进行分类, 以便及时对患者进行干预。超声心动图数据显示, 肺动脉高压是 AVR 干预前死亡的预测因素, 右室功能是 AVR 干预后死亡的预测因素^[28]。

4.4 临床高危标志物

心室负荷量和室壁张力的改变是刺激 BNP 分泌的主要条件^[29]。对于无症状 SAS 患者, N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平>515 pg/mL 时, 随访 2 年内出现综合终点 AS (心绞痛、晕厥、心力衰竭、需要瓣膜置换手术或死亡) 的风险增加 26%^[30]。Kvaslerud 等^[31] 也发现年龄、既往冠状动脉疾病史和 NT-proBNP 水平是评估 AS 患者行 AVR 后长期死亡率的独立预测指标。

肌钙蛋白水平反映了心肌坏死或细胞膜损伤时心脏特异性收缩丝的释放^[32]。AS 引起的血流动力学紊乱可引起心肌耗氧量增加, 从而导致氧化应激、肌钙蛋白释放和心脏损伤。对于接受保守治疗或 SAVR 的 AS 患者, 联合应用高敏肌钙蛋白和 NT-proBNP 可增强对其死亡率的预测作用^[33-35]。

5 小结

对于无症状 SAS 患者, 瓣膜置换的时机尚无一致意见。因此, 全面评估患者临床特征及风险分层, 提高对于干预治疗与保守治疗的潜在益处和危害的理解, 对管理无症状 SAS 患者及确定其最佳瓣膜置换时机至关重要。此外, 还应确定不良预后的危险因素, 以评估可能从早期干预中获益的高风险患者。

参 考 文 献

- [1] Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8):744-756.
- [2] Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study[J]. *Heart*, 2013, 99(6):396-400.
- [3] Génèreux P, Stone GW, O'Gara PT, et al. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19):2263-2288.
- [4] Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(11):1002-1012.
- [5] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7):561-632.
- [6] 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):e35-e71.
- [7] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(25):e1159-e1195.
- [8] Lin SS, Roger VL, Pascoe R, et al. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations[J]. *Am Heart J*, 1998, 136(6):1010-1016.
- [9] Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(8):2101-2107.
- [10] Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study[J]. *Circulation*, 2008, 118(14 Suppl):S234-S242.
- [11] Ding Q, Zhang Z, Liu H, et al. Perioperative use of renin-angiotensin system inhibitors and outcomes in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4202.
- [12] Bull S, Loudon M, Francis JM, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial)[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(8):834-841.
- [13] Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(5):713-719.
- [14] Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1343-1356.
- [15] Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, et al. Morbidity and mortality associated with balloon aortic valvuloplasty: a national perspective[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5):e004481.
- [16] Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2):111-119.
- [17] Lim WY, Ramasamy A, Lloyd G, et al. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis[J]. *Heart*, 2017, 103(4):268-272.
- [18] Henchoz Y, Büla C, Guessous I, et al. Chronic symptoms in a representative sample of community-dwelling older people: a cross-sectional study in Switzerland[J]. *BMJ Open*, 2017,

- 7(1):e014485.
- [19] Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, et al. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(9):839-847.
- [20] Goliash G, Kammerlander AA, Nitsche C, et al. Syncope: the underestimated threat in severe aortic stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(2):225-232.
- [21] Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, et al. Stress testing in asymptomatic aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2017, 135(20):1956-1976.
- [22] Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(4):e002917.
- [23] Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, et al. Risk stratification of severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction using peak aortic jet velocity: an outcome study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(10):e006760.
- [24] Magne J, Cosyns B, Popescu BA, et al. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(1):84-92.
- [25] 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.
- [26] 段同庆, 吴永健, 郑慧娟. 二维斑点追踪成像对无症状重度主动脉瓣狭窄患者危险分层及预后的评估[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(1):25-28.
- [27] Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, et al. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(4):550-563.
- [28] Maeder MT, Weber L, Buser M, et al. Pulmonary hypertension in aortic and mitral valve disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:40.
- [29] Steadman CD, Ray S, Ng LL, et al. Natriuretic peptides in common valvular heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2034-2048.
- [30] Farré N, Gómez M, Molina L, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, 67(1): 52-57.
- [31] Kvaslerud AB, Santic K, Hussain AI, et al. Outcomes in asymptomatic, severe aortic stenosis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0249610.
- [32] de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review[J]. *JAMA*, 2013, 309(21):2262-2269.
- [33] Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement[J]. *Heart*, 2015, 101(17):1382-1388.
- [34] Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(6):385-396.
- [35] Solberg OG, Ueland T, Wergeland R, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2012, 46(5):278-285.

(收稿:2023-04-15 修回:2023-11-22)

(本文编辑:丁媛媛)

