

# 钙化性主动脉瓣疾病:一个新的挑战

方 明综述 李新明审校

**【摘要】** 钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是一个涉及脂质沉积、慢性炎症调控及进展性钙化的主动过程,其病理过程与动脉粥样硬化相似。CAVD 是心血管高危风险的标志,他汀类药物虽推迟 CAVD 合并高脂血症患者的病程,但其治疗仍是一个新的挑战。经导管主动脉瓣植入术日益受到青睐;主动脉瓣钙化的病因、病理、治疗及转归正受到关注。

**【关键词】** 钙化性主动脉瓣疾病;动脉粥样硬化;降脂

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.008

钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是一种包括主动脉瓣钙化和主动脉瓣狭窄的进展性病变。根据 2006 年美国瓣膜病指南,将超声显示瓣膜回声增强、瓣膜增厚,瓣叶活动不受限制,瓣口面积 $\geq 3\text{ cm}^2$ ,跨瓣血流速率 $< 2.5\text{ m/s}$  定义为主动脉瓣钙化;将跨瓣血流速率 $> 2.5\text{ m/s}$ 、瓣口面积 $< 3\text{ cm}^2$  定义为主动脉瓣狭窄<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化,钙化性瓣膜心脏病的发病率正逐年增加<sup>[2]</sup>。CAVD 平均病程约 8 年,一旦出现临床症状,若不行瓣膜置换,5 年生存率不到 20%<sup>[3]</sup>。本文就 CAVD 的病因、病理、治疗及转归作一综述。

## 1 流行病学

在美国,CAVD 在 65~74 岁人群患病率达 25%,85 岁以上人群高达 48%<sup>[4]</sup>;欧洲心脏病调查显示,81.9%主动脉瓣狭窄和 50.3%主动脉瓣反流由钙化性病变引起<sup>[5]</sup>。在我国,CAVD 呈逐年上升趋势,已成为我国老年主动脉瓣疾病的主要病因。

心血管健康研究显示,CAVD 的临床危险因素与冠心病相似,主要包括:年龄(每增长 10 岁,危险性增加 1 倍)、性别(男性为女性的 2 倍)、吸烟史(危险性增加 35%)、高血压(危险性增加 20%)、脂蛋白(a)和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平、身高。血清胆固醇 $> 5.2\text{ mmol/L}$  的 CAVD 患者,其瓣口面积减退速度是其他患者的 2 倍。糖尿病也是 CAVD 的危险因素之一,但与 CAVD 的关联强度较其他因素为弱。

## 2 发病机制

### 2.1 瓣膜张力异常

正常情况下,主动脉瓣能有效适应血流层切应力,防止内皮细胞损伤。高血压或高负荷等异常情况时,血流动力学发生紊乱,出现湍流等现象,层切应力降低,机械张力增高,使内皮细胞损伤和基底膜断裂,类似于动脉粥样硬化早期表现。二叶型主动脉瓣较正常三叶型承受更高的机械张力,因此,几乎所有的二叶型主动脉瓣都会发生退行性钙化,发病年龄比正常主动脉瓣提早近 20 年,并极易进展为主动脉瓣狭窄。主动脉瓣纤维层靠近主动脉根部,成弯曲状,易发生血流动力学改变,致机械张力增高;主动脉瓣中的无冠瓣在舒张期没有血流,所受层切应力低,机械张力大,所以主动脉瓣纤维层及无冠瓣也是钙化的好发处。

### 2.2 脂质沉积和慢性炎症

高血流张力使瓣膜受损后,断裂的基底膜处常发生脂质浸润,于内皮下形成散在脂质沉积。有研究显示,在沉积的脂质点周围常可检测到载脂蛋白 B、E 以及脂蛋白,故目前认为这些脂质来源于血浆<sup>[4]</sup>。此外,瓣膜病变处还可检测到大量氧化 LDL 和激活的炎症细胞。体外动物实验证实,家兔高脂饮食后即可造成钙化性主动脉瓣狭窄,且这一过程可被阿托伐他汀有效地抑制<sup>[6]</sup>。

由于受内皮损伤、脂质沉积等因素诱导,大量巨噬细胞及少量 T 淋巴细胞通过黏附分子在主动脉瓣病变处浸润聚集。巨噬细胞和肥大细胞(巨噬细胞吞噬脂质转化形成)分泌糜蛋白酶、组织蛋白酶等活性酶,降解主动脉瓣中正常胶原纤维和弹性纤维,破坏瓣膜结构;炎症细胞释放大量的细胞因子,

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院心内科

通讯作者:李新明, E-mail: xinmingli6@yahoo. com. cn

促进间质细胞和成纤维细胞增生,引起胞外间质重构,促进钙化形成<sup>[4,7-10]</sup>。有学者曾在主动脉瓣钙化结节中检测到高浓度的衣原体,后者也是促进钙沉积的因素<sup>[11]</sup>。

### 2.3 钙化和骨形成

主动脉瓣中的肌成纤维细胞介于成纤维细胞和平滑肌细胞之间,具二者特性。CAVD 早期肌成纤维细胞在转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、骨桥蛋白等多种细胞因子激活下,转化为成骨样细胞,形成小的钙化结节;随病程进展,病变处可见活跃的成骨样改变和骨吸收过程,出现凌乱的板层骨样组织<sup>[12]</sup>。目前认为,这一成骨过程与全身钙磷代谢相关,受到骨桥蛋白、骨结合素、骨钙素及骨成形蛋白在内多种细胞因子的调控,是一个瓣膜内异位钙化的主动过程<sup>[4,12]</sup>。

### 2.4 调节通路和遗传因素

通过免疫组化,在 CAVD 的病变处可检测到肾素-血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素 II,且 ACE 通常与载脂蛋白 B 合并存在;在肌成纤维细胞表面可检测到血管紧张素 I 受体。研究认为,ACE 可能是由脂质颗粒从血浆带入,且具有活性;血管紧张素 II 可促进单核细胞浸润,增强氧化 LDL 的损伤作用,参与钙化形成。此外,骨保护素/RANKL/RANK 轴、Wnt 信号传导系统也参与了主动脉瓣钙化和骨形成的调节过程<sup>[10]</sup>。

有研究显示,遗传因素对于 CAVD 的发生、发展可能也起到了重要作用。目前比较肯定的是 NOTCH1 基因,它在 CAVD 患者中存在显著性突变,增加成骨细胞形成,促进钙化<sup>[13]</sup>。此外,维生素 D 受体基因在主动脉瓣狭窄患者和正常人群中存在显著性差异<sup>[10]</sup>。

### 3 CAVD 与动脉粥样硬化之间的差异

由于具有相似病理基础,CAVD 经常被认为是与动脉粥样硬化类似的过程。但有研究显示,仅 50% 严重主动脉瓣狭窄患者合并冠心病,提示 CAVD 与动脉粥样硬化虽相似,却并非等同<sup>[4,14]</sup>。首先,两者的血流动力学环境不同。面向主动脉侧的瓣膜面承受更高的机械张力;第二,CAVD 表现为更显著的钙化结节和骨样改变,而动脉粥样硬化则多为脂质、纤维性或钙化斑块,以脂质斑块居多;第三,与动脉粥样硬化相比,CAVD 病变过程中缺少平滑肌细胞,主要是由肌成纤维细胞和成纤维细胞参与,这或许能部分解释 CAVD 为何没有大的

脂质池样改变;第四,CAVD 与传统的吸烟、糖尿病等因素关联较弱;第五,冠心病的主要临床事件源于易损斑块破裂引起的急性血栓和血管闭塞,而 CAVD 主要表现为主动脉瓣进行性增厚钙化、活动受限及左室流出道梗阻。冠心病的药物治疗策略用于 CAVD 是否可行,需进一步研究。

### 4 CAVD 药物治疗的循证依据

ACE 抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)能否在 CAVD 病人中获益,目前的回顾性临床研究结果并不一致。绝大多数观点认为,ACE 抑制剂不能延缓 CAVD 病程进展,其获益可能更多是来源于改善心室肥厚和心肌重构<sup>[15]</sup>。

尽管 RAAVE 研究和某些回顾性研究认为,他汀类药物能使 CAVD 病程进展速度减半<sup>[16,17]</sup>,但大规模前瞻性 SALTIRE 和 SEAS 研究显示,他汀类药物对于 CAVD 的病程进展基本无效<sup>[18,19]</sup>。这可能与试验对象不同有关。RAAVE 研究和回顾性研究的对象,通常都合并有传统的他汀类指征;而采用随机分组的 SALTIRE、SEAS 研究,由于受伦理限制,其试验对象均不具有他汀类药物应用指征。因此,临床试验提示,仅对于合并高脂血症的 CAVD 患者,他汀治疗或许能推迟病变进展。

心血管健康研究的一项分支研究显示,单纯主动脉瓣钙化可增加 40% 心肌梗死发生率,50% 心血管病死亡率。Kim 等<sup>[20]</sup>发现,二尖瓣环钙化和钙化性主动脉瓣狭窄是韩国人冠心病独立危险因素<sup>[20]</sup>。Yamamoto 等<sup>[21]</sup>指出,主动脉瓣钙化和胸主动脉钙化与冠心病严重程度相关。主动脉瓣钙化是心血管高危人群的标志。在 CAVD 患者中使用他汀治疗,除了能在部分患者中推迟病变进展,从长远来看,也可能带来整体心血管获益。

### 5 展望

随着人口老龄化,钙化性病变已成为主动脉瓣疾病的主要病因,但我国尚缺乏有关 CAVD 前瞻性、多中心的大规模流行病学调查。随着对 CAVD 发病机制认识的加深,我们应更加关注其与动脉粥样硬化的差异性。CAVD 是心血管高危风险的标志,从降低整体心血管风险角度,对于 CAVD 患者而言,他汀治疗或许会有更加广泛的指征,但需更多的临床试验和长期随访进一步证明。当然,随着心血管介入治疗技术的发展,经导管主动脉瓣植入术也为治疗带来更多的希望。

## 参 考 文 献

- [1] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease); developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. [J]. *Circulation*, 2006, 114(5):e84-e231.
- [2] Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. *Circulation*, 2006, 113(6):e85-e151.
- [3] Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(20):2345-2347.
- [4] Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies [J]. *Circulation*, 2005, 111(24):3316-3326.
- [5] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(13):1231-1243.
- [6] Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve[J]. *Circulation*, 2002, 105(22):2660-2665.
- [7] Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9):1859-1866.
- [8] Helske S, Syvaranta S, Kupari M, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12):1495-1504.
- [9] Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14(2):80-87.
- [10] Akat K, Borggrete M, Kaden JJ, et al. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice[J]. *Heart*, 2009, 95(8):616-623.
- [11] Pierri H, Higuchi-dos-Santos MH, Higuchi Mde L, et al. Density of Chlamydia pneumoniae is increased in fibrotic and calcified areas of degenerative aortic stenosis[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(1):43-47.
- [12] Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves [J]. *Circulation*, 2001, 103(11):1522-1528.
- [13] Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease [J]. *Nature*, 2005, 437(7056):270-274.
- [14] Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, et al. Insights into degenerative aortic valve disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(13):1205-1213.
- [15] Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2004, 110(10):1291-1295.
- [16] Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5):554-561.
- [17] Cawley PJ, Otto CM. Prevention of calcific aortic valve stenosis-fact or fiction? [J]. *Ann Med*, 2009, 41(2):100-108.
- [18] Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(23):2389-2397.
- [19] Rossebå 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.
- [20] Kim HK, Park SJ, Suh JW, et al. Association between cardiac valvular calcification and coronary artery disease in a low-risk population[J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15(1):1-6.
- [21] Yamamoto H, Shavell D, Takasu J, et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(1):153-159.

(收稿:2010-01-27 修回:2010-03-15)

(本文编辑:金谷英)

## • 敬告作者 •

应读者的要求,本刊将恢复刊登文摘,一旦采用,免收版面费,欢迎踊跃投稿。

投稿要求:(1)须摘自近半年内国外发表的论著,投稿时请附原文献,便于核查。(2)不能仅是原文文摘的简单翻译,而应在通读全文的基础上,不加个人的评论和补充,简明确切地反映原文献的主要内容。(3)800~1000字,在中文标题下列出文献来源,摘译、校对者单位、姓名置文末。