

• 讲 座 •

老年钙化性心脏瓣膜病

李琪 王伟民

老年钙化性心脏瓣膜病,又称老年退行性心脏瓣膜病,是一种与增龄相关的退行性变。自 1901 年 Dewitk 首先报告 36 例非炎症性二尖瓣环钙化以来,人们逐步对此病有了认识,现就此介绍如下。

1 流行病学

随着人口预期寿命的延长和急性风湿热的发病率大大降低,老年钙化性心脏瓣膜病的发病率及其在疾病谱中所占比例明显增高,而随着超声诊断学等诊断手段的进步,使得该病在生前获得诊断成为可能。在 65 岁及以上老年人主动脉狭窄中约有 90% 以上是主动脉瓣钙化所致^[1],在主动脉瓣关闭不全中约占 52%。国外报道,在 65 岁以上的老年人中主动脉瓣狭窄的发病率为 2%~3%,而其中最常见的原因就是老年钙化性退行性变^[1]。在美国,钙化性主动脉瓣狭窄已经成为心血管疾病的第三位病因^[2]。而国内有报道显示老年钙化性心脏瓣膜病的发病率约为 3.64%,60 岁以上者为 8.62%^[3]。在老年人的心脏瓣膜病中此病因占首位,65 岁以上者的主动脉瓣狭窄中该病因约占 90%,主动脉瓣返流中 52% 是由于主动脉瓣钙化所致^[4]。

2 病因和发病机制

老年钙化性心脏瓣膜病的病因尚不明确。综合各文献报道,推测其危险因素为:(1)年龄:年龄与该病的发病关系最为密切。有数据显示,60 岁以上老年人主动脉瓣钙化或硬化的占 67% 以上,是 30 岁以下组的 5 倍,而 90 岁以上者近 100%,而且瓣膜钙化的程度随着增龄而加重,且多瓣膜受累的发生率也明显增高。有些研究发现年龄 ≥ 55 岁是该病的独立危险因素,也有研究将年龄定在 60 或 50 岁以上,但随着年龄的增加,此病的发病率大大增高,这一点已经得到了共识^[5,6]。(2)高血压:有研究发

现血压升高是该病的危险因素^[5]。这与瓣膜受力增加和高速的血流冲击易造成瓣环的损伤,引起组织变性、加速了钙化的过程有关。(3)高脂血症:尤其是高胆固醇血症^[5],经对照研究发现主动脉瓣狭窄组比对照组胆固醇要高 0.79mmol/L,而这一差值与是否有冠心病无关。但也有报道认为血脂与此病无关。(4)吸烟、性别、糖尿病^[5]等:是否是该病的危险因素,目前看法不一致。(5)其它:有一些新近发现的 因素,如甲状腺功能异常^[7]、肺炎衣原体感染^[8]、钙磷代谢异常^[2]、apoE4 等位基因^[6]、内皮功能障碍^[9]、肾功能不全、消瘦等因素在该病发生发展中的作用还未得到公认。

目前对该病的发病机制也未完全清楚,由可能的病因推测该病的发病机制为:(1)压力负荷机制:该病主要累及主动脉瓣和二尖瓣,据此人们推测这可能与这两个瓣膜所承受的压力最大有关,尤其是主动脉瓣,瓣膜受力增加和高速的血流冲击易造成瓣环的损伤,引起组织变性、纤维组织增生、脂肪浸润或引起胶原断裂形成间隙,有利于钙盐沉积,加速了钙化的过程有关。也有学者发现,增加二尖瓣压力的因素可以加速退行性变过程,如特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄、主动脉瓣口狭窄、高血压等可使左室收缩压升高,而二尖瓣压力也相应升高,由于后叶位于左室流出道,处于与压力力量垂直的位置,因此此处病变更为明显。临床上观察到的极为罕见的右心瓣膜钙化的老年人,常有右心容量或压力负荷过重,更说明瓣膜的钙化与瓣膜所承受的压力有密切关系^[10]。(2)钙质的异常沉积:组织学发现该病累及的瓣膜可见明显的纤维组织的变性和钙质的沉积。人们利用免疫学、分子生物学等研究手段发现,在变形性胃炎、肾功能不全以及骨质疏松的患者中该病的进展更快,可能比其他病人需要更早地接受手术治疗,据此推测该病的发病可能与钙质的异常沉积有关;更进一步的研究发现,由于钙质的流失、性激素的缺乏、维生素 D 的缺乏等所导致的继发性甲状旁腺功能亢进可造成或加速骨盐向软组织迁徙,沉积于瓣膜,从而引起钙化^[2,11]。(3)脂质的异

收稿日期:2006-03-16

作者单位:100044 北京市,北京大学人民医院心内科

作者简介:李琪,女,1978 年 1 月生,山东省肥城市人,医学本科,住院医师。E-mail:sdllq7800@sohu.com

常沉积;该病在高脂血症尤其是高胆固醇血症病人中更容易发生,在病变瓣膜的组织学检查中也发现有脂质的异常沉积及吞噬了脂质的泡沫细胞的大量聚集,故推测该病可能与脂质的异常沉积后引起瓣膜组织的变性、进一步导致钙盐沉积有关。(4)衰老变性:由于该病有着与增龄密切相关的趋势,而且随着年龄的增加,不仅是心脏瓣膜,其他器官组织也逐渐出现钙质的沉积和纤维组织的变性,故推测该病是人体在衰老过程中出现的一系列退行性变的一个组成部分,是在衰老过程中必然出现的现象。(5)目前,有多个研究表明,该病与动脉粥样硬化类似,是一个慢性炎症过程,并不单纯是长期瓣叶磨损、被动的钙质沉着,而是一个主动的过程,都有细菌、衣原体等致病微生物及其产物如毒素、卵磷脂或者机械的血流剪切力等对血管内膜、心瓣膜表皮的损伤,从而引发脂质的沉着,通过炎症细胞、细胞因子的介导,形成慢性的活动的炎症过程,其中有细胞凋亡、骨桥蛋白和骨基质蛋白的参与,主动形成异位钙化的病理过程^[12~15]。

3 病理

3.1 病变部位 该病好发生在主动脉瓣、二尖瓣或是二者同时受累,肺动脉瓣最后受累。其中主动脉瓣更易受累,主动脉瓣受累几率为 68.3%~81.0%,二尖瓣受累几率为 12.1%~44.8%^[3,7,16],这与国外的数据相似^[17]。而在主动脉瓣病变中主动脉瓣叶较瓣环更易受累,三个瓣叶中无冠瓣较右冠瓣、左冠瓣更易受累,二叶瓣比三叶瓣更易发生钙化而且程度更重、发生的时间更早,而且钙化的瓣口狭窄程度更重,这种情况单叶瓣又甚于二叶瓣^[3,18],二尖瓣病变中好发部位依次为二尖瓣后叶瓣下、二尖瓣叶和二尖瓣前叶瓣下^[3,4],但瓣叶边缘一般不受累。在钙化性心脏瓣膜病中以轻度钙化为多见,而重度钙化为少^[10],而且随着年龄的增长钙化的程度越重^[6]。除了瓣膜的钙化外,可同时有冠状动脉外膜、内膜的钙化,甚至乳头肌、腱索的钙化。

3.2 镜下表现 显微镜下可见病变处瓣膜增厚、变硬,甚至变形,可见纤维组织增生、变性、钙盐沉积、脂质浸润,也可见内皮细胞排列紊乱、炎症细胞浸润以及基底膜断裂等^[10,19],与一般的炎症后改变以及粥样硬化病变相比无特征性病理变化。

3.3 病理生理 由于瓣膜纤维层退行性变、钙盐沉积致使瓣环钙化僵硬、失去括约肌功能,也由于瓣叶的变形、腱索的松弛而出现瓣膜关闭不全,或者出现

瓣膜狭窄,但是瓣膜狭窄少见且程度一般较轻^[3],同时由于可能并存的心肌硬化引起顺应性降低,心室压力、容量负荷增加而导致心室、心房扩大,尤其是左房、左室扩大,左房、左室压力升高,继而可引起肺静脉高压和肺动脉高压,最终可累及右心,导致血流动力学改变^[4,5]。但是由于心室的代偿,可以使左室收缩末期容量与舒张末期容量长期保持在正常范围。这种机制决定了老年钙化性心脏瓣膜病无症状期可达数十年之久。

4 临床表现

4.1 症状 老年钙化性心脏瓣膜病的病人常以心律失常、心功能不全、胸闷、胸痛、或者其他并发症等为首发症状就诊,也可以长期无症状,而且老年人常合并冠心病、高血压病、高脂血症、慢性呼吸系统疾病等,钙化性心脏瓣膜病的症状常被并存疾病的症状如心绞痛、呼吸困难等掩盖,容易漏诊或者误诊,而一旦出现症状则预后很差。常见的症状有胸痛、晕厥、呼吸困难等,出现上述症状后的平均生存期限分别是 5 年、3 年和 2 年^[20]。由于对心脏传导系统和心房肌、心室肌的侵犯,也可出现各种类型的心律失常,以室上性心律失常占首位,约占 52.4%,尤其是房颤,另外房室传导阻滞、室性早搏也不少见^[16]。此类心律失常不易纠正,也不宜强行纠正。

4.2 体征 老年钙化性心脏瓣膜病的患者可以无异常体征,有的病人(约 35%)在心尖区或二尖瓣听诊区可闻及 II/6 级以上收缩期吹风样杂音,也可有心尖区舒张早中期杂音、主动脉瓣听诊区收缩期杂音等。这与瓣膜的狭窄或者关闭不全有关,单从体征上不能区分瓣膜病的病因。

5 检查

除少数病人可在外科手术时得到病理诊断外,绝大多数病人是靠无创检查手段确诊的。X 线检查包括影像增强透视、高压摄片或心血管造影等有时可见到瓣膜或瓣环的钙化阴影,虽然这种检查手段具有一定的特异性,但是敏感性差,通常不能对该病作出早期诊断。心血管 CT 和 MRI 检查与 X 线检查相比有较好的敏感性,甚至比超声心动图的敏感性更好,可提高早期诊断率,但是检查费用较高,并未成为临床工作中的常规检查。与之相比,超声心动图诊断该病同时具有较高的敏感性和特异性(敏感性为 89.5%,特异性为 97.7%)^[21],故超声心动图已经成为该病的首选检查方法。在超声心动图上

该病的表现为:在不同切面上瓣膜及(或)瓣环有致密回声增强、增厚或团块状回声,瓣膜活动度降低,多伴瓣口关闭不全或狭窄,一般瓣尖、瓣膜闭合缘不受累或者最后受累。

6 诊断方法

本病尚缺乏统一的诊断标准,综合文献的报道可参考如下诊断标准:(1)年龄 >60 岁。(2)超声心动图有典型的瓣膜钙化或瓣环钙化,病变主要累及瓣环、瓣膜基底部和瓣体,而瓣尖和瓣叶交界处甚少波及;在超声心动图的具体所见为:主动脉瓣钙化指的是主动脉瓣增厚 $\geq 3.0\text{mm}$,回声增强,瓣叶僵硬,活动受限,主动脉瓣环处局限性斑块状反射增强 $\geq$ 主动脉根部回声反射,包括钙化性主动脉瓣狭窄;二尖瓣钙化指的是在房室交界处、二尖瓣和左室后壁之间、二尖瓣前叶钙化或呈斑块状反射增强回声,M型超声显示二尖瓣后叶与左室后壁之间出现回声增强之亮带;三尖瓣和肺动脉瓣钙化包括三尖瓣的瓣叶或瓣环、肺动脉瓣明显增厚、回声增强或有钙化斑点;同时可见到由于瓣膜形态的改变所导致的血流动力学和心脏结构的变化,如瓣膜的反流、狭窄、收缩功能或舒张功能减退、左房和(或)左室扩大,其中最常见的是主动脉瓣关闭不全,其次是主动脉瓣狭窄,最低为二尖瓣狭窄伴关闭不全。本病的超声检查所见主要与风湿性心脏瓣膜病相鉴别,风湿性心脏病的特征性改变为瓣尖的增厚粘连,开启受限,病变由瓣尖闭锁缘向瓣体发展且瓣膜功能损害以瓣膜狭窄多见,同时风湿性心脏病二尖瓣受累发病率明显高于主动脉瓣。(3)X线检查包括影像增强透视、高压摄片或心血管造影有瓣膜或瓣环的钙化阴影。(4)具有瓣膜功能障碍的临床或其他检查证据。(5)除外其他原因所致的瓣膜病变,如风湿性、梅毒性、乳头肌功能不全、腱索断裂以及感染性心内膜炎等,无先天性结缔组织异常和钙磷代谢异常的疾病或病史。本病一般不发生瓣膜的粘连和瓣叶边缘变形,但有的老年风湿性心脏瓣膜病者的瓣叶体部也有钙化发生,应注意鉴别。

7 治疗

该病目前尚无有效的药物治疗,对于该病的治疗根据病程、病期的不同而有所不同。(1)对于心功能正常尚无临床症状的病人应随访,一般不必治疗;(2)最近有回顾研究证实了动脉粥样硬化的危险因素,如高脂血症,与主动脉瓣狭窄之间有明确相关

性,其他临床并存的疾病如高血压病、冠心病、糖尿病等也认为与该病的发生和进展有关,故现在提倡针对这些可能的危险因素进行干预,如他汀类^[22~24]、ACEI类^[25];(3)积极防治各种合并症如心衰、心律失常、感染性心内膜炎、栓塞等;(4)对于已经发生并发症如房室传导阻滞、病态窦房结综合征等应及时安装起搏器,对症状期患者应定期随访,以免发生意外;(5)一旦出现症状,则多需外科手术或者介入治疗。经皮球囊二尖瓣成形术在许多病例中已经成为外科瓣膜分离术的替代治疗选择,但是经皮主动脉瓣球囊成形术的远期效果差,尚未能取代外科主动脉瓣置换术^[20],但是由于其费用低、手术风险相对小、恢复快等特点,经皮主动脉瓣球囊成形术可作为外科主动脉瓣置换术的过渡治疗方法^[20,26]。由于血流动力学甚至解剖形态上的明显改善、症状改善、生存率提高等优点,主动脉瓣置换术仍是老年症状性钙化性主动脉瓣狭窄的标准治疗,高龄并不是该手术的禁忌^[20]。在有些选择性病例可考虑经皮球囊主动脉瓣成形术,如严重左室功能不全($\text{EF}<25\%$);低压力阶差、低输出量状态;心源性休克;非心脏手术的术前缓解症状及过渡^[20]。

参考文献

- 1 Freeman RV, Crittenden G, Otto C. Acquired aortic stenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2004, 2: 107-116.
- 2 Rajamannan NM, Subramanian M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. Circulation, 2003, 107: 2181-2184.
- 3 徐乃昌, 郎黎燕. 退行性心瓣膜钙化病变 143 例临床分析. 临床心血管病杂志, 1993, 9: 226-227.
- 4 吴树燕. 老年退行性心脏瓣膜病. 中国医刊, 2002; 37: 15-16.
- 5 Podolec P, Kopec G, Rubis P, et al. Calcific and degenerative aortic stenosis-pathogenesis and new possibilities of treatment. Przegl Lek, 2004, 61: 604-608.
- 6 Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. Circulation, 2003, 108: 1804-1808.
- 7 王细川, 吴荣. 老年退行性心脏瓣膜病与并存临床改变的观察. 临床医学, 2004, 24: 24-25.
- 8 Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Pathogenetic role of *Chlamydia pneumoniae* in calcific aortic stenosis: immunohistochemistry study and review of the literature. J Heart Valve Dis, 2003, 12: 447-453.
- 9 Leask RL, Jain N, Butany J. Endothelium and valvular disease of the heart. Microsc Res Tech, 2003, 60: 129-

- 137.
- 10 张玉珍,王士雯,韦立新.老年钙化性心脏瓣膜病的病理.中华心血管病杂志,1991,19:372-374.
- 11 Mohler ER,Gannon F,Reynolds C,et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001, 103:1522-1528.
- 12 Rosario V,Freman RV,Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005, 111: 3316-3326.
- 13 Caira FC, Stock SR,Gleason TG,et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47:1707-1712.
- 14 Yamamoto H,Shavell ED,Takasu J,et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Am Heart*, 2003, 146:153-159.
- 15 Allison MA,Cheung P,Criqui MH,et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation*, 2006, 113:861-866.
- 16 姜宏宇,林光柱,王桂珍,等.老年退行性心脏瓣膜病与心律失常的临床分析.中国老年学杂志,1999,19:207-208.
- 17 Ionescu SD,Sandru V,Artenie R, et al. Analysis of some clinical aspects of degenerative valvular heart disease in medical practice. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2003, 107:98-101.
- 18 Sawada H,Takeuchi N,Takata H, et al. Influence of systolic left ventricular blood flow direction on genesis of senile calcification of the aortic valve. *J Cardiol*, 1992, 22:457-465.
- 19 Otto CM,Kuusisto J,Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994, 90:844-853.
- 20 Safian RD, Freed MS. The manual of interventional cardiology. 3rd. Michigan USA: Physician's Press, 2004. 841-863.
- 21 李冬梅,蒋文平.老年退行性心脏瓣膜病的病理.中华心血管病杂志,1991,19:374.
- 22 Shavell DM,Takasu J,Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*, 2002, 359:1125-1126.
- 23 Cowell SJ,Newby DE,Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352:2389-2397.
- 24 Bellany MF,Pellikka PA,Klarich KW,et al. Association of cholesterol levels,hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1723-1730.
- 25 O'Brien KD,Probstfield JL,Caulfield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med*, 2005, 165:858-862.
- 26 Yabe A,Ohkawa S,Watanabe C, et al. Clinicopathologic study of calcified aortic valve stenosis in the aged, and reevaluation of the indications for percutaneous aortic balloon valvuloplasty. *J Cardiol*, 2000, 36:311-319.

• 启 事 •

第三届国际急诊医学会议“哥白尼 2007”征文通知

为加强国际学术交流,提高急诊医学的诊治水平,第三届国际急诊医学会议“哥白尼 2007”定于 2007 年 5 月 11~12 日在波兰罗兹市召开。会议由波兰哥白尼纪念医院和罗兹医科大学共同主办,由解放军总医院老年心血管病研究所协办。会议官方语言为英文。欢迎国内外从事急诊医学基础和临床研究的专家、学者踊跃投稿并与会交流。

会议投稿请寄:北京市海淀区复兴路 28 号解放军总医院老年心血管病研究所编辑部,邮编 100853,联系电话:010-68163229,传真:010-88270497,E-mail:journalgc@china.com 或 c2007@poczta.fm。有关会议的详情及注册请在如下网址查询:<http://www.kmr.kopernik.lodz.pl/>。