

• 述 评 •

老年退行性心脏瓣膜病及血管钙化的临床与基础研究的回顾与展望

王士雯

【关键词】 心脏瓣膜; 钙化; 老年人

【中图分类号】 R541; R543

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)01-0005-03

退行性心脏瓣膜病 (degenerated heart valvular disease, DHVD) 是一种随龄而增加的以瓣膜内大量钙质沉积为特征的老年人常见的心脏瓣膜病变。随着人类寿命的延长, 此病在老年人中的发生率日益增加。钙盐结晶沉积在心脏瓣膜上, 引起心脏血管的形态及功能变化, 导致心脏血流动力学紊乱, 诱发严重心血管系统并发症, 是老年心血管疾病致死的重要原因之一。血管钙化在老年人中非常普遍, 尤其是在动脉粥样硬化时, 是斑块成熟程度的重要标志。斑块的钙化是动脉粥样硬化性疾病常见的病理学改变^[1~4]。系统地研究 DHVD 和血管钙化的临床病变特点, 流行病学发病规律, 临床病理学特征, 分子水平发病机制, 以及新的治疗策略, 对于临床 DHVD 和动脉钙化的早期诊断和及时干预, 减少老年心血管病性的致死率及致残率, 提高生活质量有着重要的实用价值。

在过去的 30 年间, 心脏瓣膜疾病的病因发生了很大的变化, 在西方发达国家, 风湿性瓣膜病患者人数已经显著减少, 而退行性心脏瓣膜疾病已经成为瓣膜疾病的主要类型。目前我国关于心脏瓣膜疾病的病因谱改变并没有西方发达国家明显, 然而随着我国人口生活质量的改善, 老年人寿命的延长, 以及人口老龄化的进展, 老年人钙化性主动脉瓣膜狭窄的发病率将会越来越高。与同样严重危害老年人健康的其他常见疾病相比 (如动脉粥样硬化性疾病, 糖尿病等), 我国对退行性心脏瓣膜疾病的研究相对滞后, 尚缺乏大规模的流行病学研究资料, 对其病理学特征和基于分子水平的发病机制的认识不够全面, 尚缺乏对该疾病针对性的早期干预和治疗措施。针对以上存在的问题, 自 1985 年以来, 我们在国家自然科学基金和军队“十五”医药卫生重点科研基金资助下, 分别从人群、大体、组织形态学、细胞的超微结构和分子水平对 DHVD 及血管钙化的临床特点、流行病学规律、病理特征、发生机制、以及早期干预和

治疗措施进行了较系统的研究。并用以指导临床实践, 取得了一些成效。本文重点对我们有关 DHVD 及血管钙化的临床与基础系列研究进行回顾与展望。

1 老年退行性心脏瓣膜病的临床病变特点的研究

从 1985 年始, 我们即进行了 DHVD 患者的临床随访研究^[5]。在随访的 6 年中, 瓣膜钙化组的 95 例患者总死亡率为 14.7%, 其中心源性猝死占 64.8%。说明 DHVD 可导致血液动力学改变, 加重心功能损害, 是老年人心脑血管病变、甚至猝死的重要原因之一。DHVD 起病隐匿, 是一个渐变过程, 临床早期缺乏特征性的症状和体征, 易漏诊。然而一旦病变加重, 就会导致血液动力学障碍, 引起严重的后果。及时发现并发症, 及早治疗, 对预后起关键作用。

2 老年退行性心脏瓣膜病的流行病学调查分析

为了解老年人群中 DHVD 的现患率及其构成比特点、该疾病可能的危险因素及其与颈动脉粥样硬化的关系, 我们对北京地区 21 个军队干休所 60 岁以上离退休人员及家属共 8202 人进行了随机抽样调查的临床流行病学分析^[6~8]。结果发现, 北京地区部队老年人群中, 经超声检出 DHVD 的现患率为 13.4%。DHVD 的患病率因报道人群的差异而有所不同, 尽管本研究获得的特殊人群中的退行性瓣膜病的患病率低于国外学者 Bloor 等^[9], 以及本研究早期应用尸检病例报道的患病率^[10], 但是发病规律与国内外报道一致, 即在不同性别人群中的发病率随年龄而增加。本研究的患病率高于国内另一项研究报道最低的患病率 8.1%^[11], 出现上述差异的原因考虑与调查对象的年龄分布有关。另外, 本次调查各年龄段患病率均低于国外相应年龄段尸检报告的患病率, 其差异考虑与种族、饮食习惯等生活

方式有关。本研究中 Logistic 多元回归提示,高血压,脑卒中,高血脂,家族史是 DHVD 的独立的危险因素,这与国内外研究结果相一致。因此,控制血压、血脂等措施可能降低该疾病的患病率。

综上所述,DHVD 是一种随龄增加的心脏疾病,年龄、高血压、高血脂、脑卒中、心血管疾病家族史是该疾病的主要危险因素。控制体重、规律的体育锻炼、以及改变与心血管疾病相关的不良生活方式,能够预防和降低 DHVD 的发生和发展。

3 老年退行性心脏瓣膜病的病理形态学研究

利用我院丰富的尸检资源,我们分别从大体、光镜、电镜等水平较系统地观察了心脏瓣膜随增龄变化及老年退行性心脏瓣膜钙化的病理形态学特点^[10,12~14]。另外我们还分析了退行性钙化性主动脉瓣膜病不同病变阶段的病理组织学特征^[15]。结果发现,退行性钙化性主动脉瓣膜病的病理组织学特征与动脉粥样硬化具有相似之处;这些特征包括瓣膜内脂质、蛋白质和钙盐沉积,单核巨噬细胞浸润,新生毛细血管增生以及骨母细胞形成。本研究通过分析退行性钙化性主动脉瓣膜病不同程度病变的病理组织学特征,为 DHVD 是一类似于动脉粥样硬化的主动性疾病过程的观点提供了组织学诊断依据,为今后的瓣膜病变的诊断和治疗提供了重要的参考指标。

4 老年退行性心脏瓣膜病和血管钙化的相关机制研究

我们前期的研究发现,心脏瓣膜的纤维细胞具有产生碱性磷酸酶的功能^[16,17]。这一发现提示,碱性磷酸酶不仅参与心脏瓣膜退行性的钙化过程,而且很可能是老年退行性心脏瓣膜钙化的启动因素。在构建体外血管钙化模型的研究中发现,25-羟基胆固醇和 β -甘油磷酸盐刺激后的主动脉中膜细胞均有 X-型胶原 mRNA 的表达^[18~22];提示主动脉细胞钙化过程中可能有 X-型胶原参与,主动脉中膜细胞的钙化过程与成骨细胞相似,促进软骨细胞体外钙化的培养条件同样能够促进主动脉的体外钙化。另外在体外培养的牛主动脉平滑肌细胞中加入 β -甘油磷酸酯,细胞层的钙含量较对照组显著增加,证明动脉钙化的形成有血管平滑肌细胞的参与^[23]。 β -甘油磷酸盐随时间延长依赖性增加牛主动脉平滑肌细胞的钙沉积;且随时间、浓度变化依赖性抑制细胞增殖,凋亡率略增加并与钙沉积相关,细胞增殖指数下降。该研究证明,体外血管钙化期间细胞增殖受到明显抑制,凋亡可能参与钙化^[24]。上述研究表明,血管的异位钙化与骨组织的钙化可能拥有某些共同的机制。促进骨组织钙化的因子均可使骨钙素和 X-型胶原 mRNA 表达增加,从而使血管中膜钙化。同时我们还发现,转化生长因子- β 、胰岛素样

长因子-1、胰岛素、维生素 D₃、同型半胱氨酸、血管内壁金属蛋白酶等,均可影响血管平滑肌细胞的钙化过程^[26~32]。

5 他汀类降脂药物对退行性心脏瓣膜疾病和血管钙化的潜在预防和治疗价值研究

鉴于我们通过流行病学调查分析发现,高血脂血症是 DHVD 的独立危险因素,而且 DHVD 具有与动脉粥样硬化相似的病理组织学特征,因此我们推论,具有降脂作用的他汀类药物可能对 DHVD 和血管钙化具有潜在的预防和治疗价值。我们首先通过细胞和动物实验研究证实了上述推断^[33],并在临床实践应用的病例中进一步证实了他汀降脂药物对 DHVD 和血管钙化的预防和治疗作用。

2000 年以来,在解放军总医院老年心血管病研究所住院患者中,经超声心动图检出 DHVD 患者 1138 例,其中主动脉瓣病变 417 例,二尖瓣病变 310 例,主动脉瓣病变联合二尖瓣病变 385 例,其他病变 26 例。SHDVD 常常与高血压病、糖尿病、冠心病并存,是老年人心力衰竭的原因之一,血管钙化是动脉粥样硬化的表现。近年来,我们收治老年心力衰竭患者 943 例,其中伴有 DHVD 约占 24%。在临床和基础研究中认识到调脂治疗的意义,强化了对心力衰竭患者的调脂等治疗措施,将老年人心力衰竭的出院好转率提高到了 93.5%^[34,35]。

6 存在的主要问题和今后展望

经过二十余年的临床实践与基础研究的结合;我们初步实现了从对老年退行性心脏瓣膜病的临床特征观察,到对该疾病的病理特征,影响因素和发病机制的研究,再将基础研究的发现指导临床的早期诊断和及时治疗。其中,我们进行的流行病学研究虽然是目前国内最大规模的关于老年退行性心脏瓣膜病的调查分析,但是选择的人群是军队的特殊人群(干休所),有必要将来在大规模的普通人群中进行该疾病的流行病学调查研究,以获得更具代表性的关于我国人群中该疾病的流行病学发病规律。钙化过程仅是老年退行性心脏瓣膜病和血管病变的机制之一,老年退行性心脏瓣膜病和血管钙化可能存在多种机制,究竟何种机制占主导地位,是否还有新的影响因素,遗传因素是否在很大程度上参与该病变的发生与进展,以及其相应的分子发病机制,尚有待进一步探讨。他汀类降脂药物是否可延缓老年退行性心脏瓣膜病的发生和发展,尚有待大规模、多中心、前瞻性人群防治研究的进一步证实。总之,深入系统的研究老年退行性心脏瓣膜病和血管钙化的临床病变特点,流行病学发病规律,临床病理学特征,分子水平发病机制,以及新的治疗策略,对于临床老年退行性心脏瓣膜病和动脉钙化的早期诊断和及时

干预,减少老年心血管病因性的致死率及致残率,提高生活质量,有着重要的实用价值。

【参考文献】

- [1] 王士雯,钱方毅. 老年心脏病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1999. 543-544.
- [2] 王士雯,尹彤,赵玉生. 钙化性主动脉瓣膜狭窄的基础与临床研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2004, 3(4): 305-308.
- [3] 刘丽. 老年退行性钙化瓣膜病的发病机制及研究进展[J]. 中国循环杂志,2004, 19(2): 76-78.
- [4] 陈宇,王士雯. 心血管系统异位钙化的研究进展[J]. 心血管病学研究进展,2004, 25(2): 81-84.
- [5] 张玉珍,王士雯,武兵,等. 老年人钙化心脏瓣膜病六年随访[J]. 中华老年医学杂志,1994,13(2): 96-98.
- [6] 刘丽,赵玉生,王士雯,等. 北京地区军队老年人群退行性心脏瓣膜病流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,26(10):836-839.
- [7] 刘丽,赵玉生,王士雯,等. 北京军队干休所老年人群颈动脉粥样硬化与退行性心脏瓣膜病的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2007, 6(1): 38-41.
- [8] 刘丽,赵玉生,王士雯,等. 北京地区部分军队老年人群中颈动脉粥样硬化的现况调查[J]. 中华流行病学杂志,2007,27(4):358-361.
- [9] Bloor CM. Valvular heart disease in the elderly[J]. J Am Geriatr Soc, 1982, 30(7):466-472.
- [10] 王从容,王士雯,韦立新,等. 退行性瓣膜病的尸检检出率及其特点[J]. 中华内科学杂志,1994, 33(10): 690.
- [11] 范甲卯,孟方,樊小莉,等. 老年退行性心脏瓣膜病患病情况调查分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2000,8(1):39-40.
- [12] 王士雯,王琳,余颂涛. 老年钙化性心脏瓣膜病的病理学研究[J]. 实用老年医学,2000, 14(6): 283-286.
- [13] 王从容,王士雯,韦立新,等. 老年退行性心脏瓣膜病钙化的病理学研究[J]. 中华老年医学杂志,1995, 14(4): 220-223.
- [14] 张玉珍,王士雯,韦立新. 老年钙化性心脏瓣膜病的病理[J]. 中华心血管病杂志,1991, 19(6): 372-376.
- [15] 尹彤,王士雯,高磊,等. 退行性钙化主动脉瓣膜病的病理组织分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2005, 4(4): 277-281.
- [16] 王从容,卢丽华,王士雯,等. 碱性磷酸酶活性与退行性心脏瓣膜病钙化关系的研究[J]. 解放军医学杂志,2002, 27(7): 597-598. 661.
- [17] 王从容,王士雯,张爱群,等. 碱性磷酸酶活性与退行性心脏瓣膜病钙化机制的研究[J]. 中华医学杂志,1999, 79(11): 833-834.
- [18] 崔晓暄,王士雯,齐鹏. 主动脉内膜细胞体外钙化的研究[J]. 中华老年医学杂志,2000, 19(6): 46-48.
- [19] 崔晓暄,王士雯,齐鹏. 体外培养主动脉细胞钙化作用研究[J]. 中国应用生理学杂志,2001, 17(3): 64-67.
- [20] 崔晓暄,王士雯,郑秋浦. β -glycerphosphate 促进血管平滑肌细胞体外钙化[J]. 解放军医学杂志,2000, 25(3): 203-204.
- [21] 崔晓暄,王士雯,齐鹏. 25-羟基胆固醇促进培养的家兔主动脉中膜细胞体外钙化[J]. 中国动脉硬化杂志,2000, 8(3): 199-201.
- [22] 崔晓暄,王士雯,齐鹏. 体外血管钙化模型中骨钙素的分泌和 X 型胶原的表达[J]. 心肺血管病杂志,2001, 20(3): 176-178.
- [23] 刘立新,王士雯,丁秀云,等. 牛主动脉平滑肌细胞体外钙化模型的制备[J]. 基础医学与临床,2006, 26(10): 1138-1141.
- [24] 刘立新,王士雯,王宇玫,等. 体外血管钙化对细胞增殖的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2007, 9(10):690-692.
- [25] 王宇玫,王士雯,佟万仁,等. 活性维生素 D3 对牛血管平滑肌细胞体外钙化的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2002, 18(2): 59-62.
- [26] 王宇玫,王士雯,佟万仁,等. TGF- β 对动脉钙化的影响[J]. 心脏杂志,2001, 13(3): 170-172.
- [27] 王宇玫,王士雯,佟欣,等. 胰岛素样生长因子-1 对血管异位钙化作用的研究[J]. 军医进修学院学报,2002, 23(1): 14-17.
- [28] 吴兴利,杨丁友,杨中苏,等. 胰岛素样生长因子-1 对血管平滑肌细胞 I3K/PTEIN 信号通路的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2004, 20(3): 52-55.
- [29] 王宇玫,刘立新,丁秀云,等. 胰岛素对离体动脉平滑肌细胞钙化的影响[J]. 心脏杂志,2004, 16(6):539-541.
- [30] 陈宇,王士雯,李军,等. 同型半胱氨酸对大鼠血管异位钙化模型的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2002, 4(6): 400-403.
- [31] 陈宇,王士雯,王宇玫,等. 同型半胱氨酸对血管钙化的促进作用[J]. 中华心血管病杂志,2003, 31(2): 51-54.
- [32] 崔晓暄,王士雯,郭爱桃. 主动脉内膜钙化与金属蛋白酶的关系[J]. 中华病理学杂志,2000, 45(5): 26-28.
- [33] 尹彤,王士雯,高磊,等. 高脂饮食及阿托伐他汀对主动脉瓣内皮细胞表面超微结构的影响[J]. 临床与实验病理学杂志,2005, 21(6): 713-717.
- [34] 赵玉生. 异位钙化与老年钙化性心脏瓣膜病[C]. 第13届长城国际心脏病会议第二届老年心脏病学论坛,北京:2003.
- [35] 王士雯,王琳. 老年心血管病中常被忽略的钙化性心脏瓣膜病[C]. 见(In):. The first international symposium & the first advanced training course on geriatric cardiology. 2001. 95.

(收稿日期:2010-01-07;修回日期:2010-01-15)