

· 综述 ·

心脏瓣膜钙化与心血管疾病

张楠, 王萍*

(首都医科大学附属北京友谊医院心血管内科, 北京 100050)

【摘要】 心脏瓣膜钙化是心脏瓣膜的慢性、退行性变, 随年龄增长发病率逐渐增加。随着 CT、超声技术的发展, 心脏瓣膜钙化的检出率逐渐升高, 但其临床意义尚未完全明了。近年来发现心脏瓣膜钙化与冠心病、心律失常及心力衰竭等多种心血管疾病相关。现就心脏瓣膜钙化与多种心血管疾病的最新研究进展进行综述, 以为临床心血管疾病的诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 心血管疾病; 心力衰竭; 瓣膜钙化; 冠心病; 心律失常

【中图分类号】 R542.5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.05.081

Calcification of heart valves and cardiovascular diseases

ZHANG Nan, WANG Ping*

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Calcification of heart valves is a chronic, degenerative change, and its incidence gradually increases with age. With the development of CT and ultrasound technology, the detection rate of the condition has been increasing. However, its clinical significance has not been fully understood. In recent years, calcification of heart valves has been found to be associated with various cardiovascular diseases such as coronary heart disease, arrhythmia and heart failure. This present paper reviews the latest progress in the relationship between the condition and various cardiovascular diseases in a view of providing new ideas for its diagnosis and treatment.

【Key words】 cardiovascular diseases; heart failure; valve calcification; coronary heart disease; arrhythmia

This work was supported by Scientific Research Fund of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University (yyqdk2017-1).

Corresponding author: WANG Ping, E-mail: wangpingyupeng@126.com

心脏瓣膜钙化是指瓣膜纤维支持结构的慢性退行性变、纤维化及钙盐沉积, 进而导致瓣膜增厚、变硬、变形, 发病率多随年龄增长而增加。心脏瓣膜钙化以主动脉瓣钙化(aortic valve calcification, AVC)最为常见, 其次为二尖瓣环钙化(mitral annulus calcification, MAC)。心脏瓣膜钙化可导致瓣膜狭窄、关闭不全, 心律失常, 心力衰竭甚至猝死, 严重威胁人类健康。主动脉瓣较二尖瓣承受更大的压力, 因此 AVC 的发病率高于 MAC。心脏瓣膜钙化是心血管事件发生的独立危险因素^[1], 主动脉瓣硬化是钙化性主动脉瓣疾病的初始阶段, 特征是小叶增厚, 可能出现点状钙化^[2]。Di 等^[2]对包含 10 537 例主动脉瓣硬化患者和 25 005 名健康对照者的 31 项研究进行 meta 分析, 发现主动脉瓣硬化与心血管事件死亡率相关。Ramaraj 等^[3]回顾性分析了大型数据

库中包含 MAC 数据的 3 169 例超声心动图, 结果表明 MAC 与全因死亡率显著相关。

1 心脏瓣膜钙化的影像学表现

心脏瓣膜钙化在超声心动图不同切面上主要表现为: 主动脉瓣瓣叶瓣环增厚, 回声明显增强, 瓣叶活动僵硬; 二尖瓣环明显增厚(≥ 3 mm), 乳头肌或腱索局限性增厚, 回声明显增强, 表现为斑块状^[4]。在 CT 层面, 钙化表现为高密度影, 因此 CT 可直观评估心脏瓣膜钙化的位置和程度, 但对评估瓣膜狭窄、关闭不全程度作用不大^[5]。

2 心脏瓣膜钙化的原因与机制

心脏瓣膜钙化随年龄增长发病率逐渐增加, 年龄是 MAC 的最强预测因子。性别在瓣膜钙化中起

收稿日期: 2020-05-26; 接受日期: 2020-08-18

基金项目: 首都医科大学附属北京友谊医院 2018 院启动基金 (yyqdk2017-1)

通信作者: 王萍, E-mail: wangpingyupeng@126.com

一定作用,女性是 MAC 的独立预测因子,而 AVC 患者更多为男性^[6]。机械性因素在心脏瓣膜钙化的发生、发展过程中发挥一定的作用。心脏瓣膜过度受牵拉或异常活动,如瓣膜脱垂、瓣膜关闭不全,会诱发或加速心脏瓣膜钙化;左心室内压力负荷增加,如主动脉瓣狭窄、高血压、肥厚性心肌病等机械损伤亦可促进心脏瓣膜钙化的发生^[7]。炎症与心脏瓣膜钙化的发生发展存在一定的相关性。心脏瓣膜钙化患者的炎症标志物升高。有研究以 18F-氟脱氧葡萄糖作为炎症的标志物,发现与无 MAC 患者相比,MAC 患者 18F-氟脱氧葡萄糖活性更高^[8]。Fox 等^[9] 研究结果显示,在调整了心血管病的危险因素如高血压、糖尿病后,C 反应蛋白、细胞间黏附分子 1、白介素-6 和单核细胞趋化蛋白 1 等炎症标志物对心脏瓣膜钙化的影响不再显著,说明系统性炎症标志物与钙化瓣膜之间的许多相关性可能归因于共同的危险因素。体内钙代谢失调也可引起心脏瓣膜钙化。慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者发生心脏瓣膜钙化的比例较高,且接受血液透析的终末期肾病患者常常存在心脏瓣膜钙化,这与肾病患者的炎症水平、钙磷代谢失调和电解质失调有关^[10, 11]。成纤维细胞生长因子 23 在 CKD 患者中上调^[12],最新的研究发现^[13],成纤维细胞生长因子 23 与 MAC 进展呈正相关,是心脏瓣膜钙化的独立危险因素。

3 心脏瓣膜钙化与冠心病

心脏瓣膜钙化与动脉粥样硬化存在很强的关联,Roberts^[14]对 300 多例 MAC 患者病理标本的特征进行分析,发现早期粥样硬化的泡沫细胞不仅可见于冠状动脉内皮,也可见于二尖瓣后叶瓣的心室面及动脉瓣瓣尖部,提示瓣膜钙化与冠心病在组织病理学变化上具有相似性。冠心病的主要危险因素(高龄、吸烟、高血压、高脂血症、肥胖)也是心脏瓣膜钙化的危险因素^[15]。新近证据表明,动脉粥样硬化的危险因素脂蛋白 a 等亦为心脏瓣膜钙化的危险因素^[16, 17],这一关联不仅存在于高龄患者,也存在于年轻患者中^[18],心脏瓣膜钙化和动脉粥样硬化可能是同一疾病的不同形式。

Di 等^[2]的 meta 分析表明主动脉瓣硬化与冠心病的发生相关,主动脉瓣硬化患者的冠心病绝对风险为 45.8%,对照组为 29.4%,OR 为 2.02(95%CI 1.67~2.44),归属风险为 35.8%。Acuña-Valerio 等^[19]采用多排螺旋 CT 对 1 267 名墨西哥受试者 AVC 与冠状动脉钙化的关系进行评估,发现冠状动脉钙化、肥胖、男性及年龄是 AVC 的独立预测因子。

他们使用 Agatston 冠状动脉钙化积分来评估冠状动脉钙化的严重程度,发现仅有 8.5%的无冠状动脉钙化的受试者存在 AVC,而钙化积分为 1~99,100~399 和 >400 分的受试者 AVC 患病率分别为 36.8%,56.8%和 84.0%,提示冠状动脉钙化严重程度与 AVC 呈正相关。

心脏瓣膜钙化可作为冠心病的一个预测指标。Atar 等^[20]对 1 年内行冠状动脉造影检查存在明确冠状动脉病变,年龄 <65 岁的 100 例 MAC 患者和 121 名无 MAC 的健康人群进行评估,结果显示 MAC 与冠状动脉明显狭窄(定义为至少 1 支冠状动脉血管狭窄程度 ≥70%)存在相关性。MAC 患者的左主干和三支血管患病率较高,且冠状动脉明显狭窄的比例高于无 MAC 患者,差异有统计学意义。MAC 对冠状动脉明显狭窄的预测值达 92%。

4 心脏瓣膜钙化与冠状动脉微循环功能障碍

有研究表明,心脏瓣膜钙化可能与早期冠状动脉微循环功能障碍(coronary microcirculatory dysfunction, CMD)相关。Nel 等^[21]对 183 例胸痛却无冠状动脉阻塞患者进行研究,使用心肌声学造影测定心肌血流储备(myocardial blood flow reserve, MBFR)来评估 CMD,运用多元线性回归分析 MBFR、冠状动脉钙化评分及炎症反应指标与 AVC 钙化评分的关系,其结果提示 MBFR 与早期 AVC 钙化评分独立相关。有研究表明血管内皮功能障碍与心脏瓣膜硬化的发病机制有关^[22, 23],内皮细胞可通过平衡血管壁氧化与抗氧化、炎症与抗炎症、血管平滑肌细胞增殖与抗增殖、血管收缩与舒张、血液凝固与纤溶来维持血管壁的结构与功能。血管内皮功能障碍时,上述平衡被打破,可引起 CMD 发生。主动脉瓣硬化对内皮功能障碍有很高的阳性预测价值^[24],这也表明 CMD 和心脏瓣膜钙化之间可能存在关联。

5 心脏瓣膜钙化与心律失常

心律失常是瓣膜钙化患者的常见并发症,尤以房室或室内传导阻滞、心房颤动(atrial fibrillation, AF)等最为常见^[25, 26]。Nair 等^[25]对 104 例 MAC 患者及 121 名匹配的对照组进行研究,发现 MAC 患者传导缺陷发病率为 70%,高于对照组 34%,原因可能是钙化沉积物直接延伸到房室结区域和房室束,干扰了心脏的正常传导。Prihadi 等^[27]回顾性调查了 1 245 例主动脉狭窄(aortic stenosis, AS)患者(主动脉硬化 33.9%,轻度 AS 11.5%,中度 AS 29.9%和重度 AS 24.7%)心室传导异常的患病率和预后,发

现心室传导障碍的患病率随 AS 严重程度的升高而增加,且有 40.9% 的患者在平均 (8.1±4.8) 年的随访时间内死亡。

MAC 患者 AF 的发生率约为 5.4%~47.1%^[28],此外 AF 发生的危险因素如糖尿病、高血压等,与 MAC 的发生密切相关^[6, 26]。多项研究表明 MAC 与 AF 的进展显著相关,存在 MAC 的 AF 患者发生不良心血管事件的概率更高。Fox^[26]对 1 126 例无 AF 的受试者原始队列进行了为期 16 年的随访,该队列包含 149 例 MAC 患者,研究 MAC 与 AF 长期风险之间的关系,发现 MAC 与 AF 进展相关。O'Neal 等^[29]对动脉粥样硬化多种族数据(包含 6 641 名参与者,其中 619 人患有 MAC)进行研究,发现 MAC 是 AF 发生、发展的独立危险因素。在 8.5 年的中位随访期间,MAC 患者的 AF 发病率几乎是无 MAC 患者的 4 倍,且随着 MAC 钙化分数的升高,发生 AF 的风险逐渐增加,这种关联在年龄、性别、种族(白人与非白人)、高血压、糖尿病和左心房扩大等亚组中是一致的。此外,他们使用心脏 CT 检测到 MAC 的进展与 AF 风险增加相关,进一步证实了 MAC 的进展是 AF 的独立预测因子^[30]。Li 等^[28]对 MAC 与 AF 之间的关系及 AF 患者 MAC 与主要心脏不良事件之间的关系进行了系统 meta 分析,结果表明 MAC 与 AF 独立相关,而 AF 伴 MAC 患者发生心血管和脑血管事件的风险更高 ($OR = 2.34; 95\% CI 1.24 \sim 4.41; P = 0.009$)。MAC 患者倾向于发生 AF 的机制可能是多因素的,但似乎是通过左心房扩大部分介导的^[26]。瓣膜钙化物可直接延伸至左心房,推挤可使左心房变形,会促发或引起 AF 和其他房性心律失常。MAC 也可能中断心房间和心房内传导过程,导致心房传导缺陷,从而引起 AF^[25]。

6 心脏瓣膜钙化与心力衰竭

心脏瓣膜钙化常引起瓣膜功能失调,造成钙化性 AS、主动脉瓣关闭不全、钙化性二尖瓣关闭不全等,导致血流动力学改变,逐渐进展为心力衰竭,使患者平均生存时间明显缩短。具体而言,MAC 引起瓣环变形,钙化瓣膜增厚、变硬、变形,加上腱索断裂破坏等使二尖瓣收缩时不能完全闭合,引起二尖瓣关闭不全。AVC 除有瓣膜增厚、变硬外,受累瓣膜受到钙化物的机械牵拉作用,开放幅度减少从而导致瓣膜口狭窄,同时也可引起瓣膜关闭不全。

心脏瓣膜钙化者心脏前负荷明显增加,可致左心房、左心室增大,心脏扩大,引起乳头肌功能障碍、乳头肌断裂及二尖瓣脱垂,导致患者出现充血性心

力衰竭及心悸、气短等症状,听诊可及心脏杂音。有研究显示,与无 MAC 患者相比,MAC 患者左心房内径较大,射血分数较低,左心室更为肥厚,心力衰竭、AF 等并发症更为多见^[31, 32]。Pomenance 等^[33]回顾性分析了 258 例 MAC 患者的病理和临床特征,发现 53% 的 MAC 患者存在心力衰竭,且大多数合并有其他心血管疾病,推测 MAC 促进心力衰竭发生。

7 结 语

心脏瓣膜钙化对冠心病、AF 等多种心血管疾病具有预测价值,临床需对患者进行早期诊断和干预,以改善预后。心脏瓣膜钙化起病隐匿,临床表现无特异性,无特殊治疗方法。有研究表明血管紧张素转化酶抑制剂、他汀类药物对钙化性瓣膜疾病的早期阶段有一定治疗作用。也有研究表明内皮素等血管活性药物可延缓心脏瓣膜钙化疾病的进展,但目前尚无大规模临床研究证明其有效性^[34]。控制高血压、糖尿病,缓解梗阻型心肌病患者左心室流出道梗阻等多种发病诱因,控制体质量、血脂等危险因素,均有助于缓解心脏瓣膜钙化。重症患者可行瓣膜成形术、瓣膜置换术延长生存时间。

【参考文献】

- [1] Cavalcanti LRP, Sá MPBO, Perazzo AM, *et al.* Mitral annular calcification: association with atherosclerosis and clinical implications[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(2): 9. DOI: 10.1007/s11883-020-0825-3.
- [2] Di Minno MND, Di Minno A, Ambrosino P, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260: 138-144. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.054.
- [3] Ramaraj R, Manrique C, Hashemzadeh M, *et al.* Mitral annulus calcification is independently associated with all-cause mortality[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(1): e5-e7.
- [4] 潘建红, 姚民强. 老年人退行性心脏瓣膜病的相关因素分析[J]. *中国心血管杂志*, 2011, 16(1): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2011.01.010.
- [5] Pan JH, Yao MQ. Analysis of the related factors of degenerative valvular heart disease in the elderly[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2011, 16(1): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2011.01.010.
- [6] Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, *et al.* A cardiac computed tomography-based score to categorize mitral annular calcification severity and predict valve embolization[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(9): 1945-1957. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.013.
- [7] Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JA, *et al.* Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(5): 904-912. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.015.
- [7] Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of mitral annular

- calcification[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(5): 289–295. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.07.011.
- [8] Massera D, Trivieri MG, Andrews JPM, *et al.* Disease activity in mitral annular calcification[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2019, 12(2): e008513. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008513.
- [9] Fox CS, Guo CY, Larson MG, *et al.* Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(10): 1502–1505. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.086.
- [10] Abd Alamir M, Radulescu V, Goyfman M, *et al.* Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: results from CRIC study[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 117–122. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.013.
- [11] Steinberg DH. Aortic valve calcification: moving toward the root of the problem[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(3): 315–316. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.016.
- [12] Xiao Y, Peng C, Huang W, *et al.* Circulating fibroblast growth factor 23 is associated with angiographic severity and extent of coronary artery disease[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72545. DOI: 10.1371/journal.pone.0072545.
- [13] Bortnick AE, Xu S, Kim RS, *et al.* Biomarkers of mineral metabolism and progression of aortic valve and mitral annular calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2019, 285: 79–86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.215.
- [14] Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome[J]. Am J Cardiol, 1986, 58(6): 572–574. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90045-7.
- [15] Chen HY, Engert JC, Thanassoulis G. Risk factors for valvular calcification[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(2): 96–102. DOI: 10.1097/med.0000000000000471.
- [16] Ozkan U, Ozcelik F, Yildiz M, *et al.* Lipoprotein(a) gene polymorphism increases a risk factor for aortic valve calcification[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2019, 6(3): 31. DOI: 10.3390/jcdd6030031.
- [17] Tintut Y, Hsu JJ, Demer LL. Lipoproteins in cardiovascular calcification: potential targets and challenges[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 172. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00172.
- [18] Weissler-Snir A, Weisenberg D, Natanzon S, *et al.* Clinical and echocardiographic features of mitral annular calcium in patients aged ≤ 50 years[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(9): 1447–1450. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.071.
- [19] Acuña-Valerio J, Rodas-Díaz MA, Macías-Garrido E, *et al.* Aortic valve calcification prevalence and association with coronary risk factors and atherosclerosis in Mexican population[J]. Arch Cardiol Mex, 2017, 87(2): 108–115. DOI: 10.1016/j.acmx.2016.05.013.
- [20] Atar S, Jeon DS, Luo H, *et al.* Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old[J]. Heart, 2003, 89(2): 161–164. DOI: 10.1136/heart.89.2.161.
- [21] Nel K, Nam M, Anstey C, *et al.* Myocardial blood flow reserve is impaired in patients with aortic valve calcification and unobstructed epicardial coronary arteries[J]. Int J Cardiol, 2017, 248: 427–432. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.023.
- [22] Erdoğan T, Cetin M, Kocaman SA, *et al.* Aortic valve sclerosis is a high predictive marker of systemic endothelial dysfunction in hypertensive patients[J]. Herz, 2013, 38(8): 915–921. DOI: 10.1007/s00059-013-3763-9.
- [23] Ziyrek M, Tayyareci Y, Yurdakul S, *et al.* Association of mitral annular calcification with endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness and serum fetuin-A: an observational study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(8): 752–758. DOI: 10.5152/akd.2013.235.
- [24] Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, *et al.* Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(5): e001111. DOI: 10.1161/jaha.114.001111.
- [25] Nair CK, Runco V, Everson GT, *et al.* Conduction defects and mitral annulus calcification[J]. Br Heart J, 1980, 44(2): 162–167. DOI: 10.1136/hrt.44.2.162.
- [26] Fox CS, Parise H, Vasan RS, *et al.* Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation[J]. Atherosclerosis, 2004, 173(2): 291–294. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.018.
- [27] Prihadi EA, Leung M, Vollema EM, *et al.* Prevalence and prognostic relevance of ventricular conduction disturbances in patients with aortic stenosis[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(12): 2226–2232. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.046.
- [28] Li Y, Lu Z, Li X, *et al.* Mitral annular calcification is associated with atrial fibrillation and major cardiac adverse events in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(44): e17548. DOI: 10.1097/md.00000000000017548.
- [29] O’Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, *et al.* Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Europace, 2015, 17(3): 358–363. DOI: 10.1093/europace/euu265.
- [30] O’Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, *et al.* Mitral annular calcification progression and the risk of atrial fibrillation: results from MESA[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(3): 279–284. DOI: 10.1093/ehjci/jex093.
- [31] Aksoy F, Guler S, Kahraman F, *et al.* The relationship between mitral annular calcification, metabolic syndrome and thromboembolic risk[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019, 34(5): 535–541. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0062.
- [32] Bayramoğlu A, Taşolar H, Otlu Y Ö, *et al.* Assessment of left atrial volume and mechanical functions using real-time three-dimensional echocardiography in patients with mitral annular calcification[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(1): 42–47. DOI: 10.5152/akd.2015.5897.
- [33] Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring[J]. J Clin Pathol, 1970, 23(4): 354–361. DOI: 10.1136/jcp.23.4.354.
- [34] Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, *et al.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality[J]. J Heart Valve Dis, 2012, 21(3): 337–343.