

## · 综 述 ·

# 无症状严重主动脉瓣狭窄的风险评估与管理

姚建民

(北京军区总医院心血管病中心, 北京 100700)

**【摘 要】** 对有症状的严重主动脉瓣狭窄(AS), 主动脉瓣置换术(AVR)是公认的最有效治疗方式, 但对无症状严重 AS 管理的争议还比较大。不加选择地对无症状严重 AS 均予以 AVR 会使患者面临手术固有的风险, 而对存在潜在高危因素不及时进行 AVR, 则预后比较差。超声心动图是 AS 病情评估和随访的主要手段, 但目前超声心动图检查的大部分参数、临床指标、运动试验和其他检查手段对于预测 AS 出现症状和预后都有一定的局限性。本文复习了相关的临床研究和管理指南, 并重点就无症状严重 AS 的风险评估和治疗选择进行了综述和讨论。

**【关键词】** 主动脉瓣狭窄; 危险评估; 危险处理

**【中图分类号】** R542.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-5403(2011)01-0092-05

## Risk assessment and management of asymptomatic severe aortic stenosis

YAO Jianmin

(Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China)

**【Abstract】** Patients with symptomatic severe aortic stenosis (AS) benefit from aortic valve replacement (AVR). Management of severe AS in the absence of symptoms is, however, controversial and often challenging. Unselected premature AVR carries the risks of cardiac surgery; while delayed AVR due to unrecognized symptoms can result in a dismal outcome. Echocardiography is the standard tool to evaluate and follow-up patients with AS. Nevertheless, most of the current echocardiographic parameters, clinical parameters, exercise stress testing, and other imaging modalities used in AS evaluation and serial follow-up have limitations in predicting symptom onset and clinical outcome. We reviewed the most relevant clinical studies and guidelines on management of asymptomatic severe AS, with an emphasis on providing concise information for identifying patients at high risk.

**【Key words】** aortic valve stenosis; risk-benefit assessment; management, risk

随着人们生活方式的改变和社会老龄化进程的加快, 主动脉瓣硬化、钙化与狭窄的发病率日益增高。年龄>65 岁的人群中, 1/4 存在主动脉瓣硬化<sup>[1]</sup>, 而约 1/6 的主动脉瓣硬化将发展成为主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)<sup>[2]</sup>, 且 1/2 的轻-中度 AS 患者将会发展为具有血流动力学异常的严重 AS<sup>[3]</sup>。有症状的 AS 患者预后比较差, 易于发生意外心脏事件, 主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)是公认的最有效治疗方式<sup>[4]</sup>; 但 1/3 以上的严重 AS 患者, 由于左室随后负荷增加而产生相应程度的重构和代偿肥厚, 而无临床症状<sup>[5-7]</sup>, 对于无症状严重 AS 患者进行 AVR 的适应证及手术时机还有比较大的争议。现就无症状严重 AS 的自然转归及风险评估研究进展总结如下。

### 1 AS 的病理生理特征与自然转归

退行性变、硬化与钙化是发达国家 AS 的最常见原因<sup>[2,8,9]</sup>, 其病因及病理生理学特征与动脉粥样硬化相似, 危险因素主要包括年龄、性别、高血压、吸烟、血清低密度脂蛋白和脂蛋白 a 水平增高<sup>[1]</sup>。主动脉瓣的硬化与钙化往往从主动脉瓣的瓣部开始, 随着病情的发展, 钙化部位通常会延伸到瓣叶尖端, 从而使主动脉瓣瓣叶增厚、僵硬和运动受限<sup>[10]</sup>。钙化性主动脉瓣疾病可分为非阻塞性(主动脉硬化)或阻塞性(主动脉瓣狭窄)。>65 岁的成年人主动脉硬化的发生率约为 25%, 虽然没有左心室流出道阻塞, 但发生心肌梗死和心血管死亡的危险性增加约 50%。

从动脉硬化发展至中、重度 AS 的平均时间间隔分别为 6 年和 8 年<sup>[11]</sup>。一旦患者出现中度 AS, 主动脉瓣血流峰值每年增加 0.3 m/s, 平均跨瓣压差每年增高 7 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 主动脉瓣口面积每年减少 0.1 cm<sup>2</sup><sup>[12,13]</sup>。如患者伴有先天性主动脉瓣疾病, 血流动力学改变及钙化速度明显加快<sup>[14]</sup>, 先天性二叶畸形主动脉瓣患者往往在 30~40 岁就需要接受 AVR<sup>[9]</sup>, 而三叶型主动脉瓣患者则一般要到 50~60 岁才需要 AVR。

如果左室没有随着后负荷增加而产生相应程度的重构和肥厚或出现心肌收缩力下降, 就会导致失代偿, 出现左室射血分数降低和心功能不全, 主动脉跨瓣压差和瓣口血流速度则会有所下降, 预后较差, 外科手术的风险增加。肥厚使左室心肌的冠状动脉血流相对减少, 即使没有冠状动脉疾病, 也表现为冠状动脉血管扩张及储备能力降低, 出现冠状动脉血流分布不良、心内膜下缺血和心绞痛, 而肥厚本身又使心肌对缺血损伤的敏感性增加, 一旦发生梗死, 面积更大, 死亡率更高。

前瞻性研究和回顾性研究发现, 无症状 AS 患者, 1/3 在 2 年内出现临床症状<sup>[15]</sup>, 2/3 的患者在 4~5 年内出现临床症状而接受 AVR 或发生心源性死亡<sup>[6,12,16]</sup>, 无症状猝死的发生率约为每年 3%~5%<sup>[15]</sup>。临床结果主要取决于主动脉瓣狭窄的程度, 瓣口血流速度<3m/s 的患者 2 年无事件存活率 80% 以上, 而瓣口血流速度>4m/s 的重度 AS 患者 2 年无事件存活率仅为 20%。AS 一旦出现临床症状, 其预后显著恶化<sup>[12]</sup>, 出现心绞痛及晕厥症状的平均生存期为 3 年, 出现呼吸困难平均生存期为 2 年, 而出现心功能衰竭平均生存期为 1.5~2 年<sup>[15]</sup>。

## 2 AS 的诊断和分级

根据二维超声和多普勒超声检查, AS 可分为轻度、中度和重度(表 1)<sup>[10,17]</sup>。

表 1 AS 的严重程度分级

超声所见	轻度 AS	中度 AS	重度 AS
瓣口面积(cm <sup>2</sup> )	>1.5	1.5~1.0	<1.0
平均跨瓣压差(mmHg)	<25	25~40	>40
瓣口血流速度(m/s)	<3.0	3.0~4.0	>4.0

注: AS: 主动脉瓣狭窄; 1 mmHg = 0.133 kPa

一般来说, 主动脉瓣口血流速度测定的重复性最好, 而主动脉瓣瓣口面积(aortic valve area, AVA)和跨瓣压力阶差容易出现误差<sup>[18,19]</sup>。超声的非侵入性跨瓣压力阶差测定与侵入性检查结果具有良好的相关性, 因此较少使用心导管检查诊断 AS<sup>[20]</sup>。如果

患者多普勒超声所测跨瓣压力阶差与临床体检结果不一致, 又需要行冠状动脉造影者可以行侵入性血流动力学检查。

三维超声<sup>[21]</sup>、心脏 CT<sup>[22,23]</sup>和心脏核磁<sup>[24,25]</sup>可以作为 AVA 测定和确定 AS 严重程度的辅助检查方法, 但这些影像学检查方式主要为 AVA 的解剖学分析, 而不是功能性分析, 因此通常低估 AS 的严重程度。

## 3 无症状严重 AS 患者的风险评估

由于对无症状严重 AS 处理的争议比较大, 因此如何预测其风险、避免不必要的手术和术前观察期间的猝死, 改善患者长期生存率, 是目前研究的热点之一。

### 3.1 出现症状的预测因子

3.1.1 心电图 多变量分析发现, 心电图表现为左室肥厚是无症状严重 AS 患者出现症状的一项独立预测因子( $P=0.04$ )<sup>[6,26]</sup>, 但心电图诊断左室肥厚的敏感性较低, 仅为 40%, 因此易于漏诊。

3.1.2 超声心动图 与主动脉血流峰值速度<4.5 m/s 的患者相比, 4.5 m/s 无症状严重 AS 患者更易于出现临床症状( $P=0.03$ ); AVA 为患者症状发展的独立预测因子, AVA 每减少 0.2 cm<sup>2</sup> 出现临床症状的相对危险度就增加 1.26 倍( $P=0.004$ )<sup>[6]</sup>, 但超声心动图尚无法预测患者症状出现的时间。

3.1.3 运动负荷试验 多变量分析发现, 踏车运动负荷试验中出现症状是患者 12 个月内出现临床症状的预测因子。运动试验中出现的症状类型非常重要, 与呼吸急促或胸部紧缩感相比, 劳累性头晕是预测症状出现更可信的因子。呼吸急促和胸部紧缩感为非典型性症状, 似乎与个人体力和运动耐力相关, 而不一定与 AS 相关<sup>[27]</sup>。

3.1.4 心脏标志物 Bergler-Klein 等<sup>[28]</sup>报道无症状严重 AS 患者如果脑钠素(brain natriuretic peptide, BNP)或氨基端 BNP 浓度分别小于 130 ng/L 和 80pmol/L, 9 个月无症状生存率接近 90%; 如患者 BNP 较高, 9 个月无症状生存率则<50%, 通常需要手术治疗。Kaplan-Meier 分析 BNP<130 ng/L 与 BNP 130 ng/L 的患者生存率有显著差异: 3 个月无症状生存率分别为 100% 和 94%, 6 个月无症状生存率分别为(90±7)%和(64±12)%, 9 个月无症状生存率分别为(90±7)%和(45±14)%, 12 个月无症状生存率分别为(66±16)%和(34±14)%( $P<0.05$ )。氨基端 BNP 也能够独立预测无症状生存率。因此, 动态

观察以上这两种标志物有利于选择最佳 AVR 时机<sup>[7]</sup>。

### 3.2 临床结果的预测因子

3.2.1 年龄 年龄 50 岁的无症状严重 AS 患者不需要 AVR 和无心源性死亡事件的生存率显著高于年龄更大的患者, 1 年生存率分别为 $(85 \pm 6)\%$ 和 $(59 \pm 6)\%$ , 2 年生存率分别为 $(69 \pm 8)\%$ 和 $(49 \pm 6)\%$ , 4 年生存率分别为 $(59 \pm 9)\%$ 和 $(21 \pm 5)\%$  ( $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。

3.2.2 超声心动图 根据主动脉瓣口血流速度和 AVA 随时间变化的速率可预测临床转归(AVR、心源性死亡)。

主动脉瓣口血流速度低于 3.0 m/s 和介于 3.0~4.0 m/s 的患者其 2 年内无重大事件生存率分别为 $(84 \pm 16)\%$ 和 $(66 \pm 13)\%$ , 主动脉瓣口血流速度大于 4.0 m/s 的患者 2 年生存率约为 $(21 \pm 18)\%$ <sup>[29]</sup>。与主动脉瓣口峰值血流速度低于 4.5 m/s 的患者相比, 4.5 m/s 的无症状严重 AS 患者心脏事件(AVR、心源性死亡)的相对风险显著升高( $P = 0.0002$ )<sup>[6]</sup>。

左室射血分数降低( $< 50\%$ )的无症状严重 AS 患者, 需要 AVR 和发生 AS 相关性心源性死亡心脏事件的相对危险度增高( $P = 0.01$ )<sup>[16]</sup>。AVA 每减少  $0.2\text{cm}^2$ , 需要 AVR 和心源性死亡事件的相对危险度就会增加( $P = 0.006$ )<sup>[6]</sup>。

无或仅有轻度主动脉瓣钙化的患者无 AVR、心源性死亡和非心源性死亡等事件的生存率明显高于有中度或重度主动脉瓣钙化的患者, 1 年生存率分别为 $(92 \pm 5)\%$  vs  $(60 \pm 6)\%$ , 2 年生存率分别为 $(84 \pm 8)\%$  vs  $(47 \pm 6)\%$ , 4 年生存率分别为 $(75 \pm 9)\%$  vs  $(20 \pm 5)\%$  ( $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。

3.2.3 运动负荷试验 Amato 等<sup>[30]</sup>对 66 名无症状严重 AS(AVA  $1.0\text{cm}^2$ )患者进行了前瞻性研究, 平均随访 $(15 \pm 12)$ 个月, 研究发现运动试验阳性患者( $n = 44$ ), 2 年内无重大事件[日常生活中无症状和(或)猝死]生存率仅为 19%, 而在运动试验阴性者的生存率为 85%。运动试验阳性患者达到临床试验终点(出现症状或猝死)的风险是运动试验阴性患者的 7.6 倍, 随访中死亡的患者 AVA 均 $< 0.7\text{cm}^2$ 。因此, 运动试验阴性患者预后较佳, 可能不需要 AVR 治疗。

3.2.4 运动负荷超声心动图 Lancellotti 等<sup>[31]</sup>的研究表明定量运动多普勒超声能够为无症状严重 AS 患者的预后提供有用的信息, 从静息到运动峰值, 平均主动脉跨瓣压力阶差升高 18mmHg 和 AVA $< 0.75\text{cm}^2$ 者, 是发生心脏事件(心绞痛、呼吸困难、晕厥、需住院治疗的心力衰竭、心源性死亡、AVR)的独立危险因素。

3.2.5 电子束 CT Messika-Zeitoun 等<sup>[32]</sup>观察到主动脉瓣钙化可预测患者无重大事件的生存率。每增加 100 Agatston 单位, 相对危险度增加 1.06 ( $P < 0.001$ )。与高于 500 Agatston 单位的患者相比, 低于 500 Agatston 单位的患者 5 年内无重大事件生存率明显升高, 分别为 $(90 \pm 4)\%$ 和 $(40 \pm 18)\%$  ( $P = 0.0002$ )。与主观的超声心动图分级相比, 电子束 CT 的优势是能够进行客观的钙化程度定量分析。

## 4 无症状严重 AS 患者的诊疗选择

### 4.1 无症状, 需要接受其他心血管手术

无症状严重 AS, 可以继续观察, 但如果需要接受其他心血管手术, 如冠状动脉搭桥术、升主动脉瘤切除术、先天性心血管畸形矫正术等, 建议同时行 AVR。

### 4.2 无症状, 特别严重 AS

如 AVA $< 0.6\text{cm}^2$ 、平均跨瓣压差 $> 60\text{mmHg}$ 和瓣口血流速度 $> 5.0\text{m/s}$ 者, 或 BNP 水平升高或无高血压而出现严重的左室肥厚(壁厚 $> 15\text{mm}$ )者, 建议尽早外科手术。

### 4.3 无症状, 有中-重度主动脉瓣钙化

无症状, 但年龄 $> 50$ 岁、或有中度或重度主动脉瓣钙化且病情进展快, 1 年内主动脉瓣口血流速度增高或等于或超过  $0.3\text{m/s}$  者, 建议尽早外科手术。

### 4.4 出现症状

严重 AS 一旦出现心功能不全、晕厥或胸痛等症状, 不及时手术的预后很差, 建议及时进行人工瓣膜置换手术。

### 4.5 出现可疑症状

患者出现不典型的胸痛等症状, 需要进行运动试验, 如果运动后出现典型症状、血压下降或恶性室性心律失常, 建议及时接受外科手术, 否则可以继续观察。

### 4.6 不需要手术患者的处理

对于没有前面所述外科手术指征的患者, 应每 6~12 个月复查心脏超声, 进行临床评估; 戒烟限酒, 在医师的指导下积极控制高血压、血脂异常、糖尿病和肥胖等危险因素, 适当应用他汀类、血管紧张素受体抑制剂类和 $\beta$ 受体阻滞剂等药物。

### 4.7 低压力阶差/低血流 AS

一些严重 AS 患者由于左室射血分数或左室射

血分数储备降低,可能出现低血流/低压力阶差(<40 mmHg)。如果患者出现左室射血分数减低,应明确原因,是否归因于原发性心肌病、缺血性左室功能障碍或后负荷严重增加(固定的 AS)。后负荷严重增加的 AS,即使存在低血流/低压力阶差, AVR 往往也可以取得良好的临床效果。低剂量[20 μg/(kg·min)]多巴酚丁胺运动负荷超声心动图检查可以了解心肌收缩储备功能,与基础值相比,如果多普勒超声测量每搏输出量升高 20%和跨瓣压力阶差升高,说明具有心脏收缩功能储备。心肌收缩功能储备可减少手术前患者死亡率(5% vs 32%),但是,如果没有基础心肌收缩功能储备的患者手术后存活超过 30 d,其左室射血分数恢复程度和术后 2 年生存率与存在心肌收缩功能储备的患者相同,因此并不能简单地把没有心肌收缩功能储备者作为 AVR 的禁忌证。最近 Hachicha 等的回顾性研究表明 AVR 可显著提高低血流量/低跨瓣压差、具有左室射血分数储备、无症状严重 AS 患者的生存率,优于药物治疗。

#### 4.8 二叶型主动脉瓣畸形

二叶型主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)畸形经常发展为 AS,并继发升主动脉扩张,但升主动脉扩张不一定与 AS 的严重程度有关;与三叶型主动脉瓣相比,BAV 畸形患者主动脉扩张发生主动脉夹层的危险性升高 9 倍。根据美国心脏病学会/美国心脏协会和欧洲心脏病协会指南,AS 需行 AVR 者,如果升主动脉根部直径超过 4.5 cm,可同时行主动脉根部重建术或升主动脉置换术。同样,无症状中-重度 AS 患者如果升主动脉直径>5.0 cm 或主动脉直径增加幅度 0.5 cm/年,进行主动脉根部重建或升主动脉置换术可同时行 AVR。

#### 【参考文献】

- [1] Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, *et al.* Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(3): 630-634.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. Lancet, 2006, 368(9540): 1005-1011.
- [3] Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, *et al.* Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography[J]. Eur Heart J, 2004, 25(3): 199-205.
- [4] Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, *et al.* Long-term relative survival rates after heart valve replacement[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(3): 566-573.
- [5] Turina J, Hess O, Sepulcri F, *et al.* Spontaneous course of aortic valve disease[J]. Eur Heart J, 1987, 8(5): 471-483.
- [6] Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, *et al.* Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up[J]. Circulation, 2005, 111(24): 3290-3295.
- [7] Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management[J]. Heart, 2005, 91(11): 1483-1488.
- [8] Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, *et al.* New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990[J]. Hum Pathol, 1993, 24(12): 1330-1338.
- [9] Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation[J]. Circulation, 2005, 111(7): 832-834.
- [10] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *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]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(3): e1-e148.
- [11] 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.
- [12] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343(9): 611-617.
- [13] Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, *et al.* Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography[J]. Am Heart J, 1990, 119(2 Pt 1): 331-338.
- [14] Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, *et al.* Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves[J]. Am J Cardiol, 1993, 71(4): 322-327.
- [15] Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis[J]. Circulation, 1968, 38(Suppl): 61-67.
- [16] 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.

- [17] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, *et al.* ACC/AHA / ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography— summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(5): 954-970.
- [18] Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, *et al.* Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2002, 15(2): 167-184.
- [19] Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(11): 2141-2151.
- [20] Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, *et al.* Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients[J]. Circulation, 1985, 71(6): 1162-1169.
- [21] Goland S, Trento A, Iida K, *et al.* Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach[J]. Heart, 2007, 93(7): 801-807.
- [22] Alkadhi H, Wildermuth S, Plass A, *et al.* Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography[J]. Radiology, 2006, 240(1): 47-55.
- [23] Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, *et al.* Aortic valve area assessment: multidetector CT compared with cine MR imaging and transthoracic and transesophageal echocardiography[J]. Radiology, 2007, 244(3): 745-754.
- [24] Malyar NM, Schlosser T, Barkhausen J, *et al.* Assessment of aortic valve area in aortic stenosis using cardiac magnetic resonance tomography: comparison with echocardiography[J]. Cardiology, 2008, 109(2): 126-134.
- [25] Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, *et al.* Planimetric and continuity equation assessment of aortic valve area: head to head comparison between cardiac magnetic resonance and echocardiography[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(6): 1436-1443.
- [26] Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy[J]. Am Heart J, 1968, 75(6): 752-758.
- [27] Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis[J]. Eur Heart J, 2005, 26(13): 1309-1313.
- [28] Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, *et al.* Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis[J]. Circulation, 2004, 109(19): 2302-2308.
- [29] Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, *et al.* The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(5): 1012-1017.
- [30] Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, *et al.* Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing[J]. Heart, 2001, 86(4): 381-386.
- [31] Lancellotti P, Lebois F, Simon M, *et al.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis[J]. Circulation, 2005, 112 (9 Suppl): I377-I382.
- [32] Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, *et al.* Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electronbeam computed tomography[J]. Circulation, 2004, 110(3): 356-362.