老年性心脏瓣膜病的流行病学研究及治疗进展

谢祯晖综述，陈长源审校

**摘要** 近 20 年来，随着中国人群平均寿命逐渐延长，老年人群（年龄 > 65 岁）中心脏瓣膜病发病率、死亡率与致残率不断升高，老年性心脏瓣膜病已逐渐成为一项全球性的公共卫生问题。鉴于现今心脏瓣膜病分型的流行病学分布较前出现明显变化及心脏瓣膜病的治疗进展，本文对老年性心脏瓣膜病的流行病学调查与治疗等研究进展作一综述。  
**关键词** 心脏瓣膜病；流行病学；治疗；进展

老年性心脏瓣膜病 (valvular heart disease, VHD) 又称老年退行性 VHD，是一种与年龄相关的心脏瓣膜疾病，表现为进行性瓣膜增厚、钙化或硬化，其病因目前仍不明确。年龄是老年性 VHD 的一项独立危险因素；随着年龄的增加，老年性 VHD 的患病率显著上升[1]。近 20 年来，老年 (年龄 > 65 岁) 人群中老年性 VHD 发病率、死亡率与致残率不断升高[2]。随着人群平均寿命逐渐延长，老年性 VHD 已逐渐成为一项全球性的公共卫生问题。有研究显示，2046 年，英国老年性 VHD 患病人数将可能由 2015 年的 150 万人增至 330 万人，出现倍数性增长[3]。我国目前 VHD 的主要病因也逐渐由风湿性 VHD 过渡到老年性 VHD[4]。鉴于现今 VHD 分型的流行病学分布较前出现明显变化及 VHD 的治疗进展，本文对老年性 VHD 的流行病学调查与治疗等研究进展作一综述。

# 老年性 VHD 的发病率、患病率与死亡率的流行病学变化

研究显示，近年来老年性 VHD 的患病率逐渐上升。Nkomo 等[1]通过对 1985 - 1996 三项美国大规模人群研究的数据进行分析发现，经过年龄等基线因素调整后，中、重度 VHD 的患病率约为 2.5%；随着年龄的增加，VHD 患病率显著升高，老年人群尤其是 75 岁以上高龄人群 VHD 患病率可达 13.2%，提示老年性 VHD 为美国老年人群中 VHD 的主要病因。

随着全球人口老龄化加剧，老年性 VHD 的发病率与死亡率也在逐年上升。瑞典 Andell 等[5]于 2003 - 2010 年进行的全国性回顾性研究显示，瑞典老年性 VHD 的发病率约为 0.6 每 1000 人年；其中老年人群受影响较大，男性和女性的老年性 VHD 发病年龄中位数分别为 70 岁和 76 岁。2017 年全球疾病负担研究[2]对 195 个国家和地区的人口统计资料、流行病学数据和医院数据进行了分析，结果显示，近 30 年以来全球风湿性 VHD 患者的发病率与死亡率呈下降趋势，而老年退行性瓣膜病呈上升趋势。2017 年全球老年性 VHD 的发病率为 401.69 每 10 万人年，而 70 岁及以上人群中老年性 VHD 的发病率达 3667.89 每 10 万人年，与 1990 年相比增长 9.11%；老年性 VHD 的死亡率为 25.83 每 10 万人年，较 1990 年增长 15.44%。

我国缺少老年性 VHD 的大规模流行病学研究，但有回顾性研究同样显示老年性 VHD 可能存在上升趋势。Liu 等[4]对广东 2009 年至 2013 年 VHD 患者进行的一项单中心回顾性研究显示，自 2009 至 2013 年老年性 VHD 占比显著上升，由 8.8% 升至 14.5% (p < 0.001)，仅次于风湿性 VHD (32.8%)；在 65 岁以上老年人群中老年性 VHD 显著增长，其占比自 28.5% 上升至 73.2%，已成为我国老年人群中 VHD 最主要的病因。

# 老年性 VHD 的病理分型特点

欧美国家老年性 VHD 分型以主动脉狭窄 (aortic stenosis, AS) 和二尖瓣关闭不全 (mitral regurgitation, MR) 为主，主动脉关闭不全 (aortic regurgitation, AR) 较少，而二尖瓣狭窄 (mitral stenosis, MS) 最为少见。在 Nkomo 等[1]的人群研究中，美国 75 岁以上高龄人群中患病率最高的 VHD 依次为 MR (9.3%)，AS (2.8%)，AR (2.0%) 和 MS (0.2%)；而在社区研究中，MR (7.1%)、AR (1.7%) 患病率较低，提示社区中存在较多漏诊病例，在人群中实际的 VHD 负担要高于社区研究，这可能是社区内经胸壁心脏超声不作为常规诊疗措施所致。Andell 等[5]于 2003 - 2010 年进行的瑞典全国性回顾性研究显示，不同类型 VHD 发病率由高到低依次为 AS (男性 37.8，女性 24.2 每 10 万人年)，MR (21.3, 16.0) 和 AR (20.2, 10.8)。而 MS 和右心瓣膜病发病率相对较低 (< 3.0)。

我国国内老年性 VHD 分型总体来说与欧美国家相似。2010 - 2015 年 Hu 等[6]于我国浙江进行的一项单中心回顾性研究显示，浙江 75 岁以上高龄人群中，重度老年性 VHD 的患病率由高到低依次为 AS (0.32%), MR (0.32%) 和 AR (0.12%)。He 等[7]自 2015 年起对我国广州 3538 名 65 岁以上老年人群进行的前瞻性研究显示，老年性 VHD 的患病率为 38.3%，其中主动脉瓣 (37.2%) 最常受累，其次为二尖瓣 (8.2%)。在分型上，老年性 MR (8.0%) 与 AS (1.1%) 的患病率与 Nkomo 等的研究一致，而老年性 AR (15.0%) 的患病率较高，这可能与我国瓣膜病分型的地区差异有关[8]。

## 左心瓣膜病

2017 年全球疾病负担研究[9]发现，全球老年性二尖瓣疾病和钙化性主动脉瓣疾病 (calcified aortic valve disease, CAVD) 的患病人数自 1990 年至 2017 年分别增长了 115% 和 153%，在 2017 年 70 岁以上老年人群中其患病率较高，分别为 1.83% 和 1.84%。

老年性二尖瓣疾病是原发性 MR 最主要的病因，其典型表现为二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP)。Nallia 等[10]于 2018 年对 34 项研究进行的一项 Meta 分析显示，社区内 MVP 的患病率为 1.2% (95% CI 0.5 - 2.0)；其中 36.3% (95% CI 0.4 - 72.3) 的患者合并有中度或重度 MR。MVP 按照病理改变可分为 Barlow 病和弹性纤维组织缺陷[11]。Barlow 病在形态学上表现为二尖瓣膜增厚与黏液瘤样退行性变，可继发腱索、乳头肌及二尖瓣环钙化，而弹性纤维组织缺陷表现为瓣膜胶原、弹性蛋白和黏蛋白减少，继而引起瓣膜变薄和腱索断裂，导致二尖瓣反流。 2010 - 2015 年 Monteagudo 等[12]对欧洲 19 个中心的 63463 名患者进行的前瞻性研究显示，欧洲目前 MR 以原发性 (55.1%) 为主，而老年性 MR (包括 Barlow 病 14.4% 和其他原因的老年性 MR 59.8%) 是原发性 MR 中最常见的病因。随着年龄的增长，MVP 患者更容易出现二尖瓣老年性改变。Delling 等[13]对 63 位 MVP 患者和 138 位健康对照人群进行了 3 至 16 年的随访，在随访过程中，有 16 位 (25%) MVP 患者新发中、重度 MR 或进行二尖瓣修复术；一部分健康对照人群在随访过程中新出现 MVP，提示 MVP 的发病可能与年龄相关。与正常人群相比，MVP 患者的预后更差。经相关因素调整后，MVP 新发心血管疾病的风险 (HR 1.70, 95%CI 0.95 - 3.03, p=0.07 小于界值) 和死亡风险 (HR 1.67, 95%CI 0.93 - 2.9, p=0.08 小于界值) 显著高于对照组。

## 联合瓣膜病

既往认为联合瓣膜病多数由风湿性 VHD 引起，但近期研究发现，老年性 VHD 在联合瓣膜病中也有较高的占比。Iung 等[14]于 2001 年 4 月至 7 月进行的一项多中心的横断面研究发现，欧洲联合瓣膜病患者中老年退行性病变者占 40.6%，仅次于风湿性病变 (51.4%)。叶蕴青等[8]的研究显示，我国各地区联合瓣膜病患者中，老年性 VHD 较风湿性 VHD 更为常见，以我国东部 (老年性 36.7%; 风湿性 19.0%) 和中部地区 (老年性 31.1%; 风湿性 18.2%) 最为明显。

# 老年性 VHD 的治疗进展

目前瓣膜修复与瓣膜置换为老年性 VHD 的唯一有效的治疗方法。既往对于重度老年性 VHD，特别是重度 CAVD 主要采用外科主动脉瓣置换术 (surgical aortic valve replacement, SAVR) 进行治疗。近年来经导管主动脉瓣植入技术 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 得到陆续开展，一些研究发现 TAVI 在治疗 CAVD 的术后并发症上可能优于 SAVR。Leon 等[15]在美国及加拿大进行的多中心随机对照试验 (PARTNER 2) 显示，经股动脉 TAVI 治疗的患者血管并发症较 SAVR 更常见 (TAVI 7.9%, SAVR 5.0%, p = 0.008)，但 2 年内死亡或出现严重卒中的风险较 SAVR 更低 (HR 0.78, p = 0.04)，且 TAVI 出现大量出血 (p < 0.001)、急性肾损伤 (p = 0.006) 及新发房颤 (p < 0.001) 等并发症的比例少于 SAVR。人工瓣膜心内膜炎为人工瓣膜置换的严重并发症，Summers 等[16]进一步分析了 PARTNER 研究中经股动脉 TAVI 与 SAVR 在瓣膜置换后人工瓣膜心内膜炎的发病率，发现两者间无统计学差异 (TAVI 5.21, SAVR 4.10 每 1000 人年, p = 0.44)。由于 TAVI 仍处于开展早期，TAVI 患者的远期预后仍有待进一步研究。

目前常见的 TAVI 瓣膜包括经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIAN XT, SAPIAN 3) 和自扩张瓣膜 (CoreValve, CoreValve Evolut R)。在瓣膜寿命上，研究显示，第一代和第二代的经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIAN, SAPIAN XT) 寿命低于 SAVR 瓣膜[17]。 随着 TAVI 瓣膜技术的不断进步，研究发现新一代 TAVI 瓣膜至少可以维持 5 - 6 年的使用寿命。PARTNER 2 研究显示，经过 5 年随访，使用第二代经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIAN XT) 的患者瓣膜退化的风险较 SAVR 更高 (HR 2.59; p = 0.0015)，而第三代经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIAN 3) 的患者瓣膜退化风险与 SAVR 无统计学差异 (p = 0.71)[18]。一项欧洲进行的前瞻性随机对照非盲临床试验 (NOTION) 通过 6 年的随访发现，在重度退行性 AS 的患者中，使用第三代自扩张瓣膜 (CoreValve) 的患者瓣膜退化风险低于 SAVR (p < 0.001)[19].

对于老年性二尖瓣疾病的治疗，目前仍主要采用外科二尖瓣修复 (SMVR) 的方式，但经导管二尖瓣瓣膜植入技术 (TMVI) 也在探索过程中。在多中心随机非盲临床试验 EVEREST II[20] 中，共 178 名患者 (73.0% 为老年性 MR) 进行了 TMVI。虽然经过 5 年随访，患者 MR 程度与术前相比有明显改善 (p < 0.001)，但与进行 SMVR 的患者相比，进行 TMVI 的老年性 MR 患者 5 年内死亡，复发中、重度二尖瓣反流或进行二次手术的比例更高 (TMVI 54.5%, SMVR 23.8%, p < 0.001)。大部分 (78%) 的二尖瓣功能不全和二次手术发生在术后 6 个月内，其中多数与瓣膜的不正确植入 (9.5%) 和瓣膜早期脱落 (6.3%) 有关。由于老年性 MR 的复发及死亡比例较高，近期的研究主要集中在功能性 MR 的 TMVI 治疗[21]；将 TMVI 广泛应用于老年性 VHD 仍需要人工瓣膜和植入方式的进一步改进。

# 未来展望

近年来研究表明，VHD 在世界范围内的发病率逐渐上升，尤其是老年性 VHD 的发病率不断增高。随着我国人口老龄化的加剧，老年性 VHD 导致的经济负担及社会负担逐渐引起研究人员的重视。目前关于老年性 VHD 仍有很多尚待解决的问题。首先，目前我国的研究主要局限于院内患者，但研究发现，社区内 65 岁以上老年人群中过半数患有未被确诊的轻度及以上的 VHD，其中，11.3% 的老年人群患有未被确诊的中、重度 VHD[3]；我国总体 VHD 负荷目前仍然不明。其次，对 VHD 的分型还有待细化。有随机对照临床试验[22]发现他汀类药物可能可以减缓 CAVD 的进展，另有研究发现，CAVD 可能是由内皮损伤、氧化应激、慢性炎症等多种不同独立因素导致的，并不单纯源于老年性钙盐沉积[23]，因而一些学者认为 CAVD 不属于老年性 VHD，其分类有待对 CAVD 发生机制的进一步研究。近年来经导管瓣膜植入的广泛开展扩大了对老年退行性 VHD 患者治疗的选择，但在治疗上目前仅对重度 AS 有充分的临床研究，是否可将相关技术用于其他 VHD 的治疗仍有待进一步探索；随着技术的发展，新一代经导管植入瓣膜的寿命在 5 - 6 年内可以做到不劣于外科植入瓣膜，但随着早期进行 TAVI 患者瓣膜的退化，如何对退化瓣膜进行处理成为一个棘手的问题。人工瓣膜内 TAVI 与二次 SAVR 是两种处理退化瓣膜的常用方式。目前国外已有一些对比两种处理的观察性研究[24,25]，但仍缺乏相关的临床试验，采用不同方式对患者中远期预后的影响仍有待进一步研究。未来如何延长经导管植入瓣膜的有效寿命是亟待解决的重要课题；是否有可能通过改进经导管植入瓣膜以完成多次 TAVI，从而替代 SAVR 可能也成为研究的主要方向。

参考文献

1. Nkomo V T, Gardin J M, Skelton T N, et al. Burden of valvular heart diseases: A population-based study[J]. The Lancet, Elsevier, 2006, 368(9540): 1005–1011.
2. Chen J, Li W, Xiang M. Burden of valvular heart disease, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Journal of Global Health, 2020, 10(2): 020404.
3. d’Arcy J L, Coffey S, Loudon M A, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study[J]. European Heart Journal, 2016, 37(47): 3515–3522.
4. Liu F-Z, Xue Y-M, Liao H-T, et al. Five-year epidemiological survey of valvular heart disease: Changes in morbidity, etiological spectrum and management in a cardiovascular center of Southern China[J]. Journal of Thoracic Disease, 2014, 6(12): 1724–1730.
5. Andell P, Li X, Martinsson A, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study[J]. Heart (British Cardiac Society), 2017, 103(21): 1696–1703.
6. Hu P, Liu X-B, Liang J, et al. A hospital-based survey of patients with severe valvular heart disease in China[J]. International Journal of Cardiology, 2017, 231: 244–247.
7. He S, Deng H, Jiang J, et al. The Evolving Epidemiology of Elderly with Degenerative Valvular Heart Disease: The Guangzhou (China) Heart Study[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 9982569.
8. 叶蕴青, 许海燕, 李喆, 等. 中国不同区域老年瓣膜性心脏病构成和病因分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(7): 676–682.
9. Yadgir S, Johnson C O, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017[J]. Circulation, 2020, 141(21): 1670–1680.
10. Nalliah C J, Mahajan R, Elliott A D, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis[J]. Heart (British Cardiac Society), 2019, 105(2): 144–151.
11. Anyanwu A C, Adams D H. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow’s Disease and Fibroelastic Deficiency[J]. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007, 19(2): 90–96.
12. Monteagudo Ruiz J M, Galderisi M, Buonauro A, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: Results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip)[J]. European Heart Journal Cardiovascular Imaging, 2018, 19(5): 503–507.
13. Delling F N, Rong J, Larson M G, et al. Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2016, 133(17): 1688–1695.
14. Iung B, Baron G, Butchart E G, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease[J]. European Heart Journal, 2003, 24(13): 1231–1243.
15. Leon M B, Smith C R, Mack M J, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients[J]. New England Journal of Medicine, 2016, 374(17): 1609–1620.
16. Summers M R, Leon M B, Smith C R, et al. Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR: Insights From the PARTNER Trials[J]. Circulation, 2019, 140(24): 1984–1994.
17. Tzamalis P, Alataki S, Bramlage P, et al. Comparison of Valve Durability and Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis and Less-Than-High-Risk for Surgery[J]. The American Journal of Cardiology, 2020, 125(8): 1202–1208.
18. Pibarot P, Ternacle J, Jaber W A, et al. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(16): 1830–1843.
19. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 73(5): 546–553.
20. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(25): 2844–2854.
21. Arnold S V, Chinnakondepalli K M, Spertus J A, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: COAPT Trial[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 73(17): 2123–2132.
22. Moura L M, Ramos S F, Zamorano J L, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 49(5): 554–561.
23. Rajamannan N M, Evans F J, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update[J]. Circulation, 2011, 124(16): 1783–1791.
24. Malik A H, Yandrapalli S, Zaid S, et al. Valve-in-Valve Transcatheter Implantation Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement[J]. The American Journal of Cardiology, 2020, 125(9): 1378–1384.
25. Sedeek A F, Greason K L, Sandhu G S, et al. Transcatheter Valve-in-Valve Vs Surgical Replacement of Failing Stented Aortic Biological Valves[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2019, 108(2): 424–430.