老年退行性心脏瓣膜病的流行病学现状及诊疗进展

谢祯晖　陈长源

**【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，老年退行性心脏瓣膜病 (SDHVD) 已逐渐成为一项全球性的公共卫生问题。鉴于目前全球心脏瓣膜病分型的流行病学分布较前出现明显变化，以及 SDHVD 的诊疗相较以往出现显著进展，本文拟对 SDHVD 的流行病学现状及诊疗进展作一综述。

**【关键词】** 心脏瓣膜病；流行病学；治疗；进展

老年退行性心脏瓣膜病 (Senile Degenerated Heart Valve Disease, SDHVD) 又称老年钙化性心脏瓣膜病，是一类随着年龄增加出现心脏瓣膜结缔组织退行性病变、纤维化、钙化所引起的瓣膜和（或）瓣膜支架功能及结构异常的心脏瓣膜病，临床上主要表现为进行性的心脏瓣膜钙化、粥样硬化和黏液瘤样变性[1]。近 20 年来，年龄 > 65 岁的老年人群中 SDHVD 发病率、死亡率和患病人数不断升高。全球疾病负担研究显示，2017 年 70 岁以上人群中 SDHVD 的发病率和死亡率约为 3667.89/10万 和 30.65/10万，较 1990 年分别增长了 9.11% 和 15.44%；而 2017 年全球 SDHVD 患者已达 3000 万例，较 1990 年增长了约 90%。这预示随着中国老龄化的进展，未来中国 SDHVD 患者的数量可能将会出现显著增加[3]。随着人群平均寿命不断增加，SDHVD 已成为心脏瓣膜病的重要组成部分。鉴于目前全球心脏瓣膜病包括中国心脏瓣膜病分型的流行病学分布较前出现明显变化，以及 SDHVD 的诊疗相较以往有显著进展，本文拟对 SDHVD 的流行病学现状及诊疗进展作一综述。

# 心脏瓣膜病分型的流行病学分布变化及 SDHVD 现状

心脏瓣膜病根据其病因主要可分为 SDHVD 与风湿性心脏病 (Rheumatic Heart Disease, RHD)。根据累及瓣膜的不同，SDHVD 主要可分为钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 与退行性二尖瓣疾病 (degenerative mitral valve disease, DMVD)。CAVD 根据病变严重程度的不同可分为主动脉瓣硬化与钙化性主动脉瓣狭窄，而 DMVD 根据其病因的不同可分为二尖瓣黏液瘤样变性 (Barlow 病) 与纤维弹性组织缺乏性疾病[4,5]。超声心动图仍是目前心脏瓣膜病及其分型诊断的主要检查手段[5]。

## 国外心脏瓣膜病分型的流行病学分布变化及 SDHVD 现状

研究显示，自 1990 年以来，全球 SDHVD 特别是 CAVD 的发病率、患病率与死亡率显著上升，而 RHD 的发病率、患病率与死亡率呈下降趋势。欧洲心血管协会对其 57 个成员国进行的统计报告[6]显示，经年龄标化后，1990 年至 2019 年 CAVD 的发病率上升 7 倍，由 1.6/10 万增至 12.6/10 万，而患病率上升 15 倍，由 12.0/10 万增至 181.1/10 万；DMVD 的发病率 (16.7/10 万 vs. 16.7/10 万) 与患病率 (360.6/10 万 vs. 357.3/10 万) 无明显变化；而 RHD 的发病率与患病率分别由 7.8/10 万、82.7/10 万降至 4.7/10 万、58.2/10 万；欧洲不同国家间心脏瓣膜病的发病率与患病率存在较大差异，但总体上看，与中等收入国家相比，高收入国家 CAVD 的发病率 (18.4/10 万 vs. 4.3/10 万) 与患病率 (256.4/10 万 vs. 73.6/10 万) 更高，而 DMVD 与 RHD 的发病率 (DMVD 4.8/10 万 vs. 19.2/10 万; RHD 4.2/10 万 vs. 8.0/10 万) 与患病率 (DMVD 87.6/10 万 vs. 429.4/10 万; RHD 39.8/10 万 vs. 134.7/10 万) 更低。全球疾病负担研究[2,3,7]对全球 195 个国家和地区的伤残和死亡事件的分析结果显示，与 1990 年相比，全球 SDHVD 的死亡率在 70 岁以上老年人群中升高了 15.44%；RHD 的死亡率下降了 47.8%，且 82% 的死亡事件发生于部分中、低收入国家，这些国家存在儿童高患病与高死亡的地方性模式。这些研究结果提示，近 30 年来，世界范围内 SDHVD 的疾病负担普遍增加，在高收入国家尤其明显；其中，CAVD 发病率及死亡率纵向比较较以往明显增高，未来值得关注。横向比较，在经济发达和人口老龄化程度较严重的中、高收入国家，SDHVD 的发病率及死亡率已超过 RHD，并且未来将可能出现进一步增高。

## 国内心脏瓣膜病分型的流行病学分布变化及 SDHVD 现状

既往研究显示，RHD 是中、低收入国家心脏瓣膜病的主要病因，而 SDHVD 是高收入国家心脏瓣膜病的主要病因[3]。由于我国不同地区气候、经济水平不尽相同，心脏瓣膜病的病因分布也有较大的差异性。叶蕴青等[8]对全国三级医院入院患者进行的一项多中心前瞻性研究发现，我国东部地区 SDHVD 所致联合瓣膜病 (36.7% vs. 27.7% - 33.3%, p = 0.002) 与单纯二尖瓣关闭不全 (39.4% vs. 24.3% - 31.2%, p = 0.001) 的构成比较其它地区更高，而南部地区 RHD 所致联合瓣膜病 (32.1% vs. 18.2% - 22.6%, p = 0.017) 与单纯主动脉瓣关闭不全 (14.3% vs. 0.9% - 6.7%, p = 0.033) 的构成比更高。其结果提示，在我国东部沿海经济发达省市中，SDHVD 已成为心脏瓣膜病的主要分型。2021 年 Yang 等[9]进行的全国人群大规模横断面流行病学研究结果显示，随着年龄的增长，RHD 的占比由 35 - 44 岁人群的 77.8% 降至 75 岁以上人群的 38.0%，而 SDHVD 的占比由 55 - 64 岁人群的 18.2% 升至 75 岁以上人群的 42.5%。我国 65 - 75 岁老年人群中 RHD 和 SDHVD 患病率分别为 2.19%/1.90% 和 2.10%/2.76%，而 75 岁以上高龄人群中其患病率分别为 3.14%/3.18% 和 2.64%/3.71% (男性/女性)。提示全国范围内，65 岁以上老年人群 SDHVD 的患病率已增至与 RHD 相近水平；而未来的几十年内，随着我国内地省市经济的发展及我国老龄化的加剧，SDHVD 在我国 65 岁以上老年人中的构成比将可能进一步升高。

# SDHVD 的诊疗进展

## SDHVD 的早期诊断进展及目前存在的局限

SDHVD 起病隐匿，早期多无症状，常为体检时偶然发现。因此，社区中存在大量未被确诊的 SDHVD 患者。OxVALVE 前瞻性队列研究[10]对英国牛津郡 65 岁及以上未曾确诊心脏瓣膜病的老年人进行了超声心动图检查，结果显示，在社区未被确诊心脏瓣膜病的老年人中，主动脉瓣硬化或轻度钙化性主动脉瓣狭窄、中/重度钙化性主动脉瓣狭窄及中/重度二尖瓣关闭不全的患病率分别达 34.6%、0.7% 和 2.3%，几乎所有患者 (97.4%) 无症状或仅有轻微症状。提示社区人群 SDHVD 尤其是中、重度 SDHVD 的早期发现并能够予以及时有效治疗值得关注。

## SDHVD 的治疗进展及目前存在的局限

目前，瓣膜修复与瓣膜置换是 SDHVD 目前唯一有效的治疗方法。既往对于重度 CAVD 患者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) 得到广泛开展。PARTNER 研究显示 TAVI 对于不同手术风险的 CAVD 患者的治疗效果不劣于 SAVR[13]。临床上常见的 TAVI 瓣膜主要包括经导管球囊扩张瓣膜 (SAPIEN XT, SAPIEN 3) 和自膨式瓣膜 (CoreValve, CoreValve Evolut R)。随着 TAVI 的广泛开展，TAVI 瓣膜的使用寿命近年来引起人们关注。NOTION 试验[14]前瞻性纳入了 274 名 70 岁以上的重度主动脉狭窄患者，在经过 SAVR 或基于 CoreValve 的 TAVI 治疗后，研究发现 TAVI 患者 6 年内结构性瓣膜退化的累积发病率显著低于 SAVR (4.8% vs. 24.0%, p < 0.001)，而瓣周漏或患者-瓣膜不匹配所致非结构性瓣膜退化的累积发病率两者相仿 (54.0% vs. 57.8%, p = 0.52)。PARTNER 2A 研究结果显示，经过 5 年随访，使用 SAPIEN XT 的患者结构性瓣膜退化的累积发病率较 SAVR 更高 (9.5% vs. 3.5%, HR = 2.61, p < 0.001)，而使用 SAPIEN 3 的患者与 SAVR 无统计学差异 (3.9% vs. 3.5%, HR = 1.16, p = 0.65)[15]。提示最新一代的经导管球囊扩张瓣膜与自膨式瓣膜的使用寿命已不劣于 SAVR 瓣膜，可达 5 - 6 年。随着 TAVI 在预期寿命较长的低手术风险人群中应用的增多，进一步延长 TAVI 瓣膜的寿命未来将可能成为 TAVI 在此类人群中应用的重要课题。

经导管二尖瓣瓣膜植入技术 (TMVI) 是除外科二尖瓣修复 (SMVR) 之外的一种新兴的 DMVD 治疗方式。多中心随机非盲临床试验 EVEREST II[16] 对 178 名重度二尖瓣关闭不全患者 (73.0% 为退行性) 进行了基于 MitraClip 装置的 TMVI 治疗。结果显示，接受 TMVI 的患者二尖瓣关闭不全分级与术前相比有明显改善 (p < 0.001)；尽管与接受 SMVR 者相比，TMVI 患者二次手术 (p = 0.003) 与复发中度或重度二尖瓣关闭不全 (p = 0.02) 的比例更高，但 5 年死亡率无明显差异 (20.8% vs. 26.8%, p = 0.36)。提示尽管 TMVI 对二尖瓣关闭不全的改善低于 SMVR，但 TMVI 在术后中长期同样可以有效改善 DMVD 患者的预后。另一项前瞻性临床试验 MITRAL 试验[17]对 31 例手术风险较高的二尖瓣环钙化的患者进行 TMVI 治疗，其二尖瓣平均压力梯度同样得到了不同程度的改善 (11.1 mmHg vs. 6.1 mmHg, p = 0.01)。患者 30 天死亡率与 1 年死亡率分别为 16.7% 与 34.5%，较美国胸外科协会评分 (STS-PROM) 预测的死亡率更低。提示 TMVI 对于手术风险较高的 DMVD 患者可能有一定程度的获益。 未来经皮瓣膜置换技术替代外科瓣膜修复已成为当前的趋势，但由于二尖瓣解剖结构较半月瓣更为复杂，TMVI 瓣膜功能仍无法与 SMVR 相当；TMVI 的推广可能仍需要对瓣膜植入装置的进一步改良。

# 关于 SDHVD 未来诊疗进展的思考

近年来研究表明，心脏瓣膜病在世界范围内的发病率逐渐上升，尤其是 SDHVD 的发病率不断增高。随着我国人口老龄化的加剧，SDHVD 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 SDHVD 仍有很多亟待解决的问题。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心脏瓣膜病，以及 11.3% 的老年人群患有未被确诊的中、重度心脏瓣膜病[10]；我国总体 VHD 负荷目前仍然不明。其次，对 SDVHD 的分型还有待细化。二叶性主动脉瓣是一类先天性主动脉瓣变异，与正常三叶主动脉瓣人群相比，这类患者出现瓣膜钙化时间更早且严重程度更高[18]。如何对这些病变进行病因鉴别仍需对 SDVHD 发病机制的进一步阐明。近年来经导管瓣膜植入的广泛开展扩大了对老年 SDHVD 患者治疗的选择，但在治疗上目前仅对中、重度 AS 有充分的临床研究，是否可将相关技术用于其他心脏瓣膜病的治疗仍在探索过程中；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。二次 SAVR 有着较高的术后早期死亡率[19]；而瓣中瓣 TAVI 作为一种可用于替代二次 SAVR 的方式，虽有回顾性研究结果显示其预后不劣于二次 SAVR[20]，但仍缺乏相关的临床试验。未来如何进一步改善退化瓣膜的处理方法并延长 TAVI 瓣膜寿命，将可能成为 TAVI 在手术低风险人群，特别是预期寿命大于 10 年患者中应用的关键课题。

参考文献

1. Pomerance A. Ageing changes in human heart valves.[J]. British Heart Journal, 1967, 29(2): 222–231.
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. 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.
4. 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.
5. Beyersdorf F, Vahanian A, Milojevic M, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2021, 60(4): 727–800.
6. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021[J]. European Heart Journal, 2022, 43: 1–84.
7. Watkins D A, Johnson C O, Colquhoun S M, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(8): 713–722.
8. 叶蕴青, 许海燕, 李喆, et al. 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. Yang Y, Wang Z, Chen Z, et al. Current status and etiology of valvular heart disease in China: A population-based survey[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2021, 21: 339.
10. 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.
11. Mack M J, Leon M B, Smith C R, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2015, 385(9986): 2477–2484.
12. 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.
13. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial[J]. Circulation, 2020, 141(19): 1527–1537.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Guerrero M, Wang D D, Eleid M F, et al. Prospective Study of TMVR Using Balloon-Expandable Aortic Transcatheter Valves in MAC: MITRAL Trial 1-Year Outcomes[J]. JACC: Cardiovascular Interventions, 2021, 14(8): 830–845.
18. Masri A, Svensson L G, Griffin B P, et al. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: A systematic review[J]. Heart (British Cardiac Society), 2017, 103(17): 1323–1330.
19. Hirji S A, Percy E D, McGurk S, et al. Incidence, Characteristics, Predictors, and Outcomes of Surgical Explantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(16): 1848–1859.
20. Tam D Y, Dharma C, Rocha R V, et al. Transcatheter ViV Versus Redo Surgical AVR for the Management of Failed Biological Prosthesis: Early and Late Outcomes in a Propensity-Matched Cohort[J]. JACC. Cardiovascular interventions, 2020, 13(6): 765–774.