老年心脏瓣膜病的流行病学研究及治疗进展

谢祯晖[[1]](#footnote-2)　陈长源[[2]](#footnote-3)

　［提要］ 心脏瓣膜病是一种常见的心血管疾病。近 20 年来，老年人群中心脏瓣膜病发病率、死亡率与致残率不断升高。随着人群平均寿命逐渐延长，老年心脏瓣膜病已逐渐成为一项全球性的公共卫生问题。鉴于现今老年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；老年人；流行病学

**The evolving epidemiology and treatment of valvular heart disease in the elderly**

XIE Zhenhui1 　 CHEN Changyuan2

(1Nanjing Medical University, Nanjing 211166; 2Department of Cardiology, Central Hospital, Songjiang Distrinct, Shanghai 201600)  
Corresponding author: CHEN Changyuan, E-mail: chenchangyuan.75@163.com

**Summary**　Valvular heart disease is a common cardiovascular disease which has gained much focus in recent years. The elderly are affected most by valvular heart diseases with an increasingly high incidence rate and mortality rate, who are also on the rise in the aging of global population. Because of its high prevalence, it has been considered as a public health problem in recent years. With the advance of latest intervention procedures, treatment has greatly changed for valvular heart disease recently. This article reviews the evolving epidemiology and treatment of valvular heart disease in the elderly.  
　**Key words**　valvular heart disease；elderly；epidemiology

心脏瓣膜病 (valvular heart disease, VHD) 是指一个或多个心脏瓣膜存在结构或功能异常，导致其无法正常关闭或开启的心血管疾病。既往大规模人群流行病学研究显示，欧美国家 VHD 的患病率较高；目前年龄被认为是 VHD 的一项独立危险因素，随着年龄的增加，VHD 的患病率显著上升。近 20 年来，老年 (年龄 > 70 岁) 人群中 VHD 发病率、死亡率与致残率不断升高。随着人群平均寿命逐渐延长，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 VHD 患病人数将可能出现倍数性增长[1]。鉴于现今老年 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 VHD 的流行病学调查与治疗等研究进展作一综述。

# 老年 VHD 的发病率、患病率与死亡率的流行病学变化

目前研究显示，VHD 的患病率及发病率随年龄升高而逐渐上升。Nkomo 等[2]在美国进行的一项大规模人群研究显示，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%。在发病率上，2017 年 Chen 等[3]对全球 195 个国家和地区的 VHD 进行的统计分析结果显示，不同国家平均 VHD 发病率为 0.4%，但在 70 岁及以上老年人中，其发病率可达 3.7%。其高发病率值得关注。

# 老年 VHD 的病因变化

## 总体趋势

既往研究显示，VHD 按照病因主要可分为原发性和继发性，其中原发性 VHD 又称器质性 VHD，主要可分为退行性、风湿性、先天性和感染性 VHD；而继发性 VHD 不存在瓣膜的器质性改变，又称功能性 VHD。风湿性 VHD 是发展中国家 VHD 的最常见病因，这可能与发展中国家风湿性免疫疾病的高发病率有关。而在欧美等发达国家，随着居民人均寿命的逐渐延长，社会老龄化的加剧，退行性 VHD 的发病率与死亡率不断上升，是目前发达国家最为常见的 VHD[3]。

## 风湿性 VHD 与老年退行性 VHD

研究显示，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缓慢上升趋势。Chen 等[3]研究显示，1990 年至 2017 年，全球 70 岁以上老年人群中风湿性 VHD 的发病率由 1990 年每 10 万人中 16.24 例降至 2017 年每 10 万人中 10.38 例，下降 36.11%；而 2017 年退行性 VHD 发病率为每 10 万人中 3667.89，与 1990 年相比升高 9.11%。2017 年全球 70 岁以上老年人群风湿性 VHD 的死亡率较 1990 年下降 54.00%，而退行性 VHD 的死亡率无明显下降。 Manjunath 等[4]回顾性分析了 2010 至 2012 年印度 13289 例原发性 VHD 患者的病因，发现当地 VHD 的主要病因仍为风湿性，占所有 VHD 患者的 64.3%。与之相比，我国 Liu 等[5]在广东进行的一项回顾性研究显示，自 2009 至 2013 年我国华南人群风湿性 VHD 占比由 42.8% 降至 32.8% ，但仍为 VHD 最主要病因；而在 65 岁以上老年人群中退行性 VHD 增长尤为明显，其占比自 28.5% 上升至 73.2%，已成为老年 VHD 最主要的病因。

## 先天性 VHD

在成人中最常见的先天性 VHD 是主动脉瓣二瓣化畸形 (bicuspid aortic valve, BAV)。在人群中，BAV 的患病率约为 1% - 2%[6]。BAV 患者出现瓣膜钙化等退行性改变较正常人群更早且更为严重，可能与 BAV 患者中主动脉瓣融合处脊的形成有关[7]。

## 感染性 VHD

感染性 VHD 即瓣膜心内膜炎，是由感染性心内膜炎累及心脏瓣膜所致。既往研究显示，87% 的感染性心内膜炎患者伴有不同程度的瓣膜赘生物形成，引起感染性 VHD；其中，左心瓣膜较常累及，分别有 38% 和 41% 的 IE 患者存在二尖瓣和主动脉瓣瓣膜受累，而三尖瓣受累者仅 12%[8]。感染性 VHD 可分为自体瓣膜心内膜炎 (native valve endocarditis, NVE) 、人工瓣膜心内膜炎 (prosthetic valve endocarditis, PVE)。Habib 等[9]的一项全球多中心前瞻性队列研究显示，NVE 仍为感染性 VHD 的主要类型，占约三分之二，但其占比自 2008 年以来逐渐减少；而 PVE 占比呈现缓慢上升趋势。而 PVE 受累瓣膜由以机械瓣膜为主转变为生物瓣膜为主，这可能与欧美国家瓣膜置换的手术方式转变相关。虽然 PVE 是瓣膜置换术的一项少见并发症，但因其院内死亡率显著高于 NVE，可达 20%，在近期的研究中受到广泛关注。

# 老年 VHD 的病理分型特点

既往研究显示，VHD 主要累及主动脉瓣及二尖瓣，极少数患者累及三尖瓣和肺动脉瓣，根据受累瓣膜功能情况可分为关闭不全与狭窄。累及 2 个或 2 个以上瓣膜的称为联合瓣膜病。根据心超下瓣膜狭窄或反流的程度，VHD 分为轻微、轻度、中度、重度。

欧美国家 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。Nkomo 等[2]研究显示，75 岁以上老年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%)。瑞典 Andell 等[10]于 2003 - 2010 年进行的全国性回顾性研究显示，在所有 VHD 患者中，65 岁以上老年人群占 68.9%。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)。

我国国内瓣膜病类型分布总体来说与欧美国家相似。2010 - 2015 年 Hu 等[11]进行的一项单中心回顾性研究显示，浙江 75 岁以上就诊人群中不同类型重度 VHD 的患病率由高到低依次为 MR (0.89%), AS (0.56%), AR (0.28%), MS (0.12%)。2016 年 9 - 12 月叶蕴青等[12]对我国各地区中度及以上老年 VHD 患者进行的横断面调查显示，全国不同类型的单纯 VHD 占比由高到低依次为 MR、AR、AS、MS。联合瓣膜病与右心瓣膜病占比高于欧美国家，分别为 31% 及 17.1%。国内不同地区之间 VHD 构成也存在差异，南方地区风湿性联合瓣膜病及风湿性 AR 占比较高，而东部地区退行性 VHD 占比较高。

## 左心瓣膜病

钙化性 AS 是成人中 AS 的最常见的病因，在我国 75 岁以上老年人群中占 AS 的 71.8%；而退行性 MR，尤其是二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP) ，是目前 MR 最常见的病因[11]。2010 - 2015 年 Monteagudo 等[13]对欧洲 19 个中心的 63463 名患者进行的横断面研究显示，欧洲目前 MR 以原发性 (55.1%) 为主，而退行性 MR (59.8%) 是原发性 MR 中最常见的病因。Nallia 等[14]于 2018 年对 34 项研究进行的一项 Meta 分析显示，社区内 MVP 的患病率达 1.2% (95% CI 0.5 - 2.0)；而在 MVP 患者中，中度或重度 MR 的患病率为 36.3% (95% CI 0.4 - 72.3)。

## 联合瓣膜病

联合瓣膜病多数由风湿性 VHD 引起，但近期研究发现，退行性 VHD 在联合瓣膜病中也有较高的占比。Iung 等[15]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风湿性病变者占 51.4%，而退行性病变者占 40.6%。叶蕴青等[12]的研究显示，我国各地区联合瓣膜病患者中，退行性 VHD 较风湿性 VHD 更为常见，以我国东部和中部地区最为明显。

## 右心瓣膜病

右心瓣膜病最常表现为三尖瓣关闭不全 (tricuspid regurgitation, TR) 。Singh 等[16]于 1971 - 1999 年进行的一项前瞻性研究发现，在正常人群中普遍存在有轻微至轻度的 TR (> 80%)，这可能与正常二尖瓣及三尖瓣的解剖结构有关。既往多项基于院内患者的研究中，TR 的患病率均远低于左心瓣膜病[4,17]，但近期一些大规模人群研究发现，中度或重度的 TR 在发达国家仍有一定的负担。Andell 等[10]的研究中，75 岁以上老年人群 TR 的发病率为每 10 万人 18.1 - 26.6 例，仅次于 AR (36.4 - 87.9)。1990 - 2000 年 Topilsky 等[18]在美国进行的一项大规模人群研究发现，经年龄调整后，美国 TR 的患病率为 0.55% (95% CI 0.50 - 0.60)，而 75 岁以上老年人群患病率可达 3.96% (95% CI 3.56 - 4.39)。其中，原发性 TR 仅占 4.8%，大部分 TR 为继发性，以继发于左心瓣膜病 (49.5%) 和肺动脉高压 (23.0%) 者最常见。

# 老年退行性 VHD 的治疗进展

目前瓣膜修复与瓣膜置换为退行性 VHD 的唯一有效的治疗方法。既往对于重度 VHD，特别是重度 AS 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，部分研究发现 TAVI 在术后并发症上可能优于 SAVR。但因其处于开展早期，TAVI 患者的长期预后仍有待进一步研究。Leon 等[19]在美国及加拿大进行的多中心随机对照试验 (PARTNER 2) 显示，TAVR 治疗的患者在治疗后 2 年死亡或卒中的风险与 SAVR 相仿 (p < 0.001)，而 TAVR 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。在严重并发症上，Summers 等进一步分析了 PARTNER 研究中 TAVI 与 SAVR 在瓣膜置换后 PVE 的发病率，发现两者间无统计学差异[20]。

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 4 - 6 年的使用寿命。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)。一些观察性研究发现，不同种类的 TAVI 瓣膜在 4 - 6 年时间内瓣膜退化风险与 SAVR 相比无统计学差异[21,22]；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)[23]。一项欧洲进行的前瞻性随机非盲临床试验 (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)[24].

除主动脉瓣以外，经导管二尖瓣瓣膜植入技术也在探索过程中。Feldman 等[25]进行的一项多中心随机非盲临床试验 (EVEREST II) 显示，在接受经导管二尖瓣置换的中度或重度 MR 的患者中，虽然术后 1 年 (p = 0.004) 或 5 年 (p = 0.01) 仍然存在中度或重度 MR 的比例与再次介入治疗的比例 (p = 0.003) 高于外科二尖瓣修复术，但患者 MR 的严重程度同样得到缓解 (p < 0.001)。经导管瓣膜植入技术目前可否用于作为替代 MR 外科手术治疗的方式仍有待进一步临床研究。

# 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，尤其是年龄相关性退行性 VHD 在老年人群中依旧有较高的发病率，且随着经济生活水平的发展而日益增高。随着我国人口老龄化的加剧，老年 VHD 必然会对我国的卫生系统造成一定的负担。目前关于老年 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，社区内存在大量未确诊的老年 VHD 患者[1]；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。随着研究的进展，目前发现退行性 VHD 是由心血管内皮损伤、脂质沉积、无菌性炎症等多种不同独立因素导致的，但极少有流行病学研究对退行性 VHD 的不同病因做区分[26]。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 4 - 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。目前国内外已有人工瓣膜内 TAVI 与二次 SAVR 两种处理的病例报道，但仍缺乏相关的临床试验。未来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 可能成为未来研究的主要方向。

参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Manjunath C N, Srinivas P, Ravindranath K S, et al. Incidence and patterns of valvular heart disease in a tertiary care high-volume cardiac center: A single center experience[J]. Indian Heart Journal, 2014 May-Jun, 66(3): 320–326.
5. 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.
6. Fedak P W M, Verma S, David T E, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve[J]. Circulation, 2002, 106(8): 900–904.
7. Kong W K F, Delgado V, Poh K K, et al. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy[J]. JAMA cardiology, 2017, 2(3): 285–292.
8. Murdoch D R, Corey G R, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study[J]. Archives of internal medicine, 2009, 169(5): 463–473.
9. Habib G, Erba P A, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study[J]. European Heart Journal, 2019, 40(39): 3222–3232.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Singh J P, Evans J C, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)[J]. The American Journal of Cardiology, 1999, 83(6): 897–902.
17. Iung B, Baron G, Tornos P, et al. Valvular heart disease in the community: A European experience[J]. Current Problems in Cardiology, 2007, 32(11): 609–661.
18. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting[J]. JACC. Cardiovascular imaging, 2019, 12(3): 433–442.
19. 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.
20. 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.
21. Tochii M, Nakano S, Tokunaga C, et al. Early and mid-term results of transcatheter aortic valve implantation and valve durability assessment[J]. Heart and Vessels, 2021.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Perrucci G L, Zanobini M, Gripari P, et al. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation[J]. Comprehensive Physiology, 2017, 7(3): 799–818.

1. 南京医科大学，南京 211166 [↑](#footnote-ref-2)
2. 上海市松江区中心医院心内科，上海 201600  
    通讯作者：陈长源，Email: chenchangyuan.75@163.com [↑](#footnote-ref-3)