

钙化性主动脉瓣狭窄

Catherine M. Otto, MD; David E. Newby, MD; Graham S. Hillis, MBChB, PhD

重要性：由于先天性二叶或正常三叶主动脉瓣的钙化和纤维化，钙化主动脉瓣狭窄（AS）限制了主动脉瓣收缩期的开放。在美国，AS影响1%至2%的65岁以上人群以及约12%的75岁以上人群。在世界范围内，AS每年导致超过100000人死亡。

观察结果：钙化性主动脉瓣狭窄特征是主动脉瓣叶发生脂质浸润和炎症，随后发生的纤维化和钙化。重度主动脉瓣狭窄会引起相关症状，如运动不耐受、劳力性呼吸困难和晕厥，若不进行主动脉瓣置换，患者1年死亡率高达50%。超声心动图可以检测到主动脉瓣狭窄和评估主动脉瓣功能障碍的严重程度。虽然疾病进展各不相同，但一旦主动脉瓣血流速度高于2m/s，通常在10年内疾病就会发展为重度主动脉瓣狭窄。

重度AS的定义是主动脉瓣血流速度大于或等于4m/s，主动脉瓣平均压力梯度大于或等于40mmHg，或主动脉瓣口面积小于或等于1.0cm²。在治疗方面，应对轻至中度AS和无症状重度AS的患者进行疾病进展进程的教育；轻度AS患者应3至5年进行一次临床和超声心动图监测；中度AS的监测间隔为1至2年，重度AS的监测间隔为6至12个月；并治疗高血压、高脂血症和限制吸烟。当患者为重度AS并出现症状，推荐进行外科主动脉瓣置换术（SAVR）或经导管主动脉瓣置换术（TAVI），这样可以达到平均预期寿命；对于年龄超过70岁且手术风险较低的患者，TAVI的10年全因死亡率为62.7%，而SAVR为64.0%。TAVI可缩短住院时间、更快恢复正常活动，并且与SAVR相比具有更少的痛苦。

虽然，支持TAVI用于65岁以下患者和长期结局的证据不如SAVR明确。对于有症状的重度AS患者，2020年美国心脏病学会/美国心脏协会指南建议65岁及以下的患者使用SAVR，66至79岁患者选用SAVR或TAVI，而80岁及以上或估计手术死亡率为8%及以上的患者则建议使用TAVI。

结论：钙化性主动脉瓣狭窄是老年人中常见的慢性进展性疾病，可通过超声心动图进行诊断。有症状重度主动脉瓣狭窄患者的1年死亡率高达50%，但使用SAVR或TAVI治疗可将死亡率降低至和年龄一致的对照组水平。

JAMA. 2024;332(23):2014-2026. doi:10.1001/jama.2024.16477
Published online November 11, 2024.

Author Affiliations: Division of Cardiology, University of Washington School of Medicine, Seattle (Otto); University of Edinburgh, British Heart Foundation Centre of Research Excellence, Royal Infirmary, Edinburgh, United Kingdom (Newby); Department of Cardiology, Royal Perth Hospital and Medical School, University of Western Australia, Perth (Hillis).
Corresponding Author: Catherine M. Otto, MD, Division of Cardiology, University of Washington School of Medicine, 1959 NE Pacific St, HSB AA522, Seattle, WA 98195 (cmotto@u.washington.edu).
Section Editor: Kristin Walter, MD, Deputy Editor.

主动脉瓣狭窄定义为左心室流出梗阻的瓣叶疾病，常常是由先天性二叶式主动脉瓣或正常三叶主动脉瓣钙化引起的，风湿热流行地区的主动脉狭窄还会由风湿性心脏病引起¹。诊断主动脉狭窄可能具有挑战性，因为运动不耐受、劳力性呼吸困难和头晕等症状出现在疾病晚期，且其他心脏疾病如心力衰竭或肺部疾病如哮喘或慢性阻塞性肺病（COPD）也可以引起类似症状。体格检查对于检测主动脉狭窄或评估其严重程度并不可靠²⁻⁴。一旦患者出现症状，若未及时经瓣膜置换治疗，重度主动脉瓣狭窄的年死亡率可高达50%。⁵

钙化性主动脉瓣狭窄（AS）在全球范围内影响约1260万人，每年导致超过10万人死亡。与低收入和中等收入国家相比，高收入国家的AS发病更加显著。在美国，AS影响1%至2%的65岁以上人群，以及约12%的75岁以上人群，在5795名参与者中累计发病率达到临床统计学显著水平，为2.88%至3.71%（平均年龄73岁）8-9。2021年，美国进行了超过40000例外科主动脉瓣置换术（SAVR）和8000例经导管主动脉瓣植入术（TAVI）。

方法

先对2014年3月1日至2024年3月1日发表的关于主动脉狭窄的英文文章进行了PubMed检索，后又扩展至2004年3月1日纳入重要的关于治疗AS的随机临床试验（RCTs）。我们优化了研究的纳入标准，纳入研究包括了最近发表的研究，与一般人群相关性的研究，研究设计严谨、样本量大和随访时间长的研究。在检索出的4034篇文章中，有105篇被纳入本叙述性综述，包括29篇随机对照试验、29篇纵向观察研究、17篇横断面研究、16篇综述文章、7篇系统评价和荟萃分析、6篇实践指南和1篇系统综述。

讨论和观察

AS的病理生理学

正常人主动脉瓣由3个薄而柔软的半透明瓣叶组成，在收缩期允许血液从心脏射出，在舒张期防止血液回流。在主动脉瓣狭窄中，瓣叶增厚、纤维化和钙化，导致瓣叶僵硬，表现为瓣膜运动的高阻力和对顺行血流的阻塞

（Figure1）⁷。主动脉瓣狭窄会增加左心室的压力，导致心肌肥厚、舒张功能障碍，最终引发心力衰竭。严重主动脉瓣狭窄的症状是由于运动时心脏输出量的增加不足导致的心脏缺血（心绞痛）、血压下降（这可能引起晕厥）以及伴随舒张压升高的左心室功能受损（这可能导致肺部充血引起呼吸困难）。

AS的病因包括先天性、获得性和代谢性原因（Table1）¹¹⁻¹⁶，最常见的易感因素是先天性二叶式主动脉瓣，这占所有需要干预的主动脉瓣的50%¹⁷。

尽管AS的病理生理学原因被归于主动脉瓣反复关闭受到的机械创伤，但目前的研究表明，AS的开始是一个涉及生物化学因素、体液因素和遗传因素的炎症过程，这与动脉粥样硬化有许多相似之处，包括低密度脂蛋白和脂蛋白(a)的积累、巨噬细胞和淋巴细胞的浸润、炎症通路的激活以及组织钙化（Figure1）¹⁸⁻²⁰。

AS的风险因素

AS的风险因素包括二叶式主动脉瓣（全球人群中占1%-2%）和主动脉瓣硬化，主动脉瓣硬化定义为正常三叶瓣膜的局部增厚和轻度钙化，但没有显著的瓣膜功能障碍。主动脉硬化影响大约25%的65岁以上人群，每年约有2%的人进展为主动脉瓣反流。其他使AS风险增加的相关因素包括年龄增加、男性、高血压、吸烟、糖尿病、冠心病、血清脂蛋白(a)浓度升高以及肾功能不全（BOX与Figure2）²²⁻²⁴。

疾病阶段

钙化主动脉瓣狭窄是一种缓慢进展的慢性疾病，在主动脉瓣的阻塞并未影响运动时心脏输出量的正常增加之前，患者通常没有症状。在患有主动脉瓣狭窄的患者中，主动脉瓣叶增厚并钙化，收缩期开口变小，导致主动脉瓣血流速度从正常的1.0m/s逐渐增加，瓣膜狭窄程度随主动脉瓣血流速度的增加而增加，轻度（流速2.0-2.9m/s）、中度（流速3.0-3.9m/s），重度狭窄（流速≥4m/s）（Figure1和2）。主动脉瓣狭窄的疾病阶段中A期为存在风险因素但瓣膜功能正常；B期表现为轻度至中度主动脉瓣狭窄（流速2.0-3.9米/秒）。对于处于B期的主动脉瓣狭窄患者，尽管在某些老年患者中可能存在心脏舒张功能障碍，但左心室收缩功能通常正常。

C期为无症状但存在严重瓣膜狭窄，其主动脉血流速度大于等于4m/s或主动脉平均压力梯度大于等于40mmHg。

通常，瓣口面积小于或等于1.0cm²（按体表面积计算≤0.6cm²/m²）即定义为重度AS，仅高流速（≥4m/s）或高平

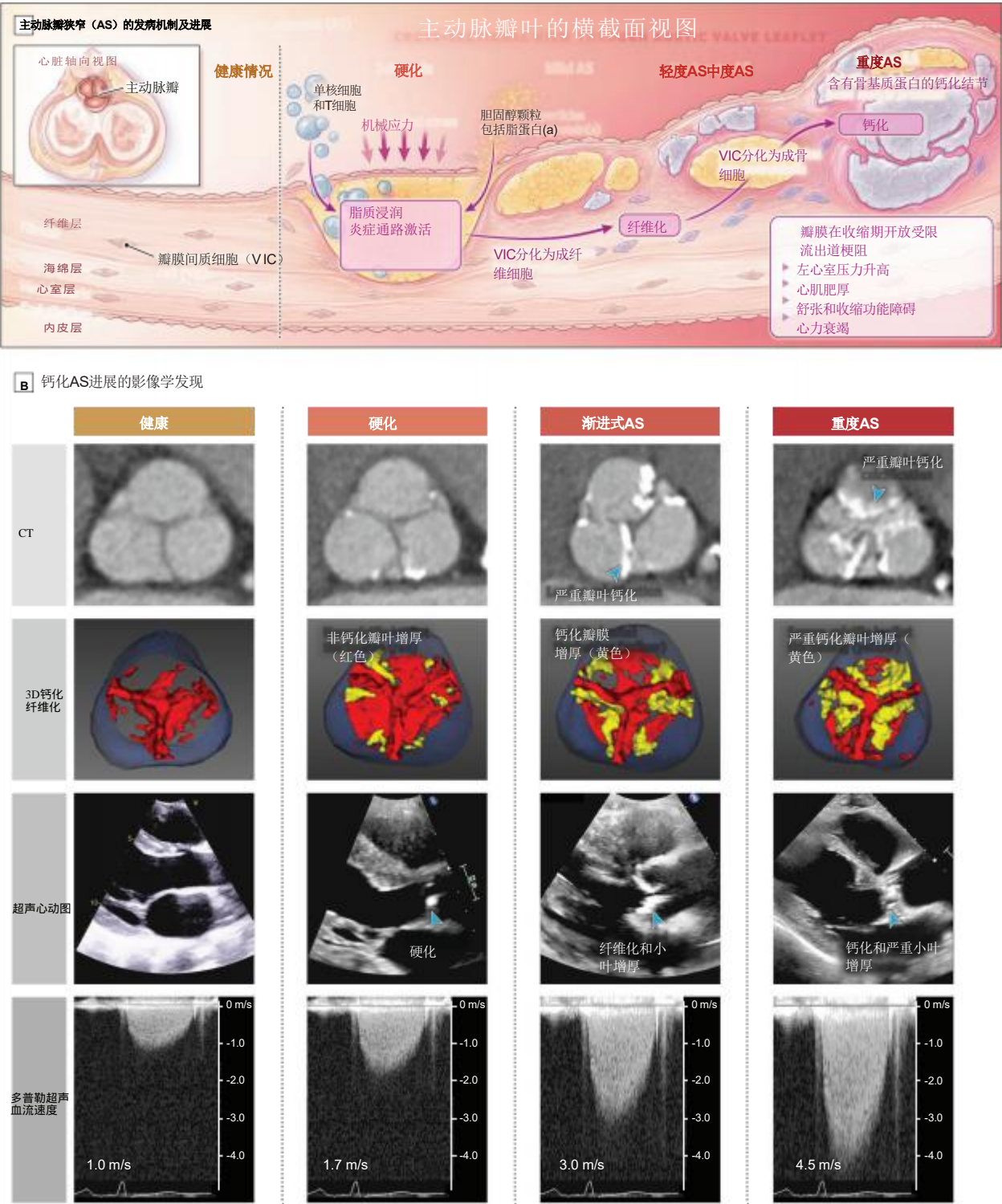
均瓣膜压差（≥40mmHg）即可定义为重度AS。C期还包含流速大于等于5m/s的极重度主动脉瓣狭窄，以及左室射血分数低于50%的C2期主动脉瓣狭窄。²⁵

D期定义为出现症状的重度主动脉瓣狭窄，可进一步细分为：伴有正常心室功能的高压力梯度重度主动脉狭窄（D1期）、因左心室收缩功能障碍导致血流速度低于4m/s但瓣口面积小于或等于1.0cm²的低压力梯度重度主动脉狭窄（D2期）、以及伴有正常射血分数的左心室腔室容量小的低压力梯度的重度主动脉狭窄（D3期）。

AS的进展和临床表现

一旦患者出现轻度主动脉瓣狭窄，主动脉流速超过2m/s，几乎所有患者的血流动力学状态会进展至AS²⁶。AS的血流动力学进展平均速率为每年流速增加0.16（标准差0.01）m/s，瓣膜面积每年降低0.08（标准差0.21）cm²。然而，AS的进展在不同患者之间存在差异，且随着狭窄程度的加重，进展速度可能加快。

图1.钙化性主动脉瓣狭窄的发病机制和疾病进展史



主动脉瓣狭窄 (AS) 的发病机制 (A)。瓣膜间质细胞的增殖和转化导致成纤维细胞和成骨细胞的形成，生成含有羟基磷灰石、胶原蛋白及其他骨基质蛋白的不规则钙化结构。活化的成纤维细胞向成骨细胞表型的分化导致瓣膜钙化的进展，涉及多条途径，包括核因子- κ B受体激活因子及其配体、骨保护素、骨形态发生蛋白2、转化生长因子- β 和Wnt/ β -catenin信号通路。

Table1.主动脉瓣狭窄（AS）的病因和发病机制

类别	发病机制	主动脉瓣置换术病例% ^a	发病年龄，y ^b	评论
先天性/二叶式	结构性瓣膜 导致生物力学应力和损伤的异常	~50	40-50	二叶主动脉瓣(1%-2%的人群)，可能与主动脉疾病相关遗传性疾病，如特纳综合征 罕见的单叶瓣膜
钙化/退行性	类动脉粥样硬化样过程	~50	>65	危险因素：年龄>65岁，男性、高血压、吸烟、高胆固醇血症、脂蛋白(a)水平升高、自身免疫性疾病 （例如，类风湿性关节炎）、慢性肾脏疾病和糖尿病 ¹¹ 相关的心血管钙化增加了AS的发生率并加速了AS的进展
风湿性瓣膜病	瓣膜自身免疫 对口咽A组链球菌感染的炎症反应	<5在美国 和欧洲	可变	导致AS的全球最常见的病因 ，影响超过4000万人，女性患者占病例总数>80%；发病年龄在风湿病高发国家为10岁至15岁，在美国和欧洲为50-60岁。风湿病通常影响二尖瓣，约30%的患者存在主动脉瓣受累 ¹²
医源性	胸部放疗	<1	不适用	胸部癌症的放射治疗如淋巴瘤和乳腺癌。然而，由于更加有针对性的放射治疗，医源性AS的原因的患病率正在下降
代谢（罕见）	纯合家族 高胆固醇血症	罕见	不适用	明显的脂质积聚可导致主动脉瓣狭窄和瓣上狭窄 ¹³ AS累积发病率为纯合子高胆固醇血症家族的18%
	年龄增长	罕见	不适用	尿酸酸尿症，由于尿酸沉积导致蓝黑色瓣膜和软骨变色，可导致主动脉瓣纤维化和钙化 ^{13,16}

^b发病年龄不一，还取决于相关危险因素。

^a美国 and 欧洲接受瓣膜置换治疗严重AS的患者的大致百分比。
^b年龄在发病时是可变的，亦取决于危险因素

尽管许多患者的瓣膜功能正常达数十年，但几乎所有先天性二叶主动脉瓣的患者最终都需要进行瓣膜干预，尽管通常要等到60至80岁时才会出现这种情况。在接受重度主动脉狭窄（AS）主动脉瓣置换术的患者中，先天性二叶瓣在60岁以下患者中占超过80%，在60岁以上患者中约占50%。对于轻度或中度AS的患者，当左心室功能正常时，症状不太可能由AS引起，许多重度AS患者在AS加重之前会在多年内保持无症状。AS最常见的初始症状是运动耐力降低或劳力性呼吸困难，这些症状也可能由其他疾病引起，如心力衰竭、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）或体能下降。对于已知AS的患者，进行定期临床和超声心动图监测时并不常发现终末期AS症状（心力衰竭和晕厥）。

评估和诊断
临床评估

诊断主动脉狭窄（AS）可能具有挑战性，特别是在无症状患者中。体格检查发现包括响亮的、晚高峰的收缩期杂音向颈动脉传播、单一的安静第二心音，以及延迟和减弱的（“小且迟”的）颈动脉搏动（见Table 2），这些特征虽具有特异性，但通常出现在严重疾病阶段，使其在疾病早期的诊断敏感性相对较低。在123名中重度AS患者中，64%的患者存在3级（满分6级）的收缩期杂音，而19%的患者则为1级或2级杂音。在251名接受初级护理超声心动图检查的个体中，初级医生对心脏杂音的听诊敏感性为44%，特异性为69%，而由心脏病专家进行听诊时，诊断准确性并未提高。

Box.关于主动脉瓣狭窄（AS）的常见问题

AS的风险因素是什么？

钙化AS的危险因素包括先天性二叶式主动脉瓣，年龄较大(65岁或以上)，男性、高血压、糖尿病、冠心病、血清脂蛋白(a)浓度升高、肾功能受损和吸烟。

如何诊断AS？

超声心动图是诊断AS和评估其严重程度的决定性检查。建议对年龄超过65岁有运动耐力下降、劳力性呼吸困难和晕厥的症状、二叶式主动脉瓣、具有主动脉瓣钙化的其他风险因素，如高血压和肾功能损害进行超声心动图检查。

AS如何治疗？

无症状成人AS患者应定期接受临床和超声心动图监测；治疗高血压、高脂血症和限制吸烟；注意口腔卫生；接受关于AS预后和进展的教育。对有症状的AS，唯一有效的治疗方法是手术置换主动脉瓣置换或经导管主动脉瓣置换术。

图2.主动脉瓣狭窄危险因素、症状和管理策略

主动脉瓣狭窄（AS）和主动脉瓣置换术（AVR）后的风险和症状进展					
风险因素和症状	A阶段	B阶段	C和D阶段		AVR后
	AS风险	主动脉硬化	渐进式AS	重度AS	人工瓣膜
	<p>遗传风险因素</p> <p>脂蛋白(a)</p> <p>解剖学风险因素</p> <p>先天性二叶式主动脉瓣</p> <p>临床属性</p> <p>年龄较大 (≥65岁)</p> <p>男性</p> <p>高血压</p> <p>糖尿病</p> <p>高脂血症</p> <p>代谢综合征</p>	<p>特征</p> <p>无症状</p> <p>可能存在杂音</p> <p>超声心动图可以发现瓣叶增厚和钙化的区域</p> <p>最大顺行经主动脉瓣流速 (V_{max}) <2m/s</p>	<p>轻度AS</p> <p>无症状</p> <p>超声心动图 (V_{max}) <3m/s</p> <p>中度AS</p> <p>无症状</p> <p>超声心动图 (V_{max}) =3-4m/s</p> <p>轻度和中度AS</p> <p>正常左心室 (LV) 收缩功能</p> <p>左心室肥厚和舒张功能障碍</p>	<p>特征</p> <p>症状性或无临床症状</p> <p>超声心动图 (V_{max}) >4m/s</p> <p>若有症状不进行早期主动脉瓣膜置换术有高死亡率</p>	<p>特征</p> <p>所有瓣膜类型都具有栓塞风险</p> <p>心脏传导阻滞风险 (可能需要起搏器)</p> <p>生物瓣膜会退化 (约10年)</p> <p>心内膜炎风险</p>
					  
管理	<ul style="list-style-type: none">心血管疾病危险因素评估和管理；对患者进行疾病进展的宣教，以早期诊断；二叶式主动脉瓣应进行定期影像学检查。	<ul style="list-style-type: none">CVD危险因素评估和管理对病人进行宣教每3-5年进行超声心动图检查	<ul style="list-style-type: none">转诊至心脏科风险因素的治疗和定期成像（轻度AS患者每3-5年进行一次超声心动图检查，中度AS患者每1-2年进行一次超声心动图检查）注意口腔卫生	<ul style="list-style-type: none">协调以下各方之间的护理：初级保健医生和心脏科医生每6-12个月进行一次定期影像学学和超声心动图检查如有症状，考虑手术或经导管心脏瓣膜置换讨论AVR时间或姑息治疗	<ul style="list-style-type: none">抗血栓药物注意口腔卫生和应用抗生素以预防心内膜炎定期影像学检查

AS的临床风险因素与动脉粥样硬化的风险因素相似，AS患者可能会发展为动脉硬化，通过超声心动图长轴视图可见主动脉瓣的局灶性钙化。在65岁以上的成人中，有25%的动脉硬化患者会发展为进行性主动脉狭窄，这一点通过高流速的跨主动脉瓣多普勒信号得以体现（如图1B所示）。在因瓣膜纤维化及钙化引起有症状的重度AS患者中，进行外科主动脉瓣置换术（SAVR）或经导管主动脉瓣置换术（TAVI）可以延长生存期，减轻症状并减少心脏住院率。

超声心动图

经胸超声心动图是诊断和监测AS最有帮助的影像学检查。超声心动图用于可视化瓣膜解剖结构，并提供血流动力学严重程度、左心室肥大以及收缩和舒张功能的准确测量，同时评估与AS相关的其他疾病，比如主动脉扩张、二尖瓣疾病和肺动脉压力升高（Figure 1）。对于AS患者，建议在轻度AS情况下每3至5年进行超声心动图检查，在中度AS情况下每1至2年检查一次，而重度AS患者则每6至12个月进行一次检查。

计算机断层扫描（CT）影像学

CT影像学检查可量化瓣膜钙化程度并定义AS的严重程度（见图1）。主动脉瓣置换前的CT影像学检查有助于明确特定的解剖因素，如瓣环大小、冠状动脉口位置和血管通路，这些因素会影响经导管介入的方法的可行性。

心脏科转诊

对于主动脉瓣叶增厚且前行流速达到2 m/s或更高的患者，以及患有二叶主动脉瓣的患者，应考虑转诊心脏科。对于以下情况的个体，应及时前往心脏科进行评估（在一个月内）（1）重度主动脉狭窄，（2）存在异常主动脉瓣的任何程度AS，并伴有可能与AS相关的症状，（3）任何程度的AS且左心室射血分数低于60%或（4）中度AS合并主动脉反流的患者。

表2.主动脉瓣狭窄（AS）的诊断

	关键要素	临床效用	评论
临床病史	运动耐力下降	对诊断学的敏感性低	心力衰竭、晕厥和心绞痛等经典症状较少见，除非是终末期重度AS
	劳力性呼吸困难	不特异，有很多其他原因可导致类似症状	
	劳力性头晕或晕厥		
	劳力性胸痛	症状仅在疾病晚期中出现	
体格检查	心脏底部收缩期杂音	收缩期杂音最常见为3/6级，但20%的患者杂音较轻 ³ 杂音对任何瓣膜疾病的诊断敏感度 任何瓣膜杂音的特异性<50% ^{2,4} ， 敏感性约为70%^{2,4} 通过检查来区分心脏杂音的起源并不准确；建议进行超声心动图检查	颈动脉搏动减弱减慢是重度AS的特异性发现（100%），但缺乏敏感性(12%) ³ 由于动脉粥样硬化和动脉硬化，尽管存在严重的 AS，但颈动脉搏动可能并不会减弱减慢
	放射至颈动脉的杂音		
	晚期收缩期杂音		
	单个安静S ₂ 颈动脉搏动减弱减慢		
超声心动图	瓣叶增厚并钙化	动脉硬化是动脉粥样硬化风险增加的标志，并可进展为AS； 主动脉流速>2m/s需要进行心脏病学评估和定期超声心动图成像： 主动脉流速 4m/s、瓣口面积 1.0cm ² 或主动脉压力梯度差 40mmHg ²³ ，为重度AS； 主动脉流速为3-4m/s时，可能存在重度AS； 需要进一步的心脏病学评估。	由于技术限制，AS严重程度很少被超声心动图检查低估； 如果患者在超声心动图检查时患有高血压，则AS的严重程度可能会被低估。超声心动图检查时患者血压较高，建议在控制血压后重复评估 ²⁵ 超声检查可能会发现主动脉瓣增厚、活动受限或左心室肥厚，应及时进行更全面的心脏成像和多普勒超声心动图检查。
	瓣叶活动减少或二叶式主动脉瓣		
	血液动力学包括主动脉最大流速、主动脉瓣平均压力梯度和瓣口面积		
CT成像	CT瓣膜钙化评分	女性CT瓣膜钙化评分>1300和男性>2000表明严重AS ^{25a} 预期进行主动脉瓣介入时可做 CT成像	不常规用于患者监测； 数据在心脏瓣膜团队的背景下由放射科医生执行时最有用。
	瓣环大小和形状、冠状动脉开口位置和血管通路的CT成像		
应力测试	运动耐量测试	运动耐量测试用于测量运动耐力及运动时的血压反应 多巴酚丁胺负荷可根据左室射血分数 是否降低区分重度AS和中度AS	如果出现症状如晕厥或心脏骤停，避免进行运动测试； 运动能力通常因其他原因而受限 运动能力往往因其他原因受到限制； 考虑对选定的患者进行心肺运动测试； AS患者的多巴酚丁胺负荷测试需要专业知识 不作为常规推荐。
	低剂量多巴酚丁胺负荷 超声心动图		
血清生物标志物	血清BNP	可每年跟踪血清BNP 重度AS患者的血清BNP>3倍正常上限提示心脏失代偿 ³³	BNP可能因其他原因升高，如心力衰竭或心房颤；随着时间的推移，BNP的连续变化比单次测量更有用。
未来方向	人工智能心电图分析	仅初步数据，未纳入临床实践	筛选的作用将取决于更大规模的研究，包括成本效益分析。
	聚焦护理点成像		
	自动超声心动图解读		
	其他生物标志物，如高敏感性肌钙蛋白T和脂蛋白(a)		

aCT钙评分以Agatston单位测量，正常瓣膜为0；
当严重程度不确定时，CT 钙对低流量、低梯度AS最有用，这些阈值定义了严重AS。CT 评分对于连续跟踪疾病进展没有帮助。

管理

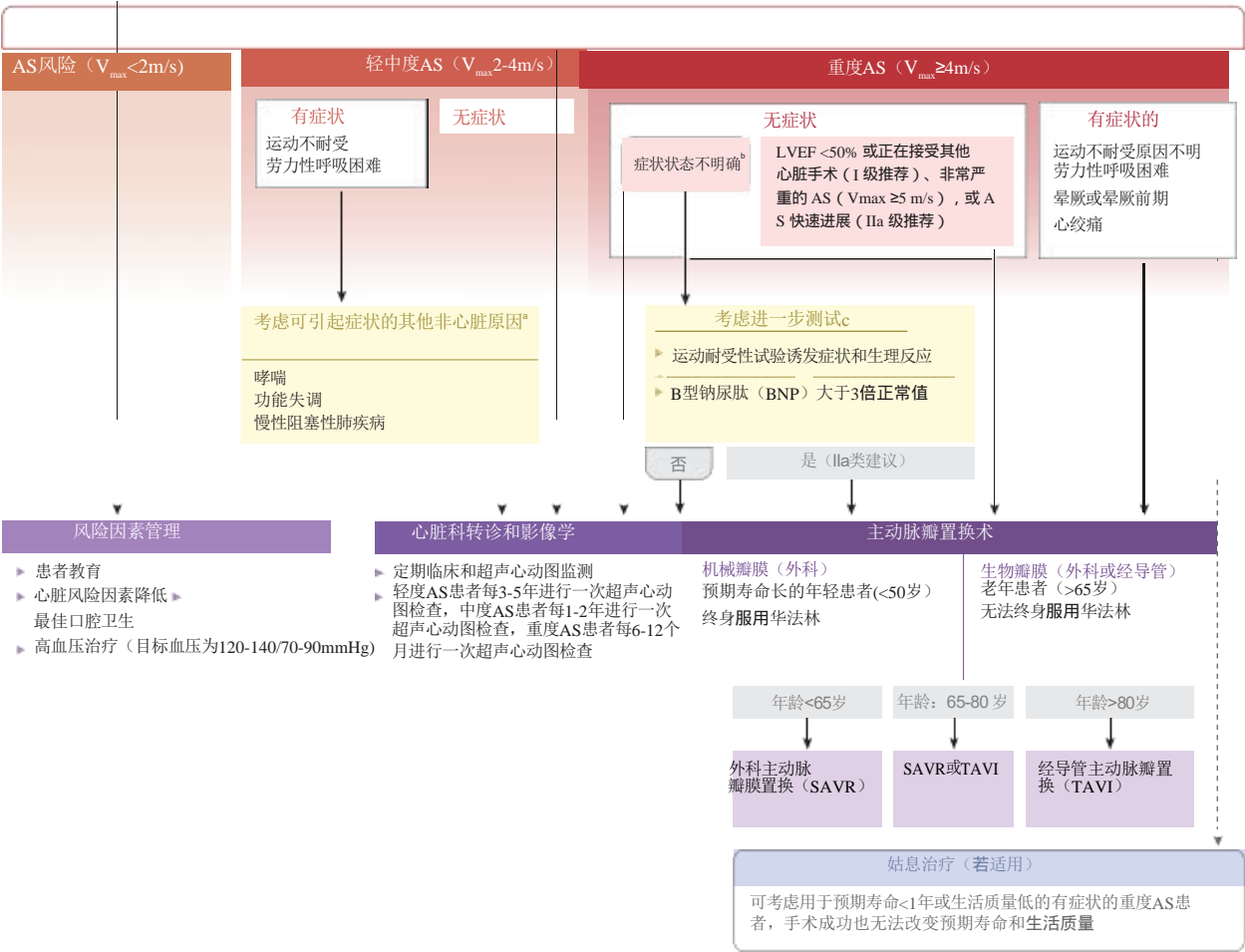
对于被诊断为AS的患者，了解预期的疾病进程非常重要，这有助于及时报告可能由AS引起的早期症状，并选择最好的干预主动脉瓣的时间。此外，心血管风险因素的改变也很重要，包括在必要时戒烟和治疗合并症。

高血压或房颤等疾病以及定期进行超声心动图监测，使患者参与AS干预措施的共同决策（Figure2和3）。

AS的医学治疗

对于患有钙化性主动脉瓣狭窄的患者，应根据无主动脉瓣狭窄患者的建议来管理风险因素，以减少在需要进行瓣膜介入治疗时并发冠心病的风险。由于高血压和肾功能衰竭与AS进展更快有关，这会增加后负荷并加剧瓣膜钙化，因此临床管理应集中在指南指导下的药物治疗上，以降低血压并提高肾功能。

图3.主动脉瓣狭窄的管理流程图



a 可能需要进行额外的试验以排除低流量、低压力梯度差 AS 的可能性。

b 由于发病隐匿，患者可能将症状归因于正常衰老或其他疾病。

c 进一步的试验考虑因素包括美国心脏协会/美国心脏病学会 IIa 类建议，其中仅是考虑瓣膜干预，而不是强制要求。

高血压影响 30% 至 79% 的主动脉瓣狭窄患者，在一项针对英国 540 万名患者的研究中，在中位随访 9.2 年期间，收缩压每升高 20 mm Hg，主动脉瓣狭窄的风险就会增加 41% (危险比 [HR], 1.41 [95% CI, 1.38-1.45]) (绝对比率不详)。高血压与瓣膜钙化率增加 2 倍有关³⁸。

一项针对 338 名主动脉瓣狭窄患者的研究报告显示，高血压患者主动脉血流速度的年平均 (标准差) 变化率为 0.26 (0.23) m/s，而无高血压患者的年平均 (标准差) 变化率为 0.17 (0.20) m/s。针对主动脉瓣狭窄患者的一线抗高血压药物尚未得到很好的确定，但小型 RCT 和基于人群的观察数据表明，血管紧张素转换酶抑制剂或受体阻滞剂安全且耐受性良好， α -受体阻滞剂是合理的替代或额外治疗选择。

主动脉瓣狭窄患者罹患感染性心内膜炎的风险增加。一项针对 83 453 名主动脉瓣或二尖瓣疾病患者的研究报告显示，10 年累计感染性心内膜炎的发生率为 0.9%，是普通人群的 8.75 倍。

建议所有瓣膜性心脏病患者保持最佳的口腔卫生，包括每 6 个月洗牙一次。然而，对于未接受主动脉瓣置换术的主动脉瓣狭窄患者，牙科治疗前的预防性使用抗生素并不适宜。

目前，还没有减缓 AS 进展的药物疗法 (见附录中的表格)。

纳入了 2407 名已确诊的主动脉瓣狭窄患者的随机对照试验显示他汀类降脂药物对 AS 的进展或瓣膜置换的需求没有影响。同样，在随机对照试验中，双膦酸盐和地诺单抗等针对钙化的药物对减缓 AS 的进展也没有效果。全基因组关联研究表明，脂蛋白 (a) 与 AS 的发病有关，高血清脂蛋白 (a) 浓度与强直性脊柱炎的进展速度有关，但目前还没有公开发表的数据支持对 AS 患者使用针对脂蛋白 (a) 的药物是有效的。

主动脉瓣置换术适应症

当前美国心脏病学会/美国心脏协会（ACC/AHA）和欧洲心脏病学会（ESC）指南强烈建议，对于因严重主动脉瓣狭窄（AS）而出现症状的成人患者，应立即进行SAVR或TAVI（图3）。这一建议基于出现严重症状AS的高死亡率，这一推荐是基于与重度症状性主动脉瓣狭窄（AS）相关的高死亡率。在未适合接受主动脉瓣手术的358名主动脉瓣狭窄患者中，Partner随机对照试验报告了在接受常规医疗护理下，1年的死亡率为50.7%，而接受经导管主动脉瓣植入术（TAVI）的死亡率为30.7%。

观察性研究表明，重度主动脉瓣狭窄（AS）在美国的治疗不足。在一项2022年的队列研究中，共纳入了10795名在超声心动图检查中被诊断为重度AS的患者，其中6105名患者有主动脉瓣置换的潜在指征，但仅有2977人（48%）接受了SAVR或TAVI。在有症状但心室功能正常的高压力梯度差的AS患者中，接受主动脉瓣置换术的患者2年生存率为97%，而未接受瓣膜置换的患者生存率为85%（调整后HR为0.42 [95% CI, 0.29-0.61]）。美国心脏协会（AHA）倡议制定患者护理路径，以确保所有符合ACC/AHA 1级指南推荐进行瓣膜置换的患者能够在90天内得到适宜的治疗。

2020年美国心脏病学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）关于管理瓣膜性心脏病的指南指出，对于无症状的重度主动脉瓣狭窄（AS）患者，主动脉瓣置换的适应症为：

(1) 当左心室射血分数（LVEF）低于50%或患者因其他原因需要接受心脏手术时推荐进行主动脉瓣置换；(2) 当运动测试显示血压下降或运动耐量降低时推荐进行主动脉瓣置换；(3) 当主动脉流速大于等于5 m/s、血清B型利钠肽（BNP）水平超过正常上限的3倍或主动脉流速每年增加超过0.3 m/s时推荐进行主动脉瓣置换。对于不符合上述任何标准的重度AS患者，管理方案相对不明确。一项对622名无症状重度AS患者的观察性队列研究表明，在仔细随访的情况下，猝死风险较低（每年<1%）。因此，当前的ACC/AHA和欧洲心脏病学会（ESC）指南建议对无症状重度AS患者在出现症状或左心室收缩功能障碍之前进行有计划的管理即可，每6至12个月进行临床和超声心动图随访。最近，这一方法受到质疑，原因包括TAVI的广泛可获得性、对重度AS对左心室舒张功能长期影响的认识增加，以及登记数据表明接受SAVR的无症状重度AS患者的死亡率和心力衰竭住院风险低于采取保守管理策略的患者。此外，一项对145名极重度AS患者（瓣口面积 0.75 cm²，主动脉流速 4.5m/s或主动脉平均压力梯度差 50 mmHg）的随机研究报告中显示，在随机分组后2个月内接受SAVR的患者在中位随访6.2年时全因死亡率较低（7% vs 21%；HR 0.33 [95% CI, 0.12-0.90]）。然而，这些患者的平均主动脉流速为5 m/s，表明大多数患者已经符合ACC/AHA的瓣膜置换标准。另一项对157名无症状重度AS患者的研究报告显示，随机分组到早期手术（定义为随机分组后8周内）的患者与在症状出现时接受瓣膜置换的患者相比，复合主要结局（全因死亡、急性心肌梗死、中风或因心力衰竭的非计划住院）发生率较低（30个月时为17% vs 33%；HR 0.46 [95% CI, 0.23-0.90]）。目前，对于无症状重度AS患者，并不被建议常规进行主动脉瓣置换，这需要等待正在进行的大型临床试验结果。

对于中度AS患者，不推荐进行主动脉瓣置换。在这些患者中，劳力性呼吸困难或运动耐受性下降的症状不太可能是由于AS引起的，而更可能是由肺部疾病（如哮喘、慢性阻塞性肺病、间质性肺病）、贫血、心脏传导阻滞或心律失常（如房颤）等其他疾病造成的。然而，一些表面上中度AS的患者可能由于左心室收缩功能障碍（D2期AS）或心室较小（D3期AS），导致前向搏出量低（ $<35 \text{ mL/m}^2$ ），从而表现为低梯度的重度AS。当主动脉瓣严重钙化或瓣口面积 $<1.0 \text{ cm}^2$ 但压力梯度差仅为中度时，必须考虑低流量、低压力梯度差重度AS的诊断，因为这些患者是从瓣膜置换中获益的。此外，对于正在因其他原因接受心脏手术的中度AS患者，由于重度AS的进展是不可避免的，或可选择进行SAVR。

人工瓣膜类型的选择

在选择人工主动脉瓣时，需要考虑的因素包括患者的年龄、预期寿命、适合的瓣膜大小、长期抗凝治疗的禁忌症以及患者的偏好。人工主动脉瓣的选择应基于患者与具有心内科和心脏外科专业知识的临床医生之间的共同决策。生物瓣膜通常来源于猪心脏瓣膜或牛心包，植入后经过10至20年可能会发生组织退化，因此可能需要再次进行瓣膜置换。机械主动脉瓣主要由热解碳组成，机械瓣耐用且很少需要更换。不过，机械主动脉瓣需要通过外科手术植入，并且患者需要终生接受维生素K拮抗剂的抗凝治疗，这会增加出血风险，并需要监测血液抗凝水平。机械心脏瓣膜患者禁忌直接口服抗凝药物。随机对照试验报告显示，与维生素K拮抗剂相比，使用达比加群增加血栓栓塞和出血并发症的发生率，预防主动脉瓣血栓或血栓栓塞的效果阿哌沙班弱于维生素K拮抗剂。

SAVR与TAVI生物瓣膜置换可以通过外科手术或经导管方法进行（见表3）。几项大型随机试验比较了在估计手术死亡风险较高（>8%）的主动脉瓣狭窄患者中，标准外科主动脉瓣置换术（SAVR）与经导管主动脉瓣置换术（TAVI）的效果，随后又有研究关注于中等（3%-8%）和低风险（<3%）患者。这些试验参与者的平均年龄在高风险组中为80多岁，在中等风险组中约为80岁，而在低风险患者中为70多岁。关于65岁以下成年人进行TAVI的公开数据较少，以及基于性别可能造成的结果差异也尚不明确。

表3.外科主动脉瓣置换术（SAVR）与经导管主动脉瓣植入术（TAVI）在随机临床试验中的结果		
有症状的重度主动脉瓣狭窄成人患者		
患者特征 ^b		
平均年龄，y	高风险和中等风险患者：约80-84 低风险患者：约73-81	
性别分布	高风险和中等风险患者：男性55%（2922/5272）；女性45%（2350/5272） 低风险患者和其他风险类别：男性62%（2209/3546）；女性38%（1337/3546）	
种族	白人：94%（1748/1863）	
结果	SAVR	TAVI
生存	30d:97.5%	30d:97.8%
	1y:90.6%,90.5%	1y:91.8%,91.6%
	5y:56.8%	5y:52.0%
第30天的不良事件 ⁸⁵⁻⁸⁹	术后AF（~33%） 大出血（~20%） 永久性起搏器（~6%-7%） 急性肾损伤（~4%） 卒中（~2%-4%）	术后AF(~10%) 永久性起搏器（~11%-15%） 大出血（~6%-8%） 卒中（~2%-3%） 中度至重度瓣周返流（~2.5%） 急性肾损伤（~2%）
超过30天的不良事件 ⁸⁵⁻⁸⁹	生物瓣膜的结构退化（10年时~6%，15年时18%，20年时48%） 血栓栓塞并发症（每例患者中，生物瓣或机械瓣发生率~1%） 大出血（机械瓣膜每年发生率~1%） 感染性心内膜炎（1年时为0.5%-1%，5年时为2%）；生物瓣膜与机械瓣膜相比风险更高	结构恶化，中度或重度（10年时~15%） 卒中（1年时5%） 瓣膜再介入（10年时~4%） 感染性心内膜炎（1年时为0.5%-1%，5年时为3%，10年时为7%）
临床决策中的其他考虑因素		
建议年轻且无维生素K拮抗剂禁忌症的患者（年龄<50岁）使用机械瓣膜有 CABG、主动脉根部置换术或其他瓣膜手术指征时的首选方案 虚弱、既往心脏手术史、主动脉钙化过度以及其他提示高手术风险的因素可能 不适宜选用SAVR		可能仅适用于手术风险极高的患者，高手术风险患者首选方案 TAVI可能不适用于不具有适宜股动脉入路、瓣膜解剖结构 不适宜、严重钙化、冠状动脉开口狭窄的患者
患者考虑因素		
术后疼痛和手术疤痕 住院后恢复正常活动的恢复时间较长 外科方法置换的生物瓣膜在所有的年龄的患者中有更长的 试用期限（20年） 如果未来有需要，可选择经导管置入瓣膜		住院时间较短 疼痛少，无疤痕 恢复正常活动的时间较短 TAVI的瓣膜10年耐久性数据在年龄超过70岁的人 群中与SAVR相似，低于70岁的患者中数据不足 重复手术的相关数据很少
缩略语：CABG，冠状动脉旁路移植术。		
a 数据和建议来源于多个渠道汇总和概括。具体的论文和荟萃分析已在文中引用。		
b 引用的关于外科主动脉瓣置换术与经导管主动脉瓣置换术的随机比较研究的人口学汇总数据。c 种族数据来源于两个试验（UK TAVI 和 PARTNER-3）。		
d 五年生存率数据基于具有高风险或中等风险的研究队列。		

一项对699名高风险严重AS患者随机分组进行TAVI或SAVR的研究显示，1年死亡率无统计学显著差异（24.2% vs 26.5%）。在该研究中，30天时，重大血管并发症（如主动脉夹层或需要干预的血管入路损伤）在TAVI组的发生率显著高于SAVR组（11.0% vs 3.2%；P<0.001），而SAVR组则与出血率显著性强相关（19.5% vs 9.3%；P<0.001）与新发房颤显著性强相关（16% vs 8.6%；P=0.01）。在低手术风险（估计手术死亡风险<3%）的患者中，2023年的一项包括8698名患者的8项随机对照试验的荟萃分析报告显示，TAVI组患者在1年内的全因死亡或致残性中风风险低于SAVR组（相对风险为0.68 [95% CI, 0.50至0.92]; P=0.01）。

TAVI通常需要1到2天的住院时间，且在1周内恢复日常活动。相比之下，接受SAVR的患者通常需要住院1周，活动受限6周，并在3到6个月内逐渐恢复至基础功能状态。与SAVR相比，TAVI在术后30天内房颤的风险更低（10% vs 33%）、出血的发生率更低。然而，接受TAVI的患者有更高的残余假瓣主动脉返流风险，并且在术后30天内需要永久性起搏器植入的概率高于SAVR患者（15% vs 6%）。关于经导管置入生物瓣的耐久性数据在70岁以上的少数患者中可追踪至10年，而相较之下，外科置入的生物瓣膜在各年龄段患者中有超过20年的随访数据（见下文关于生物瓣膜退化与功能障碍的部分）。

2020年ACC/AHA和2021年ESC指南建议对无法进行手术或手术死亡风险估计较高(>8%)的有症状的主动脉狭窄患者采用经股动脉的经导管主动脉瓣置换术(TAVI)。ACC/AHA指南建议65岁以下成人进行标准外科主动脉瓣置换术(SAVR)，基于对预期剩余生命年限和瓣膜耐久性的考虑，推荐50岁以下的患者使用机械瓣而不推荐生物瓣。ACC/AHA指南还推荐对80岁及以上的个体进行TAVI，ESC指南则推荐对75岁及以上的患者进行TAVI。美国指南建议对于65至80岁的人群，无论手术风险如何，TAVI或SAVR均可适用。相对而言，ESC指南推荐对75岁以下且处于低手术风险(<4%)的患者进行SAVR，而建议推荐对中等手术风险的患者选择SAVR或TAVI。此外，在决定使用何种类型的主动脉瓣置换术时，还应考虑患者的特定因素、(如瓣膜解剖结构、血管通道的适宜性、合并症、脆弱性和个人偏好)当地经验以及是否有经验丰富的TAVI团队(见图3)。

预后

主动脉瓣置换术可降低死亡率，缓解因主动脉瓣狭窄引起的症状，并使左心室肥厚消退，改善左心室收缩功能。然而，用人工瓣膜替换原有瓣膜需要长期管理，包括使用机械瓣的患者需要终身抗栓治疗、预防心内膜炎以及监测瓣膜是否退化和是否出现功能障碍。

生物瓣膜退化和功能障碍

在对接受生物瓣膜经SAVR置入的患者的观察性研究进行的系统评价中，10年内未出现结构性瓣膜退化的发生率为94.0%，15年为81.7%，20年为52%。外科植入的生物瓣膜在年轻患者中的退化速度较老年患者更快。

在老年人中，经TAVI置入的生物瓣膜耐久性在5至10年的随访期间与经外科植入的耐久性相似。在783名中等手术风险的患者中，随机分组接受SAVR与TAVI，5年内生物瓣膜失效率在TAVI组为0.63%，SAVR组为0.37% (per 100 exposure-years, $P = 0.22$)。在一项针对280名70岁以上、存在严重主动脉狭窄且处于低手术风险的症状性患者的研究中，随机分组接受TAVI与SAVR，植入10年后中度至重度结构性瓣膜退化的风险相似(TAVI为15.4%，SAVR为20.8%；风险比HR为0.7 [95% CI, 0.4-1.3]; $P = 0.30$)。当需要进行重复瓣膜手术时，死亡率和发病率通常是原始手术风险的两倍，这取决于患者的年龄和合并症。对于某些患者，可以考虑进行瓣中瓣手术，即在功能不良的外科生物瓣膜内经导管植入瓣膜，尽管目前尚无长期结果数据可供参考。

人工瓣膜心内膜炎

每patient-year人工瓣膜心内膜炎的发生率为0.3%至1.2%，发生率也与不良结局的增加有关，如瓣膜功能障碍、心力衰竭、栓塞性卒中和死亡。人工瓣膜心内膜炎的致死率比原生瓣膜心内膜炎患者高20%或更高。ACC/AHA和ESC指南建议所有接受牙科手术甚至包括常规清洁的患者使用抗生素预防。^{99,100}

持续性AS症状

对于一些患者，在主动脉瓣置换术后，呼吸困难和运动不耐受的症状仍然存在，这可能是由于人工瓣膜的血流动力学不如正常自身瓣膜理想所致。在一个瓣环较小的患者体内植入一个小瓣膜，可能导致高跨瓣残余压差，即患者与人工瓣膜不匹配。即使没有这种不匹配，因为左室肥厚、舒张功能障碍、不可逆的左室纤维化和系统性功能障碍，AS症状也可能持续存在。

对永久性起搏器的需求

在SAVR手术后约6%的患者因完全性心脏传导阻滞需要永久起搏器，这可能是由于手术过程中损伤了希氏束；而在TAVI手术后，这一比例高达15%，可能是因为生物瓣膜植入时钙化的主动脉瓣及瓣环被移位到室间隔内^{81,86,102}。心脏传导阻滞通常在手术后立即或几天内发生，但也可能在数周或数月后出现。永久起搏器的潜在并发症包括设备或导线引起的感染以及由于起搏器导线位置导致的三尖瓣功能障碍。

局限性

本综述存在一些局限性。首先，它不是系统性综述，纳入研究的质量没有正式评估。其次，可能遗漏了一些相关研究。第三，本综述没有涉及一些与AS相关的流行病学、诊断、治疗及并发症等主题。

结论

钙化性主动脉瓣狭窄是65岁以上成人中常见的慢性进展性疾病，并可通过超声心动图诊断。患有严重主动脉瓣狭窄的症状患者，在一年后的死亡率可高达50%，但使用SAVR或TAVI治疗可将死亡率降低至与年龄匹配的对照组患者水平。应根据循证指南、共同决策并由多学科心脏瓣膜团队参与以确定瓣膜置换的类型和时机。