

## BAV 瓣膜功能障碍与主动脉病变关联的研究进展

任星星 杜国庆

(哈尔滨医科大学附属第二医院超声医学科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**【摘要】**二叶式主动脉瓣畸形是成人最常见的先天性心脏病,其引起的并发症如瓣膜功能障碍以及主动脉病变严重威胁患者的生命健康,虽然近年来对其遗传、病理、分子、血流动力学及形态学的研究已深入开展,但目前仍未完全阐明。现通过系统阐述二叶式主动脉瓣引起的瓣膜功能障碍与主动脉病变之间的联系,以期拓展对二叶式主动脉瓣的认识,有助于对临床亚群患者进行个性化的危险分层以及选择更优良的手术策略。

**【关键词】**二叶式主动脉瓣;瓣膜功能障碍;主动脉病变

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.002

## Relationship Between Valvular Dysfunction and Aortic Disease in Patients with Bicuspid Aortic Valve

REN Xingxing, DU Guoqing

(Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

**【Abstract】**Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common adult congenital heart disease. The complications such as valve dysfunction and aortic lesions seriously threaten the life and health of patients. Although the research on its heredity, pathology, molecular, hemodynamics and morphology has been carried out in recent years, it is not yet fully elucidated. In this review, the relationship between valvular dysfunction and aortic disease caused by BAV was systematically expounded, in order to expand the understanding of BAV, and help to individualize the risk stratification of clinical subgroups patients and select better surgical strategies.

**【Key words】**Bicuspid aortic valve; Valvular dysfunction; Aortic disease

二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)畸形是一种遗传异质性疾病<sup>[1]</sup>,是成人最常见的先天性心脏病,发病率为1%~2%,男女比约为3:1。BAV不仅对瓣膜造成不同程度损害,而且由它引发的主动脉病变(如破裂和夹层)也同样会对患者健康,甚至生命造成严重威胁。为了减少这些并发症带来的伤害,改进BAV患者的手术风险评估,更好地了解BAV瓣膜功能障碍和主动脉病变之间的关系,现对二者的联系做一综述。

### 1 BAV 瓣膜功能障碍与主动脉病变

#### 1.1 BAV 瓣膜功能障碍

##### 1.1.1 主动脉瓣狭窄

钙化性主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)是BAV最常见的瓣膜病变<sup>[2]</sup>,瓣膜几何形状和瓣叶基质的异常,使得瓣叶容易遭受较高的机械应力,钙化发生较早<sup>[3]</sup>。嵴线钙化和瓣叶钙化过多与手术并发症和中

期死亡率的风险有关<sup>[4]</sup>。有症状的中-重度BAV-AS患者应积极采取外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR),这一观点早已达成共识。但对于无症状重度BAV-AS患者,应该选择药物保守治疗还是早期手术干预治疗,目前存在较大争议。一方面,重度AS存在较高猝死风险,建议早期手术;另一方面,早期积极手术可能出现手术及人工瓣膜置换相关并发症和死亡,建议保守治疗。因此,如何选择最佳治疗策略,是值得学者研究的临床问题。最近,一项大型临床前瞻性随机对照研究显示:在无症状AS患者中,早期SAVR与保守治疗相比显著降低了手术死亡或随访期间因心血管死亡的风险<sup>[5]</sup>。经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)是一种治疗重度AS的新型介入手段。中危和高危BAV患者行TAVR的预后与SAVR相似<sup>[6]</sup>。最新研究表明,TAVR治疗低风险BAV患者也获得了良

好的早期效果,装置成功率高,死亡率或致残率低<sup>[7]</sup>。

### 1.1.2 主动脉瓣关闭不全

主动脉瓣关闭不全是 BAV 畸形的另一个常见瓣膜并发症。Braverman 等<sup>[8]</sup>认为 BAV 患者发生主动脉瓣关闭不全的原因为瓣叶纤维化,瓣叶对合缘挛缩,主动脉根部扩张,以及继发于感染性心内膜炎。在患者病程早期,瓣膜关闭不全引起的主动脉瓣反流(aortic regurgitation, AR)比狭窄更常见<sup>[9]</sup>。一旦 AR 形成,影响其进展的主要因素是慢性容量负荷过重引起的左心室扩张。因此,手术干预将是大多数 BAV-AR 的最终治疗策略<sup>[10]</sup>。

## 1.2 BAV 主动脉病变

### 1.2.1 主动脉扩张

主动脉扩张是 BAV 畸形严重的并发症之一<sup>[11]</sup>。主动脉扩张通常开始于 BAV 患者病程早期,30 岁以下患者中发病率为 56%,在 80 岁以上的患者呈进行性发展,发病率为 88%。20%~30% 的 BAV 畸形患者在随访的 9~25 年里会出现主动脉瘤样扩张<sup>[12]</sup>。而 Michelen 等<sup>[13]</sup>对 8 个独立临床试验的研究表明:有 84% 的 BAV 畸形患者将发展为主动脉瘤,其中主动脉瘤的发生风险可为正常人群的 80 倍。相对三叶式主动脉瓣(tricuspid aortic valve, TAV),BAV 患儿出生时主动脉直径就已较大,随着年龄的增长,主动脉直径增长幅度也较大,并逐渐发展为主动脉根部瘤和管状升主动脉瘤,如果未合并主动脉本身病变,发生主动脉弓部动脉瘤非常少见<sup>[14-15]</sup>。因此,在 BAV 患者形成动脉瘤的进程中,年龄起着很重要的作用,也是 BAV 预后不良的独立危险因素<sup>[16]</sup>。

### 1.2.2 主动脉夹层

主动脉夹层是 BAV 畸形最严重的并发症<sup>[17]</sup>。由于急性主动脉夹层通常发生在主动脉扩张和动脉瘤形成之前,死亡率为 25%。为避免主动脉夹层的发生,预防性主动脉置换术是很有必要的。与 TAV 相比,BAV 患者发生主动脉夹层的年龄更小,概率更高,是 TAV 患者的 5~10 倍<sup>[18]</sup>。Larson 等<sup>[19]</sup>在上万例尸体解剖中发现 Stanford A 型夹层合并 BAV 的比例是非夹层死亡患者合并 BAV 的 10 倍,表明 BAV 具有更高的主动脉夹层风险。但国际多中心数据显示,由于影像学诊断夹层的局限性,BAV 发生夹层的实际患病率可能并没有以前研究预测的那么高,但 BAV 患者仍较普通人群具有更高的风险<sup>[20]</sup>。

### 1.2.3 主动脉缩窄

BAV 合并主动脉缩窄(coarctation of aorta, CoA)与升主动脉扩张和 A 型主动脉夹层破裂的高风险相关。目前欧洲心脏病学会指南建议:BAV 合并 CoA 手

术指征是主动脉直径  $\geq 5.0$  cm,而非  $\geq 5.5$  cm<sup>[21]</sup>。Duijnhouwer 等<sup>[22]</sup>研究表明,BAV 合并升主动脉病变与有无 CoA 并无直接关联。因此,仅根据 CoA 来决定是否行升主动脉手术是不合理的。但值得注意的是 BAV 伴 CoA 患病率为 22%~36%,发病年龄较小,所以建议筛查年龄要提前<sup>[23]</sup>。

## 2 BAV 瓣膜功能障碍与主动脉病变的关联

BAV 瓣膜功能障碍与主动脉病变之间的关联主要体现在以下两个方面:(1)BAV-AS 与 BAV-AR 引发的主动脉病变有差异,主要包括:①与 BAV-AS 相比,BAV-AR 伴发的动脉瘤生长速度更快<sup>[24]</sup>,发生主动脉夹层的风险增加 10 倍<sup>[25]</sup>;②BAV-AS 与升主动脉的不对称扩张密切相关,与升主动脉及主动脉根部联合扩张关系不大,而 BAV-AR 与主动脉根部扩张以及升主动脉与主动脉根部联合扩张密切相关,提示 BAV-AR 与更广泛的主动脉扩张相关<sup>[26]</sup>;③主动脉窦管结合处消失是 BAV-AS 疾病快速进展的独立预测因素<sup>[27]</sup>。(2)BAV-AS 与 BAV-AR 形成的主动脉壁剪切力(wall shear stress, WSS)有差异,其反映了主动脉瓣功能障碍背景下血流流动的空间特征,可对主动脉壁组织产生长期影响<sup>[28]</sup>。与 BAV-AS 相比,BAV-AR 表现出主动脉近端内侧弹性纤维的明显破坏,导致 WSS 普遍升高,这与临床观察结果一致,BAV-AR 患者,尤以主动脉窦扩张为主的患者,升主动脉扩张更快,AVR 后发生主动脉不良事件的风险也更高。由于主动脉瓣面积减小和血流速度升高,BAV-AS 却表现出局部 WSS 明显增加并伴随血流偏心率升高。升主动脉 WSS 升高区域与细胞外基质调节异常和弹性纤维变性相对应,提示瓣膜介导血流动力学参与主动脉病变的发生和发展<sup>[29]</sup>。

## 3 BAV 瓣膜障碍与主动脉病变的诊治

### 3.1 影像学评估

经胸超声心动图是无创诊断 BAV 的首选检查手段,诊断准确性为 93%,敏感性为 78%<sup>[30]</sup>,由于受患者透声条件的影响,且病变瓣膜多有严重的钙化或纤维化,失去特征形态,易把回声偏亮的嵴线误认为是关闭线而出现假阴性的诊断。经食管超声心动图由于其分辨力高是诊断 BAV 最可靠的手段,其可清楚地显示瓣叶的大小、数目、厚度和启闭状态,分辨瓣周结构,但因其受限于一个平面,瓣膜毗邻关系不能很好地描绘。三维超声心动图显示主动脉瓣立体形态,从左室面或主动脉面显示主动脉瓣装置全貌,观察冠状动脉开口位置,提高诊断准确率。超声除了对瓣叶数目和形态进行诊断,同时需评估主动脉根部、左室流出道和其他瓣膜功能是否受影响。主动脉根部以及

升主动脉在心包内的部分(包括主动脉瓣环、主动脉瓣瓣叶、主动脉窦、窦管交界、主动脉弓及降主动脉)内径和形态也要进一步评估。随着 TAVR 手术的迅速发展,单纯超声检查已不能完全满足手术要求,CT 血管成像可确定主动脉瓣环平面,还可对瓣叶钙化的程度进行定量测量。新兴的 4D 血流心血管磁共振序列在评估升主动脉异常血流方面发挥了关键作用,显示了 BAV 患者主动脉内的血流是不对称的,包括涡流的形成。BAV 多模态影像诊断方法的整合可提供一个形态学、病理生理学、风险分层和治疗指导的综合评估。

### 3.2 内、外科治疗

#### 3.2.1 药物治疗

2020 年 ACC/AHA 指南<sup>[6]</sup> II a 类推荐 BAV 伴发主动脉扩张者,可使用  $\beta$  受体阻滞剂来减缓主动脉扩张速度;对于 TAVR 并发症,II b 类推荐使用肾素-血管紧张素系统阻滞剂,它能明显降低患者一年死亡率,尤其对射血分数正常的患者效果更明显,但不提倡使用他汀类药物来减缓 BAV 退行性进程。

#### 3.2.2 外科治疗

BAV 手术指征目前存在较大争议,因其需考虑众多因素,包括患者是否有症状,AS 或主动脉瓣关闭不全的严重程度,升主动脉或主动脉窦的扩张程度,其争议焦点在于何时处理扩张的升主动脉或主动脉窦。

对无症状或无瓣膜手术指征的 BAV 患者单纯行主动脉或主动脉窦扩张手术时,目的是为了防止升主动脉破裂和主动脉夹层。Wojnarski 等<sup>[31]</sup>通过影像学检查对 1 181 例 BAV 患者进行了长期随访,发现 A 型夹层的发生率为 5.3%,在对影响发病率因素的研究中发现,对于升主动脉直径 $>5.0$  cm 或主动脉瓣窦横截面积/高度 $>10$  cm<sup>2</sup>/m 的患者,早期预防性升主动脉置换术应予以考虑。同时,合并主动脉根部或主动脉窦扩张的 BAV 患者会不同程度累及瓣膜。最新指南<sup>[6]</sup>建议:(1)对于无症状 BAV 患者,如果主动脉根部或升主动脉直径 $\geq 5.5$  cm,则采取主动脉根部成形或置换术、升主动脉置换术;(2)对于无症状 BAV 患者伴有危险因素(CoA、全身性高血压、主动脉夹层家族史或主动脉快速生长)且主动脉根部或升主动脉直径 $\geq 5.0$  cm 时,应行主动脉根部(窦)成形或置换术、升主动脉置换术。

有主动脉瓣手术指征(AS 或主动脉瓣关闭不全)的 BAV 患者升主动脉或主动脉窦扩张时,是否行升主动脉修复术?Svensson 等<sup>[32]</sup>将升主动脉直径 $>4.5$  cm 或横截面积与高度之比为 8~10 的合并瓣膜严重病变的 BAV 患者分为两组(试验组与对照组),试验组行

主动脉瓣置换及升主动脉修复,对照组单纯行主动脉瓣置换,发现两组在手术风险方面无任何差异,而同期行升主动脉修复的患者晚期生存率更高。指南<sup>[6]</sup>也推荐因 BAV-AS 或 BAV-AR 行瓣膜手术时,若主动脉根部或升主动脉直径 $>4.5$  cm,可考虑同期行升主动脉置换。

若主动脉瓣膜有明显器质性病变,且主动脉窦扩张伴或不伴有升主动脉扩张时,Bentall 手术常作为首选手术治疗方式<sup>[33]</sup>。如果主动脉扩张只局限于升主动脉,Bentall 手术则由于主动脉瓣环小、冠状动脉开口与瓣环距离较近等因素操作起来相对困难,临床医生多选择主动脉瓣置换同期行升主动脉置换或成形。

#### 3.2.3 介入治疗

TAVR 已成为重症 AS 治疗的一个重要手段,但 AHA/ACC 指南<sup>[34]</sup>却将 BAV-AS 列为 TAVR 的相对禁忌证,主要原因是:(1)BAV 瓣膜形态不对称以及严重钙化可能会阻碍瓣膜定位与扩张;(2)BAV 相关主动脉病变可能增加主动脉夹层或破裂的风险。但随着介入技术发展,研究证明 TAVR 可用于中-重度 BAV-AS 患者。因此,指南也建议:在评估 BAV 伴严重 AS 患者手术风险后,TAVR 可作为 SAVR 的替代选择<sup>[6]</sup>。但以下解剖不适合 TAVR<sup>[35]</sup>:(1)瓣环过大;(2)瓣叶、嵴线或左室流出道钙化严重;(3)嵴线数目 $>1$ 。此外,主动脉根部或升主动脉瘤样扩张会使 TAVR 放置困难。当 TAVR 由于解剖学原因不可行时,可选择外科手术或药物治疗。对于 BAV 伴轻度 AR 患者,如果出现主动脉根部扩张 $>4.0$  cm,可通过 TAVR 处理根部降低 AR 复发率;但如果出现主动脉瓣环处扩张,应直接行 SAVR<sup>[36]</sup>。对于 BAV 伴严重 AR 患者,指南推荐直接行 SAVR。

### 4 小结与展望

由于 BAV 畸形的异质性与复杂性,对 BAV 不良心血管事件的个体危险分层仍不够充分,明确 BAV 瓣膜功能障碍与主动脉病变之间的关联,不仅能更充分地评估 BAV 危险分层,而且对合理制定个性化治疗策略具有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] Afzal S, Piayda K, Maier O, et al. Current and future aspects of multimodal imaging, diagnostic, and treatment strategies in bicuspid aortic valve and associated aortopathies[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3):662.
- [2] Hardikar AA, Marwick TH. The natural history of guidelines: the case of aortopathy related to bicuspid aortic valves[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 150-153.
- [3] Weinberg EJ, Kaazempur MM. A multiscale computational comparison of the bicuspid and tricuspid aortic valves in relation to calcific aortic stenosis[J]. *J Biomech*, 2008, 41(16):3482-3487.

- [4] Yoon SH, Kim WK, Dhoble A, et al. Bicuspid aortic valve morphology and outcomes after transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020,76(9):1018-1030.
- [5] Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(2):111-119.
- [6] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2021, 143(5): e35-e71.
- [7] Forrest JK, Ramlawi B, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with bicuspid aortic valve stenosis[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(1):50-57.
- [8] Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, et al. The bicuspid aortic valve[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2005,30(9):470-522.
- [9] Girdauskas E, Disha K, Espinoza A, et al. Mitral regurgitation after previous aortic valve surgery for bicuspid aortic valve insufficiency[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2017,58(3):473-480.
- [10] Girdauskas E, Rouman M, Disha K, et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(12):1409-1411.
- [11] 呼宇, 刘利, 彭勤宝, 等. 二叶式主动脉瓣畸形的循证研究[J]. 岭南心血管病杂志, 2020,26(2):248-252.
- [12] Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community[J]. *Circulation*, 2008, 117(21): 2776-2784.
- [13] Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon)[J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2691-2704.
- [14] Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016,51(5):674-681.
- [15] Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,55(25):2789-2800.
- [16] Messner B, Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: where do we stand?[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019,133:76-85.
- [17] Etz CD, Haunschild J, Girdauskas E, et al. Surgical management of the aorta in BAV patients[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020,63(4):475-481.
- [18] Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009,37(2):149-159.
- [19] Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases[J]. *Am J Cardiol*, 1984,53(6):849-855.
- [20] Marco DE, Santi T, Himanshu JP, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the international registry of acute aortic dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013,145(2):385-390.
- [21] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014,35(41):2873-2926.
- [22] Duijnhouwer A, van den HA, Merks R, et al. Differences in aortopathy in patients with a bicuspid aortic valve with or without aortic coarctation[J]. *J Clin Med*, 2020,9(2):290.
- [23] Frandsen EL, Burchill LJ, Khan AM, et al. Ascending aortic size in aortic coarctation depends on aortic valve morphology: understanding the bicuspid valve phenotype[J]. *Int J Cardiol*, 2018,250:106-109.
- [24] Wang Y, Wu B, Li J, et al. Impact of aortic insufficiency on ascending aortic dilatation and adverse aortic events after isolated aortic valve replacement in patients with a bicuspid aortic valve[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(5): 1707-1714.
- [25] Girdauskas E, Rouman M, Disha K, et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(12):1409-1411.
- [26] Sievers HH, Stierle U, Hachmann RM, et al. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016,49(2):439-446.
- [27] Capoulade R, Teoh JG, Bartko PE, et al. Relationship between proximal aorta morphology and progression rate of aortic stenosis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018,31(5):561-569.
- [28] Shan Y, Li J, Wang Y, et al. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6):1263-1272.
- [29] Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, et al. Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: insights from wall shear stress mapping[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(8):892-900.
- [30] Vis JC, Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, et al. Implications of asymmetry and valvular morphotype on echocardiographic measurements of the aortic root in bicuspid aortic valve[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019,32(1): 105-112.
- [31] Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE, et al. Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve-associated aneurysms[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(5):1666-1674.
- [32] Svensson LG, Kim KH, Blackstone EH, et al. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011,142(3): 622-629.
- [33] Kalra K, Wagh K, Wei JW, et al. Regurgitant bicuspid aortopathy—Is valve sparing root replacement equivalent to Bentall procedure?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021,112(3):737-745.
- [34] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(25):1159-1195.
- [35] Anwaruddin S, Desai N. Systematic approach toward transcatheter treatment of BAV disease; one size does not fit all[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9): 1031-1033.
- [36] Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, et al. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm[J]. *Circulation*, 2011, 123(8):896-903.

收稿日期:2020-11-28