

主动脉瓣狭窄的治疗进展

杨雪梅 张冬颖

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400000)

【摘要】 在老龄化社会背景下, 主动脉瓣狭窄 (AS) 作为最常见的瓣膜性心脏病, 其发病率逐年上升, 给诊断和治疗带来了挑战。AS 的主要干预措施是手术治疗, 但有限的证据表明, AS 患者的治疗并不充分。虽然目前还没有行之有效的保守治疗方法, 但各种新的分子靶点和药物策略正在研究中。现重点介绍 AS 的治疗进展, 回顾近年来 AS 手术及保守治疗方面的革新, 以期临床治疗决策提供更多的思路。

【关键词】 主动脉瓣狭窄; 瓣膜置换术; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.005

Treatment of Aortic Stenosis

YANG Xuemei, ZHANG Dongying

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】 In an aging society, the prevalence of aortic stenosis (AS), as the most common valvular heart disease, is steadily rising each year, which brings challenges to diagnosis and therapy. The primary intervention for AS is surgical treatment, but limited data suggest that treatment for patients with AS is not sufficient. While conservative therapies lack definitive evidence, ongoing research into new molecular targets and pharmacological approaches is being investigated. This article explores advancements in the treatment of AS focusing on recent innovations in both surgical and conservative management, in order to provide more insights for clinical treatment decisions.

【Keywords】 Aortic stenosis; Valve replacement; Treatment

2019 年全球疾病负担研究结果指出, 30 年间钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 患病率逐年稳步上升 (年龄标准化患病率从约 45.5 例/10 万人上升至约 116.3 例/10 万人)^[1]。随着人口老龄化, 未来几十年 CAVD 患病率预计至少增加 2~3 倍。而目前有限的证据结果^[2]表明, 主动脉瓣狭窄 (aortic stenosis, AS) 作为 CAVD 最常见的一种类型, 其患者并未得到充分的治疗, 仍有超过一半有症状的重度 AS 患者未接受手术干预。因为接受手术治疗的患者数目成倍增长的同时, 达到手术指征的患者基数增长更快^[2]。有严重症状 AS 患者仍以手术治疗为主但治疗不充分, 而未达到手术指征或不宜行手术的 AS 患者尚无确切治疗方法。现围绕 AS 的治疗进展进行叙述, 回顾近年来 AS 手术及保守治疗方面的革新, 对解答以上问题提供有价值的线索。

1 手术治疗

1.1 主动脉瓣置换术

主动脉瓣置换术 (aortic valve replacement, AVR)

是治疗 AS 的主要术式, 分为外科主动脉瓣置换术 (surgical aortic valve replacement, SAVR) 和经导管主动脉瓣置换术 (transcatheter aortic valve replacement, TAVR)。SAVR 是具有较高手术风险的开胸手术, 适用于年轻、相对健康的患者; TAVR 属于微创介入手术, 适用于不宜行 SAVR 的年老衰弱或存在其他严重健康问题的患者。TAVR 最初作为 SAVR 手术高风险的替代方案, 因围手术期低风险、恢复时间短、微创性, 近年来应用渐广, 并逐渐赶超 SAVR。

2023 年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会 (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) 指南指出^[3], AVR 临床决策时需考虑患者年龄、临床状态、解剖、患者偏好等多种因素; 除风险评分外, 需着重参考心脏瓣膜替代物的耐久性, 及患者的预期寿命等因素。

1.1.1 各类手术风险患者

风险评分是 AS 患者术前检查的核心考量因素之一^[3]。了解 SAVR 和 TAVR 两种术式在不同风险患者

中的作用,对 AS 评估治疗有重要价值。低手术风险患者,TAVR 短期风险更低,长期随访成本更低,且风险无显著差异。Ahmad 等^[4]报道,低风险患者中 TAVR 1 年死亡风险($RR = 0.67, 95\% CI 0.47 \sim 0.96, P = 0.031$)、死亡或致残性卒中发生率($RR = 0.68, 95\% CI 0.50 \sim 0.92, P = 0.014$)均低于 SAVR。NOTION 试验^[5]结果显示,随机接受 TAVR 或 SAVR 的低手术风险 AS 患者的 8 年全因死亡率、卒中及心肌梗死估计风险无明显差异。Evolut 低风险试验、PARTNER 3 试验以及 NOTION 试验的 10 年随访结果均得出类似结论^[6-8]。另外, Galper 团队^[9]从 PARTNER 3 试验中获得了一个有趣的结论:低手术风

险患者的 TAVR 长期成本低于 SAVR(TAVR 随访成本相较 SAVR 低)。

在中风险及高风险手术患者中,SAVR 与 TAVR 的短期及长期死亡及脑卒中风险相似,其余风险各有高低。UK TAVI 试验^[10]发现 1 年随访中,TAVR 组 21 例死亡(4.6%),SAVR 组 30 例死亡(6.6%),调整后的绝对风险差异为 -2.0% (单侧 $97.5\% CI -\infty \sim 1.2\%$,非劣效性 $P < 0.001$)。Ahmad 等^[4]的荟萃分析研究中也类似的结果:TAVR 与 SAVR 相比的全因死亡率点估计 $HR = 1.04 (95\% CI 0.96 \sim 1.13, P = 0.34)$ 。为了更清晰地展示数据间的比较,以上临床研究的具体信息见表 1。

表 1 在不同手术风险 AS 患者中比较 SAVR 与 TAVR 治疗情况的临床研究

研究及年份	样本量/例	受试对象	手术风险	随访时间	研究结果
Ahmad 等 ^[4] 研究,2023	8 698	有症状的重度 AS 患者	低风险	46.5 个月	在低风险患者中,TAVR 1 年的死亡风险($RR = 0.67, 95\% CI 0.47 \sim 0.96, P = 0.031$)、死亡或致残性卒中发生率($RR = 0.68, 95\% CI 0.50 \sim 0.92, P = 0.014$)均低于 SAVR。1 年后所有主要结果均无显著差异
			高风险		在高风险患者中,TAVR 和 SAVR 在 1 年全因死亡率、卒中、全因死亡或致残性卒中综合终点多个方面均无显著差异
NOTION 试验 ^[5] , 2021	280	年龄 ≥ 70 岁重度 AS 患者	低风险	8 年	TAVR 后全因死亡、卒中或心肌梗死的综合结果估计风险为 54.5%, SAVR 后为 54.8% ($P = 0.94$)。TAVR 和 SAVR 后估计的全因死亡、卒中或心肌梗死风险相似
Evolut 低风险试验 ^[6] , 2023	1 414	三叶式主动脉瓣严重 AS 患者	低风险	3 年	3 年全因死亡或致残性卒中的主要终点事件发生率,TAVR 组为 7.4%, SAVR 组为 10.4% ($HR = 0.70, 95\% CI 0.49 \sim 1.00, \log\text{-rank } P = 0.051$)。3 年时两组的全因死亡率、致残性卒中发生率以及全因死亡、致残性卒中或再入院的综合终点事件发生率无显著差异
PARTNER 3 试验 ^[7] , 2023	1 000	有症状的重度 AS 患者	低风险	5 年	第一个主要终点(全因死亡、卒中或再入院的非层次综合)Kaplan-Meier 估计值 TAVR 组为 22.8%, SAVR 组为 27.2% ($P = 0.07$)。第二个主要终点(包括死亡、致残性卒中、非致残性卒中和再入院天数的分层综合)无差异 ($P = 0.25$)
NOTION 试验 ^[8] , 2024	280	年龄 ≥ 70 岁重度 AS 患者	低风险	10 年	10 年后 TAVR 组和 SAVR 组的全因死亡率无差异(62.7% vs 64.0%, $HR = 1.0, 95\% CI 0.7 \sim 1.3, P = 0.80$)。未发现全因死亡率、脑卒中或心肌梗死的主要综合结果存在差异
PARTNER 3 试验 ^[9] , 2023	1 000	有症状的重度 AS 患者	低风险	2 年	TAVR 组与 SAVR 组患者的初次住院平均总费用几乎相同(47 196 美元 vs 46 606 美元, $P = 0.586$)。相较 SAVR 患者,TAVR 患者 2 年的累积成本降低约 2 000 美元/例,但差异无统计学意义
UK TAVI 试验 ^[10] , 2022	913	年龄 ≥ 70 岁有症状的重度 AS 患者	中风险	1 年	1 年时 TAVR 组 21 例死亡(4.6%), SAVR 组 30 例死亡(6.6%),调整后的绝对风险差为 -2.0% (单侧 $97.5\% CI -\infty \sim 1.2\%$;非劣效性 $P < 0.001$)。两组 30 d 或 1 年卒中发生率无显著差异($P = 0.07$)。与 SAVR 相比,TAVR 术后大出血事件较少,但血管并发症、需植入起搏器的传导障碍以及轻中度主动脉瓣反流的情况更多

综上,低手术风险患者可适当放宽 TAVR 指征,中高手术风险患者则需临床医师根据患者情况选择个性化术式。可参考最新 ESC/EACTS 指南建议:尚无最佳的年龄界值,但二叶式主动脉瓣、存在经股入路

禁忌、同期需行心脏血运重建术或二尖瓣手术的患者首选 SAVR,而瓷化主动脉患者可优先考虑 TAVR;另再寻求患者预期寿命与心脏瓣膜替代物耐久性之间的平衡,同时结合患者偏好进行决策^[1]。

1.1.2 低流量低梯度主动脉瓣狭窄患者

低流量低梯度主动脉瓣狭窄(low-flow low-gradient aortic stenosis, LFLG-AS)患者的围手术期风险大、预后差,治疗策略需更加个性化。目前研究^[11-12]证实早期 AVR 能使所有亚类 LFLG-AS 患者获得重大的生存获益,但术式选择上仍存在争议。TOPAS 多中心队列研究^[11]发现其治疗加权逆概率模型中,经股动脉 TAVR 优于 SAVR ($HR = 0.28, 95\% CI 0.11 \sim 0.72, P = 0.008$)。但 Ueyama 等^[12]的研究结论有所不同:在不同类型 LFLG-AS 患者中,SAVR 与 TAVR 的全因死亡率无显著差异。虽然目前有限的研究数据提示 TAVR 在 LFLG-AS 患者中的潜在优势,但尚不能说明 TAVR 优于 SAVR,需进一步的高质量研究证据支撑 TAVR 在 LFLG-AS 中适应证的扩展。

1.1.3 无症状严重 AS 患者

最新 ESC/EACTS 指南建议对无症状严重 AS 患者采取长期随访策略,但研究表明尽早手术干预更有利于无症状严重 AS 患者的预后。RECOVERY 试验^[13]首次证明早期 SAVR 手术能使无症状严重 AS 患者获得更好的生存效益($HR = 0.09, 95\% CI 0.01 \sim 0.67, P = 0.003$)。AVATAR 试验^[14]纳入了左室射血分数的考量,也得出了类似的结论:在意向治疗分析中,早期 AVR 组患者的主要复合终点(全因死亡、急性心肌梗死、卒中或因心力衰竭而意外住院)发生率显著低于保守治疗组患者($HR = 0.46, 95\% CI 0.23 \sim 0.90, P = 0.02$)。

最近,Javadikasgari 团队^[15]研究无症状严重 AS 且左室射血分数 $\geq 50\%$ 患者队列时发现,SAVR 可带来生存获益并改善左心室肥厚,但术前已有左心室肥厚会导致患者生存效益受损($HR = 2.32, 95\% CI 1.02 \sim 5.27, P = 0.045$)。前述研究证实了对无症状严重 AS 患者早期干预,预后更佳。临床医师可对有手术条件者进行相对积极处理,尤其是预期寿命较长的患者。

目前大部分研究都是基于 SAVR 展开,TAVR 作为具有强大临床潜力的术式,尚缺少其在无症状严重 AS 患者中的证据。暂未发布结果的 EARLY TAVR 试验(NCT03042104)以及正在进行的 EASY-AS 试验(NCT04204915)和 EVOLVED 试验(NCT03094143),可能在未来可提供更高质量的研究证据,以指导临床决策。

1.2 Ross 手术

Ross 手术又称为自体肺动脉瓣移植术,其将患者自身肺动脉瓣移植到主动脉瓣部位,避免了诸多人工瓣膜的弊端。与老年患者相比,年轻患者对主动脉瓣替代物耐用性以及远期预后的要求更高。AVR 受限

于其不可忽视的缺点——生物瓣耐用性有限,机械瓣需长期抗凝治疗。尽管 Ross 手术在材质上优于 AVR 手术,但其仍不被推荐首选于年轻 AS 患者。多项观察性研究发现,年轻(18~60 岁)AS 患者的 Ross 手术具有良好的安全性及术后长期生存率,且避免了瓣膜相关不良事件^[16-17],但其再次手术风险较 AVR 高^[16,18]。另外,ESC/EACTS 指南^[3]认为 Ross 手术研究证据尚不充分。Ross 手术对外科手术医生技术、术后管理要求极高,苛刻的实施条件并不能满足大部分患者需求。

1.3 Ozaki 手术

Ozaki 手术也称尾崎手术,其使用患者自身组织(心包)构建新的主动脉瓣,减少了机械瓣使用可能带来的排异反应和其他并发症的风险,相对生物瓣也更加耐用。但 Ozaki 手术相关研究尚处于较早期阶段,并不推荐首选于 AS 患者。Ozaki 手术已在一些研究和案例中显示出良好的结果^[19-20],但相较于传统手术,其开展相对较少且局限,临床数据和长期随访结果也较少,缺乏高质量的研究评估其安全性及远期预后。另外,Ozaki 手术与 Ross 手术有着类似严苛的实施条件,Ozaki 手术并不适用于大部分患者。

1.4 球囊主动脉瓣成形术

球囊主动脉瓣成形术(balloon aortic valvuloplasty, BAV)作为一种介入性治疗手段,通常用于无法手术且需临时缓解症状的患者。但作为一种过渡疗法,BAV 并不优于直接手术治疗。Toutouzas 等^[21]指出严重 AS 患者的 BAV 预处理相较直接 TAVR 并无显著优势(log-rank P 分别为 0.49 和 0.54)。另有研究^[22]报道,相较直接 TAVR,紧急 BAV 后择期 TAVR 的院内及围手术期不良反应增加。BAV 作为过渡疗法可能延迟 AVR 治疗,增加潜在手术风险以及影响预后^[22-23]。若不能寻找新的应用方向,BAV 未来可能面临淘汰。

2 无创超声治疗

Cardiawave 公司的 Valvsoft 设备是用于治疗钙化性主动脉瓣狭窄(calcific aortic stenosis, CAS)的一种无创超声治疗(non-invasive ultrasound therapy, NIUT)医疗设备,其通过提供极其精确和聚焦的超声波束以软化瓣膜组织、恢复瓣叶活动性,并改善血流动力学相关参数,以改善主动脉瓣相关的整体临床状态。

NIUT 在 AS 患者中可行且相对安全,具有优于传统手术的无负性脑损害(包括短暂性脑缺血发作或卒中、认知功能下降等)特点。Messas 等^[24]首次将 Valvsoft 设备用于无症状严重 AS 患者,随访 1 月,10 例患者中无死亡、心肌梗死、脑卒中或短暂性脑缺

血发作事件报告,无明显认知功能受损及新发或恶化的主动脉瓣反流情况发生;另外,这些患者治疗后 1 个月的主动脉瓣口面积增加 16.4%,平均压力梯度下降 12.5%。该团队还通过完善术前及术后头颅磁共振检查以评估 NIUT 有无引起急性脑缺血变化,研究结果显示 NIUT 未对大脑产生负性影响^[25]。Messas 等^[26]最新研究进一步证实了 NIUT 的有效性及安全性,随访 6 个月,患者平均主动脉瓣面积增加 10% [从基线时的 0.58 cm² 增加到随访时的 0.64 cm² ($P=0.0088$)], 平均压力梯度从 41.9 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa) 下降到 38.8 mmHg ($P=0.024$), 总生存率为 72.5% (95% CI 56.0 ~ 83.7) (无手术相关死亡), 患者临床状态较大改善 (96% 患者纽约心功能分级改善或稳定)。

NIUT 的有效性及安全性已得到初步证实,在 AS 缺少药物治疗的当下是极具潜力的治疗措施,未来可能是 AS 患者的重要备选或辅助治疗方案。但 NIUT 作为近年来的新兴技术,其相关研究较少,有待更多高质量临床研究证据支持。可持续关注目前尚未发布最终试验结果的 NIUT 相关研究 (NCT04665596 和 NCT05235568)。

3 药物治疗

AS 手术治疗技术日趋成熟,但 AS 患者仍未得到充分治疗。药物治疗 AS 是非常具有前景的研究领域。

3.1 降脂治疗

降脂治疗具有较大的 AS 治疗潜力,但缺少研究证据支持。早期研究已证实了低密度脂蛋白胆固醇与脂蛋白 a 在 CAS 中的因果作用,但低密度脂蛋白胆固醇相关研究未能获得积极结果。近年来针对脂蛋白 a 的药物研究已取得阶段性成果^[27-28],已有研究^[29]发现前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂类药物可减少冠心病患者 AS 发生率,只是尚未在 AS 患者中验证其有效性。PCSK9 抑制剂延缓 AS 作用的临床试验 (NCT03051360 和 NCT04968509) 还未发布研究结果。

3.2 靶向 NO 途径

血管中 NO 在维持瓣膜小叶平衡中起着重要作用,其可通过 Notch1 信号传导影响瓣膜纤维化和钙化。NO 信号传导途径的靶向治疗研究潜力巨大,已在基础实验中初见成效,相应临床试验也已在开展中。ataciguat (一种氧化可溶性鸟苷酸环化酶激活剂) 可减缓小鼠主动脉瓣钙化的进展^[30], 二肽基肽酶-4 抑制剂也被发现与糖尿病患者 AS 进展缓慢相关^[31]。在此基础上, Jordan 团队设计了一项随机对照试验以评

估 ataciguat 在 CAS 患者中延缓瓣膜钙化进展的作用 (NCT02481258), Dong-AST 公司也开展了一项多中心随机临床试验,旨在评估 DA-1229 (依格列汀) 在 CAS 患者中的疗效及安全性 (NCT04055883)。

3.3 调控钙磷代谢

钙磷代谢是调节血管和瓣膜钙化的关键因素。Raggi 团队^[32]发现 SNF472 (静脉用肌醇六磷酸盐) 显著减缓了慢性肾脏疾病患者主动脉瓣钙化的进展。但进一步的药物研究未能取得预期的结果。Pawade 团队^[33]的双盲随机对照试验中,与安慰剂组相比,地诺单抗 (一种核因子 κ B 受体激活蛋白配体抑制剂,核因子 κ B 受体激活蛋白配体参与调节骨转换和瓣膜钙化) 或阿仑膦酸 (一种双膦酸盐) 组 CAS 患者的 1 年主动脉瓣钙化评分变化无明显差异,其平均压力梯度或主动脉瓣面积也无组间差异。通过调节钙磷代谢以延缓瓣膜病变暂不可行,仍需探索替代途径和机制。

3.4 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统

既往研究^[34]显示血管紧张素转换酶 2 活性水平与 AS 患者的瓣膜钙化增加相关。另有研究^[35]发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂可改善 TAVR 术后 AS 患者的预后。但是否对 AS 发挥直接作用尚缺乏临床研究证据。旨在评估血管紧张素 II 受体阻滞剂减缓 AS 瓣膜狭窄进展功效的 ARBAS 随机对照试验 (NCT04913870) 正在进行中。评估非马沙坦对 AS 患者的安全性和有效性的 ALFA 试验 (NCT01589380) 也暂未发布研究结果。

3.5 补充维生素 K

维生素 K 可防止血管钙化,还可辅助基质 Gla 蛋白 (体内起到抑制心血管钙化的作用) 发挥完整生理活性作用。但目前证据暂不支持补充维生素 K 可延缓 AS 进展。一项随机对照试验^[36]发现补充维生素 K 可减缓主动脉瓣钙化进展,但基于此试验的进一步研究未能验证补充维生素 K 对 AS 的积极作用^[37]。适量维生素 K 摄入可减少心血管疾病的风险,但是否改善 CAS 尚不能明确。

3.6 其他

近年来科研人员发现了许多有潜力的蛋白组学或代谢组学靶点,如 PI3K/Akt 信号通路、半乳糖凝集素-3、MFSD5 跨膜运输蛋白等^[38-40]。这些靶点在基础实验中被发现与主动脉瓣钙化进程相关。另外,基因组学研究也发现 AS 与钙化、脂质代谢、肥胖、血压和炎症具有遗传相关性^[41],探索出了 AS 潜在基因靶点,也为 AS 治疗提供了更多的研究思路,目前已开展了秋水仙碱抗炎治疗与 AS 的研究 (NCT05162742)。表 2 列出了各类 AS 药物治疗的临床研究。

表 2 AS 各类药物治疗的相关临床研究

治疗类型	研究及年份	样本量/例	受试对象	用药及分组	结局	研究结果
降脂治疗	FOURIER 试验 ^[29] , 2020	27 564	正在接受他汀类药物治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病稳定期患者	依洛尤单抗 vs 安慰剂	新发或恶化的 AS 或主动脉瓣置换不良事件	依洛尤单抗组的 AS 事件发生率 (0.27%, 95% CI 0.17% ~ 0.44%) 低于安慰剂组 (0.41%, 95% CI 0.28% ~ 0.59%)
	NCT03051360 (二期试验)	140	诊断为轻度或中度 AS 患者	PCSK9 抑制剂 vs 安慰剂	心脏 CT 和 NaF PET 测量的钙化评分进展	暂未发布结果
	NCT04968509 (三期试验)	160	患有轻中度 CAS 或无症状重度 AS 患者	PCSK9 抑制剂 + 他汀类药物 vs 他汀类药物	TTE 测得的主动脉峰值射流速度的年平均变化	正在进行中
靶向 NO 途径	Lee 等 ^[31] 研究, 2020	212	患有轻度或中度 AS 的 2 型糖尿病患者	有利 DPP-4 抑制剂组 vs 不利 DPP-4 抑制剂组 vs 未使用组	TTE 测得的 Vmax 以及峰值和平均压力梯度的年度变化	与不利组或未使用者组相比, 有利组的 Vmax 增幅明显较低 (总体 $P=0.018$)。事后分析中, 有利组 Vmax 变化较低。在调整各种因素后差异仍显著
	NCT02481258 (二期试验)	35	中度 CAS 患者	HMR1766 vs 安慰剂	CT 评估的主动脉瓣钙化水平	暂未发布结果
	DIP-CAVD NCT04055883 (二期试验)	228	2.0 m/s ≤ Vmax < 4.0 m/s 或主动脉瓣钙化积分 ≥ 300 AU 患者	DA-1229 5 mg vs DA-1229 10 mg vs 安慰剂	主动脉瓣钙化体积与基线相比的变化	暂未发布结果
调控钙磷代谢	Raggi 等 ^[32] 研究, 2020	645	接受血液透析的终末期肾病成年患者	SNF472 300 mg vs SNF472 600 mg vs 安慰剂	从基线到第 52 周 CAC 体积评分以及主动脉瓣钙化体积评分	与安慰剂相比, SNF472 减缓了主动脉瓣钙化体积评分的进展 (14% vs 98%, $P<0.001$)
	SALTIRE II 试验 ^[33] , 2021	150	年龄 > 50 岁、超声心动图显示 Vmax > 2.5 m/s、主动脉瓣钙化程度为 2~4 级的患者	地诺单抗 60 mg vs 阿仑膦酸 70 mg vs 安慰剂	24 个月时主动脉瓣钙化积分的变化	与安慰剂相比, 地诺单抗或阿仑膦酸组的主动脉瓣钙化积分变化无差异
抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统	PARTNER 2 试验 ^[35] , 2020	3 979	接受 TAVR 的中、高或禁忌风险 AS 患者	ACEI vs ARB vs 未接受 ACEI/ARB 治疗	全因死亡率、心血管死亡率、非心血管死亡率	ACEI/ARB 治疗与 2 年全因死亡率、心血管死亡率和非心血管死亡率降低相关 (P 均 <0.0001)
	ARBAS NCT04913870 (四期试验)	144	左室射血分数 ≥ 50% 的轻度至中度 AS 患者	ARB vs 安慰剂	MDCT 测量的主动脉瓣钙化变化情况	正在进行中
	ALFA NCT01589380 (四期试验)	100	20~75 岁的中度至重度 AS 患者	非马沙坦 vs 安慰剂	心肺运动试验最大摄氧量变化、TTE 的主动脉峰值射流速度及主动脉瓣平均压力梯度变化	暂未发布结果
补充维生素 K	Brandenburg 等 ^[36] 研究, 2017	99	无症状或轻度症状的 Vmax > 2 m/s 的主动脉瓣钙化患者	维生素 K ₁ vs 安慰剂	主动脉瓣钙化体积评分变化	维生素 K 组和安慰剂组之间主动脉瓣钙化体积评分的估计差异为 -101 mL ($P=0.03$, 调整后 $R^2=0.08$)
	Diederichsen 等 ^[37] 研究, 2022	365	心脏 CT 主动脉瓣钙化评分 > 300 AU 的社区男性	维生素 K ₂ + 维生素 D vs 安慰剂	主动脉瓣钙化体积评分变化	维生素 K ₂ + 维生素 D 治疗组患者和安慰剂组患者之间的主动脉瓣钙化体积评分和 CAC 体积评分进展无显著差异
其他	CHIANTI NCT05162742 (三期试验)	150	近期 (< 6 个月) TTE 显示无症状中度 AS 患者	秋水仙碱 vs 安慰剂	CT 上主动脉瓣钙化积分的变化	正在进行中

注: TTE, 超声心动图; NaF PET, 氟化钠正电子发射断层扫描; DPP-4, 二肽基肽酶 4; Vmax, 最大经主动脉瓣血流速度; HMR1766, 阿他西呱 (一种可溶性鸟苷酸环化酶激活剂); AU, 任意单位 (通常用来表示图像中的灰度值或密度值); DA-1229, 依格列汀 (一种 DPP-4 抑制剂); SNF472, 静脉用肌醇六磷酸盐; CAC, 冠状动脉钙化; ACEI, 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB, 血管紧张素 II 受体阻滞剂; MDCT, 多层螺旋 CT。

4 展望

目前 AS 仍以手术治疗为主且术式选择丰富, TAVR 有着巨大的治疗潜力, 未来可能应用于更多类型 AS 患者。对未达到手术指征或不宜行手术治疗的 AS 患者, NIUT 在未来或可成为治疗首选, 并且有望应用于门诊患者。目前尚无疗效确切的药物可用于 AS 患者, 但诸多有潜力的药物正在临床研究中, 未来或可打破无药可用的局面。

当前 AS 治疗手段趋于单一且适用范围窄, 尚有许多 AS 患者未能及时得到有效干预。在积极发展和打磨手术技术的同时, 研究并实践出有效的全面治疗 AS 的方法极其重要, 也是当下医疗背景下迫在眉睫的需求。

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] Li SX, Patel NK, Flannery LD, et al. Trends in utilization of aortic valve replacement for severe aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(9):864-877.
- [3] Lee G, Chikwe J, Milojevic M, et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(10):796-812.
- [4] Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(10):836-852.
- [5] Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(30):2912-2919.
- [6] Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. 3-Year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(17):1663-1674.
- [7] Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21):1949-1960.
- [8] Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(13):1116-1124.
- [9] Galper BZ, Chinnakondepalli KM, Wang K, et al. Economic outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and low surgical risk: results from the PARTNER 3 trial [J]. *Circulation*, 2023, 147(21):1594-1605.
- [10] UK TAVI Trial Investigators, Toff WD, Hildick-Smith D, et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation vs surgical aortic valve replacement on all-cause mortality in patients with aortic stenosis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(19):1875-1887.
- [11] Annabi MS, Côté N, Dahou A, et al. Comparison of early surgical or transcatheter aortic valve replacement versus conservative management in low-flow, low-gradient aortic stenosis using inverse probability of treatment weighting: results from the TOPAS prospective observational cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(24):e017870.
- [12] Ueyama H, Kuno T, Harrington M, et al. Impact of surgical and transcatheter aortic valve replacement in low-gradient aortic stenosis: a meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(13):1481-1492.
- [13] 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.
- [14] Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(9):648-658.
- [15] Javadikagari H, McGurk S, Newell PC, et al. Evolving concept of aortic valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2024, 117(4):796-803.
- [16] El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S, et al. Propensity-matched comparison of the Ross procedure and prosthetic aortic valve replacement in adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8):805-815.
- [17] Mazine A, David TE, Stoklosa K, et al. Improved outcomes following the Ross procedure compared with bioprosthetic aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(10):993-1005.
- [18] Sá MP, van den Eynde J, Jacquemyn X, et al. Long-term outcomes of Ross procedure versus mechanical aortic valve replacement: meta-analysis of reconstructed time-to-event data [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2024, 34(1):29-36.
- [19] Mylonas KS, Tasoudis PT, Pavlopoulos D, et al. Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: a meta-analysis of reconstructed patient-level data [J]. *Am Heart J*, 2023, 255:1-11.
- [20] Unai S, Ozaki S, Johnston DR, et al. Aortic valve reconstruction with autologous pericardium versus a bioprosthesis: the Ozaki procedure in perspective [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(2):e027391.
- [21] Toutouzas K, Benetos G, Voudris V, et al. Pre-dilatation versus no pre-dilatation for implantation of a self-expanding valve in all comers undergoing TAVR: the DIRECT trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(8):767-777.
- [22] Bandyopadhyay D, Chakraborty S, Amgai B, et al. Urgent balloon aortic valvuloplasty or urgent TAVR in patients with severe aortic stenosis: a propensity-matched analysis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(2):274-275.
- [23] Ali N, Patel P, Wahab A, et al. A cohort study examining urgent and emergency treatment for decompensated severe aortic stenosis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(2):126-132.
- [24] Messas E, Ijsselmuiden A, Goudot G, et al. Feasibility and performance of noninvasive ultrasound therapy in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: a first-in-human study [J]. *Circulation*, 2021, 143(9):968-970.
- [25] Trifunovic-Zamaklar D, Velinovic M, Kovačević-Kostić N, et al. Systematic brain magnetic resonance imaging and safety evaluation of non-invasive ultrasound therapy for patients with severe symptomatic aortic valve stenosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(7):e108-e109.
- [26] Messas E, Ijsselmuiden A, Trifunovic-Zamaklar D, et al. Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: a cohort study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10419):2317-2325.
- [27] Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(11):1042-1053.
- [28] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(21):2075-2083.
- [29] Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, et al. An exploratory analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(6):709-713.

(下转第 1002 页)

- Cell Signal, 2021, 86:110086.
- [27] Wang X, Zhang T, Zhai J, et al. MiR-21 attenuates FAS-mediated cardiomyocyte apoptosis by regulating HIPK3 expression [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(9):BSR20230014.
- [28] Zhang J, Luo CJ, Xiong XQ, et al. MiR-21-5p-expressing bone marrow mesenchymal stem cells alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the circRNA_0031672/miR-21-5p/programmed cell death protein 4 pathway[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(12):1029-1043.
- [29] Hernandez SC, Hogg CO, Billon Y, et al. Secreted phosphoprotein 1 expression in endometrium and placental tissues of hyperproliferic Large White and Meishan gilts[J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(5):120.
- [30] Duerr GD, Mesenholl B, Heinemann JC, et al. Cardioprotective effects of osteopontin-1 during development of murine ischemic cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:124063.
- [31] Rochat-Steiner V, Becker K, Micheau O, et al. FIST/HIPK3: a Fas/FADD-interacting serine/threonine kinase that induces FADD phosphorylation and inhibits Fas-mediated Jun NH₂-terminal kinase activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(8):1165-1174.
- [32] Oh J, Malter JS. Pin1-FADD interactions regulate Fas-mediated apoptosis in activated eosinophils[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):4937-4945.
- [33] Curtin JF, Cotter TG. JNK regulates HIPK3 expression and promotes resistance to Fas-mediated apoptosis in DU 145 prostate carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17):17090-17100.
- [34] Zhou P, Pu WT. Recounting cardiac cellular composition[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3):368-370.
- [35] Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, et al. MiR-21 in human cardiomyopathies [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:767064.
- [36] Bonneau E, Neveu B, Kostantin E, et al. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market[J]. *EJIFCC*, 2019, 30(2):114-127.

收稿日期:2024-04-10

(上接第 983 页)

- [30] Zhang B, Roos C, Hagler M, et al. Activation of oxidized soluble guanylate cyclase slows progression of aortic valve calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(suppl 1):A123.
- [31] Lee S, Lee SA, Choi B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis[J]. *Heart*, 2020, 106(23):1824-1831.
- [32] Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with SNF472 in patients on hemodialysis: results of a randomized phase 2b study[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):728-739.
- [33] Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of denosumab or alendronic acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(25):2418-2427.
- [34] Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3):655-664.
- [35] Chen S, Redfors B, Nazif T, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(8):943-954.
- [36] Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al. Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: results from a prospective interventional proof-of-concept study [J]. *Circulation*, 2017, 135(21):2081-2083.
- [37] Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, et al. Vitamin K2 and D in patients with aortic valve calcification: a randomized double-blinded clinical trial[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):1387-1397.
- [38] En Q, Zeping H, Yuetang W, et al. Metformin alleviates the calcification of aortic valve interstitial cells through activating the PI3K/AKT pathway in an AMPK dependent way[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):156.
- [39] Matilla L, Martín-Núñez E, Garaikoetxea M, et al. Sex-specific role of galectin-3 in aortic stenosis[J]. *Biol Sex Differ*, 2023, 14(1):72.
- [40] Rogers MA, Bartoli-Leonard F, Zheng KH, et al. Major facilitator superfamily domain containing 5 inhibition reduces lipoprotein(a) uptake and calcification in valvular heart disease[J]. *Circulation*, 2024, 149(5):391-401.
- [41] Thériault S, Li Z, Abner E, et al. Integrative genomic analyses identify candidate causal genes for calcific aortic valve stenosis involving tissue-specific regulation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2407.

收稿日期:2024-07-10