

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00309

• 综述 •

钙化性主动脉瓣疾病发病机制及临床诊治研究进展

奚望, 李伟, 殷亮, 申华, 王志农*

第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

[摘要] 随着人口的老龄化和风湿热发病率的降低, 钙化性主动脉瓣疾病(calcific aortic valve disease, CAVD)的发病率在我国呈逐年上升的趋势, 已成为老年人最常见的心脏瓣膜病。CAVD以往被视为是一种与瓣膜退行性变、钙盐沉积相关的被动过程, 但最新研究发现 CAVD 的发生实际是一个涉及内皮损伤、脂质浸润、慢性炎症、基质重塑、细胞分化、进展性钙化及新生血管形成等复杂变化的主动过程, 一些基因的变异在其发生发展中也扮演重要角色。CAVD 的临床诊治措施目前也取得了一系列进展, 包括一些延缓或阻断 CAVD 进展干预靶点的发现以及经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)的临床应用, 都为防治 CAVD 提供了新思路。本文主要就 CAVD 发病机制的最新研究进展进行综述, 并展望了 CAVD 未来的诊治方向。

[关键词] 钙化性主动脉瓣疾病; 主动脉瓣狭窄; 血管内皮损伤; 炎症; 基质重塑; 骨生成

[中图分类号] R 542.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)03-0309-06

Calcific aortic valve disease: a review of the pathogenesis and therapeutical trends

XI Wang, LI Wei, YIN Liang, SHEN Hua, WANG Zhi-nong*

Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] The incidence of calcific aortic valve disease (CAVD) has increased dramatically as a result of the decline in rheumatic fever and the increase of the aging population, and by now CAVD has become the most common cardiac valve disease in the elderly in China. CAVD used to be thought as an irreversible passive process relating to valve degeneration and calcium accumulation. However, latest research has shown that CAVD is a complex active process, which involving vascular endothelial injury, lipid infiltration, chronic inflammation, matrix remodeling, cell differentiation, progressive bone formation, and neovascularization. Besides, genetic mutation also play a significant role in the process. Novel therapeutic target and technology such as transcatheter aortic valve implantation have been developed, which casts new lights on CAVD prevention and treatment. This review focused on the current understanding of the pathogenesis and future diagnosis/therapies of CAVD.

[Key words] calcific aortic valve disease; aortic valve stenosis; vascular endothelial injury; inflammation; matrix remodeling; osteogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3): 309-314]

钙化性主动脉瓣疾病(calcific aortic valve disease, CAVD)目前尚无一个准确的定义, 但顾名思义, CAVD 即指各种原因引起的以主动脉瓣钙化为主要病理改变的疾病。该病可分为原发性和继发性, 原发性 CAVD 又称老年性主动脉瓣钙化或退行性主动脉瓣钙化; 继发性 CAVD 的钙化系在原有疾病的基础上发生, 多见于风湿性心脏病、感染性心内

膜炎、夹层动脉瘤、先天性二叶瓣或单叶主动脉瓣。依据主动脉瓣膜钙化程度不同, 又可分为主动脉瓣钙化(AVC)与钙化性主动脉瓣狭窄(CAS), 超声检查能便捷地提供诊断依据。超声下 AVC 表现为瓣膜增厚, 有强回声影, 瓣口面积 $>3\text{ cm}^2$, 跨瓣血流速率 $<2.5\text{ m/s}$, 瓣叶活动不受限制; 随着疾病进展, 在 AVC 基础上, 瓣口面积愈发狭窄, 跨瓣血流速率愈

[收稿日期] 2014-11-20 **[接受日期]** 2015-03-10

[基金项目] 上海市申康医院发展中心新兴前沿技术项目(SHDC12014107), 上海市“优秀学科带头人”计划(12XD1400300)。Supported by the Municipal Hospital's Project for Emerging and Frontier Technology of Shanghai (SHDC12014107) and Shanghai Outstanding Subject Leaders Plan (12XD1400300).

[作者简介] 奚望, 硕士生。E-mail: xiwangdoc@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885901, E-mail: wangzn007@163.com

发加快,瓣叶活动受限,则出现CAS^[1]。因此,从某种意义上来说,AVC是CAS前一期阶段,两者不是孤立的两大类,而是同一疾病的不同阶段。

1 临床流行病学

据美国心脏协会(American Heart Association, AHA)统计委员会统计,在美国,65岁以上人群CAVD患病率达20%~30%,85岁以上人群高达48%~57%,已成为仅次于冠心病和高血压的第3大心血管疾病,而CAS也已成为主动脉瓣置换的首要适应证^[2]。欧洲心脏病调查委员会(European Society of Cardiology, ESC)调查显示,欧洲81.9%主动脉瓣狭窄由钙化性病变更引起^[3]。我国尚无确切的AVC及CAS患病率的资料。一项非随机的回顾分析显示,>50岁人群AVC的患病率达49.38%,AVC超声心动图检出率为8.1%~48.5%^[4]。而一项利用超声心动图对北京地区老年人群的随机抽样检查显示:AVC总体发病率为13.41%,其中60岁以上人群为7.7%,70岁以上人群为16.1%,80~89岁人群为25.7%^[5]。虽然缺乏前瞻性、大样本、多中心的流行病学研究,但可以肯定的是,随着风湿热发病率的下降及人口的老龄化,我国CAVD的发病率正在逐年升高,已经成为老年人最常见的心脏瓣膜病。

CAVD的危险因素与动脉粥样硬化相似,主要包括:高龄、男性、肥胖、吸烟、高血压、高胆固醇血症、代谢综合征、肾功能衰竭、糖尿病等,此外,骨质疏松、维生素D缺乏和其他影响钙离子代谢的疾病如慢性肾功能不全导致的继发性甲状旁腺功能亢进等也会增加CAVD的患病率^[6]。近年来,随着研究重点转向更接近生命本质的基因水平,越来越多的研究表明,CAVD发生与一些基因变异有关。2005年,Garg等^[7]研究表明Notch1基因的变异与CAVD的发生有密切关系;2014年,Mahmut等^[8]研究发现由脂蛋白Lp(a)浓度介导的LPA基因座遗传变异与CAVD相关,也与偶发的CAS密切相关。随后大量基因水平的研究证实了一些miRNA,如miRNA-141的异常表达也与CAVD的发生有密切联系^[9]。

2 发病机制

以往,CAVD常与老龄化、退行性改变、钙盐沉

积等联系在一起,被视为是一种不可逆转的被动过程。但近年来,随着研究的不断深入,人们对CAVD有了新的理解,逐渐认识到CAVD是一个涉及内皮损伤、脂质浸润、慢性炎症、基质重塑、纤维化、细胞分化、进展性钙化及新生血管形成等复杂变化的主动过程。其病理改变早期与动脉粥样硬化相似,而晚期可能与骨形成类似。

2.1 机械应力造成的内皮损伤 CAVD发生的早期阶段,在很多方面是与动脉粥样硬化相似的,目前CAVD发生的起始事件普遍认为是机械应力增加和(或)层切应力降低引起的内皮损伤。正常的主动脉瓣由3个半月瓣组成,是平滑而菲薄的,特殊的物理学构造能使其有效适应血流的机械应力,故正常情况下,大部分对内皮细胞的压力会转为层切力,避免了内皮细胞损伤。但是,当机体出现长期的血压升高或各种原因引起的心脏负荷增加等异常情况时,会引发一系列血流动力学改变,出现湍流、涡流等血流紊乱现象,此时内皮细胞受力情况改变,机械应力难以转为层切力,在血流不断冲击和机械应力的直接作用下,内皮细胞受损、基底膜断裂,其屏障功能和支架功能障碍。

在临床上,存在先天性二叶型主动脉瓣畸形的人群,其结构特点为瓣膜由2个半月瓣组成,相比正常的三叶型主动瓣,二叶型主动脉瓣的瓣膜会承受更高的机械应力。而有趣的是,在瓣膜置换和瓣膜修补术中发现,二叶型主动脉瓣大多存在钙化,研究也表明二叶型主动脉瓣发生钙化平均年龄比三叶型主动瓣提前近20年,并极易进展为CAS^[10]。作者在心脏术中观察到,主动脉瓣钙化的好发部位多为无冠瓣及主动脉瓣纤维层,其可能的原因是无冠瓣在舒张期没有血流,而主动脉瓣纤维层毗邻主动脉根部,此处易发生湍流等血流动力学改变,两者共同的改变即层切力的作用减少甚至消失,内皮细胞受到的机械应力大大增加^[11]。这些都是支持内皮损伤理论的最佳证据。

2.2 脂质浸润触发慢性炎症反应 受到机械应力的作用,内皮细胞损伤、基底膜断裂后,血浆中的脂质成分会在断裂处沉积形成散在脂质点,主要的脂质成分为载脂蛋白B、E以及脂蛋白等。在病变处还可检测到肾素-血管紧张素转换酶(ACE),而ACE通常与载脂蛋白B合并存在,证实了脂质颗粒

是从血浆中将 ACE 带入的^[12]。目前普遍认为,内皮细胞的损伤及脂质点的形成会触发慢性炎症反应,吸引大量巨噬细胞及少量 T 淋巴细胞通过黏附分子在脂质点附近聚集。对术中取下的病变瓣膜进行免疫组化染色及冰冻切片观察,可以发现巨噬细胞、巨噬细胞吞噬脂质转化形成的肥大细胞、散在的 T 淋巴细胞以及少量的平滑肌细胞^[13-14],还可检测到大量氧化低密度脂蛋白和激活的炎症细胞。最新的研究也发现,脂质成分尤其是低密度脂蛋白和脂蛋白 Lp(a),浸润到断裂处会发生氧化变性,氧化后的产物具有高度细胞毒性,能强烈地刺激炎症发生和后期骨化,而在病变处发现的血管紧张素 II,可增强这一作用。之后,浸润的炎性细胞开始发挥作用,释放炎性介质、细胞趋化因子、生长因子和组织蛋白酶等,其中包含肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-1 β (IL-1 β)及基质金属蛋白酶(MMPs)、糜蛋白酶等,均已证实与主动脉瓣钙化与狭窄的发生、发展有着密切联系^[13]。

尽管如此,目前对慢性炎症反应的初始启动因素仍存在争议,无论是内皮细胞损伤学说还是脂质浸润学说,其具体触发慢性炎症的分子机制均不清楚,尚有研究发现钙化的主动脉瓣中存在肺炎衣原体,然而其与慢性炎症的发生是否相关仍有待研究。此外,既往研究虽证实了炎性细胞及其分泌的 TNF- α 、TGF- β 、VEGF 等细胞因子与 CAVD 的发生、发展相关,但炎性细胞是如何高选择性地聚集在主动脉瓣上,细胞因子又是具体通过哪条信号通路发挥作用,这些都尚无定论,尤其是炎性浸润中脂蛋白 Lp(a)如何发挥作用,以及其氧化后是如何对瓣膜间充质细胞造成毒性反应,都是当前研究的热点。

2.3 基质重塑及纤维化 在炎性细胞释放的炎性介质、细胞趋化因子、生长因子和组织蛋白酶等刺激下,主动脉瓣中正常的胶原纤维和弹性纤维被破坏,而瓣膜中成纤维细胞在增生的同时被诱导分化为肌成纤维细胞并长期处于激活状态,产生大量的胶原,瓣膜间质层原本由 I 型、III 型胶原纤维及弹性纤维构成的规整排列被破坏,同时由于胶原和弹力蛋白的比值平衡被打破,细胞外胶原成分增多,基质重构,使得瓣膜不断增厚、弹性不断减弱,最终菲薄而富有弹性的瓣膜发生纤维化,增厚变硬,失去弹

性^[12]。在这一过程中,MMPs 和相应的抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)扮演了重要的角色。在正常组织中 MMPs 和 TIMPs 之间存在着动态平衡,也正是这一平衡保持了细胞外基质的稳态,而钙化的瓣膜间质中,这一平衡被彻底打破。研究发现,术中取出的病变瓣膜与正常瓣膜相比,各亚型的 MMPs (MMP-1、-2、-3)表达明显升高,并且出现 MMP-9 的表达^[14]。细胞的体外培养实验更是发现 MMP-2 的活性受炎性因子(TNF- α 、IL-1 β)的调节^[15],更验证了基质重塑是慢性炎症作用下的病理改变。然而遗憾的是,虽然我们发现在病变瓣膜中,肌成纤维细胞长期处于激活状态且 MMPs 家族各亚型高度表达,但造成这一结果的诱因及分子生物学机制仍有待研究。

2.4 细胞分化、钙化和骨形成 主动脉瓣中的肌成纤维细胞介于平滑肌细胞和成纤维细胞之间,具双重属性。在 TGF- β_1 、骨基质蛋白等多种细胞因子的刺激下,肌成纤维细胞分化为成骨样细胞,之后在瓣膜内发生异位钙化成骨的主动过程,常可看到活跃的成骨样改变和骨吸收过程,随着病情的发展,甚至可出现凌乱的板层样骨组织。最近一项大规模的临床研究也证实了这一点,该研究对 CAS 患者术中取下的瓣膜进行分析,发现超过 10% 的患者瓣膜中有骨或软骨形成,软骨内的骨化类似于正常骨折的修复^[16]。另外,体外细胞培养也从细胞水平和分子水平证实了肌成纤维细胞向成骨样细胞分化的理论。在骨形成过程中,有多种信号分子和多条信号转导通路的参与。其中,骨基质蛋白包括骨桥蛋白(OPN)以及骨唾液蛋白(BSP)、骨形成蛋白(BMP)、骨钙素(OCN)、碱性磷酸酶(ALP)等介质均为成骨细胞分化成熟的标志,与骨形成有着密切的联系,在 CAVD 患者的瓣膜组织中,都有明显升高^[17],而一些能够抑制 OPN、BMP 表达的 miRNA,如 miRNA-141 等,在病变瓣膜中明显降低^[9]。此外,瓣膜钙化还涉及多条与骨形成相关的信号转导通路。其中主要包括低密度脂蛋白受体相关蛋白(Lrp5)/Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路和骨保护素/RANKL/核因子 κ B 受体激动剂(RANK)-可溶性受体骨保护素路径。Lrp5 是一类复合受体,当它与分泌蛋白 Wnt 结合后会激活 β -catenin,后者能进入细胞核启动成骨细胞分化和新骨新成,在钙化的主动

脉瓣膜中, Lrp5/Wnt 的表达明显增高^[18]; 而核因子 κ B 受体激动剂(RANK)和其配体(RANKL)是介导破骨细胞分化和激活的核心通路, RANKL也可诱导肌成纤维细胞向成骨细胞分化。而 OPG 与 RANK 具有类似的结构, 可以竞争性与 RANKL 结合从而抑制 RANK 在促进成骨过程中的作用。在钙化瓣膜中可以检测到 RANKL 大量表达, 而 OPG 几乎没有表达^[19]。

随着研究不断深入, 各种未解的难题也随之而来。首先, 病程是如何从慢性炎症反应、纤维化进展为钙化和骨形成, 肌成纤维细胞又是如何分化为成骨样细胞, 其中的启动因素尚无定论; 其次, 钙化斑块的形成是由散在的钙化点融合而成还是由一个钙化小结扩大而成, 目前也缺乏相关研究; 最后, 虽然越来越多与骨形成相关的信号转导通路被发现, 但是否存在介导钙化形成的核心通路, 还是各条通路共同发挥作用, 这一点仍不得而知。最新的研究方向开始转向基因水平, 尤其是对 miRNA 的功能研究, 目前已证实部分 miRNA 的表达高低与主动脉瓣钙化的发生具有相关性, 但具体的作用机制和信号通路尚不明确。

2.5 微血管形成 正常的心脏瓣膜内不存在微血管, 瓣膜细胞所需要的养分和氧气主要依靠流经血液的弥散作用提供。但是当瓣膜出现炎症浸润及骨化时, 原本促血管生成因子和血管抑制因子之间微妙的平衡被打破, 新生微血管形成。研究发现, 当瓣膜出现病变时, VEGF 及其受体表达增高, 另一种血管生长因子富含半胱氨酸的酸性分泌糖蛋白与骨连接蛋白(SPARC)也大大增加, 而血管生长抑制因子软骨调节素-1 表达减少, 最终导致新生血管的形成^[20-22]。而新生血管不仅为炎性细胞和血浆脂质的浸润创造了条件, 还能促进瓣膜中软骨内成骨^[12]。但我们都知道, 正常瓣膜内不存在血管, 因此新生微血管的血管内皮细胞从何而来就成了值得探讨的问题。

3 CAVD 的治疗

对于 CAVD, 目前主要的干预方案还是控制相关的致病因素, 如降低血压、戒烟、控制体质量等, 尚无直接针对 CAVD 的有效治疗手段。而对于有明显症状的 CAS 患者或极重度的无症状 CAS 患者,

行外科瓣膜置换术仍是目前最主要的治疗手段。近年来, 随着经导管主动脉瓣置换术(TAVI)的诞生和不断改进, TAVI 有望成为不能耐受手术的 CAS 患者的治疗手段, 为患者带来了更多希望^[23-24]。国内葛均波等^[25]近年来关于 TAVI 成功率的一项研究结果显示, TAVI 术成功率很高, 可达 93.3%~98.4%。此外, 随着基础研究和对 CAVD 发生机制理解的深入, 药物治疗 CAVD 也成为目前最热门的话题, 热点还是聚焦在降脂、抑制肾素血管紧张素系统及抗骨质疏松的治疗上。但遗憾的是, 目前大规模临床研究和动物实验都显示, 他汀类药物对于阻止和延缓 CAVD 的病程进展基本无效^[26-27]。尽管有小样本回顾性分析显示, 应用双膦酸盐进行抗骨质疏松治疗及使用 ACEI 类药物抑制血管紧张素的治疗可延缓 CAVD 进展^[28-29], 但都缺乏大规模前瞻性的临床试验研究, 其发挥作用的机制、作用靶点等相关的基础研究也亟待加强。

目前针对 CAVD 的药物主要在病程早期阶段发挥作用, 如抗骨质疏松药物, 其作用机制可能是抑制了破骨细胞的功能, 降低了血液中钙磷的水平, 在主动脉瓣钙化形成的早期减少了骨化的原料, 但真正发生钙化后, 它对破骨细胞的抑制反而可能促进瓣膜内骨形成的进程。因此, 本课题组对部分特异性高/低表达的 miRNA 在主动脉瓣骨形成过程中的作用进行探讨, 研究其调节机制, 为主动脉瓣钙化骨形成这一环节的靶向治疗提供新的理论依据。

4 小结及展望

综上所述, 我们认为, CAVD 作为心血管疾病的独立危险因素, 随着人口老龄化程度加重, 其发病率正逐年升高, 已成为主动脉瓣疾病的主要病因, 严重危害了老年人的健康, 影响了老年人的生活质量。其发病机制可归纳为内皮损伤、脂质浸润、慢性炎症、基质重塑、细胞分化、进展性钙化及新生血管形成等一系列主动病变过程。其病理生理改变早期与动脉粥样硬化相似, 而晚期则可能与骨形成类似, 其中涉及多条信号转导通路异常和基因变异, 但启动因素、各条通路间的联系及具体分子机制还有待研究。目前的研究热点主要集中于两方面, 一方面是对脂蛋白 Lp(a) 研究, 包括在脂质浸润和慢性炎症反应中脂蛋白 Lp(a) 的分子生物学作用、脂蛋白

Lp(a)如何介导LPA基因座遗传变异、氧化的脂蛋白Lp(a)如何对瓣膜间充质细胞产生细胞毒作用以及通过降低血液中的脂蛋白Lp(a)能否预防甚至延缓病程进展等;另一方面是对瓣膜钙化及骨形成过程中相关miRNA的研究,包括相关miRNA表达高低与钙化发生的关联性分析、具体涉及的信号转导通路以及能否通过靶向治疗来阻断病程发展等。关于CAVD的防治,有研究表明,应用双膦酸盐进行抗骨质疏松治疗及使用ACEI类药物抑制血管紧张素的治疗可延缓CAVD进展,但需更多的临床试验和长期随访来进一步证明。

当然,TAVI技术的诞生和不断改进,以及各类可能有效的治疗新靶点被不断发掘,都给患者带来了希望。相信在研究者们不懈努力下,不久的将来,不论是CAVD的基础研究还是防治方法,都会取得突破性的进展。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] Yutzey K E, Demer L L, Body S C, Huggins G S, Towler D A, Giachelli C M, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 2387-2393.
- [2] Furukawa K I. Recent advances in research on human aortic valve calcification[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124:129-137.
- [3] Thanassoulis G, Campbell C Y, Owens D S, Smith J G, Smith A V, Peloso G M, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 503-512.
- [4] 王敏, 吴荣秀, 李路明. 彩色多普勒超声心动图评估老年退行性主动脉瓣钙化及相关危险因素的临床研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2013, 36:23-25.
- [5] 王士雯. 老年退行性心脏瓣膜病及血管钙化的临床与基础研究的回顾与展望[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010, 9: 5-7.
- [6] Towler D A. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease[J]. *Circ Res*, 2013, 113:198-208.
- [7] Garg V, Muth A N, Ransom J F, Schluterman M K, Barnes R, King I N, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease[J]. *Nature*, 2005, 437: 270-274.
- [8] Mahmut A, Boulanger M C, El Husseini D, Fournier D, Bouchareb R, Després J P, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:460-469.
- [9] Yanagawa B, Lovren F, Pan Y, Garg V, Quan A, Tang G, et al. MiRNA-141 is a novel regulator of BMP-2-mediated calcification in aortic stenosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144:256-262.
- [10] Dweck M R, Boon N A, Newby D E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1854-1863.
- [11] Sage A P, Tintut Y, Demer L L. Regulatory mechanisms in vascular calcification[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7:528-536.
- [12] Towler D A. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease[J]. *Circ Res*, 2013, 113:198-208.
- [13] Heistad D D, Shanahan C, Demer L L. Introduction to the compendium on calcific aortic valve disease[J]. *Circ Res*, 2013, 113: 176-178.
- [14] Park J Y, Ryu S K, Choi J W, Kim M H, Jun J H, Rha S W, et al. Association of inflammation, myocardial fibrosis and cardiac remodelling in patients with mild aortic stenosis as assessed by biomarkers and echocardiography[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41: 185-191.
- [15] Fondard O, Detaint D, Lung B, Choqueux C, Adle-Biassette H, Jarraya M, et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:1333-1341.
- [16] Weiss R M, Miller J D, Heistad D D. Fibrocalcific aortic valve disease opportunity to understand disease mechanisms using mouse models[J]. *Circ Res*, 2013, 113: 209-222.
- [17] Dweck M R, Khaw H J, Sng G K, Luo E L, Baird A, Williams M C, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1567-1574.
- [18] Gössl M, Khosla S, Zhang X, Higano N, Jordan K L, Loeffler D, et al. Role of circulating osteogenic progenitor cells in calcific aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1945-1953.
- [19] Askevold E T, Gullestad L, Aakhus S, Ranheim T, Tønnessen T, Solberg O G, et al. Secreted Wnt modulators in symptomatic aortic stenosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1: e002261.

- [20] Xu X H, Xu J, Xue L, Cao H L, Liu X, Chen Y J. VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation[J]. J Cardiothorac Surg, 2011, 6: 54.
- [21] Moreno P R, Astudillo L, Elmariah S, Purushothaman K R, Purushothaman M, Lento P A, et al. Increased macrophage infiltration and neovascularization in congenital bicuspid aortic valve stenosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142: 895-901.
- [22] Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Agrogiannis G, Kavantzias N, et al. *In vivo* aortic valve thermal heterogeneity in patients with nonrheumatic aortic valve stenosis—the first *in vivo* experience in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 758-763.
- [23] Horne A, Reineck E A, Hasan R K, Resar J R, Chacko M. Transcatheter aortic valve replacement: Historical perspectives, current evidence, and future directions[J]. Am Heart J, 2014, 168: 414-423.
- [24] Adams D H, Popma J J, Reardon M J, Yakubov S J, Coselli J S, Deeb G M. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis[J]. N Engl J Med, 2014, 370: 1790-1798.
- [25] 潘文志, 葛均波. 经导管主动脉瓣置换术的最新进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3: 30-34.
- [26] Assmann A, Horstkötter K, Munakata H, Schiffer F, Delfs C, Zwirnmann K, et al. Simvastatin does not diminish the *in vivo* degeneration of decellularized aortic conduits[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64: 332-342.
- [27] Nishimura R A, Otto C M, Bonow R O, Carabello B A, Erwin J P 3rd, Guyton R A, et al. 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 Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: e57-e185.
- [28] Ngo D T, Sverdlov A L, Horowitz J D. Prevention of aortic valve stenosis: a realistic therapeutic target? [J]. Pharmacol Ther, 2012, 135: 78-93.
- [29] Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze J P, Clemmensen P, et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: A placebo-controlled, randomized study[J]. Am Heart J, 2014, 167: 226-234.

[本文编辑] 贾泽军