

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.021

综 述

钙化性主动脉瓣疾病的分子致病机制及其药物治疗研究进展

李昭倩, 赵海, 安利钦综述 马艳侠审校



基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82400441); 陕西省科技厅一般项目(青年)(2023-JC-QN-0848)

作者单位: 712046 陕西咸阳, 陕西中医药大学医学技术学院(李昭倩、马艳侠、赵海); 710068 西安, 陕西省人民医院(赵海、安利钦)

通信作者: 马艳侠, E-mail: zhmazhch81763@163.com

【摘要】 钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)已成为全球范围内最常见的心脏瓣膜疾病之一,尤其在老年人群中发病率显著升高。该疾病的病理特征为主动脉瓣叶的进行性纤维化与钙盐沉积,进而导致瓣膜增厚、硬化,最终引发主动脉瓣狭窄,严重影响心脏功能并增加心血管事件风险。近年来,随着分子生物学、影像学等领域的飞速发展,其发病机制研究取得了显著进展,揭示了该疾病并非简单的退行性病变,而是一个涉及多重分子和细胞通路的主动、复杂且可调控的病理过程。文章旨在系统梳理钙化性主动脉瓣疾病在流行病学、发病机制及治疗策略方面的研究进展,重点探讨炎症反应、脂质代谢异常等关键因素在疾病发生发展中的作用,并展望当前研究的局限性与未来方向,以期为早期诊断、精准干预和新药研发提供理论依据。

【关键词】 钙化性主动脉瓣疾病; 流行病学; 分子致病机制; 药物治疗

【中图分类号】 R542.5⁺2 **【文献标识码】** A

Research progress on molecular pathogenic mechanisms and drug therapy of calcific aortic valve disease Li Zhao-qian, Zhao Hai, An Liqin, Ma Yanxia.* School of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi, Xianyang 712046, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China, Youth Science Foundation Project (82400441); General Project of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (Youth) (2023-JC-QN-0848)

Corresponding author: Ma Yanxia, E-mail: zhmazhch81763@163.com

【Abstract】 Calcific aortic valve disease (CAVD) has become one of the most common heart valve diseases worldwide, with a significantly increased incidence among the elderly. The pathological features of this disease include progressive fibrosis and calcium salt deposition in the aortic valve leaflets, leading to valve thickening, hardening, and eventually aortic stenosis, which seriously affects cardiac function and increases the risk of cardiovascular events. In recent years, with the rapid development of molecular biology, imaging, and other fields, significant progress has been made in the study of its pathogenesis, revealing that this disease is not a simple degenerative lesion but an active, complex, and controllable pathological process involving multiple molecular and cellular pathways. This review aims to systematically summarize the research progress in the epidemiology, pathogenesis, and treatment strategies of calcific aortic valve disease, focusing on the roles of key factors such as inflammatory response and lipid metabolism abnormalities in the disease's occurrence and development, and to look forward to the limitations of current research and future directions, with the aim of providing a theoretical basis for early diagnosis, precise intervention, and new drug development.

【Key words】 Calcific aortic valve disease; Epidemiology; Molecular pathogenic mechanism; Drug treatment

钙化性主动脉瓣疾病(calcific aortic valve disease,CAVD)以主动脉瓣膜进行性纤维化、增厚及钙化为特征,最终发展为主动脉瓣狭窄,终末期可诱发心力衰竭及猝死等严重并发症^[1]。目前,除了手术或经导管主动脉瓣置换术外,尚无有效药物可延缓或逆转其进展^[2]。传统认为CAVD是瓣膜被动退

行性病变,然而现已证实其为多种分子通路调控的主动病理过程,分子机制研究已拓展至表观遗传等新兴领域。CAVD现有药物干预策略虽有一定进展,但靶向治疗尚未取得实质性突破。因此,本文系统梳理CAVD的分子致病机制与药物治疗研究进展,旨在为该领域的机制探索与临床转化提供理论依据。

1 CAVD 概述

CAVD 作为全球范围内日益严峻的第三大心血管疾病,其发病率随人口老龄化进程加速而显著上升,已成为威胁公共卫生的重大问题^[3]。基于全球疾病负担(global burden of disease, GBD) 2021 数据发现,1992—2021 年全球 CAVD 年龄标化患病率及发病率持续上升,而病死率与伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs) 呈下降趋势;且疾病负担存在性别差异,男性患病风险更高,高龄女性病死率及 DALYs 负担则更重^[4]。我国当前疾病负担虽低于全球,但随着老龄化进程加快,防控形势日趋严峻。

在过去,CAVD 常被认为是一种单纯由年龄增长引起的“磨损”或“退行性”病变,即瓣膜组织被动地沉积钙盐。然而,近 20 年来,大量深入研究重新定义了这一传统观念,目前的研究提示该病的进展是一个主动的、可调节的涉及多种复杂生物学的过程^[5]。其发病机制与动脉粥样硬化有许多相似之处,包括脂质浸润、慢性炎症反应、细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 重塑等一系列活跃的病理生理过程。这一认识上的转变,不仅为深入探索 CAVD 的分子致病机制及开发相关干预治疗药物提供了新的思路,也使该病成为心血管领域迫切需要攻克的重大医学难题。

2 CAVD 发病机制

CAVD 的发病机制是一个复杂且多因素交织的病理过程,涉及炎症反应、脂质代谢异常、机械力学应力及表观遗传修饰等多个层面。近年来,国内外研究在揭示这些机制方面取得了显著进展,为理解疾病的发生发展提供了深入见解。

2.1 炎症反应与免疫调控

慢性炎症反应在 CAVD 的发生和进展中占据核心地位,被认为是疾病启动与传播的核心环节^[6]。瓣膜内皮损伤后,炎症反应迅速激活,引发免疫细胞浸润及促炎细胞因子释放,进而驱动瓣膜纤维化与钙化进程。

近年来,特定的炎症通路被深入研究。Bouhamida 等^[7]探讨了缺氧信号、线粒体功能障碍与炎症反应之间错综复杂的相互作用。在瓣膜组织中,缺氧环境通过激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 信号,促进促炎因子释放并加剧氧化应激,进而诱导线粒体功能障碍,形成一种恶性循环,这一过程进一步加剧瓣膜间质细胞(valvular interstitial cells, VICs) 的成骨样分化、ECM 异常重塑及钙化结节形成。

在 CAVD 炎症反应网络中,免疫细胞亚群也发挥着关键作用。研究显示,CAVD 患者体内白介素-6(interleukin-6, IL-6) 水平显著升高,同时伴随 C-C 趋化因子受体 2(C-C chemokine receptor 2, CCR2) 表达上调和人类白细胞抗原-DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 表达下调;这些细胞对 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3) 信号异常敏感,经聚肌苷酸-聚胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid, PolyI:C) 刺激后产生更强的白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 应答。因此,CCR2 高表达单核细胞介导的瓣膜浸润及局部促炎反应,直接推动瓣膜钙化进程,为靶向免疫治疗提供了新依据^[8]。

与此同时, Bian 等^[9]的研究揭示了髓系细胞触发受体 2

(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 在 CAVD 中的重要作用。尽管 TREM2 在钙化瓣膜巨噬细胞中高表达,但其实质是一种保护性反应,该蛋白通过 PI3K/AKT 通路维持线粒体氧化磷酸化与代谢稳态,从而抑制过度炎症反应;而在 ApoE-/-小鼠模型中, TREM2 缺失则会激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体,促进巨噬细胞焦亡及炎症因子释放,最终加速瓣膜钙化。这些研究共同说明, CAVD 的炎症反应具有多维复杂性,涉及氧感知、代谢调控与免疫细胞活化等多个层面,为开发抗炎靶向性治疗策略提供了潜在的重要靶点。

2.2 瓣膜细胞与 ECM 重塑

瓣膜细胞与 ECM 的动态重塑是 CAVD 发病机制中的关键环节,对维持主动脉瓣的正常结构和功能至关重要。在正常主动脉瓣中,ECM 的主要成分胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白聚糖赋予瓣膜良好的力学性能和柔韧性,而在 CAVD 中,ECM 出现胶原过度沉积、弹性蛋白降解与异常钙盐积聚,导致瓣膜增厚、纤维化及钙化结节形成。Di Vito 等^[10]强调,ECM 不仅是瓣膜微环境的结构支撑,其力学和生化性质的动态变化也直接影响瓣膜功能,且 CAVD 钙化是多种细胞主动参与的调控过程,包含瓣膜驻留细胞[瓣膜内皮细胞(valvular endothelial cells, VECs)、VICs、间充质干细胞和先天免疫细胞]及循环细胞(如循环间充质细胞和免疫细胞)。

VECs 作为瓣膜与血液界面的屏障,在维持瓣膜正常功能和病理重塑中起核心作用。Zeng 等^[11]通过单细胞核糖核酸测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术分析证实了 VECs 在 CAVD 中发挥关键作用。此外,卢俊权等^[12]指出,机械应力和一氧化氮代谢障碍等均可引起 VECs 损伤,进而增加瓣膜通透性,促进脂质与炎症细胞浸润。VECs 还通过一氧化氮或内皮-间质转化调控 VICs 的活性。VICs 作为瓣膜中最主要的细胞类型,在 CAVD 中可向成骨样细胞分化,构成瓣膜钙化的细胞基础。

近年研究表明,ECM 中的特定蛋白聚糖如重组人光蛋白聚糖(lumican, LUM) 在 CAVD 进程中具有促钙化作用。Huang 等^[13]与段青松等^[14]指出, LUM 通过激活炎症信号并增强糖酵解代谢,诱导 VICs 向成骨表型分化;该过程伴随乳酸的大量生成与积累,促使组蛋白发生 H3K14la、H3K9la 等乙酰化修饰,进而上调 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)、骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2) 等成骨基因表达,最终加速钙化进程。因此,针对 ECM 重塑及其与代谢重编程和表观遗传调控的相互作用进行深入研究,有望为 CAVD 的治疗提供新的策略和靶点。

2.3 脂质代谢异常与氧化应激

脂质代谢异常,特别是脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]及其相关的氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPL) 被认为是 CAVD 发生发展的关键驱动因素。Tsimikas^[15]指出, Lp(a) 能将 OxPL 转运至瓣叶组织,并通过其载脂蛋白(a)上的赖氨酸结合位点与损伤处的 ECM 结合,进而被内化并滞留于瓣膜下间隙。此外, OxPL 也可在瓣膜局部由细胞膜、脂蛋白或凋亡细胞氧化原位形成。这些 OxPL 作为促炎介质,可激活炎症反应基因模块、促进细胞凋亡、增强碱

性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,并通过 RANKL/NF- κ B 等信号通路直接驱动瓣膜的纤维化和钙化进程。刘议铃等^[16]也强调, OxPL 是 Lp(a) 介导 CAVD 的重要致病物质,主要通过影响泡沫细胞形成,内皮细胞迁移和瓣膜成骨钙化而致病。Lp(a) 还可通过脂蛋白相关磷脂酶 A2、趋化蛋白等在 VICs 中发挥作用,促进钙化。这些研究表明,靶向 Lp(a) 和 OxPL 的治疗策略可能为延缓 CAVD 进展提供新的途径。

此外,氧化应激在 CAVD 进展中同样扮演着重要角色。Greenberg 等^[17]证实了活性氧(reactive oxygen species, ROS) 不仅能直接诱导 VICs 向成骨细胞分化,还可激活 NF- κ B 等信号通路,进一步加剧炎症反应和钙化进程。脂质沉积和氧化应激是 CAVD 发病机制中与炎症反应紧密交织的两个关键环节,它们共同推进了瓣膜的纤维化与钙化。氧化的低密度脂蛋白不仅会直接诱导炎症反应,还会通过产生 ROS 加剧氧化应激,形成恶性循环,持续推动瓣膜损伤和钙化。因此,阻断脂质-氧化-炎症反应的恶性循环网络,可能成为延缓 CAVD 进展的有效策略。

2.4 机械力学因素与血流动力学 机械应力在 CAVD 的发生发展中扮演着至关重要的角色,并与炎症反应形成一个“恶性循环”。主动脉瓣在心脏周期中承受着复杂的血流动力学应力,包括剪切应力、拉伸应力等。这些机械力学因素的改变,如瓣膜硬度增加导致的异常应力分布,可以被瓣膜细胞感知并转化为生化信号,从而影响细胞行为和疾病进展。异常的剪切应力模式可诱导内皮细胞表达促炎因子和黏附分子,促进单核细胞黏附并转化为巨噬细胞,释放更多炎症介质,形成恶性循环^[18]。

Dayawansa 等^[19]也深入探讨了机械应力调控在 CAVD 的发生与发展的驱动作用。异常剪切应力可激活 Piezo1 通道;循环拉伸激活 RhoA/ROCK 通路;而基质硬度升高则促进 YAP/TAZ 核转位。这些机械敏感通路共同参与调控内皮-间充质转化和 VICs 的成骨性分化,从而加剧瓣膜钙化。此外, Zhong 等^[20]进一步揭示了机械信号转导与细胞代谢重编程之间的关键联系,他们发现异常剪切应力通过激活 VICs 中的 Piezo1 通道,引起钙内流并促使 YAP 核转位;活化的 YAP 进而上调谷氨酰胺酶 1 的表达,驱动谷氨酰胺分解代谢,产生的乙酰辅酶 A 促进成骨关键基因 Runx2 启动子区域的组蛋白 H3K27 乙酰化,最终加速 VICs 的成骨分化与瓣膜钙化进程。这些研究提示靶向机械感应通路可为 CAVD 提供新的治疗方向。

2.5 其他新兴机制 除了上述核心机制外,近年来对 CAVD 发病机制的研究还拓展到多个新兴领域,为疾病的全面理解和新型治疗靶点的发现提供了更多可能性。

2.5.1 细胞衰老:瓣膜细胞的衰老在 CAVD 的进展中发挥着关键作用。 衰老细胞通过 DNA 损伤、端粒缩短及氧化应激等途径积累于瓣膜,并激活 p53/p21 与 p16/Rb 等核心信号通路进入衰老状态;这些衰老细胞分泌的衰老相关分泌表型,包括细胞因子与基质金属蛋白酶等可引发慢性炎症反应和 ECM 重塑,促进瓣膜组织的成骨分化,最终驱动瓣膜钙化^[21]。

2.5.2 表观遗传学修饰:表观遗传修饰通过多层次机制调控

CAVD 的基因表达。Han 等^[22]发现一种新型促钙化 PIWI 相互作用 RNA,命名为 AVCAPIR,在主动脉瓣钙化过程中显著上调。AVCAPIR 通过直接结合脂肪量和肥胖相关蛋白,阻断其 N6-甲基腺苷去甲基化酶活性,从而增强 CD36 mRNA 的稳定性,进而稳定促钙化蛋白-前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9),最终加速瓣膜钙化进程。除 RNA 修饰外, DNA 与组蛋白层面的表观遗传改变同样深刻影响着 CAVD 的进程。Garoffolo 等^[23]发现 CAVD 中 VICs 呈现整体 DNA 甲基化升高及组蛋白 H3/H4 乙酰化水平下降,这些改变伴随 Notch1 信号通路的下调,并促进钙化进程;而使用组蛋白乙酰化激活剂 SPV106 可重塑染色质开放性,逆转 Notch1 表达抑制,显著减轻瓣膜钙化,以上这些研究共同揭示了靶向表观遗传修饰干预 CAVD 的潜在治疗价值。

2.5.3 自噬失衡:自噬失衡在 CAVD 进展中发挥关键调控作用。 Fan 等^[24]指出,在 CAVD 中, VICs 自噬流下降会促进其成骨分化与钙化;这一过程与炎症反应的放大有关,并且自噬功能的受损可导致 BMP2 等促钙化因子表达上调,从而加速瓣膜钙化进程。Liu 等^[25]进一步证实, RNA 结合蛋白 Sam68 过度表达可通过激活信号转导和转录激活因子 3, 阻遏自噬体与溶酶体的有效融合,并借助 mCherry-GFP-LC3 双荧光研究证实自噬流在降解阶段受阻,这一过程进而上调 Runx2 与 ALP 的活性表达;研究还表明,应用雷帕霉素恢复自噬通量可显著减少钙化结节的形成。该研究不仅证实了自噬失衡导致钙化加重的因果链,也表明恢复自噬通量可作为干预 CAVD 的可行策略。

2.5.4 肠道微生物群:肠道微生物群在心血管疾病中的调控作用日益受到关注^[26] 其与 CAVD 发病机制的联系也逐渐显露。Wang 等^[27]发现,不易钙化小鼠的微生物群能显著减轻高脂饮食诱导的 CAVD 模型小鼠的钙化程度,同时,粪杆菌丰度的降低与钙化严重程度显著相关。更重要的是,他们发现该菌衍生的丁酸作为一种关键的抗钙化代谢物,通过在甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) K263 位点竞争性促进丁酰化、抑制乳酸化,从而有效对抗糖酵解驱动的钙化过程。这些成果揭示了肠道微生物-代谢物-糖酵解轴在 CAVD 中的新机制,为靶向肠道微生物群的治疗提供了前景。

3 CAVD 目前的治疗方案

3.1 介入与手术治疗 对于症状性重度钙化性主动脉瓣狭窄患者,瓣膜置换术是目前唯一有效的治疗方法。近年来,经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR) 的快速发展,为不适合传统外科手术的高危患者提供了新的选择。但是 Barbanti 等^[28]揭示了二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV) 的解剖复杂性是 TAVR 面临瓣周漏、植入不稳定等挑战的主要原因。尽管影像学介入手段的进步促使 TAVR 在 BAV 中应用增多,但目前外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR) 仍更常见,这主要是由于既往大型随机对照试验多将 BAV 患者排除在外,导致支持 TAVR 在该特殊人群中使用的现有证据仍显不足。

尽管主动脉瓣置换术是 CAVD 唯一有效的治疗方法,但其

并未干预钙化病理机制,且心律失常、出血及感染等术后并发症频发,同时存在瓣膜耐用性有限、需要终身抗凝等问题,还面临着再次手术的风险,尤其是对于年轻患者^[29]。因此亟须药物靶向干预治疗策略的突破。

3.2 药物治疗进展

3.2.1 针对炎症通路的干预:炎症反应是 CAVD 的核心驱动因素之一,因此抗炎治疗策略备受关注。Choi 等^[30]发现,二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂 Evogliptin 能够通过减弱炎症反应、纤维化和钙化来抑制 CAVD;在内皮型一氧化氮合酶(endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)缺陷小鼠模型中,该药显著降低了瓣膜钙化程度与促炎因子表达;体外实验亦证实其能抑制人 VICs 的矿化及成骨与纤维化基因转录;在兔模型中,Evogliptin 也改善了跨主动脉峰值流速和平均压力梯度,同时抑制了纤维化、巨噬细胞浸润和钙化沉积。李欣欣等^[31]的研究证实,IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗能够通过阻断 IL-23/Th17 炎症通路延缓 CAVD 的进展;该药显著降低了小鼠模型的主动脉瓣峰值流速及血清 IL-6、IL-17、IL-23 等炎症因子水平,有效减轻了瓣膜的炎症反应、纤维化、成骨分化及钙化情况。以上研究结果表明 Evogliptin 及司库奇尤单抗在干预 CAVD 进程中具有多靶点调控潜力,为其进一步临床转化提供了实验依据。

3.2.2 针对信号通路的调节:目前,多个信号通路被认为是 CAVD 进展的关键调控机制,因此针对这些通路开发相应的调节剂也成为研究焦点。

Geng 等^[32]发现天然化合物 AlterbrassiceneA(ABA)能够通过直接结合 RelA 蛋白,抑制 NF- κ B 信号通路中 P65 亚基的磷酸化与核转位,从而下调 Runx2、BMP2 等成骨关键因子的表达,显著减轻 VICs 钙化;该研究进一步开发了血小板膜包覆的 ABA 纳米颗粒,在动物模型中证实其能有效缓解主动脉瓣钙化。这项研究为 CAVD 的预防提供了新的天然化合物候选。

李洪峰等^[33]探讨了三七总皂苷可通过抑制 JNK/c-Jun 信号通路干预 CAVD 的效应及机制,该发现为天然产物调节特定信号通路治疗 CAVD 提供了实验依据。

Rao 等^[34]发现酰基辅酶 A 水合酶 1(enoyl coenzyme A hydratase 1, ECH1)在 VICs 中高表达,而在钙化瓣膜中表达显著降低。实验表明, ECH1 过表达可明显减轻 ApoE^{-/-}小鼠的主动脉瓣钙化,而敲低 ECH1 则产生相反效果。机制层面, ECH1 通过抑制 Wnt5a/Ca²⁺信号通路,阻断 Runx2 与其下游基因启动子的结合,进而发挥抗钙化作用,提示 ECH1 可能是干预 CAVD 进程的潜在靶点。

3.2.3 针对脂质代谢的干预:脂质代谢紊乱是 CAVD 的重要危险因素。Yoon 等^[35]探讨了自分泌运动因子(autotaxin, ATX)抑制剂 BBT-877 在 CAVD 中的治疗潜力。研究发现, ATX 基因在钙化瓣膜中表达上调,并与脂质滞留及纤维钙化重塑相关。体外实验显示, BBT-877 可抑制人 VICs 的成骨分化、矿化及纤维化因子的表达;在动物模型中,该药显著减轻瓣膜钙化,并改善主动脉瓣口面积与平均跨瓣压差,表明其通过抗纤维化与抗钙化双重作用延缓 CAVD 进展。

3.2.4 骨代谢调节剂的尝试与局限性:由于瓣膜钙化与骨形成过程有相似之处,因此一些骨代谢调节剂曾被尝试用于 CAVD 治疗。然而, Pawade 等^[2]进行的一项双盲随机对照临床试验,系统评估了地舒单抗或阿仑膦酸钠对主动脉狭窄进展的影响。研究显示,尽管 2 种药物均能有效降低系统性骨转换标志物水平,但在 24 个月的治疗期内,均未能显著延缓主动脉瓣钙化的进展。这项研究表明,单纯抑制骨转换过程可能不足以有效阻遏 CAVD 的钙化进程,提示瓣膜组织中的病理性钙化机制在调控路径与结构特征方面,可能与骨骼钙化存在本质区别,未来干预策略需着眼于更具组织特异性的分子靶点。

3.2.5 中医药在 CAVD 防治中的潜力:白宇等^[36]从炎症反应微环境角度系统探讨了化痰祛瘀类中药防治 CAVD 的作用机制与临床应用前景,该类中药通过多途径干预炎症反应微环境,对应中医理论中“痰瘀互结、痹阻心脉”的病理状态。化痰祛瘀类方剂可调节血脂、抑制炎症因子,其活性成分二氢杨梅素、白藜芦醇等则通过调控 KIT/IL-6、NF- κ B、SIRT1 等信号通路,抑制 VICs 成骨分化和钙结节形成,发挥抗炎、抗氧化及抗钙化作用。周天昊等^[37]根据 CAVD 发病机制和临床症状,认为其基本病因为本虚标实、虚实夹杂。因此,中医药治疗方法可分为复方与单体治疗;复方治疗如失笑散、化痰降浊汤、八珍汤等;中药单体治疗如王不留行黄酮苷、丹参酮 II A、黄连素等。同时,中医药对瓣膜置换术有辅助疗效,例如芪参益气滴丸预处理可减少心肌损伤,益气温阳利水方联合西药治疗可改善患者术后心悸、气短等症状,有利于提高患者存活年限。

4 总结与展望

CAVD 是最常见的心脏瓣膜疾病,除经典的炎症反应、脂质代谢紊乱、ECM 异常重塑等机制外,近年来研究发现细胞衰老、表观遗传调控及肠道微生物群紊乱等生物学过程也与 CAVD 的发生发展密切相关,但其具体所涉及的信号通路及相互作用仍有待深入研究。临床治疗中,外科瓣膜置换术仍是现阶段唯一有效的治疗手段。但是对于不能耐受手术的患者,治疗严重受限,因此积极探究药物治疗方案具有至关重要的临床意义。目前针对药物治疗的探索已向多维度深入,涵盖靶向炎症反应、调控信号通路、调节脂质代谢等多个方面,尽管部分药物在临床前模型中展现出良好疗效,但其临床试验结果仍需进一步验证。此外,传统中医药在 CAVD 的防治中也展现出其独特潜力,但目前现有研究仍偏重体外实验和小样本临床试验,未来需开展大样本多中心研究,明确药理机制与临床疗效,发挥中医药防治复杂疾病的优势。

参考文献

- [1] 刘再强,李秋焯,王志坚.细胞微环境在钙化性主动脉瓣疾病中的作用[J].西部医学,2025,37(3):313-320. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.001.
- [2] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708.
- [3] 林湘杰,曾庆春.先天性免疫在钙化性主动脉瓣疾病中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2024,32(6):461-465. DOI: 10.20039/j.

- cnki.1007-3949.2024.06.001.
- [4] Wang BQ , Mei ZY , Yang H , et al. Global , regional , and national burden of nonrheumatic calcific aortic valve disease based on GBD study 2021 [J]. *Sci Rep* , 2025 , 15 (1) : 29464. DOI: 10.1038/s41598-025-14522-x.
- [5] 赵鹏辉 蔡嘉庚 蔡珠兰 等.钙化性主动脉瓣疾病的发病机制与抗钙化研究进展 [J/OL]. *中国医学前沿杂志: 电子版* , 2023 , 15 (9) : 54-60. DOI: 10.12037/YXQY.2023.09-08.
- [6] Issa N , Blot G , Candellier A , et al. Macrophages as key modulators of calcific aortic valve disease [J]. *Front Cardiovasc Med* , 2025 , 12: 1664067. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1664067.
- [7] Bouhamida E , Morciano G , Pedriali G , et al. The complex relationship between hypoxia signaling , mitochondrial dysfunction and inflammation in calcific aortic valve disease: Insights from the molecular mechanisms to therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci* , 2023 , 24(13) : 11105. DOI: 10.3390/ijms241311105.
- [8] Broeders W , Broekhoven VA , Yavuz CA , et al. Pro-inflammatory monocytes in patients with calcific aortic valve disease [J]. *Cardiovasc Res* , 2025 , 121(14) : 2131-2133. DOI: 10.1093/cvr/cvaf148.
- [9] Bian JH , Yuan CZ , Gu JX , et al. TREM2 modulates macrophage pyroptosis and inflammatory responses to ameliorate aortic valve calcification [J]. *Int Immunopharmacol* , 2025 , 149: 114161. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114161.
- [10] Di Vito A , Donato A , Presta I , et al. Extracellular matrix in calcific aortic valve disease: Architecture , dynamic and perspectives [J]. *Int J Mol Sci* , 2021 , 22(2) : 913. DOI: 10.3390/ijms22020913.
- [11] Zeng WR , Li J , Liu WW , et al. Immune cell dynamics in cardiac diseases: Insights from single-cell sequencing [J]. *J Cell Mol Med* , 2025 , 29(20) : e70846. DOI: 10.1111/jcmm.70846.
- [12] 卢俊权 农育新 魏学标 等.瓣膜内皮损伤致钙化性主动脉瓣疾病的分子机制 [J]. *国际心血管病杂志* , 2024 , 51 (4) : 212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.006.
- [13] Huang YM , Wang CL , Zhou TW , et al. Lumican promotes calcific aortic valve disease through H3 histone lactylation [J]. *Eur Heart J* , 2024 , 45 (37) : 3871-3885. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae407.
- [14] 段青松 胡厚祥.光蛋白聚糖在钙化性主动脉瓣疾病中的作用机制与潜在治疗靶点的研究进展 [J]. *心血管病学进展* , 2025 , 46 (4) : 346-350. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.014.
- [15] Tsimikas S. Potential causality and emerging medical therapies for lipoprotein(a) and its associated oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis [J]. *Circ Res* , 2019 , 124(3) : 405-415. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864.
- [16] 刘议铃 张冬颖.脂蛋白 a 与钙化性主动脉瓣疾病相关的研究进展 [J]. *现代医药卫生* , 2024 , 40(16) : 2826-2830 , 2836. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.027.
- [17] Greenberg HZE , Zhao G , Shah AM , et al. Role of oxidative stress in calcific aortic valve disease and its therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Res* , 2022 , 118(6) : 1433-1451. DOI: 10.1093/cvr/cvab142.
- [18] Driscoll K , Cruz AD , Butcher JT. Inflammatory and biomechanical drivers of endothelial-interstitial interactions in calcific aortic valve disease [J]. *Circ Res* , 2021 , 128 (9) : 1344-1370. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318011.
- [19] Dayawansa NH , Baratchi S , Peter K. Uncoupling the vicious cycle of mechanical stress and inflammation in calcific aortic valve disease [J]. *Front Cardiovasc Med* , 2022 , 9: 783543. DOI: 10.3389/fcvm.2022.783543.
- [20] Zhong G , Su S , Li J , et al. Activation of Piezo1 promotes osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cell through YAP-dependent glutaminolysis [J]. *Sci Adv* , 2023 , 9(22) : eadg0478. DOI: 10.1126/sciadv.adg0478.
- [21] Kumar M , Yan P , Kuchel GA , et al. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: Therapeutic implications: JACC family series [J]. *JACC Basic Transl Sci* , 2024 , 9(4) : 522-534. DOI: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.
- [22] Han D , Zhou TW , Li LF , et al. AVCAPIR: A novel procalcific PIWI-interacting RNA in calcific aortic valve disease [J]. *Circulation* , 2024 , 149 (20) : 1578-1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065213.
- [23] Garofollo G , Ferrari S , De Martino S , et al. Reversion of aortic valve cells calcification by activation of Notch signalling via histone acetylation induction [J]. *Signal Transduct Target Ther* , 2025 , 10(1) : 311. DOI: 10.1038/s41392-025-02411-8.
- [24] Fan YL , Shao JK , Wei SX , et al. Self-eating and heart: The emerging roles of autophagy in calcific aortic valve disease [J]. *Aging Dis* , 2021 , 12(5) : 1287-1303. DOI: 10.14336/AD.2021.0101.
- [25] Liu X , Zheng Q , Wang K , et al. Sam68 promotes osteogenic differentiation of aortic valvular interstitial cells by TNF- α /STAT3/autophagy axis [J]. *J Cell Commun Signal* , 2023 , 17(3) : 863-879. DOI: 10.1007/s12079-023-00733-2.
- [26] 肖佳璇 刘旺华.肠道菌群在心脑血管疾病中的作用研究进展 [J]. *疑难病杂志* , 2022 , 21(12) : 1325-1327 , 1332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.021.
- [27] Wang CL , Liu ZT , Zhou TW , et al. Gut microbiota-derived butyric acid regulates calcific aortic valve disease pathogenesis by modulating GAPDH lactylation and butyrylation [J]. *Imeta* , 2025 , 4(4) : e70048. DOI: 10.1002/imt2.70048.
- [28] Barbanti M , Costa G , Windecker S , et al. Bicuspid aortic valve disease: Advancements and challenges of transcatheter aortic valve implantation [J]. *Eur Heart J* , 2025 , 46 (28) : 2760-2775. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf307.
- [29] Blaser MC , Back M , Lüscher TF , et al. Calcific aortic stenosis: Omics-based target discovery and therapy development [J]. *Eur Heart J* , 2025 , 46(7) : 620-634. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae829.
- [30] Choi B , Kim EY , Kim JE , et al. Evogliptin suppresses calcific aortic valve disease by attenuating inflammation , fibrosis , and calcification [J]. *Cells* , 2021 , 10(1) : 57. DOI: 10.3390/cells10010057.
- [31] 李欣欣 张宁 冯光玲 等.基于 IL-23/Th17 炎症通路探讨司库奇尤单抗对钙化性主动脉瓣膜病的影响及作用机制 [J]. *中国比较医学杂志* , 2024 , 34 (8) : 78-86. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.009.
- [32] Geng BC , Chen X , Chi JY , et al. Platelet membrane-coated altherbrassicene A nanoparticle inhibits calcification of the aortic valve by suppressing phosphorylation P65 NF- κ B [J]. *Theranostics* , 2023 , 13 (11) : 3781-3793. DOI: 10.7150/thno.85323. (下转 507 页)

- alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination , aggravating the development of septic lung injury [J]. *J Inflamm Res* , 2023 , 16: 861-877. DOI: 10. 2147/ JIR.S366436.
- [54] Gupta A , Singh K , Fatima S , et al. Neutrophil extracellular traps promote NLRP3 inflammasome activation and glomerular endothelial dysfunction in diabetic kidney disease [J]. *Nutrients* , 2022 , 14 (14) : 2965. DOI: 10.3390/nu14142965.
- [55] Wu X , You D , Pan M , et al. Knockout of the C3a receptor protects against renal ischemia reperfusion injury by reduction of NETs formation [J]. *Cell Mol Life Sci* , 2023 , 80 (11) : 322. DOI: 10.1007/ s00018-023-04967-6.
- [56] Zou Y , Dai J , Li J , et al. Role of the TGF- β /Smad signaling pathway in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease (Review) [J]. *Int J Mol Med* , 2025 , 56 (4) : 162. DOI: 10. 3892/ijmm.2025.5603.
- [57] Mousset A , Lecorgne E , Bourget I , et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation [J]. *Cancer Cell* , 2023 , 41 (4) : 757-775. e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.03.008.
- [58] Wang Y , Li Y , Chen Z , et al. GSDMD-dependent neutrophil extracellular traps promote macrophage-to-myofibroblast transition and renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Cell Death Dis* , 2022 , 13 (8) : 693. DOI: 10.1038/s41419-022-05138-4.
- [59] Zou Y , Chen X , Xiao J , et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice [J]. *Oncotarget* , 2018 , 9 (17) : 13276-13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
- [60] Cao W , Huang L , Yu H , et al. Calycosin extracted from astragali radix reduces NETs formation to improve renal fibrosis via TLR4/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol* , 2025 , 342: 119391. DOI: 10. 1016/j.jep.2025.119391.
- [61] Pieterse E , Rother N , Garsen M , et al. Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2017 , 37 (7) : 1371-1379. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 117.309002.
- [62] Wang H , Kim SJ , Lei Y , et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther* , 2024 , 9 (1) : 235. DOI: 10.1038/s41392-024-01933-x.
- [63] Fu Y , Wang W , Gong N , et al. Neutrophil and neutrophil extracellular traps in acute kidney injury: From mechanisms to treatments [J]. *Front Immunol* , 2025 , 16: 1688207. DOI: 10. 3389/fimmu. 2025.1688207.
- [64] Juha M , Molnár A , Jakus Z , et al. NETosis: An emerging therapeutic target in renal diseases [J]. *Front Immunol* , 2023 , 14: 1253667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1253667.
- [65] Santocki M , Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little [J]. *Cells* , 2020 , 9 (9) : 2079. DOI: 10.3390/cells9092079.
- [66] Pignataro G , Gemma S , Petrucci M , et al. Unraveling NETs in sepsis: From cellular mechanisms to clinical relevance [J]. *Int J Mol Sci* , 2025 , 26 (15) : 7464. DOI: 10.3390/ijms26157464.
- [67] Dinc R , Ardic N. Inhibition of neutrophil extracellular traps: A potential therapeutic strategy for hemorrhagic stroke [J]. *J Integr Neurosci* , 2025 , 24 (4) : 26357. DOI: 10.31083/JIN26357.
- [68] Dowey R , Cole J , Thompson AAR , et al. Enhanced neutrophil extracellular trap formation in COVID-19 is inhibited by the protein kinase C inhibitor ruboxistaurin [J]. *ERJ Open Res* , 2022 , 8 (2) : 00596-2021. DOI: 10.1183/23120541.00596-2021.
- [69] Antonelou M , Michaelsson E , Evans RDR , et al. Therapeutic myeloperoxidase inhibition attenuates neutrophil activation , ANCA-mediated endothelial damage , and crescentic GN [J]. *J Am Soc Nephrol* , 2020 , 31 (2) : 350-364. DOI: 10.1681/ASN.2019060618.
- [70] Jin Y , Wang Y , Ma X , et al. Identification of NET formation and the renoprotective effect of degraded NETs in lupus nephritis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* , 2024 , 327 (4) : F637-F654. DOI: 10.1152/ajprenal.00122.2024.
- [71] 赵红鱼 , 董秋梅 , 敖丽梅. 中性粒细胞胞外陷阱作为靶点治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *中国医药导报* , 2024 , 21 (23) : 39-43. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.23.07.

(收稿日期: 2026-01-08)

(上接 500 页)

- [33] 李洪峰 , 刘天娇 , 商祖诚 , 等. 三七总皂苷抑制 JNK/c-Jun 信号通路干预钙化性主动脉瓣疾病的效应及机制研究 [J]. *北京中医药大学学报* , 2024 , 47 (11) : 1550-1561. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2157.2024.11.010.
- [34] Rao CJ , Liu BQ , Qin HJ , et al. Enoyl coenzyme a hydratase 1 attenuates aortic valve calcification by suppressing Runx2 via Wnt5a/ Ca²⁺ pathway [J]. *J Cell Commun Signal* , 2024 , 18 (2) : e12038. DOI: 10.1002/ccs3.12038.
- [35] Yoon D , Choi B , Kim JE , et al. Autotaxin inhibition attenuates the aortic valve calcification by suppressing inflammation-driven fibrocalcific remodeling of valvular interstitial cells [J]. *BMC Med* , 2024 , 22 (1) : 122. DOI: 10.1186/s12916-024-03342-x.
- [36] 白宇 , 杜梦辉 , 高爱社 , 等. 基于炎症微环境探讨化痰祛瘀类中药防治主动脉瓣钙化 [J]. *中药新药与临床药理* , 2023 , 34 (6) : 855-861. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2023.06.019.
- [37] 周天昊 , 翟萌媛 , 牛媛媛 , 等. 中医药治疗钙化性主动脉瓣疾病研究进展 [J]. *河南中医* , 2022 , 42 (2) : 319-324. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2022.02.0069.

(收稿日期: 2026-02-02)