Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2024-0610

·医学与社会·

全球钙化性主动脉瓣疾病负担的性别和年龄别差异研究

邓湘宁[1]，隋鑫宇[1]，李　楠[2]，冯杰莉[1]，陈少敏[1]，徐昕晔[1]，唐熠达[1]，汪宇鹏[1]

1. 北京大学第三医院心血管内科 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室，北京 100191
2. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心，北京 100191

［摘　要］ **目的**：基于全球疾病负担（GBD）2021研究数据，分析1990—2021年全球钙化性主动脉瓣疾病（CAVD）负担的性别和年龄别差异。**方法**：从健康指标与评估研究所官方网站获取GBD 1990—2021年CAVD相关数据，分析患病率、死亡率、伤残损失生命年（YLD）和伤残调整生命年（DALY）等指标在不同性别和年龄组的分布特征及变化趋势。采用Joinpoint回归分析计算年变化百分比（APC）和平均年变化百分比（AAPC）。**结果**：2021年全球CAVD患者达1332万例，导致14.2万例死亡。年龄标化患病率男性（193.2/10万）高于女性（128.9/10万）。年龄分层分析显示，65~<85岁人群占CAVD患者的64.0%，85岁及以上超高龄者占16.1%。1990—2021年，男性和女性CAVD患病率均呈总体上升趋势，AAPC分别为0.72%和0.57%，男性增幅更大，且均在2000—2010年增长最快，此后增速放缓，2015—2021年转为下降。死亡率分析显示性别差异随年龄增长而改变：65岁以下患者中男性死亡率为女性的2.4倍，但在85岁及以上患者中出现逆转，女性死亡率（117.3/10万）超过男性（99.1/10万）。YLD率随年龄增长而上升，但幅度小于死亡率，且各年龄组中男性均高于女性。DALY率总体呈下降趋势，但在85岁及以上患者中呈上升趋势，且女性升幅更为显著。**结论**：CAVD疾病负担存在显著的性别和年龄别差异，老年群体尤其是超高龄女性的疾病负担需要特别关注，建议制订个性化的干预策略。

［关键词］ 钙化性主动脉瓣疾病；全球疾病负担；性别差异；年龄别差异
［中图分类号］ R542.5　　［文献标志码］ A

Sex and age distribution of global disease burden of calcific

收稿日期（Received）：2024-11-04　修改返回日期（Revised）：2024-12-16　接受日期（Accepted）：2024-12-31　网络预发表日期（Online）：2025-01-15
基金项目（Funding）：国家重点研发计划（2023YFC2414403）
第一作者（First author）：邓湘宁，主治医师，主要从事心血管影像及结构性心脏病相关研究；E-mail：sangengsai@163.com；ORCID：0009-0002-3035-6414
通信作者（Corresponding author）：汪宇鹏，主任医师，主要从事结构性心脏病及冠脉介入相关研究；E-mail：wangyp007@163.com；ORCID：0000-0003-1755-4897

aortic valve disease

DENG Xiangning[1], SUI Xinyu[1], LI Nan[2], FENG Jieli[1], CHEN Shaomin[1], XU Xinye[1], TANG Yida[1], WANG Yupeng[1] (*1. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, National Health Commission Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Beijing 100191, China; 2. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China*)
Corresponding author: WANG Yupeng, E-mail: wangyp007@163.com, ORCID: 0000-0003-1755-4897

[**Abstract**] **Objective**: To analyze sex and age distribution of global disease burden of calcific aortic valve disease (CAVD) from 1990 to 2021. **Methods**: CAVD data during 1990—2021 were obtained from the IHME website for Global Burden of Disease (GBD). The prevalence, mortality, years lived with disability (YLDs), and disability-adjusted life years (DALYs) were analyzed by gender and age groups. Joinpoint regression was used to calculate annual percentage change (APC) and average annual percentage change (AAPC). **Results**: In 2021, there were 13.32 million CAVD patients and 142 000 deaths caused by CAVD globally. Age-standardized prevalence was higher in males (193.2/10^5) than that in females (128.9/10^5). Patients in 65–<85 age group accounted for 64.0% of total cases, while those ≥85 years old accounted for 16.1%. From 1990 to 2021, prevalence increased in both sexes with an AAPC of 0.72% for males and 0.57% for females, respectively. Prevalence grew fastest from 2000 to 2010, slowed thereafter, and declined from 2015 to 2021. In <65 years old, the mortality of males was 2.4 times higher than that of females, while in ≥85 years old, mortality of females (117.3/10^5) exceeded that of males (99.1/10^5). YLD rates increased with age, and were higher in males for all age groups. DALY rates decreased overall but increased in ≥85 years old, with a greater increase in females. **Conclusions**: There are significant gender and age disparities in global disease burden of CAVD, with the elderly, especially super-elderly females deserving particular attention. It is recommended to develop personalized intervention strategies for these populations.

[**Key words**] Calcific aortic valve disease; Global burden of disease; Gender differences; Age-specific differences

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(1): 21-27.]

[**缩略语**] 钙化性主动脉瓣疾病(calcific aortic valve disease,CAVD);全球疾病负担(global burden of disease,GBD);健康指标与评估研究所(Institute for Health Metrics and Evaluation,IHME);伤残损失生命年(year lived with disability,YLD);伤残调整生命年(disability-adjusted life year,DALY);年变化百分比(annual percentage change,APC);平均年变化百分比(average annual percentage change,AAPC);不确定性区间(uncertainty interval,UI)

CAVD是一种主动脉瓣退行性、进展性疾病,其特征为瓣叶和瓣环的钙化结节聚集、增厚和粘连,最终导致瓣膜狭窄和/或关闭不全[1]。CAVD不仅严重影响患者的生活质量,还可能导致心力衰竭、恶性心律失常、猝死等危及生命的并发症[2]。由于缺乏有效的治疗药物,目前治疗

CAVD唯一可行的方案是主动脉瓣置换术。随着全球人口数量增长和老龄化进程加重，CAVD的疾病负担逐年上升，已超过风湿性瓣膜病，成为发达国家主动脉瓣置换术的首要原因[3]。越来越多的研究表明，CAVD的患病、进展和预后与性别及年龄相关：其中男性发病率更高，发病年龄更早；CAVD患病率随年龄增长而增加，老年患者病情进展更快、合并症更多、手术风险更高、预后更差，特别是在超高龄（≥85岁）人群中，治疗决策更为复杂，医疗资源消耗更大[4-5]。随着全球人口老龄化加速，预计到2050年，65岁以上人口比例将达到16%，多个国家将进入超老龄社会，这必将导致CAVD患病人数显著增加，给医疗卫生系统带来巨大挑战[5]。深入分析CAVD在不同性别和年龄人群中的差异性表现，有助于理解其发病机制和临床特征，对制订精准化的预防和治疗策略具有重要的指导意义。

本研究旨在利用GBD 2021的研究数据，系统分析1990—2021年全球CAVD的疾病负担，重点关注老年及超高龄人群中的性别差异和年龄分层特征，以期为理解CAVD的流行规律、制订更有针对性的预防和治疗策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于GBD数据库（https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/）获取了1990—2021年全球CAVD患者的信息。GBD研究是由华盛顿大学IHME主导的全球最大规模的流行病学研究，涵盖了204个国家和地区疾病和伤害的患病率、死亡率、YLD和DALY等数据。

1.2 研究指标

多维度分析疾病的频率（患病率）、严重程度（死亡率和YLD）和总体影响（DALY）相关指标，主要包括：①年龄标化患病率：每10万人中患有CAVD的人数，即∑（年龄别患病率×标准人口年龄别比例）/∑标准人口年龄别比例×100 000；②年龄标化死亡率：每10万人中因CAVD死亡的人数，即∑（年龄别死亡率×标准人口年龄别比例）/∑标准人口年龄别比例×100 000；③YLD：反映疾病导致的残疾程度，YLD=患病人数×残疾权重×平均病程，残疾权重反映疾病严重程度，其数值介于0~1之间，0表示完全健康，1表示相当于死亡；④DALY：反映疾病导致的过早死亡和残疾的综合指标，DALY=实际死亡年龄－预期寿命+YLD。

1.3 统计学方法

数据分析使用R4.4.1软件。分别获取1990和2021年CAVD各研究指标的年龄标化率，并按性别和年龄组进行分层；分析1990—2021年各研究指标的变化趋势，计算相对变化百分比。使用Joinpoint 4.9.1.0软件分析1990—2021年CAVD疾病负担指标的变化趋势。该方法通过对数线性回归模型识别趋势变化点（joinpoint），计算APC和AAPC。每个joinpoint代表一个统计学显著的趋势变化。在模型设置中，最小时间间隔设为2年，最大连接点数采用软件默认值，显著性水平设为0.05。对于每个时间段，计算APC及其95%*UI*；对于整个观察期，计算AAPC及其95%*UI*。APC显著性检验采用置换检验（Permutation Test）。所有分析均分性别进行，同时对65岁及以上老年人群进行分层分析。APC和AAPC值的正负表示上升或下降趋势，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2021年全球CAVD总体疾病负担

2021年，全球范围内CAVD共1332万病例，年龄标化患病率男性为193.2/10万（95%*UI*：166.6/10万~220.4/10万），女性为128.9/10万（95%*UI*：110.1/10万~147.6/10万），男性患病率整体上高于女性。年龄分层分析结果显示，65~<85岁人群占总患病人数的64.0%，85岁及以上超高龄组占16.1%，见图1。值得关注的是，85岁及以上的女性CAVD患者占该性别总患者数的21.1%，显著高于男性的12.0%，提示随着年龄增长，CAVD患病率的性别差异从整体男性占优过渡至高龄女性比例逐渐升高的特征。

2021年，全球范围内CAVD共造成14.2万例死亡，总体上男性的死亡率略高于女性，且显示明显的年龄相关性别差异：65岁以下患者中男性死亡率为女性的2.4倍，但在85岁及以上患者中出现逆转，女性死亡率（117.3/10万）超过男性（99.1/10万）。YLD率随年龄增长而上升，但增幅小于死亡率，且在各年龄组中男性均高于女性；DALY率的性别和年龄分布特征与死亡率相似。见图1。上述结果提示，CAVD造成的健康损失

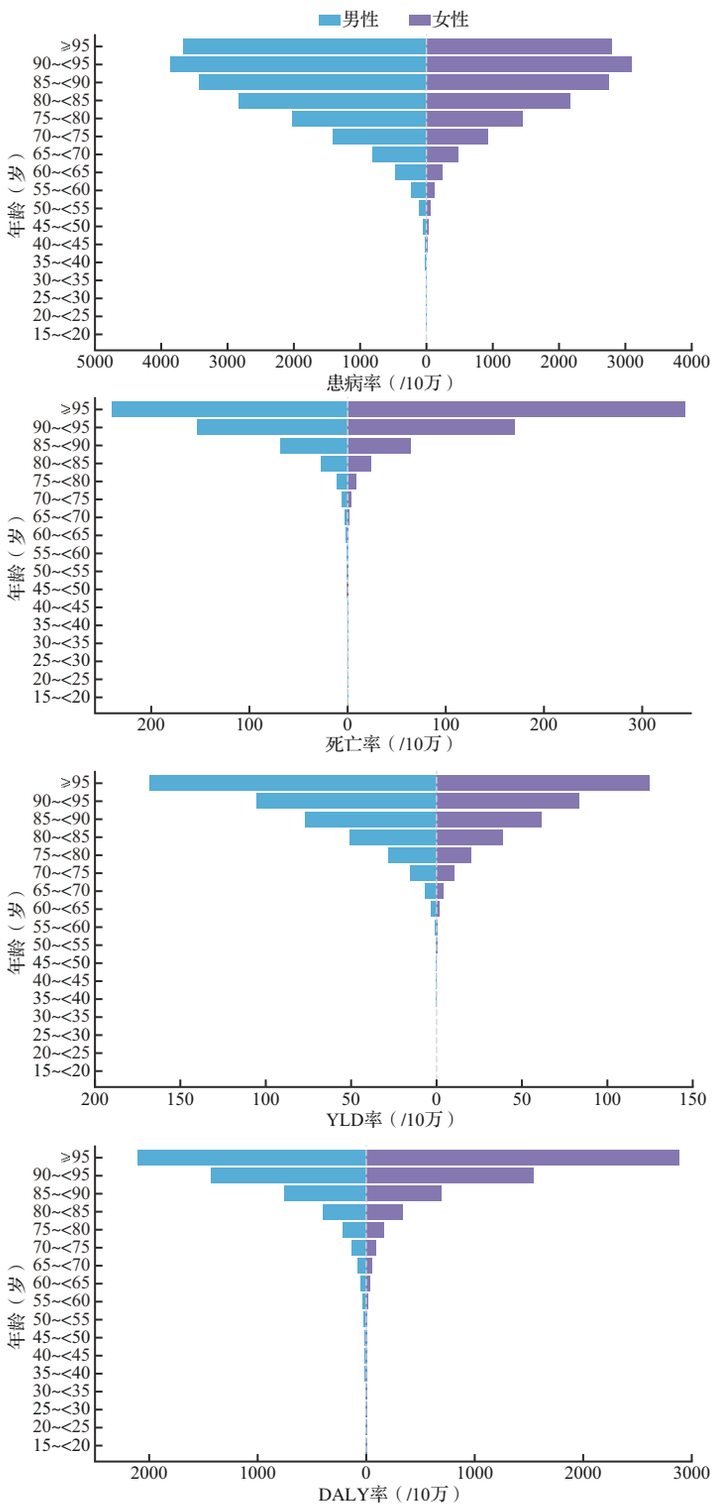
在性别差异上具有显著的年龄依赖性,从年轻时期的男性为主到高龄期的女性为主。

2.2　1990—2021年全球CAVD疾病负担变化趋势

1990—2021年,全球CAVD患者人数显著增加,2021年女性和男性患者人数较1990年分别增长了约1.9倍和1.7倍。Joinpoint分析显示各指标呈现不同的变化模式:患病率男女性均呈总体上升趋势(AAPC:男性0.72%,女性0.57%),2000—2010年增长最快(APC:男性1.76%,女性1.58%),而后增速放缓,2015—2021年转为下降(APC:男性−0.54%,女性−0.59%);死亡率呈波动式变化,2015年后显著下降,女性降幅更大(APC:男性−1.40%,女性−2.10%);YLD率变化趋势与患病率相似;DALY率总体呈下降趋势,且2015年后女性降幅更显著(APC:男性−1.11%,女性−1.73%)。见图2和附表1。结果提示,1990—2021年CAVD疾病负担从增长转向改善,且改善效果在女性人群中更为显著。

2.3　1990—2021年全球65岁及以上CAVD患者疾病负担变化趋势

老年CAVD患者的疾病负担呈现明显的年龄梯度差异。Joinpoint分析显示,患病率在所有年龄组均呈总体上升趋势,其中85岁及以上组增幅最大(AAPC:男性1.17%,女性0.90%),75~<85岁和65~<75岁组增幅相对较小且近年呈下降趋势。死亡率方面,85岁及以上组整体上升(AAPC:男性1.00%,女性0.90%),而75~<85岁组(AAPC:男性−0.73%,女性−1.10%)和65~<75岁组(AAPC:男性−1.24%,女性−1.30%)均呈下降趋势。与患病率相似,YLD率在各年龄组均呈上升趋势。与死亡率相似,DALY率在65~<75岁和75~<85岁组呈下降趋势,而超高龄组(≥85岁)则呈上升趋势。见图3和附表2。上述结果提示,CAVD疾病负担呈



YLD:伤残损失生命年;DALY:伤残调整生命年.

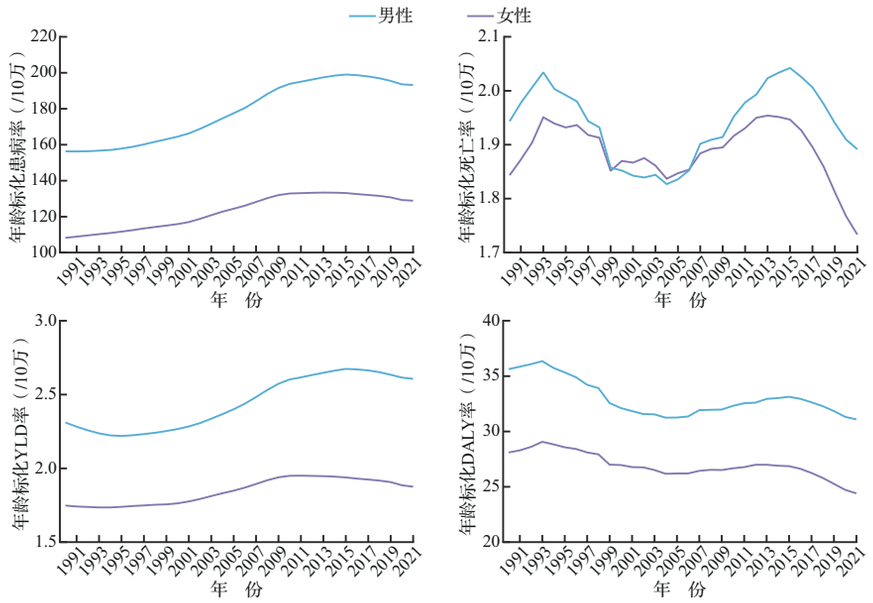
图1　2021年全球男性和女性不同年龄段钙化性主动脉瓣疾病患者的疾病负担情况

Figure 1　Global burden of calcific aortic valve disease in 2021 by sex and age

现鲜明的年龄分层特征，在85岁以下老年人群中呈现改善趋势，而在85岁及以上超高龄人群中则持续加重。

3 讨 论

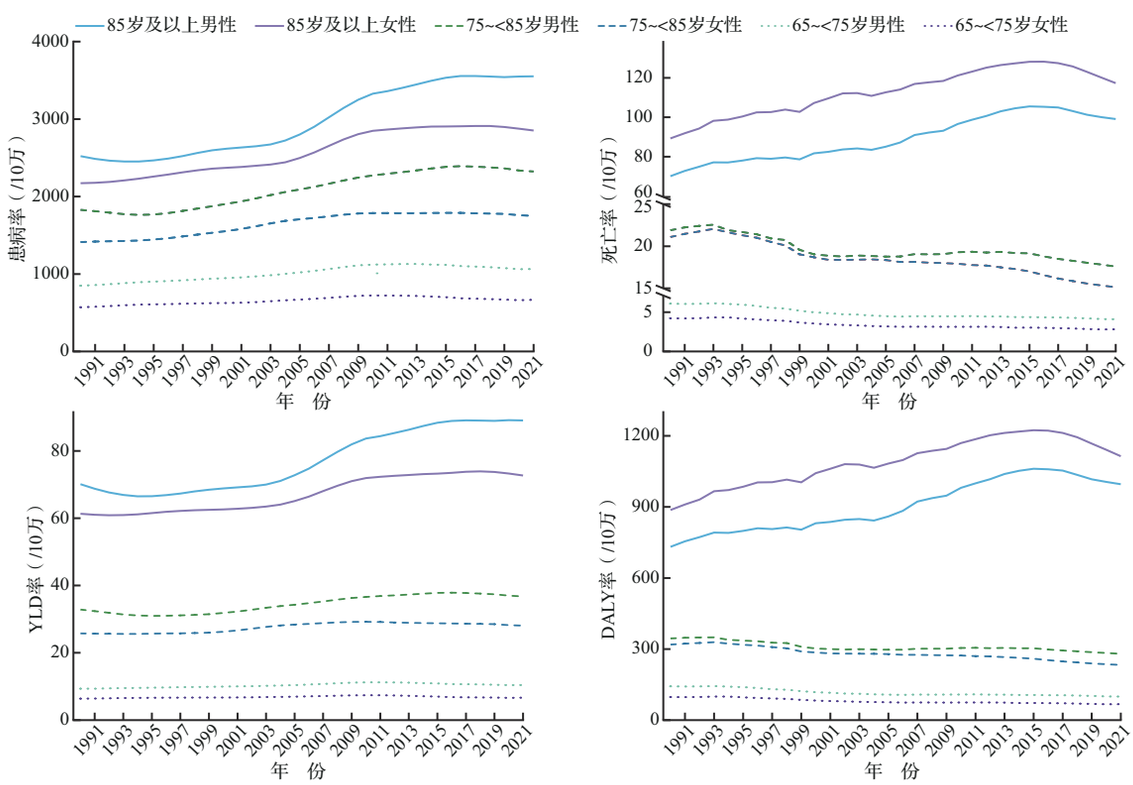
本研究基于GBD 2021数据，系统评估了1990—2021年CAVD疾病负担的性别和年龄别差异，结果呈现出复杂的变化模式：患病率总体上升，男性整体水平和增幅均高于女性，但近年增速放缓，反映了预防和诊断技术的进步；死亡率和DALY率下降趋势表明CAVD的治疗和管理水平有所提高，可能与经导管主动脉瓣置换术等介入技术的发展有



YLD：伤残损失生命年；DALY：伤残调整生命年.

图2 1990—2021年全球钙化性主动脉瓣疾病疾病负担指标的性别差异时间变化趋势

Figure 2 Trends in global burden of calcific aortic valve disease by sex during 1990 and 2021



YLD：伤残损失生命年；DALY：伤残调整生命年.

图3 1990—2021年全球65岁及以上老年钙化性主动脉瓣疾病患者不同性别和年龄段的疾病负担变化趋势

Figure 3 Trends in global burden of calcific aortic valve disease among 65 years of age and older patients by sex and age during 1990 and 2021

关;YLD率小幅上升,表明生存患者的疾病负担增加,面临长期管理挑战。85岁及以上超高龄人群特别是女性疾病负担最重且增长最快,死亡率和DALY率呈上升趋势。这些差异揭示了当前策略的局限性,突显了针对特定人群制订个性化干预策略的重要性。

本文资料显示,CAVD患病率和YLD率存在显著的性别差异,男性整体高于女性。这可能源于性激素水平、心血管危险因素暴露和钙代谢的差异[6-7]。男性CAVD患者瓣膜钙化程度更高,炎症反应更强,而女性患者瓣膜纤维化更重[8]。这种性别差异随年龄增长而缩小,提示CAVD的机制和风险因素在不同年龄段可能有所不同。

另一重要发现是CAVD死亡率和DALY率存在显著的年龄相关性别差异。在85岁及以上超高龄群体中,观察到死亡率的性别差异逆转——女性死亡率超过男性,且呈明显上升趋势。女性CAVD患者往往发病年龄更大,体重指数更低,虚弱程度更高,并发其他瓣膜疾病的比例更大[6-7],症状更严重,且因症状不典型易被误诊或漏诊。此外,女性患者更易出现高血压、舒张功能障碍、肾功能下降和贫血等合并症[7]。解剖特征上,女性患者主动脉根部和左心室腔较小,更易出现"低流速低压差主动脉瓣狭窄"[8]。这些因素影响了诊断和严重程度分级的及时性和准确性。有研究表明,即使调整临床和社会经济因素后,女性接受主动脉瓣置换术的可能性仍比男性低20%[9-10],这种治疗获取差异可能部分解释了高龄女性死亡率更高的现象。同时,女性患者尤其是高龄女性在接受主动脉瓣置换术后死亡率和不良预后风险显著高于男性[11],可能由上述临床、结构特征和多合并症等因素综合导致,这种差异在开胸主动脉瓣置换术后尤为明显。一些研究甚至将女性性别本身确定为开胸主动脉瓣置换术后死亡率高的独立预测因子[11-12]。经导管主动脉瓣置换术在一定程度上缓解了这种性别差异,有助于改善女性患者的中长期存活率,可能是改善高龄、超高龄女性CAVD患者预后的一个重要选择,但仍面临较高的出血和手术并发症风险[13-14]。

基于上述发现,建议针对高龄、超高龄女性CAVD患者制订个体化诊疗策略,包括提高对非典型症状的认识,开展性别特异性早期诊断研究,加强对超高龄女性患者的早期筛查和转诊,积极开展并优化经导管主动脉瓣置换术,提高高龄女性手术率并减少并发症风险。未来需要更多前瞻性研究验证上述结果,并开发更有效的性别特异性干预策略。

本研究存在以下局限:首先,GBD数据库可能存在部分地区数据质量欠佳的问题;其次,本研究未能获取患者的具体临床特征和治疗信息,限制了对性别差异形成机制的深入分析;第三,未评估社会经济因素对CAVD疾病负担的影响。

综上,本研究全面描绘了1990—2021年全球CAVD疾病负担的现状和趋势,揭示了多个关键发现:尽管整体疾病负担呈下降趋势,但85岁及以上人群的疾病负担最重、持续增长,且女性超过男性;超高龄女性CAVD患者面临诊断延迟、治疗机会减少和术后预后较差等独特挑战。这些发现强调了针对高龄和女性CAVD患者制订个体化诊疗策略的迫切需求,包括优化诊断标准、加强早期筛查和改进手术策略,特别是经导管主动脉瓣置换术技术发展。未来研究应聚焦于阐明这些差异的潜在机制,为精准医疗提供科学依据,为改善CAVD患者的预后和生活质量提供新的视角,也为应对人口老龄化带来的心血管健康挑战提供重要思路。

本文附表见电子版。

志谢 研究得到国家重点研发计划(2023YFC2414403)支持

Acknowledgements This work was supported by the National Key R&D Program of China (2023YFC2414403)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] LINDMAN B R, CLAVEL M A, MATHIEU P, et al. Calcific aortic stenosis[J]. **Nat Rev Dis Primers**, 2016, 2: 16006.

[2] Writing Committee Members, OTTO C M, NISHIMURA R A, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J/OL]. **J Am Coll Cardiol**, 2021, 77(4): e25-e197.

[3] TOYOFUKU M, TANIGUCHI T, MORIMOTO T, et al. Sex differences in severe aortic stenosis——clinical presentation and mortality[J]. **Circ J**, 2017, 81(8): 1213-1221.

[4] ELTCHANINOFF H, BONAROS N, PRENDERGAST B, et al. Rationale and design of a prospective, randomized, controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of transcatheter heart valve replacement in female patients with severe symptomatic aortic stenosis requiring aortic valve intervention (Randomized researcH in womEn all comers wIth Aortic stenosis [RHEIA] trial)[J]. **Am Heart J**, 2020, 228: 27-35.

[5] LINDE L, CARTER-STORCH R, CHRISTENSEN N L, et al. Sex differences in aortic valve calcification in severe aortic valve stenosis: association between computer tomography assessed calcification and valvular calcium concentrations[J]. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 2021, 22(5): 581-588.

[6] WILLIAMS M, KODALI S K, HAHN R T, et al. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve)[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2014, 63(15): 1522-1528.

[7] BIENJONETTI-BOUDREAU D, FLEURY M A, VOISINE M, et al. Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients[J]. **Eur Heart J**, 2021, 42 (27): 2683-2691.

[8] HACHICHA Z, DUMESNIL J G, BOGATY P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival[J]. **Circulation**, 2007, 115(22): 2856-2864.

[9] AGUADO B A, WALKER C J, GRIM J C, et al. Genes that escape X chromosome inactivation modulate sex differences in valve myofibroblasts[J]. **Circulation**, 2022, 145(7): 513-530.

[10] TRIBOUILLOY C, BOHBOT Y, RUSINARU D, et al. Excess mortality and undertreatment of women with severe aortic stenosis[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2021, 10(1): e018816.

[11] CHAKER Z, BADHWAR V, ALQAHTANI F, et al. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2017, 6(9): e006370.

[12] CHO L, KIBBE M R, BAKAEEN F, et al. Cardiac surgery in women in the current era: what are the gaps in care?[J]. **Circulation**, 2021, 144(14): 1172-1185.

[13] 余昌杰, 刘先宝. 经导管主动脉瓣置换术后并发症及预后性别差异的研究进展[J]. **心电与循环**, 2023, 42(2): 193-197, 201.
YU Changjie, LIU Xianbao. Advances in the study of gender differences in complications and prognosis after transcatheter aortic valve replacement[J]. **Journal of Electrocardiology and Circulation**, 2023, 42(2): 193-197, 201. (in Chinese)

[14] PIBAROT P, WEISSMAN N J, STEWART W J, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort: a analysis[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2014, 64(13): 1323-1334.

[本文编辑 余 方 沈 敏]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

临床试验需要注册

临床试验指任何前瞻性地将人类参与者或人类群体分配到一种或多种与健康相关的干预措施以评估对健康结果影响的研究。健康相关干预措施包括用于改变生物医学或健康相关结局的任何干预措施(例如药物、外科手术、设备、行为治疗、饮食干预和护理过程改变)。健康结果包括在患者或参与者中获得的任何生物医学或健康相关指标,包括药代动力学指标和不良事件。临床试验论文本刊均要求临床试验注册,临床观察性研究鼓励注册。