

冠状动脉钙化研究进展

刘强 综述 杨小梅 韩乾国 审校

(成都市第五人民医院心内科, 四川 成都 611130)

Progress in Clinical Application of Coronary Artery Calcification

LIU Qiang, YANG Xiaomei, HAN Qianguo

(Department of Cardiology, The Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 611130, Sichuan, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0651-04

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.033

摘要: 冠心病是临床常见病、多发病, 冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的特征性病理表现之一, 并呈年龄依赖性。现就冠状动脉钙化的发生机制、相关危险因素、冠状动脉钙化的检测手段及冠状动脉钙化的临床意义等方面作论述。

关键词: 冠状动脉钙化; 血管内超声; 多排计算机体层摄影术; 经皮冠状动脉介入术

Abstract: Coronary heart disease is a common and frequently occurring disease. Coronary artery calcification is one of the characteristic pathological manifestations of coronary atherosclerosis, and is age-dependant. In this paper, the mechanism of coronary artery calcification, risk factors, coronary artery calcification detection and clinical significance of coronary artery calcification are discussed.

Key words: coronary artery calcification; intravenous ultrasound; multi-slice spiral computed tomography; percutaneous coronary intervention

冠状动脉钙化最初并未引起重视, 但越来越多的研究表明: 冠状动脉钙化在心血管危险分层、心血管事件及冠心病的预后预测方面具有重要价值, 同时冠状动脉钙化的存在与否及其位置、形态、严重程度等因素对冠心病的介入治疗有重要的参考价值^[1-2]。现就冠状动脉钙化的发生机制、相关危险因素、冠状动脉钙化的检测手段及冠状动脉钙化的临床意义做一综述。

1 冠状动脉钙化的发生机制

冠状动脉钙化只存在于动脉粥样硬化的血管壁中, 在正常血管壁中并未发现^[2]。传统观点认为冠状动脉钙化是动脉粥样硬化后期矿物质沉积于血管壁所致, 是一种被动的退行性病变。由于炎症细胞及炎症因子的损伤造成血管组织细胞死后胞浆内的相关蛋白发生变性, 暴露出可与磷酸盐结合的反应基团, 其与磷酸盐结合, 后者再结合钙离子形成不溶于水的磷酸钙, 在血管壁沉积下来形成钙化, 整个过程发生在病变的后期, 并且是被动的^[3]。也有报道认为脂质中的部分成分也可以结合钙造成钙盐的沉积^[4]。

随着研究的深入, 新近证据表明动脉粥样硬化早期即可发现血管钙化, 沉积的钙盐也不是磷酸盐, 而是羟磷灰钙 $[\text{Ca}_3\text{PO}_4 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2]$ ^[5]。最新研究证实许多主动的高度调节的过程控制着冠状动脉钙化, 诸如基质抑制蛋白的遗传变异、肿瘤坏死因子的多态性和炎症因子、糖蛋白、mRNA、谷氨酸羧基酶等, 倾向于将冠状动脉钙化视为一个有机的、在严密调控机制作用下进行的主动过程^[3-5]。尽管目前对冠状动脉钙化的发生机制研究众多, 但其确切机制尚未明确。

2 冠状动脉钙化的危险因素

冠状动脉钙化主要是血管内膜钙化, 研究发现其与多种危险因素相关。(1) 年龄: 在 20 岁时脂纹形成之后即可出现冠状动脉钙化, 血管钙化程度随年龄增长而增加, 并与中层硬化相关, 其呈依赖性^[6]。(2) 性别: 男性明显高于女性, 特别是在年龄 < 60 岁的人群中, 女性钙化的发生率为男性的一半^[6-7]。(3) 慢性肾脏病: 研究发现在慢性肾脏病患者中血管钙化更为普遍和严重, 终末期肾病患者较无终末期肾病患者冠状动脉钙化比例更高, 并且病变范围更广。在接受透析

的终末期肾病患者中,冠状动脉钙化的严重程度与无机物代谢紊乱及磷酸盐结合剂的使用高度相关,病死率与代谢紊乱的程度和血管钙化的范围有关^[8]。(4)糖尿病:糖尿病患者冠状动脉钙化发生率明显高于非糖尿病患者;在糖尿病患者中,冠状动脉钙化常与动脉粥样硬化并存,且广泛分布于冠状动脉小血管中^[9]。(5)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征:冠状动脉钙化患病率与睡眠暂停低通气指数程度独立相关,阻塞性睡眠呼吸暂停严重的患者其冠状动脉钙化发生率高且病变范围广^[10]。(6)高脂血症:同样也为其高危因素。他汀类药物调脂治疗使低密度脂蛋白胆固醇的水平降低可以减轻冠状动脉钙化的严重程度^[11-12]。(7)血压:收缩压、脉压与 CT 观察到的冠状动脉钙化呈正相关,舒张压与其呈负相关。收缩压、脉压差越高冠状动脉钙化概率越高,冠状动脉钙化越严重^[12]。(8)其他相关危险因素:包括种族、身体质量指数、踝臂指数及雌激素等^[13]。

3 冠状动脉钙化的检测方法

目前诊断冠状动脉钙化的方法有传统的冠状动脉造影及新近发展起来的血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、电子束计算机体层摄影术(electron beam computed tomography, EBCT)、多排计算机体层摄影术(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)^[14]。从最初只能进行定性分析且钙化识别的敏感性差逐步发展为对钙化的定性及定量均可做出评价,并且具有较高的敏感性及特异性。按照检测方法对受试者是否有创可将检测方法分为侵入性及非侵入性,它们各有利弊,下面对其分别介绍。

3.1 侵入性检测方法

3.1.1 冠状动脉造影

冠状动脉造影是在早期阶段研究冠状动脉钙化使用的较为简单的方法,根据早期的研究,在冠状动脉显著狭窄的患者中,接近 30% 的患者可发现冠状动脉钙化^[15]。其判断冠状动脉钙化的本质是 X 线透视,在造影检查注射造影剂之前,变换多种角度对冠状动脉进行透视,如发现密度增高影则视为钙化。目前多用来进行定性判断,易受分辨率不高等因素的干扰,其判断钙化的敏感性欠佳。故冠状动脉造影对轻~中度钙化病变的敏感度较差,对明显钙化病变的敏感度仅为中等^[14]。冠状动脉造影进行钙化判断的目的是对介入治疗策略提供参考,详见后面冠状动脉钙化临床意义部分。

3.1.2 IVUS

IVUS 能够对斑块进行定性、定量分析,被作为

“金标准”广泛应用于冠状动脉斑块性质的确定,对冠状动脉介入治疗具有较大的指导价值,受到心血管介入医师的信赖。IVUS 显示血管钙化表现为伴有声影的高回声像,对血管钙化的部位及程度也较冠状动脉造影敏感,可将钙化部位分成以下几类:(1)浅表性钙化:钙化分布在靠近病变的管腔与内膜交界侧,或距离管腔较近;(2)深层钙化:钙化分布在斑块的深层,靠近中层与外膜交界侧,或距离管壁外膜较近;(3)混合性钙化:管壁的浅表和深部均有钙化。虽然 IVUS 对冠状动脉斑块钙化程度和部位的评价更准确,能更好地指导治疗,具有不可替代的优势,但需与冠状动脉介入检查技术相结合且检测费用高、技术水平要求高造成其应用受限,目前多用于科学研究,尚未在临床上广泛应用^[16-17]。另外,IVUS 检测钙化斑块特有的部分容积效应可明显降低诊断特异性,增加假阳性诊断,尤其是如果出现广泛管状环行钙化,其线束硬化伪影及部分容积效应使管腔内情况无法观察。OCT 与 IVUS 类似,但较 IVUS 分辨率高,更能显示细微病变,达到 10~20 μm ,而 IVUS 分辨率为 100~200 μm ,缺点是易受到血液的衰减作用以及对组织的穿透能力有限(1~2 mm),且受限于费用及技术上的缺陷,尚未广泛应用于临床。在对钙化斑块的识别上,OCT 和 IVUS 均具有很高的准确性,但相比之下,IVUS 无论在敏感性还是特异性方面均略优于 OCT。但在对纤维斑块的识别上,OCT 无论是敏感性还是特异性均优于 IVUS^[14,16-17]。

3.2 非侵入性检测方法

近年来 MSCT 以其显著提高的时间和空间分辨率在心脏影像领域得以快速发展。MSCT 对冠状动脉病变定量诊断的价值是特异性和阴性预测值较好,而相应的敏感性和阳性预测值较低,主要原因是 MSCT 能使冠状动脉壁成像,冠状动脉壁各种斑块可反映冠状动脉粥样硬化病变的存在,但高密度伪影、线束硬化伪影及部分容积效应,常导致斑块局部管腔狭窄程度高估,导致假阳性的出现。大量比较 MSCT 冠状动脉造影和 IVUS 评估冠状动脉钙化斑块的研究日趋增多。但是,影响图像质量的因素主要有严重钙化、运动伪像和管腔低充盈。同时,MSCT 对斑块成分的定性诊断的准确性仍会受到心率、心率波动、呼吸、组织和空间分辨率及部分容积效应的影响,对窗宽窗位的设置也会影响观察,因此诊断的可重复性值得关注^[2,4,14,18]。

3.3 冠状动脉钙化积分

以 MSCT、IVUS、OCT 等为代表的各种影像学方法为冠状动脉钙化的主要定性定量检查手段,对冠状动脉钙化进行定性定量分析最常用的工具是冠状动脉

钙化积分,其经历了 Agatston 积分、体积积分和质量积分三个阶段,使得人们研究冠状动脉钙化有了相对可靠的检测指标^[18]。目前应用最多最广泛的指标是 Agatston 积分,其为研究冠状动脉钙化提供了一个很好的参数,目前已得到大家的广泛认可,但其结果易受扫描层厚等因素影响,在重复性变异性等方面有缺陷。体积积分解决了 Agatston 积分分层厚等方面的缺陷,重复性优于 Agatston 积分,但也有其不足,易高估病变程度。质量积分应运而生,其可重复性好,变异性小,不过后两种积分目前应用不多^[2,14,18]。

4 冠状动脉钙化的临床意义及应用

4.1 冠状动脉钙化与心血管危险分层

冠状动脉钙化与冠状动脉狭窄常并存,冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化显著的指标,特别在组织学标本中,广泛的钙化与显著的冠状动脉狭窄有关^[19-20]。Budoff 等^[21]的一项大样本、平均 6.8 年的长期随访研究发现,增加的冠状动脉钙化积分与全因死亡之间存在强烈的相关性,并指出随着钙化血管数增多,预后会更差。对冠状动脉猝死患者进行尸检及组织病理学,69% 的破裂斑块被证实存在钙化。许多大型临床试验表明冠状动脉钙化可作为传统心血管风险评估的有益补充,且冠状动脉钙化积分要优于传统危险因子如超敏 C 反应蛋白及颈动脉内膜中层厚度^[22]。EBCT 和 MSCT 检测到的冠状动脉钙化负荷与冠心病的严重程度相关并可准确预测将来心脏事件的发生,且冠状动脉钙化与粥样硬化斑块阳性相关,血管钙化可以增加心肌梗死、周围血管病变及造影术后死亡的危险,合理应用冠状动脉钙化进行心血管风险分层,可帮助临床医师识别那些可以从一级预防中获益的患者。

4.2 冠状动脉钙化对介入治疗的影响

冠状动脉钙化病变因坚硬钙化环的限制,普通非顺应性球囊往往难以有效预扩,即使高压球囊也难以成功,往往后扩效果也不好,经常膨胀不对称,增加球囊破裂、冠状动脉撕裂、血管夹层、支架通过困难、穿孔、支架膨胀不良和无复流等手术风险,增加冠状动脉介入操作的复杂性,是冠状动脉介入术中面临的难题之一^[23]。而支架释放后膨胀不全或呈椭圆形被公认为是经皮冠状动脉介入术后再狭窄、支架内血栓和靶病变再血管化的危险因素,可能会影响远期疗效。且严重冠状动脉钙化病变限制支架的充分扩张,在一定程度上,充分的预扩张降低了坚硬的钙化对支架释放的限制,但通过球囊扩张技术强硬追求管腔获得可能会增加手术并发症及院内心血管事件^[23-24]。2011 年美国 ACCF/AHA/SCAI 经皮冠状动脉介入治

疗指南明确推荐严重钙化病变可行冠状动脉斑块旋磨术预处理以改良血管条件(IIa 类),双导丝技术、切割球囊也可用来应对钙化病变,但目前冠状动脉钙化的介入治疗仍非常具有挑战性^[23-25]。

研究发现冠状动脉钙化病变经皮冠状动脉介入术后残余狭窄明显大于非钙化病变,后续研究进一步证实,冠状动脉浅表性钙化支架膨胀指数明显小于非浅表性钙化(即深在型钙化或混合型钙化),因为无论是在球囊扩张还是支架释放时,钙化表面至管腔之间的相对软的斑块部分似乎可认为是一个缓冲带,而浅表性钙化直接限制支架的展开,在钙化弧度相当的情况下,浅表性钙化更直接地影响了支架扩张^[24-25]。另外,研究证实随着冠状动脉钙化弧度的增加,最终的最小管腔直径减少,导致支架术后即刻获得直径也相应减少^[26]。技术上,弥漫性长钙化较局限冠状动脉钙化病变会进一步增加介入器械递送失败率和支架不充分扩张发生率,术前应充分评估手术难易度、获益及风险,应有充分的技术和策略应对准备^[23]。

4.3 冠状动脉钙化对斑块稳定性的影响

现有的资料表明,钙化对于斑块稳定性的影响尚存争议。Virmani 等^[27]描述有一种伴有钙化结节的特殊类型病变,该类型病变易于发生破裂,因为突入管腔的表浅钙化更接近管腔,钙化容积较小,是易损斑块的一种类型。Abedin 等^[28]研究认为小的钙化,尤其处于软、硬斑块组织交界部位可使斑块稳定性降低,而随粥样硬化斑块病变进展,钙化程度增加,分散的钙化斑块交界面逐渐扩大融合,斑块破裂风险反而降低。因此,早期的钙化特别是斑块内和斑块肩部的钙化极不稳定,但此期间若无不良事件发生,后续融合后形成的“晚期硬斑块”则相对稳定,故钙化对于斑块破裂存在双向性影响,但其具体影响机制有待进一步深入研究。

5 结语

冠状动脉钙化的形成是一个有机、复杂、主动和调控的过程,为动脉粥样硬化的表现形式之一,冠状动脉粥样硬化主要的病理特点为钙沉积现象。冠状动脉钙化病变可以通过 CT 冠状动脉造影、冠状动脉造影、IVUS 和 OCT 评估,无创的 CT 冠状动脉造影冠状动脉钙化积分已在多个研究中被证实是冠状动脉事件的预测因子。位于冠状动脉外膜或中膜的钙化病变对经皮冠状动脉介入术的操作影响较小,而内膜钙化病变对器械通过及支架膨胀会造成明显影响。与冠状动脉造影相比,IVUS 可获得清晰的血管壁结构和管腔平面图,对冠状动脉病变钙化程度和部位的评价更准确,能更好地指导治疗。但中膜钙化病变可能

被钙化的内膜遮挡致 IVUS 对中膜的评估不准确,故 OCT 可能对内膜环形钙化病变深部情况的评估可能更为准确。下一步针对冠状动脉钙化的研究需进一步明确哪些因素与其有关? 其具体机制是什么? 哪些与其斑块破裂或血栓形成有关? 冠状动脉钙化对冠状动脉介入治疗的近远期临床疗效有什么影响?

【参考文献】

- [1] Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, et al. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable—results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(42):2960-2971.
- [2] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification; pathogenesis and prognostic implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17):1703-1714.
- [3] Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(6):513-521.
- [4] Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(11):681-688.
- [5] Li JJ, Zhu CG, Yu B, et al. The role of inflammation in coronary artery calcification[J]. *Ageing Res Rev*, 2007, 6(4):263-270.
- [6] McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Circulation*, 2006, 113(1):30-37.
- [7] Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham Heart Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(9):1136-1141, 41 e1.
- [8] Efstratiadis G, Koskinas K, Pagourelas E. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder?[J]. *Hormones (Athens)*, 2007, 6(2):120-131.
- [9] Belovici MI, Pandeletti GL. Arterial media calcification in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008, 112(1):21-34.
- [10] Kim SH, Cho GY, Baik I, et al. Association of coronary artery calcification with obstructive sleep apnea and obesity in middle-aged men[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(8):575-582.
- [11] Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, et al. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1):289-295.
- [12] Musunuru K, Nasir K, Pandey S, et al. A synergistic relationship of elevated low-density lipoprotein cholesterol levels and systolic blood pressure with coronary artery calcification[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2):368-373.
- [13] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification; pathogenesis and prognostic implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17):1703-1714.
- [14] McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(20):1613-1622.
- [15] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1,155 lesions[J]. *Circulation*, 1995, 91(7):1959-1965.
- [16] 来晏,姚义安,罗裕,等. 冠心病患者靶病变钙化特征的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21(6):341-345.
- [17] 郭军,孙璐,陈韵岱,等. 光学相干断层成像与血管内超声评价冠状动脉斑块的病理对照研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4):302-306.
- [18] Arjmand Shabestari A. Coronary artery calcium score: a review[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15(12):e16616.
- [19] Diederichsen AC, Mahabadi AA, Gerke O, et al. Increased discordance between HeartScore and coronary artery calcification score after introduction of the new ESC prevention guidelines[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1):143-149.
- [20] Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1):185-197.
- [21] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(18):1860-1870.
- [22] Sharma RK, Sharma RK, Voelker DJ, et al. Cardiac risk stratification: role of the coronary calcium score[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 9(6):603-611.
- [23] 王伟民,霍勇,葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(2):69-73.
- [24] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):e44-122.
- [25] Rathore S, Matsuo H, Terashima M, et al. Rotational atherectomy for fibro-calcific coronary artery disease in drug eluting stent era: procedural outcomes and angiographic follow-up results[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(6):919-927.
- [26] Hur SH, Cho YK, Nam CW, et al. Comparison of long-term outcomes following sirolimus-eluting stent vs paclitaxel-eluting stent implantation in patients with long calcified coronary lesions[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(11):633-638.
- [27] Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque morphology in sudden coronary death[J]. *Cardiologia*, 1998, 109(3):267-271.
- [28] Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7):1161-1170.

收稿日期:2015-04-30