

- J Med, 2013, 126(8):693-700. e1.
- [18] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice—2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(3):305-368.
- [19] Galyfos GC, Kakisis I, Maltezos C, et al. Open versus endovascular treatment of subclavian artery atherosclerotic disease[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(1):269-279.
- [20] Morasch MD. Technique for subclavian to carotid transposition, tips, and tricks [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(1):251-254.
- [21] Law MM, Colburn MD, Moore WS, et al. Carotid-subclavian bypass for brachiocephalic occlusive disease. Choice of conduit and long-term follow-up [J]. *Stroke*, 1995, 26(9):1565.
- [22] Chang JB, Stein TA, Liu JP, et al. Long-term results with axillo-axillary bypass grafts for symptomatic subclavian artery insufficiency [J]. *J Vasc Surg*, 1997, 25(1):173.
- [23] de Vries JP, Jager LC, van den Berg JC, et al. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long-term results [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 41(1):19-23.
- [24] Henry M, Henry I, Polydorou A, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries [J]. *Int Angiol*, 2007, 26(4):324-340.
- [25] Samaniego EA, Katzen BT, Kreusch AS, et al. Endovascular treatment of proximal aortic arch lesions through a retrograde approach [J]. *Interv Neurol*, 2014, 3(1):41-47.
- [26] Gao F, Lo WJ, Sun X, et al. Selective use of transradial access for endovascular treatment of severe intracranial vertebrobasilar artery stenosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 134:116-121.
- [27] Hsu HL, Huang CM, Chen YY, et al. The Sandwich technique with body flushing wire to revascularize left subclavian artery in thoracic endovascular aortic repair [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 39:152-159.
- [28] Hass WK, Fields WS, North RR, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications [J]. *JAMA*, 1968, 203(11):961-968.
- [29] Aziz F, Gravett MH, Comerota AJ. Endovascular and open surgical treatment of brachiocephalic arteries [J]. *Ann Vasc Surg*, 2011, 25(4):569-581.
- [30] Goel PK, Moorthy N. Use of subclavian steal in treating chronic total subclavian artery occlusion [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2013, 21(5):599-601.
- [31] Bates MC, Broce M, Lavigne PS, et al. Subclavian artery stenting: factors influencing long-term outcome [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 61(1):5-11.
- [32] Werner M, Bräunlich S, Ulrich M, et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis [J]. *J Endovasc Ther*, 2010, 17(2):232-240.

收稿日期:2019-02-18

冠状动脉钙化的影像学评估及临床应用价值进展

张丽娟 熊峰

(成都市第三人民医院心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】 冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的重要标志, 准确评估冠状动脉钙化对预测心血管事件、临床诊治和改善预后有重要意义。现就冠状动脉钙化的影像学方法及临床应用价值做一综述。

【关键词】 冠状动脉钙化; 心血管不良事件; 影像学方法

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.031

Imaging Evaluation and Clinical Application of Coronary Artery Calcification

ZHANG Lijuan, XIONG Feng

(Chengdu Cardiovascular Research Institute, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Coronary artery calcification is an important symbol of coronary atherosclerosis. Accurate assessment of coronary artery calcification is of great significance to predict cardiovascular adverse events, clinical diagnosis and prognosis. In this paper, the imaging modalities and clinical application value of coronary artery calcification are reviewed.

【Key words】 Coronary artery calcification; Cardiovascular adverse events; Imaging modalities

基金项目: 四川省科技厅科研课题 (2018JY0385); 成都市科技局科研课题 (2018-YF05-00185-SN)

通讯作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com

冠状动脉钙化是一个复杂、有机和主动调控的过程,是冠状动脉粥样硬化的重要标志。冠状动脉钙化分布广泛,是预测心血管不良事件的独立危险因素,且随年龄增长而增加,在 40~49 岁人群中发病率为 50%,而 60~69 岁人群中发病率为 80%。应用影像学方法准确评估冠状动脉钙化范围及程度、斑块特征与性质,预测心血管不良事件的可能性,对临床诊治和改善预后有重要意义。现就冠状动脉钙化的影像学方法及临床应用价值做一综述。

1 侵入性影像学评估方法

1.1 冠状动脉造影

传统上冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)用于诊断和量化阻塞性狭窄的程度,其本质是通过 X 射线透视判断冠状动脉钙化,在造影剂注射前变换多种角度对冠状动脉进行透视,若发现密度增高影则视为钙化。CAG 通常将可视化的钙化分为三组:无或轻度、中度和重度。中度定义为在造影剂注射前仅在心脏跳动时发现密度增高影,而重度定义为在造影剂注射前心脏图像停顿时即发现密度增高影,通常会累及动脉管腔的两侧^[1]。CAG 对冠状动脉钙化病变的敏感性较低,但特异性很高。研究发现 CAG 评估钙化的敏感性和特异性分别为 40% 和 82%^[2]。虽然 CAG 一直是诊断冠状动脉粥样硬化性疾病的“金标准”,但其对冠状动脉钙化程度进行量化有一定局限性。CAG 仅能提供动脉管腔的二维轮廓图像,无法显示钙化较大且位于表面的冠状动脉管壁。然而,随着钙化的发展,病变将深入血管壁^[2]。

1.2 血管内超声

血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)即将装有高频超声换能器的导管置于冠状动脉腔内,进行横断面成像,分辨率为 100~200 μm 。因此,IVUS 比 CAG 能更实时、直接显示血管腔及管壁的形态结构,更广泛地观察钙化病变范围及程度,并通过检测钙化血管壁内的回声强度,了解各层结构的组织学特性,如鉴别钙化斑与非钙化粥样斑等。钙化斑块表现为伴有声影的强回声区,而无钙化的纤维斑块表现为无声影的强回声区。IVUS 是目前诊断冠状动脉钙化的金标准,对冠状动脉钙化病变具有极高的敏感性和特异性。根据钙化在 IVUS 图像上血管内壁的分布位置,可分为三种类型,即内膜钙化、基底膜钙化和混合钙化。根据钙化病变累及血管腔的范围,将钙化病变分为 I~IV 级:I 级为钙化范围 $<90^\circ$; II 级为钙化范围 $90^\circ\sim180^\circ$; III 级为钙化范围 $180^\circ\sim270^\circ$; IV 级为钙化范围 $>$

270° ^[3]。研究表明 IVUS 评估含有钙化的动脉粥样硬化病变的程度和预后,对指导抗动脉粥样硬化治疗有一定的临床意义^[4]。传统上认为,钙化斑块具有更稳定的表型。而近年来,IVUS 已被用于评估呈点状分布的更小、更不稳定的钙化斑块^[5],对此类钙化病变有较高的特异性。IVUS 还可检测结节性钙化,评估径向和纵向范围,但不能评估钙化的厚度^[6]。虽然 IVUS 对冠状动脉钙化的范围和程度评估更准确,能更好地指导治疗,但需与有创性检查冠状动脉介入技术相结合且检测费用昂贵,存在一定的并发症及风险。在一项应用 IVUS 检查人类冠状动脉外植体的体外研究中,IVUS 未检测到 14.8% 组织病理学钙化斑块,原因是隐藏在大量坏死核心区域后面的深层钙化产生回声衰减,并且存在微钙化沉积物。IVUS 因受钙化斑块投射声影的影响^[6],诊断特异性降低。加之,IVUS 不能测量所有的冠状动脉血管,仅能局限于靶血管,血管远端或管腔严重狭窄,超声导管则无法通过。因此,IVUS 在临床应用的推广受到限制。

1.3 光学相干断层扫描

光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)与 IVUS 类似,是利用近红外光背向散射原理获取轴向图像的一种血管内成像技术,其波长约为 1 300 nm,分辨率较 IVUS 高,轴向和横向分辨率分别为 10 μm 和 20 μm ,更能显示细微病变。OCT 可清晰显示钙化病变的边界,能可视化内膜内皮表面下动脉粥样硬化斑的各种组分(如脂质含量、纤维帽和微钙化)^[7]。研究表明^[8] OCT 发现急性冠脉综合征患者点状钙化和斑块破裂的位置存在关系,这有利于深刻理解斑块破裂的机制。OCT 和 IVUS 检测钙化斑块均有很高的准确性,研究表明 OCT 检测钙化斑块的敏感性为 96%,特异性为 97%^[9],而检测纤维斑块 OCT 敏感性和特异性均优于 IVUS。OCT 还能准确描述浅表钙沉积物的厚度,优于 IVUS^[10]。然而,OCT 成像分辨率的提高必然导致对血液和组织的穿透力减弱,以及更深的动脉结构显示欠佳,且因其费用及技术上的缺陷,尚未在临床广泛应用。

2 非侵入性影像学评估方法

2.1 CT

CT 是检测冠状动脉钙化最重要的非侵入性工具。近年来,CT 因空间分辨率和时间分辨率显著提高,已广泛用于评估动脉粥样硬化性病变。多层螺旋 CT 为滑环式螺旋型连续多层扫描,能从多个角度显示冠状动脉主干及主要分支的病变,评估冠状动脉钙化程度,具有无创、操作简便、价格相对低廉、获取信息较

多、重复性较好等特点,在临床上广泛应用。

对冠状动脉钙化进行定量分析最常用的方法是冠状动脉钙化积分,是使用 CT 对冠状动脉整体的钙化情况进行量化评估。目前常用的计算方法有 Agatston 积分、体积积分和质量积分。Agatston 积分是目前最常用的钙化积分,已被充分证明与冠状动脉粥样硬化负荷的组织学表现密切相关^[11]。计算的原理为钙化密度赋分 \times 钙化面积。首先根据病变的 CT 值进行赋分,130~199 HU 为 1 分,200~299 HU 为 2 分,300~399 HU 为 3 分,400 HU 及以上为 4 分,然后乘上钙化面积(以 mm^2 计),最后将 CT 所有截面中各个冠状动脉的积分相加,得到总钙化积分。

Agatston 评分已用于预测临床无症状和有症状人群未来心血管事件发生的相对风险^[12]。虽然 Agatston 积分广泛应用于临床,但其测量相当复杂,易受层厚影响,并且对噪声相当敏感,重复性和准确性较差^[13]。体积积分计算基于分段的钙化斑块面积和包含这些斑块的层数^[14],通过钙化面积 \times 层厚计算,反映了钙化总体积。体积积分与钙化密度无关,重复性优于 Agatston 积分,但仍受部分容积效应影响,降低其准确性。而质量积分对钙化斑块的 CT 值进行了校正,重复性较好,变异性小,今后可能成为临床应用的主要方法。

冠状动脉钙化与心血管事件之间的联系以逐步的方式发生,可用于对未来冠状动脉事件的风险进行分层。根据钙化积分与心血管事件风险之间的相关性,通常将钙化积分进行分层。最常见的分层为 0 分、1~100 分、101~300 分及 >300 分^[15];也可分为 0 分、1~99 分、100~399 分和 ≥ 400 分^[16]。现有研究表明^[17],年龄 >50 岁的患者,若钙化积分为 0~10 分,则为冠心病的低风险人群;钙化积分为 11~400 分,提示冠状动脉有狭窄可能;若钙化积分 >400 分,则提示患者伴有严重的冠状动脉狭窄,是冠心病的高风险人群。钙化积分 ≥ 400 分的患者,心血管事件风险是钙化积分为 0 分患者的 20 倍^[18]。冠状动脉钙化积分很高的患者有广泛的冠状动脉斑块负担,很可能有应激诱导的缺血。另有研究表明,存在最小的冠状动脉钙化(即钙化评分 1~10 分)与不存在冠状动脉钙化相比,发生冠心病事件的风险增加 3 倍,全因死亡率的危险比为 1.99^[19]。低冠状动脉钙化积分还与总体和癌症特异性死亡率的降低密切相关。因此,利用冠状动脉钙化积分能准确评估冠状动脉钙化病变,改善无临床症状个体的临床风险预测。此外,还可分辨出具有心血管疾病家族史的最高风险个体^[20]。虽

然冠状动脉钙化与冠心病和心血管疾病风险呈正相关且独立相关,但在冠状动脉钙化体积的任何水平,钙化密度与冠心病和心血管风险呈负相关^[21]。冠状动脉易损斑块的特征为阳性血管重塑,斑块密度低(<30 HU)、“餐巾环征”和点状钙化^[22-23]。虽然微钙化的存在与斑块不稳定性显著相关,但 CT 的当前分辨率仍不足以检测其存在。研究发现^[24],分辨率为 $2.1\ \mu\text{m}$ 的微 CT 扫描在未破裂的人类动脉粥样硬化斑块的纤维帽中显示出近 35 000 个 $>5\ \mu\text{m}$ 的微钙化。

2.2 正电子发射断层扫描

^{18}F -氟化钠(^{18}F -NaF)是一种已建立的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)示踪剂,已被证明可以检测骨骼形成和重塑^[25]。近年来,它已被用于血管^[26-27]和主动脉瓣^[28]成像,以研究矿化早期代谢活跃的钙化。由于 PET 较高的空间分辨率, ^{18}F -NaF 信号可定位于特定的冠状动脉斑块,这使得该成像模式可以在个体基础上识别易损或罪犯斑块。在一项对 119 例有和无主动脉瓣疾病的参与者的研究中,同时测量了冠状动脉钙化积分和 ^{18}F -NaF 摄取情况。那些临床症状明显的冠心病患者和先前主要心血管不良事件发生率较高者更可能具有代谢活跃的血管钙化,与通过 ^{18}F -NaF 摄取所测量一致。然而,钙化积分 $>1\ 000$ 分的患者并无明显的 ^{18}F -NaF 摄取。另有研究发现^[27]在 40 例急性心肌梗死患者中,37 例(93%)患者发现罪犯斑块,然而,在患有稳定型心绞痛和晚期动脉粥样硬化患者中,45% 的患者具有局部 ^{18}F -NaF 摄取的斑块,其与 IVUS 中发现的微钙化相关。这表明 ^{18}F -NaF 摄取与更具代谢活性的钙化斑块和进展中的微钙化密切相关^[26]。

应用 ^{18}F -NaF 评估冠状动脉钙化有望成为识别高危人群和提高冠状动脉钙化积分预测能力的新方法,还可能成为未来确定心血管危险分层的工具^[29]。但其与其他具有钙化活性的循环生物标志物相比, PET 成像仍然相对昂贵。成像分析的专业知识目前仅限于少数核心实验室,目前缺乏标准化的成像和分析协议限制了其在临床中的广泛应用。

3 小结

综上所述,冠状动脉钙化病变可通过 CAG、IVUS、OCT 等侵入性方法及 CT、PET 等无创性影像学方法进行评估。冠状动脉钙化积分可有效评估冠状动脉钙化的严重程度,预测心血管事件风险的相关性。充分而合理地应用各种影像学方法评估冠状动脉钙化,对心血管疾病的预防和治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Tuzcu EM, Berkalp B, de Franco AC, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification; angiography versus intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(4):832-838.
- [3] 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.
- [4] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2):263-270.
- [5] Kataoka Y, Wolski K, Uno K, et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(18):1592-1597.
- [6] Ijichi T, Nakazawa G, Torii S, et al. Evaluation of coronary arterial calcification—ex-vivo assessment by optical frequency domain imaging [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1):242-247.
- [7] Kataoka Y, Puri R, Hammad M, et al. Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo; frequency-domain optical coherence tomography analysis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4(6):460-469.
- [8] Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, et al. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome; an optical coherence tomography study [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(12):1915-1922.
- [9] Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography [J]. *Circulation*, 2002, 106(13):1640-1645.
- [10] Kume T, Okura H, Kawamoto T, et al. Assessment of the coronary calcification by optical coherence tomography [J]. *EuroIntervention*, 2011, 6(6):768-772.
- [11] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study [J]. *Circulation*, 1995, 92(8):2157-2162.
- [12] Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):923-937.
- [13] Alluri K, Joshi PH, Henry TS, et al. Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1):109-117.
- [14] Callister TQ, Coil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method [J]. *Radiology*, 1998, 208(3):807-814.
- [15] Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):923-937.
- [16] Goel R, Garg P, Achenbach S, et al. Coronary artery calcification and coronary atherosclerotic disease [J]. *Cardiol Clin*, 2012, 30(1):19-47.
- [17] Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(5):579-596.
- [18] Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2):139-147.
- [19] Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(11):681-688.
- [20] Patel J, Al Rifai M, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium improves risk assessment in adults with a family history of premature coronary heart disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(6):e003186.
- [21] Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events [J]. *JAMA*, 2014, 311(3):271-278.
- [22] Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4):319-326.
- [23] Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain; results from the ROMICAT-II trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7):684-692.
- [24] Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(26):10741-10746.
- [25] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-fluoride PET, and ¹⁸F-fluoride PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(2):287-297.
- [26] Dweck MR, Chow MW, Joshi NV, et al. Coronary arterial ¹⁸F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(17):1539-1548.
- [27] Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. ¹⁸F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques; a prospective clinical trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918):705-713.
- [28] Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, et al. ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):371-378.
- [29] Bellinge JW, Francis RJ, Majeed K, et al. In search of the vulnerable patient or the vulnerable plaque: ¹⁸F-sodium fluoride positron emission tomography for cardiovascular risk stratification [J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(5):1774-1783.

收稿日期:2019-05-17