

冠状动脉钙化研究进展

郑剑峰 邱洪

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

【摘要】 冠状动脉钙化(CAC)是导致一般人群和冠状动脉性心脏病患者不良结局的危险因素。CAC 的发病机制和骨形成有共同的途径,目前已经确定了一些导致 CAC 发生和发展的危险因素。用药物治疗控制 CAC 的努力没有取得成功,而冠状动脉钙化的患者经皮冠脉介入术和冠状动脉搭桥术后的无事件生存率也较低。虽然应用药物洗脱支架和斑块修饰装置对钙化血管的预后有一定改善,但不良事件发生率仍然很高。在未来,仍需创新的药物和器械治疗来改善 CAC 患者的不良预后。

【关键词】 钙化;冠状动脉;冠状动脉钙化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.002

Coronary Artery Calcification

ZHENG Jianfeng, QIU Hong

(Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Coronary artery calcification (CAC) is a risk factor for adverse outcomes in the general population and in patients with coronary artery disease. The pathogenesis of CAC shares a common pathway with bone formation, and some risk factors leading to the occurrence and development of CAC have been identified. Efforts to control CAC with medication have not been successful, and patients with coronary artery calcification have lower event-free survival after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Although drug-eluting stents and plaque modifying devices have improved the prognosis of calcified vessels, the incidence of adverse events remains high. In the future, innovative drugs and devices are still needed to improve the poor prognosis of patients with CAC.

【Key Words】 Calcification; Coronary artery; Coronary artery calcification

1 前言

冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)导致血管顺应性降低,血管舒缩反应异常,心肌灌注受损^[1-2],而在一般人群和接受血运重建的患者中, CAC 与不良预后相关。现综述 CAC 的发病机制及其对冠状动脉性心脏病(coronary artery disease, CAD)患者预后和治疗的影响。

2 CAC 发生的病理生理机制

影响骨形成和生长的钙调节机制也影响 CAC。碱性磷酸酶是早期钙沉积的核心,并被认为是血管钙化的分子标志物。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)产生基质小泡,调节血管内膜和中膜的矿化。其他细胞类型(如微血管周皮细胞和外膜肌成纤维细胞)有可能产生矿化基质,并发生成骨细胞分化,导致钙化沉积^[3]。

两种公认的 CAC 类型分别是动脉粥样硬化钙化

和动脉中膜钙化。动脉粥样硬化钙化主要发生在血管内膜^[3]。内膜钙化与长骨中软骨内成骨过程相似(软骨化生)。尽管钙化早期并不需要特殊细胞的参与,但却由软骨样细胞和相关炎症因子(如细胞因子等)表达来驱动病变形成。细胞因子是组织巨噬细胞或泡沫细胞应对粥样硬化斑块中氧化脂蛋白的有害作用而产生的物质^[4]。在低密度脂蛋白受体缺陷和载脂蛋白 E 缺陷的小鼠中,钙化的粥样硬化瘤出现软骨化生和软骨样细胞,其特异性表达如 Sox9、胶原蛋白 II 和 X 等。许多疾病进程,包括高脂血症、高血压、系统炎症性疾病(狼疮)、糖尿病和慢性肾脏病等,能够影响动脉粥样硬化、血管重构以及钙化。此外,粥样硬化病变内的炎症介质和脂质含量增高会诱导 VSMCs 成骨分化^[5]。在血管内膜钙化中,近 90% 的软骨样细胞起源于骨髓^[6],而从局部的 VSMCs 到软骨细胞的转化占很少部分^[7]。而在中膜钙化中,中膜

VSMCs 的成骨软骨分化转变是钙化的主要原因。骨形成蛋白-2/肌节同源盒/无翅型 MMTV 整合位点家族成员 (Wnt) 信号等膜内骨发生特征在中膜钙化中显著出现。在低密度脂蛋白受体^{-/-}小鼠模型中证实^[8], 这些信号分子的表达不依赖于 Runx2/cbfa1^[9] 途径并导致血管细胞向成骨样细胞转化, 而导致中膜钙化的成骨样细胞可能也来自于软骨样前体细胞, 其在基质 γ -羧基谷氨酸蛋白^{-/-}小鼠模型和腺嘌呤诱导的尿毒症大鼠模中被观察到^[10]。患者是否发生血管内膜或中膜的钙化取决于局部环境因素^[11]。

针对钙化的发生目前提出有 4 种机制: (1) 炎症细胞的坏死并释放凋亡体和坏死残留物, 能作为磷酸钙晶体成核位点; (2) 基质囊泡释放局部或循环成核复合物作为钙盐复合物结晶化位点; (3) 局部抑制矿化作用因子的表达减少; (4) 周皮细胞和/或平滑肌细胞分化诱导的骨形成^[12]。在健康细胞中, 钙和磷的局部浓度受到严格的控制, 从而最大限度地降低了形成不必要的钙磷酸盐晶体的可能性^[13]。另一方面, 在发生炎症反应的动脉粥样硬化坏死的核心中, 凋亡或濒死的细胞无法调节钙和磷酸盐的浓度, 使得这些离子超过溶解度而形成晶体。例如, 在坏死的核中碱性磷酸酶、三磷酸腺苷酶和活性氧等酶可以通过分解大分子物质而产生游离的磷酸盐^[14]。钙化通常起始于局部胶原纤维分布减少的炎症区域^[15], 包含脂类、蛋白质和微核糖核酸等多种物质的细胞外囊泡会沉积钙盐。研究显示^[16-18], 微囊泡在炎症、细胞凋亡、细胞坏死解体 and 细胞膜出芽等过程中产生, 并可作为钙磷晶体形成的骨架, 其内部的颗粒可能含有促进磷酸钙晶体形成的物质或抑制血管钙化的物质。当钙磷晶体在坏死的内核中形成时, 它们也会捕获其他离子, 如镁离子等。但研究尚不清楚究竟是由囊泡驱动的钙晶体形成, 还是由平滑肌细胞 (或周皮细胞) 的分化首先创造出钙化的初始环境。在人类冠状动脉粥样硬化的脂质池/坏死核心中可发现钙化的最初证据, 其与区域中促钙化因子的表达及巨噬细胞发生凋亡体的不完全胞葬相关^[19-20]。CAC 的程度与斑块负荷有关, 纤维帽内的微钙化可能促进空化作用诱导的斑块破裂^[20], 此外, 钙化结节可能破坏纤维帽导致血栓形成。愈合过程中复发性斑块破裂和出血可能导致梗阻性纤维钙化病变的发展, 而这也常见于稳定型心绞痛和心脏性猝死的患者。目前还没有临床公认的治疗方法来减少血管钙化, 而从生物化学角度看, 血管钙化可有 6 种有效的抑制因子, 分别为: (1) 基质 γ -羧基谷氨酸蛋白; (2) 焦磷酸; (3) 胎球蛋白-A; (4) 骨

桥蛋白; (5) klotho 基因; (6) 骨保护素。

3 CAC 的检测

CT 是一种无创的高敏感性和特异性的钙化检测方法, 并能定量钙化。基于 CT 扫描的钙化积分增加了预测心脏死亡和心肌梗死的预后价值。CAC 积分是冠状动脉事件发生的独立危险预测因素, 有利于急性冠脉综合征低危和中危患者的危险分层。然而, 由于无症状患者钙化的高发生率, 目前指南还不建议筛查无症状患者的血管钙化。虽然血管钙化是冠状动脉粥样硬化的一个标志, 但是否与更高的急性事件率相关尚不清楚。CAC 和动脉粥样硬化的程度与远期心脏事件的发生率密切相关, 在择期行经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者中, 中重度钙化的患者比例可达 30.8%, 而在急性冠脉综合征患者中钙化病变可占 31.9%。PROSPECT 研究发现严重钙化的患者, 其动脉粥样硬化的风险更高, 并且 3 年的累积主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率也最高^[21]。

早期斑点状钙化 (直径 < 1 mm) 或微钙化 (直径 < 50 μ m) 可能与斑块破裂有关^[22], 而 CT 并不能检测到这些钙化。微钙化的形状由胶原蛋白和细胞外囊泡的关系决定^[15]。微钙化通常聚集成较大的团块并成为斑点状的钙化碎片, 而钙化碎片也会进一步扩散到坏死核心、细胞外基质和斑块的帽部。微钙化常在坏死核心较大的病变组织中被观察到, 当钙化直径 > 0.215 mm 或者更大, 其能克服散射和心脏运动伪影的影响在 CT 上被检测为“钙化斑块”。未来将解剖和功能学信息整合的成像技术将极大地提高诊断的预后价值。目前有研究将单光子发射计算机断层心肌灌注成像与 CAC 积分相结合, 发生钙化和灌注不良的重叠区域对 MACE 事件的发生有着强烈的预测作用^[23]。在分子影像方面, 当前利用放射性标记的¹⁸F-氟化钠可在正电子发射断层扫描器上显示出活跃的炎症和钙化区域, 这为检测临床前 CAC 提供了新方法。

4 CAC 的治疗

4.1 膳食及药物治疗

人类流行病学数据表明, 摄入高钙食物与 CAC 并不相关, 而膳食钙摄入量与冠心病之间也没有关系。这些数据也表明 CAC 是机体异常调节导致的结果, 而不是简单的钙超载引起的。目前许多研究也在积极探索药物治疗能否阻止甚至逆转 CAC 的进展。在圣弗朗西斯心脏研究中, 年龄和性别匹配的 1 005 例钙化积分大于第 80 百分位的患者, 被随机分配到每天服

用 20 mg 阿托伐他汀组或安慰剂组,结果显示阿托伐他汀对 CAC 进展无影响,MACE 发生率无明显下降。而在一些小型随机试验和前瞻性研究中,钙通道阻滞剂、雌激素治疗、磷酸盐结合剂、熟大蒜萃取物和维生素 B12/6 及叶酸等其他一些药物被证明能减缓 CAC 的进展^[21],但仍缺乏大规模的前瞻性试验来明确评估这些方法。

4.2 球囊成形术和支架置入术

CAC 增加球囊血管成形术失败率和发生并发症的可能性。非顺应性的钙化斑块通常需要高压扩张,并增加了冠状动脉夹层和血栓的风险。此外,由于钙化的程度不同,球囊对血管壁施加的张力在整个病变上的分布并不均匀,这进一步增加了夹层、急性血管闭塞、心肌梗死、再狭窄和 MACE 的风险。严重梗阻的钙化病变也会阻碍器械的通过,增加手术失败的风险。因此,利用冠状动脉造影评估钙化病变介入治疗的成功性并不准确。钙化病变也与颗粒栓塞有关,导致围手术期心肌梗死的发生率增加。在严重钙化病变中,支架膨胀不全、非对称膨胀和贴壁不良常可观察到,与向心性钙化相比,偏心性斑块有较低的即刻管腔获益和较高的支架膨胀不全,其并发症的发生风险也增加。CAC 对支架置入后不良结局的影响仍存在争议。大多数研究报告在钙化和非钙化冠状动脉病变中,PCI 术后支架内血栓、心肌梗死和死亡的发生率相似。

4.3 切割或刻痕球囊

切割或刻痕球囊并不能移除钙化斑块,但能通过分离切割粥样硬化斑块改变血管的顺应性,使得病变能够得到更大的扩张、减少血管弹性回缩并预防不可控的夹层出现,是钙化病变 PCI 治疗的一个有用的辅助手段。一项荟萃分析显示,在钙化和非钙化病变中,切割球囊血管成形术与球囊血管成形术相比,其再狭窄发生率和 MACE 发生率相似,但心肌梗死和血管穿孔却更为常见^[24]。

4.4 冠状动脉旋磨术

与切割球囊相比,高速冠状动脉旋磨术 (rotational atherectomy, RA) 能够消蚀 CAC。RA 装置采用一种金刚石涂层的椭圆型磨头,其转速可达 200 000 r/min,能将硬组织磨成更小的颗粒 (直径 <10 μm),优先消蚀钙化并能避开较软的弹性组织,这种差异性切割被基于冠状动脉血管内超声的研究证实。在冠状动脉支架出现之前,单独使用 RA 与新内膜增生、再狭窄和血运重建有关,其可能的原因是血小板的激活和热损伤。此外,需要旋磨的钙化病变患者,其血栓、

慢血流或无再流的风险增加,围手术期心肌梗死的发生率也增加^[25]。手术中缓慢、小心地通过旋磨头可以降低微粒栓塞的风险,但在复杂钙化病变的患者中,旋磨后发生血管穿孔的风险会增加。钙化病变经旋磨后再支架置入可有良好的即刻管腔获益,并与更好的长期预后相关,但也有研究得出不同的结论,前瞻性随机的 ROTAXUS 试验证实尽管旋磨治疗组的即刻管腔获益有优势,但术后 9 个月的血管造影随访显示,旋磨组晚期管腔丢失更高。两组再狭窄率、靶病变血运重建率、明确的支架内血栓形成率和 MACE 发生率无显著差异。因此,如果钙化病变能够充分地进行球囊扩张,旋磨并不作为常规推荐。指南也建议,当钙化病变在支架植入前不能通过球囊导管或球囊不能充分扩张时,旋磨是一种合理策略。

4.5 激光冠状动脉斑块消融术

脉冲准分子或钛激光能量发生器产生瞬态高压波,可通过光声机制扩大顽固的病变。有关经皮腔激光冠状动脉斑块消融术 (laser coronary atherectomy, LCA) 的研究显示钙化和非钙化病变的结果并不一致,钙化病变出现血管夹层 (尤其是浅表钙化)、穿孔和再狭窄等手术并发症较多。此外,冠状动脉血管内超声也没有证实 LCA 能定性或定量地大量消融钙化的证据。尽管如此,在明显支架膨胀不全的情况下,LCA 能在钙化病变中发挥作用,能使位于置入支架后方的钙化病变碎裂^[26]。

4.6 冠状动脉轨道旋切术

和冠状动脉旋磨术相似,经皮腔冠状动脉轨道旋切术 (orbital atherectomy, OA) 在硬/软不同的表面上消融作用也不一样,其能产生直径 <2 μm 的颗粒。该系统由一个带有金刚石涂层的冠冕组成,冠冕通过引导钢丝上以椭圆形轨道旋切斑块,对血管壁施加离心力^[27]。该设备允许医生控制消融深度和增加转速 (从 60 000 转到 120 000 转) 转到更大的旋转轨道。此外,在手术过程中,轨道的运动可能允许更多的血流通过,产生更少的热量和降低热损伤。与 RA 相似,OA 可以改善钙化病灶的顺应性,减少手术并发症,便于支架置入。ORBIT I 试点研究^[27]初步证实了 OA 应用的可行性与安全性,是 CAC 患者可选择的一项辅助措施。

4.7 冠状动脉搭桥手术

血管钙化对外科医生来说是一个技术挑战。严重钙化的病变与冠状动脉旁路移植术后栓塞和不完全血运重建相关,并能导致患者的不良预后。此外,CAC 患者更容易发生隐静脉移植物的钙化,这是早期

和晚期移植失败的一个强有力的预测因子。ACUTY 试验显示,在接受冠状动脉搭桥治疗的患者中,严重的 CAC 与 1 年时患者的死亡、心肌梗死和 MACE 的发生独立相关^[28]。因此,CAC 会损害 PCI 和冠状动脉旁路移植术的结果。需要更多的研究来指导最佳的血运重建策略,并改善严重 CAC 患者的预后。

5 结论及展望

CAC 的发病与年龄和性别有一定相关性,这类患者发生冠心病和 MACE 的风险较高,但其发病的机制及其与晚期动脉粥样硬化的关系至今仍未得到阐明。当前,在 CAC 的早期诊断、治疗和预防等方面仍有很多不足。在普通人群中进行早期筛查、对发生 CAC 的人群进行更为积极的危险因素和生活方式干预、优化 CAC 患者的术前准备和手术策略都至关重要。在未来,随着人口老龄化,CAC 的社会影响可能会增加,因此更应重视并制定有效的防治策略。

参考文献

- [1] Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR Jr, et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5):1018-1026.
- [2] Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect [J]. *Ann Med*, 2012, 44(Suppl 1):S85-S92.
- [3] Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease [J]. *Circulation*, 2008, 117(22):2938-2948.
- [4] Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo [J]. *Circulation*, 2007, 116(24):2841-2850.
- [5] Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7):1161-1170.
- [6] Doebering LC, Heeger C, Aherrahou Z, et al. Myeloid CD34+CD13+ precursor cells transdifferentiate into chondrocyte-like cells in atherosclerotic intimal calcification [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1):473-480.
- [7] Bobryshev YV. Transdifferentiation of smooth muscle cells into chondrocytes in atherosclerotic arteries in situ: implications for diffuse intimal calcification [J]. *J Pathol*, 2005, 205(5):641-650.
- [8] Al-Aly Z, Shao JS, Lai CF, et al. Aortic Mx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF- α -dependent signals in diabetic Ldlr^{-/-} mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12):2589-2596.
- [9] Chen NX, Duan D, O'Neill KD, et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12):3435-3442.
- [10] Neven E, Persy V, Dauwe S, et al. Chondrocyte rather than osteoblast conversion of vascular cells underlies medial calcification in uremic rats [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9):1741-1750.
- [11] Neven E, D'Haese PC. Vascular calcification in chronic renal failure: what have we learned from animal studies? [J]. *Circ Res*, 2011, 108(2):249-264.
- [12] Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5):582-593.
- [13] Sakamoto A, Vimani R, Finn AV. Coronary artery calcification: recent developments in our understanding of its pathologic and clinical significance [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(6):645-652.
- [14] Bailey G, Meadows J, Morrison AR. Imaging atherosclerotic plaque calcification: translating biology [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(8):51.
- [15] Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3):335-343.
- [16] Alique M, Ramirez-Carracedo R, Bodega G, et al. Senescent microvesicles: a novel advance in molecular mechanisms of atherosclerotic calcification [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):2003.
- [17] Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):590-600.
- [18] Bakhshian Nik A, Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular vesicles as mediators of cardiovascular calcification [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:78.
- [19] Roijers RB, Debernardi N, Cleutjens JPM, et al. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6):2879-2887.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque the major precursor lesion to acute coronary syndromes [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2001, 16(5):285-292.
- [23] Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, et al. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(4):374-380.
- [24] Bittl JA, Chew DP, Topol EJ, et al. Meta-analysis of randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus atherectomy, cutting balloon atherectomy, or laser angioplasty [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(6):936-942.
- [25] Kume T, Okura H, Kawamoto T, et al. Assessment of the histological characteristics of coronary arterial plaque with severe calcification [J]. *Circ J*, 2007, 71(5):643-647.
- [26] Fernandez JP, Hobson AR, McKenzie D, et al. Beyond the balloon: excimer coronary laser atherectomy used alone or in combination with rotational atherectomy in the treatment of chronic total occlusions, non-crossable and non-expandable coronary lesions [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(2):243-250.
- [27] Parikh K, Chandra P, Choksi N, et al. Safety and feasibility of orbital atherectomy for the treatment of calcified coronary lesions: the ORBIT I trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(7):1134-1139.
- [28] Ertelt K, G  n  reux P, Mintz GS, et al. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(11):1730-1737.

收稿日期:2019-09-17