冠状动脉钙化
基础与临床

主编　吴新华　陈章荣　刘　宏



科学出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

冠状动脉钙化基础与临床

主编　吴新华　陈章荣　刘　宏



科学出版社

北京

内 容 简 介

冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的标志，与冠心病临床诊疗密切相关；冠状动脉钙化积分与斑块负荷有关，冠状动脉钙化评估可预测未来的心血管事件；冠状动脉钙化不是斑块易损性的标志，但严重的血管钙化给冠状动脉介入治疗带来了挑战。全书共分 5 章，包括概述、冠状动脉钙化的基础研究、冠状动脉钙化的检查、冠状动脉钙化的治疗和冠状动脉钙化的常见临床问题。

本书在系统、全面地介绍了冠状动脉钙化最新研究进展基础上，融入了编者团队的研究成果，可作为心血管疾病领域科研人员、临床工作者及研究生的参考用书。

图书在版编目（CIP）数据

冠状动脉钙化基础与临床 / 吴新华，陈章荣，刘宏主编. —北京：科学出版社，2019.8

ISBN 978-7-03-061919-8

Ⅰ. ①冠… Ⅱ. ①吴… ②陈… ③刘… Ⅲ. ①冠状血管-动脉疾病-诊疗 Ⅳ. ①R543.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2019）第 154330 号

责任编辑：车宜平 沈红芬 / 责任校对：张小霞

责任印制：李 彤 / 封面设计：吴朝洪

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

北京建宏印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 8 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2019 年 8 月第一次印刷 印张：22

字数：500 000

定价：128.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换）

《冠状动脉钙化基础与临床》编写人员

主　审　方唯一

主　编　吴新华　陈章荣　刘　宏

副主编　张　宏　杨　瑛　董　榆

编　委（按姓氏汉语拼音排序）

陈保林　贵州省人民医院

陈炳秀　贵州医科大学附属医院

陈平坤　大理大学第一附属医院

陈章荣　大理大学第一附属医院

戴翠莲　厦门大学附属心血管病医院

董　榆　大理大学第一附属医院

杜双青　大理大学第一附属医院

付彩军　大理大学第一附属医院

郜俊清　上海市普陀区中心医院

关星绘　昆明医科大学第二附属医院

郭瑞威　中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院

何　泉　重庆医科大学附属第一医院

匡时权　大理大学第一附属医院

李　伟　贵州医科大学附属医院

李海瑞　暨南大学附属第一医院

李昊洋　大理大学第一附属医院

李自成　暨南大学附属第一医院

林　志　昆明医科大学第二附属医院

刘　宏　大理大学第一附属医院

刘权仪　大理大学第一附属医院

刘宗军　上海市普陀区中心医院

罗开良　重庆医科大学附属第二医院

吕晋琳　大理大学第一附属医院

吕晓明　大理大学第一附属医院

马国菲　大理大学第一附属医院

聂如琼　中山大学附属第二医院
欧阳天昭　大理大学第一附属医院
彭　媛　大理大学第一附属医院
孙　彪　大理大学第一附属医院
孙　林　昆明医科大学第二附属医院
谭隆旺　中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院
万家溪　大理大学第一附属医院
王立英　大理大学第一附属医院
王永洁　昆明医科大学第二附属医院
吴新华　大理大学第一附属医院
徐洪繁　大理大学第一附属医院
杨　斌　大理大学第一附属医院
杨　帆　昆明医科大学第二附属医院
杨　伟　大理大学第一附属医院
杨　瑛　大理大学第一附属医院
杨丽霞　中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院
于甜乐　大理大学第一附属医院
张　宏　云南省第一人民医院
张　奇　同济大学附属东方医院
张瑞岩　上海交通大学医学院附属瑞金医院
张琬婷　大理大学第一附属医院
张文俐　上海交通大学医学院附属瑞金医院
张志超　大理大学第一附属医院
赵　燕　云南省第一人民医院
赵秋燕　大理大学第一附属医院
周青青　大理大学第一附属医院
周泽南　中山大学附属第二医院
朱　娜　大理大学第一附属医院
Rebert C. Detrano　加州大学洛杉矶分校医学中心
Yongjian Geng　得克萨斯大学休斯顿健康科学中心

需要全本请访问 www.ertongbook.com

序　言

长期以来，血管钙化一直被认为是一种被动过程，属于与年龄有关的血管退行性变，有时也与代谢紊乱有关，如慢性肾功能不全或高磷酸盐血症等。根据这种传统观点，血管钙化是一种不受调节的生理过程。然而，在过去的二三十年中，关于这一领域的深入研究突破了人们以往对血管钙化的理解和认识，冠状动脉钙化现在被认为是一种主动的、可调节的过程。冠状动脉钙化检测具有较高的心血管风险预测价值，冠状动脉钙化的病理生理与动脉粥样硬化斑块形成、进展密切相关。深入研究冠状动脉钙化的发病特点对冠心病发病机制、诊断及治疗有重要意义。

冠状动脉钙化的机制复杂，其临床指导意义、防治方法仍扑朔迷离。国内曾发表过《冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识》及冠状动脉钙化方面的论文，但尚缺乏对冠状动脉钙化机制、诊断治疗系统深入的阐述。由大理大学第一附属医院吴新华教授等主编、国内外多位心血管病学专家参与编写的《冠状动脉钙化基础与临床》一书就冠状动脉钙化的流行病学特征、基础研究、临床检查及治疗方法的国内外进展进行了总结。该书层次分明、内容翔实，适合作为相关学科基础研究人员、临床医师的参考书。相信该书的出版会增进广大医务工作者对冠状动脉钙化的进一步认识，并促进该领域的研究和发展。

同济大学副校长
中国科学院院士

陈义汉

2019年2月13日于上海

前　言

冠状动脉疾病是威胁人类健康的一大疾病，21世纪我国冠心病发病率居高不下，高发病率在给我国人民群众带来巨大健康威胁的同时，对我国经济也造成巨大的损失。约50%的首次冠状动脉事件发生在健康人群，且没有前驱症状。其中的25%是突然死亡或非致命性心肌梗死，因此早期识别亚临床冠心病状态非常重要。冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的重要标志，也是一个最易行、可靠的筛查指标。流行病学数据显示，冠状动脉钙化是心血管疾病和全因死亡率的一个强有力的独立预测因子，冠状动脉钙化积分为0的个体心血管事件的发生率很低。除了冠状动脉钙化检测带来的心血管风险预测价值，冠状动脉钙化的病理生理基础研究对进一步探讨冠心病发病机制及预后也有重要意义。

本书为国家自然科学基金资助项目（81560073）的成果，由大理大学第一附属医院心血管内科联合国内外众多心血管疾病专家共同编撰。全书共分5章，分别从冠状动脉钙化概述、冠状动脉钙化的基础研究、冠状动脉钙化的检查、冠状动脉钙化的治疗及冠状动脉钙化的常见临床问题等方面进行了阐述。

希望本书能对冠状动脉钙化基础研究与临床诊疗产生推动作用。由于编者水平有限，书中难免有疏漏之处，望广大读者多提宝贵意见，以便再版时完善。

本书得到著名心血管病专家、同济大学副校长、中国科学院院士陈义汉作序，著名心血管病专家、上海交通大学附属胸科医院方唯一教授主审，在此表示衷心感谢！同时感谢本书编写人员的辛勤劳动，使本书如期出版。

吴新华　陈章荣　刘　宏

2019年2月

目　录

第一章　冠状动脉钙化概述 …… 1
第二章　冠状动脉钙化的基础研究 …… 10
第一节　血管平滑肌细胞钙化机制 …… 10
第二节　冠状动脉钙化相关信号通路 …… 19
第三节　血管钙化的炎症、代谢和遗传机制 …… 32
第四节　骨形成蛋白与冠状动脉钙化 …… 43
第五节　骨钙素与冠状动脉钙化 …… 52
第六节　细胞凋亡与冠状动脉钙化 …… 61
第七节　炎症与冠状动脉钙化 …… 70
第八节　血管内膜钙化及中膜钙化 …… 75
第九节　Runx2 与冠状动脉钙化 …… 79
第十节　焦磷酸盐与冠状动脉钙化 …… 90
第十一节　基质 Gla 蛋白与冠状动脉钙化 …… 97
第十二节　胎球蛋白 A 与冠状动脉钙化 …… 106
第十三节　骨桥蛋白与冠状动脉钙化 …… 114
第十四节　RANKL/RANK/OPG 系统与冠状动脉钙化 …… 123
第十五节　雌激素与冠状动脉钙化 …… 132
第十六节　缺氧诱导因子-1α与冠状动脉钙化 …… 142
第十七节　抗衰老因子与冠状动脉钙化 …… 152
第十八节　miRNA 与冠状动脉钙化 …… 161
第十九节　冠状动脉钙化的研究进展 …… 169
第三章　冠状动脉钙化的检查 …… 178
第一节　冠状动脉钙化的放射学评估 …… 178
第二节　冠状动脉钙化的 CT 检查和钙化积分 …… 186
第三节　冠状动脉钙化的磁共振检查 …… 194
第四节　冠状动脉钙化的 IVUS 检查 …… 200
第五节　冠状动脉钙化的 OCT 检查 …… 205
第六节　冠状动脉钙化的 PET/CT 检查 …… 212
第四章　冠状动脉钙化的治疗 …… 224
第一节　冠状动脉钙化的生活方式干预 …… 224
第二节　冠状动脉钙化的介入治疗 …… 229
第三节　冠状动脉钙化的旋磨治疗 …… 237
第四节　冠状动脉钙化的准分子激光治疗 …… 242

第五章 冠状动脉钙化的常见临床问题 …… 249
第一节 冠状动脉钙化与冠状动脉粥样硬化性心脏病 …… 249
第二节 冠状动脉钙化与钙磷代谢异常 …… 259
第三节 冠状动脉钙化与糖尿病 …… 268
第四节 冠状动脉钙化与肾衰竭 …… 274
第五节 冠状动脉钙化与甲状旁腺激素功能异常 …… 283
第六节 冠状动脉钙化与 LDL-C 和他汀治疗 …… 295
第七节 冠状动脉钙化与维生素 D …… 308
第八节 冠状动脉钙化与血尿酸异常 …… 319
第九节 冠状动脉钙化与华法林 …… 326
缩略语 …… 332

第一章　冠状动脉钙化概述

早在18世纪，德国著名的病理学家Rudolph Virchow首先发现血管钙化。到了20世纪40年代，冠状动脉钙化已经被认为是一个潜在的冠状动脉疾病的预测因子，心脏病学家戴着大红色的护目镜，以维持暗适应，使他们可以在透视屏幕看到患者的冠状动脉钙化情况[1]。随着冠状动脉钙化检测手段的丰富，越来越多的流行病学研究将钙化与冠状动脉事件和死亡率联系起来，随之人们进行了大量的冠状动脉钙化基础研究。本书对冠状动脉钙化基础及临床进行总结，希望给冠状动脉疾病的预防和治疗带来新的思路。

一、冠状动脉钙化的流行病学调查

冠状动脉钙化（coronary artery calcification，CAC）是冠状动脉粥样硬化的重要标志，大多数关于CAC的流行病学资料来源于CT检测及尸检。早年的研究发现CAC的患病率与年龄和性别明确相关，在60～69岁无症状人群中，83%的男性及71%的女性存在CAC；在70岁以上的人群中，90%的男性和75%的女性存在CAC[2, 3]。2000年开始的多种族动脉粥样硬化研究（MESA）[4]是一项前瞻性多中心队列研究，样本包括6814名45～84岁健康人群，大约38%的被招募参与者为高加索人，28%为非洲裔美国人，22%为西班牙人，12%为亚洲人（其中大部分具有中国血统）。研究发现高加索人CAC发病率高于其他3个种族，亚裔位居第二，研究提示不同种族之间的差异不能完全由传统的风险因素差异来解释，这表明需要寻找新的钙化预测指标。另一项基于大规模人群的HNR[5]（Heinz Nixdorf Recall）研究从德国3个城市的居民登记处随机抽取了4487名45～74岁（平均52岁）受试者，结果提示CAC阳性的男性（82%）明显高于女性（55%）。Framingham心脏研究[6]对白种成年人［男性＞35岁，女性＞40岁，平均（49±10.9）岁］研究得出的CAC阳性率分别为40.5%及20.6%。除此之外，传统的动脉粥样硬化危险因素如体重指数增加、高血压、血脂异常、血糖异常（空腹血糖异常和餐后血糖受损）、吸烟等都与CAC发病率有关[7]；也与新的危险因素如C反应蛋白（CRP）[8]、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C[9]和低脂连蛋白[10]、同型半胱氨酸[11]等相关。

二、冠状动脉钙化发病机制

CAC是包括遗传、后天获得性疾病和环境因素等许多复杂生物过程的结果，是冠状动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）总负担的替代指标和晚期慢性AS的主要组成部分。它在无症状个体中的存在表明了其亚临床冠状动脉疾病（coronary artery disease，CAD）状态，钙化积分高低（或量化）反映了血管壁病变的程度和时间。

血管钙化是一种类似骨形成的主动过程，CAC是在多种促CAC因素（如性别、年龄、血脂、血压等）的作用下，引起体内多种调节分子如骨钙素、胎球蛋白、骨抑素等的变化，从而导致冠状动脉内血管平滑肌细胞、周细胞及钙化的血管细胞在内的多种骨样来源细胞产生基质小泡，并由基质小泡生成磷灰石结晶的生物矿化过程。其启动有4个学说：①动

脉粥样硬化斑块内坏死炎症细胞释放凋亡小体和坏死碎片形成钙磷结晶的核心体；②基质小泡局部或循环释放的结晶体形成钙复合结晶体；③动脉粥样硬化斑块局部的矿化抑制因子减少［如骨保护素（OPG）、基质γ-羧基谷氨酸（Gla）蛋白、胎球蛋白 A 等］；④血管周细胞及血管平滑肌细胞向成骨细胞的转化[12]。血管钙化病变过程中，动脉粥样硬化斑块内细胞表型、功能会发生改变，如果斑块内炎症减轻，T 淋巴细胞类型可由 Th1 细胞转化为 Th2 细胞[13]，同时巨噬细胞（Mac）从前感染阶段的 M1 表型转化为修复型的 M2 表型[14]，使血管平滑肌细胞存活，促进斑块纤维化使斑块稳定；相反，如果持续向成骨方向转化，血管平滑肌细胞则持续朝着软骨/类软骨细胞表型转化。这些细胞精细调节矿化，形成大块的钙化屏障来稳定斑块并阻止炎症扩散[15]。最终钙化的结局也是由炎症反应决定的：研究发现，在载脂蛋白（Apo）E 缺陷小鼠高脂喂养起始阶段，仅观察到炎症加重。第二阶段，与微钙化成骨活性有关，炎症和钙化重叠，表明这 2 个过程并行发展。持续炎症促进斑块钙化，钙化加重炎症反应，钙化和炎症循环促进疾病进展。抗炎治疗减轻炎症反应，在此阶段可延缓成骨和随后钙化。在终末期，矿化作用异常活跃，而炎症作用变得有限。炎症作为动脉钙化的始动因素和扩展因素持续于整个钙化过程，如果炎症持续，巨噬细胞、血管平滑肌细胞凋亡和微钙化的形式将继续，微钙化将进一步明确影响动脉硬化斑块纤维帽的稳定性，驱动向易损斑块进展。如果炎症减轻，微钙化逐渐合并，形成大的钙化，病变就将趋于稳定[16]。逆转晚期钙化是困难的，完整的巨噬细胞和平滑肌细胞含有钙化抑制剂，包括基质 Gla 蛋白、胎球蛋白 A 等，能够充分抑制钙化，促进此类细胞的快速凋亡及吞噬作用，这些细胞的功能异常，将可能导致抑制剂的缺乏进而形成钙化。

三、冠状动脉钙化检测

CAC 的检测方法包括计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、血管内超声（IVUS）、光学相干断层成像（OCT）及正电子发射断层成像（PET）等检测，其有创性、分辨率及应用有所不同（表 1-1-1）；相关内容在本书将分章节详细介绍，在此不再阐述。需要指出的是，CAC 检测手段的丰富将对指导 CAC 的病因探讨及临床实践具有重要意义。

表 1-1-1 CAC 检测方法

方法	最大空间分辨率	有创与否	特点
CT	临床型：0.4～0.6mm 研究型：2.1μm	否	检测微钙化、大钙化的最佳模式。但由于空间分辨率的特点，临床 CT 成像能够检测粗大钙化，但不能可靠地检测微小钙化
MRI	临床型：1.3～1.8mm 研究型：250μm	否	研究性 MRI 可检测微钙化，但临床 MRI 不能可靠地检测微钙化
IVUS	临床型：100～200μm 具有后向反射功能的 IVUS：<40μm	是	优点：分辨率高；缺点：IVUS 不透钙化，产生后回声阴影；可能高估钙化
OCT	临床型：15～20μm 科研型：<5μm	是	非常高的分辨率，适合微钙化点检测
近红外显像（NIR-Image）	临床型：1mm 科研型：100μm	否	可使用显影剂对钙化进行标记；临床只能用近红外光谱
分子成像	临床型：3～5mm 研究型：900μm	否	可使用显影剂对钙化进行标记；虽然分辨率不高，但可对炎症、凋亡和早期钙化进行识别

需要全本请访问 www.ertongbook.com

四、冠状动脉钙化的临床价值

（一）冠状动脉钙化对初级预防的价值

冠状动脉钙化积分（coronary artery calcification score，CACS）最重要的临床价值是用于早期亚临床 CAD 的诊断。这有助于更恰当地选择那些在未来的心血管事件中处于最高风险的人群，从而进行更好的预防工作。在不同人群中进行了多项前瞻性群体研究验证了 CACS 优于经典和新的危险因素评分[17, 18]。此外，CAC 测量对高危人群如糖尿病（DM）患者[19, 20]、高血压患者[21]、老年人[22]和吸烟者[23-25]进行了进一步的危险分层；在无症状的患者或者高危人群中，只要 CAC 阴性，都提示有较好的预后[26, 27]。最近一项前瞻性研究报道显示，CACS 为 0 的低至中度风险患者 15 年心血管疾病累积死亡率低，且这个结果不受年龄或性别影响；研究还发现，即便是临床风险评分较高的个体中，CACS 为 0 的患者也比处于任何 CACS 的低至中度风险个体生存率更高。因此在 2010 年，CAC 评估被纳入美国心脏病学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）指南，并具有 IIa 级地位（推荐有用/有效）。在中度风险无症状成人、40 岁及以上糖尿病患者中，CAC 检测被认为是较合理的心血管（cardiovascular，CV）事件风险评估方法[28]。2012 年欧洲心脏病学会颁发了一份类似的 IIa 类建议，并推荐 CAC 检测用于中危无症状者的心血管事件风险评估[29]。

CAC 阳性的预测能力又如何呢？研究者为风险预测定义了一些 CACS 的绝对阈值，范围从极低风险到极高风险（CACS 为 0、1～99、100～399、400～999 和＞1000），CACS＞400 的无症状个体与那些已确诊冠心病患者具有相近的风险；而具有 0 种危险因素和 CACS＞300 的个体心血管事件发生率是具有 3 种危险因素而 CACS=0 个体的 3.5 倍（10.9 比 3.1）[30]。CAC 已成为明显优于常规危险因素预测能力的指标。Becker 等已经证明 CACS 高于第 75 百分位数的人群心血管死亡和心肌梗死的发生率显著高于 CACS 低于第 75 百分位数的患者[31]。而且，对 4609 名无症状受试者进行了 3.1 年的冠状动脉 CT 随访，CAC 的进展（定义为 CACS 大于 30）和整体斑块体积具有严重的不良后果[32]。

（二）冠状动脉钙化对急性冠脉综合征的预测价值

是否 CAC 存在、程度越高或者进展就预示着更高的心血管风险，诸如高的急性冠脉综合征（acute coronary sydrome，ACS）发病率？2003 年 Shemesh 等[33]对 149 例患者的冠状动脉形态采用 CT 进行评估，结果显示广泛的钙化是慢性稳定型心绞痛患者冠状动脉的特征，而急性心肌梗死（AMI）通常发生在轻度钙化或非钙化的罪犯血管，这一结果引起心血管学界的关注，CAC 的影响又变得扑朔迷离。随着 IVUS、OCT 等检测手段的丰富，人们对 ACS 过程中易损斑块、斑块破裂过程有了进一步的了解，研究发现，CAC 更像是炎症性动脉粥样硬化斑块慢性愈合过程的一部分或结果，CAC 能够使冠状动脉粥样硬化斑块变得稳定。虽然 CAC 与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性有关，但 CAC 不能预测将要破裂的斑块。

Mizukoshi 等[34]使用 OCT 对 AMI、不稳定型心绞痛（UAP）、稳定型心绞痛（SAP）的 CAC 特征进行了评估，发现 AMI 组和 UAP 组的钙含量、面积和钙长度均明显小于 SAP 组；且 AMI 组和 UAP 组每例患者的点状钙沉积明显大于 SAP 组，分析认为斑块破裂概率

与点状钙沉积数呈正相关，与大面积钙沉积数呈明显负相关。在临床事件中，一项前瞻性研究[35]对随访了68个月，在基线测量的受试者中极高CACS（CACS≥1000，n=257）和高CACS（CACS为400～999，n=420）的冠心病危险因素和事件发生率进行比较，结果发现极高CACS的患者更可能出现心绞痛，但不太可能出现心肌梗死、心搏骤停或冠心病死亡。另一项前瞻性研究[36]也证实了这一观察结果，该研究跟踪了667例接受CT检查的CAC患者，他们在（6.3±3.4）年的平均随访期间进行了年度评估。该研究表明，广泛CAC者并不首先表现为急性冠脉事件，而是呈现出高水平的慢性冠心病相关事件。相反，第一次急性冠心病相关事件主要发生在轻度和中度CAC的受试者身上。以上相关结果均提示CAC可能是稳定AS斑块及愈合过程的一部分，高CACS患者不容易发生ACS。

以上均提示CACS最重要的临床价值是早期亚临床CAD的诊断，这有助于更恰当地选择那些在未来的心血管事件中处于最高风险的人，从而进行更有力的预防工作。CAC程度与冠状动脉斑块稳定性明确相关，影像学上片状、块状钙沉积提示斑块稳定，ACS中斑块破裂多发生于点状钙沉积及轻中度CAC者。CAC是否可能为稳定冠状动脉易损斑块提供治疗思路，值得进一步深入研究。

五、冠状动脉钙化的干预

尽管CAC与心血管事件相关，但实际上，目前没有明显有效的药物控制钙化。针对独立钙化机制的特定药物可能具有价值，特别是在血管钙化的早期阶段产生微钙化和斑块不稳定的情况下，可能对降低冠心病近期心血管事件发生率有所帮助。

作为冠心病治疗基石的他汀类药物，能够明确改善AS斑块的进展、总的冠心病预后，但对于CAC的改善情况如何，一直存在争议。1998年《新英格兰杂志》研究报道β-羟基-β-甲戊二酸单酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂能够改善患者CT检测的CACS[37]。2006年欧洲爱丁堡大学104例随机双盲的试验发现，阿托伐他汀能够明显降低血浆低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）浓度及CRP等系统炎症因子，但对CAC无明显作用[38]。2015年克里夫兰临床研究中心总结8个中心的钙化IVUS研究发现，高剂量他汀相对于低剂量他汀或者安慰剂而言，能够明显减缓斑块的进展，但却增加了CACS[39]。基础研究认为他汀使斑块变得致密钙化，从而更稳定，不易破裂。然而，关于新型降脂药物前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin（PCSK）-9抑制剂对CAC作用的最新研究发现，合用他汀后（1年），PCSK-9抑制剂能够减少他汀带来的钙化积分的升高（14.3%比29.7%）[40]。传统的降脂药物对钙化的影响值得进一步研究。

以下为CAC通路中几个重要的抑制因素，可能成为针对独立钙化机制的潜在治疗靶点。

（1）基质Gla蛋白γ-羧基谷氨酸（matrix γ-carboxyl glutamic acid protein，MGP）途径：MGP需要维生素K激活，华法林（维生素K抑制剂）治疗后就是通过阻断这一途径导致和加速血管钙化的[41]。激活后的MGP会抑制骨形成蛋白、下游Smad（把信号从细胞表面受体传导至细胞核过程中的关键蛋白）、Runt相关转录因子（Runt-related transcription factor-2，Runx2）等，促进血管钙化因子的活性，所以，MGP是抑制细胞钙化的一个靶点。骨形成蛋白、Smad、Runx2也是MGP影响血管钙化的重要下游分子[42, 43]。这条代谢途径是目前在血管钙化领域研究最活跃的课题。使用维生素K_1或维生素K_2会增加MGP的分泌，包括随机对照试验在内的一些研究目前正在进行，用于检测维生素K激动剂对血管

钙化的影响[44, 45]。因此，补充维生素K这种相对简单、安全和具有成本效益的营养治疗是否对CAC及患者预后有影响，还需拭目以待。

（2）焦磷酸盐可能是另一种有前途的治疗血管钙化的药物。焦磷酸盐是无机焦磷酸盐的不可水解的激动剂，能够抑制磷酸钙的沉淀[46]。一项来自MESA的研究显示，双膦酸盐可降低65岁以上女性CAC，但仍无法抑制65岁以下女性CAC的增加[47]。在Kawahara等[48, 49]的一项随机对照试验中，显示依替膦酸和阿托伐他汀联合应用较单用阿托伐他汀对MRI评估的改善动脉粥样硬化的疗效更好。司维拉姆是一种磷酸盐螯合剂，用于慢性肾功能不全，以降低血清磷酸盐浓度。一些前瞻性随机试验显示慢性肾病患者使用司维拉姆可延缓CAC进展[50, 51]；而司维拉姆对没有慢性肾病的钙化疗效如何尚不得知。

（3）其他的主要钙抑制因子还有雌激素、胎球蛋白A、骨桥蛋白、抗衰老基因、骨保护素等。绝经期妇女的雌激素替代治疗在一定程度上能够降低血管钙化[52]；胎球蛋白A可防止细胞内磷酸钙的增长并降低钙诱导的血管平滑肌细胞凋亡而抑制血管钙化[53]。磷酸化的骨桥蛋白能够抑制细胞内钙引起的基质小泡形成，抑制钙化[54]。抗衰老基因*Klotho*可抑制钠磷共转运体1/2（PiT-1/2）和磷吸收，抑制血管平滑肌细胞钙化[55]。核因子κb（NF-κb）受体激活蛋白（RANK）-核因子κb受体激活蛋白配体（RANKL）相互作用是诱导非骨化细胞向成骨细胞分化活化的重要机制，骨保护素是RANKL受体的诱饵蛋白，能够抑制RANK受体的促血管钙化作用[56]；以上相关内容将分章节详细展开介绍。

（4）介入治疗CAC发展到晚期容易形成大片的、CT及冠状动脉造影可见的形态，虽然基础研究认为这个时期的钙化提示相对稳定的冠状动脉粥样斑块，但这个时期的CAC在需要血运重建介入治疗过程中成为介入医师较棘手的病变。一项涵盖了7项CACS对经皮冠脉介入术（percutaneous coronary intervention，PCI）后预后影响的随机对照试验荟萃分析结果显示，6296例患者在平均随访3年期间，严重CAC导致血运重建不完全（48%比55.6%，$P<0.001$），并有较高的病死率（10.8%比4.4%，$P<0.001$）、较高的死亡率和心肌梗死率（23.2%比10.9%，$P<0.001$）及较高的冠状动脉血运重建率（31.8%比22.4%，$P<0.001$）[57]。CAC的介入治疗包括球囊扩张术（普通半顺应性球囊、非顺应性球囊、切割球囊、棘突球囊、药物球囊）、冠状动脉旋磨术、冠状动脉支架治疗、激光治疗、斑块旋切术等，相关内容将在“第四章　冠状动脉钙化的治疗”中详细讨论，在此不做赘述。需要指出的是，在CAC合并斑块病变导致管腔狭窄需要进行血管重建治疗时，中重度CAC的患者存在介入的挑战，治疗中常需要高压扩张或出现支架置入困难，无疑增加了手术并发症的风险，如夹层、穿孔、无复流、血栓形成和再狭窄等，改进PCI策略有助于显著提高手术成功率。

六、总结

众多的研究明确了CAC不是一个被动的血管老化和退行性改变，而是一个主动、有规律的调节过程。迄今为止，尽管CAC的机制仍未完全清楚，基础研究也未提供有益的手段完全阻止CAC进程，但相信随着各领域对CAC、冠状动脉粥样硬化疾病机制的深入研究，CAC的基础和临床将会有重大突破。

（吴新华　刘　宏）

参 考 文 献

[1] Oliver M F, Samuel E, Morley P, et al. Detection of coronary-artery calcification during Life. Lancet, 1964, 1 (7339): 891-895.

[2] Wong N D, Kouwabunpat D, Vo A N, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. Am Heart J, 1994, 127(2): 422-430.

[3] Goel M, Wong N D, Eisenberg H, et al. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. Am J Cardiol, 1992, 70 (11): 977-980.

[4] Bild D E, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation, 2005, 111 (10): 1313-1320.

[5] Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (17): 1397-1406.

[6] Ferencik M, Pencina K M, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the framingham heart study. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10 (10): e006592.

[7] Kronmal R A, McClelland R L, Detrano R, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation, 2007, 115 (21): 2722-2730.

[8] McEvoy J W, Blaha M J, Defilippis A P, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (20): 1613-1622.

[9] Maahs D M, Ogden L G, Kretowski A, et al. Serum cystatin C predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals with type 1 diabetes. Diabetes, 2007, 56 (11): 2774-2779.

[10] Maahs D M, Ogden L G, Kinney G L, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. Circulation, 2005, 111 (6): 747-753.

[11] Sun Q, Jia X, Gao J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography. Int Angiol, 2014, 33(4): 316-323.

[12] Nakahara T, Dweck M R, Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10 (5): 582-593.

[13] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol, 2004, 25 (12): 677-686.

[14] Tabas I, Bornfeldt K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. Circ Res, 2016, 118 (4): 653-667.

[15] Shanahan C M. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? Circulation, 2007, 116 (24): 2782-2785.

[16] New S E, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ Res, 2011, 108 (11): 1381-1391.

[17] Budoff M J, Shaw L J, Liu S T, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification:

observations from a registry of 25 253 patients. J Am Coll Cardiol，2007，49（18）：1860-1870.

[18] Raggi P，Gongora M C，Gopal A，et al. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. J Am Coll Cardiol，2008，52（1）：17-23.

[19] Kramer C K，Zinman B，Gross J L，et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes：systematic review and meta-analysis. BMJ，2013，（346）：f1654.

[20] Agarwal S，Cox A J，Herrington D M，et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes：diabetes heart study. Diabetes Care，2013，36（4）：972-977.

[21] Shemesh J，Motro M，Morag-Koren N，et al. Relation of coronary artery calcium to cardiovascular risk in patients with combined diabetes mellitus and systemic hypertension. Am J Cardiol，2012，109（6）：844-850.

[22] Elias-Smale S E，Proenca R V，Koller M T，et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly：the Rotterdam study. J Am Coll Cardiol，2010，56（17）：1407-1414.

[23] Watts J R Jr，Sonavane S K，Snell-Bergeon J，et al. Visual scoring of coronary artery calcification in lung cancer screening computed tomography：association with all-cause and cardiovascular mortality risk. Coron Artery Dis，2015，26（2）：157-162.

[24] Shemesh J，Henschke C I，Shaham D，et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease. Radiology，2010，257（2）：541-548.

[25] Leigh A，McEvoy J W，Garg P，et al. Coronary artery calcium scores and atherosclerotic cardiovascular disease risk stratification in smokers：MESA. JACC Cardiovasc Imaging，2019，12（5）：852-861.

[26] Blaha M，Budoff M J，Shaw L J，et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. JACC Cardiovasc Imaging，2009，2（6）：692-700.

[27] Rijlaarsdam-Hermsen D，Kuijpers D，van Dijkman P R. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification in patients with stable chest symptoms. Neth Heart J，2011，19（5）：223-228.

[28] Greenland P，Alpert J S，Beller G A，et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults：a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol，2010，56（25）：e50-e103.

[29] Perk J，De Backer G，Gohlke H，et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice（version 2012）. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice（constituted by representatives of nine societies and by invited experts）. Eur Heart J，2012，33（13）：1635-1701.

[30] Greenland P，LaBree L，Azen S P，et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA，2004，291（2）：210-215.

[31] Becker A，Leber A，Becker C，et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. Am Heart J，2008，155（1）：154-160.

[32] Budoff M J，Hokanson J E，Nasir K，et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. JACC Cardiovasc Imaging，2010，3（12）：1229-1236.

[33] Shemesh J, Apter S, Itzchak Y, et al. Coronary calcification compared in patients with acute versus in those with chronic coronary events by using dual-sector spiral CT. Radiology, 2003, 226(2): 483-488.

[34] Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, et al. Coronary superficial and spotty calcium deposits in culprit coronary lesions of acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. Am J Cardiol, 2013, 112(1): 34-40.

[35] Coylewright M, Rice K, Budoff M J, et al. Differentiation of severe coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 616-622.

[36] Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman E Z, et al. Coronary calcium in patients with and without diabetes: first manifestation of acute or chronic coronary events is characterized by different calcification patterns. Cardiovasc Diabetol, 2013, (12): 161.

[37] Callister T Q, Raggi P, Cooil B, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. N Engl J Med, 1998, 339(27): 1972-1978.

[38] Houslay E S, Cowell S J, Prescott R J, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. Heart, 2006, 92(9): 1207-1212.

[39] Puri R, Nicholls S J, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(13): 1273-1282.

[40] Ikegami Y, Inoue I, Inoue K, et al. The annual rate of coronary artery calcification with combination therapy with a PCSK9 inhibitor and a statin is lower than that with statin monotherapy. NPJ Aging Mech Dis, 2018, (4): 7.

[41] Luo G, Ducy P, McKee M D, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature, 1997, 386(6620): 78-81.

[42] Herrmann S M, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(11): 2386-2393.

[43] Cranenburg E C, Vermeer C, Koos R, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. J Vasc Res, 2008, 45(5): 427-436.

[44] Holden R M, Booth S L, Day A G, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. Can J Kidney Health Dis, 2015, (2): 17.

[45] Vossen L M, Schurgers L J, van Varik B J, et al. Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular calcification in patients with coronary artery disease: rationale and study protocol (VitaK-CAC Trial). Nutrients, 2015, 7(11): 8905-8915.

[46] O'Neill W C, Lomashvili K A, Malluche H H, et al. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. Kidney Int, 2011, 79(5): 512-517.

[47] Elmariah S, Delaney J A, O'Brien K D, et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol, 2010, 56(21): 1752-1759.

[48] Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. Circulation, 2013, 127(23): 2327-2335.

需要全本请访问 www.ertongbook.com