



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.023

• 继续教育园地 •

## 冠状动脉钙化的研究进展

郑琦 孙林

**【摘要】** 冠状动脉钙化(CAC)始于微钙化,并发展为更大的钙碎片,最终形成片状沉积物甚至钙化结节,这些钙化可通过 X 线、CT 和血管内成像来识别。最近的研究显示,冠状动脉内钙化斑块的体积与动脉粥样硬化(AS)的进展及未来严重心血管不良事件的发生率高度相关,或许可使用他汀类药物治疗。本综述主要回顾 CAC 的病理生理机制、目前的检测手段及治疗方法。

**【关键词】** 冠状动脉; 钙化

**【中图分类号】** 541.4 **【文献标识码】** A

动脉粥样硬化(AS)斑块中的局灶性钙化较常见,且随着年龄的增长而增加。在病理生理过程中,钙化包括微钙化、碎片状钙化、钙化斑块等多种形式。然而,这些不同形式钙化灶

的发病机制和临床意义尚不清楚。目前冠状动脉钙化(CAC)的药物治疗非常有限,一些介入治疗虽可减轻钙化所致的血管狭窄,但术后并发症和患者远期预后的改善仍不理想。本文主要对 CAC 的病理生理机制、目前的检测手段及治疗方法进行综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(8760087);昆明医科大学重大科技成果培育项目(CGPY201804)

作者单位:650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院心血管内科

通讯作者:孙林,E-mail:sunlinkm@sina.com

### 一、病理生理机制

血管钙化可分为两种形式,取决于其位置在内膜(内膜钙

- [10] Huyghe N, Cuyper AD, Sinapi I, Interim analysis of the phase II AVETUXIRI trial: Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3595.
- [11] Doleschel D, Hoff S, Koletnik S, et al. Regorafenib enhances anti-PD1 immunotherapy efficacy in murine colorectal cancers and their combination prevents tumor regrowth [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40 (1): 288.
- [12] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase I b Trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (18): 2053-2061.
- [13] Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, et al. Single-arm, phase 2 study of regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 15): 3560.
- [14] Cousin S, Bellera CA, Guégan JP. REGOMUNE: a phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors-Results of the non-MSI-H metastatic colorectal cancer (mCRC) cohort [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (suppl 15): 4019.
- [15] Wang F, He MM, Yao YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis [J]. Cell Rep Med, 2021, 2 (9): 100383.
- [16] Miaomiao G, Huan Y, Liu TE, et al. Fruquintinib combination with sintilimab in refractory metastatic colorectal cancer patients in China [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (suppl 15): 4028.
- [17] Guo Y, Zhang W, Ying J, et al. Preliminary results of a phase 1b study of fruquintinib plus sintilimab in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 15): 2514.
- [18] Gou M, Qian N, Zhang Y, et al. Fruquintinib in Combination With PD-1 Inhibitors in Patients With Refractory Non-MSI-H/pMMR Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study in China [J]. Front Oncol, 2022, 12: 851756.
- [19] Gomez-Roca CA, Yanez E, Im S. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors-Results from the colorectal cancer cohort [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 3): 94.
- [20] Grothey A, Tabernero J, Arnold D, et al. LBA19-Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFwt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL-a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (suppl 8): i714-i715.
- [21] Mettut NB, Twohy E, Ou FS, et al. 533PD-BACCI: A phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): An ACCRU network study [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl 5): v203.
- [22] Lenz H, Parikh AR, Spigel DR, et al. Nivolumab (NIVO) + 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6)/bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6/BEV for first-line (1L) treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase 2 results from CheckMate 9X8 [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 4): 8.
- [23] Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (Atezotribe): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23 (7): 876-887.
- [24] Damato A, Bergamo F, Antonuzzo L, et al. Phase II study of nivolumab in combination with FOLFOXIRI/bevacizumab as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer RAS/BRAF mutated (mut): NIVACOR trial (GOIRC-03-2018) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3509.
- [25] Fang X, Zhong C, Zhu N, et al. A phase 2 trial of sintilimab (IBI 308) in combination with CAPEOX and bevacizumab (BBCAPX) as first-line treatment in patients with RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3563.
- [26] Ebert P, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade [J]. Immunity, 2016, 44 (3): 609-621.
- [27] Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20 (6): 849-861.
- [28] Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable (MSS), BRAFV600E metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 4): 12.

(收稿日期:2022-10-12)

(本文编辑:高婷)

化)或中膜。血管中膜钙化主要影响下肢的外周动脉,导致动脉弹性丧失,常见于周围血管疾病患者。而 CAC 的主要类型是内膜钙化,因此本文重点讨论内膜钙化。既往 CAC 普遍被认为是一种被动的、与年龄相关的血管退行性变,亦或是钙磷代谢紊乱所致,如慢性肾功能不全、高磷血症等。但随着近年来研究者们对其病理生理机制的深入研究,目前认为,CAC 的发生是一种可调控的、主动的、与细胞及炎症因子表达相关的过程<sup>[2]</sup>。

血管钙化始于局部胶原纤维减少的炎症区域<sup>[3]</sup>。在颈动脉内膜切除术的标本中,基质小泡在斑块的非细胞区和弹性纤维区域尤其丰富<sup>[4]</sup>。巨噬细胞和增殖表型的平滑肌细胞(SMC)在死亡过程中释放的基质小泡和凋亡小体促成了血管内膜和中膜钙化的早期阶段。细胞外囊泡是分泌到细胞外基质的一组异质性的膜性亚细胞结构,根据大小和类型的不同,细胞外囊泡被广泛地划分为三大类:外泌体(40~100 nm;富含胆固醇、鞘磷脂和神经酰胺)、凋亡小体(50~5 000 nm)和基质囊泡(30~300 nm)或称基质小泡。这些细胞外囊泡包含各种各样的物质,包括脂质、蛋白质和微核糖核酸等<sup>[4]</sup>。囊泡成核位点使磷酸钙沉积,进而发展成无定形磷酸钙,然后形成更多的晶体结构,如羟基磷灰石<sup>[5]</sup>。然而,目前尚未明确哪个过程先发生,是囊泡驱动的钙晶体形成还是血管 SMC 的转分化<sup>[6]</sup>为血管钙化创造了初始的环境。CAC 的最早形式为微钙化,常伴有病理性内膜增厚,大小为 0.5~15.0  $\mu\text{m}$  不等,可采用特殊的染色如硝酸银和茜素红染色观察到,光镜下可看到在脂质池中的早期微钙化,被认为是由 SMC 凋亡引起。初始钙化发生在直径较小的基质小泡中,只能通过电镜观察<sup>[7]</sup>。除了细胞凋亡,基质小泡也参与微钙化的过程。SMC 凋亡导致的是细小的微钙化,而凋亡的巨噬细胞产生的是较大的点状突起。随着时间的推移,微钙化随着斑块的进展而变大,形成斑点状和碎片状的钙化。最近的一项病理研究显示,微钙化、点状钙化和碎片状钙化在不稳定斑块(斑块破裂或侵蚀)中多见,而片状钙化在稳定斑块中较为普遍<sup>[8]</sup>。之后,钙化从坏死核心的外边缘发展到周围的胶原基质。碎片状钙化区通常>1 mm。愈合的破裂斑块和纤维钙化斑块中经常可见碎片状和片状钙化。钙化的进一步发展则是成为钙化斑块,典型的钙化斑块为>1 个象限的片状或板状钙化,包括 SMC 和胶原基质。而后,钙化片可能会在机械应力作用下断裂,导致结节状钙化的形成<sup>[9]</sup>。这些突起的结节可造成内皮和底层胶原基质的不连续,并导致急性管腔内血栓形成,此时称为钙化结节。病理研究结果显示,钙化结节引起了 2%~7% 的急性血栓形成,是导致急性冠脉综合征的机制之一<sup>[10]</sup>。

## 二、检测手段

CT 是检测 CAC 最重要的无创工具,经济且便利。基于 CT 的钙化评分,主要是 Agatston 评分,因其简单易计算,已被用于预测无症状和有症状者心血管事件的相对未来风险<sup>[11]</sup>。世界各地指南建议对合适的无症状个体进行 CAC 评估,以改善临床风险预测<sup>[12]</sup>。临床中使用的 CT 扫描分辨率为 0.4~0.6 mm,能检测到较大的钙化。但由于空间分辨率受限,如碎片化、片

状和结节状钙化及坏死的核心,包括胆固醇结晶和纤维帽等,是无法观察到的。有研究显示微钙化、点状钙化与斑块破裂相关,而临床使用的 CT 无法检测到微钙化。科学研究中采用的微 CT 扫描分辨率可达 2.1  $\mu\text{m}$ ,可在未破裂的 AS 斑块的纤维帽中显示直径>5  $\mu\text{m}$  的微钙化<sup>[13]</sup>。同样的,临床中所使用的 MRI 分辨率为 1.3~1.8 mm,不能检测到微小钙化,且价格昂贵、检测时间长。而用于科研的 MRI 分辨率可达 250  $\mu\text{m}$ ,虽可检测到点状钙化,但临床不适用。血管内超声(IVUS)的分辨率可达到 100~200  $\mu\text{m}$ ,其高敏感度(90%)和特异度(100%)被确定为检测 CAC 的金标准。根据钙化病变的范围,IVUS 将 CAC 分为 4 类:I 类:钙化弧度为 0°~90°;II 类:钙化弧度为 91°~180°;III 类:钙化弧度为 181°~270°;IV 类:钙化弧度>270°。然而因其成像原理为声学成像,不能穿透钙化,这导致钙化后方的病变呈现回声阴影,故 IVUS 往往高估钙化病变。光学相干断层成像(OCT)是近年来迅速发展起来的光学成像手段,利用光纤导管发射的近红外光检测管腔,成像分辨率高达 10  $\mu\text{m}$ ,被称为“光学显微镜”,因其成像原理为光学,可穿透钙化,故可较好地测量钙化的深度及体积<sup>[14]</sup>,还适用于检测血管内膜钙化及微钙化。Nakahara 等<sup>[4]</sup>开发了一种无创评估冠状动脉斑块的新方法,即使用寻骨示踪剂<sup>18</sup>F 的 NaF 标记血管钙化,进行正电子发射断层扫描,虽然其空间分辨率较低,但显影剂会追踪钙化分子,从而使炎症、细胞凋亡和早期钙化可见。近红外光谱成像的原理同样也是使用近红外荧光显影剂追踪与钙化有关的分子,虽然近红外光谱技术可用于临床,然而目前尚无临床显影剂能被用于检测。

## 三、治疗方法

1. 药物治疗:到目前为止,尚无治疗 CAC 的明确方法。有研究也在探讨单纯依靠药物能否延缓或逆转 CAC 的进展。他汀类药物可能通过增强巨噬细胞抗炎表型的极化从而促进斑块炎症的愈合<sup>[15]</sup>,但其对于 CAC 的作用仍不清楚。在 Francis 心脏研究<sup>[16]</sup>中,1 005 例冠状动脉钙化评分>第 80 个百分点、年龄和性别配对的患者随机分配至阿托伐他汀每日 20 mg 组或安慰剂组,结果显示,阿托伐他汀可降低低密度脂蛋白胆固醇水平,显著降低主要心血管不良事件的发生率,但对 CAC 进展则无影响。相反地,有 IVUS 研究显示,使用他汀类药物治疗后,CAC 患者的钙化密度显著增加,钙化体积变大。综上所述,他汀类药物治疗能降低心血管死亡率,对稳定斑块形态可能有双重作用,即 AS 的消退和宏观钙沉积的增加。其他药物如钙通道阻滞剂、糖皮质激素、磷酸盐结合剂及一些药物补充剂(维生素 B<sub>12</sub>、叶酸等)均被认为可延缓 CAC 的进展,但这些发现尚无大型的多中心试验来证实<sup>[17]</sup>。

2. 介入治疗:一些介入治疗方法已被用于治疗 CAC,如球囊血管成形术、切割球囊、冠状动脉旋磨术(RA)、支架植入术和经皮腔激光冠状动脉斑块消融术等。CAC 增加了球囊血管成形术的失败率和并发症,不仅如此,严重钙化且分布不均的病变更妨碍介入器械的通过<sup>[18]</sup>。此外,由于钙化程度的不同,从球囊施加到血管壁的力在病变上可能不均匀,这增加了夹层、心肌梗死、急性血管闭塞、再狭窄和主要不良心血管事件

(MACE) 的风险。一般建议,当球囊压力达到 16 atm 时,若钙化病变仍不能最佳扩张,则不建议行支架植入术。切割球囊并不能去除冠状动脉中的钙化病变,它们是通过在 AS 斑块中创建离散的切口来改善血管顺应性,使病变扩大,减少血管的回缩,同时防止出现不可控制的夹层。切割球囊适用于处理病变较短(<20 mm)、轻到中度的 CAC,且压力不可超过 12 atm,以避免切割刀片嵌入血管壁<sup>[19]</sup>。根据 IVUS 检测下的 III~IV 类钙化病变,则不建议使用切割球囊。与切割球囊不同,RA 设备能将坚硬的组织磨成更小的颗粒(<10 μm),同时不会作用于柔软的弹性组织。在支架出现之前,单纯使用 RA 治疗 CAC 导致了新的内膜增生、再狭窄率和重复血运重建率增加,这很可能是由于此操作激活了血小板聚集,同时对管壁有热损伤所致<sup>[20]</sup>。此外,存在钙化病变的患者行 RA 后还增加了血栓形成、慢血流或无复流的风险及围术期心肌梗死发生率。因此,为了获得更好的预后,建议 RA 术后植入药物洗脱支架(DES)。有大型研究结果已表明,对于中重度钙化病变患者而言,使用 DES 比植入金属裸支架(BMS)更安全有效<sup>[21]</sup>。准分子激光冠状动脉切除术(ELCA)通过光声机制扩大顽固的病变,虽然这项技术已被引入了 20 余年,但由于不确定的临床结果及 DES 的出现,其已失去了吸引力。有研究显示了 ELCA 的潜在手术并发症,如处理浅表钙化时常出现血管夹层和穿孔,以及术后随访再狭窄率较高<sup>[22]</sup>。最近,ELCA 技术进行了多次改进,以进一步改善手术的结果和安全性。对于中度钙化,且在一些复杂的冠状动脉病变中不适用 DES 及球囊血管成形术时,ELCA 可作为一种可接受的替代治疗方案<sup>[23]</sup>。

#### 四、展望

CAC 是冠状动脉 AS 的重要标志,是 AS 并发症的危险因素。复杂的钙化过程,包括主动和被动的机制,已开始慢慢被了解。尽管针对 CAC 已进行了大量的研究,但对其发病机制、临床意义和治疗方法的理解仍然有限。在 CAC 的病理生理学方面,关于内膜钙化与中膜钙化形成的控制因素尚未完全明确,这两种类型 CAC 的临床意义仍有待阐明。目前碎片状、斑点状钙化的存在是预测不稳定斑块的重要特征,而弥漫性纤维钙化斑块是稳定斑块的预测因子。因此想要获得更准确的预测,一个新的基于较高分辨率 CT 成像的 CAC 评分很有必要。我们还应特别着重收集关于早期微钙化和点状钙化的信息,由于其与急性冠脉综合征患者不稳定的高风险斑块有关。目前,尚无针对性的药物治疗来延缓 CAC 的进展。另一方面,对于有冠心病和严重冠状动脉狭窄需要进行血运重建治疗的患者,中重度 CAC 的存在是进行冠状动脉介入治疗的一个临床挑战。今后的研究应侧重于了解 CAC 的病理生理机制,从而确定潜在的治疗靶点,改进介入治疗策略。

#### 参考文献

- [1] Jin HY, Weir-McCall JR, Leipsic JA, et al. The Relationship Between Coronary Calcification and the Natural History of Coronary Artery Disease[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(1): 233-242.
- [2] Bailey G, Meadows J, Morrison AR. Imaging Atherosclerotic Plaque Calcification: Translating Biology[J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(8): 1-8.
- [3] Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of ex-

- tracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. Nat Mater, 2016, 15(3): 335-343.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Leszczynska A, O'Doherty A, Farrell E, et al. Differentiation of Vascular Stem Cells Contributes to Ectopic Calcification of Atherosclerotic Plaque[J]. Stem Cells, 2016, 34(4): 913-923.
- [7] Mori H, Torii S, Kutyna M, et al. Coronary Artery Calcification and its Progression What Does it Really Mean? [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(1): 127-142.
- [8] Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability[J]. Atherosclerosis, 2020, 306: 85-95.
- [9] Lee T, Mintz GS, Matsumura M, et al. Prevalence, Predictors, and Clinical Presentation of a Calcified Nodule as Assessed by Optical Coherence Tomography[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(8): 883-891.
- [10] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5): 1262-1275.
- [11] Cherukuri L, Birudaraju D, Budoff MJ. Coronary artery calcium score: pivotal role as a predictor for detecting coronary artery disease in symptomatic patients[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(6): 578-585.
- [12] Wang Y, Osborne MT, Tung B, et al. Imaging Cardiovascular Calcification[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(13): e008564.
- [13] Iijichi 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.
- [14] 房超, 于波. 光学相干断层成像在评价冠状动脉钙化中的应用[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(4): 513-516.
- [15] Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(4): 294-303.
- [16] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications[J]. JACC, 2014, 63(17): 1703-1714.
- [17] Zeb I, Ahmadi N, Kadakia J, et al. Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial[J]. J Cardiovasc Dis Res, 2012, 3(3): 185-190.
- [18] Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions Endorsed by the Chinese Society of Cardiology[J]. EuroIntervention, 2018, 14(6): 656-677.
- [19] Kassimis G, Raina T, Kontogiannis N, et al. How Should We Treat Heavily Calcified Coronary Artery Disease in Contemporary Practice? From Atherectomy to Intravascular Lithotripsy[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(12): 1172-1183.
- [20] De Maria GL, Scarsini R, Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions: Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(15): 1465-1478.
- [21] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 294(10): 1215-1223.
- [22] Protty MB, Hussain HI, Gallagher S, et al. Excimer laser coronary atherectomy during complex PCI: An analysis of 1,471 laser cases from the British Cardiovascular Intervention Society database[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 97(5): E653-E660.
- [23] Tsutsui RS, Sammour Y, Kalra A, et al. Excimer laser atherectomy in percutaneous coronary intervention: A contemporary review[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2021, 25: 75-85.

(收稿日期: 2020-11-06)

(本文编辑: 周三凤)