

# 冠状动脉钙化的研究进展

张明, 刘德敏, 崔伟

(河北医科大学第二医院 河北省心脑血管病研究所心内一科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 冠状动脉钙化; 高危因素; 介入治疗; 他汀类药物

[摘要] 冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化患者不良预后的危险因素。多种因素与冠状动脉钙化的发生和发展相关, 包括性别、年龄、持续的炎症状态、高血压、高脂血症和糖尿病等, 近年来人们越来越关注非传统高危因素, 以期对冠状动脉钙化的一级预防开辟新的思路。不断发展的影像学技术也为冠状动脉钙化的早期发现和发生机制的研究提供了很好的帮助。文章将重点回顾冠状动脉钙化的高危因素、发生机制、检查手段、临床意义及其治疗的研究进展, 旨在提高人们对冠状动脉钙化的进一步认识和重视水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research progress of coronary artery calcification

ZHANG Ming, LIU Demin, CUI Wei

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University & Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] coronary artery calcification; high risk factors; interventional therapy; statins

[ABSTRACT] Coronary artery calcification is a risk factor for poor prognosis in patients with coronary atherosclerosis. A variety of factors are associated with the development and progression of coronary artery calcification, including gender, age, persistent inflammatory status, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes. In recent years, there has been increasing attention to non-traditional risk factors for coronary artery disease to open up new ideas of the primary prevention of coronary artery calcification. Developing imaging techniques have also helped in the early detection and mechanism of coronary artery calcification. This article will focus on the high-risk factors, mechanisms, inspection method, clinical significance and treatment progress of coronary artery calcification, aiming to improve people's further understanding and attention to coronary artery calcification.

冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 是发生冠状动脉疾病的预测因子, 同时也是冠状动脉粥样硬化患者不良预后的危险因素<sup>[1]</sup>。近年来, 越来越多的研究集中在 CAC 发生和发展的高危因素上, 这有助于提高人们的一级预防水平, 减少冠状动脉疾病的发生。CAC 发生机制的研究也从形态学深入到了分子生物学, 但 CAC 发生的分子之间相互作用的确切机制仍有待进一步阐明。目前可以通过各种成像技术来发现 CAC 和评估其严重程度, 而且随着技术的不断进步, 分辨率更高的成像技术能及早发现 CAC, 如利用 <sup>18</sup>F 标记的 NaF 正电子发射断层扫描可以发现分子状态下的钙化物<sup>[2]</sup>。不仅如此, 在 CAC 治疗上, 介入治疗以及药

物治疗也有了巨大的发展及探索。本文将重点回顾 CAC 的高危因素、发生机制、检查手段、临床意义及其治疗的研究进展, 旨在提高人们对 CAC 的进一步认识和重视水平。

## 1 冠状动脉钙化的高危因素

### 1.1 传统心血管病高危因素

CAC 通常出现在动脉粥样硬化斑块中, 它能反应冠状动脉的斑块负荷量。CAC 的形成过程类似于骨的形成, 钙化发生部位一般为血管内膜和中膜。传统意义上冠状动脉内膜钙化的高危因素包括男性、年龄、吸烟、炎症、高脂血症、高血压和骨质

[收稿日期] 2019-03-03

[修回日期] 2019-04-09

[作者简介] 张明, 硕士研究生, E-mail 为 1162315948@qq.com。通信作者崔伟, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心力衰竭、肾动脉狭窄介入治疗及冠状动脉介入治疗, E-mail 为 cuiwei21c@163.com。

疏松等;冠状动脉中膜钙化常与年龄、糖尿病和慢性肾脏疾病相关<sup>[3]</sup>。

## 1.2 非传统心血管病高危因素

1.2.1 空气污染物 Kaufman 等<sup>[4]</sup>通过对美国 6 个大城市的年龄在 45~84 岁的 6 795 名志愿者 10 年的前瞻性研究发现,空气污染物如 PM<sub>2.5</sub>、氮氧化物(NO<sub>x</sub>)的浓度与 CAC 的程度呈正相关,但并不改变冠状动脉内膜中膜的厚度。空气污染物中的颗粒物以及交通相关的空气污染物与疾病的全因死亡率、心血管病死亡率及心血管疾病的发生率密切相关,尤其是长期暴露在高浓度空气污染物的环境下,心肌梗死与卒中的发生率显著升高<sup>[5]</sup>。

1.2.2 肥胖的持续时间 全身性和腹型肥胖的程度是 CAC 发生和发展的重要危险因素,一般用增加的体质指数及腹围来衡量<sup>[6-7]</sup>。但很少有研究去探讨肥胖的持续时间作为独立危险因素与冠状动脉粥样硬化的关系。Reis 等<sup>[8]</sup>发现起始于青少年的全身性和腹型肥胖持续时间越长,发生 CAC 的可能性就越大,而且在中年时期,CAC 10 年内进展的程度与肥胖的程度无关。这项研究表明预防或尽量延迟青少年开始出现肥胖的时间,可能大大降低发生冠状动脉粥样硬化的风险和延缓其在未来的进展。

1.2.3 过量运动 近期国际运动指南推荐每周进行 150~300 min 的中等强度运动或者 75~150 min 高强度运动可以减少心血管疾病的发生<sup>[9]</sup>。但同样很少有研究关注过量运动(如运动员)对于健康的影响,尤其是对心血管的影响。Merghani 等<sup>[10]</sup>对 152 名运动员与标准运动量的人进行对照研究,发现尽管大部分运动员没有发生 CAC,但男性运动员比标准运动量的男性更容易发生 CAC,而上述现象是不易通过传统的心血管危险因素来加以解释的。Aengevaeren 等<sup>[11]</sup>报道高运动量与 CAC 发生率增加相关,而且粥样硬化性斑块更容易转变为钙化斑块而不是混合性斑块。

1.2.4 酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝 Chang 等<sup>[12]</sup>对 113 263 例青年和中年人的大规模研究发现,酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝均与 CAC 的发生存在显著的相关性,而且酒精性脂肪肝对 CAC 的影响更大。Kim 等<sup>[13]</sup>也证实非酒精性脂肪肝与 CAC 存在显著的相关性。肝脏脂肪变性动脉粥样硬化或心血管疾病发生的相互作用机制目前尚不清楚。肝脏脂肪变性可能与肝细胞因子和

致动脉粥样硬化因子(如纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制剂 1 和其他促炎细胞因子)分泌模式的改变密切相关<sup>[14]</sup>。

1.2.5 低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 青年时期低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDLC)的升高与 CAC 发生相关,它是成年期发生非致死性和致死性心肌梗死高风险的标志物<sup>[15]</sup>。Hartiala 等<sup>[16]</sup>证明青年时期 LDLC 升高可以预测近 30 年后成年期的 CAC,但成年期 LDLC 水平的高低却与 CAC 的发生和发展无关。然而青年时期载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的水平与中年时期发生 CAC 的关系尚不清楚。Wilkins 等<sup>[17]</sup>对 2 794 例年龄在 18~30 岁青年人群的 ApoB 和 LDLC 水平与随访 25 年后发生 CAC 的关系进行研究,他们发现平均年龄在 25 岁的青年人群中血清 ApoB 水平较 LDLC 更能预测平均年龄在 50 岁中年人群中 CAC 的发生概率,并且青年时期血清 ApoB 越高,那么中年时期发生 CAC 的可能性就越大。INTERHEART 研究<sup>[18]</sup>和 Framingham 心脏研究<sup>[19]</sup>同样支持上述结论。

1.2.6 血浆前蛋白转换酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 血浆前蛋白转换酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)是一种分泌蛋白,它与 LDL 受体结合后,通过胞吞作用进入细胞内导致溶酶体降解<sup>[20]</sup>。Alonso 等<sup>[21]</sup>报道在家族性高胆固醇血症的无症状患者中,PCSK9 的水平与 CAC 的发生和严重程度显著相关。曹晔莹等<sup>[22]</sup>也发现血浆 PCSK9 水平与 CAC 之间呈正相关。

1.2.7 镁的摄入量 动物和细胞研究表明,镁可以预防心血管疾病中动脉粥样硬化斑块内发生钙化<sup>[23]</sup>。Hruby 等<sup>[24]</sup>也发现镁的摄入量与 CAC 的发生呈负相关,因此低镁可以增加 CAC 发生风险。这说明适量镁的摄入对易患脑卒中和致死性冠心病的人群可能具有一定的保护作用。

1.2.8 遗传因素 Erbel 等<sup>[25]</sup>发现 CAC 的发生除了与年龄和性别相关外,与种族也有很大的相关性,遗传因素似乎显著影响着 CAC 的发生和进展。他们认为这种遗传效应可能在 CAC 进展中起决定性作用,而常见的心血管危险因素仅仅是辅助作用。因此他们创造了一种数学工具来预测个体 CAC 的发展,以期待它能预测个体达到 CAC 高危临界值时(如 CAC 积分>300 或 400)的年龄,从而实现对不同的个体进行早期药物干预,预防心血管事

件的发生。Ferguson 等<sup>[26]</sup>对 1 509 例慢性肾脏疾病合并 CAC 患者的基因进行检测,他们发现了一种新的基因——*loci*,它可能与慢性肾脏疾病患者合并 CAC 密切相关。

## 2 冠状动脉钙化的发生机制

冠状动脉内膜钙化类似于长骨中的软骨内骨形成(软骨化生)<sup>[27]</sup>。钙化的起始可能源于炎症细胞死亡后释放的凋亡小体和基质囊泡作为磷酸钙晶体形成的位点,或由周细胞和/或血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)分化参与的类似软骨化生<sup>[28]</sup>。但钙化的进展可能由软骨样细胞驱动,并且与炎性因子如细胞因子的表达相关。氧化脂蛋白的毒性作用能促进巨噬细胞和泡沫细胞释放这些细胞因子。在 LDL 受体缺陷和 ApoE 缺陷的冠状动脉内膜钙化小鼠中,钙化部位出现软骨化生和软骨样细胞,并表达特定的软骨细胞标记物,如 Sox9、胶原蛋白 II 和 X 型胶原。中膜钙化机制不同于内膜,它是由成骨样细胞驱动的,类似于骨形成<sup>[29]</sup>。

动脉粥样硬化内皮细胞外基质中的 ApoB,尤其是硫酸软骨素蛋白聚糖可引起局部炎症,释放的趋化因子诱导单核细胞进入组织,转化为组织型巨噬细胞,其通过吞噬、分解代谢脂蛋白胆固醇复合物产生更具毒性的氧化型脂蛋白胆固醇复合物,最终导致富含脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)发生凋亡,并且在 T 细胞参与下进一步加重局部的炎症反应<sup>[30]</sup>。CAC 起始于内膜和中膜胶原纤维减少的炎症区域<sup>[31]</sup>。在颈动脉内膜粥样斑块的标本中,基质囊泡出现在斑块的无细胞区域,并且沿着弹力纤维分布,这些由巨噬细胞和增殖型 VSMC 死亡时释放的基质囊泡和凋亡小体能够促进动脉内膜和中膜钙化的发生<sup>[32]</sup>。根据囊泡的大小和类型,细胞外囊泡大致分为核外颗粒体(50 ~ 1 000 nm 的微粒,富含胆固醇和二酰基甘油)、外切体(40 ~ 100 nm;富含胆固醇、鞘磷脂和神经酰胺)、凋亡小体(50 ~ 5 000 nm)或基质囊泡(30 ~ 300 nm)。在囊泡成核位点上,磷酸钙不断地沉积,逐渐发展为非晶体型磷酸钙,最后形成晶体结构的羟基磷灰石。然而,磷酸钙晶体形成是囊泡驱动还是 VSMC 的转分化亦或其他机制参与目前尚不清楚<sup>[33]</sup>。

完整的巨噬细胞和 VSMC 内含有钙化抑制剂,包括基质 Gla 蛋白和胎球蛋白 A,它们能促进凋亡小体的快速吞噬作用,减少细胞内钙浓度。在没有

这些钙化抑制剂的情况下,细胞内钙浓度升高,钙超载导致微钙化的形成。动脉粥样硬化斑块中细胞表型是可以改变的。例如,如果局部炎症减少, T 淋巴细胞的表型从辅助性 T1 细胞变为辅助性 T2 细胞,而巨噬细胞从促炎性 M1 亚型变为修复性 M2 亚型<sup>[34]</sup>。相反,如果促进骨形成的炎症状态持续存在, VSMC 将分化为软骨样细胞/成骨性细胞,导致钙化的进展,最终导致巨大钙化的形成,从而稳定斑块并防止炎症扩散提供很好的屏障。

## 3 冠状动脉钙化的检查手段

冠状动脉 CT 是最常用的检测 CAC 的非侵入性手段,但受限于临床上 CT 的空间分辨率,它并不能可靠地检测微小钙化灶,尤其是小于 0.4 mm 的钙化灶<sup>[35]</sup>。CAC 的血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)特征是一个高亮的高回声团块影。IVUS 对大的钙化灶或微钙化灶具有高灵敏度(90%)和特异性(100%),而难以分辨大多数小的斑点状钙化灶(<50  $\mu\text{m}$ ),这低于 IVUS 的分辨率(100 ~ 200  $\mu\text{m}$ )<sup>[36]</sup>。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)具有更高的分辨率(10 ~ 20  $\mu\text{m}$ ),越来越多地被应用于 CAC 的诊断、发病机制的研究以及治疗等方面。与 IVUS 相比, OCT 对 CAC 的诊断准确性更高,并且由于 OCT 射线可以穿透钙化灶,所以除了钙化弧度和长度外, OCT 还可以评估钙化的厚度、面积和体积<sup>[37]</sup>。迄今为止对于 18F 标记的 NaF 正电子发射断层扫描(positron-emission tomography, PET)的研究主要集中在冠心病患者的晚期病变<sup>[38]</sup>。但最近, McKenney-Drake 等<sup>[2]</sup>发现利用 18F-NaF PET 进行 CAC 的分子成像可以发现分子状态下的钙化物。这不仅对更早期地发现 CAC 具有重要意义,而且为进一步阐明 CAC 发生的分子机制提供了更好的技术手段。8F 可以交换羟基磷灰石晶体中的羟基离子( $\text{OH}^-$ ),为了发生离子交换,羟基磷灰石晶体必须靠近毛细血管,然后 8F 才能从血浆进入到羟基磷灰石晶体周围的结合水中与羟基磷灰石晶体中的羟基离子( $\text{OH}^-$ )发生交换,最后通过 PET 就可以检测到 CAC 中的羟基磷灰石晶体。因此 18F-NaF PET 对微小钙化灶的分辨率要显著高于 CT 扫描<sup>[39]</sup>。随着影像技术的不断发展,未来更多更好的检查手段可能被应用于 CAC 的发生和发展。



## 4 冠状动脉钙化的临床意义

在过去的 20 年中,冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)、颈动脉内膜中膜厚度和踝臂指数被作为亚临床动脉粥样硬化的标志物和心血管疾病风险增加的潜在预测因子<sup>[40-41]</sup>。然而,最近有研究表明以上 3 种标志物对于评估心血管危险分层的意义是不同的,CACS 被视为预测心血管事件和心血管危险分层最好的标志物<sup>[42]</sup>,同时 CACS 也可以提高对心血管疾病中危人群风险预测能力<sup>[43]</sup>。在 5 年的随访中,对于高 CACS(300 ~ 400 Agatston 单位或更高)的无症状患者,心脏猝死或心肌梗死的发生率波动在 4% ~ 9%<sup>[44]</sup>。然而最近的研究显示<sup>[45-46]</sup>对于 CACS 在 400 或更高的无症状患者,15 年的全因死亡率超过了 20%,这表明随访时间在评估心血管病高风险时是至关重要的。在临床实践中,心血管疾病风险预测能够很好地识别心血管疾病的高危人群,对高危人群及时采取干预措施可能会获得巨大的临床受益。然而,心血管疾病高危人群只占少数,更多的是低危和中危人群。一项关于 CAC 在心血管疾病低危女性中预后意义的临床荟萃研究发现,在低危的女性冠心病患者中,接近 1/3 的人存在 CAC,同时 CAC 与冠心病的发生风险增高相关,而且与传统的冠状动脉粥样硬化性心血管疾病风险因素如年龄、种族/民族、高密度脂蛋白胆固醇、吸烟、收缩压、抗高血压药物的使用以及糖尿病等相比,CAC 可以适当地提高对其预后评估的准确性<sup>[47]</sup>。尽管如此,在最新的 ACC/AHA 心血管疾病预防指南新修订的内容中,CAC 检测在被归类为低风险的女性中的潜在益处尚不清楚<sup>[48]</sup>。

通过高分辨率 CT 测量 CACS $\geq$ 600 的严重 CAC 患者进行 CT 冠状动脉造影对于阻塞性冠状动脉疾病诊断的准确性不如 CACS $<$ 600 的患者,这为临床医生和患者选择合适的检查方式提供了依据<sup>[49]</sup>。冠状动脉斑点状钙化是钙化的早期表现,它的出现常常提示斑块的不稳定性,CAC 在 IVUS 下有三种特征:回声衰减、斑块内回声区和斑点状钙化,均与不稳定性粥样硬化斑块密切相关。并且斑点状钙化与斑块核心的坏死物质密切相关,表明了斑块的不稳定性<sup>[36,50]</sup>。

## 5 冠状动脉钙化的治疗

### 5.1 冠状动脉钙化的介入治疗

严重钙化的冠状动脉斑块的介入治疗一直是

介入领域研究的热点问题。单纯球囊技术无法充分扩张严重 CAC 病变部位,而且切割球囊也不适用于 CAC 弥漫、明显狭窄及迂曲的病变,此时需要冠状动脉旋磨术对钙化部位进行修整,而不是简单地减少钙化斑块的体积,从而利于药物洗脱支架的植入。粥样斑块修饰的概念,已经使人们对冠状动脉内膜旋磨术治疗严重 CAC 有了一个全新的认识。目前冠状动脉旋磨术进行斑块修饰相关并发症较前显著减少<sup>[51]</sup>。当然,我们也还需要进一步的研究来阐明冠状动脉旋磨术与其他介入方式(如切割或药物涂层球囊)联合治疗 CAC 的效果<sup>[52]</sup>。斑块旋切术系统于 2008 年首次被应用于外周动脉,随后被推广至严重 CAC 患者的治疗<sup>[53]</sup>。有研究表明对严重 CAC 患者行冠状动脉斑块旋切术是安全有效的,50 例患有严重 CAC 的患者手术成功率可以达到 94%<sup>[53]</sup>。ORBIT II 期试验<sup>[54]</sup>结果显示左心室收缩功能不全的患者行冠状动脉斑块旋切术 30 天内没有出现心源性死亡,这表明该类患者对冠状动脉旋切术耐受良好,且没有明显的血液动力学并发症。

### 5.2 他汀类药物对冠状动脉钙化的作用

目前指南上并无针对冠状动脉钙化所制定的特殊药物治疗方案,大多数仅停留在临床前阶段。其中他汀类药物与冠状动脉钙化关系的相对研究较为深入。他汀类药物可能通过减少脂质和坏死物质沉积、促进坏死核心发生钙化来稳定粥样硬化斑块<sup>[47,55]</sup>。近期 Dykun 等<sup>[56]</sup>将实验对象通过 LDLC 进行分组来研究他汀类药物对 CAC 的影响时发现,应用他汀类药物能导致 CAC 的进展,且 LDLC $\geq$ 115 mg/dL 组 CAC 的进展要低于 LDLC $<$ 115 mg/dL 组,CAC 的进展大部分发生在动脉粥样硬化的晚期阶段,然而应用他汀类药物导致的 CAC 进展并不增加发生冠状动脉事件的风险。一个 8 项临床研究的荟萃分析同样也显示,使用他汀类药物进行强化治疗可以减小斑块体积,同时能加快 CAC 进展<sup>[57]</sup>。无症状的高胆固醇血症患者接受辛伐他汀 2 mg/d 的标准治疗和 4 mg/d 的强化治疗均不能减慢 CAC 的进展,并且每年还在以 $>30\%$ 的速度进展<sup>[58]</sup>。因此目前研究认为他汀类药物可以通过促进 CAC 来稳定粥样硬化斑块这一理论,给临床医生利用 CACS 来指导他汀类药物使用提供了重要理论依据。还有研究显示他汀类药物可能通过引起 VSMC 维生素 K2 缺乏而减弱维生素 K2 对血管钙化的抑制作用<sup>[59]</sup>。根据这一推断,Andrews 等<sup>[60]</sup>报道,冠心病患者运用华法林治疗可能促进 CAC 进展。值

得注意的是, Mortensen 等<sup>[61]</sup>表示几项随机对照试验的结果支持对所有男性和 55 岁以上的女性运用他汀类药物进行一级预防, 可以减少 CAC 的发生。但是这些随机对照试验入选的患者有将近一半 CACS 等于 0, 其心血管事件发生率非常低; 有 1/4 的患者 CACS>100, 其心血管事件发生率较高。所以未来需要入选标准更合理的大型随机对照试验来指导我们对 CAC 的治疗。

## 6 结 语

研究已经证实, 通过采取积极的一级预防措施可以降低 CAC 的发生和发展, 减少相关心血管疾病的发生。但受限于研究样本的数量以及其他混杂因素的影响, 我们需要更多的随机对照试验来进一步支持影响 CAC 发生和发展的因素, 以及发现各种因素之间的相互作用关系。不断涌现的新的影像学技术能更早地发现 CAC, 便于我们判断预后并及早采取一级预防措施。相信在未来对于 CAC 相关研究的进一步开展, 将会使我们对 CAC 拥有更深的理解。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] McKenney-Drake ML, Territo PR, Salavati A, et al. (18) F-NaF PET imaging of early coronary artery calcification [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(5): 627-628.
- [3] 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.
- [4] Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study[J]. Lancet, 2016, 388(10045): 696-704.
- [5] Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review [J]. Environ Health, 2013, 12(1): 43.
- [6] Chang Y, Kim BK, Yun KE, et al. Metabolically-healthy obesity and coronary artery calcification [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(24): 2679-2686.
- [7] Rutter MK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fasting glucose, obesity, and coronary artery calcification in community-based people without diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(9): 1944-1950.
- [8] Reis JP, Loria CM, Lewis CE, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age[J]. JAMA, 2013, 310(3): 280-288.
- [9] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans [J]. JAMA, 2018, 320(19): 2020-2028.
- [10] Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile[J]. Circulation, 2017, 136(2): 126-137.
- [11] Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, et al. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes [J]. Circulation, 2017, 136(2): 138-148.
- [12] Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study [J]. Gut, 2019, 68(9): 1667-1675.
- [13] Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification [J]. Hepatology, 2012, 56(2): 605-613.
- [14] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease [J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S47-64.
- [15] Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(20): 2013-2020.
- [16] Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: the cardiovascular risk in young Finns study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(15): 1364-1370.
- [17] Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(2): 193-201.
- [18] Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, et al. Is the superiority of apoB over non-HDL-C as a marker of cardiovascular risk in the INTERHEART study due to confounding by related variables [J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(6): 626-631.
- [19] Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C [J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 22(10): 1321-1327.
- [20] Marais AD, Kim JB, Wasserman SM, et al. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels [J]. Pharmacol Ther, 2015, 145: 58-66.

- [21] Alonso R, Mata P, Muñiz O, et al. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 249-253.
- [22] 曹晔萱, 赵 彤, 张惠雯, 等. 血浆前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 型水平与冠状动脉钙化的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(2): 134-137.
- [23] Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35 (1): 31-39.
- [24] Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification; the Framingham Heart Study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 59-69.
- [25] 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.
- [26] Ferguson JF, Matthews GJ, Townsend RR, et al. Candidate gene association study of coronary artery calcification in chronic kidney disease: findings from the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(9): 789-798.
- [27] Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(9): 528-536.
- [28] Shanahan CM. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? [J]. *Circulation*, 2007, 116(24): 2782-2785.
- [29] 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.
- [30] Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis [J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1): 13-22.
- [31] 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.
- [32] Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, et al. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization [J]. *Circ Res*, 2011, 109(1): e1-12.
- [33] 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.
- [34] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [35] 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.
- [36] Pu J, Mintz GS, Biro S, et al. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(21): 2220-2233.
- [37] Mehanna E, Bezerra HG, Prabhu D, et al. Volumetric characterization of human coronary calcification by frequency-domain optical coherence tomography [J]. *Circ J*, 2013, 77(9): 2334-2340.
- [38] 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.
- [39] Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, et al. Identifying active vascular microcalcification by (18)F-sodium fluoride positron emission tomography [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7495.
- [40] McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15): 1643-1653.
- [41] Gronewold J, Bauer M, Lehmann N, et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors [J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2702-2709.
- [42] Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(2): 143-153.
- [43] Geisel MH, Bauer M, Hennig F, et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(23): 1815-1822.
- [44] Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improve-

- ment based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(17): 1397-1406.
- [45] Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, et al. Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(1): 14-21.
- [46] Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall) [J]. *Circulation*, 2018, 137(7): 665-679.
- [47] Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: A Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(20): 2126-2134.
- [48] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [49] Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(4): 379-387.
- [50] 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.
- [51] de Belder AJ. Rotational atherectomy: re-emergence of an old technique[J]. *Heart*, 2018, 104(5): 440-448.
- [52] Furuichi S, Tobaru T, Asano R, et al. Rotational atherectomy followed by cutting-balloon plaque modification for drug-eluting stent implantation in calcified coronary lesions [J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24(5): 191-195.
- [53] 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.
- [54] Lee MS, Martinsen BJ, Shlofmitz R, et al. Orbital atherectomy treatment of severely calcified coronary lesions in patients with impaired left ventricular ejection fraction: one-year outcomes from the ORBIT II study [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(3): 329-337.
- [55] 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.
- [56] Dykun I, Lehmann N, Kälsch H, et al. Statin medication enhances progression of coronary artery calcification: the heinz nixdorf recall study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(19): 2123-2125.
- [57] Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1273-1282.
- [58] Miyoshi T, Kohno K, Asonuma H, et al. Effect of intensive and standard pitavastatin treatment with or without eicosapentaenoic acid on progression of coronary artery calcification over 12 months-prospective multicenter study [J]. *Circ J*, 2018, 82(2): 532-540.
- [59] Chen Z, Qureshi AR, Parini P, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(2): 137-148.
- [60] Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9): 1315-1323.
- [61] Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(2 Pt 1): 221-230.
- (此文编辑 许雪梅)