

# 冠状动脉钙化的最新诊断与介入治疗进展

曾秋棠<sup>1</sup> 彭昱东<sup>1</sup>

**[摘要]** 冠状动脉钙化(CAC)在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者中越来越普遍,其明显限制了PCI器械的应用及技术手段实施,导致PCI相关的主要不良心血管事件增多。本文介绍了近些年最新的CAC影像学诊断方法、PCI器械和管理策略,以期更好地改善CAC患者的临床预后。

**[关键词]** 冠状动脉钙化;介入治疗;血运重建

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.002

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** C

## Recent advances in diagnosis and interventional therapy of coronary artery calcification

ZENG Qiutang PENG Yudong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZENG Qiutang, E-mail: zengqt139@sina.com

**Abstract** Coronary artery calcification(CAC) is increasingly prevalent in percutaneous coronary intervention (PCI) patient population. It significantly limits the procedural success of PCI, and is associated with a higher risk of major adverse cardiovascular events both in the short-term and long-term. This review introduces the latest imaging diagnosis methods, PCI instruments and management strategies of CAC in recent years, in order to improve the clinical prognosis of patients with CAC.

**Key words** coronary artery calcification; percutaneous coronary intervention; revascularization

冠状动脉(冠脉)钙化(CAC)是一种由血管平滑肌细胞和巨噬细胞参与,调节冠状动脉粥样硬化(AS)斑块产生病理性钙化的过程。CAC主要发生在冠脉内膜,少数情况下如晚期慢性肾病患者可以发生在冠脉中膜,即Mönckeberg硬化症<sup>[1]</sup>。其机制主要包括:以AS坏死碎屑为核心的磷酸钙沉积;组织或循环中的钙复合晶体局部异常聚积;矿化物抑制剂的局部表达降低;冠脉的周细胞或血管平滑肌细胞分化为成骨细胞而发挥骨化作用。高龄、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟和慢性肾脏疾病是CAC的主要危险因素<sup>[1]</sup>。据统计,约18%~24%的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者存在中重度CAC<sup>[2]</sup>,其明显限制了PCI器械的应用及技术手段实施,导致PCI相关的主要不良心血管事件(MACE)增加。本文介绍了近些年最新的CAC影像学诊断方法、PCI器械和管理策略,以期更好地改善严重CAC患者的临床预后。

## 1 CAC的影像学诊断方法

### 1.1 冠脉CT血管造影

冠脉CT血管造影(CCTA)可以用于检测总钙量,计算冠脉钙化积分(CACS)。常用的计算方法包括Agatston积分、体积积分和质量积分。Agatston积分计算原理为钙化密度赋分×钙化面积。首先根据病变的CT值进行1~4分的钙化赋分,然后乘以钙化面积(以mm<sup>2</sup>计),最后将所有截面的数值相加,得到总的钙化评分。体积积分由钙化面积乘以层厚得到,其代表病变总的钙化体积。质量积分就是Agatston积分/钙化面积,其反映了平均钙化程度。目前,高密度钙化斑块与心血管事件的相关性仍存争议,说明传统的Agatston钙化评分还不足以评价斑块的稳定性<sup>[3]</sup>。

### 1.2 冠脉血管内超声

冠脉血管内超声(IVUS)通过生成灰度图像,可以直接观察到钙化斑块反射的高回声区。IVUS只能检测钙沉积的位置、数量和表面形态,不能测量大型钙化的厚度或体积,且对于低于100 μm的微小钙化灶空间分辨力不足。IVUS通过三维测

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:曾秋棠, E-mail: zengqt139@sina.com

量钙化指数,确定冠脉的钙化总量。计算公式为:总钙长度/病变长度×最大钙化弧度/360°。研究人员发现,钙化指数与组织病理学钙化评估高度一致。目前正在研发的光学超声(OpUS)探头成像分辨率高达 50 μm,组织穿透深度达 20 mm,其识别冠脉脂质成分和钙化成分的能力已在组织学上得到证实<sup>[3]</sup>。

### 1.3 光学相干断层成像

光学相干断层成像(OCT)是目前空间分辨率最高(10~20 μm)的腔内成像技术,能够清晰地显示冠脉的 3 层结构,管壁内边界清楚信号弱的区域被定义为钙化区。与 IVUS 不同,OCT 具有良好的穿透力,可以评估表层钙化、钙化长度、厚度、弧度和体积。OCT 可以提供丰富的微观结构信息,如微钙化、新生血管、微通道和细胞群。OCT 的主要缺点是信号很难穿透厚的(≥1.3~1.5 mm)钙化斑块或富脂的钙化斑块;左主干钙化也很难显示。研究发现急性冠脉综合征(ACS)患者罪犯病

变的钙化斑块分为 3 种不同类型:浅表钙化片(67.4%)、侵蚀性钙化结节(25.5%)、钙化突出(7.1%)。浅表钙化片是最常见的类型并表现出最严重的管腔狭窄,PCI 治疗容易导致支架膨胀不全及围术期心肌梗死;侵蚀性钙化结节容易发生支架边缘夹层和支架贴壁不良,MACE 发生率较高<sup>[3]</sup>。Matsuhira 等<sup>[4]</sup>随后证明,在中度钙化病变中最大钙化厚度<880 μm 是支架扩张良好的独立预测因子。最近的一项研究表明严重钙化(>70%的支架段可见高度弥漫性钙化)与支架覆盖不全和延迟愈合相关<sup>[5]</sup>。

2021 年 ACC/AHA/SCAI 指南建议应用腔内影像学对复杂 PCI 进行手术指导(II a 类推荐,B 级证据)<sup>[6]</sup>。PCI 术前评估冠脉钙化特征和严重程度可以预测支架扩张成功率。严重的冠脉钙化会导致支架膨胀不全,应进行钙化斑块修饰预处理<sup>[6]</sup>。表 1 显示了 IVUS 和 OCT 对冠脉钙化程度的分级评分<sup>[2]</sup>。

表 1 腔内影像学对冠脉钙化程度的分级

Table 1 Intracavitary imaging grading of coronary calcification degree

项目	IVUS 的钙化评分	OCT 的钙化评分
评分标准	①钙化长度>5 mm(钙化弧度>270°)(1 分) ②360°环形钙化(1 分) ③血管直径≤3.5 mm(1 分) ④钙化结节(1 分)	①钙化弧度>180°(2 分),90~180°(1 分) ②钙化长度>5 mm(1 分) ③横截面钙化厚度>0.5 mm(1 分)
轻中度钙化	0~1	0~3
重度钙化	≥2	≥4

### 1.4 正电子发射断层扫描

正电子发射断层扫描(PET)使用<sup>18</sup>F-氟化钠(<sup>18</sup>F-NaF)作为示踪剂与钙沉积物靶向结合,进行血管钙化无创性评估和定量。PET 通常与 CT 或磁共振联合,获取完整的解剖结构便于钙化斑块成分的精确识别。微钙化的程度和数量与高危斑块有关,<sup>18</sup>F-NaF 能够与微钙化中的羟基磷灰石结合计算出冠脉微钙化活性(CMA),CMA 与心肌梗死风险正相关。与 CT 的钙化积分不同,PET-CT 还可以显示斑块的炎症水平,并结合 CMA 评估斑块本身的稳定性。但真实世界的冠脉钙化往往成分复杂,微钙化和大钙化并存而对斑块易损性的影响恰恰相反,<sup>18</sup>F-NaF 和<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)双探针的应用促进了双重评估斑块微钙化和炎症活动,但 PET-CT 技术带来的辐射和费用问题也不

容忽视<sup>[3]</sup>。

### 1.5 近红外线荧光成像

近红外荧光(NIRF)成像的主要优势是回避了生物组织对光子的吸收,成像深度更大,从而提高了信噪比和特异性。广泛应用的二磷酸盐是一种骨靶向试剂,当 CAC 与二磷酸盐耦合时,荧光素探针的聚集表明 AS 病变中的成骨细胞活跃。在动物模型的体外研究阶段,已证实 NIRF 成像是一种较早发现 CAC 的敏感手段。Healy 等<sup>[7]</sup>使用 NIRF 成像评估并证明了他汀类药物抗 AS 治疗的有效性,并导致巨噬细胞依赖的 CAC 增加,但是这是否有助于 AS 斑块的稳定性目前尚不清楚。NIRF 的优势在于空间分辨率和灵敏度高,无电离辐射。然而,随着穿透深度增加其空间分辨率降低,缺乏生物相容性荧光探针和量化指标。目前研发的

NIRF-IVUS 和 NIRF-OCT 血管混合成像技术,有望实现对 CAC 结构和分子成像的高度清晰化<sup>[3]</sup>。

### 1.6 拉曼光谱学

拉曼光谱学是指分子对光子的一种非弹性散射效应,且无论用多大频率照射同一物质分子,记录的谱带都具有相同的拉曼频移(即拉曼光谱对分子特异性反应),因此拉曼光谱是鉴别及诊断 CAC 的理想手段。它可以通过磷酸盐拉伸振动的高强度带测量冠脉的钙沉积量。研究人员对 13 例患者的 32 个冠脉斑块进行检测后发现,拉曼光谱产生了 2 个矿物相,生成的指纹光谱范围为 940~1000  $\text{cm}^{-1}$ 。有趣的是拉曼光谱显示:羟基磷灰石是冠脉微钙化的主要成分;而冠脉大钙化中,白磷钙石占羟基磷灰石的比例显著增加,这与 PET-CT 结果非常吻合。近几年来,拉曼光谱学与腔内影像学结合,使活体钙化斑块实时高分辨率成像成为可能<sup>[3]</sup>。

## 2 CAC 的修饰处理

### 2.1 球囊血管成形术

**2.1.1 非顺应性球囊** 对于轻中度 CAC,使用非顺应性(NC)球囊进行血管成形术(BA)通常是有效的。NC 球囊能承受高压,比半顺应性球囊更均匀地扩张病变;但对于严重钙化病变,可出现不均匀扩张导致的冠脉夹层和冠脉穿孔,或因“狗骨头效应”导致球囊破裂<sup>[2]</sup>。NC 球囊通常在钙化斑块切割后作为一种斑块切除的辅助工具使用,以确保支架植入前钙化病变已充分预处理完成。

**2.1.2 超高压球囊** 超高压球囊是一种快速交换的 NC 球囊导管,双层设计,可耐受高达 35 atm 的压力而球囊外形扩张很小<sup>[2]</sup>。最近发表的一项回顾性研究,共纳入 326 例 NC 球囊扩张未能达到目标最小管腔面积的钙化病变患者,超高压球囊成功治疗 90% 的病变,3 例发生冠脉破裂<sup>[8]</sup>。超高压球囊也可用于支架后扩张。虽然超高压球囊看似非常有效,但仍应考虑冠脉夹层和冠脉穿孔的风险。

**2.1.3 切割球囊** 切割球囊是一种 NC 球囊导管,沿着球囊外表面平行纵向排列 3~4 块刀片。当球囊充盈时,突出的刀片切开钙化斑块。刀片还有助于固定球囊,用于口部病变或支架内再狭窄(ISR)病变处理。切割球囊的一个明显缺点是通过性差,这导致部分钙化病变无法到达。并发症主要包括冠脉穿孔和切割球囊嵌顿。相对于普通球囊而言,在钙化病变中使用切割球囊,可以获得更大的即刻管腔内面积增益<sup>[2]</sup>。然而,一项大型随机临

床试验(RCT)显示:残余狭窄 $<50\%$ 且无院内 MACE 的发生率两者没有显著区别,但切割球囊组的冠脉穿孔率更高<sup>[2]</sup>。最近,一项大型回顾性研究比较了使用药物洗脱支架(DES)PCI 时,切割球囊和普通球囊组发生死亡、靶血管再次血运重建(TLR)和 MACE 相似<sup>[2]</sup>。切割球囊是修饰钙化病变的一种有价值的辅助手段,可以避免更多复杂和高风险的操作技术。

**2.1.4 刻痕球囊** 刻痕球囊是一种半顺应性球囊导管,球囊表面覆以锋利的划痕材料,在球囊膨胀过程中将压力集中作用于钙化斑块。尽管刻痕球囊和切割球囊在机制上相似,但刻痕球囊具有更强的通过性,且血管壁损伤更小,冠脉夹层风险更低,且能持续保留一定程度的管腔扩张<sup>[2]</sup>。在一项 60 例患者的可行性研究中,刻痕球囊应用于原位钙化病变或 ISR 时,较 DES 组手术成功率高,没有严重的手术并发症,这初步显示其在钙化病变治疗中的实用性和安全性<sup>[2]</sup>。在 PREPARE-CALC 试验中,200 例冠脉严重钙化患者被随机分为旋磨组和改良球囊组(切割球囊和刻痕球囊)。虽然旋磨组的策略成功率更高,但在 9 个月时,两组在晚期管腔丢失、TLR、靶血管失败方面无明显差异<sup>[9]</sup>。作者认为,对钙化病变进行切割或刻痕球囊处理仍然是一种安全合理有效的修饰形式,并对中度钙化病变、纤维化病变(如侧支口)、ISR 病变有优势,但其设计上应进一步改进。

### 2.2 腔内碎石术

2017 年,冠脉腔内碎石术(IVL)首次报道用于治疗严重 CAC。类似于肾结石碎石术,IVL 球囊到位后以 4 atm 压力膨胀以贴合血管壁,然后击发位于球囊导管头端的碎石发射器发放脉冲,形成一个短暂爆发的声压波,声压波穿过冠脉组织,以有效压力(约 50 atm)冲击并破坏钙化病变,导致内膜和中膜钙化断裂,其选择性振动破裂血管表层和深层的钙化成分,但不会损伤富有弹性的软组织。一旦每完成 10 次脉冲后,球囊可增大压力至 6 atm 以增加球囊贴壁,通过球囊对称膨胀的情况来评估钙化病变的修饰效果。经 OCT 证实,IVL 后冠脉获得良好的顺应性和腔内面积增益,支架扩张充分,并且无明显并发症。IVL 导致的钙化斑块断裂与钙的厚度无关;随着钙化程度的增加,钙化斑块断裂发生的频率也相应增加<sup>[2]</sup>。第一个关于 IVL 的单臂多中心 Disrupt CAD I 临床研究表明,IVL 有效改善了支架的通过性,成功到达所有中重度

CAC 的靶病变;平均减少 12% 的管腔狭窄,即刻管腔增益 1.7 mm。IVL 未造成任何夹层、慢血流或无再流、栓塞或冠脉穿孔。后续的 Disrupt CAD II、III、IV 研究汇总显示 IVL 治疗严重 CAC 有良好的有效性和安全性<sup>[10]</sup>。IVL 的钙碎片保留在内膜下不会产生微小的微粒导致远端栓塞。IVL 也可用于 ISR 中的钙修饰或在严重钙化病变中植入扩张不足的支架。IVL 冲击波可诱发室性或心房期前收缩,但无严重室性心律失常报道<sup>[2]</sup>。

### 2.3 冠脉斑块旋切术

**2.3.1 冠脉旋磨术** 冠脉旋磨术(RA)始于 20 世纪 80 年代,近年来随着钙化病变增多而逐渐被关注。RA 使用一种高速旋转带金刚石的旋磨头机械消蚀钙化斑块同时偏离柔韧的非钙化组织。旋磨头高速旋转造成管腔扩大表面光整,斑块硬度降低,改善球囊预扩张和支架膨胀贴壁,缓慢的“啄食动作”是 RA 最理想的推进方式。目前 CAC 的管理指南建议 RA 有利于提高纤维化或重度 CAC 的手术成功率(II a 类推荐, B 级证据)<sup>[6]</sup>。临床研究表明,RA 的并发症约为 9.7%,这些并发症包括冠脉夹层、穿孔、磨头嵌顿、导丝断裂、房室传导阻滞。在 RA 期间,CAC 病变的旋磨碎片释放进入冠脉微循环,可能会造成慢血流或无复流。减少并发症的方法包括使用小磨头,逐渐增加磨头尺寸,避免持续旋磨,保持足够的时间间隔,避免旋磨极度扭曲的病变<sup>[11]</sup>。

**2.3.2 轨道旋磨术** 轨道旋磨术(OA)是一项最新的斑块切除技术,由美国食品和药物管理局(FDA)于 2013 年批准用于治疗严重的 CAC。该技术采用 1.25 mm 的椭圆机芯偏心安装金刚石涂层产生离心力,选择性地打磨非柔性钙化斑块,理论上可以产生更加平滑的管壁,更有利于支架的输送和置入。OA 最好是运用缓慢连续的推进,并尽可能在兴趣节段减速以达到最佳打磨效果。该技术的安全优势在于小型磨头椭圆形运动设计,快速的轴流和血液冲刷有利于碾磨微粒通过冠脉微循环,降低了慢血流/无复流和热损伤发生<sup>[2]</sup>。此外,整个 OA 磨头完全涂抹金刚石允许双向旋磨使得磨头嵌顿的可能性小。逆行旋磨方式有利于治疗冠脉开口病变和扭曲病变<sup>[2]</sup>。作为一项正在进行的 RCT,ECLIPSE 研究将比较 OA 预处理与球囊预处理后植入 DES 的临床结局差异<sup>[12]</sup>。ORBIT 系列研究表明 OA 是一种安全有效的治疗手段<sup>[2]</sup>。但是,目前还没有 OA 与 RA 疗效和安全性直接对

比的 RCT,OA 能否真正改善患者预后尚需进一步 RCT 进行验证。

**2.3.3 准分子激光冠脉斑块消蚀术** 准分子激光冠脉斑块消蚀术(ELCA)是一项治疗严重 CAC 非常有前景的技术,同样适用于慢性完全闭塞病变、血栓性病变、桥血管病变、ISR 和冠脉开口病变。ELCA 主要通过以下 3 种效应发挥作用:即紫外线激光被斑块吸收引起蛋白质或核酸分子之间碳-碳双键断裂(光化学效应),导致细胞分解并在导管前端产生蒸汽气泡(光热效应),这些气泡通过迅速膨胀和收缩导致斑块瓦解(光机械效应)。ELCA 有 0.9、1.4、1.7 和 2.0 mm 这 4 种向心或偏心的激光导管可供选择,导管/血管的直径比推荐为 0.5~0.6<sup>[2]</sup>。LAVA 多中心注册研究评价了 2008-2016 年期间在 130 个复杂冠脉钙化靶病变中使用 ELCA 的情况,其中 62% 病变为原发中-重度钙化病变,37% 为 ISR。使用 ELCA 的技术成功率为 90.0%,手术成功率为 88.8%,MACE 发生率为 3.45%<sup>[13]</sup>。

### 3 CAC 的管理策略

准确识别 CAC 是重要的第 1 步,然而每种评估方式都有其相对的优缺点,IVUS 和 OCT 是目前指南推荐的诊断工具<sup>[6]</sup>。因此,对于冠脉造影或 CCTA 提示有 CAC 的患者,尤其是高龄、高血压、糖尿病、肾功能衰竭或吸烟的高危人群,应该对钙化严重程度和特征(内膜或中膜钙化)进行评估(见表 1)<sup>[2]</sup>。然后根据钙化腔内影像、病变特征和现有设备来选择钙化修饰方式。①对于浅表和深部钙化并存、长节段钙化、大口径 CAC 和冠脉口部钙化的患者,应首选 OA;②当有多个靶病变需要治疗但靶血管直径存在明显悬殊时,OA 也是首选(如 2.5 mm 前降支和 4.0 mm 左主干);③RA 或 ELCA 是预扩球囊无法通过病变时的首选;④对于局灶性严重钙化病变、严重钙化的分叉病变和大口径冠脉,首选 IVL;⑤如果支架外严重钙化支架膨胀不全导致的 ISR 应首选 IVL 或 ELCA;⑥如果 CAC 旋切后,1:1 的 NC 球囊仍未完全扩张,建议在置入支架前 IVL 进一步修饰斑块<sup>[2]</sup>。此外,策略还应基于术者的实际操作经验,因为对于某些学习曲线较长的操作(如 RA),PCI 的结局明显与术者的操作经验相关。

### 4 小结

CAC 是 PCI 术中的重大挑战,并与患者近期和远期不良事件息息相关。CAC 的腔内影像对于

病变严重程度判断和特征描述是关键,其中尤以IVUS和OCT被现有指南推荐,它们是指导进一步治疗决策的基础。目前有多种技术手段可用于修饰严重的CAC,包括新型球囊、冠脉斑块旋切术(RA、OA、ELCA)和新近的IVL。术者应根据每个CAC病变的不同特点、现有设备以及自身临床经验来选择合适的钙化修饰方式。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bamford P, Collins N, Boyle A. A state-of-the-art review: the percutaneous treatment of highly calcified lesions[J]. *Heart Lung Circ*, 2022, 31:1573-1584.
- [2] Angsubhakorn N, Kang N, Fearon C, et al. Contemporary management of severely calcified coronary lesions [J]. *J Pers Med*, 2022, 12:1638.
- [3] Ban XF, Li ZY, Duan YC, et al. Advanced imaging modalities provide new insights into coronary artery calcification[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 157:110601.
- [4] Matsuhira Y, Nakamura D, Shutta R, et al. Maximum calcium thickness is a useful predictor for acceptable stent expansion in moderate calcified lesions[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36:1609-1615.
- [5] Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, et al. Vascular responses to coronary calcification following implantation of newer-generation drug-eluting stents in humans: impact on healing[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41:786-796.
- [6] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145:e18-e114.
- [7] Healy A, Berus JM, Christensen JL, et al. Statins disrupt macrophage racl regulation leading to increased atherosclerotic plaque calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc*, 2020, 40:714-732.
- [8] Secco GG, Buettner A, Parisi R, et al. Clinical experience with very high-pressure dilatation for resistant coronary lesions [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20:1083-1087.
- [9] Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, et al. High-speed rotational atherectomy versus modified balloons prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary lesions [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11:e007415.
- [10] Saito S, Yamazaki S, Takahashi A, et al. Intravascular lithotripsy for vessel preparation in severely calcified coronary arteries prior to stent placement-primary outcomes from the Japanese disrupt CAD IV Study [J]. *Circ J*, 2021, 85:826-833.
- [11] Kenichi Sakakura, Yoshiaki Ito, Yoshisato Shibata, et al. Clinical expert consensus document on rotational atherectomy from the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics: update 2023 [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2023, 38:141-162.
- [12] Genereux P, Kirtane A. J, Kandzari D. E, et al. Randomized evaluation of vessel preparation with orbital atherectomy prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary artery lesions: Design and rationale of the ECLIPSE trial [J]. *Am Heart J*, 2022, 249:1-11.
- [13] Karacsonyi J, Armstrong EJ, Truong HTD, et al. Contemporary use of laser during percutaneous coronary interventions: insights from the laser veterans affairs (LAVA) Multicenter Registry [J]. *Invasive Cardiol*, 2018, 30:195-201.

(收稿日期:2023-04-04)