

# 心脏部分组织钙化及其与冠心病的关系

龚东综述, 彭健审校

(中山大学附属第五医院心内科, 广东省珠海市 519000)

[关键词] 内科学; 综述; 二尖瓣钙化; 主动脉瓣钙化; 冠状动脉钙化; 冠心病

[摘要] 心脏部分组织钙化主要包括心瓣膜、瓣环、腱索乳突肌钙化和冠状动脉钙化, 近年来的一些研究表明, 心脏部分组织钙化与动脉粥样硬化密切相关。本文介绍了有关钙化病理生理机制的新观点和心脏部分组织钙化与动脉粥样硬化、冠心病发生发展之间的相关关系及临床意义, 探讨了药物干预与心脏部分组织钙化及其临床转归关系的研究现状与进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

心脏部分组织钙化主要包括心瓣膜、瓣环、腱索乳突肌钙化和冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC), 其中心瓣膜钙化和 CAC 是当前心血管病领域研究热点之一。近年来的研究表明, 心脏部分组织钙化与冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 不仅有着相似的病因和病理改变, 尚与全身 As 危险因素高度相关。心瓣膜钙化和 CAC 作为全身性 As 在心脏不同部位的表现, 与冠心病发生发展之间存在诸多内在联系。现就心脏部分组织钙化与冠心病关系的研究现状与进展作扼要综述。

## 1 心瓣膜钙化

### 1.1 病因和发病机制

心瓣膜钙化病变包括二尖瓣环钙化(mitral annulus calcification, MAC)、主动脉瓣环钙化(aortic valve annulus calcification, AVAC)及主动脉瓣钙化(aortic valve calcification, AVC), 临床表现多为钙化性主动脉瓣狭窄和二尖瓣环钙化, 可以单独存在, 也可以和其它心血管病并存, 是引起心力衰竭、心律失常、晕厥和心源性猝死的重要原因之一。

心瓣膜钙化的病因目前不很清楚。综合各文献报道, 主要危险因素为: (1) 年龄: 年龄与该病的发病关系最密切。随着年龄增加, 发病率大大增高<sup>[1]</sup>。(2) 高血压<sup>[2]</sup>: 研究发现血压升高是该病的危险因素。这与瓣膜受力增加和高速的血流冲击易造成瓣环损伤, 引起组织变性从而加速钙化有关。(3) 高脂血症<sup>[2]</sup>: 尤其是高胆固醇血症, 对照研究发现 AVC 性狭窄组比对照组胆固醇明显增高, 但也有报道认为血脂与此病无关。(4) 吸烟、性别、糖尿病<sup>[2]</sup>等: 是否是该病的危险因素, 看法尚不一致。(5) 其它: 新近研究发现, 终末期肾病、钙磷代谢异常、肺炎衣原体感染、载脂蛋白 E4 等位基

因携带者、内皮功能障碍、代谢综合症、甲状腺功能异常等在该病发生发展中似有相关作用, 但尚未获得公认。

既往认为启动心瓣膜钙化形成并促进其发展的病理机制多与压力负荷、钙质和脂质的异常沉积以及衰老变性有关<sup>[3]</sup>。但尚有研究表明心瓣膜钙化的发生并不是一种单纯的退行性病变以及被动的钙质沉着, 年龄也不是引起这些病变的唯一因素, 自青少年时期开始, 就可以在冠状动脉内膜、主动脉瓣及二尖瓣瓣膜上发现由泡沫细胞形成的局限性黄色病灶<sup>[1]</sup>。近年研究发现, 在 AVC 或狭窄的患者中, 主动脉瓣的病变发展过程类似于 As, 其病变过程包括脂质沉积、巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润以及细胞基底膜的断裂破坏, 细菌、衣原体等致病微生物及其毒素产物或者机械的血流剪切力等对血管内膜、心瓣膜表皮的损伤, 从而引发脂质的沉着, 通过炎症细胞、细胞因子如白细胞介素 2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等的介导, 由此形成慢性活动性炎性病理改变, 其中尚有细胞凋亡、骨桥蛋白和骨基质蛋白的参与, 遂主动形成异位钙化的病理过程<sup>[4-7]</sup>。此外, 关于肾素-血管紧张素系统的激活在心瓣膜钙化形成及发展过程中也有作用, 其作用机制与特定基因诸如 NOTCH 1 基因的突变<sup>[8]</sup>有关。

### 1.2 心瓣膜钙化与冠心病的关系

心瓣膜钙化与冠心病危险因素有着十分密切的关系, 是全身性 As 在心脏的表现之一, 研究表明心瓣膜钙化与冠心病的发生息息相关<sup>[7,9-11]</sup>。

Otto 等<sup>[9]</sup>对 5 621 例年龄大于 65 岁的人群进行前瞻性研究发现: AVC 在老年人群中较常见, 非阻塞性 AVC 约占该研究人群的 29%, 主动脉瓣狭窄约占 2%。在 65 岁以上患者, AVC 可以增加大约 50% 发生心源性死亡或心肌梗死的风险。Adler 等<sup>[10]</sup>对比研究了 165 例经食管超声确定的 MAC 患者, 由于各种原因行心导管冠状动脉造影, 结果与对照组相比, MAC 组具有较高的冠心病发病率和较高的 3 支病变率及左主干病变率, 冠状动脉无显著病变者在对照组更常见, 提示经食管超声测定的 MAC 是冠状动脉造影所示冠心病的严重程度和高发病率的一个重要标志。随后 Adler 等<sup>[11]</sup>发现, 与对照组相比, AVC 组具有较高的冠状动脉疾病的患病率(90% 比 85%,  $P=0.019$ ), 提示 AVC 与冠状动脉疾

[收稿日期] 2007-09-21 [修回日期] 2007-12-20

[作者简介] 龚东, 硕士研究生, 研究方向为心脏组织钙化和冠心病的关系。联系电话 13672766654, E-mail 为 gongdong001@126.com。通讯作者彭健, 学士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管病临床研究, 联系电话 0756-2528872, E-mail 为 pengjianzh@163.com。

病之间具有相关性。Adler 指出 AVC 可以作为了解冠状 As 的一扇“窗口”。最近一项对 303 例冠状动脉钙化积分较低 (Agatston 积分 < 10 分) 的患者进行心肌灌注显像研究<sup>[12]</sup> 发现, 有 AVC 的患者与心肌缺血相关 ( $P = 0.02$ ), 且发生心肌缺血的机会比无 AVC 的患者高 10 倍 (20% 比 1.7%,  $P = 0.02$ )。

上述研究表明心瓣膜钙化与冠心病发病之间可能存在内在联系, 心瓣膜钙化可作为冠心病的独立预测因子, 可针对无症状个体进行危险评估。Molad 等<sup>[13]</sup> 报道一组 107 例因各种原因行二维超声检查的系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者, 目的是了解该组患者中心瓣膜钙化与 As 及其临床预后的相关性。发现 MAC 和 AVC 普遍存在于 SLE 患者中 (分别为 22.6% 和 20.1%), 且 MAC 和 AVC 均与冠心病密切相关, 两者皆不同程度地增加了患者心血管事件死亡的危险性, 故 Molad 指出经胸超声探测诊断出的心瓣膜钙化可能是 SLE 人群中检测出早期亚临床 As 的一项非常有价值的无创方法, 心瓣膜钙化实可作为了解人群中 As 的直观“窗口”和预测标志。Conte 等<sup>[14]</sup> 研究了 98 名无心脏病史因胸痛而住院的患者, 发现入院后确诊为阻塞性冠状动脉疾病 (obstructive coronary artery disease, OCAD) 患者具有较高的 AVC 患病率 (38% 比 14%,  $P = 0.02$ ), AVC 对 OCAD 的诊断优势比为 3.7 (95% CI 1.3~10.4,  $P = 0.01$ ), 多因素 logistic 回归分析表明, AVC 是除男性和运动平板试验阳性外另一个预测胸痛患者 OCAD 的独立预测因子。故 Conte 指出检测出 AVC 可能有益于对胸痛患者进行短期危险分层和预后预测。

## 2 冠状动脉钙化

### 2.1 冠状动脉钙化的发病机制

目前 CAC 的发病机制尚不十分清楚。早在 300 多年前 Thebesius 首先观察到冠状动脉的钙沉积现象, 后来较长时间人们将这种现象视为冠状 As 的病理特征。上世纪中晚期认为, 钙沉积仅仅是 As 疾病的一种退化形式 (degenerative by-product), CAC 的发生主要与组织细胞变性、坏死和脂质异常沉积有关。近年来的分子生物学和免疫组织化学研究表明, 冠状 As 病变中的钙化是一个有调控的主动性过程。在这一过程中涉及到许多与新骨生成和钙化有关的蛋白, 如骨桥蛋白、骨连接蛋白、骨钙蛋白、骨形成蛋白等<sup>[15]</sup>。正常血管壁含有的这些蛋白量很少, 当发生 As 时, 泡沫细胞和平滑肌细胞可加速产生这些蛋白。因此目前认为 CAC 的发生在很多方面类似于新骨形成, 是一种机体受多因素调控的主动性代谢过程, 是冠状 As 发展到一定阶段的病变结果<sup>[16]</sup>。

### 2.2 冠状动脉钙化与冠状动脉狭窄的关系

大量研究证实 CAC 与冠状动脉狭窄程度相关。Maunter 等<sup>[17]</sup> 对 50 例尸心冠状动脉进行电子束计算机断层摄影术 (EBCT) 检查及病理对照研究, 结果显示 CAC 积分诊断管腔狭窄的敏感性和特异性均高。CT 检测的钙化与组织学上的钙化和管腔狭窄强烈相关, Maunter 等认为 CAC 积分能预测冠状动脉狭窄程度。

然而, CAC 积分与冠状动脉狭窄程度之间是否存在线性

关系或者其他相对应的关系目前尚无定论。林芙君等<sup>[18]</sup> 应用多层螺旋 CT (MSCT) 对老年高血压患者检测 CAC 及冠状动脉狭窄情况, 发现冠状动脉多支病变组的老年高血压病例较单支病变组及无病变病例的 CAC 积分显著增高, 提示 CAC 积分衡量的是钙化的面积和程度, 与冠状动脉内斑块负荷量呈正相关, 并能反映冠状动脉病变的严重程度。但 MSCT 增强造影发现老年高血压组中冠状动脉狭窄  $\geq 50\%$  病例较 < 50% 病例的 CAC 积分虽有增高趋势, 但差异并无统计学意义, 提示 CAC 积分与冠状动脉狭窄程度并不一定呈平行关系。此外, 临床实践中也可遇到冠状动脉严重狭窄, 甚至有不稳定斑块或完全堵塞, 而 EBCT 未发现有钙化现象; 甚或 EBCT 显示 CAC 积分高达千分以上, 患者却无明显心肌缺血症状或征象<sup>[19]</sup>。Sangiorgi 等<sup>[20]</sup> 提出的“冠状动脉重构”可能是 CAC 与相应管腔狭窄之间缺乏线性正相关关系的一个重要原因。在 As 病变进展初期, 冠状动脉发生重构, 管腔横截面积和血管外缘的体积皆增大, 冠状 As 病变节段的管腔亦随之代偿性扩大, 这样部分冠心病患者可因此出现无心肌缺血症状的假象, 并导致 MSCT 对其病变的漏诊与低估。

### 2.3 冠状动脉钙化与冠心病危险评估

自 1990 年 Agatston 首先提出 CAC 积分方法以来, 钙化斑块已能可视化并可定量分析其进展趋势, 从而可对冠心病患者进行危险评估, 更好地指导冠心病的预防、诊断和治疗。相比冠心病的传统危险因素而言, 对一组 102 例年龄 < 60 岁的中青年无冠心病症状患者分析认为 CAC 积分对这个年龄段冠心病的危险评估更有意义。最近美国心脏病学会基金会 (ACCF) 和美国心脏学会 (AHA) 也介绍了通过 CT 检测 CAC 积分在评估整体心血管危险和评价胸痛患者中的应用<sup>[21]</sup>。指出: (1) 对于无症状个体, 如果 CAC 积分  $\geq 400$  分, 10 年内冠心病危险与糖尿病或周围血管疾病患者相当。因此, 对于最初评价为 Framingham 危险评分 (FRS) 中度危险 (10 年内冠心病发病率为 10% ~ 20%) 的无症状患者进行 CAC 检测可修正危险预测和改变临床治疗方案。另外, 高危无症状个体即使 CAC 积分为 0, 目前也无相关文献支持其免于药物治疗。(2) 对有症状患者, 可先采用 CAC 检测有效排除, 以决定是否需行有创检查或住院治疗。若 CAC 积分 < 100 分, 心导管检出显著血管阻塞 (狭窄 > 50%) 可能性 < 3%。

### 2.4 冠状动脉钙化对心血管事件的预测

临床研究<sup>[22]</sup> 表明, CAC 与冠心病发病之间强相关, 在调整了高血压、糖尿病等经典危险因素之后, 这种相关性仍然很强, CAC 可视为将来发生冠心病死亡或心肌梗死一个强力的独立预测因子。先前一项针对 40~50 岁无症状的健康人群进行的用 CAC 检测来预测将来发生冠状动脉事件风险的研究<sup>[23]</sup> 显示, CAC 使男性冠心病发病风险增加了 12 倍, 远较传统危险因素更有病理和临床意义。新近一项关于 25 253 例无症状个体研究<sup>[24]</sup> 结果也表明, CAC 与传统危险因素相比具有更强全因死亡率 (all cause mortality) 的独立预测作用, 而对年轻无症状的个体, 冠状动脉钙化的检测对将来发生心绞痛、心肌梗死或心源性猝死等冠状动脉事件尚具有重要、

可靠和独立的预测价值。但需要指出的是,虽然快速 CT 检测 CAC 预测冠状动脉疾病血管阻塞敏感性高达 95% ~ 99%,但其特异性似有限。超过 7600 例有症状患者的 CAC 研究表明,CAC 积分=0 者无阻塞性血管疾病的可信度非常高,其阴性预测值为 96% ~ 100%<sup>[21]</sup>。

### 3 小结与展望

目前多数学者认为心瓣膜钙化和冠状 As 是同一病理生理链的不同组成部分,它们之间的发病机制相同或相关,心瓣膜钙化可视为反映冠状 As 病变危险性升高的一个重要窗口和预测标志;而 CAC 不仅与冠状 As 的程度相关,并可预测患者的药物治疗效果与冠状动脉事件发生风险及其临床转归。然而随着心脏部分组织钙化与冠心病相关研究的不断深入,这些问题一些更为复杂和易混淆的问题需进一步探讨和澄清,诸如年龄、性别、种族、基因多态性等的心脏部分组织钙化程度和冠心病诊断价值中的内在作用和相互影响,他汀类等药物干预究竟可否抑或可在多大程度上逆转心脏部分组织钙化等。对这些问题的研究及其病理改变机制的深入探讨,有助于进一步寻找像 AVC 和 CAC 那样可预测冠心病病变发生发展与转归的更为直观易检出的危险因素,从而有利于建立低成本大规模筛查出冠心病高危人群的方法与措施,以资提高冠心病的早期检出率并及早进行干预,为冠心病的防治提供更积极和更有效的方法。

#### 3.1 他汀类等某些药物与心瓣膜钙化

他汀类药物与心瓣膜钙化进展的关系目前还存在争议。文献[25]报道他汀类药物可延缓或中止瓣膜钙化进展至狭窄,Rajamannan 等<sup>[26]</sup>在动物模型实验中证明了他汀类药物可抑制 AVC 的形成。然而近年来一系列研究<sup>[27-29]</sup>发现降脂治疗包括强化降脂治疗(阿托伐他汀 80 mg/d)对瓣膜钙化似无明显疗效。Cowell 等<sup>[27]</sup>在一项纳入钙化性主动脉瓣狭窄患者的随机、双盲、对照试验研究中,评价强化降脂治疗对瓣膜钙化进展的影响,发现应用强化降脂治疗对终止钙化性瓣膜狭窄进展或诱导其退化并无明显疗效。这样的试验结果得到进一步证实<sup>[28,29]</sup>。出现上述不一致的结果,提示对钙化性病变尚需更长时限的他汀类药物治疗或应尽早于钙化病变初期进行靶向干预,方可最终评判出客观科学的疗效。同时他汀类药物能否改变瓣膜钙化患者的临床转归还需要更多的大样本、多中心临床试验来验证。此外,最近有资料显示体外动物实验中血管紧张素受体拮抗剂通过维持内皮细胞完整性和抑制成纤维母细胞转化为成骨细胞可以有效阻止钙化的心瓣膜持续进展,有关肾素血管紧张素系统拮抗剂在钙化性瓣膜疾病患者中的临床应用与研究,可能将是继他汀类药物后的又一研究热点<sup>[30]</sup>。

#### 3.2 他汀类以及雌激素等药物与冠状动脉钙化

他汀类药物与 CAC 的关系至今尚无定论。前瞻性研究<sup>[31]</sup>发现他汀类药物可以抑制 CAC 的进展从而使患者受益。然而,近两年进行的一系列随机、双盲研究中却未能发现降低低密度脂蛋白与钙化的冠状 As 斑块之间有明确的联系,包括强化降脂亦未观察到明显效果<sup>[32,33]</sup>。最近 Nicholls

等<sup>[34]</sup>发现粥样斑块钙化程度越重越不易逆转,指出针对 As 危险因素的系统治疗和干预措施对减少钙化粥样斑块的体积无明显作用,严重程度的 CAC 强烈提示了冠心病临床转归不良。但是这些研究所观察的时间皆较短且其入选标准亦参差不齐,此等原因皆可导致最后结论偏倚和误差。有关他汀类药物是否可以阻止 CAC 进一步进展仍是今后继续研究的课题之一。

雌激素替代疗法已有几十年的历史,关于此疗法究竟有害有益的研究结论不一。早先认为,雌激素对预防心血管疾病起着重要作用。然而,2002 年美国 WHI(Women's Health Initiative)研究表明雌激素和孕激素联合使用对心血管系统没有保护作用,反而增加心肌梗死、中风和肺栓塞的发病危险性,并建议停止使用。2004 年,WHI 的单纯雌激素替代试验也因为轻度增加中风的发病风险和无明显心血管保护作用宣布停止。最近对 WHI 队列进行的深入研究——WHI 冠状动脉钙化研究(WHI-CACS)却为雌激素对绝经妇女具有心脏保护作用这一观念提供了新的证据。Manson 等<sup>[35]</sup>对 1 064 例 50~59 岁的绝经后(子宫切除术后)妇女研究发现,与安慰剂组相比,单独雌激素替代治疗组平均冠状动脉钙化积分明显降低(83.1 比 123.1,  $P=0.02$ )。雌激素使严重 CAC(CACS>300)的风险降低了 42%,对于那些服药依从性超过 80% 的患者,雌激素治疗使这种风险下降更是达到了 61%,因此研究者认为,单独雌激素替代治疗可显著降低 50~59 岁的绝经后妇女 CAC 斑块负荷,可起到保护年轻绝经女性心脏的作用。但是,雌激素具有复杂的生物学效应,亦可能会通过多种途径影响心血管事件和其他后果的发生风险。因此对于绝经后的女性长期使用雌激素是否有心血管长期获益以及年龄更大的女性患者使用雌激素能否也会从中获益等问题还将继续进行研究。

#### 3.3 种族差异和冠状动脉钙化

近年来研究发现种族差异性在 CAC 积分对心血管事件或预后的预测价值中亦起着一定作用。Nasir 等<sup>[36]</sup>最近报道了包括非洲裔美国人(AA)与西班牙人(HS)、亚裔美国人(As)、非西班牙裔白种人(NHW)共 14 812 例患者的研究结果,该研究旨在评估经电子束断层摄影术(EBT)检测的 CAC 严重程度在不同种族无症状人群中对全因死亡率的预测价值,随访观察发现,AA 组人群与 As、NHW、HS 组人群相比,长期生存率明显降低(其 10 年生存率在上述人群分别为 83%、96%、93% 和 92%,  $P<0.001$ ),校正临床危险因素后显示 AA 人种为死亡的独立预测因子(RR 2.9;95% CI 1.9~4.6),即便进一步校正 CAC 积分的影响后该结论依然成立(RR 3.0;95% CI 1.9~4.7)。进一步多变量分析显示,与 NHW 组相比,AA 组 CAC 积分预测全因死亡率的相对危险比(relative risk ratio, RRR)均有显著增高( $P<0.001$ ),尤其当 CAC 积分 > 1000 时,AA 组人群发生冠状动脉事件的 RRR 高达 24。故在该研究的所有不同种族人群中,CAC 负荷越高,其死亡率亦愈高,并且这种相关性尚独立于基线危险因素、性别与年龄;同时 CAC 积分对以上人群心血管危险的预测价值亦因

种族差异而有所不同。国人与欧美人之间亦存在种族差异,然种族差异在国人应用CAC积分预测心绞痛、心肌梗死或心源性猝死等冠状动脉事件中究竟有多大影响尚需进一步探讨。

#### [参考文献]

- [1] Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 1986, **58** (6): 572-574.
- [2] Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **29** (3): 630-634.
- [3] Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype [J]. *Circulation*, 2003, **107** (17): 2182-184.
- [4] Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characteristics of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies [J]. *Circulation*, 1994, **90** (2): 844-853.
- [5] Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies [J]. *Circulation*, 2005, **111** (24): 3316-326.
- [6] O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (8): 1721-728.
- [7] Allison MA, Cheung P, Criqui MH, et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2006, **113** (6): 861-866.
- [8] Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH 1 cause aortic valve disease [J]. *Nature*, 2005, **437** (7056): 270.
- [9] Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly [J]. *N Engl J Med*, 1999, **341** (3): 142-147.
- [10] Adler Y, Herz I, Vaturi M, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **82** (10): 1183-186.
- [11] Adler Y, Vaturi M, Herz I, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **161** (1): 193-197.
- [12] Ho J, Gerald SF, Camaday J, et al. Relation of aortic valve calcium to myocardial ischemic perfusion in individuals with a low coronary artery calcium score [J]. *Am J Cardiol*, 2007, **99** (11): 1535-537.
- [13] Molad Y, Levir-laina N, Vaturi M, et al. Heart valve calcification in young patients with systemic lupus erythematosus: a window to premature atherosclerotic vascular morbidity and a risk factor for all-cause mortality [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **185** (2): 406-412.
- [14] Conte L, Rossi A, Ciccoira M, et al. Aortic valve sclerosis: a marker of significant obstructive coronary artery disease in patients with chest pain [J]? *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, **20** (6): 703-708.
- [15] 李文生, 宋志坚, 赵淑民, 等. 骨桥蛋白和骨连接蛋白在冠状动脉粥样硬化斑块中的表达及与钙化的关系[J]. *解剖学杂志*, 2005, **25** (1): 5-8.
- [16] Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications [J]. *Circ Res*, 2006, **99** (10): 1044-059.
- [17] Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation [J]. *Radiology*, 1994, **192** (3): 619-623.
- [18] 林芙君, 方宁远, 程杰军, 等. 快速多层螺旋电断层摄影检测老年高血压患者冠状动脉钙化及狭窄[J]. *中华高血压杂志*, 2007, **15** (5): 372-377.
- [19] 陈在嘉. 冠状动脉钙化及其检测[J]. *中国循环杂志*, 1998, **13** (5): 258.
- [20] Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31** (1): 126-133.
- [21] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49** (3): 378-402.
- [22] Hopkins PN, Ellison RC, Province MA, et al. Association of coronary artery calcified plaque with clinical coronary heart disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Family Heart Study [J]. *Am J Cardiol*, 2006, **97** (11): 1564-569.
- [23] Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46** (58): 807-814.
- [24] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49** (18): 1860-870.
- [25] Rosenhek R, Rader F, Lobo N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis [J]. *Circulation*, 2004, **110** (10): 1291-295.
- [26] Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve [J]. *Circulation*, 2002, **105** (22): 2660-665.
- [27] Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352** (23): 2389-397.
- [28] Mohler ER 3rd, Wang H, Medenilla E, et al. Effect of statin treatment on aortic valve and coronary artery calcification [J]. *J Heart Valve Dis*, 2007, **16** (4): 378.
- [29] Guzman AD, Dumana PJ, Jimenez R. Calcific aortic stenosis: Can statins stop it? A meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2007, **119** (suppl): 13.
- [30] Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49** (13): 1482-489.
- [31] Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation [J]. *Circulation*, 2002, **106** (9): 1077-082.
- [32] Schlemm A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial [J]. *Circulation*, 2006, **113** (3): 427-437.
- [33] Terry JC, Carr JJ, Kouba EO, et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the coronary artery calcification treatment with zocor [CATZ] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, **99** (12): 1714-717.
- [34] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49** (2): 263-270.
- [35] Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification [J]. *N Engl J Med*, 2007, **356** (25): 2591-602.
- [36] Nasir K, Shaw LJ, Liu ST, et al. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50** (10): 953-960.

(此文编辑 胡必利)