

糖尿病与血管钙化的基础与临床

马文琦, 刘乃丰

(东南大学附属中大医院心血管内科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 糖尿病; 血管钙化; 危险因素

[摘要] 糖尿病可引起心、脑、肾、眼等人体重要脏器大血管与微血管的广泛损伤,引起血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化,同时破坏内源性血管修复机制,导致严重并发症,如糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病性视网膜病变等。血管钙化在糖尿病患者中广泛存在,同时血管钙化也是预测心脑血管事件发生的重要标志。本文对糖尿病状态下血管钙化的流行病学现状、病变特点及相关因素等做一综述,阐明其主要发生机制和最新进展,为临床预防、延缓甚至逆转血管钙化提供思路。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Diabetes Mellitus and Vascular Calcification: Basic and Clinical

MA Wen-Qi, and LIU Nai-Feng

(Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Vascular Calcification; Risk Factor

[ABSTRACT] The macro-vessels and micro-vessels of heart, brain, kidney, eyes and other vital organs are widely damaged in diabetes mellitus. It is shown the vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis, associated with impaired endogenous vascular repair mechanisms lead to serious complications, such as diabetic nephropathy, cardiomyopathy, retinopathy. Vascular calcification widely exists in patients with diabetes, and it is also an important sign of predicting clinical cardiovascular events. In this review, the focus will be on the prevalence, characteristics and related risk factors of vascular calcification in diabetes, clarified main mechanisms and the latest progress which might be of significance to prevent, delay or even reverse the process of vascular calcification.

糖尿病是由遗传和环境因素相互作用,以高血糖为特征的代谢性疾病。肥胖、不合理饮食、生活方式改变(如缺乏体力劳动和体育锻炼)及人口老龄化,使糖尿病的发病率逐年上升。糖尿病可引起心、脑、肾、眼等人体重要脏器的大血管与微血管的广泛损伤,使血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化,同时破坏内源性血管修复机制,导致糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病性视网膜病变等严重并发症。糖尿病患者广泛存在血管钙化,目前对于糖尿病触发血管钙化的分子机制不是十分明确,但糖尿病相关因素包括高血糖、胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)的增加、炎症反应、氧化应激、组织低氧及脂质代谢紊乱

等在诱导和加速血管钙化过程中具有重要作用^[1-2]。本文对糖尿病状态下血管钙化的流行病学现状、特点及相关因素等做一综述,阐明其主要作用机制和最新进展,为临床预防、延缓甚至逆转血管钙化提供思路。

1 糖尿病与血管钙化的流行病学现状

据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)公布的资料显示,2014年世界糖尿病患者数量(20岁至79岁)达到3.87亿人,较2013年增加500万人,预计在2035年达到5.92亿人;而我国已成为全球糖尿病患者人数最多的国家,约占全球

[收稿日期] 2015-02-20

[修回日期] 2015-03-16

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81170254)

[作者简介] 马文琦,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学研究,E-mail为 wenqim@hotmail.com。通讯作者刘乃丰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学和临床影像诊断研究,E-mail为 liunf@seu.edu.cn。

糖尿病患者总数的三分之一^[3]。糖尿病患者广泛存在血管钙化,包括内膜钙化和中膜钙化,虽然血管钙化是随着年龄增长的一种退行性病变,但是相比普通人群,糖尿病患者发生血管钙化的指数明显升高,主要发生在冠状动脉和下肢血管^[4-5],同时血管钙化与动脉粥样硬化、心力衰竭等预后密切相关。一项关于血管钙化与心血管事件发生风险的 Meta 分析表明,任何血管钙化的存在将死亡率和心血管事件发生风险提高 3-4 倍^[6]。同时流行病学研究表明,心血管并发症是引起糖尿病病人死亡的首要病因^[7]。Framingham 心脏研究(framingham heart study)的一项从 1950 年至 2005 年的前瞻性队列研究表明,心血管疾病总死亡率逐年下降,无论是糖尿病患者(下降 62%)及非糖尿病患者(下降 69%),但糖尿病患者心血管疾病死亡率风险均高于正常血糖人群^[8]。新危险因素协作组(emerging risk factors collaboration, ERFC)在 2010 年《Lancet》杂志发表了一篇关于糖尿病与心脏疾病的发生风险的 Meta 分析,纳入了来自 102 项前瞻性研究的 698,782 名受试者数据,这些受试者起初都没有心肌梗死、心绞痛或者中风病史,结果表明糖尿病使冠心病、脑卒中及其他血管原因所致死亡的风险增加 2 倍(HR 2.0, 95% CI 1.83-2.19)^[9]。糖尿病是心脑血管疾病发生的一个重要的危险因素,而血管钙化与动脉硬化性疾病和心血管事件的发病率和死亡率密切相关,糖尿病状态下血管钙化的严重程度在一定层面上反映了心脑血管疾病的发展和预后。

2 糖尿病状态下血管钙化的特点

血管钙化在动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、终末期肾病及衰老中普遍存在,主要集中在心脏、肾脏、下肢、视网膜等处的中小动脉,具有对称性和弥漫性分布的特点。糖尿病患者血管钙化常表现为动脉粥样硬化斑块中钙化灶和血管中膜钙化并存,虽然内膜和中膜钙化的终点都是羟基磷灰石的形成,但病理生理学的临床意义不同^[10]。糖尿病状态下内膜钙化与血管内膜增生和动脉粥样硬化性病变相关联,主要累及大血管和冠状动脉,由脂质沉积、炎症反应及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)向内膜迁移增殖并发生表型转化等因素有关,并且与内皮细胞受损、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)修复障碍密切相关,表现为弥散分布的点状羟基磷灰石

晶体沉积,并形成与生理性骨发育类似的细胞内基质小泡,相比于中膜钙化更易导致斑块的破裂、血栓的形成,与急性心血管事件的发生密切相关。中膜钙化(mnckeberg)主要发生于无炎症细胞浸润及脂质沉积的环境中,早期在血管中膜内弹力层,后期在中膜的环形中心形成致密钙盐结晶层,弥散于整个富含弹性胶原的终末,与 VSMC 去分化密切相关,造成血管中层厚度增加,管壁僵硬,顺应性降低,同时中层钙化被认为是强有力的心血管病死亡率预测因素^[11]。

3 血管钙化的主要机制及相关危险因素

与传统上认为血管钙化是一个随着年龄增加、以矿物质代谢失调为主的渐进性的被动过程相比,目前发现血管钙化形成是由多种细胞起源并与骨发育相似的、主动的、高度可调控的复杂病理生理过程^[12-13]。钙化时内皮细胞、间充质细胞和造血干细胞相互作用且对机械刺激、炎症、代谢发生反应,激活骨形态发生信号,这些因素相互作用在骨导致骨矿化(钙化),在动脉壁则导致血管钙化^[14]。血管钙化的本质是血管细胞向成骨细胞样表型的转化和血管组织向骨组织的转化。目前血管钙化的确切机制还不清楚,许多动态改变都可以触发或促进血管钙化。血液中钙磷代谢紊乱,伴随氧化应激和焦磷酸水平变化、骨形成蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)等因素诱导 VSMC 向成骨样细胞转化在血管钙化中起来重要的作用,包括细胞外基质钙化、VSMC 软骨化或骨化过程中凋亡小体或基质囊泡释放,同时伴随着 VSMCs 钙化抑制物质丢失,如基质 Gla 蛋白(matrix gla protein, MGP),骨桥蛋白(osteopontin, OPN),胎球蛋白 A(fetuin-A, FA)等^[15-17]。最新研究发现,微小 RNA(MicroRNA, miRNA)除了通过调控成骨细胞转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)和成骨细胞特异性转录因子 Osterix(Osx)表达来上调 VSMCs 向成骨样细胞转化,同时调控富含磷酸钙的基质囊泡释放、减少破骨细胞数目或降低其吸收骨基质活性来加速血管钙化的发生^[18]。目前血管钙化主要发病机制归纳为:①抗钙化过程的减弱,主要包括钙化抑制物质的丢失及细胞核因子 KB 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)、细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)组成

的 RANKL/RANK/OPG 系统异常^[19]。②软骨化的诱导和增强,如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、高血糖、AGE 及其受体(Receptor for AGEs, RAGE)构成 AGE/RAGE 信号通路、炎症细胞因子等均可引起。③细胞凋亡或坏死后的降解产物—基质囊泡及凋亡小体参与 VSMC 钙化的始动环节或起始点^[20-21]。④血管组织局部旁分泌或自分泌的活性因子,如同源异性盒基因 2(muscle segment homeobox gene 2, MSX2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等对血管钙化的发生发展具有重要调节作用。⑤钙磷代谢的紊乱。

糖尿病状态下血管钙化发生机制虽在阐明血管钙化的信号调节和传导通路上取得了相当大的进步,但是其确切的分子机制仍难以明确^[22]。糖尿病以高血糖和胰岛素抵抗为主要特征,伴随 AGE 的增加、炎症反应、氧化应激、组织低氧、脂质代谢紊乱等各种因素,彼此间相互影响、相互作用,在诱导和加速血管钙化的发生发展过程中起了重要的作用。相比正常人群,糖尿病患者血管钙化更加明显,并且更高表达的骨相关蛋白,如 OPN、I 型胶原和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)等^[23]。在高糖培养下的 VSMC 高表达 Runx2、骨形态蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、骨钙素(osteocalcin, OC)和基质钙化增强^[24]。同时血液中高浓度葡萄糖可以通过糖酵解途径中一个旁支——氨基己糖途径产生二磷酸尿苷-N-乙酰氨基葡萄糖(UDP-GlcNAc),而 UDP-GlcNAc 是糖基化修饰(O-GlcNAcylation)的底物,通过 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-β-N-acetylglucosaminyltransferase, OGT)来实现。Heath 等^[25]研究表明,通过 N-乙酰葡萄糖胺水解酶(O-GlcNAcase, OGA)抑制剂 Thiamet-G 或敲除 OGA 来升高血液中 O-GlcNAcylation 浓度,正反馈促进 Runx2 高表达和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)活性增加,可加快糖尿病小鼠的血管钙化和降低血管顺应性,表明 AKT(T430 和 T479)位点的 O-GlcNAc 糖基化,促进 AKT 结合 mTORC2,增强 AKT(S473)的磷酸化,提高 Runx2 活性,从而诱导血管平滑肌细胞钙化。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的重要因素,在 1 型糖尿病中同样存在胰岛素抵抗。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)通过诱导血管和免疫细胞的炎症活动来促进动脉粥样硬化及引起动脉粥样硬化斑块的不稳定性^[26]。Nguyen 等^[27]研究证实,低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein

receptor, LDLR)基因敲除(LDLR^{-/-})的 2 型糖尿病小鼠与 LDLR^{-/-}敲除的非糖尿病小鼠相比,血管软骨化生及钙化率增加 3~13 倍,而通过减少高脂饲料能量来降低小鼠血清血糖和胰岛素水平,可使动脉钙含量降低,稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HMOA-IR)与钙含量的相关分析表明胰岛素抵抗与血管钙化呈正相关^[27]。Ong 等^[28]从多民族动脉粥样硬化研究(multi-ethnic study of atherosclerosis, MESA)中筛选 1 632 例非糖尿病受试者的 HMOA-IR、腹主动脉钙化指数(abdominal aortic calcification, AAC)、CAC、胸主动脉钙化指数(thoracic aortic calcification, TAC)、脂肪细胞因子等有效数据后发现动脉粥样硬化尤其冠状动脉钙化与胰岛素抵抗相关联^[28]。

4 糖尿病状态下血管钙化的防治策略

血管钙化自身发病机制的复杂性和细胞来源多样性,目前临床上针对血管钙化缺乏有效治疗方案及防治措施。目前主要针对钙化形成机制及钙化相关危险因素进行干预,对预防和延缓血管钙化具有积极作用。糖尿病状态下血管钙化防治策略是有指导性的降低动脉粥样硬化进展和抑制促钙化机制,同时结合超声、脉搏波速度(Pulse wave velocity, PWV)、踝臂血管指数(Cardio-ankle vascular index, CAVI)、踝肱指数(Ankle brachial index, ABI)、生物标志物等非侵入性检测技术对早期血管病变进行评估,以达到最佳治疗效果。①控制高血糖及其伴随代谢异常。虽然高血糖是否直接引起心血管疾病发病机制目前仍有争议,但是糖尿病患者同时伴有高脂血症、高血压、肥胖等其他危险因素时,可加速心脑血管疾病发生。除了血糖和糖化血红蛋白指标控制外,加强对糖尿病患者其他原发病治疗,可延缓血管钙化发展。多项研究已表明,降糖药在一定意义上也可减少心血管相关疾病发生率^[29]。②干预矿物质与骨代谢紊乱。限制磷酸盐的吸收,如限磷饮食、避免含磷添加剂的摄入,口服磷结合剂、维生素 D 受体激动剂、钙感受体激动剂等。③抗氧化剂。有证据表明,NADPH 氧化酶、线粒体氧化应激、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)等均可诱导氧化应激,而过氧化物在 VSMCs 的成骨样细胞转化以及瓣膜钙化方面起关键作用,通过抑制过氧化物产生,加速其分解代谢或者中和过氧化物对相关蛋白结构的影响,可

在一定程度上抗血管钙化发生, 适量使用抗氧化剂可阻止血管平滑肌细胞向成骨样细胞转化, 如硫辛酸、N-乙酰半胱氨酸。④镁剂作用于血管平滑肌细胞直接对抗的磷酸盐对成骨细胞转化, 维生素 K 促进基质 Gla 蛋白的羧化作用均可以抑制血管钙化^[30]。⑤逆转血管钙化。目前认为, 动脉钙化是一种可逆性改变。分子机制研究提示, 虽然在生理条件下血管钙化部位沉积物质中羟磷灰石、白磷钙石、无定形磷酸钙是不溶解或部分溶解, 但动物试验证实通过服用骨化三醇或华法林致中膜钙化小鼠, 在去除致病因子后或者补充维生素 K 时, 血管钙化可以逆转, 这表明机体有内在机制调节异位钙化^[31-32]。Cho 等^[33]通过标记干细胞抗原 1 (stem cell antigen-1, Sca-1) 和血小板衍生生长因子受体- α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFR α) 对小鼠主动脉壁的骨髓源性血管钙化祖细胞研究发现, 过氧化物酶体增长因子活化受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂可使具有成骨样细胞和破骨样细胞双向分化潜能的 Sca-1 + /PDGFR α 血管钙化祖细胞朝向破骨样细胞发展, 为逆转血管钙化提供新的靶点。

5 小结与展望

临床血管钙化是受遗传及内外环境影响的多种因素复杂过程, 多种因子高度调控。现阶段糖尿病状态下血管钙化的相关研究道路漫长, 随着细胞表型转化机制研究的不断深入, 未来对于临床预防和逆转血管钙化具有指导价值。组织病理学研究表明, 血管钙化密度与心血管事件发生率和死亡率呈负相关, 非钙化或者轻至中度钙化的易损斑块较高度钙化为主的稳定型斑块, 更易导致急性冠脉事件发生, 这表明血管钙化是机体对于周围微环境改变后的一种自我防御和保护措施^[34-35], 同时也启示我们对于不同疾病状态下的稳定型或易损斑块需要不同的治疗方案, 而目前已有研究借助 18F-FDG PET/CT 通过分子影像学手段从微观层面了解钙化活动与不稳定型斑块之间的联系^[36]。我们也需要关注抗血管钙化治疗与体内正常骨代谢的动态平衡, 抗血管钙化治疗是否对骨骼、牙齿等正常钙化部位矿物质代谢产生远期不利影响, 这需进一步研究和探索。

[参考文献]

[1] Heinonen SE, Leppänen P, Kholová I, et al. Increased

atherosclerotic lesion calcification in a novel mouse model combining insulin resistance, hyperglycemia and hypercholesterolemia [J]. *Circ Res*, 2007, 101(10): 1058-067.

- [2] Tada Y, Yano S, Yamaguchi T, et al. Advanced glycation end products-induced vascular calcification is mediated by oxidative stress: functional roles of NAD(P)H-oxidase [J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45(4): 267-272.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition revision 2014 [Z]. Brussels: IDF, 2014.
- [4] Lilly SM, Qasim AN, Mulvey CK, et al. Non-compressible arterial disease and the risk of coronary calcification in type-2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(1): 17-22.
- [5] Patsch JM, Zulliger MA, Vilayphou N, et al. Quantification of lower leg arterial calcifications by high-resolution peripheral quantitative computed tomography [J]. *Bone*, 2014, 58: 42-47.
- [6] Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1): 185-197.
- [7] Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association [J]. *J Card Fail*, 2008, 14(7): 615-625.
- [8] Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005 [J]. *Circulation*, 2009, 119: 1728-735.
- [9] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- [10] Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6): 1599-605.
- [11] Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography [J]. *Am Coll Cardiol*, 2008, 52(16): 1335-343.
- [12] Hjortnaes J, New SE, Aikawa E. Visualizing novel concepts of cardiovascular calcification [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(3): 71-79.
- [13] Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications [J]. *Cathet Cardiovasc Interv*,

- 2014, 83(6): E212-220.
- [14] 唐朝枢, 齐永芬. 关注血管钙化发病新机制的研究 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(3): 5-8.
- [15] Selisko B, Potisopon S, Agred R, et al. Molecular basis for nucleotide conservation at the ends of the dengue virus genome [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(9): 235-262.
- [16] Sage A, Tintut Y, Demer L. Regulatory mechanisms in Atherosclerotic Calcification [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(9): 528-536.
- [17] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate [J]. *Circ Res*, 2011, 109(6): 697-711.
- [18] Leopold JA. MicroRNAs regulate vascular medial calcification [J]. *Cells*, 2014, 3(4): 963-980.
- [19] Ndip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(8): 2 187-196.
- [20] 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.
- [21] Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro; evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies [J]. *Circ Res*, 2000, 87(11): 1 055-062.
- [22] Sallam T, Cheng H, Demer LL, et al. Regulatory circuits controlling vascular calcification [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(17): 3 187-197.
- [23] Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2003, 3(1): 28-32.
- [24] Chen NX, Duan D, O'Neill KD, et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12): 3 435-442.
- [25] Heath JM, Sun Y, Yuan K, et al. Activation of AKT by o-linked n-acetylglucosamine induces vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Circ Res*, 2014, 114(7): 1 094-102.
- [26] Montecucco F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability [J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 129(1): 99-108.
- [27] Nguyen N, Naik V, Speer MY, et al. Diabetes mellitus accelerates cartilaginous metaplasia and calcification in atherosclerotic vessels of LDLr mutant mice [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(2): 167-175.
- [28] Ong KL, McClelland RL, Rye KA, et al. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 257-262.
- [29] ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 818-828.
- [30] McCarty MF, DiNicolantonio JJ. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification [J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(2): 54-64.
- [31] Verberckmoes SC, Persy V, Behets GJ, et al. Uremia-related vascular calcification: more than apatite deposition [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(4): 298-303.
- [32] Schurgers LJ, Spronk HMH, Soute BAM, et al. Regression of warfarin induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2 823-831.
- [33] Cho HJ, Cho HJ, Lee HJ, et al. Vascular calcifying progenitor cells possess bidirectional differentiation potentials [J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(4): e100 153 4.
- [34] 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.
- [35] Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 724-736.
- [36] Quirce R, Martínez-Rodríguez I, De Arcocha Torres M, et al. Contribution of 18F-sodium fluoride PET/CT to the study of the carotid atheroma calcification [J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2013, 32(1): 22-25.

(此文编辑 李小玲)