

他汀类药物与冠状动脉钙化关系的研究进展

史雨晨, 柳景华

(首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京市心肺血管疾病研究所, 北京市 100029)

[关键词] 冠状动脉钙化; 他汀类药物; 冠状动脉粥样斑块; 血脂代谢紊乱

[摘要] 冠状动脉钙化在冠状动脉粥样硬化、糖尿病血管病变和慢性肾脏病等多种疾病中普遍存在, 他汀类药物是冠状动脉粥样硬化性心脏病等血脂代谢紊乱患者的常用药物。既往研究显示, 他汀类药物可能具有抑制冠状动脉钙化的作用, 而新近研究则提出相反意见。鉴于目前他汀类药物与冠状动脉钙化关系存在一定争议, 故本文就冠状动脉钙化发生机制, 他汀类药物与冠状动脉钙化关系及两者关系矛盾性结论成因作一分析。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between statins and coronary artery calcification

SHI Yuchen, LIU Jinghua

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University & Beijing Institute of Cardiopulmonary Vascular Diseases, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] coronary artery calcification; statins; coronary atherosclerotic plaque; dyslipidemia

[ABSTRACT] Coronary artery calcification is a common pathological feature in many diseases, such as coronary atherosclerosis, diabetic angiopathy and chronic kidney disease. Statins are commonly used in patients with coronary atherosclerotic heart disease and dyslipidemia. Previous studies have shown that statins may inhibit coronary artery calcification, but recent studies have suggested the opposite. In view of the disputes over the relationship between statins and coronary artery calcification, this article analyzes the mechanism of coronary artery calcification, the relationship between statins and coronary artery calcification, and the reasons of contradiction between them.

冠状动脉钙化在冠状动脉粥样硬化、糖尿病血管病变和慢性肾脏病等多种疾病中普遍存在, 典型的冠状动脉钙化多呈偏心分布, 镜下观察发现斑块局部钙化多呈斑点状或局灶状聚集。其中大部分钙盐结晶沉积于近动脉中膜的斑块基底部, 而临近血管腔的点状钙化可能是造成脂质斑块破裂、糜烂或溃疡的原因之一, 易引发急性血栓形成、冠状动脉闭塞, 从而导致急性心血管不良事件的发生。

他汀类药物是冠状动脉粥样硬化性心脏病等血脂代谢紊乱患者的常用药物, 新近研究显示, 其不仅有稳定的调节血脂代谢紊乱的作用, 还具有抗炎、抑制氧化应激和改善血管内皮细胞功能等多种非调脂作用, 在心血管疾病的一级预防中亦有广泛

应用。

既往研究显示, 他汀类药物可能具有抑制冠状动脉钙化的作用。而新近研究则提出相反的意见, 认为他汀类药物可能促进了冠状动脉粥样斑块向钙化斑块的转化。鉴于目前他汀类药物与冠状动脉钙化关系存在一定争议, 故本文就两者关系作一综述。

1 冠状动脉钙化的发生机制

既往认为, 冠状动脉钙化是在冠状动脉脂质和纤维斑块的基础上发生的继发性病变, 为动脉粥样硬化后期血管组织营养不良所致。但随后的研究

[收稿日期] 2018-05-28

[修回日期] 2018-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81570388); 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2015CB554404); 北京市自然科学基金项目(7142048)

[作者简介] 史雨晨, 博士研究生, 住院医师, E-mail 为 shiyuchen0111@163.com。通信作者柳景华, 主任医师, 教授, 博士生导师, E-mail 为 liujinghua@vip.sina.com。

发现,在动脉粥样硬化斑块形成早期,即可在坏死的脂核周围观察到骨化表型细胞的存在,并检测到骨形成相关蛋白的表达。由此推断,冠状动脉钙化可能不是冠状动脉粥样硬化斑块的最终演变结果,而是一伴随过程。Abdelbaky 等^[1]研究显示,冠状动脉局部炎症早于斑块钙化的发生。在冠状动脉粥样硬化早期,血管局部的炎症因子可导致血管平滑肌细胞和巨噬细胞发生凋亡,形成凋亡小体^[2]。而凋亡小体可通过上调骨形成相关蛋白,募集成骨细胞,形成钙磷结晶,从而导致冠状动脉粥样硬化斑块微钙化的形成^[3]。冠状动脉斑块微钙化是造成斑块不稳定性增加的主要原因之一,易导致急性心血管不良事件的发生。而如果抑制血管局部的炎症反应,将促进冠状动脉粥样硬化斑块纤维化的形成,并诱导血管平滑肌细胞由不稳定的“微钙化”形式向相对稳定的“大钙化”形式过渡,从而提高粥样斑块的稳定性,减少急性心血管不良事件的发生率^[4]。机制研究显示,如何使冠状动脉脂质斑块避免向不稳定的“微钙化”而是向相对稳定的“大钙化”形式转变,主要取决于两个过程:①辅助性 T 细胞和巨噬细胞由 1 型向 2 型转化,将抑制炎症反应,从而促进向“大钙化”转化;②血管平滑肌细胞向成熟的成骨样表型细胞转化,促进成熟骨形成,从而诱导向“大钙化”转化^[5]。

由此可见,冠状动脉钙化的形成和最终转归与血管组织局部炎症反应具有密切关系。而他汀类药物具有抑制血管内皮细胞炎症的作用,因此一些学者将研究重点聚焦在他汀类药物与冠状动脉钙化的关系上。

2 有关他汀类药物与冠状动脉钙化关系的研究

一些细胞实验显示,他汀类药物可能通过调节血脂水平、减少细胞凋亡、拮抗炎症反应和氧化应激、抑制血管平滑肌细胞向成骨样表型细胞转化等机制减轻血管钙化。同时,冠状动脉钙化一般发生在冠状动脉粥样硬化斑块形成的基础上,而较少发生于无粥样斑块的正常冠状动脉内皮上。他汀类药物具有减缓动脉粥样硬化发展和逆转斑块形成的药理作用已较为明确,因此初期研究者们普遍认为,他汀类药物具有减轻冠状动脉钙化的作用^[6]。但随后的一些临床研究却得出了中性结论。一项随机、双盲的对照研究显示,他汀类药物尽管可以减轻冠状动脉钙化患者全身炎症反应、降低低密度

脂蛋白血清水平,但其对阻止冠状动脉钙化进展未见明显作用^[7]。另一项关于 CATZ 研究的分析也显示,对于伴有血脂代谢紊乱的无症状冠状动脉粥样硬化患者,每晚 80 mg 辛伐他汀对冠状动脉钙化及腹主动脉钙化进展并无明显作用^[8]。同时一项荟萃分析也显示,他汀类药物对冠状动脉钙化没有抑制作用,并提出降低血脂水平和抑制血管钙化可能为两种不同的病理生理机制^[9]。

另外,血管钙化是慢性肾脏病和肾脏移植术后患者的常见临床表现。据全国血液透析登记数据显示,2014 年全国血液透析患者死亡人数为 14322 人,其中 65% 死于心脑血管事件。而血管钙化与慢性肾脏病患者心血管死亡率及全因死亡率密切相关。据统计,血管钙化每增加 1 个单位,全因死亡风险增加 1.9 倍,心血管死亡风险增加 2.6 倍^[10]。因此,防治慢性肾脏病患者血管钙化对改善终末期肾脏病患者预后,提高慢性肾脏病患者生存率,降低其心脑血管事件的发生率具有重要意义。一项关于瑞舒伐他汀对非透析慢性肾脏病患者冠状动脉钙化的影响的研究显示,虽然瑞舒伐他汀可以降低患者的低密度脂蛋白血清水平,但是其对延缓慢性肾脏病患者冠状动脉钙化没有效果^[11]。同样一项关于他汀类药物对于肾脏移植术后患者冠状动脉钙化情况的研究也得到类似结论。研究认为,他汀类药物虽然可以降低肾脏移植术后患者的低密度脂蛋白、甘油三酯、胆固醇和 CRP 水平,并可以提高患者移植肾小球功能,但其并不能降低患者冠状动脉钙化发生^[12]。

新近研究对他汀类药物与冠状动脉钙化关系提出了新见解。一项对于全球多中心 CONFIRM 注册研究的分析显示,他汀类药物虽然可以降低冠状动脉非钙化型斑块面积,却会促进钙化型斑块和混合型斑块增长。因此该研究提出,他汀类药物可能增加冠状动脉粥样硬化斑块中钙含量的比例^[13]。另一项临床研究也得到类似结论,结果显示长期大剂量他汀类药物将促进冠状动脉钙化发展进程。但同时该研究也指出,这一作用并不增加急性心血管不良事件的发生风险^[14]。进一步通过血管内超声显像(intravascular ultrasound, IVUS)分析显示,他汀类药物可提高冠状动脉粥样硬化斑块中的钙含量并减少冠状动脉外弹力膜体积,从而提高脂质斑块稳定性,增加血管负性重塑^[15]。

鉴于冠状动脉钙化是慢性肾脏病及糖尿病患者的常见并发症,一些实验再次将研究重点聚焦于他汀类药物对慢性肾脏病及糖尿病患者的影响上。

一项对于血液透析、腹膜透析和肾脏移植术后患者的研究显示,他汀类药物将增加慢性肾脏病患者冠状动脉钙化风险。同时其对血管平滑肌细胞的研究显示,他汀类药物的这一效应是因为其破坏了维生素 K 合成中的甲基萘醌 4(维生素 K2)而导致的^[16]。另一项对于 2 型糖尿病人群的研究显示,他汀类药物可以增加冠状动脉钙化并升高血清骨硬化蛋白水平,从而提高冠状动脉粥样斑块稳定性^[17]。

3 他汀类药物影响冠状动脉钙化研究矛盾性结论的成因分析

分析既往实验与新近研究结果存在差异的可能原因。在细胞实验方面,分析众多细胞诱导钙化方法,他汀类药物对细胞钙化的具体作用方向可能更多取决于细胞钙化模型的建立方式。现已明确,他汀类药物对炎症具有确切的抑制作用,其可降低炎症因子如 CRP、TNF- α 等血清水平。血管平滑肌细胞是血管钙化的主要机制细胞,当血管平滑肌细胞通过炎症方法诱导钙化时,他汀类药物表现出对细胞钙化的抑制作用。而当血管平滑肌细胞通过非炎症方式诱导钙化时,他汀类药物则表现出对细胞钙化的促进作用。此外,他汀类药物影响冠状动脉钙化研究矛盾性结论产生的另一个原因可能来自技术变革,例如:在临床研究方面,限于技术水平,既往研究往往是通过单源、低排数的传统冠状动脉 CT 对冠状动脉钙化情况进行评估。而随着科学技术的发展,新近研究多采用双源、高排数新型冠状动脉 CT 或 IVUS 对冠状动脉钙化情况进行评价^[18-19]。传统冠状动脉 CT 仅能识别较大的血管钙化斑块(1.03 ~ 1.37 mm²),无法对斑块钙化情况进行准确定量分析^[20]。而新型冠状动脉 CT 可通过 Agaston 钙化积分等方法对冠状动脉钙化进行定量分析^[21]。同时,IVUS 不仅可定量分析冠状动脉斑块钙化面积,还可通过血管组织回声情况分析斑块具体组成成分,技术的革新提高了研究结果的准确性。

综上,新近观点认为,他汀类药物可能具有促进冠状动脉粥样硬化斑块成分转化的作用,可促进冠状动脉斑块中的脂质成分向钙化形式转化。斑块成分而非斑块面积大小和数量,是决定斑块稳定性的主要因素。粥样斑块纤维帽较薄、脂核较大,导致斑块的不稳定性。而大多数急性心脑血管不良事件,如急性心肌梗死、不稳定型心绞痛等正是

因为不稳定性斑块破裂、糜烂或溃疡并发血栓形成所致。因此从理论上,冠状动脉斑块中的脂质成分向钙化成分转化,将有利于斑块稳定性的提升,从而减少急性心脑血管不良事件的发生。一项研究通过 IVUS 检测对比高剂量、低剂量他汀和安慰剂治疗对冠状动脉钙化的影响。结果显示,他汀类药物可延缓甚至逆转冠状动脉粥样斑块的发展,但也显著增加了冠状动脉斑块中的钙含量,其中低剂量他汀组冠状动脉钙化增长率为安慰剂组的 2 倍,高剂量组更为显著。IVUS 检测结果也显示,他汀类药物的促脂质斑块钙化作用可能提高了冠状动脉粥样斑块的稳定性,因而认为,他汀类药物的这一新作用,可能远远超过了其对粥样斑块的简单抑制作用(图 1)^[22]。

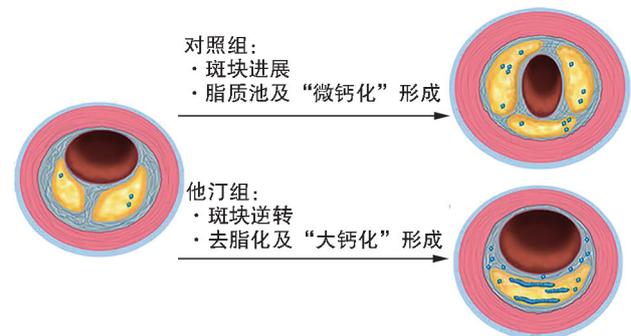


图 1. 他汀类药物与冠状动脉钙化可能关系示意图

Figure 1. A schematic diagram of the possible relationship between statins and coronary artery calcification

但是,促进冠状动脉斑块中脂质成分向钙化成分转化亦有其风险性。研究显示,粥样斑块钙化形成的不同时期对斑块本身稳定性具有不同影响。在钙化形成早期,尚未融合的点状钙化将增加粥样斑块的不稳定性。由于斑块成分不同,其所受血流剪切力亦不同。在钙化与脂质组织的交界面即粥样斑块肩部,承受内膜间应力最强,最易破裂,从而增加粥样斑块的破裂风险。而当钙化逐渐融合后,不同密度组织的交界面减少,较厚的钙化帽使斑块稳定性比无钙化病变或正常血管壁提高 5 倍,破裂发生率也随之降低^[23]。同时亦有观点认为,当血管钙化发生后,血管组织中的平滑肌细胞成分将会减少,从而降低了经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架内再狭窄率。因此,虽然冠状动脉钙化将增加 PCI 术的操作难度和血管内膜损伤风险,但一些临床研究显示,PCI 术后支架内再狭窄率在严重血管钙化病变与中度血管

钙化病变间未见显著差异。由此可见,在冠状动脉钙化形成早期,他汀类药物可能对斑块稳定性具有一定的不利影响。但在钙化进展期直至需要 PCI 干预期,他汀类药物可能具有稳定冠状动脉斑块、抑制血管内皮再生、降低支架内再狭窄率的作用。

4 结 语

综上所述,他汀类药物可能对冠状动脉钙化具有促进作用,其可降低冠状动脉粥样斑块中的脂质含量,并促进冠状动脉斑块中的脂质成分向钙化成分转化。但冠状动脉钙化的发生对冠状动脉斑块的稳定性和急性心脑血管不良事件的发生又是一把“双刃剑”。因此这又为冠状动脉钙化的治疗提出了新问题,冠状动脉钙化是否需要治疗,应在什么时期治疗以及如何治疗将成为防治冠状动脉钙化研究的新挑战!

[参考文献]

- [1] Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa A L, et al. Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 165-172.
- [2] 史雨晨, 柳景华. 血管钙化: 从基础研究到临床应用[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(40): 3317-3320.
- [3] 王中群. 血管钙化形成与消退机制的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010(10): 833-836, 840.
- [4] 叶斐, 严金川, 徐绥宁, 等. 血管钙化研究的新进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2017(2): 170-173.
- [5] Pugliese G, Iacobini C, Blasetti FC, et al. The dark and bright side of atherosclerotic calcification[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 220-230.
- [6] 陈慧敏, 杨英. 阿托伐他汀与血管钙化的研究[J]. *职业与健康*, 2017(2): 271-273.
- [7] Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2006, 92(9): 1207-1212.
- [8] Terry JG, 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): 1714-1717.
- [9] Henein MY, Owen A. Statins moderate coronary stenoses but not coronary calcification: results from meta-analyses[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(1): 31-35.
- [10] 陈雨平. 慢性肾脏病血管异位钙化的药物治疗进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(8): 180-181.
- [11] Guo YP, Sun MS, Qian JQ, et al. Vascular smooth muscle

cells from human umbilical artery undergo osteoblast differentiation and calcification in vitro[J]. *Fen Zi Xi Bao Sheng Wu Xue Bao*, 2008, 41(2): 87-95.

- [12] Yazbek DC, de Carvalho AB, Barros CS, et al. Effect of statins on the progression of coronary calcification in kidney transplant recipients[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(4): e151797.
- [13] Nakazato R, Gransar H, Berman D S, et al. Statins use and coronary artery plaque composition: results from the International Multicenter CONFIRM Registry[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(1): 148-153.
- [14] Henein M, Granasen G, Wiklund U, et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 581-586.
- [15] Nozue T, Fukui K, Yamamoto S, et al. Time course of statin-induced changes in coronary atherosclerosis using intravascular ultrasound with virtual histology[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(6): 481-486.
- [16] 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.
- [17] Zhang W, Luan Y, Jin C, et al. The impact of rosuvastatin on the density score of coronary artery calcification in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus: Rationale and Design of RosCal Study[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(12): 1023-1029.
- [18] 64-slice computed tomographic angiography for the diagnosis of intermediate risk coronary artery disease: an evidence-based analysis[J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2010, 10(11): 1-44.
- [19] 喻红, 肖寄余. 64层螺旋 CT 在诊断冠状动脉斑块及狭窄中的应用价值[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(1): 128-130.
- [20] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study[J]. *Circulation*, 1995, 92(8): 2157-2162.
- [21] Fuchs A, Groen JM, Arnold BA, et al. Assessment of coronary calcification using calibrated mass score with two different multidetector computed tomography scanners in the Copenhagen general population study [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 88: 21-25.
- [22] 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.
- [23] 史雨晨, 柳景华. 动脉粥样硬化与血管钙化研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(12): 1240-1243.

(此文编辑 文玉珊)