

本文引用: 刘强, 杨晓涵, 杜庆. 钙化结节与急性冠脉综合征[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 641-644. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.013.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0641-04

· 文献综述 ·

钙化结节与急性冠脉综合征

刘强¹, 杨晓涵², 杜庆³

1. 济南市心血管病研究所 济南市第四人民医院心血管内科, 2. 济南市第四人民医院导管室,
3. 济南市第四人民医院急诊科, 山东省济南市 250031

[摘要] 动脉粥样硬化病变钙化结节(ACN)是引起冠状动脉血栓形成与急性冠脉综合征(ACS)的少见但重要的原因。爆裂型钙化结节(ECN)是引起心源性猝死的一种病因,其典型表现为突入管腔的成簇的爆裂样钙化碎片伴有纤维帽破裂,表面附着有血栓。ACN相关的ACS预后较差,围手术期心肌梗死、心源性死亡、靶病变再次血运重建等的发生率较高。本文就ACN的研究进展作一综述。

[关键词] 动脉粥样硬化; 钙化结节; 急性冠脉综合征; 光学相干断层成像

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Calcified nodule and acute coronary syndrome

LIU Qiang¹, YANG Xiaohan², DU Qing³

1. Jinan Institute of Cardiovascular Diseases & Department of Cardiology, the Fourth People's Hospital of Jinan, 2. Department of Cardiac Catheterization Laboratory, the Fourth People's Hospital of Jinan, 3. Department of Emergency, the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan, Shandong 250031, China

[ABSTRACT] Atherosclerotic calcified nodule is rare but important cause of coronary artery thrombosis and acute coronary syndrome. Eruptive calcified nodule is characterized by clusters of burst like calcified fragments protruding into the lumen accompanied by ruptured fibrous caps and thrombus attached to the surface, which is a potential cause of sudden cardiac death. The prognosis of acute coronary syndrome caused by calcified nodule is poor, and the incidence of perioperative myocardial infarction, cardiac death, and target lesion revascularization is high. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of atherosclerotic calcified nodule in coronary artery.

[KEY WORDS] atherosclerosis; calcified nodules; acute coronary syndrome; optical coherence tomography

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础,由急性心肌缺血引起的临床综合征。导致血栓形成的最常见机制为斑块破裂、斑块侵蚀、动脉粥样硬化病变钙化结节(atherosclerotic calcified nodule, ACN)^[1-2]。血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)与光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查发现ACN引起ACS的发生率在2.5%~12.7%^[3-7]。ACN在男女性中发病率相当^[8-9]。合并高血压、慢性肾脏病、透析、既往经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,

PCI)的患者更容易发生^[1,8-9]。除罪犯病变外,非罪犯病变同样可能存在ACN。对ACS患者非罪犯病变的研究发现,ACN的IVUS检出率高达30%^[4],由此可见,并不是所有的ACN都可以引起ACS。近期研究发现,爆裂型钙化结节(eruptive calcified nodule, ECN)是引起急性冠状动脉血栓形成与猝死的潜在病因^[9]。对心源性猝死的患者病理解剖发现,冠状动脉血栓的病变处ECN的发生率在3.6%^[9]。本文就目前ACN的研究进展,特别是ECN的研究进展做一综述。

[收稿日期] 2023-08-23

[修回日期] 2023-11-19

[基金项目] 山东省自然科学基金青年基金(ZR2020QH015)

[作者简介] 刘强, 硕士, 副主任医师, 研究方向为炎症因子与心血管重构, E-mail: liuqiangyuxi@163.com。

1 ACN 的分类与病理特征

引起急性血栓形成和 ACS 的 ACN 具有独特的形态,表现为纤维帽破裂、表面侵蚀以及血栓形成^[2]。近期的研究中 ACN 有几种分类:

ECN 与非 ECN。ECN 定义为伴有纤维帽破裂突入冠状动脉管腔的成簇爆裂样钙化碎片,通常表面附有血栓,是 ACN 的一种特殊类型^[9-11]。非 ECN 表现为完整的纤维帽下堆积的钙化碎片,没有血栓附着^[6,10]。两者主要差异为纤维帽完整性及是否有血栓附着^[10]。一项纳入 3 621 例患者的研究发现,OCT 发现的 ACN 发生率为 7.3%,其中 ECN 占比 54.8%,非 ECN 占比 45.2%^[6]。另一项研究发现,ACN 引起的罪犯病变中,ECN 占比 21.8%^[11]。由此可见,ECN 发生率并不低,可能是引起 ACS 的重要机制。但 ECN 的定义并未广泛应用,因为在早期研究以及使用标准分辨率(40 MHz)IVUS 的研究中难以区分 ECN,而仅笼统地使用了“钙化结节”一词^[12]。

Sugiyama 等^[7]纳入了 1 241 例 ACS 患者的研究中,根据 OCT 下形态特征将 ACN 分为三种类型:ECN 占比 25.5%,常见于右冠状动脉,钙化负荷最重,通常伴有红色血栓附着;表层钙化片占比 67.4%,常见于前降支,基线造影时冠状动脉血流较差,管腔面积最小,常伴有白色血栓附着;钙化凸起占比 7.1%。

2 ACN 的病理生理机制

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块中钙化的进展始于坏死核心外缘的延伸,该过程涉及周围的平滑肌细胞和富含胶原的基质。微钙化是钙化的最早形式,其发生在凋亡的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和巨噬细胞(macrophage, M ϕ)中。VSMC 中磷酸盐浓度的增加诱导其向成骨样细胞转变。在多种因素如氧化应激、内皮功能障碍、矿物质代谢改变、炎症细胞因子表达增加等影响下,钙化不断发展^[13]。粥样斑块中出现钙化是否意味着斑块进展为不稳定状态存在争议。有研究认为,小的碎裂钙化在斑块的不稳定性中发挥作用,而广泛钙化则是晚期 As 的标志,更可能与斑块稳定性相关^[10,14]。尽管 ACN 形成的确切机制尚不清楚,但一般认为钙化片的碎裂是根本原因之一。在周围刚性的胶原钙化成分和外部机械应力共同作用下,抗拉强度较低的坏死核心钙化成分破裂为大量碎片

损伤毛细血管,造成斑块内出血,斑块体积迅速增大并突入管腔,破坏纤维帽和内皮,形成 ACN^[9]。

ACN 主要发现于高度钙化扭曲的右冠状动脉近段至中段以及左主干分叉区域^[9]。ACN 毗邻的右冠状动脉近段或远段往往存在较大范围的“C”形钙化。在 ACN 罪犯病变处坏死核心钙化更加明显。ACN 多见于扭曲的冠状动脉节段,主要是由于其在心动周期中的运动幅度更大,更容易受到外部铰链样运动与机械应力的影响,促进了 ACN 形成^[9]。扭曲的右冠状动脉反复的铰链样运动也容易引起结节样钙化破裂,呈现成簇的爆裂样小钙化碎片,伴有纤维帽破裂与血栓形成^[7,14]。理论上,只要有持续足够的机械应力,钙化病变都可能进展为 ACN^[12]。

3 ACN 的影像学检查

冠状动脉腔内影像学检查与增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)都可以用来识别 ACN。IVUS 检查的 ACS 患者罪犯病变 ACN 表现为突入管腔的表面不规则钙化、邻近部位存在弥漫性钙化病变^[1]。受限于分辨率,IVUS 很难识别完整与破裂的纤维帽,因此,既往有关 IVUS 的临床研究中往往难以明确识别 ECN。近红外光谱技术联合 IVUS(near infrared spectroscopy-IVUS, NIRS-IVUS)可能有助于识别 ACN。有研究发现,以 OCT 为参照,NIRS-IVUS 发现 ACN 的敏感度(93%)和特异度(100%)均较高^[15]。OCT 分辨率较高,对于 ACN、纤维帽和血栓的识别明显优于 IVUS,因此目前临床研究中主要采用 OCT 观察 ACN(图 1)。ECN 在 OCT 上表现为突出的成簇钙化碎片、纤维帽破裂及红色血栓附着。非 ECN 表现为成簇的钙化碎片,但具有光滑完整的纤维帽,没有血栓附着^[6]。

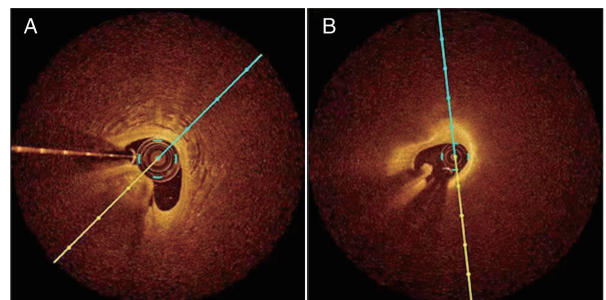


图 1. ACN 的 OCT 图像

A 为 1 名 74 岁男性稳定型心绞痛患者右冠状动脉远段非 ECN 的 OCT 影像,B 为 1 名 64 岁男性 ACS 患者右冠状动脉中段 ECN 的 OCT 影像。

Figure 1. OCT images of ACN

强化 CT 对识别冠状动脉钙化病变有较高的灵敏度。一项研究中以组织病理学检查为参照,评估冠状动脉强化 CT 对钙化病变的识别能力。研究设计中采用双源 CT,扫描厚度设定为 0.6 mm,研究发现冠状动脉强化 CT 对中度、重度钙化斑块的识别准确性达到 100%^[16],但冠状动脉强化 CT 的分辨率低于 IVUS,其可能会识别“结节样钙化”^[17],理论上难以识别 ACN。另一项采用冠状动脉强化 CT 的研究中发现,大的钙化灶多见于稳定型冠心病(coronary heart disease, CHD)患者,而结节样钙化更多见于 ACS 患者^[18]。

血管镜可以更直观地观察 ACN,其所观察的 ECN 表现为突入管腔的菜花样钙化突起伴有血栓附着^[19],但临床应用较少。

4 ACN 的处理

ACN 的治疗策略主要取决于两个因素:冠状动脉狭窄程度和是否为 ACS。在稳定型 CHD 患者中发现 ACN 不一定预示着急性心血管事件的风险会升高。在 ACS 的情况下,也只有在较小的管腔面积时才考虑进行血运重建治疗^[12]。ACN 的存在是介入治疗的一个挑战,因为结节的存在限制了支架扩张,减少了最小支架面积,同时支架贴壁不良、支架偏心指数增加的发生率升高,引起支架术后即刻效果不佳^[20]。即便采取更激进的后扩张,仍可能难以获得最佳效果,并且会增加冠状动脉穿孔等并发症的风险。介入治疗中还应考虑到病变近端和远端的严重钙化以及可能阻碍器械递送的严重扭曲。此外,扭曲、ACN 和铰链运动可能会增加支架断裂和靶病变失败的风险。因此,腔内影像学检查具有重要的指导意义。支架植入前 ACN 的评估可以为支架植入提供血管直径大小、结节和周围钙化的信息,预测球囊扩张的效果,并且可借此制定相应介入策略以优化治疗效果。

支架植入前必须进行预处理。球囊扩张主要通过通过对结节对侧相对健康的血管壁的偏心扩张发挥作用,但过度扩张可能会引起夹层和穿孔,而对结节本身仅有轻微影响。可以尝试进行旋磨治疗,但效果并不确切^[21]。腔内影像学指导的旋磨头升级可能改善临床结果并降低手术风险。有不同的研究结论认为针对 ACN 的旋磨并不能改善临床预后^[21]。即便采用了旋磨的办法,慢血流、最终冠状动脉血流分级、旋磨头嵌顿、围手术期心肌梗死、院内死亡在 ACN 与非 ACN 组无显著差异^[22]。尽管采取了优化处理如旋磨及药物涂层支架,ACN 病变

再次血运重建率仍较高^[23-24]。与此相似的是,对 ECN 来说,支架植入后即刻支架膨胀较好,但 2 年随访时靶病变失败与再次血运重建率仍然明显升高^[6]。血管内冲击波碎石术对 ACN 可能有效,也可以同时处理 ACN 周围的严重钙化,因此可能是一种有效的解决办法^[25],但还需要更多的研究数据来支持。此外,也有病例报道了斑块旋切、激光在 ACN 预处理中的应用^[26-27]。介入无植入可能是 ACN 病变一种潜在有效的处理方法,有病例报道采用药物球囊处理 ACN 病变取得了较好的临床效果^[28]。

5 预后

ACN 相关的 ACS 预后往往较差^[29-30]。ACN 与围手术期心肌梗死、心源性死亡、再发 ACS、靶病变再次血运重建等事件增加有关^[1,7,22,31]。在罪犯病变处没有 ACN 的 ACS 患者中,急性心血管事件再发率非常低。与之相比,存在 ACN 的患者有着较高的 ACS 复发率和靶病变再次血运重建率。值得注意的是,ACN 病变中 80% 的支架内再狭窄是由 ACN 的继续发展引起的,而非内膜增生引起。这些发现表明,即使在支架植入后,结节仍然继续突出,容易引起再狭窄^[1]。

ECN 预后可能更差。一项较大规模的研究发现,ECN 患者虽然即刻支架膨胀较好,但 2 年随访时靶病变失败与再次血运重建率更高^[6]。在另一项研究中发现,ECN 患者更容易在术中出现支架贴壁不良、支架边缘夹层、支架膨胀不良^[11],容易反复出现 ACS^[32]。对 ACS 患者非罪犯病变的研究发现,ACN 的纤维帽厚度相对较小,心血管不良事件发生率较低^[4]。既往针对 ACN 的研究认为其与 ACS 的关系存在争议,但目前看来,ECN 确与 ACS 有关,相对稳定的 ACN 可能是斑块相对稳定的标志,急性心血管事件发生率较低。

ACN 并不是常见的 As 类型,但其是 ACS 与猝死的潜在病因,在介入治疗中也存在挑战与不确定性。ECN 是 ACN 的一种高危类型,未来还需要针对其形成机制、介入治疗方式、预后等方面进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] SUGANE H, KATAOKA Y, OTSUKA F, et al. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 318: 70-75.
- [2] YAHAGI K, DAVIS H R, ARBUSTINI E, et al. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 260-267.

- [3] LEE J B, MINTZ G S, LISIAUSKAS J B, et al. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1547-1551.
- [4] XU Y J, MINTZ G S, TAM A, et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT)[J]. *Circulation*, 2012, 126(5): 537-545.
- [5] LEE T, MINTZ G S, MATSUMURA M, et al. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): 883-891.
- [6] SATO T, MATSUMURA M, YAMAMOTO K, et al. Impact of eruptive vs noneruptive calcified nodule morphology on acute and long-term outcomes after stenting [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(9): 1024-1035.
- [7] SUGIYAMA T, YAMAMOTO E, FRACASSI F, et al. Calcified plaques in patients with acute coronary syndromes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(6): 531-540.
- [8] JIA H B, ABTAHIAN F, AGUIRRE A D, et al. *In vivo* diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(19): 1748-1758.
- [9] SAKAMOTO A, VIRMANI R, FINN A V, et al. Calcified nodule as the cause of acute coronary syndrome: connecting bench observations to the bedside[J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 101-104.
- [10] YAHAGI K, KOLODZIE F D, OTSUKA F, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(2): 79-98.
- [11] NAKAJIMA A, ARAKI M, KURIHARA O, et al. Comparison of post-stent optical coherence tomography findings among three subtypes of calcified culprit plaques in patients with acute coronary syndrome[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(4): 634-645.
- [12] GUAGLIUMI G, PELLEGRINI D, MAEHARA A, et al. All calcified nodules are made equal and require the same approach: pros and cons[J]. *EuroIntervention*, 2023, 19(2): e110-e112.
- [13] 程增为, 胡司浚. 富含 Gla 蛋白参与冠状动脉钙化机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(1): 88-92.
CHENG Z W, HU S G. Research progress on the mechanism of Gla-rich protein involvement in coronary artery calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(1): 88-92.
- [14] VIRMANI R, BURKE A P, FARB A, et al. Pathology of the vulnerable plaque[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 Suppl): C13-C18.
- [15] TERADA K, KUBO T, KAMEYAMA T, et al. NIRS-IVUS for differentiating coronary plaque rupture, erosion, and calcified nodule in acute myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(7): 1440-1450.
- [16] LIU Y F, MA Y H, WANG C Y, et al. A comparison of computed tomography imaging with histopathology in the sensitivity and correlation of evaluating coronary arterial calcification [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(4): 2426-2440.
- [17] LI J, LI J, JIAN Z J, et al. Serum marker and CT characteristics of coronary calcified nodule assessed by intravascular ultrasound [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 475.
- [18] MOTOYAMA S, KONDO T, SARAI M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 319-326.
- [19] NOGAMI K, SUGIYAMA T, HOSHINO M, et al. Progression from nodular calcification to calcified nodules leading to acute myocardial infarction[J]. *CJC Open*, 2023, 5(6): 490-492.
- [20] DEMUYAKOR A, HU S N, KONIAEVA E, et al. Impact of nodular calcification in patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 103.
- [21] WATANABE Y, SAKAKURA K, TANIGUCHI Y, et al. Comparison of clinical outcomes of intravascular ultrasound-calcified nodule between percutaneous coronary intervention with versus without rotational atherectomy in a propensity-score matched analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241836.
- [22] JINNOUCHI H, SAKAKURA K, TANIGUCHI Y, et al. Clinical outcomes and unique restenosis of calcified nodule in heavily calcified coronary artery[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(6): 649-662.
- [23] MOROFUJI T, KURAMITSU S, SHINOZAKI T, et al. Clinical impact of calcified nodule in patients with heavily calcified lesions requiring rotational atherectomy [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(1): 10-19.
- [24] KOBAYASHI N, TAKANO M, TSURUMI M, et al. Features and outcomes of patients with calcified nodules at culprit lesions of acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study [J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 90-100.
- [25] BLACHUTZIK F, HONTON B, ESCANED J, et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy in eccentric calcified coronary lesions: a patient-level pooled analysis from the disrupt CAD I and CAD II studies[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(2): 228-236.
- [26] MATSUDA Y, ASHIKAGA T, SASAOKA T, et al. Ostial left circumflex lesion with calcified nodule successfully treated with excimer laser coronary atherectomy and drug-coated balloon[J]. *J Cardiol Cases*, 2020, 22(1): 32-35.
- [27] YOSHIHIRO I, ATSUSHI F, TOMOKO K, et al. Debulking of coronary-artery calcified nodule observed by optical frequency domain imaging and angiography [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(7): 671-672.
- [28] ISHIDA M, ISHISONE T, KIMURA T, et al. Stent-less percutaneous coronary intervention of calcified nodule causing non-ST-elevation myocardial infarction-serial optical coherence tomography follow-up after rotational atherectomy followed by drug-coated balloon angioplasty[J]. *Circ J*, 2022, 86(2): 336.
- [29] SATO Y, FINN A V, VIRMANI R. Calcified nodule: a rare but important cause of acute coronary syndrome with worse clinical outcomes[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 318: 40-42.
- [30] GRINES C L, TUMMALA P E. Calcified coronary nodule: tip of the iceberg on a road full of thorns[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2023, 101(5): 959-960.
- [31] PRATI F, GATTO L, FABBIOCCHI F, et al. Clinical outcomes of calcified nodules detected by optical coherence tomography: a sub-analysis of the CLIMA study[J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(5): 380-386.
- [32] NAKANO H, KATAOKA Y, OTSUKA F, et al. Refractory in-stent restenosis attributable to eruptive calcified nodule[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(12): 1872-1878.

(此文编辑 王颖)