

学校代码: 10023

学 号: S2007096

硕士学位论文

北京社区人群冠状动脉钙化的多排螺旋 CT 研究

所 院 : 阜外心血管病医院

姓 名 : 陈雄彪

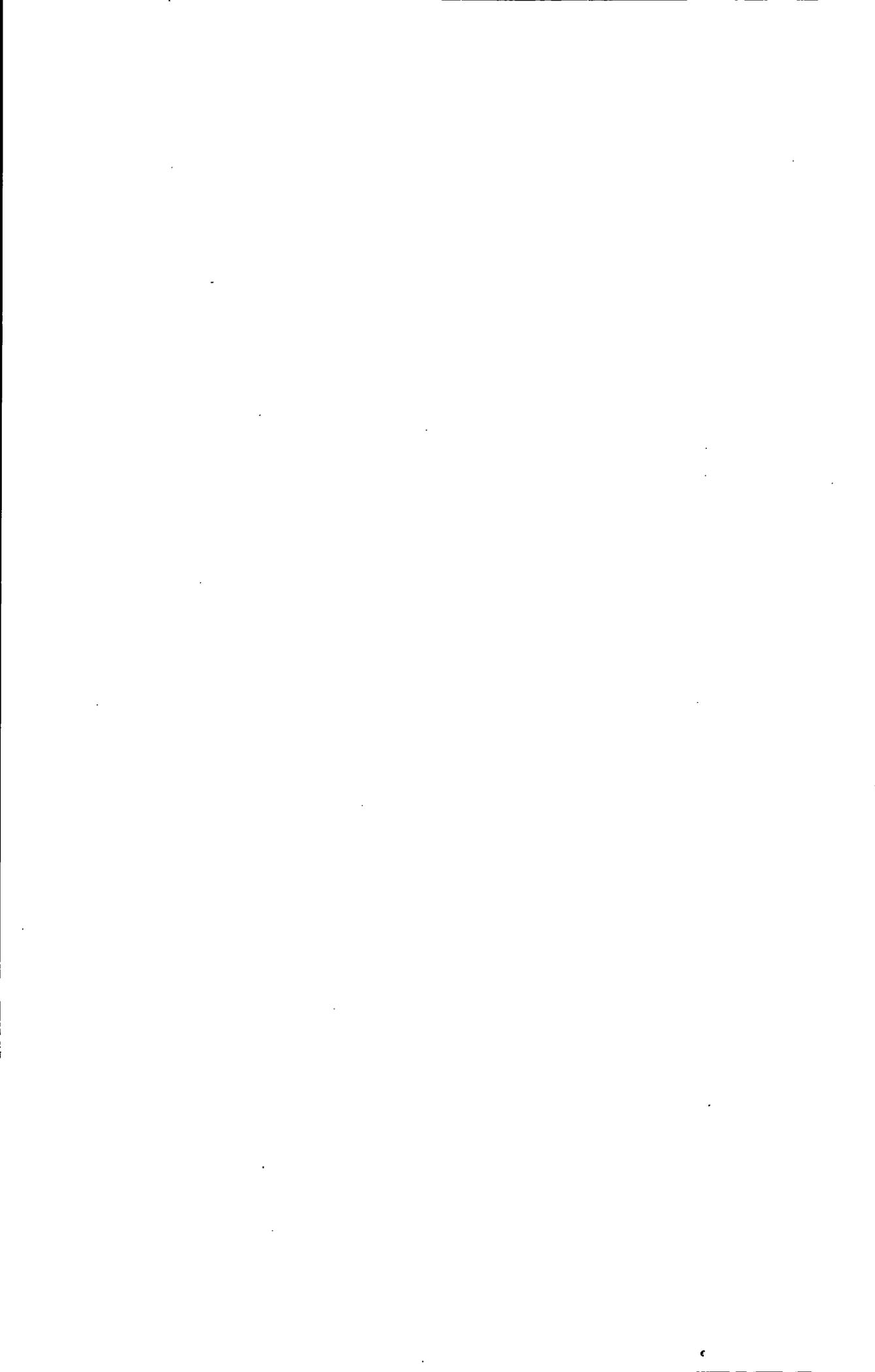
指导教师: 吕 滨

导师小组: 戴汝平 蒋世良 凌 坚

学科专业: 影像医学与核医学

研究方向: 心血管病影像诊断与介入治疗

完成日期: 二零一零年五月





目 录

前 言2

中英文缩略词表4

中文摘要5

英文摘要8

正文

 第一部分 北京社区人群冠状动脉钙化的分布特征12

 第二部分 北京社区人群冠状动脉钙化与冠心病传统危险因素间相关性
 的研究23

 第三部分 北京西山社区人群颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉钙化的相
 关性研究32

论文综述

 冠状动脉钙化在冠心病预防和诊断中的应用44

 发表的文章及译著62

致 谢63

学位论文原创性申明和授权使用说明64

前 言

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）系危害国人健康的重大疾病，发病率和死亡率逐年攀升，且年轻化。冠心病防治的当务之急是尽早寻找并采取一种有效手段，检测早期或临床前期病变，并积极干预，防治兼备，预防为主。冠状动脉病变检测的影像学方法包括常规冠状动脉造影（Conventional Coronary Angiography, CCA）、血管内超声（Intravascular Ultrasound, IVUS）、光学相干断层显像（Optical Coherence Tomography, OCT）及多排螺旋 CT（Multi-detector Computed Tomography, MDCT）等。作为影像新技术，64-MDCT 自 2004 年应用以来，已被证实为有效、安全、相对经济的冠心病诊断方法。它不仅能够定量评价冠状动脉管腔的狭窄，同时能够定性观察冠状动脉造影不能或难以显示的斑块特征。目前，MDCT 已成为公认的显示冠状动脉早期病变较为理想的、无创的影像学方法。

冠心病的病因为冠状动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化的演变是一个缓慢的过程，在出现临床终点（急性心肌梗死或心源性猝死等）之前冠状动脉管壁会经历一系列的变化，包括内膜损伤、脂质沉积，以及随后的内膜增厚、斑块形成、斑块破裂等。在冠状动脉粥样硬化演变过程中，临床终点事件发生前的很多患者并没有明显症状。很多患者是因为心肌梗死或心源性猝死才首次发现患有冠心病。对具有冠心病发病风险的患者进行早期筛查有助于早期发现、早期干预治疗，从而降低发病率及病死率。尽管过去几十年里国内外在冠心病的预防、诊断和治疗上进行了大量的工作，取得了重大进展，然而专门针对亚临床动冠状脉粥样硬化的研究尚处于起步阶段。

冠状动脉钙化（coronary artery calcium, CAC）是指冠状动脉粥样硬化病变的钙化，是冠状动脉粥样硬化病变进程的一部分。CAC 最早可于 10 岁以后，紧随脂质条纹形成出现。CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个标志，能反映冠状动脉粥样硬化的整体负荷和患者水平的易损性。传统的冠心病风险评价方法比如 Framingham 风险评分（FRS）虽然能对低危和高危人群进行准确分层，但对于中危人群的评价却存在局限性。因此，有必要通过更恰当、更有针对性的预测手段来准确进行风险评估以降低心血管事件的发生。多项研究建议选择诸如 CT 冠状动脉钙化扫描、颈动脉超声检查或其他亚临床动脉粥样硬化测量方法来改良传统的风险评估方案。将 CAC 加入诸如 Framingham 风险评分或其他传统风险评分方法能明显增加对于无症状患者的预测准确性，从而能进行更准确的风险分层。相关诊断信息有助于启动或强化有针对性的治疗策略以减缓动脉粥样硬化疾病的进展。

早在 20 世纪 80 年代，EBCT 就开始应用于 CAC 的检测。随着 MDCT 的出现，利用 MDCT 检测 CAC 也已经得到普及。CT 检测冠状动脉钙化方便、快捷，可以进行定位、定性及定量分析，尤其适用于大样本的人群筛查及流行病学研究。诸如多种族动脉粥样硬化研究（Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, MESA）、St. Francis 心脏

研究、社区粥样硬化风险 (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) 研究、年轻成人冠状动脉风险进展 (Coronary Artery Risk Development in Young Adults, CARDIA) 研究等均是利用 CT 冠状动脉钙化检测进行的社区人群冠状动脉粥样硬化研究。然而这些研究绝大多数来自国外, 针对的是西方人群。MESA 研究表明 CAC 的流行病学存在种族差异。中国作为世界上人口最多的国家, 至今尚没有专门的 CAC 人群研究。我国人群 CAC 的分布状况以及性别、年龄、地区等分布差异尚缺乏相关流行病学资料。这使得我国在冠状动脉粥样硬化和冠心病的预防方面缺少了重要的一个环节。

传统的冠心病危险因素包括性别、年龄、体重指数、血压、血脂、血糖、吸烟史、家族史等。这些危险因素亦可以应用于作为冠心病主要病因的冠状动脉粥样硬化的风险评价。研究人群中传统危险因素对亚临床冠状动脉粥样硬化的预测效果, 对于冠状动脉粥样硬化的防治 (冠心病的 I 级预防) 具有积极意义。国内目前尚缺乏针对人群冠状动脉粥样硬化与传统冠心病危险因素间关系的相关研究。

冠状动脉粥样硬化是全身动脉粥样硬化的一个组成部分。作为一种系统性病变, 动脉粥样硬化可以通过多种预测因素来评价发病风险。颈动脉超声作为评价颈动脉粥样硬化的一种影像学检查方法, 能反映颈动脉粥样硬化的情况及评价脑血管疾病的风险, 并能一定程度上体现全身动脉粥样硬化、尤其是冠状动脉等中型动脉的粥样硬化程度及风险。但颈动脉超声与 CAC 的相关性、尤其是我国自然人群中颈动脉超声与 CAC 的相关性, 尚缺乏相关研究。

本研究是我国第一个专门针对冠状动脉粥样硬化斑块的人群研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排 CT 研究 (SPRECA-MDCT) (国家“十一五”科技支撑计划) 的子课题之一。利用 MDCT 在冠状动脉钙化检测方面的优势, 本研究通过针对社区大样本人群 CAC 的流行病学检测, 初步研究以下内容: 第一部分, 研究北京多个社区人群的 CAC 自然分布情况, 进而评估北京社区人群冠状动脉粥样硬化的流行病特征; 第二部分, 结合问卷及临床相关检查了解入选病例的传统冠心病危险因素, 研究北京社区人群中传统冠心病危险因素对 CAC 的预测作用。第三部分, 针对北京西山社区人进行颈动脉内膜中层厚度与 CAC 的对比研究, 了解冠状动脉粥样硬化与颈动脉粥样硬化之间的相关性。

本研究结果将作为十一五课题的基线研究结果之一, 预备以后的长期随访, 观察冠状动脉粥样硬化的演变情况。

缩略词及中英文对照表:

英文缩写	英文全称	中文全称
64-MDCT	64 multidetector Spiral Computed Tomography	64 排螺旋 CT
ACS	Acute Coronary Syndrome	急性冠脉综合征
AMI	Acute Myocardial Infarction	急性心肌梗死
AS	Artherosclerosis	动脉粥样硬化
CAC	Coronary Artery Calcification	冠状动脉钙化
CACS	Coronary Artery Calcium Score	冠状动脉钙化积分
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults study	年轻成人冠状动脉风险进展研究
CAG	Conventional Coronary Angiography	常规冠状动脉造影
CCA	Common Carotid Artery	颈总动脉
CHD	Coronary Heart Disease	冠心病
CTA	CT Angiography	CT 血管造影
ICA	Internal Carotid Artery	颈内动脉
IMT	Inter-Media Thickness	内膜中层厚度
IVUS/ICUS	Intravascular/Intracoronary Ultrasound	血管内超声/冠脉内超声
LAD	Left Anterior Descending	前降支
LCX	Left Circumflex	回旋支
LM	Left Main	左主干
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	多种族动脉粥样硬化研究
OMI	Old Myocardial Infarction	陈旧心肌梗死
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	经皮冠状动脉介入
RCA	Right Coronary Artery	右冠状动脉
RF	Risk Factor	危险因素

中文摘要

第一部分 北京社区人群冠状动脉钙化的分布特征

目的 初步评价北京社区人群的冠状动脉钙化 (coronary artery calcium, CAC) 及冠状动脉钙化积分 (coronary artery calcium score, CACS) 分布情况, 为采用冠状动脉钙化对国人冠心病的防治进行风险分层评估及对冠状动脉钙化的演变规律研究提供基线数据。

材料与方法 制定入选和排除标准, 随机抽样北京地区首钢、石景山及西山三个社区人群病例, 于 2007 年 9 月至 2010 年 1 月在阜外心血管病医院放射科利用 64-MDCT (GE, LightSpeed VCT) 对该人群进行冠状动脉钙化扫描, 应用 Agatston 积分法分别计算其冠状动脉钙化积分, 观察 CAC 及 CACS 分布特征, 以性别及年龄分组比较组间的 CAC 及 CACS 差别。

结果 1) 共 2507 例对象入选, 年龄 53.68 ± 8.68 岁, 男性共 1188 例 (47.4%), 总样本共有 843 例发现 CAC (阳性率 33.6%)。男性 CAC 阳性率为 41.3% (491/1188), 明显高于女性的 26.7% (352/1319) ($p < 0.001$)。2) 总样本、同一性别内、同一性别内各年龄组的 CACS 均呈正偏态分布。同一性别内 CAC 阳性率和 CACS 均随年龄增加而显著增高 ($p < 0.01$); 除 ≤ 40 岁及 > 70 岁组外, 男性各年龄组 CAC 阳性率及 CACS 均较女性组为高 ($p < 0.001$)。3) 全部研究对象中, 363 例 (14.5%) 为单支钙化, 480 例 (19.2%) 为多支钙化, 性别间无显著差异。4) 总样本左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉各 2507 例, 各支冠状动脉的钙化发生率以前降支 (747 例, 29.8%) 和右冠状动脉 (407 例, 16.2%) 发生率为高 ($p < 0.001$), 各支冠状动脉钙化发生率均存在性别间的显著性差异, 男性钙化发生率均高于女性 ($p < 0.001$)。

结论 北京社区人群中冠状动脉钙化状况存在性别和年龄间的显著差异。64-MDCT 能够方便、快速地量化检测社区人群的 CAC, 评价人群中的 CAC 分布特征及规律, 从而初步判定人群中的冠状动脉粥样硬化病变情况。

关键词: 冠状动脉粥样硬化; 冠状动脉钙化; 体层摄影术, X 线计算机; 流行病学

第二部分 北京社区人群冠状动脉钙化与冠心病传统危险因素间相关性的研究

目的 评价北京社区人群冠状动脉钙化与传统冠心病危险因素间的相关性。

材料与方法 制定入选和排除标准, 随机抽样北京首钢、石景山、西山社区人群 1863 例, 于 2008 年 5 月至 2010 年 1 月在阜外心血管病医院放射科利用 64-MDCT (GE, LightSpeed VCT) 对该人群进行冠状动脉钙化扫描, 应用 Agatston 积分法分别计算其冠状动脉钙化积分, 并对入选病例进行冠心病危险因素调查及临床心电图、血压、血生化等检查。按性别分组, 以 CAC 为应变量进行二项 Logistic 回归分析评价 CAC

与危险因素间的相关性,将 CACS 进行自然对数变换 $[\ln(CACS+1)]$ 后以 $\ln(CACS+1)$ 进行多元线性回归评价 CACS 与危险因素间的相关性。

结果 1863 例研究对象年龄 35~77 岁(平均年龄 54.09 ± 8.61 岁),男性 887 例(47.6%)。男性 CAC 阳性率高于女性(分别为 43.2%和 29.0%, $p < 0.001$),男性 CACS 积分高于女性(分别为 111.91 ± 318.46 和 58.09 ± 222.69 , $p < 0.001$)。男性 CAC 发生及 CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史($p < 0.05$);女性 CAC 发生及 CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病及高脂血症($p < 0.05$)。校正性别后,CAC 的独立危险因素为年龄、高血压病、高脂血症、糖尿病和冠心病家族史($p < 0.05$);CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史($p < 0.05$)。

结论 MDCT 发现的北京社区人群冠状动脉钙化及其程度与传统心血管病危险因素相关。通过对传统危险因素的评估,可以预测该人群冠状动脉粥样硬化的存在及程度。传统心血管病危险因素中,高血压及糖尿病对冠状动脉粥样硬化发生的预测效果最好,年龄对冠状动脉粥样硬化进展预测效果最好。

关键词 冠状动脉粥样硬化;冠状动脉钙化;体层摄影,X-线计算机;危险因素

第三部分 北京西山社区人群颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉钙化的相关性研究

目的 评价北京西山社区人群颈动脉内膜中层厚度(inter-media thickness, IMT)的分布情况及其与该人群冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)的相关性。

材料与方法 抽样北京西山社区人群 1205 例,利用颈动脉超声检测其双侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)的内膜中层厚度。并利用 64-MDCT 对该人群进行冠状动脉钙化扫描,应用 Agatston 积分法分别计算其冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS),观察 CCA-IMT 与 ICA-IMT 以性别、年龄、CAC 有无及 CACS 分组(0,0~100,101~400,401~1000,>1000)时的分布特征及 CCA-IMT、ICA-IMT 与 CACS 的相关性。

结果 982 例入选者年龄 35~75 岁(平均年龄 54.26 ± 9.92 岁),男性 475 例。男性 CCA-IMT 及 ICA-IMT 均高于女性(分别为: 0.86 ± 0.19 比 0.80 ± 0.17 , $p < 0.001$; 0.65 ± 0.15 比 0.60 ± 0.14 , $p < 0.001$),CAC 阳性率及 CACS 亦以男性高于女性($p < 0.001$)。在 CAC 阳性(即 $CACS > 0$)时,CACS 无明显性别间差异($p = 0.29$)。男女性别内各年龄组间的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 均随年龄的增加而增加($p < 0.001$)。男女性别内 CAC 阳性者的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 均较 CCA 阴性者的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 厚($p < 0.001$)。除男女性 CACS 积分 101~400 组的 ICA-IMT 和女性 CACS 积分 401~1000 组的 CCA-IMT 外,男女性别内 CACS 较高组其 CCA-IMT 和 ICA-IMT 较高($p < 0.001$)。Spearman 相关性分析表明,男女性别内 CACS 与 CCA-IMT、ICA-IMT 均存在轻度正相关(与 CCA-IMT 的相关系数分别为 0.35 和 0.41;与 ICA-IMT 的相关系数分别为 0.30 和 0.26) ($p <$

0.001)。

结论 北京社区人群以性别、年龄、CAC 阳性率及 CACS 分组时颈总动脉及颈内动脉内膜中层厚度存在组间差异。颈总动脉、颈内动脉内膜中层厚度与 CACS 间存在轻度正相关，二者对亚临床冠状动脉粥样硬化的评价尚有待进一步的研究。

关键词 冠状动脉粥样硬化；冠状动脉钙化；体层摄影，X-线计算机；颈动脉超声；内膜中层厚度

Population-based Study on Coronary Artery Calcium in Beijing Communities with Multi-detector Computed tomography

Abstracts

Part I Distribution characteristics of coronary artery calcium in community population of Beijing

Purpose To initially evaluate the distribution characteristics of coronary artery calcium (CAC) and coronary artery calcium score (CACS) in the community population of Beijing with 64-MDCT, providing the baseline data for CAC evolution and risk stratification of coronary heart disease prevention study in China.

Materials and methods Participants random sampling from the community population of Shougang, Shijingshan, and Xishan in Beijing were enrolled in the study according to inclusion criteria and exclusion criteria. All subjects underwent coronary calcium scan with 64-MDCT (GE, LightSpeed VCT) in Fuwai Hospital from September, 2007 to January, 2010. CAC score (Agatston score) of each subject was calculated respectively. The characteristics and difference of CAC and CACS was compared between groups of gender and age.

Results 1) The study population consisted of 2,507 participants (mean age 53.68 ± 8.68 , 47.4% males), of which 843 (33.6%) individuals had a positive CAC result. The CAC positive rate in male was 41.3% (491/1188), significantly higher than the rate of 26.7% (352/1319) in female ($p < 0.001$). 2) CACS presented a positively-skewed distribution in the total population, in each gender and each age group of the same gender. In each gender, positive rate of CAC and CACS increased significantly with age respectively ($p < 0.01$). the CAC positive rate and CACS of male is higher than of female in the same age groups except age groups of $\leq 40y$ and $> 70y$. 3) 363 (14.5%) had a single-vessel lesion, 480 (19.2%) had a multiple-vessel lesion in the total population, which had no difference between gender. 4) The CAC positive rate of LAD (747, 29.8%) and RCA (407, 16.2%) was higher than of other coronary arteries in the population ($p < 0.001$). The CAC positive rate of the four coronary arteries (LM, LAD, LCX,

RCA) was higher in male than in female respectively ($p < 0.001$). **Conclusions** There were significantly differences of CAC and CACS distribution between gender and age group in the population of Beijing communities. 64-MDCT can detect and quantify CAC easily and quickly, evaluate the CAC distribution and coronary atherosclerosis characteristics in community population.

Key words Coronary artery atherosclerosis; Coronary artery calcification; Tomography, X-ray computed; Epidemiology

Part II Association between coronary artery calcium and conventional risk factors of coronary heart disease in community population of Beijing

Purpose To evaluate the association between coronary artery calcium (CAC) and the conventional risk factors of coronary heart disease in the community population of Beijing.

Materials and methods Participants random sampling from the community population of Shougang, Shijingshan, and Xishan in Beijing were enrolled in the study according to inclusion criteria and exclusion criteria. All subjects underwent coronary calcium scan with 64-MDCT in Fuwai Hospital from May, 2008 to January, 2010. CAC score (Agatston score) of each subject was calculated respectively. Standard questionnaire of conventional cardiovascular disease risk factors, anthropometric data, electrocardiogram, blood pressure and biochemical examination of each subject was also obtained. Multivariable Logistic and linear regressions were used to determine the cross-sectional association of risk factors with positive coronary artery calcium (CAC, defined as "+" / "-" - "-") and coronary artery calcium score [(CACS, transformed into natural logarithm (ln) (CACS+1))] in each gender and after gender adjustment.

Results The study population consisted of 1,863 participants aged from 35~77 years (mean age 54.09 ± 8.61 , 887 males). The CAC positive rate and CACS were significantly higher in male than in female (43.2% vs. 29.0%, 111.91 ± 318.46 vs. 58.09 ± 222.69 , respectively, $p < 0.001$). The independent risk factors of CAC (+/-) and CACS in male were age, hypertension, diabetes mellitus and family history of CHD ($p < 0.05$). The independent risk factors of CAC (+/-) and CACS

in female were age, hypertension and family history of CHD ($p < 0.05$). After gender adjustment, the independent risk factors of CAC (+/-) were age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and family history of CHD ($p < 0.05$), and of CACS were age, hypertension, diabetes mellitus and family history of CHD ($p < 0.05$).

Conclusions The CAC and CACS in the population of Beijing communities detected by 64-MDCT is associated with conventional cardiovascular disease risk factors. The presence and extent of coronary artery atherosclerosis in the population can be predicted by conventional risk factors. Of all the factors, hypertension and diabetes mellitus is the best two predictors for the presence of coronary artery atherosclerosis, and age is the best predictor for the extent of coronary artery atherosclerosis.

Key words Coronary artery atherosclerosis; Coronary artery calcification; Tomography, X-ray computed; Risk factors

Part III Association between coronary artery calcium and carotid intima-media thickness in Xishan community population of Beijing

Purpose To evaluate the association between coronary artery (CAC) calcium and carotid intima-media thickness (IMT) in Xishan community population of Beijing.

Materials and methods Participants random sampling from the community population of Xishan in Beijing were enrolled in the study. Subjects underwent B-mode ultrasonography to measure the IMT of common carotid artery (CCA) and internal carotid artery (ICA), and underwent coronary calcium scan with 64-MDCT to calculate CAC score (Agatston score) respectively. The distribution characteristics and differences of CCA-IMT and ICA-IMT was compared between groups of age, gender, and CAC. The correlation of CCA-IMT and CACS, ICA-IMT and CACS were assessed.

Results The study population consisted of 982 participants aged from 35~75 years (mean age 54.26 ± 9.92 , 475 males). CCA-IMT and ICA-IMT of male were significantly thicker than of female (0.86 ± 0.19 vs. 0.80 ± 0.17 , $p < 0.001$; 0.65 ± 0.15 vs. 0.60 ± 0.14 , $p < 0.001$; respectively). The CAC positive rate

and CACS of male were significantly higher than of female respectively ($p < 0.001$). There was no difference of CACS between genders ($p=0.29$). CCA-IMT and ICA-IMT increased with age in each gender ($p < 0.001$). CCA-IMT and ICA-IMT of positive CAC group were thicker than of negative CAC group in each gender ($p < 0.001$). Except ICA-IMT in CACS groups of 101~400 in both genders and CCA-IMT of 401~1000 in female, CCA-IMT and ICA-IMT increased with CACS in each gender ($p < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that there were slightly correlation between CACS and CCA-IMT, ICA-IMT in male ($r=0.35$ and 0.30 , respectively) and in female ($r=0.41$ and 0.26 , respectively). ($p < 0.001$).

Conclusions CCA-IMT and ICA-IMT were significantly different between genders, age groups, and CAC groups in Xishan community population of Beijing. There were slightly correlations between CCA-IMT, ICA-IMT and CACS.

Key words Coronary artery atherosclerosis; Coronary artery calcification; Tomography, X-ray computed; Carotid, Ultrasonography; Intima-media thickness

第一部分 北京社区人群冠状动脉钙化的 MDCT 初步研究

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病 (coronary heart disease, CHD), 其基本病变为冠状动脉粥样硬化。早期发现冠状动脉粥样硬化、早期干预冠状动脉粥样硬化的进展对于 CHD 的防治极为重要。CAC 是冠状动脉粥样硬化的重要标志。它不仅能反映冠状动脉粥样硬化的存在, 一定程度上也能反映其病变范围及严重程度^[1]。美国的 MESA 研究 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 多种族动脉粥样硬化研究) 发现 CAC 不仅存在年龄、性别间的差异, 还存在种族差异^[2]。国内对于 CAC 的研究多是针对临床患者, 尚没有专门的针对社区自然分布人群的大样本流行病学研究的报道。多排螺旋 CT (multi-detector Computed Tomography, MDCT) 可以快速、无创地检出及定量分析 CAC。本文利用 MDCT 对北京首钢、石景山及西山三个社区共 2507 例社区人群个体进行 CAC 的初步研究, 旨在了解该人群的 CAC 特点, 讨论不同性别、不同年龄组间 CAC 的差异, 从而判定我国北方以北京地区为代表的冠状动脉粥样硬化发病率及其特点。

一、资料和方法

1、病例资料

制定入选和排除标准 (入选标准: 社区自然抽样人群, 年龄 ≥ 35 岁, 检查前已签署经课题伦理委员会批准的知情同意书; 排除标准: 已接受冠状动脉介入治疗或搭桥手术, 已怀孕或不能除外怀孕的女性, 确诊恶性肿瘤者以及拒绝签署知情同意书者), 随机抽样北京首钢、石景山及西山社区人群, 于 2007 年 9 月至 2010 年 1 月在我院行 64-MDCT 冠状动脉钙化扫描。研究对象共 2507 例, 其中男性 1188 例 (47.4%), 年龄范围 35~78 岁, 平均年龄 53.68 ± 8.68 岁。男女性受检者按年龄 ≤ 40 , ≤ 50 , ≤ 60 , ≤ 70 及 > 70 岁分为 5 组。所有受试者均填写心血管病危险因素调查表。每例受试者心血管病危险因素的评估参考美国国家成人胆固醇教育计划 III 指南 (National Cholesterol Education Program guidelines, NCEP)。危险因素包括: 男性 > 45 岁, 女性 > 55 岁; 目前吸烟; 高血压病; 高脂血症; 糖尿病和冠心病家族史 (高血压病史: 收缩压 ≥ 140 mmHg, 舒张压 ≥ 90 mmHg 或已确诊高血压病及服用降压药物; 高脂血症: 总胆固醇 > 5.98 mmol/L, 低密度脂蛋白 (LDL) > 3.4 mmol/L, 甘油三酯 (TG) > 1.76 mmol/L, 高密度脂蛋白 (HDL) < 1.59 mmol/L, 脂蛋白 (a) > 300 mg/L, 有上述明确病史或服药控制; 糖尿病史: 空腹血糖 > 7.0 mmol/L, 或餐后 + 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或 OGTT 中 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或有明确病史和服药史; 冠心病家族史: 指父母和兄弟姐妹中 (男性 < 55 岁、女性 < 65 岁) 有已确诊冠心病者 (心绞痛、心肌梗塞或心源性猝死等, 定义参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”意见)。2507

例患者的基本资料见表 1。

2、检查方法

2.1 MDCT 扫描参数:管电压 120kV,管电流 200mAs,准直器宽度 0.625mm,螺距 1.3~1.5 (依心率而定),机架旋转时间 350ms, DFOV/sFOV: 50cm/25cm, 矩阵: 512×512, 层厚: 2.5mm, 扫描范围: 气管隆突下-心尖部。吸气后一次屏气完成扫描,扫描时间 5~6s, 采用前瞻性心电门控扫描,在 70%R-R 间期±50ms 采集数据。

2.2 冠状动脉钙化斑块的确定:利用 Advantage Workstation (版本 4.3, GE Healthcare) 图像工作站对轴扫图像进行后处理,使用 Smartscore 分析软件计算 CAC Agatston 积分^[9], 具体为:取 CT 值 130Hu 为阈值,面积≥1mm²为钙化灶,分别标记各支冠状动脉的钙化区域。算法为钙化面积(≥3 个连续像素/1mm²)乘以密度因子(CT 值 130~199HU=1, 200~299HU=2, 300~399HU=3, ≥400HU=4)的积分。冠状动脉分支的观察按解剖学定义分为 4 大支进行:即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX)和右冠状动脉(right coronary artery, RCA),其中对角支、中间支的钙化归入 LAD,钝缘支的钙化归入 LCX,后降支、左室后支的钙化依据起源分别归入 RCA(右优势型)或 LCX(左优势型)进行计算。分别得出四支冠状动脉的 CACS 及总的 CACS。

3、统计学方法:

计量资料采用均值±标准差表示,计数资料采用率、百分比表示。由于 CACS 分布特征为偏态分布,在描述过程中应用百分位数及均值±标准差表示。两组计量资料的比较采用独立样本 t 检验(满足方差齐性及正态性时)或 Mann-Whitney U 非参数检验(不满足方差齐性和/或正态性时),两组率及百分比的比较采用四格表卡方检验的非校正公式及连续性校正公式(当有 n≥40 且有 1 个单元格的理论频数 T 满足 1≤T<5 时),多个年龄组间 CAC 率及 CACS 的比较由于为单向有序资料,应用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。利用 SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) 进行数据分析。所有的 p 值均为双向,当 p 值<0.05 时认为有显著性差异。

二、结果

1、人群样本基本资料分析 2507 例入选对象中男性共 1188 例(47.4%),年龄 53.68±8.68 岁。除男性组的平均年龄较女性组低(p<0.05)、正在吸烟者的构成比较女性组高(p<0.05)外,其余的传统危险因素均没有性别间显著性差异。

2、CAC 发生率及 CACS 在人群中的构成特征 2507 例入选对象中共有 843 例发现 CAC(阳性率 33.6%)。男性组、女性组的 CAC 阳性率分别为 41.3%(491/1188)、26.7%(352/1319)。总样本、同一性别内、同一性别各年龄组的 CACS 均呈正偏态分布(以百分位数表示,见图 1 及表 2)。性别内各年龄组 CACS 的均值及 95%可信区间见图 2

及表 3。

3、CAC 及 CACS 在性别及年龄组间的差异 本研究中总样本男性组的 CAC 阳性率明显高于女性组 (分别为 41.3% 和 26.7%, $p < 0.01$)。男性组 CAC 阳性率及 CACS 均随年龄增加而显著增高 ($p < 0.001$)。女性组除 ≤ 40 岁组 ($p = 1.00$) 外, CAC 阳性率均随年龄增加而显著增高 ($p < 0.001$); 除 ≤ 40 岁组 ($p = 0.78$) 及 > 70 岁 ($p = 0.10$) 组外, CACS 均随年龄增加而显著增高 ($p < 0.001$)。性别组内均以从 ≤ 60 岁组到 ≤ 70 岁组、 ≤ 70 岁组到 > 70 岁组 CAC 阳性率和 CACS 增加为著, 见表 3 及图 3。

4、冠状动脉间钙化率差异

4.1 总样本左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉均为 2507 支, CAC 发生率分别为: 8.3% (209 例)、29.8% (747 例)、13.0% (326 例) 及 16.2% (407 例), 以前降支及右冠状动脉 CAC 发生率为高 ($p < 0.001$)。性别组内 CAC 发生率亦以前降支及右冠状动脉为高 (p 值均 < 0.001)。各支冠状动脉的 CAC 阳性率均以男性组为高 (p 值均 < 0.001)。

4.2 843 例 CAC 阳性 (即 CACS > 0) 的研究对象中, 单支、两支、三支及四支冠状动脉的 CAC 发生率分别为: 43.1% (363 例)、26.2% (221 例)、18.0% (152 例) 及 12.7% (107 例)。男女性别间单支及多支冠状动脉钙化的 CAC 发生率均无显著性差异 ($p = 0.18$)

三、讨论

1、本研究的性质

本研究是我国第一个专门针对冠状动脉粥样硬化斑块的人群研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排 CT 研究 (SPRECA-MDCT) (国家“十一五”科技支撑计划) 的子课题之一。希望通过无创性的 CT 冠状动脉钙化扫描评价社区人群的 CAC, 通过 CAC 观察冠状动脉粥样硬化在人群中的发生情况及分布特征。并以此作为基线, 随访观察该人群以研究 CAC 及其所代表的冠状动脉粥样硬化的演变。

2、CAC 与冠状动脉粥样硬化

CAC 是冠状动脉粥样硬化进程的一部分, 大量文献一致认为 CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个标志, 能反映冠状动脉的粥样硬化负荷^[4-7]。Rumberger 等^[8,9]通过尸检与 EBCT 对照发现 CAC 总量与病理所示粥样硬化斑块呈线性强相关 ($r = 0.9$), CAC 对于粥样硬化斑块的特异性将近 100%。目前的观点认为 CAC 总量反映了冠状动脉粥样硬化的整体负荷^[10,11]。大量 CAC 更能反映患者水平上的易损性^[12]。因此, 与反应斑块水平或冠状动脉水平的易损性相比, 更倾向于应用 CAC 总量来评价患者的易损性^[13]。

3、CAC 与年龄和性别的关系

以 CAC 作为冠状动脉粥样硬化的标志, 本次研究结果表明, 人群中冠状动脉粥样

硬化的发生率及病变程度均随年龄的增加而增加,这与国外的人群研究结果一致^[14]。本研究中 ≤ 40 岁组的CAC阳性率及CACS没有性别间差异,其原因可能有以下两种情况:一种可能是由于较低年龄人群由于冠状动脉粥样硬化发病可能性较低,入选标准过严(年龄 ≥ 35 岁)及入选对象对检查的依从性不高导致该组人群样本量较小所致(男性66例,女性10例),另一种可能是在该人群中较低年龄组的冠状动脉粥样硬化没有性别间的差异。本研究中 >70 岁组的CAC及CACS亦不存在明显性别间差异,其原因可能是由于冠状动脉粥样硬化与雌激素水平有关,这与2005年国内江时森等^[15]针对我国南方(江苏南京)953例门诊患者研究的结果一致。

4、CAC与冠心病的I/II级预防

本次研究通过对不同性别不同年龄组人群的CACS进行分析发现,CACS在同一性别各年龄组内均呈正偏态分布,提示制定CACS正常值范围时应以性别及年龄分组、通过百分位数表示为宜。量化CAC、明确CACS正常值范围有助于冠心病的I/II级预防。

对于预测急性心肌梗死以及由此所致的死亡事件而言,冠状动脉管壁粥样硬化的程度比管腔的狭窄程度更有意义^[16]。传统的Framingham风险积分存在个体间差异,尤其是在无症状、低龄个体和女性个体中,其对于冠心病的危险评价存在明显的不足^[17,18]。目前倾向于用CAC代替年龄来建立改良的Framingham积分算法^[19]。CAC作为冠状动脉粥样硬化本身的一种测量,不像年龄、高血压等传统Framingham危险因素那样存在个体间差异,其程度能更加准确地反映冠状动脉的斑块负担。国外Mautner等^[20]报道,EBCT检测到的CAC与病理学钙化面积正相关。国内吕滨等^[21]的研究表明,CAC预测冠心病优于常规冠心病危险因素。目前的问题是由于CAC存在性别、年龄、种族等的差异,而且针对人群的CAC研究尚存在样本量不足和随访时间不够的问题,以CAC评价冠心病风险还缺乏一个公认的、量化的标准方案。

第五次AHA预防大会建议,对于那些临床上很难做出决定的患者,CT结果可用于指导预防策略^[22]。依据传统危险因素属于中危组的个体可以受益于这种通过心脏CT钙化扫描来评价粥样硬化负荷的进一步的风险分层。2006年的AHA指南^[23]及NCEP ATP III指南^[24]均同意“对于具有多个危险因素的患者,高冠状动脉钙化积分(例如, >75 th同性别年龄组)表明存在高度的冠状动脉粥样硬化,原则上均需要进行强化的降LDL治疗。”这个观点。该指南和2000年ACC/AHA专家共识^[25]均建议在临床上对CAD中危患者(例如10年FRS介于10%~20%的患者)应用CAC测量来改良临床风险预测、指导是否需要进行进一步降脂治疗^[26]。2008年国外Christiane AE等^[27]报道以 <10 , $10\sim 399$, ≥ 400 将CACS分为轻、中、重度三层来评价冠心病风险。低危人群($<10\%$ FRS 10-年风险)或高危人群($>20\%$ FRS 10-年风险)应用CAC评价没有明显价值。CAC检查能有效地明确风险的增加以及启动行为干预治疗。在临床中危患者中,有理

由应用 CT 钙化扫描来评价粥样硬化负荷以优化临床风险预测,以决定是否需要对患者行进一步的降脂治疗。1998 年国内张少雄等^[28]通过电子束 CT 研究,认为国人 40~、50~、60~ 岁年龄组的 CACS 的冠心病预测值分别为 1 分、25 分及 50 分。

5、本次研究的限度及展望

由于本研究为前瞻性人群研究,样本量的大小及构成受实验设计和研究对象依从性的综合影响,故出现了性别间总样本的年龄差异以及≤40 岁、>70 岁组样本量较小的现象。在后续的研究中需要通过扩大样本量做进一步研究。另外,随着冠状动脉粥样硬化的演变,CAC 亦可以发生变化。国外 Joseph 等^[29]通过 4 年的随访研究发现,即使在稳定性冠心病患者中,也会出现 CAC 的进展。本研究作为国家“十一五”科技支撑计划的子课题之一,未来将进一步进行横向的多地区、多中心的合作以及纵向的长期随访研究,观察不同地区人群的 CAC 分布特征、CAC 演变规律及后续心脏事件的发病情况,以期对国人冠状动脉钙化构成及进展进行标准化的量化分层来评价心脏病危险。

四、结论

北京社区人群中冠状动脉钙化状况存在性别和年龄间的显著差异。64-MDCT 能够方便、快速地量化检测社区人群的 CAC,评价人群中的 CAC 分布特征及规律,从而初步判定人群中的冠状动脉粥样硬化病变情况。MDCT 冠状动脉钙化扫描简单易行、费用低廉、低辐射,尤其适用于大量无症状人群的冠状动脉粥样硬化的筛查和风险评价。

【参考文献】:

- [1] 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: 2157 - 2162.
- [2] Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic Differences in Coronary Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 2005, 111: 1313 - 1320.
- [3] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15: 827-832.
- [4] Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, et al. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death [J]. *Circulation*, 1989, 80:1747-56.
- [5] Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, et al. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography [J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63:870-872.

- [6] Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study [J]. *Circulation*, 1996, 93:898-904.
- [7] Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, et al. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74:1272-4.
- [8] Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, et al. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 73:1169-1173.
- [9] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study [J]. *Circulation*, 1995, 92:2157-2162
- [10] Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20:1118-26.
- [11] 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, 92:2157-62.
- [12] Nikolaos A, Paolo R. Calcification in atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6(11): 681-688.
- [13] Axel Schmermund and Raimund Erbel. Unstable Coronary Plaque and Its Relation to Coronary Calcium [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1682 - 1687.
- [14] McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 2006, 113: 30 - 37.
- [15] Jiang S, Leung DY, Juergens CP. Gender and age differences in the prevalence of coronary artery calcification in 953 Chinese subjects [J]. *Heart Lung Circ*, 2005, 14(2): 69-73
- [16] Schmermund A, Baumgart D, Goerge G, et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina [J]. *Circulation*, 1997, 96: 1461-1469.
- [17] Akosah KO, Shaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guideline perform? [J] *Journal of American College of Cardiology*, 2003, 41: 1475-1479.
- [18] Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical

- atherosclerosis risk in asymptomatic women [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184: 201-06.
- [19] Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1954-61.
- [20] Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Detection of heart calcification with electron beam CT: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation [J]. *Radiology*, 1994, 192(3): 619-623.
- [21] 吕滨, 庄因, 戴汝平, 等. 冠状动脉钙化和 CT 血管造影与常规危险因素诊断和预测冠心病的对比研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(6): 492-496.
- [22] Smith SC, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary [J]. *Circulation*, 2000, 101:111-116.
- [23] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology [J]. *Circulation*, Oct 2006; 114: 1761 - 1791.
- [24] National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report [R]. NIH Publication No. 02-5215. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 2002.
- [25] O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102:126-140.
- [26] Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al; Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association [J]. *Circulation*, 2005, 111: 682-696.
- [27] Christiane AE, Riksta D, Patrick JP, et al. Measurement of coronary calcium scores by electron beam computed tomography or exercise testing as initial diagnostic tool in low-risk patients with suspected coronary artery disease [J]. *European Journal of Radiology*, 2008, 18: 244-252.

[28] 张少雄, 戴汝平, 高润霖, 等. 电子束 CT 对冠状动脉钙化的定量研究[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(4): 289-292.

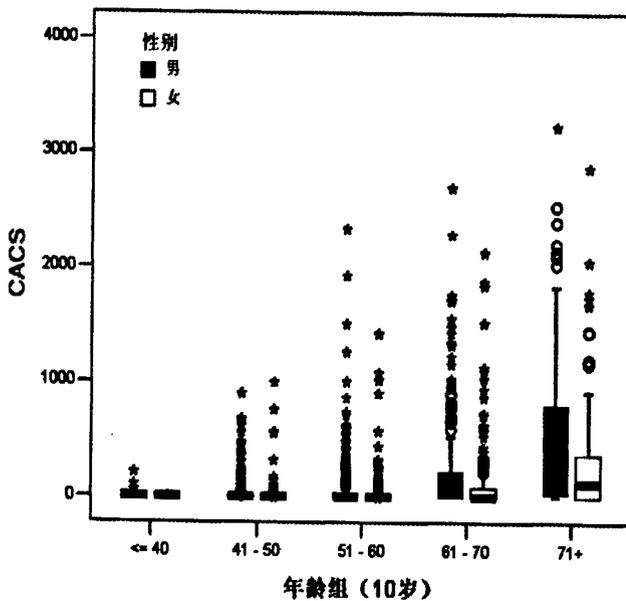
[29] Joseph S, Nira KM, Sara A, et al. Accelerated Progression of Coronary Calcification: Four-year Follow-up in Patients with Stable coronary Artery Disease [J]. Radiology, 2004, 233: 201-209.

表 1 入选病例的基本临床资料*

基本资料	男性 (n=1188)	女性 (n=1319)	P 值
年龄 (岁)	52.83±8.82	54.44±8.49	<0.05
高血压病	45.6%	43.6%	0.35
高脂血症	41.9%	41.8	0.95
糖尿病	11.3%	10.9%	0.79
现在吸烟	65.4%	3.6%	<0.05
冠心病家族史	25.1%	28.4%	0.13
体重指数 (kg/m ²)	25.37±3.15	25.70±3.72	0.14

#: 年龄及体重以“均值±标准差”表示, 其余资料用构成比 (%) 表示。

图 1 各年龄组不同性别的 CACS 分布箱图



标 “o” 者为该性别年龄段内 CACS 的奇异值, 标 “*” 者为极值。CACS: 钙化积分

表 2 各年龄组不同性别的 CACS 百分位数

年龄组	性别	例数	百分位数								
			25%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	90%	95%
≤40	男	66	0	0	0	0	0	0	0	8	42
	女	10	0	0	0	0	0	0	0	5	6
≤50	男	477	0	0	0	0	0	5	24	66	192
	女	497	0	0	0	0	0	0	0	0	22
≤60	男	403	0	0	0	4	26	37	65	230	423
	女	478	0	0	0	0	0	0	5	55	110
≤70	男	177	0	8	33	87	160	228	338	943	1353
	女	256	0	0	5	26	61	84	136	278	620
70~	男	65	31	164	288	448	717	800	938	2053	2337
	女	78	0	31	125	186	273	375	499	1189	1739
total	男	1188	0	0	0	2	27	41	77	270	644
	女	1319	0	0	0	0	0	2	18	110	256

图 2 各年龄组不同性别的 CACS 的 95%可信区间 (误差条图)

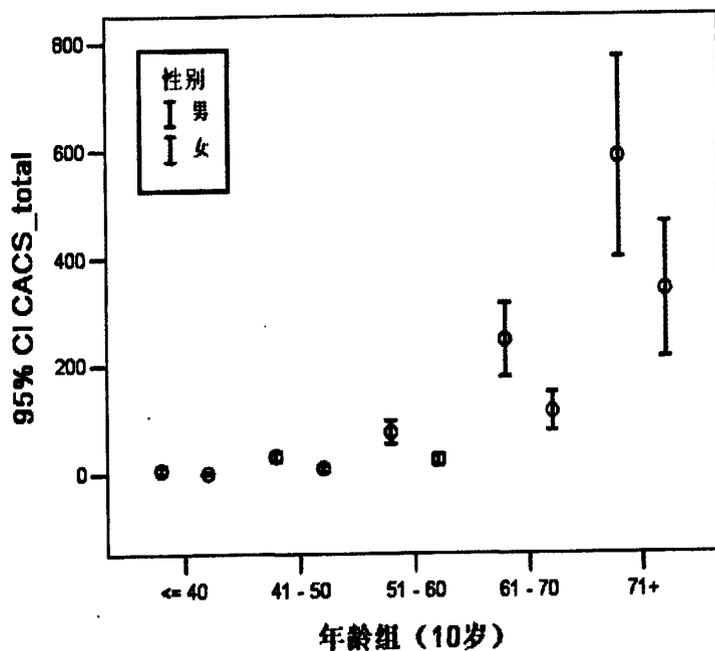


表 3 2507 例个体按性别及年龄分组 CAC 阳性率 (%) 和 CACS (均值±标准差) 表

年龄组(岁)	男性			女性			性别间	性别间
	例数	CAC %	钙化积分	例数	CAC%	钙化积分	CAC%	CACS
							p 值	p 值
≤40	66	12.1	6.3±29.3	10	10.0	0.6±1.9	1.00*	0.78
≤50	477	28.9	30.4±98.9	497	9.7	9.4±69.2	<0.001	<0.001
≤60	403	44.2	75.4±221.9	478	24.1	25.0±113.6	<0.001	<0.001
≤70	177	63.3	246.4±463.2	256	51.2	114.0±287.7	0.01	0.001
70~	65	84.6	587.1±757.2	78	78.3	340.4±560.1	0.10	0.015
total	1188	41.3	107.0±319.6	1319	26.7	54.8±217.8	<0.001	<0.001
p 值	<0.001		<0.001	<0.001		<0.001		

*: χ^2 检验时有一个单元格期望值 <5 , 用连续性校正公式

图 3、不同年龄组内性别间 CAC 阳性率:

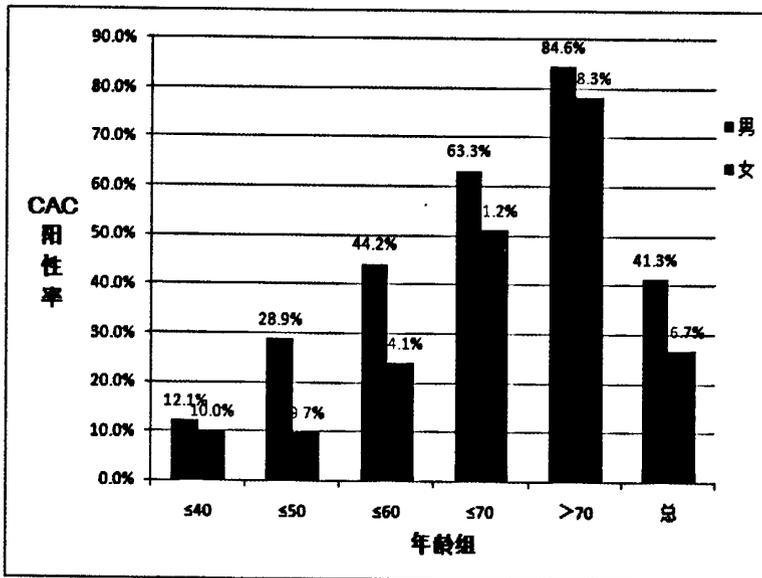
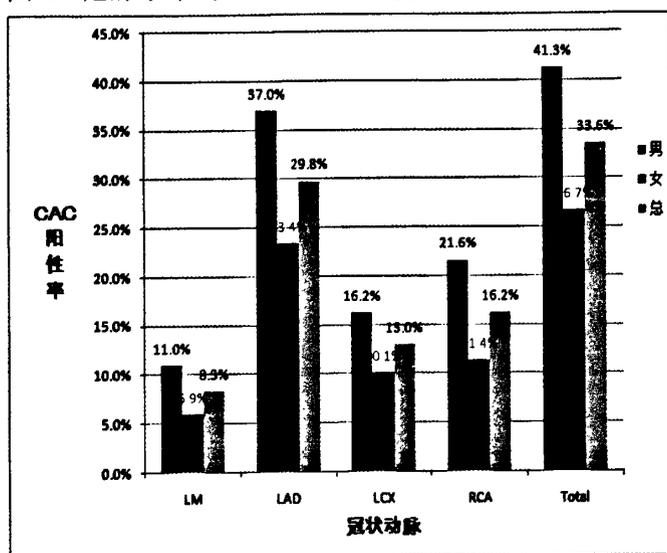


表 4 性别间各支冠状动脉 CAC 阳性率比较

冠状动脉	男 (n=1188)	女 (n=1319)	总(n=2507)	p 值
LM (%)	11.0	5.9	8.3	<0.001
LAD (%)	37.0	23.4	29.8	<0.001
LCX (%)	16.2	10.1	13.0	<0.001
RCA (%)	21.6	11.4	16.2	<0.001
Total (%)	41.3	26.7	33.6	<0.001
p 值	<0.001	<0.001	<0.001	

LM: 左主干; LAD: 前降支; LCX: 回旋支; RCA: 右冠状动脉。

图 4 冠脉水平的 CAC 阳性率比较。



注 M: 男性, F: 女性, CAC%: 钙化阳性率。

表 5 CACS>0 时性别间冠状动脉钙化支数构成比比较

钙化支数	男 (n=491)	女 (n=352)	总(n=843)	p 值
单支 (%)	41.1	45.7	43.1	0.18
多支 (%)	58.9	54.3	56.9	
两支 (%)	25.1	27.8	26.2	
三支 (%)	18.7	17.0	18.0	
四支 (%)	15.1	9.4	12.7	

第二部分 北京社区人群冠状动脉钙化与冠心病传统危险因素间相关性的研究

冠心病防治策略是早诊断早治疗,防治兼备,预防为主。目前冠心病的防治难点和热点是冠心病风险的分层及对于亚临床冠状动脉粥样硬化的监测与评价。传统的冠心病风险评分方法对亚临床冠状动脉粥样硬化的评价存在不足,限制了其在冠心病风险分层中的应用^[1,2]。因此,有必要通过更恰当、更有针对性的预测手段来准确评价亚临床冠状动脉粥样硬化以降低心血管事件的发生。多项研究建议选择诸如冠状动脉钙化或其他亚临床动脉粥样硬化测量方法来改良传统的风险评估方案^[3-5]。CAC 是冠状动脉粥样硬化的重要标志。作为冠状动脉粥样硬化一种的直接测量,多排螺旋 CT (multi-detector Computed Tomography, MDCT) 所示的 CAC 不仅能反映冠状动脉粥样硬化的存在,一定程度上也能反映其病变范围及严重程度。大量文献表明,利用 CAC 来进行冠心病风险分层能够弥补传统危险因素预测的不足,将 CAC 作为危险因素改良冠心病风险分层能够达到更准确的预测效果^[6]。国外针对冠状动脉钙化的研究取得了较多成果,尤其是在人群研究方面。国内对于 CAC 的研究较少,而且多数是针对临床患者,尚没有专门的针对社区自然分布人群的流行病学研究。本文利用 64 排 MDCT 对北京社区人群的冠状动脉钙化进行测量,并通过将其与心血管病传统危险因素的比较,研究传统危险因素与 CAC 间的关系,旨在了解北京社区人群的传统危险因素对冠状动脉粥样硬化的预测价值。

一、资料和方法

1. 研究对象 研究对象来自国家十一五课题“冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排螺旋 CT 研究”(SPRECA-MDCT)的部分人群病例。本研究已经通过过伦理答辩委员会的审查。从 2008 年 5 月至 2010 年 1 月,与流行病学专家合作,制定入选和排除标准后,通过流行病学调查,从北京首钢、石景山及西山三个社区随机抽样选取研究对象 1863 例。所有受试者均填写心血管病危险因素调查表。每例受试者心血管病危险因素的评估参考美国国家成人胆固醇教育计划 III 指南(National Cholesterol Education Program guidelines, NCEP)。

入选标准:1) 社区自然抽样人群;2) 年龄 ≥ 35 岁;3) 检查前已签署经课题伦理委员会批准的知情同意书。排除标准:1) 已接受冠状动脉介入治疗或搭桥手术;2) 已怀孕或不能除外怀孕的女性;3) 确诊恶性肿瘤者以及拒绝签署知情同意书者。

2. 危险因素的确定及诊断标准 参考美国国家成人胆固醇教育计划成人治疗专家组 III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III)^[7]指南、美国糖尿病协会糖尿病诊断标准及《WHO/ISH 高血压治疗指南》等,包括:1) 男性年龄 ≥ 45 岁,女性 ≥ 55 岁;2) 高血压病 收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg

或已诊断高血压病且正在接受降压治疗；3) 高脂血症 空腹血清总胆固醇 (TC) > 5.72 mmol/L (220mg/dl) 或甘油三酯 > 1.70 mmol/L (150 mg/dl) 或有上述明确病史或正在接受降脂治疗；4) 糖尿病 空腹静脉血浆葡萄糖 (FPG) \geq 7.0mmol/L (126mg/dl) 或口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 2 小时/餐后餐后随机葡萄糖水平 \geq 11.1mmol/L (200mg/dl) 或已诊断为糖尿病并正在治疗；5) 目前吸烟 目前平均每天吸烟 1 支以上, 连续 3 个月；6) 冠心病家族史 指父母和兄弟姐妹中男性 < 55 岁, 女性 < 65 岁发生冠心病或脑血管病事件 (不稳定心绞痛、猝死、心肌梗塞、脑出血和卒中等)；心绞痛及心肌梗死的定义参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”意见。

3. 体重指数、血压、血生化指标的测量方法 1) 体重指数的测算 身高体重取 2 次测量结果的平均值, 体重指数 BMI 的计算公式为: $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ (kg/m^2)；2) 收缩压和舒张压的测算 受检者于静息状态下取坐位使用标准水银血压计测压三次取平均值；3) 血生化检测 取受检者晨起空腹 (空腹 12~14 小时后) 静脉血, 利用标准血生化检测仪进行检测。

4. 心脏 CT 钙化检查方法 所有 CAC 扫描均利用 64-MDCT (GE LightSpeed VCT 扫描机) 完成。扫描参数: 管电压 120kV, 管电流 200mAs, 准直器宽度 0.625mm, 螺距 1.3~1.5 (依心率而定), 机架旋转时间 350ms, DFOV/sFOV: 50cm/25cm, 矩阵: 512×512, 层厚: 2.5mm, 扫描范围: 气管隆突下-心尖部。吸气后一次屏气完成扫描, 扫描时间 5~6s, 采用前瞻性心电图门控扫描, 在 70%R-R 间期 \pm 50ms 采集数据。

冠状动脉钙化斑块的确定: 利用 Advantage Workstation (版本 4.3, GE Healthcare) 图像工作站对轴扫图像进行后处理, 使用 Smartscore 分析软件计算 CAC Agatston 积分^[6], 具体为: 取 CT 值 130Hu 为阈值, 面积 \geq 1mm² 为钙化灶, 分别标记各支冠状动脉的钙化区域。冠状动脉分支的观察按解剖学定义分为 4 大支进行: 即左主干 (left main, LM)、左前降支 (left anterior descending artery, LAD)、左回旋支 (left circumflex artery, LCX) 和右冠状动脉 (right coronary artery, RCA), 其中对角支、中间支的钙化归入 LAD, 钝缘支的钙化归入 LCX, 后降支、左室后支的钙化依据起源分别归入 RCA (右优势型) 或 LCX (左优势型) 进行计算。分别得出四支冠状动脉的 CACS 及总的 CACS。

5. 统计学方法 计量资料采用均值 \pm 标准差表示, 计数资料采用率、百分比表示。由于 CACS 分布不满足方差齐性和正态性分布, 在描述过程中应用均值 \pm 标准差和中位数 (CACS > 0 时) 表示。两组计量资料的比较行独立样本 t 检验 (满足方差齐性及正态性时) 或 Mann-Whitney U 非参数检验 (不满足方差齐性和/或正态性时), 性别间 CAC 阳性率的比较采用四格表卡方检验。当分析 CAC 发生与危险因素关系时, 应用二分类变量的 Logistic 回归进行分析。当分析 CACS 与危险因素关系时, 将 CACS 取

自然对数变换 $[\ln(\text{CACS}+1)]$ 后,应用多重线性回归进行分析。利用 SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) 进行数据分析。所有的 p 值均为双向,当 p 值 <0.05 时认为有显著性差异。

二、结果

1. 人群的基本资料 1863 例研究对象年龄 35~77 岁 (平均年龄 54.09 ± 8.61 岁), 男性 887 例 (47.6%)。全部受试者的基本资料见表 1。
2. 性别间 CAC 及 CACS 的比较 男性 CAC 阳性率高于女性 (43.2% 比 29.0%, $p < 0.001$), 男性 CACS 高于女性 (111.91 ± 318.46 比 58.09 ± 222.69 , $p < 0.001$)。当 $\text{CACS} > 0$ 时, 性别间 CACS 无显著差异 (中位数别为 75 和 65, $p = 0.068$) (表 2)。
3. CAC 及 CACS 与危险因素的关系 经 Logistic 回归分析表明, 男性 CAC 发生的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史 (OR 值分别为: 1.08、1.39、1.92 和 1.48, $p < 0.05$); 女性 CAC 发生的独立危险因素为年龄、高血压病及高脂血症 (OR 值分别为: 1.12、2.58 和 1.46, $p < 0.05$) (表 3)。经多重线性回归分析表明, 男性 CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史 (标准化回归系数分别为: 0.39、0.08、0.11 和 0.09, $p < 0.05$); 女性 CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史 (标准化回归系数分别为: 0.43、0.17 和 0.06, $p < 0.05$) (表 4)。校正性别后, 经 Logistic 回归分析表明 CAC 的独立危险因素为年龄、高血压病、高脂血症、糖尿病和冠心病家族史 (OR 值分别为: 0.10、0.61、0.26、0.57 和 0.33, $p < 0.05$); CACS 的独立危险因素为年龄、高血压病、糖尿病和冠心病家族史 (标准化回归系数分别为: 0.41、0.12、0.08 和 0.05, $p < 0.05$) (表 5)。

三、讨论

1. 本研究的性质 本研究是我国第一个专门针对冠状动脉粥样硬化斑块的人群研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排 CT 研究 (SPRECA-MDCT) (国家“十一五”科技支撑计划) 的子课题之一。希望通过流行病学调查社区人群的冠心病传统危险因素, 并对其进行无创性的 CT 冠状动脉钙化扫描, 以观察 CAC 所反映的该人群冠状动脉粥样硬化与传统危险因素的关系, 并以此作为基线, 随访观察该人群以研究冠状动脉粥样硬化的演变及冠心病事件的发生与危险因素的关系。
2. 本研究的发现 本研究发现, 以 CAC 代表的冠状动脉粥样硬化的存在及 CACS 代表的冠状动脉粥样硬化程度与传统危险因素显著相关。这与国外 2003 年 Hoff JA 等^[9] 利用 EBCT 对 30,908 例健康个体进行的研究报道类似。与该研究不同的是, Hoff 的研究发现, 在经年龄校正后, 吸烟也是冠状动脉粥样硬化发生及其进展的预测因素, 而

本研究中却没有这个结果。原因有可能是种族或样本构成的差异所致。

本研究发现,不论是在男女性别内还是经性别校正后,以CAC代表的冠状动脉粥样硬化的存在及CACs代表的冠状动脉粥样硬化程度与年龄显著相关。冠状动脉粥样硬化的演变是一个缓慢的过程,在出现临床终点(急性心肌梗死或心源性猝死)之前冠状动脉管壁会经历一系列的变化,包括内膜损伤、脂质沉积,以及随后的内膜增厚、血小板粘附、平滑肌细胞增生和斑块形成。斑块破裂是引起临床终点的最终事件^[10,11]。这一系列变化均和年龄的增加有着密切的关系。出现CAC的年龄比通常所想象的要早很多。Stary^[12]发现动脉粥样硬化性钙化最早可于10岁以后,紧随脂质条纹形成出现。在Framingham风险评估中,尽管多个危险因素都与心脏事件风险的增加有关,但年龄增加引起的冠状动脉斑块负荷的增加仍然是主要是心脏风险增加的主要危险因素^[13,14]。

3. 传统危险因素与冠状动脉粥样硬化及冠心病风险分层 传统的冠心病风险分层方法有多种,比如美国的Framingham风险积分(Framingham Risk Score, FRS)^[15]、德国的Münster前瞻性心血管研究(PROCAM)风险积分^[16]、谢菲尔德冠状动脉风险表^[17]等,均是基于人群研究以年龄等传统冠心病危险因素为参数进行风险分层的研究。传统危险因素对于冠状动脉粥样硬化而言,是一种间接评价。国外的多种族动脉粥样硬化研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)以及年轻成年人冠状动脉风险进展(Coronary Artery Risk Development in Young Adults, CARDIA)研究^[18]是以EBCT和MDCT检测CAC为主要研究手段的大样本人群多种族动脉粥样硬化研究。CAC作为冠状动脉粥样硬化的一种直接测量,更能准确地反映粥样硬化负荷^[19]。冠状动脉粥样硬化的发生及进展与年龄、性别、种族等多种因素有关。本研究作为到目前为止,国内第一个针对社区人群冠状动脉钙化的大样本研究,尚需要进一步吸取国外大型人群研究的经验。

四、结论

MDCT发现的北京社区人群冠状动脉钙化及其程度与传统心血管病危险因素相关。通过对传统危险因素的评估,可以评价该人群冠状动脉粥样硬化的存在及程度。传统心血管病危险因素中,高血压及糖尿病对冠状动脉粥样硬化发生的预测效果最好,年龄对冠状动脉粥样硬化进展预测效果最好。未来有望通过进一步随访来评价危险因素与该人群冠状动脉粥样硬化的演变。

参考文献

- [1] Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(1):201-206.

- [2] Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, et al. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study [J]. *Br J Gen Pract*, 2005, 55:838-845.
- [3] Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness, Plaques, and C-Reactive Protein With Future Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: The Cardiovascular Health Study [J]. *Circulation*, 2007, 116:32-38.
- [4] Kanjilal S, Rao VS, Mukherjee M, et al. Application of cardiovascular disease risk prediction models and the relevance of novel biomarkers to risk stratification in Asian Indians [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2008, 4(1) 199-211
- [5] Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, et al. Relationship Between Coronary Artery Calcification and Other Measures of Subclinical Cardiovascular Disease in Older Adults [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1674-1679.
- [6] Akram K, Voros S. Absolute Coronary Artery Calcium Scores are superior to MESA percentile rank in predicting obstructive coronary artery disease [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24:743-749
- [7] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2486 - 2497.
- [8] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15: 827-832.
- [9] Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, et al. Conventional Coronary Artery Disease Risk Factors and Coronary Artery Calcium Detected by Electron Beam Tomography in 30,908 Healthy Individuals [J]. *Annals of Epidemiology*, 2003, 13(3):163-169
- [10] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362:801-809.
- [11] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126.
- [12] Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life [J]. *Eur Heart J*, 1990, 3-19.
- [13] Grundy SM. Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(2A): 8E-11E
- [14] Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals [J]. *J Am Med Assoc*, 2004, 291(2):210-215
- [15] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories [J]. *Circulation*, 1998, 97: 1837 - 1847.
- [16] Greenland P, Smith JS, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in

- Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1863 - 1867
- [17] Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table [J]. *Lancet*, 1996; 348:387-388.
- [18] Carr JJ, Nelson JC, Wong ND, et al. Calcified Coronary Artery Plaque Measurement with Cardiac CT in Population-based Studies: Standardized Protocol of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study [J]. *Radiology*, 2005, 234:35-43.
- [19] Nikolaos A, Paolo R. Calcification in atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6(11): 681-688.

表1 人群的一般资料(均值±标准差、百分位数)

基本资料	男 (n=887)	女 (n=976)
年龄(岁)	53.23±8.74	54.88±8.42
收缩压(mmHg)	132.64±18.29	130.98±19.59
舒张压(mmHg)	83.47±10.91	78.89±10.78
高血压病(%)	46.4	46.1
降压治疗(%)	54.6	69.6
TC(mg/dl)	186.74±34.11	197.90±34.41
TG(mg/dl)	149.23±123.87	131.48±68.90
HDL-C(mg/dl)	48.97±11.07	55.00±11.32
LDL-C(mg/dl)	108.72±29.48	116.68±30.29
CRE(mg/dl)	79.39±15.36	64.52±38.20
高脂血症(%)	42.0	41.0
降脂治疗(%)	7.1	10.7
Glu(mg/dl)	102.07±32.33	98.74±27.58
糖尿病(%)	11.2	10.5
降糖治疗(%)	43.4	42.2
吸烟史(%)	79.6	6.0
正在吸烟(%)	65.2	4.1
脑卒中(%)	4.3	5.3
冠心病家族史(%)	25.5	28.6
身高	169.23±6.17	157.0±5.50
体重	72.62±10.67	63.78±9.78
体重指数(kg/m ²)	25.31±3.20	25.89±3.75

表2 性别间CAC阳性率及CACS的比较

	男性 (n=887)	女性 (n=976)	P值
CAC阳性率(%)	43.2	29.0	<0.001
CACS*	111.91±318.46	58.09±222.69	<0.001
CACS中位数 (CACS>0时)	75	65	0.068

*: 均值±标准差

表3 CAC与危险因素的Logistic回归

	男性 (n=887)				女性 (n=976)			
	B值	OR	可信区间 (95%)	p值	B值	OR	可信区间 (95%)	p值
年龄(岁)*	0.08	1.08	1.06~1.10	<0.001	0.11	1.12	1.10~1.14	<0.001
高血压病(%)	0.33	1.39	1.03~1.88	<0.05	0.95	2.58	1.83~3.65	<0.001
高脂血症(%)	0.13	1.14	0.85~1.54	0.38	0.38	1.46	1.06~2.02	<0.05
糖尿病(%)	0.65	1.92	1.22~3.02	<0.05	0.44	1.56	0.97~2.51	0.07
正在吸烟(%)	0.005	1.01	0.74~1.36	0.98	0.22	1.25	0.60~2.62	0.56
冠心病家族史 (%)	0.39	1.48	1.07~2.05	<0.05	0.24	1.28	0.90~1.82	0.18
体重指数 (kg/m ²)	0.035	1.04	0.99~1.09	0.15	0.01	1.01	0.97~1.06	0.58

*: 均值±标准差; #: 发病率

表4 ln(CACS+1)与危险因素的多重线性回归

	男性				女性			
	标准化 回归系 数	B值	可信区间 (95%)	p值	标准化 回归系 数	B值	可信区间 (95%)	p值
年龄(岁)*	0.39	0.11	0.09~0.12	<0.001	0.43	0.11	0.09~0.12	<0.001
高血压病(%)	0.08	0.40	0.09~0.71	<0.05	0.17	0.70	0.46~0.95	<0.001
高脂血症(%)	-0.01	-0.07	-0.38~0.23	0.65	0.01	0.04	-0.19~0.28	0.70
糖尿病(%)	0.11	0.84	0.38~1.30	<0.001	0.06	0.38	0.01~0.74	<0.05
正在吸烟(%)	0.02	0.10	-0.21~0.41	0.54	0.04	0.37	-0.20~0.93	0.20
冠心病家族 史(%)	0.09	0.50	0.16~0.83	<0.01	0.01	0.05	-0.20~0.30	0.69
体重指数 (kg/m ²)	0.04	0.03	-0.02~0.08	0.23	-0.01	0.00	-0.04~0.03	0.82

表5 性别校正后CAC与危险因素的Logistic回归、ln(CACS+1)与危险因素的多重线性回归

	以CAC为应变量的Logistic回归				以ln(CACS+1)为应变量的多重线性回归			
	B值	OR值	可信区间 (95%)	p值	标准化 回归系数	B值	可信区间 (95%)	p值
年龄(岁)	0.10	1.10	1.09~1.12	<0.001	0.41	0.11	0.10~0.12	<0.001
高血压病(%)	0.61	1.84	1.47~2.30	<0.001	0.12	0.54	0.35~0.74	<0.001
高脂血症(%)	0.26	1.30	1.05~1.62	<0.05	0.00	-0.01	-0.20~0.17	0.89
糖尿病(%)	0.57	1.77	1.28~2.45	<0.05	0.08	0.61	0.32~0.91	<0.001
正在吸烟(%)	0.08	1.08	0.82~1.44	0.58	0.03	0.13	-0.12~0.38	0.31
冠心病家族 史(%)	0.33	1.39	1.09~1.76	<0.01	0.05	0.25	0.05~0.45	<0.05
体重指数 (kg/m ²)	0.03	1.03	0.99~1.06	0.13	0.02	0.01	-0.02~0.04	0.43

第三部分 北京西山社区人群颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉钙化的相关性研究

动脉粥样硬化是一种全身性疾病，颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着共同的病理生理基础和危险因素^[1]。评价颈动脉粥样硬化的常用指标为颈动脉内膜-中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 和斑块。研究表明 IMT 与包括心脏事件和脑血管事件的大量心血管疾病的预后有关^[2]。超声测定颈动脉 IMT 是近年来国外大规模心血管临床试验和流行病学研究中最常采用的替代终点之一^[3,4]。冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化演变过程的一部分。它能反映冠状动脉粥样硬化的总体负荷，并能够通过心脏 CT 进行量化测量。以往的研究表明，颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化两者间存在着明显的相关性且两者程度之间也存在着密切关系^[3,5]。目前国内外利用心脏 CT 扫描检测冠状动脉钙化来研究冠状动脉粥样硬化以及利用颈动脉超声研究颈动脉粥样硬化的相关研究很多，对于二者间相关性的研究亦不在少数，但多是针对临床患者，尤其是在国内，尚无专门以社区人群为对象的研究报道。本研究旨在通过观察社区人群中颈动脉内膜中层厚度的分布情况及其与冠状动脉钙化的相关性，研究颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化间的关联。并期望以此作为基线研究数据对该人群进行长期随访，进而观察二者的演变过程及其对冠心病事件的风险预测价值。

一、材料与方法:

1. 研究对象 研究对象来自国家十一五课题“冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排螺旋 CT 研究”(SPRECA-MDCT)的部分人群病例。本研究已经通过伦理答辩委员会的审查。从 2009 年 11 月至 2010 年 1 月，与流行病学专家合作，制定入选和排除标准后，通过流行病学调查，从北京西山社区随机抽样选取研究对象 1205 例。全部病例均在 CT 检查及颈动脉超声检查前进行问卷调查、填写心血管病危险因素调查表并进行实验室检查(包括心电图、血压、血生化等)了解其冠心病危险因素。最终同时完成心脏 CT 钙化扫描和颈动脉超声检查的研究对象共 982 例，男性 475 例，平均年龄 54.26 ± 9.92 岁。982 例患者的基本资料见表 1。

入选标准：1) 社区自然抽样人群；2) 年龄 ≥ 35 岁；3) 检查前已签署经课题伦理委员会批准的知情同意书。排除标准：1) 已接受冠状动脉介入治疗或搭桥手术；2) 已怀孕或不能除外怀孕的女性；3) 确诊恶性肿瘤者以及拒绝签署知情同意书者。

2. 危险因素的确立及诊断标准 参考美国国家成人胆固醇教育计划成人治疗专家组 III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III)^[6]指南、美国糖尿病协会糖尿病诊断标准及《WHO/ISH 高血压治疗指南》等，包括：1) 男性年龄 ≥ 45 岁，女性 ≥ 55 岁；2) 目前吸烟 目前平均每天吸烟 1 支以上，连续 3 个月；3) 糖尿病 空腹静脉血浆葡萄糖 (FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126mg/dl) 或口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 2 小时/餐后餐后随机葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L

表 1、一般资料 (均值±标准差、百分位数)

基本资料	男性 (n=475)	女性 (n=507)
年龄(岁)	53.10±10.15	55.35±9.57
收缩压(mmHg)	129.58±18.20	128.69±19.70
舒张压(mmHg)	81.65±10.39	76.16±10.38
高血压病 (%)	41.7	42.6
降压治疗 (%)	63.13	74.07
TC(mg/dl)	180.78±34.76	189.55±32.43
TG(mg/dl)	151.70±154.01	123.14±70.49
HDL-C(mg/dl)	48.42±10.58	55.87±11.51
LDL-C(mg/dl)	103.49±30.13	109.21±28.43
CRE(mg/dl)	73.05±14.66	58.11±20.58
高脂血症 (%)	36.6	31.8
降脂治疗 (%)	3.45	3.73
Glu(mg/dl)	97.43±31.34	94.37±23.16
糖尿病 (%)	9.7	8.7
降糖治疗 (%)	65.22	65.91
吸烟史 (%)	78.5	4.9
正在吸烟 (%)	63.6	3.6
饮酒史 (%)	61.3	6.3
正在饮酒 (%)	54.94	5.33
脑卒中 (%)	4.6	6.7
冠心病家族史 (%)	22.5	27.6
身高	169.62±7.83	157.34±5.54
体重	72.21±10.44	62.25±9.73
体重指数 (kg/m ²)	25.27±6.87	25.13±3.66
心率	73.09±10.89	73.54±10.06

(200mg/dl) 或已诊断为糖尿病并正在治疗; 4) 高血压病 收缩压/舒张压 \geq 140/90mmHg 或已诊断高血压病且正在接受降压治疗。5) 高脂血症 空腹血清总胆固醇 (TC) $>$ 5.72 mmol/L (220mg/dl) 或甘油三酯 $>$ 1.70 mmol/L (150 mg/dl) 或正在接受降脂治疗; 6) 冠心病家族史 指父母和兄弟姐妹中 (男性 $<$ 55岁、女性 $<$ 65岁) 有已确诊冠心病者 (心绞痛、心肌梗塞或心源性猝死等, 定义参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”意见)。

3. 检查方法

3.1 心脏 CT 冠状动脉钙化扫描

CAC 检查中心位于阜外医院放射科 CT 室, 所有 CAC 扫描均利用 64-MDCT (GE LightSpeed VCT 扫描机) 完成。扫描参数: 电压 120kV, 电流 200mAs, 准直器宽度 0.625mm, 机架旋转时间 350ms, DFOV/sFOV 为 50cm/25cm, 矩阵 512 \times 512, 层厚 2.5mm, 螺距 1.3~1.5 (依心率而定), 扫描范围从气管隆突下至心尖部。吸

气后一次屏气完成扫描, 扫描时间 5~6s, 采用前瞻性心电门控扫描, 在 70%R-R 间期 \pm 50ms 采集数据。

冠状动脉钙化斑块的确定: 利用 Advantage Workstation (版本 4.3, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) 图像工作站对轴扫图像进行后处理, 使用 Smartscore 分析软件计算 CAC Agatston 积分^[7], 具体为: 取 CT 值 130Hu 为阈值, 面积 \geq 1mm²为钙化灶分别标记各支冠状动脉的钙化区域, 以钙化面积乘以 CT 峰值系数 (1 分

=130HU~199HU, 2分=200~299HU, 3分=300~399HU, 4分=400HU及以上)来计算钙化积分。冠状动脉分支的观察按解剖学定义分为4大支进行:即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX)和右冠状动脉(right coronary artery, RCA),其中对角支、中间支的钙化归入LAD,钝缘支的钙化归入LCX,后降支、左室后支的钙化依据起源分别归入RCA(右优势型)或LCX(左优势型)进行计算。分别得出四支冠状动脉的CACS及总的CACS。

3.2 颈动脉超声检查

超声检查中心位于阜外医院超声科,负责制定标准化的检查方法、测量标准及结论说明方案。采用Philips IE33和Siemens Acuson Antares超声仪,探头频率为7.5~10MHz。评价基线水平的颈动脉情况。所有研究对象均由专门的超声操作者进行检查。检查时患者取平卧头仰位,头部偏向检查侧对侧,探头置于颈部下颌角后方,纵行由前向后逐渐移动,寻找显影最清晰的部位,再用横截面辅助、全面观察血管内膜中层(intima-media thickness, IMT)的形态改变。扫描范围包括双侧颈动脉球部分叉部(BIF)前1cm的颈总动脉(common carotid artery, CCA)、球部分叉部以远1cm的颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和颈外动脉(external carotid artery, ECA)。观察上述部位血管壁的IMT、斑块及管腔狭窄情况,测值以血管长轴为准。见图1。

IMT的定义为血管壁的管腔内膜界面与中层外膜界面之间的距离,内线为内膜与管腔的分界线,外线为中、外膜的分界线,即动脉后壁纵向超声表现为由相对较低回声分隔的两条平行亮线之间的距离即为IMT(如图1)。由于检查时血管前壁IMT的测量容易受到超声伪影的干扰,因此取血管后壁进行测量。测量双侧CCA、ICA的最大IMT值,取双侧CCA、ICA的IMT均值分别作为CCA、ICA的IMT值。

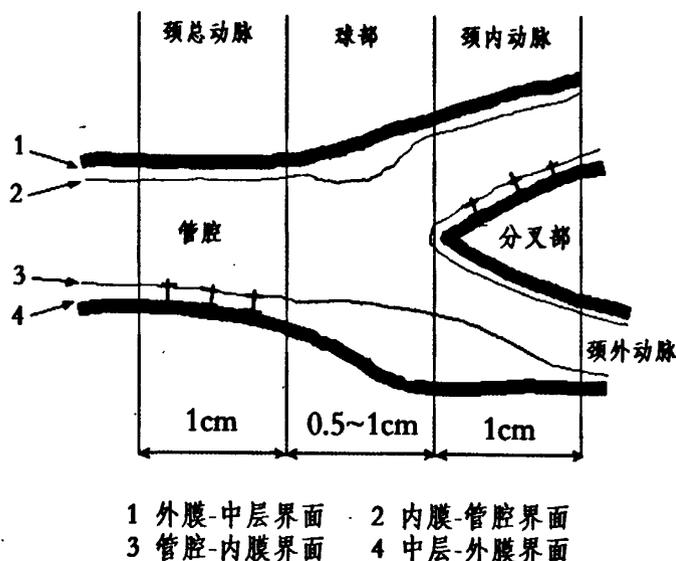


图1 颈动脉超声检查部位及IMT测量示意图。图中用“++”表示的测量范围即为相应血管的IMT测量范围（管腔-内膜界面与中层-内膜界面之间的距离）。

4. 统计学方法 计量资料采用均值±标准差表示，计数资料采用率、百分比表示。由于CACS分布特征为偏态分布，在描述过程中取CACS>0观察其中位数。以CACS分组比较IMT差异时将其分为5组（0, 0~100, 101~400, 401~1000, >1000）。两组间计量资料的比较行独立样本t检验（满足方差齐性及正态性时）或Mann-Whitney U非参数检验（不满足方差齐性和/或正态性时），计数资料比较采用卡方检验（无序资料时）及Kruskal-Wallis H非参数检验（多组有序资料，CACS分组观察时）。CACS与IMT间的相关性行二元变量Spearman相关性分析。利用SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) 进行数据分析。所有p值均为双向，当P值<0.05时认为有显著性差异。

二、结果

1. 男女性别间的CCA-IMT、ICA-IMT、CAC阳性率、CACS及CACS>0比较见表2，除CACS>0时的CACS外，男性组的CCA-IMT ($0.86 \pm 0.19\text{mm}$)、ICA-IMT ($0.65 \pm 0.15\text{mm}$)、CAC阳性率 (46.9%)、CACS积分 (152.40 ± 296.80) 均分别高于女性组的相应值 ($0.80 \pm 0.17\text{mm}$ 、 $0.60 \pm 0.14\text{mm}$ 、32.3%、 81.57 ± 264.64) (p 值均<0.001)。在CAC阳性（即CACS>0）时，CACS无明显性别间差异 ($p=0.29$)。

表 2、性别分组 IMT 与 CACS 比较

	男性 (n=475)	女性 (n=507)	p 值
CCA-IMT (mm) *	0.86±0.19	0.80±0.17	<0.001
ICA-IMT (mm) *	0.65±0.15	0.60±0.14	<0.001
CAC 阳性率 (%)	46.9	32.3%	<0.001
CACS*	152.40±296.80	81.57±264.64	<0.001
CACS 中位数 (CACS>0 时)	95	103.50	0.29

*: 均值±标准差

2. 年龄组、CAC 有无及 CACS 组分层的男女性别内 CCA-IMT、ICA-IMT 比较见表 3、4、5。男女性别内各年龄组间的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 均随年龄的增加而增加 ($p<0.001$)。男女性别内 CAC 阳性者的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 均较 CCA 阴性者的 CCA-IMT 和 ICA-IMT 厚 ($p<0.001$)。除男女性 CACS 积分 101~400 组的 ICA-IMT 和女性 CACS 积分 401~1000 组的 CCA-IMT 外, 男女性别内 CACS 较高组其 CCA-IMT 和 ICA-IMT 较高 ($p<0.001$)。CCA-IMT、ICA-IMT 以年龄组及 CACS 分组比较的箱图见图 2、图 3。

表 3

年龄组 (岁)	男性 (n=475)			女性 (n=507)		
	n	CCA-IMT	ICA-IMT	n	CCA-IMT	ICA-IMT
≤40	43	0.68±0.13	0.57±0.12	1	0.70	0.40
≤50	179	0.82±0.17	0.62±0.13	191	0.73±0.14	0.56±0.13
≤60	131	0.90±0.18	0.68±0.16	146	0.79±0.15	0.60±0.11
≤70	73	0.92±0.18	0.68±0.14	112	0.86±0.17	0.64±0.12
70~	49	1.00±0.20	0.76±0.15	57	0.94±0.19	0.70±0.16
p 值		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001

表 4 CAC 分组 CCA-IMT、ICA-IMT (均值±标准差) 的比较

	男性 (n=475)		p 值	女性 (n=507)		p 值
	CAC (+)	CAC (-)		CAC (+)	CAC (-)	
	(n=223)	(n=252)		(n=164)	(n=343)	
CCA-IMT (mm)	0.93±0.19	0.81±0.18	<0.001	0.90±0.18	0.75±0.15	<0.001
ICA-IMT (mm)	0.70±0.15	0.62±0.14	<0.001	0.66±0.15	0.58±0.13	<0.001

表 5 CACS 分组 CCA-IMT、ICA-IMT 的比较

CACS 组	男性 (n=475)			女性 (n=507)		
	n	CCA-IMT	ICA-IMT	n	CCA-IMT	ICA-IMT
0	252	0.81±0.18	0.62±0.14	343	0.75±0.15	0.58±0.13
1~100	115	0.87±0.18	0.68±0.15	81	0.86±0.16	0.646±0.15
101~400	56	0.92±0.17	0.67±0.12	55	0.92±0.18	0.649±0.15
401~1000	34	1.05±0.19	0.75±0.14	18	0.91±0.13	0.67±0.13
1001~	18	1.06±0.20	0.84±0.18	10	1.05±0.25	0.73±0.14
p 值		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001

图 2 男女性别内以年龄分组 CCA-IMT 和 ICA-IMT 得分分布箱图。

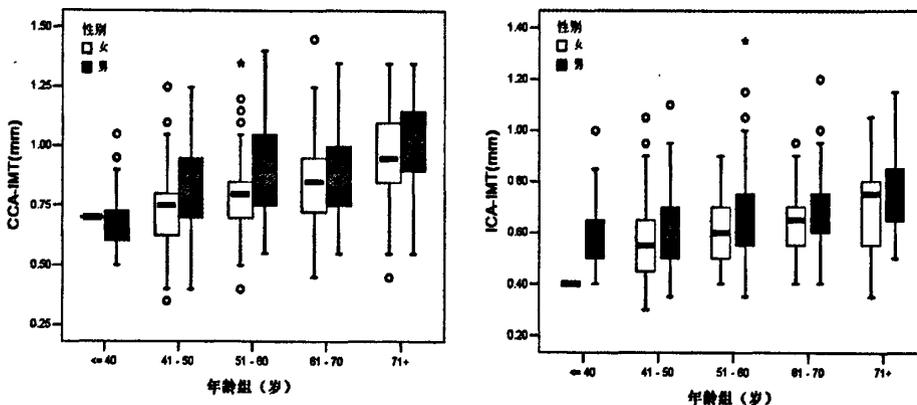
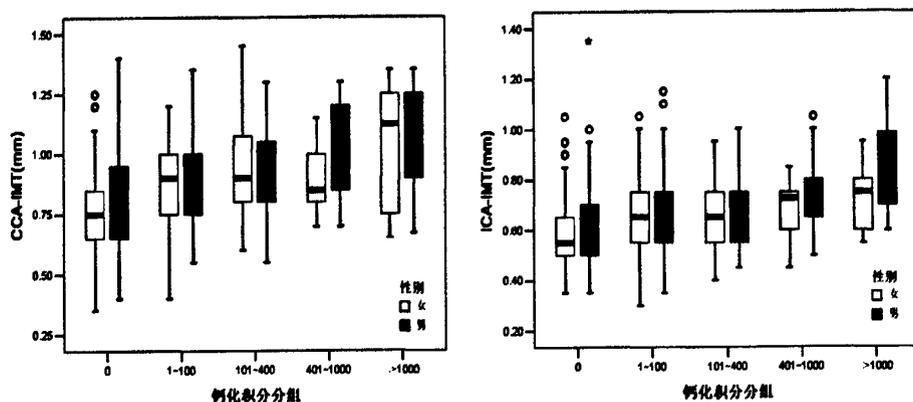


图 3 以 CACS 分组时男女性别间 CCA-IMT 和 ICA-IMT 的分布箱图。



3. 将 CACS 分别与 CCA-IMT 和 ICA-IMT 进行 Spearman 相关性分析表明, 男女性别内 CACS 与 CCA-IMT、ICA-IMT 均存在轻度正相关(与 CCA-IMT 的相关系数分别为 0.35 和 0.41; 与 ICA-IMT 的相关系数分别为 0.30 和 0.26) ($p < 0.001$), 见表 6。

表 6 利用 Spearman 秩相关分析 CACS 与 CCA-IMT 及 ICA-IMT 间的相关性。

性别	例数	CACS 与 CCA-IMT		CACS 与 ICA-IMT	
		相关系数	p 值	相关系数	p 值
男	507	0.35	<0.001	0.30	<0.001
女	475	0.41	<0.001	0.26	<0.001

三、讨论

1. 心脏 CT 扫描评价冠状动脉钙化 CAC 是指冠状动脉管壁的钙化, 是冠状动脉粥样硬化进程的一部分, 大量文献一致认为 CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个标志, 能反映冠状动脉的粥样硬化的整体负荷^[8,9]。心脏 CT 冠状动脉钙化扫描可以量化评价冠状动脉钙化, 从而反映冠状动脉粥样硬化的存在及其累积程度。而且, 由于心脏 CT 钙化扫描费用低廉、简便、无创, 特别适合进行大样本的筛查。国内外大量临床及人群心血管病研究都把 CAC 作为冠心病的独立危险因素, 尤其是在国外多中心人群研究(比如美国的 MESA 和 CARDIA 研究)中^[10], 广泛用到 CAC 来评价亚临床冠状动脉粥样硬化及随访冠心病事件。CAC 在改良传统危险因素对冠心病事件的风险分层及指导强化干预治疗方面亦具有重要意义^[11,12]。

2. 颈动脉超声评价颈动脉粥样硬化 动脉壁 IMT 增厚是动脉粥样硬化的早期征象。它先于粥样硬化斑块的出现, 并能用来评价治疗效果^[13]。Pignoli 等^[14]于 1986 年首先

报道了应用超声测量 IMT 的方法。利用 B 型超声测定的外周动脉 IMT (尤其是颈动脉 IMT) 与多个危险因素相关^[15], 并能反映动脉粥样硬化负荷和/或心血管增长指数^[16], 可以作为心血管事件的预测因素和临床治疗试验的终点^[17,18]。目前, 有关研究对颈动脉 IMT 的测定部位、算法、正常值的确定尚无统一标准。某些研究选择双侧颈动脉 12 个部位(颈总动脉远端, 球部及颈内动脉近端的前、后壁)作为测量点, 取其平均值^[19]; 某些研究取双侧平均值分别定义颈总动脉及颈内动脉的 IMT^[20]。人群研究发现颈动脉 IMT 的厚度和性别及年龄均有关系^[21,22]。尽管如此, 在用于风险评价时, 考虑到正常值的意义不在于说明其分布, 而在于描述其风险的增加, 通过流行病学研究得到的颈动脉 IMT 预测心血管疾病风险的正常值为 $<1\text{mm}$ ^[19]。随着超声仪器设备的发展及诊断水平的提高, 颈动脉超声检查由于其检查方便无创、价格低廉, 并能综合观察颈动脉管壁的 IMT 及斑块、管腔的狭窄以及进行血流测量, 在颈动脉粥样硬化及脑血管疾病的预防和诊断中发挥了越来越广泛的作用。

3. 颈动脉 IMT 与 CAC 对冠心病的预测作用 冠状动脉粥样硬化是一种全身性疾病。冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的常见类型。在共同危险因素作用下, 外周动脉与冠状动脉粥样硬化之间存在着相似的发病机制和病理生理基础^[23]。研究发现颈动脉粥样硬化与冠脉粥样硬化之间存在着较为紧密的联系^[24]。与可以利用 CAC 来反映冠状动脉粥样硬化负荷及进行风险预测一样, 作为亚临床动脉粥样硬化的一个标志, 颈动脉 IMT 除了可以预测脑血管事件以外, 同样可以反映冠状动脉粥样硬化的存在及其程度, 从而作为预测因素来对冠心病事件进行风险评价^[1,25,26]。

多项前瞻性研究发现, 利用颈动脉 IMT 能预测冠心病风险, 提高传统风险分层的预测效果。Salonen 等针对 KIH 研究中 128 例中年芬兰男性 3 年随访的前瞻性研究表明, 与颈动脉 IMT 正常 ($<1\text{mm}$) 相比, 颈动脉 IMT ($\text{IMT} \geq 1\text{mm}$) 增加时急性心肌梗死风险达 2.17 倍 (95%可信区间: 0.70-6.74)^[27]。美国的 ARIC 研究针对四个社区 12841 例无症状人群 (年龄 45~64 岁) 4~7 年随访的前瞻性研究表明, 与颈动脉 IMT 正常 ($<1\text{mm}$) 相比, IMT 增加 ($\geq 1\text{mm}$) 时男性和女性危险率比 (hazard rate ratio, HRR) 分别达 5.07 倍 (95%可信区间: 3.08~8.36) 和 1.85 倍 (95%可信区间: 1.28~2.69)^[28]。Bots 等^[29]针对 7983 例参与鹿特丹研究的年龄 ≥ 55 岁的对象进行了平均 2.7 年的随访发现, 心肌梗死的风险随着 IMT 的增加而增加: IMT 每增加 0.163mm 时的优势比 (odds ratio, OR) 为 1.43 (95%可信区间: 1.16~1.78); 对于基线水平无症状的对象其优势比为 1.51 (95%可信区间: 1.18~1.92); 当校正年龄和相关危险因素后, 其优势比为 1.25 (95%可信区间: 0.98~1.58)。CLAS 研究^[30]通过对 146 例已行冠状动脉搭桥的中年 (49-59 岁) 男性患者平均 8.8 年的随访发现, 颈动脉 IMT 每年增加 0.03mm, 非致死性心肌梗死和冠脉性死亡的相对危险度 (relative risk, RR) 为 2.2 (95% CI, 1.4 to 3.6), 任意冠脉事件的 RR 为 3.1 (CI, 2.1 to 4.5)。

然而, 颈动脉 IMT 对于冠状动脉粥样硬化而言毕竟是一种间接测量, 在预测冠状动脉粥样硬化及冠心病风险的能力上要弱于 CAC。Newman 等^[31]针对 CHS 研究中的 414 例年龄 70~79 岁 (平均 79.9 岁) 的老年对象的研究表明, 与其它亚临床粥样硬化测量 (异常 ECG、踝肱指数等) 结果相比, 颈内动脉 IMT 与 CAC 的相关性最强。尽管如此, 仍然有 17.5% 的 CAC 积分 ≥ 400 的对象利用这些测量方法会被漏诊。本研究中, 利用 Spearman 相关性分析表明, 男女性别内 CACS 与 CCA-IMT、ICA-IMT 均存在轻度正相关 (与 CCA-IMT 的相关系数分别为 0.35 和 0.41; 与 ICA-IMT 的相关系数分别为 0.30 和 0.26) ($p < 0.001$), 提示利用 CCA-IMT 和 ICA-IMT 预测冠状动脉粥样硬化还存在不足。

多项研究表明, 对于预测包括冠心病风险的心血管疾病 (CVD) 事件而言, CAC 要优于颈动脉 IMT。Folsom 等^[20]对 MESA 研究中 6698 例基线水平没有心血管疾病的四个种族人群 (年龄 45~84 岁) 进行了 5.3 年的随访研究表明, CAC 预测 CVD 事件优于颈动脉 IMT。该研究认为, 作为两种亚临床动脉粥样硬化测量方式及未来 CVD 事件预测因素, CAC 对于冠心病及总体 CVD 事件的预测效果优于颈动脉 IMT, 颈动脉 IMT 在预测卒中方面可能要优于 CAC。Vliegenthart 等^[32, 33]对鹿特丹冠状动脉钙化研究的 2013 例受试者 (平均年龄 71 ± 5.7 岁) 进行的研究分析表明 CAC 积分能有效预测心肌梗死和卒中, 校正颈动脉内膜中层厚度和心脏危险因素并不会改变这种风险评价效果。这项发现, 对于预测心肌梗死和卒中只有 CAC 具有预测价值。

4. 颈动脉超声检查的不足 将颈动脉超声 IMT 测量作为对具有传统危险因素的无症状人群的筛查工具仍然存在一些障碍, 主要是问题仍然是测量方法的标准化 (包括测量部位及分析方法) 以及正常 IMT 阈值的确立 (通过它能评价个体心血管事件风险有无增加) 等^[34]。可以预期的是, 针对心血管病中危个体进行的颈动脉超声测量将可以改进风险分层, 从而指针对危险因素调节的强化干预措施的应用^[35]。

四、结论

北京社区人群以性别、年龄、CAC 阳性率及 CACS 分组时颈总动脉及颈内动脉内膜中层厚度存在组间差异。颈总动脉、颈内动脉内膜中层厚度与 CACS 间存在轻度正相关, 二者对亚临床冠状动脉粥样硬化的评价尚有待进一步的研究。

参考文献

- [1] Grave JE, Ryu TE, Espeland MA, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study [J]. *Circulation*, 1990, 82(9): 1230-1242
- [2] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor

- for myocardial infarction and stroke in older adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 14-22
- [3] Lloyd EC, Gerardo H, Aaron RF, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) study, 1987-1993 [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 146: 483-494.
- [4] Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-years follow-up study (the CAFES-CAVE Study(1)) [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 156: 379-387.
- [5] Bots ML, Hofman A, and Grobbee DE. Increased Common Carotid Intima-Media Thickness: Adaptive Response or a Reflection of Atherosclerosis? Findings From the Rotterdam Study [J]. *Stroke*, 1997, 28: 2442 - 2447.
- [6] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2486 - 2497.
- [7] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15:827-832
- [8] Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study[J]. *Circulation*, 1996, 93:898-904.
- [9] Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, et al. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74:1272-1274.
- [10] Carr JJ, Nelson JC, Wong ND, et al. Calcified Coronary Artery Plaque Measurement with Cardiac CT in Population-based Studies: Standardized Protocol of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. *Radiology*, 2005, 234:35-43.
- [11] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology[J]. *Circulation*, 2006, 114: 1761 - 1791.
- [12] National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report [R]. NIH Publication No. 02-5215. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2002.

- [13] Ludwig M, Petzinger-Kruthoff A, Buquoy M, et al. Intima media thickness of the carotid artery: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint[J]. *Ultraschall in Med*, 2003, 24: 162-174
- [14] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging[J]. *Circulation*, 1986, 74: 1399 - 1406.
- [15] Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis[J]. *J Hypertens*, 1998, 16:949-961.
- [16] Persson J, Formgren J, Israelsson B, et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 2:261-264.
- [17] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128:262-269.
- [18] Zanchetti A. The antiatherogenic effects of antihypertensive treatment: trials completed and ongoing[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3:350-359.
- [19] Simon A, Gariepy J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk [J]. *Journal of Hypertension*, 2002, 20:159-169.
- [20] Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA). *Arch Intern Med* [J]. 2008, 23; 168(12):1333-1339.
- [21] Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators [J]. *Stroke*, 1993, 9:1297-1304.
- [22] Gariepy J, Salomon J, Denarie N, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 4: 584-590.
- [23] Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression [J]. *Circulation*, 1993, 87:1156-1165.
- [24] Tanaka H, Nishino M, Ishida M, et al. Progression of carotid atherosclerosis in Japanese patients with coronary artery disease [J]. *Stroke*, 1992, 23: 946 - 951.
- [25] Geroulakos G, O'Gorman D, Kalodiki E, et al. The carotid intima-media thickness: a marker of the presence of severe symptomatic coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 1994, 15: 781-785.
- [26] Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment specific intima-media thickening of the extra-cranial carotid artery [J]. *Circulation*, 1995, 92: 1141-1147.
- [27] Salonen JT and Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1991, 11: 1245 - 1249.
- [28] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with

- carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993 [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 146:483-494.
- [29] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 1997, 96:1432-1437.
- [30] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128:262-269.
- [31] Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, et al. Relationship Between Coronary Artery Calcification and Other Measures of Subclinical Cardiovascular Disease in Older Adults [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1674-1679.
- [32] Vlieninghart R, Oudkerk M, Song B, et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction: the Rotterdam Coronary Calcification Study [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23:1596-603
- [33] Vlieninghart R, Hollander M, Breteler MM, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study [J]. *Stroke*, 2002, 33:462 - 465.
- [34] Simon A, Garipey J, Levenson J. Is there a clinical future for echographic measurement of intima media thickness? [J] *Presse Med*, 1999, 28:1021-1022.
- [35] Greenland P, Abrams J, Aurigemma FP, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III [J]. *Circulation*, 2000, 101: E16-E22.

论文综述

冠状动脉钙化在冠心病预防和诊断中的应用

摘要: 冠心病防治策略是早诊断早治疗, 防治兼备, 预防为主。对于已发生冠状动脉粥样硬化但未出现临床冠心病症状人群的预防, 是目前冠心病防治的难点和热点。传统的冠心病风险评分方法虽然能对低危和高危人群进行准确分层, 但对于中危人群的评价却存在局限性。而大多数发生心血管事件的患者却是中危患者 (Framingham 风险评分心血管事件十年风险介于 10%~20%之间)。因此, 有必要通过更恰当、更有针对性的预测手段来准确进行风险评估以降低心血管事件的发生。多项研究建议选择诸如冠状动脉钙化 (coronary artery calcium, CAC) 或其他亚临床动脉粥样硬化测量方法来改良传统的风险评估方案。

CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个直接标志。它可以通过心脏 CT 钙化扫描测得, 并能通过计算机软件进行量化计算, 得到多种形式的冠状动脉钙化积分 (CAC Score), 从而一定程度上反映粥样硬化病变的范围和程度。虽然对于诊断冠心病, CAC 特异性均较低, 但对于确定是否存在冠状动脉粥样硬化, CAC 却具有高度敏感性。而且, 由于心脏 CT 钙化扫描费用低廉、操作简便、无创低辐射, 特别适合大量无症状人群的筛查及风险评估。

多项研究的结果表明, 以 CAC 表征的斑块负荷增加的患者未来 3~5 年其心脏事件的发生率增加大约 10 倍。几项大型临床试验发现对于预测心血管事件, 冠状动脉钙化积分优于传统危险因素、高敏 C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 和颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT)。将 CAC 加入诸如 Framingham 风险评分或其他传统风险评分方法能明显增加对于无症状患者的预测准确性, 其得到的相关诊断信息有助于启动或强化有针对性的治疗策略以减缓动脉粥样硬化疾病的进展。从目前的研究结果看, 中危患者有可能最受益于利用心脏 CT 检查进行的进一步风险分层。因为 CAC 检查对于明确风险的增加及实施有效的行为控制效果显著。本文综述 CAC 在评价冠状动脉粥样硬化方面的临床应用及作为一个有效预测因素在人群冠心病预防诊断中的应用价值。

关键词: 计算机体层, 冠状动脉钙化, 动脉粥样硬化, 危险因素。

简介: 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病 (Coronary heart disease, CHD), 是心血管事件链的中心环节, 前连危险因素, 后通死亡终点^[1]。CHD 是严重威胁人类健康的疾病之一, 随着人类生活环境、生活方式的改变, 其发病率不断上升, 并成为当今人类死亡的主要病因之一^[2]。

冠心病的病因为冠状动脉粥样硬化。在冠状动脉粥样硬化演变过程中, 临床终点事件 (急性心肌梗死和心源性猝死等) 发生前的很多患者并没有明显症状。20 世纪

80 年代的研究表明, 约 50% 的患者是因为心肌梗死或心源性猝死才初次发现冠心病^[3]。对具有冠心病发病风险的患者进行早期筛查有助于早期发现、早期干预治疗, 从而降低发病率及病死率。尽管过去几十年里国内外在冠心病的预防、诊断和治疗上进行了大量的工作, 取得了重大进展, 然而专门针对亚临床动脉粥样硬化的研究尚处于起步阶段。

现在这种状况随着风险筛查的普及得到很大改观, 然而传统的风险筛查办法, 比如美国的 Framingham 风险积分 (FRS) 或德国的 Munster 前瞻性心血管研究 (PROCAM), 其预测模型存在局限性^[4]。这些风险因素评价方法仅仅能预测 60%~65% 的心血管事件风险, 其余很多缺乏动脉粥样硬化传统危险因素的患者却出现了心血管事件^[5]。新的冠心病指南需要一种或几种能够可靠地评估未来心血管事件风险的筛查工具以排查高危群体。

心脏 CT, 包括 EBCT 和 MDCT, 能够通过 ECG 门控尽量减少心脏运动伪影, 在合适的期相获得心脏和冠状动脉的薄层图像。作为一种敏感的无创性技术, 心脏 CT 可以检测冠状动脉钙化 (动脉粥样硬化的一个标志) 并对其进行量化分析。将其应用于合适的人群有助于临床医师个体化地决定哪些患者需要采取强化干预治疗策略。

一、CAC 的检测

1. CAC 的 CT 检测

由于心脏是一个快速运动的器官, 对其准确的成像要求有较高的时间分辨率。早期的传统 CT 机在心脏检查方面的应用因而受到局限性。从 20 世纪 80 年代的电子束 CT (Electron-beam Computed Tomography, EBCT) 开始, 心脏 CT 扫描开始广泛地应用于 CAC 的检测。EBCT 虽然也用于心脏的运动功能及心肌灌注成像, 但其广为人知的还是在 CAC 检测方面的应用。EBCT 由于是靠电子束旋转轰击固定的环形钨靶, 单层图像成像时间能达到 50ms (这是迄今为止单层 CT 图像的最快成像时间), 因而能尽量减少心脏运动伪影, 对心率的要求也比较低 (<110bpm)。多排螺旋 CT (Multi-Detector Computed Tomography, MDCT) 是继 EBCT 之后 CT 技术的新突破, 通过探测器排数的提高及准直器宽度的降低, 降低了心律不齐伪影, 并提高了 Z 轴的空间分辨率。EBCT 和 MDCT 部分成像参数的比较见表 1^[6]。

表1 EBCT 和 MDCT 冠状动脉钙化检查扫描参数的比较^[6]

	EBCT	MDCT
球管阴极（电子的产生）	电子枪	钨灯丝
机架	固定：环形钨靶不动，电子束旋转	旋转：球管和探测器绕机架旋转
电子束电流/管电流	固定	可调节
单层扫描时间	50ms/100ms	≥220ms
ECG 门控方式	前门控	前门控/后门控
心率要求	较低，<110bpm	较高，最好<70bpm
Z 轴空间分辨率	1.5mm	0.5mm (0.625mm)
辐射剂量 ^[7]	0.7mSv	1.0mSv（前门控）， 2.6 - 4.1mSv（后门控）

为了降低心脏运动伪影，心脏 CT 成像通过心电图门控（ECG gating/ECG triggering）实现。ECG 门控能采集心脏运动周期中某个特定时相的数据进行图像重建，从而取得各向同性的清晰图像。ECG 门控有两种方式：前瞻性门控（或称前门控）和回顾性门控（或称后门控）。前瞻性 ECG 门控选择性地在心动周期的部分时相启动扫描并采集数据，因而能够减少曝光时间和辐射剂量，但在图像后处理的过程中可供选择的重建时相会受到限制，有时会出现所采集时相图像达不到诊断要求的情况。回顾性 ECG 门控在整个心动周期均进行扫描并采集数据，其优点是因为所采集的数据包含了整个心动周期的数据，因而能够在心动周期的任意时相进行图像重建，选择图像质量较高的图像进行分析，其缺点是增加了曝光时间和辐射剂量。由于心脏运动的特点，ECG 门控成像通常是选取心脏运动较弱的舒张末期（70%~80%RR 间期）和收缩末期（30%~40%RR 间期）进行图像重建。

2. CAC 积分算法

包括胸片、透视以及普通 CT、电子束 CT（EBCT）及多层螺旋 CT（MDCT）在内的多种影像设备都可用于检测 CAC。EBCT 及 MDCT 由于能准确检测 CAC 并对其进行精确的量化分析，已成为 CAC 检测的标准方法。目前的 CAC 积分的算法有很多，除了应用较久的 Agatston 积分、体积积分（Volume Score, VS）外，面积积分（Area Score, AS）、质量积分（Mass Score, MS）亦有研究报道。最近还出现了覆盖积分（Coverage Score, CS）、钙化浓度（Calcium Concentration, CC）等。

Agatston 积分^[6]的算法为钙化面积 (≥ 3 个连续像素/ 1mm^2) 乘以密度因子 (CT 值 $130\sim 199\text{HU}=1$, $200\sim 299\text{HU}=2$, $300\sim 399\text{HU}=3$, $\geq 400\text{HU}=4$) 的积分。Agatston 积分应用最早, 且最广泛, 但其缺点是可重复性低且受成像质量影响较明显^[9]。体积积分是钙化 (CT 值 $\geq 130\text{HU}$) 面积乘以层厚的积分^[10], 可重复性较 Agatston 积分高。面积积分是钙化斑块面积的积分, 其优势是可重复性较 Agatston 积分高, 尤其适用于存在有临床意义的发生少量 CAC 的患者^[11]。质量积分是以钙化面积乘以 HU 值 ($\geq 130\text{HU}$) 的积分算出, 其优点是受设备类型及扫描方案的影响更低, 可重复性更高^[12]。钙化浓度是经模具校准后计算, 其值 = (CT 值衰减 (HU) - 截距) / 斜率, Moselewski 等^[13]对 Framingham 心脏研究的中 612 例对象进行的研究表明, 钙化浓度能不依赖年龄、性别的影响反映钙化斑块形成和进展的病理学进程。钙化覆盖积分是最近提出的一种积分算法, 用来评价冠状动脉节段受钙化的累及比例 (百分比), Brown 等^[14]通过对参与 MESA 研究和 HIPAA 研究的 6814 例病例 (年龄 $45\sim 84$ 岁) 进行了平均 41 个月的随访研究发现, 虽然在预测严重心脏事件 (急性心肌梗死和心源性猝死) 上, 钙化覆盖积分和 Agatston 积分、质量积分没有显著性差异, 但是覆盖积分对于全部心脏事件的预测能力显著高于后两者。

二、冠状动脉钙化 (CAC) 与冠状动脉粥样硬化

CAC 是冠状动脉粥样硬化进程的一部分, 大量文献一致认为 CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个标志, 能反映冠状动脉的粥样硬化负荷^[15-18]。目前认为, 在冠状动脉粥样硬化的演变过程中, 钙盐在冠状动脉管壁的沉积是在多种酶和细胞通道的作用下、通过一个与骨化类似的主动性机制进行^[19]。出现 CAC 的年龄比通常所想象的要早很多。Stary 发现动脉粥样硬化性钙化最早可于 10 岁以后, 紧随脂质条纹形成以后出现^[20]。冠状动脉粥样硬化的演变是一个缓慢的过程, 在出现临床终点 (急性心肌梗死或心源性猝死) 之前冠状动脉管壁会经历一系列的变化, 包括内膜损伤、脂质沉积, 以及随后的内膜增厚、血小板粘附、平滑肌细胞增生和斑块形成。斑块破裂是引起临床终点的最终事件^[21, 22]。

目前比较一致的观点是, CAC 总量反映了冠状动脉粥样硬化的整体负荷^[23, 24]。大量 CAC 更能反映患者水平上的易损性^[25]。因此, 与反应斑块水平或冠状动脉水平的易损性相比, 更倾向于应用 CAC 总量来评价患者的易损性^[26]。

三、CAC 与冠状动脉粥样硬化斑块

Rumberger 等通过尸检与 EBCT 对照发现 CAC 总量与病理所示粥样硬化斑块呈线性强相关 ($r=0.9$), CAC 对于粥样硬化斑块的特异性将近 100%^[27, 28]。在斑块构成中, CAC 斑块累及的节段随着年龄的增加而增多, 见图 1^[29]。

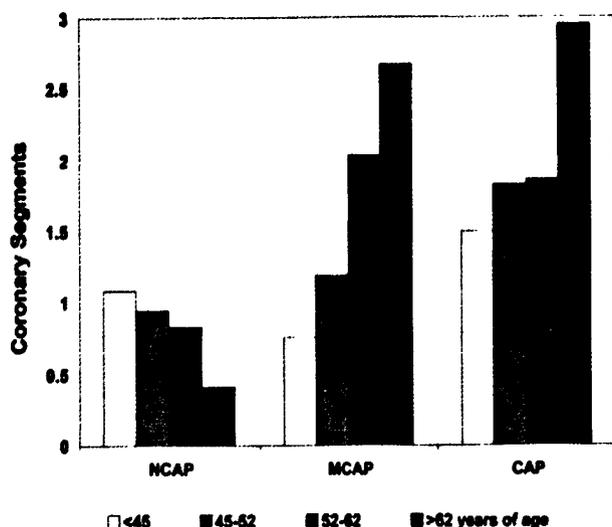


图 1 以年龄分组所示的非钙化性粥样硬化斑块 (NCAP)、混合性粥样硬化斑块 (MCAP) 和钙化性粥样硬化斑块 (CAP) 累及节段的构成。从图中可以看出随着年龄的增加, NCAP 累及节段减少 ($p=0.06$), 而 MCAP 合 CAP 累及节段增多 (p 值分别为 0.02 和 0.13)。

尽管冠状动脉钙化是一个主动进程, 斑块中 CAC 的存在对于斑块稳定性的判断仍然是一个充满争议的话题。临床上对于不稳定斑块是依据急性冠脉综合征的发生来定义的。如何在急性冠脉事件发生前依据斑块的特性来判定斑块的稳定性对于冠心病的防治极为重要。Doherty 等^[30]推测 CAC 作为一种主动性进程, 其作用是保护血管壁。一些生物力学实验和临床研究的结论也支持这个观点, 认为钙化能增加斑块稳定性, 防止斑块破裂^[31]。

另外一些研究, 则持相反观点, 认为 CAC 的存在预示着斑块的不稳定。他们发现存在 CAC 的斑块较没有 CAC 的斑块更容易破裂^[32]; 存在 CAC 的血管较没有 CAC 的血管更容易损伤 (图 2)^[33]; 存在 CAC 的患者较没有 CAC 的患者更易发生急性冠脉事件, 但钙化的存在并不是不稳定斑块的常见特征^[34]。也有观点认为, 钙化并不会对斑块的稳定性造成显著性影响, 只是在移除钙化的时候才会增加这些斑块的压力^[35]。



图2 图像所示为破裂斑块臂 (plaque arm) 和血管壁钙化的关系。左侧为 IVUS 图像, 右侧为依据 IVUS 图像绘制的简图, 简图下方为破裂面积指数 (D. A. I.) 的计算公式。

也许, 依据以上观点可以进行如下预测, 即某些形式的钙化可能是斑块稳定的标志, 比如斑块的钙化帽。有文献报道当斑块出现钙化帽时, 其稳定性能增加 5 倍, 从而具有较高的稳定性对抗斑块破裂^[36,37]。某些形式的钙化则可能预示着斑块的不稳定性。最近有研究报道, 与急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 相关的斑块的 CT 特征包括正性血管重构、低密度斑块和点状钙化, 研究者据此认为易损斑块亦具有以上特征, 斑块内部的点状钙化可能与斑块的不稳定性及破裂密切相关^[38]。

四、CAC 与冠状动脉狭窄

通过心脏 CT 发现的 CAC 并不能直接准确诊断某个患者冠状动脉的狭窄。大样本研究发现 CAC 对于诊断冠心病 (1 支以上冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$) 具有高度的敏感性和阴性预测能力, 但特异性较低。1995 年 Kaufman 等将 160 例 CAC 与冠状动脉造影结果对照的研究证实, CAC 诊断冠心病的敏感性、特异性和准确性大约为 81%、86% 和 83%^[39]。1996 年 Budoff 等通过多中心研究发现 EBCT 发现的 CAC 对于冠状动脉显著性狭窄 ($\geq 50\%$) 的存在具有高度敏感性^[40]。2002 年 Budoff 等^[41]在一项针对 1851 例行冠状动脉造影和 EBCT 冠状动脉钙化扫描检查的可疑冠心病患者的研究中发现, 以冠状动脉造影为“金标准”, CAC 对于冠心病的敏感性为 95%, 特异性为 66%, 阴性预测值为 98%。

由于钙化斑块可以存在于非阻塞性冠状动脉病变中, 无症状患者中 CAC 的存在只能说明存在冠状动脉粥样硬化及冠心病风险、有必要进行进一步的检查, 但并不能据此认定存在血管重构及血管重构的程度。因此, 作为临床医师必须意识到阳性钙化表明存在动脉粥样硬化, 但更多的情况下, 并没有显著性狭窄。

五、CAC 与心肌缺血

作为冠状动脉粥样硬化的标志之一, CAC 不仅能反映冠状动脉管壁的形态学异常, 还与冠状动脉管壁的内皮功能及平滑肌功能相关。国外 Wang 等^[42]在针对 222 例无症状人群的研究中发现, 在没有临床冠心病的情况下, CAC 的存在与心肌血流灌注呈显著负相关, 并独立于心血管病危险因素负荷。这种相关随着年龄的增长明显减弱。综合分析认为, 这种现象的出现可能与微循环水平的平滑肌舒张功能受损或内皮功能异常有关^[43, 44]。

Miranda 等^[45]在一项针对 233 例连续性行 CAC 和 SPECT 检查的无症状患者的研究中阐明了 CAC 检查和同位素试验间的关系。CAC 积分 <100 的患者均无 SPECT 异常发现, 然而 4.1% 的中度 CAC 积分 (101 至 400) 和 15% 的高度 CAC 积分 (>400) 的患者有 SPECT 异常发现。这项研究据此预测 SPECT 存在异常发现时 CAC 积分的最佳节点是积分 >400 。Sarwar 等^[46]通过荟萃研究发现, 在 4,870 例行心肌灌注检查和 CAC 检查的个体中, 无 CAC 的患者中仅仅 6% 存在缺血征象。

Berman 等^[47]一项针对 1195 例同时行 CAC 检查和心肌灌注 SPECT (MPS) 检查的研究表明, 即使没有 MPS 异常发现 (正常同位素测试) 时也可以出现 CAC, CAC <100 的患者中只有不到 2% 的患者有阳性 MPS 发现。美国心脏病学会/美国同位素心脏病协会 (ACC/ASNC) 的 SPECT 适用性标准指南^[48]综合这类研究结果, 建议如果钙化积分较低时不必要行 MPS 检查, 如果积分较高则需要进一步进行评价。该标准认为当钙化积分 <100 时也许不适于进行 MPS 检查, 因为这种情况下存在阻塞或发现异常检查结果的可能性很低。Agatston 积分 >400 分的患者则有可能受益于该项检查来确定有无潜在缺血。

Anand 等^[49]利用危险因素量化、冠状动脉钙化和心肌灌注成像对 510 例单纯 2 型糖尿病患者进行风险分层的一项前瞻性研究表明 CACS 是心肌灌注成像异常发现的唯一独立预测因素 ($p<0.001$)。在该多变量模型中, CACS 和心肌缺血范围是预后的两个唯一独立预测因素 ($p<0.0001$)。对于预测无症状心肌缺血和短期预后而言, 利用 CAC 扫描量化的亚临床动脉粥样硬化优于已知的危险因素评价。Lim 等^[50]荟萃分析三个针对有症状患者的研究认为 CACS 与异常心肌灌注成像存在强相关。

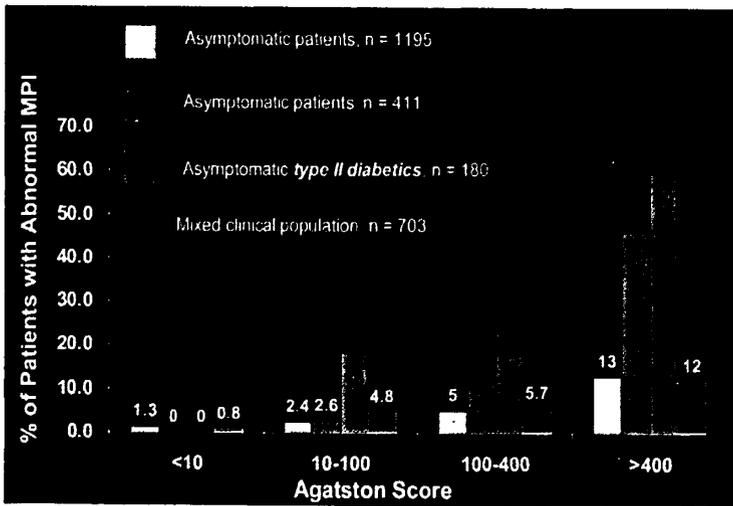


图3 CAC与异常心肌灌注成像(MPI)之间的关系

六、CAC与冠心病风险分层

1. 传统风险分层的现状

传统的冠心病风险分层方法有多种, 比如美国的 Framingham 风险积分^[51] (Framingham Risk Score, FRS)、德国的 Münster 前瞻性心血管研究 (PROCAM) 风险积分^[52]、谢菲尔德冠状动脉风险表^[53]、新西兰国家心脏病基金指南、丹迪冠状动脉风险图^[54]以及 SCORE 计划^[55]等。其中 FRS 的广泛地应用于美国和欧洲的人群研究^[56, 57], 并得到包括美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学院 (ACC) 以及美国胆固醇教育计划 (NCEP) 等机构和项目的认可^[58]。

Framingham 模型^[59]将未来 10 年心血管病事件风险分为三个层: <10% (低), 10%~20% (中) 和 >20% (高)。风险 <10% 的个体被认为冠脉事件处于低危, 不需要进行进一步的风险分层及干预治疗。FRS 10-年风险 >20% 的高危患者均需要进行强化干预治疗。FRS 10-年风险介于 10%~20% 的中危组人群不需要进行强化干预治疗。

然而 Framingham 风险评分模型却并不适合中危患者的风险分层。因为严重心血管事件 (心肌梗死或心源性猝死) 绝大多数并不是由于阻塞性斑块的存在所致 (狭窄程度 >50%)^[60], 多数冠状动脉事件发生在中危患者, 这些患者因为没有症状并且风险不高, 所以对长期干预治疗的依从性较低。对于这组人群的处理将具有很高的效价比。

Framingham 积分的数据是基于人群研究, 样本代表性有限, 并没有将个体的实际冠状动脉粥样硬化负荷考虑在内, 因而存在年龄、性别及种族方面的局限性, 导致高估或低估风险的情况。Akosah 等^[61]的研究认为 FRS 对于年轻成年人存在低估风险的缺点。他回顾性分析 3 年内 222 例 (男性 75%, 平均年龄 50 岁) 发病前无症状、因为初次心肌梗死入院的年轻成年人 (男性 <55 岁, 女性 <65 岁) 发现, 如果依据 NCEP 指

南该样本中仅仅 25% 的患者需要接受他汀类药物干预治疗，75% 的患者会耽误防治 CHD 的时机。Michos 等^[62]的研究认为 FRS 算法在无症状女性人群的风险预测中存在低估的情况。另外国外多个研究指出基于 FRS 的风险评估高估了西班牙裔人、欧洲人及部分亚洲人（中国、日本）的冠心病风险^[63-69]。

2. 冠状动脉钙化与冠心病风险评估

与狭窄的程度相比，冠状动脉粥样硬化的范围是急性心肌梗死和心脏猝死更重要的预测因素^[70]。粥样硬化负荷的量化评价对于适当的风险分层极其重要，尤其是对于中危人群^[71]。目前的无创性冠心病评价方法，比如运动负荷试验或药物负荷心脏成像（同位素或超声）虽然能诊断冠状动脉狭窄性病变，但通常只能发现已有血流受限的冠状动脉狭窄和心肌缺血的进展期动脉粥样硬化疾病，对于处于风险期的大量无症状患者而言应用受到局限^[72]。为了在不良事件发生前就制定合适的防治策略，在临床血流受限前期对动脉粥样硬化进行量化分析，已受到越来越广泛的关注^[73]。

大量研究的观点都同意 CAC 总量（通常以 Agatston 积分表示）可以用来预测冠脉事件的观点，且其预测效果优于传统危险因素。Akram 等^[74]对 210 例研究对象（无症状患者 76 例（36%））进行 10 年的随访并利用受试者操作特征（ROC）曲线分别评价 CAC 及 MESA 百分位对于阻塞性 CAD 的预测价值发现，CAC 曲线下面积（AUC）显著高于 MESA 百分位曲线下面积（0.80 vs. 0.72, $p=0.006$ ），表明对于预测阻塞性 CAD 而言，CAC 显著优于 MESA 百分位（图 4）。来自 EBCT 的研究结果表明 CAC 能增加 FRS 的风险预测效果，并认为 CAC 是冠脉事件的独立危险因素、能增加传统危险因素的风险预测效果。Greenland 等^[75]的研究认为 CACS 增高的中危患者（中度 FRS 及 CACS>300）其不利事件年发生率约 2.8%（十年发生率约 28%），因此可以进一步纳入高危组。该研究的结果还表明，与 CACS 为 0 相比，CACS>300 时其危害率（hazard rate, HR）的相对危险度（RR）为 4。这意味着对于中危患者的风险评价，当 CACS 为 0 时其风险预测可以降低 1 倍，而当 CACS>300 时其风险预测可以增加 1 倍。因此现在对于那些 FRS 属于中危组且 CACS 很高的患者可以进一步纳入高危组。

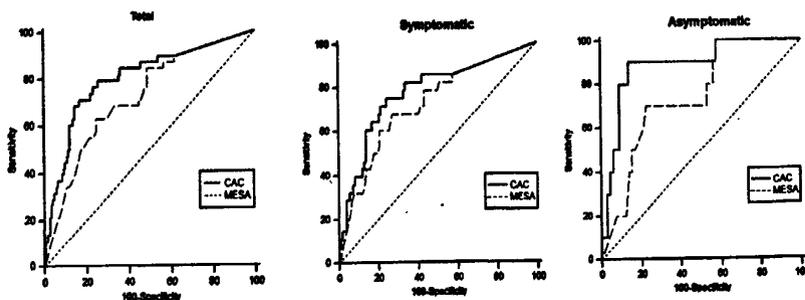


图 4 全部（左）、有症状（中）和无症状（右）210 例患者利用 CAC 和 MESA 百分位数预测阻塞性 CAD 的 ROC 曲线。CAC：冠状动脉钙化积分；MESA：多种族动脉粥

粥样硬化研究

第五次AHA预防大会建议,对于那些临床上很难做出决定的患者,CT结果可用于指导预防策略^[76]。依据传统危险因素属于中危组的个体可以受益于这种通过心脏CT钙化扫描来评价粥样硬化负荷的进一步的风险分层。2006年的AHA指南^[77]及NCEP ATP III指南^[78]均同意“对于具有多个危险因素的患者,高冠状动脉钙化积分(例如, >75th同性别年龄组)表明存在高度的冠状动脉粥样硬化,原则上均需要进行强化的降LDL治疗。”这个观点。该指南和2000年ACC/AHA专家共识^[79]均建议在临床上对CAD中危患者(例如10年FRS介于10%~20%的患者)应用CAC测量来改良临床风险预测、指导是否需要进行进一步降脂治疗^[80]。低危人群(<10% FRS 10-年风险)或高危人群(>20% FRS 10-年风险)应用CAC评价没有明显价值。CAC检查能有效地明确风险的增加以及启动行为干预治疗。在临床中危患者中,有理由应用CT钙化扫描来评价粥样硬化负荷以优化临床风险预测,以决定是否需要对患者行进一步的降脂治疗。

3. CAC 预测有症状人群的冠心病事件

多项研究表明,CAC具有对有症状人群的未来冠状动脉事件的预测能力。Allen J. Taylor 等对79例心源性猝死患者的研究表明,CAC程度与FRS积分10年风险轻度相关($r=0.35$, $p=0.002$),二者的联合应用能增加心脏事件预测的准确性^[81]。Detrano等^[82]在一项针对491例行冠状动脉造影和EBCT检查的患者的30个月的随访中发现,与钙化积分处于最低4分位中的患者相比,高CAC积分与冠脉事件的风险增加相关(OR值10.8, 95%可信区间1.4~85.6)。Keelan等^[83]对288例行血管造影和钙化扫描的有症状对象进行了平均6.9年的随访发现,年龄和CAC是未来严重冠脉事件唯一的两个独立预测因素(RR 3.20, 95% CI 1.17~8.71)。随访中全部87例发生后续严重事件的患者中仅仅只有一例CAC<20。更重要的是,通过逐步多变量分析,血管性狭窄和传统冠状动脉危险因素(年龄除外)都不能预测事件。Georgiou等^[84]针对192例患者的50±10个月的一项研究表明,绝对钙化积分值与严重事件($p<0.001$)及所有心血管事件($p<0.001$)的发生高度相关,与积分为零及较低的患者相比,高积分患者发生心脏事件的可能性会增加13.2倍。

4. CAC 预测无症状人群的冠心病事件

Budoff等^[85]对6809例来自MESA研究的对象进行了平均4.1年的随访研究发现,在CAC阴性或仅少量CAC(积分1~10分)的无症状人群中,其未来心血管事件风险极低,少量CAC(积分1~10分)个体的冠心病事件风险3倍于CAC阴性患者。Shaw等^[86]于2003年报告了对10377例(女性占40%)无症状个体进行5±3.5年随访的CAC和全因死亡率的关系的研究发现,不论是对于男性还是女性,CAC均是死亡的独立预测

因素 ($p < 0.001$), 风险会随着基线钙化积分成比例地增加 (校正危险因素后 CAC11~100, 101~400, 401~1000 的相对危险度分别为 1.6、1.7、2.5 和 4, 当 CAC > 1000 时更大)。这项大型观察数据表明将冠状动脉钙化加入到传统危险因素后对于预测全因死亡率提供了增加的独立信息。

Sarwar 等^[87]于 2009 年通过在线数据库搜索从 1990 年 1 月到 2008 年 3 月已出版的原发性研究 49 个, 综合共 85,000 例患者的研究结果 (包括针对一共 64,837 例无症状人群的 13 个评价 CAC 与不良心血管事件转归关系的研究) 发现, 25,903 例无 CAC 患者中有 146 例 (0.56%) 在平均 51 个月的随访中发生心血管事件。在评价 CAC 对于无症状人群预后价值的 7 个研究中, 无 CAC 患者中有 1.80% 发生心血管事件。并据此总结出 CAC 阴性与未来心血管事件极低风险相关。

St. Francis 心脏研究^[88]是一项针对无症状人群的大样本研究, 在 4903 例年龄从 50 到 70 岁的无症状人群中, 1504 例积分为 0 的病例中仅有 8 例 (0.5%) 在随后的 4.3 年中发生冠脉事件, 年事件发生率仅 0.1%。与 CACS < 100 相比, 4.3 年中 CACS > 100 (中量斑块负荷) 预测全部动脉粥样硬化性心血管疾病事件和全部非致死性心肌梗死和冠脉死亡事件的相对危险度从 9.5 到 10.7。积分为 0 的患者事件的年发生率仅为千分之一。这项前瞻性研究有力地表明, 通过 CAC 检查, 可以明确哪些患者不需要进一步的干预治疗。

七、CAC 的局限性

尽管最近 20 年有 1,000 多篇关于心脏 CT 冠状动脉钙化成像研究的文章发表, CT 钙化扫描在临床实际应用中仍然有一系列问题没有解决。CAC 扫描为非增强扫描 (不注射造影剂), 因而不能用来观察冠状动脉管壁、尤其是管壁软斑块为主的斑块, 也不能用来评价管腔的狭窄。因此, 目前多采用冠状动脉血管造影 (CT angiography, CTA) 的方法来检查冠状动脉粥样硬化所致的狭窄性病变。由于 CAC 对狭窄诊断的特异性不高, 而狭窄更多的是与近期事件相关, 故 CAC 在对近期心脏事件的预测中的应用存在局限性^[89]。

CAC 对于冠心病风险评估标准的建立还处于起步阶段, 地区之间、种族之间的研究还存在差异, 还需要进一步的更大样本、更长期随访研究。目前欧美等国家的相关研究开展较多, 规模较大的如 MESA 研究 (多种动脉粥样硬化研究)^[90], 我国的冠状动脉斑块相关研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排螺旋 CT 研究 (SPRECA-MDCT) 就有专门针对人群的 CAC 研究, 目前已完成基线水平的研究, 有待长期的随访^[91]。

八、总结

作为冠状动脉粥样硬化的一个标志, CAC 能反映冠状动脉的粥样硬化负荷, 它提示患者水平的易损性。通过心脏 CT 进行量化分析的 CAC, 可以应用于冠状动脉粥样硬化、冠状动脉狭窄、心肌缺血及冠心病的诊断和预防。传统的冠心病风险评估方法比如 Framingham 风险积分等存在一定局限性。利用 CAC 对诸如 Framingham 风险积分等传统风险评估方法进行优化, 能增加尤其是对于中危组患者 (10 年事件危险介于 10% 和 20% 之间) 的风险预测能力, 从而指导临床决策, 以确定哪些患者有必要进行进一步的检查 (例如冠状动脉造影和无创性负荷心肌灌注成像等) 和有针对性的强化性药物降脂治疗, 并且能增加他汀类药物治疗的依从性^[92]。

CAC 的存在及其程度与心脏事件风险的增加相关, 钙化积分增高意味着冠状动脉粥样硬化程度及未来心脏事件风险的增加。对于钙化积分 >100 的中危患者, 由于心血管事件风险会增加, 有必要进行进一步检查, 并考虑选择性应用他汀类药物、阿司匹林或 ACEI 类药物治疗。对于具有多个危险因素的患者, 高冠状动脉钙化积分 (> 同性别年龄组 75th 百分位数) 表明存在高度的冠状动脉粥样硬化, 原则上均需要进行强化降脂治疗。

CT 血管造影的大规模应用也许掩盖了 CAC 作为一个长期风险预测因素的重要性。通过心脏 CT 钙化扫描对 CAC 的检测和随访, 可以无创性评价冠状动脉粥样硬化及冠心病风险, 指导冠心病的风险分层和临床干预治疗的应用。对于检测未来冠心病事件高度风险的无症状个体而言, 钙化积分是一个独立于传统危险因素的重要参数^[93]。

参考文献

- [1] Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement [J]. *Am Heart J*, 1991, 121: 1244-1263
- [2] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 1997, 349(9061):1269-76.
- [3] Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5:141B-149B.
- [4] Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles [J]. *Am Heart J*, 2004, 14:16-26.
- [5] Raggi P. Coronary calcium screening to improve risk stratification in primary prevention [J]. *J La State Med Soc*, 2002, 154:314-318.
- [6] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology [J]. *Circulation*,

- 2006, 114:1761-1791.
- [7] Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart [J]. *Circulation*, 2003, 107:917-922.
- [8] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15: 827-832.
- [9] Becker CR, Knez A, Jakobs TF, et al. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT [J]. *Eur Radiol*, 1999, 9(4): 620-624.
- [10] Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method [J]. *Radiology*, 1998, 208(3): 807-814.
- [11] Mohlenkamp S, Behrenbeck TR, Pump H, et al. Reproducibility of two coronary calcium quantification algorithms in patients with different degrees of calcification [J]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2001, 17: 133-142.
- [12] Becker CR, Majeed A, Crispin A, et al. CT measurement of coronary calcium mass: impact on global cardiac risk assessment [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15:96-101.
- [13] Moselewski F, O'Donnell CJ, Achenbach S, et al. Calcium Concentration of Individual Coronary Calcified Plaques as Measured by Multidetector Row Computed Tomography [J]. *Circulation*, 2005, 111: 3236 - 3241.
- [14] Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, et al. Coronary Calcium Coverage Score: Determination, Correlates, and Predictive Accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Radiology*, 2008, 247:669-675.
- [15] Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, et al. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death [J]. *Circulation*, 1989, 80:1747-56.
- [16] Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE et al. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography [J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63:870-2.
- [17] Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study [J]. *Circulation*, 1996, 93:898-904.
- [18] Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74:1272-4.
- [19] William S. The role of coronary artery calcification in coronary artery disease [J]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2001, 17: 473-474.
- [20] Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in

- the first forty years of life [J]. *Eur Heart J*, 1990, 3-19.
- [21] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362:801-9.
- [22] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-26.
- [23] Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20:1118-26.
- [24] 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, 92:2157-62.
- [25] Nikolaos A, Paolo R. Calcification in atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6(11): 681-688.
- [26] Schmermund A and Erbel R. Unstable Coronary Plaque and Its Relation to Coronary Calcium [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1682 - 1687.
- [27] Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, et al. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 73:1169-1173.
- [28] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study [J]. *Circulation*, 1995, 92:2157-2162.
- [29] Bamberg F, Dannemann N, Shapiro MD, et al. Association Between Cardiovascular Risk Profiles and the Presence and Extent of Different Types of Coronary Atherosclerotic Plaque as Detected by Multidetector Computed Tomography [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 568 - 574.
- [30] Doherty TM, Aotro K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20): 11201-11206.
- [31] Huang H, Virmani R, Younis H, et al. The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques [J]. *Circulation*, 2001, 103: 1051 - 1056.
- [32] Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty Calcification Typifies the Culprit Plaque in Patients With Acute Myocardial Infarction: An Intravascular Ultrasound Study [J]. *Circulation*, 2004, 110: 3424 - 3429.
- [33] Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: An observational study using intravascular ultrasound [J]. *Circulation*, 1992, 86: 64 - 70.
- [34] Schmermund A and Erbel R. Unstable Coronary Plaque and Its Relation to Coronary Calcium [J].

- Circulation, 2001, 104: 1682 - 1687.
- [35] Huang H, Virmani R, Younis, H, et al. The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques [J]. Circulation, 2001, 103:1051-1056.
- [36] Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaque [J]. Lancet, 1989, 2: 941-944.
- [37] Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, et al. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques [J]. Circulation, 1991, 83: 1764-1770.
- [38] 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: 319-326.
- [39] Kaufman RB, Peyster PA, Sheedy PF, et al. Quantification of coronary artery calcification by electron beam computed tomography for determination of severity of angiographic coronary artery disease in young patients [J]. JACC, 1995, 25:626-632.
- [40] Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study [J]. Circulation, 1996, 93:898-904.
- [41] Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous Probabilistic Prediction of Angiographically Significant Coronary Artery Disease Using Electron Beam Tomography [J]. Circulation, 2002, 105: 1791 - 1796.
- [42] Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs JD, et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. J Am Coll Cardiol, 2006,48, 1018-1026.
- [43] Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects [J]. Circulation, 1997, 96:3390-5.
- [44] Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia [J]. Circulation, 1995, 91:2345-52.
- [45] Miranda RS, Schisterman EF, Gallagher AM, et al. The extent of coronary calcium by electron beam computed tomography discriminates the likelihood of abnormal myocardial perfusion SPECT (abstr) [J]. Circulation, 2000, 102(Suppl II):II-543.
- [46] Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification [J]. J Am Coll Cardiol Img, 2009, 2: 675-688.
- [47] Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44:923-30.
- [48] Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon

- emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:1587-605.
- [49] Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:713-21.
- [50] Eric Lim, MBBS, MRCP, and Avijit Lahiri, MBBS, MSc, MRCP, FACC, FESC. The importance of the link between coronary artery calcification and myocardial ischemia: A developing argument [J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14:272-274.
- [51] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories [J]. *Circulation*, 1998, 97: 1837 - 1847.
- [52] Greenland P, Smith JS, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1863 - 1867.
- [53] Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table [J]. *Lancet*, 1996, 348:387-388.
- [54] Greenland P, Smith Jr SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests [J]. *Circulation*, 2001, 104:1863-7.
- [55] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(11): 987-1003.
- [56] D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation [J]. *JAMA*, 2001, 286:180-7.
- [57] Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men [J]. *Heart*, 1999, 81:40-46.
- [58] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2486 - 2497.
- [59] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories [J]. *Circulation*, 1998, 97: 1837 - 1847.

- [60] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? [J] *Circulation*, 1988, 78:1157-66.
- [61] Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the national cholesterol education panel iii guidelines perform? [J] *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1475-1479.
- [62] Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(1):201-206.
- [63] Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, et al. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study [J]. *BMJ*, 2002, 325: 1271.
- [64] Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, et al. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study [J]. *Br J Gen Pract*, 2005, 55:838-845.
- [65] Reissigova J, Zvarova J. The Framingham risk function underestimated absolute coronary heart disease risk in Czech men [J]. *Methods Inf Med*, 2007, 46:43-49.
- [66] Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study [J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31:817-822.
- [67] Hense HW, Schulte H, Lowel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany -- results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24:937-945.
- [68] Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study [J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31:817-822.
- [69] Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2007, 61:115-121.
- [70] Schmermund A, Baumgart D, Goerge G, et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina [J]. *Circulation*, 1997, 96:1461-1469.
- [71] Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. The role of non-invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: American Heart Association consensus statement [J]. *Circulation*, 2005, 111:682-696.
- [72] Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary

- computed tomography or electrocardiographic exercise testing [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349:465-73.
- [73] Patel SN, Rajaram V, Pandya S, et al. Emerging, noninvasive surrogate markers of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6:60-8.
- [74] Akram K, Voros S. Absolute Coronary Artery Calcium Scores are superior to MESA percentile rank in predicting obstructive coronary artery disease [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24:743-749.
- [75] Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals [J]. *JAMA*, 2004, 291: 210 - 215.
- [76] Smith SC, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary [J]. *Circulation*, 2000, 101:111-116.
- [77] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology [J]. *Circulation*, 2006, 114: 1761 - 1791.
- [78] National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report [R]. NIH Publication No. 02-5215. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2002.
- [79] O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102:126-140.
- [80] Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al; Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association [J]. *Circulation*, 2005, 111: 682-696.
- [81] Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, et al. A Comparison of the Framingham Risk Index, Coronary Artery Calcification, and Culprit Plaque Morphology in Sudden Cardiac Death [J]. *Circulation*, 2000, 101: 1243 - 1248.
- [82] Detrano R, Tzung H, Wang S, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic

- stenoses in patients undergoing coronary angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27:285-90.
- [83] Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography [J]. *Circulation*, 2001, 104:412-17.
- [84] Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, et al. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:105-10.
- [85] Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *American Heart Journal*, 2009, 158(4): 554-561.
- [86] Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality [J]. *Radiology*, 2003, 28:826-33.
- [87] Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification [J]. *J Am Coll Cardiol Img*, 2009, 2: 675-688.
- [88] Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:158-165.
- [89] Nikolaos A, Paolo R. Calcification in atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6(11): 681-688.
- [90] Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 2005, 111:1313-1320.
- [91] 陈雄彪, 吕滨, 鲁锦国等. 北京社区自然抽样人群冠状动脉钙化的多排螺旋 CT 初步研究[J]. *岭南心血管病杂志*, 2010, 16(2):16-20
- [92] Kalia NK, Miller LG, Nasir K, et al. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185:394.
- [93] De Backer G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. *European Heart Journal*, 2003, 24:1601-10.

申请学位期间发表的文章及译著:

1. 北京社区自然抽样人群冠状动脉钙化的多排螺旋 CT 初步研究. *岭南心血管病杂志* (第一作者);
2. 《心脏 CT 造影手册》(译著);
3. What is the best contrast injection protocol for 64-row multi-detector cardiac computed tomography? *European Journal of Radiology*. (第三作者).

致 谢

人之所以坚强，是因为有情；人之所以脆弱，亦是因为有情。在没有写致谢之前，我尚还淡定。现在终于该致谢了，望着电脑屏幕，脑海中浮现出从孩提到成年的片片记忆，却不知道该先敲击哪个键。整个世界仿佛凝固，除了我的泪水，除了电脑里那首一直重复着的“星月神话”空灵的旋律和歌手动情的歌声。

29年一路走来，3载研究生学习生活，要感谢的人实在太多。

含辛茹苦养育我成人的父母、无怨无悔给予我支持的岳父母及老婆、我亲爱的妹妹，我即将出生的儿子，我的亲人们，对你们又怎是一句“感谢”能够表达？给我教诲和指引的恩师前辈、给我关怀和慰藉的朋友同学，对你们又怎是一句“感谢”能够表达？

你们给与我的太多，而顽劣任性的我，有意无意间或者辜负了你们的期望。在对你们无尽的感恩中，亦有着愧疚。

衷心感谢恩师吕滨教授、导师小组戴汝平教授、蒋世良教授和凌坚教授等放射科师友的教诲和指导！

衷心感谢黄建凤处长、牛雨老师、汪红老师等教育处老师的关心和爱护！

衷心感谢顾东风院长、李莹教授、赵连成教授等防治网络部和循证医学部师友的帮助和支持！

衷心感谢王浩教授、李澎教授、吕秀章教授、夏明钰教授等超声科师友的帮助和支持！

我的亲人朋友、我的恩师同窗，感谢生命，让我遇见了你们！

让我向你们深深地鞠躬！

你们的照顾、爱护、关心和支持，是我前进的动力！

我会一直为你们祝福，祝你们平安、幸福！

独创性声明

本人声明所提交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：陈雄彪 签字日期：2010年6月3日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 北京协和医学院 有关保存、使用学位论文的管理办法。有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权 北京协和医学院 可以将学位论文的全部或部分内 容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

(保密的学位论文在解密后适用本授权书)

学位论文作者签名：陈雄彪

导师签名：WJ

签字日期：2010年6月3日

签字日期：2010年6月4日

学位论文作者毕业后去向：

工作单位：

电话：

通讯地址：

邮编：