

DOI:10.13745/j.esf.sf.2020.5.52

脑动脉粥样硬化斑块中不同类型钙化集合体的矿物学特征及分布规律

李 源¹, 王长秋^{1,*}, 鲁安怀¹, 李 艳¹, 杨重庆², 李 康³

1. 北京大学 地球与空间科学学院 造山带与地壳演化教育部重点实验室/矿物环境功能北京市重点实验室, 北京 100871

2. 北京医院 病理科, 北京 100730

3. 北京医院 心内科, 北京 100730

LI Yuan¹, WANG Changqiu^{1,*}, LU Anhuai¹, LI Yan¹, YANG Chongqing², LI Kang³

1. MOE Key Laboratory of Orogenic Belts and Crustal Evolution/Beijing Key Laboratory of Mineral Environmental Function, School of Earth and Space Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

2. Department of Pathology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

3. Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

LI Yuan, WANG Changqiu, LU Anhuai, et al. Mineralogical characteristics and distribution patterns of different types of calcification in a cerebrovascular atherosclerotic lesion. *Earth Science Frontiers*, 2020, 27(5): 291-299

Abstract: Cerebral artery calcification is an important indication of atherosclerotic plaques and closely related to the atherosclerotic process. In the cerebral artery, calcification mostly appears as spherical or massive mineral aggregates, but the difference between these two types and their spatial distribution patterns in an atherosclerotic lesion are still not clear. Therefore, we collected and analyzed samples with different stages of calcification by environmental scanning electron microscope (SEM) with energy disperse spectroscopy (EDS), transmission electron microscope (TEM) with selected area electron diffraction (SAED) and Raman spectroscopy (Raman). We studied the morphology, structure and spatial distribution of phase and chemical composition of calcification in the atherosclerotic plaque. The results showed that the center of the calcified area develops massive calcification and its surrounding develops spherical calcification. The center of massive calcification is composed of carbonate hydroxyapatite (CHA) while the edge also contains small fraction of amorphous calcium phosphate (ACP). Spherical calcification is composed of whitlockite (WH) and CHA.

Keywords: cerebral artery; atherosclerotic plaques; spherical calcification; carbonate hydroxyapatite; whitlockite

摘 要: 钙化是脑动脉粥样硬化的重要指示, 并与粥样硬化的发展密切相关。脑动脉粥样硬化斑块钙化灶中存在球状与块状两类不同形貌的矿物集合体, 但是关于两类钙化矿物学特征的区别以及其在病灶中空间分布规律的研究仍不充分。选取具有不同程度钙化的脑动脉粥样硬化样品, 利用扫描电子显微镜(SEM)及其附带的能谱仪(EDS)、透射电子显微镜(TEM)及其附带的选区电子衍射(SAED)以及拉曼光谱(Raman), 对钙化物的形貌、构造以及基于空间分布的物相组成及化学成分的变化进行了研究。研究表明, 钙化灶中心由块状钙化构成, 周围分布着球状钙化。块状钙化中物相分布不均匀, 其中心由碳羟磷灰石(CHA)构成, 边缘除 CHA 外还含有部分无定型磷酸钙(ACP)。球状钙化由白磷钙石(WH)与 CHA 构成。

关键词: 脑动脉; 动脉粥样硬化; 球状钙化; 碳羟磷灰石; 白磷钙石

中图分类号: P578.92; P579; R543.5; R364.3 文献标志码: A 文章编号: 1005-2321(2020)05-0291-09

收稿日期: 2020-03-15; 修回日期: 2020-05-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(41772033, 41272048, 40972210)

作者简介: 李 源(1990—), 男, 博士研究生, 主要从事人体病理性矿化方面的研究。E-mail: urey091126@163.com

* 通信作者简介: 王长秋(1965—), 男, 博士, 副教授, 主要从事矿物学研究。E-mail: cqwang@pku.edu.cn

动脉粥样硬化是威胁人类健康的主要疾病之一,出现在人体一些部位会引起严重后果,如脑动脉粥样硬化可导致脑供血不足或脑卒中。动脉血管钙化是指在动脉膜中出现钙盐沉积的现象,常发生于动脉粥样硬化过程中^[1]。钙化现象被认为是动脉粥样硬化过程的伴随特征,并被当作评估动脉粥样硬化斑块发展程度的指标^[2-3],在脑动脉系统中钙化与中风和颅内动脉狭窄等病变有密切联系^[4-6]。钙化也被认为是一种病变,甚至可能刺激动脉粥样硬化的进一步发展。已有许多体外实验尝试揭示钙化的形成机理并通过一些药物来逆转或阻止钙化的发展,但这些尝试均未获得成功,目前对动脉钙化的本质和发病机理并没有充分的认识^[1]。从矿物学角度出发获取钙化成分与构造方面的信息能了解钙化的成因提供帮助。

脑动脉钙化与心血管系统钙化具有相似的特征,按照集合体形貌可分为球状与块状两种类型^[7],分别与影像学研究中描述的“点状钙化”和“钙化斑块”相对应^[8-9]。在心血管系统钙化中球状钙化被认为具有较高的结晶度,分散于动脉粥样硬化病灶中;块状钙化是由纳米晶体构成的集合体,出现于病变晚期^[10-13]。物相组成方面,构成钙化的主要物相为碳羟磷灰石(CHA)^[12,14-16]。少数研究者发现白磷钙石(WH)存在于动脉粥样硬化斑块中,它可以单独出现亦可与碳羟磷灰石共存^[10,17-18]。此外,无定型磷酸钙(ACP)作为其他钙的磷酸盐矿物的前驱体也存在于血管钙化中^[17]。

然而,目前对脑动脉钙化矿物学方面的研究尚不深入,其球状与块状钙化在物相组成和化学成分之间的区别并不明确,关于病灶中钙化的空间分布特点仍有待研究,这些信息对于了解钙化的发生发展过程、揭示钙化与动脉粥样硬化之间的关系十分重要。本研究中,我们选取几例典型伴有钙化的脑动脉粥样硬化样品,利用扫描电子显微镜(SEM)及其附带的能谱仪(EDS)、透射电子显微镜(TEM)及其附带的选区电子衍射(SAED)以及拉曼光谱(Raman)对样品中不同类型钙化集合体的构造、物相、化学成分特征以及空间分布规律进行了细致研究。

1 材料与方法

1.1 样品采集

从北京医院病理科收集 4 例动脉粥样硬化伴钙

化的脑动脉样品,其中包括轻度钙化($n=2$)以及重度钙化($n=2$)的样品。本研究经伦理委员会审查批准(批件号:2018BJYYEC-128-01)。组织块最初保存于福尔马林中,样品被切成连续的两段,其中一部分样品进行石蜡包埋后使用 Leica 病理切片机切成 $4\ \mu\text{m}$ 的薄片,分别放置在玻片和硅片上。玻片上的样品进行苏木精-伊红(HE)染色处理,硅片上的样品经处理后用于 SEM 观察;另一部分样品用化学方法将有机质去除,得到钙化粉末。样品制备具体步骤见文献^[16,19]。

1.2 分析测试方法

使用偏光显微镜对 HE 染色的病理学切片进行观察。

扫描电子显微镜(SEM)测试使用北京大学物理学院电子显微镜专业实验室 Quanta 200FEG 型扫描电子显微镜进行,并使用附带的能谱仪(EDS)分析元素组成。样品为附着在硅片上的组织切片,工作电压 15 kV,采用低真空模式进行观察。

透射电子显微镜(TEM)、选区电子衍射(SAED)及能谱(EDS)测试在北京大学分析测试中心 JEM-2100F 场发射高分辨透射电子显微镜上进行,加速电压 200 keV。将浸泡在无水乙醇中的粉末样品超声分散 10 min,然后将微栅碳膜铜网立即浸入悬浊液,取出后放在滤纸上在空气中干燥。所得数据利用 measureIT 软件进行标定。

拉曼光谱(Raman)测试在北京大学地球与空间科学学院矿物环境功能北京市重点实验室 Renishaw inVia Reflex 拉曼光谱仪上进行,测试使用 785 nm 激光,测试范围 $400\sim 1\ 200\ \text{cm}^{-1}$,分辨率 $1\ \text{cm}^{-1}$ 。测试样品预先装填进玻璃毛细管中(直径 0.5 mm,管厚 0.01 mm),测试时将光斑聚焦于管内的样品上。

2 结果

2.1 偏光显微镜下 HE 染色切片中的钙化物

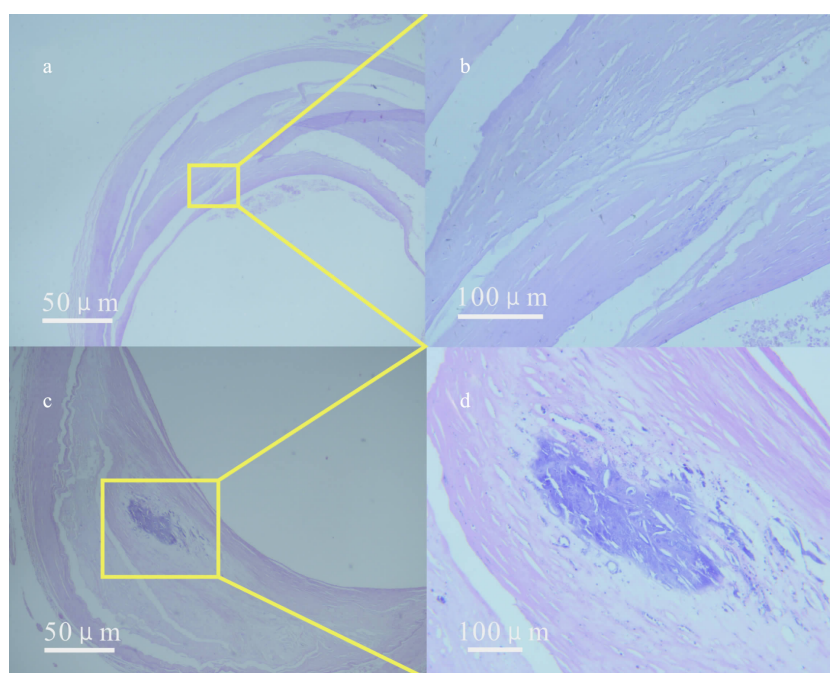
在 HE 切片中钙化被染成蓝紫色。在轻度钙化样品中,低倍放大下($50\times$)无法观察到明显钙化(图 1a),高倍放大下($200\times$)可观察到点状钙化颗粒分散在动脉内膜(图 1b)。在重度钙化样品中,内膜明显增厚,低倍放大下($50\times$)可观察到大面积钙化存在于动脉粥样硬化斑块中(图 1c)。进一步放大可见钙化形状不规则,形态上与周围组织有一定连续性(图 1d)。

2.2 钙化集体形貌

SEM下轻度钙化样品的 HE 切片中观察到的点状钙化实际上为球状钙化,球体依附胶原纤维分布,直径为 $0.1\sim 5\ \mu\text{m}$ 。一些球体具有同心层状构造(图 2a),每层厚度 $100\sim 300\ \text{nm}$,部分球体具有同心放射状构造(图 2b)。重度钙化组织中块状钙化和球状钙化共存,块状钙化边缘分布着球状钙化,在越靠近块状钙化的区域球状钙化分布越密集,反之稀疏(图 3b 矩形区域)。块状钙化无固定的形态,集合体尺寸可达几十微米到几百微米。块状钙化在 SEM 图像中未显示明显的内部构造,但在截面上可观察到球状钙化被包裹在块状钙化中的痕迹(图 3a)。

2.3 钙化各部位的化学组成

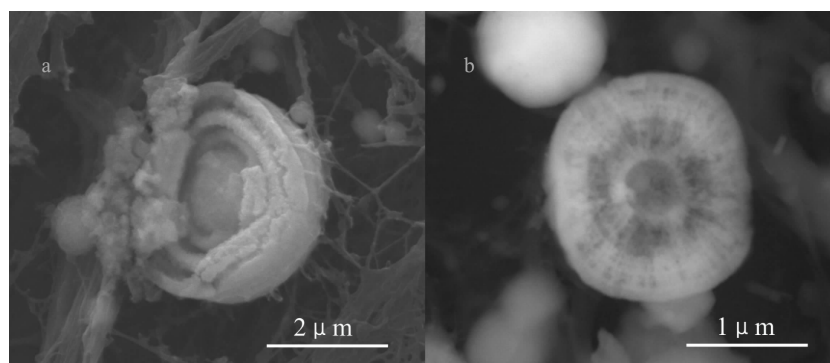
两类钙化的主要化学成分均为 Ca、P、O、C,含少量 Na、Mg,说明钙化主要由钙的磷酸盐系列矿物构成。在钙的磷酸盐系列矿物中,利用 Ca/P(原子数比)值可以进行矿物相区分^[14]。为了研究位于病灶中不同位置钙化化学成分的异同,根据形貌和空间分布我们选取 4 种类型的钙化进行测试,分别为球状钙化(分布于块状钙化以外的球状钙化,标记为 S1 型,如图 4d 所示位置)、被块状钙化包裹的球状钙化(标记为 S2 型,如图 4b 所示位置)、边缘块状钙化(标记为 M1 型,如图 4c 所示位置)以及中心块状钙化(标记为 M2 型,如图 4b 所示位置)4 种类型。



a—50×放大下早期动脉粥样硬化样品;b—图 1a 中矩形区域放大(200×);
c—50×放大下晚期动脉粥样硬化样品;d—图 1c 中矩形区域放大(200×)。

图 1 脑动脉钙化 HE 染色切片,钙化呈现蓝紫色

Fig.1 HE stained cerebral artery sections with calcification stained in purple



a—同心层状钙化球体;b—同心放射状钙化球体。

图 2 球状钙化 SEM 图像

Fig.2 SEM images of spherical calcification

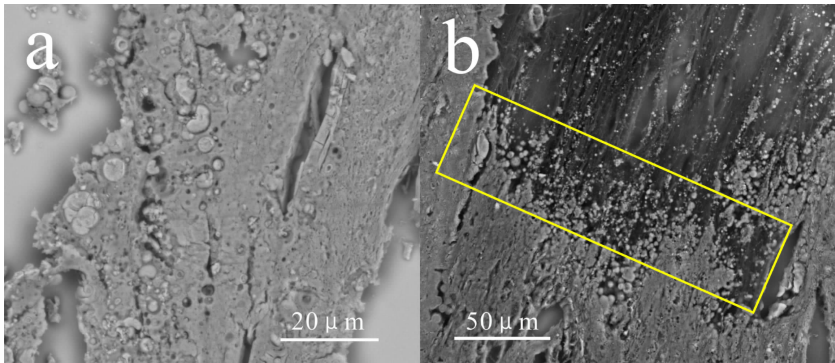
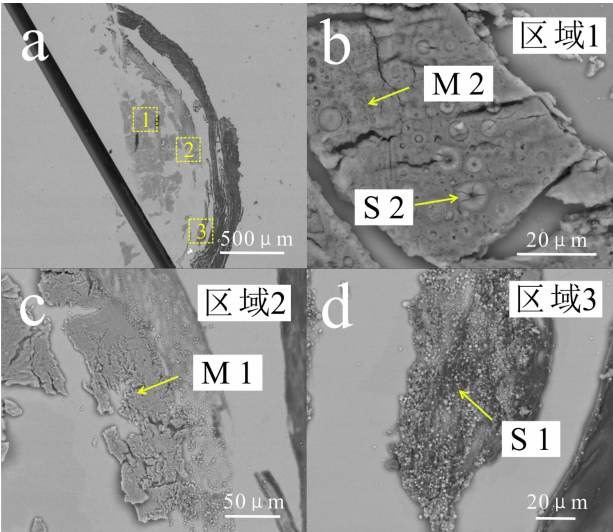


图 3 块状钙化中心(a)和边缘(b)的 SEM 图像
Fig.3 SEM images of the massive calcification center (a) and edge (b) areas

每类钙化各取 30 点进行能谱测试并将结果使用 OriginPro 9.1 软件绘制成箱形图,从而尽量减少异常值的干扰同时弥补能谱作为半定量分析手段所带来的误差。



a—脑动脉粥样硬化钙化灶;b—图 a 中块状钙化区域的放大,对应方框区域 1,包含中心块状钙化(M2)和被块状钙化包裹的球状钙化(S2);c—图 a 边缘块状钙化(M1)区域的放大,对应方框区域 2;d—图 a 球状钙化(S1)区域的放大,对应方框区域 3。
图 4 几种类型钙化在病灶中的位置分布图
Fig.4 SEM images showing the distribution of different types of calcification in an atherosclerotic lesion

测试结果显示:S1 型球状钙化 Ca/P(原子数比)($n=30$)为 1.22~1.59,中位数为 1.38;S2 型球状钙化 Ca/P(原子数比)($n=30$)为 1.65~1.89,中位数为 1.76;M1 型块状钙化的 Ca/P(原子数比)($n=30$)为 1.48~1.77,中位数为 1.65;M2 型块状钙化的 Ca/P(原子数比)($n=30$)为 1.64~1.83,中位数为 1.75。各类钙化 Ca/P(原子数比)数据箱形图见图 5。病理性矿化中的 CHA 中由于 PO_4^{3-} 被 CO_3^{2-} 不同程度的替代,其 Ca/P(原子数比)位于

1.70~2.30^[14]。WH 由于结构中有 Mg^{2+} 的替代,其 Ca/P(原子数比)并不是一个固定的值,Mg 含量越高,Ca/P(原子数比)越低。从 PDF2-2004 卡片库中选取 7 种 WH,其 Ca/P(原子数比)范围为 1.29~1.45,平均值为 1.35。ACP 作为钙的磷酸盐生物矿化中重要前驱体,其 Ca/P(原子数比)在 1.34 左右^[20]。

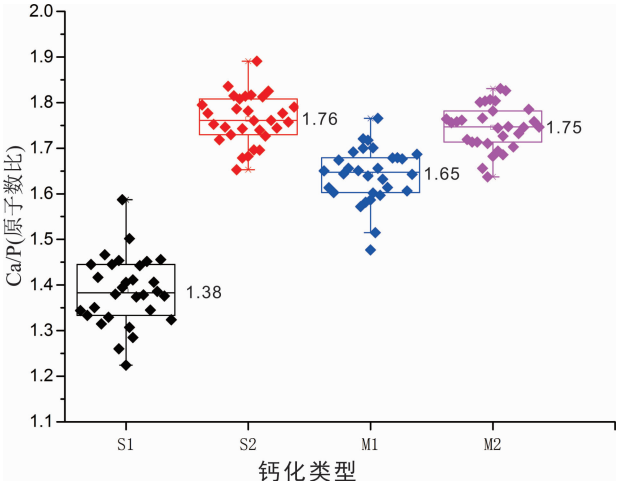


图 5 几种类型钙化 Ca/P(原子数比)的箱形图,包括球状钙化(S1 型)、被块状钙化包裹的球状钙化(S2 型)、边缘块状钙化(M1 型)以及中心块状钙化(M2 型)
Fig.5 Box plot of Ca/P (At ratio) by calcification type

S1 型球状钙化 Ca/P(原子数比)($n=30$)的中位数为 1.38,位于 ACP、WH 和 CHA 的 Ca/P(原子数比)理论值范围内,球状钙化有可能是由这 3 种物相中的两种或 3 种混合组成。S2 型球状钙化的 Ca/P(原子数比)比普通球状钙化相比高出很多,中位数为 1.76,位于 CHA 的 Ca/P(原子数比)范围内。M2 型块状钙化的 Ca/P(原子数比)中位数达 1.75,与 CHA 的 Ca/P(原子数比)相近。M1 型块状钙化的 Ca/P(原子数比)中位数为 1.65,明显低于中央块状钙化,推测其中存在低 Ca/P(原子数比)的物相。

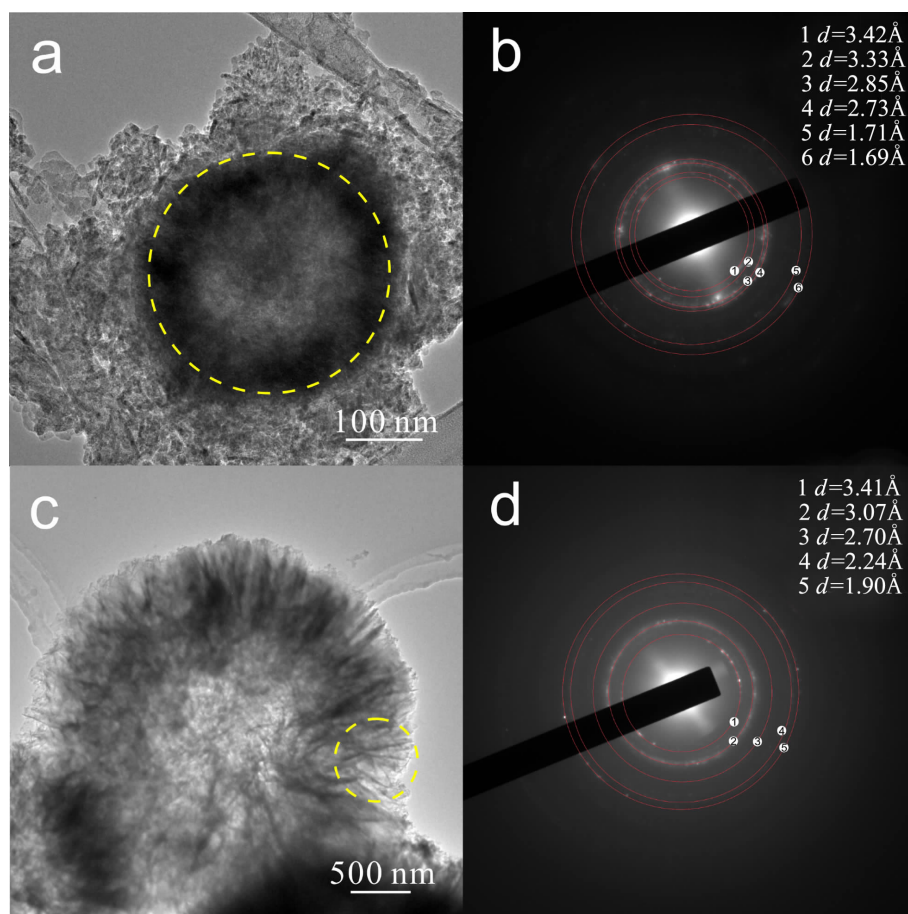
ACP 具有较低的 Ca/P(原子数比),常在生物矿化中充当前驱体,而后转化成为具有高 Ca/P(原子数比)的 CHA。实际上,ACP 被发现存在于病理性矿化的生长边缘,充当钙化生长前缘的角色^[21]。M1 型块状钙化中很可能存在 ACP,正处于向具有高 Ca/P(原子数比)的 CHA 转化的过程中。

2.4 透射电镜

利用 TEM 观察到的球状钙化按构造主要可分为两种类型。一种类型的球体具有同心层状构造,具有高密度核心,内部晶体呈同心放射状分布,如图 6a 中的球体,由选区电子衍射图(图 6b)标定出的 d 值为 3.42、3.33、2.85、2.73、1.71 和 1.69 Å,分别对应 whitlockite (PDF2-2004;01-070-0682)的 (1 0 10)、(1 2 2)、(0 2 10)、(1 2 8)、(2 0 20) 和 (0 4 14) 晶面。另一种类型的球体具有同心放射状构造,具有低密度核心,内部针状晶体呈同心放射状分布,如图 6c 中的球体,由选区电子衍射图(图 6d)标定出的 d 值为 3.41、3.07、2.70、2.24 和 1.90 Å

1.90 Å,分别与 CHA(PDF2-2004;00-015-0100)的 (0 0 2)、(2 1 0)、(3 0 0)、(3 1 0) 和 (3 1 2) 晶面对应。以上结果说明,球状钙化集合体是由 CHA 或 WH 构成的。

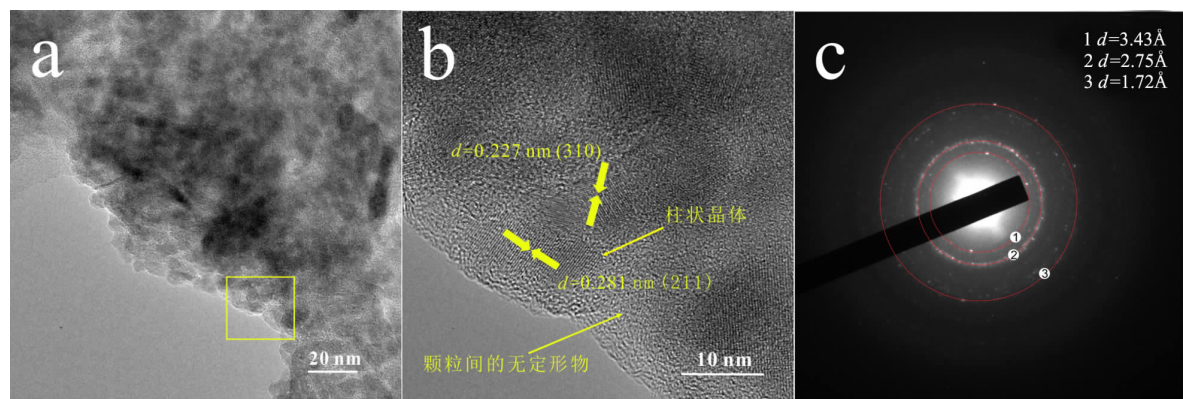
块状钙化与球状钙化具有不同的内部构造。TEM 图像中可见块状钙化由随机分布的柱状晶体构成,这些晶体长约 15~20 nm,宽约 5~7 nm(图 7b)。高分辨晶格像中柱状晶体的 d 值为 2.81 和 2.27 Å,与 CHA (PDF2-2004;00-015-0100)的 (2 1 1) 和 (3 1 0) 晶面对应。图 7a 区域的选区电子衍射图(图 7c)标定出的 d 值为 3.43、2.75 和 1.72 Å,分别与 CHA(PDF2-2004;00-015-0100)的 (0 0 2)、(3 0 0) 和 (0 0 4) 晶面对应。纳米晶体集合体的边缘被无定形物所包裹,纳米晶体之间也被无定形物胶结(图 7b)。能谱显示构成无定形物的主要元素为 Ca、P、O,说明无定形物是 ACP。块状钙化中含 ACP 有可能正是 M1 型钙化 Ca/P(原子数比)相对较低的原因。



a—同心层状钙化球体;b—图 a 中黄色圆环部分的选区电子衍射图;c—同心放射状球体;d—图 c 中黄色圆环部分的选取电子衍射图。

图 6 球状钙化 TEM 图像(a,c)以及对应的电子衍射图(b,d)

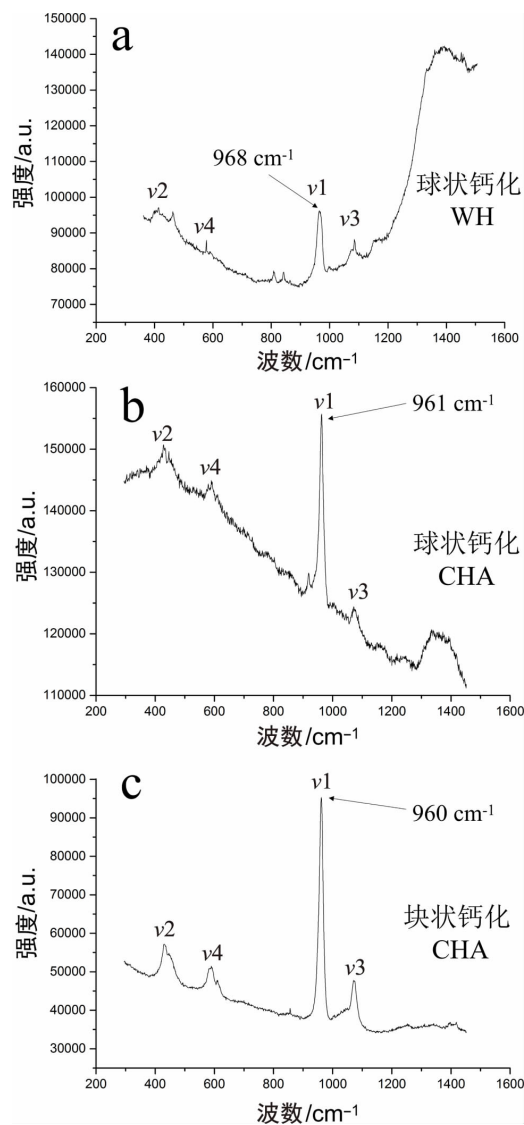
Fig.6 TEM images of spherical calcification (a,c) and corresponding electron diffraction pattern (b,d)



a—块状钙化的 TEM 图像;b—图 a 中方框部分的高分辨晶格像;c—块状钙化的选取电子衍射图。

图 7 块状钙化 TEM(a)和 SAED(b)图像及对应的电子衍射图(c)

Fig.7 TEM (a) and SAED (b) image of massive calcification and the related electron diffraction pattern (c)



a—球状钙化中 WH 的拉曼光谱;b—球状钙化中 CHA 的拉曼光谱;c—块状钙化中 CHA 的拉曼光谱。

图 8 钙化的拉曼光谱

Fig.8 Raman spectra of calcification. (a) WH in spherical calcification; (b) CHA in spherical calcification; and (c) CHA in massive calcification.

2.5 拉曼光谱

位于 960 cm⁻¹附近的磷酸根对称伸缩振动峰 (ν1)是钙的磷酸盐矿物最具代表性的特征峰。除此之外,还有位于 1 075 (ν3)、590 (ν4)和 435 cm⁻¹ (ν2)附近的磷酸根振动峰。不同钙的磷酸盐矿物可由拉曼光谱的峰位和峰型相互区分^[22-25]。球状钙化展现了两种类型的拉曼光谱,其中如图 8a 所示位于 970 cm⁻¹附近(968 cm⁻¹)的 ν1 振动峰说明了 WH 的存在,而图 8b 中 960 cm⁻¹附近(961 cm⁻¹)的振动峰是由 CHA 引起的。以上结果说明球状钙化中存在 WH 和 CHA 两种物相,与 SEM-EDS 和 TEM-SAED 的结果一致。块状钙化的拉曼光谱只有一种类型,如图 8c 所示,960 cm⁻¹处的强峰说明块状钙化由 CHA 构成。

3 讨论

从矿物学角度出发对病灶中钙化的成分与构造进行分析有助于解释钙化的成因。有观点认为动脉粥样硬化钙化是一种与成骨作用类似的主动调控过程^[26],但从矿化产物的构造上来说,人体骨骼中并未发现在动脉粥样硬化钙化中存在的球状钙化,块状钙化在构造上也与有序的骨组织相差甚远。然而与骨骼相比,我们目前对于钙化的了解仍然不足,病灶中不同类型钙化的空间分布规律依然未知,尤其关于球状钙化与块状钙化在成分与构造方面的区别并不清楚。其中一个原因就是相比块状钙化而言,球状钙化在病灶中的含量极少,很多研究者使用体相测试方法(如 XRD 等)将病灶中的钙化作为整体来研究,这可能会导致球状钙化的信号被掩盖掉;另

一个原因在于不同钙的磷酸盐矿物在一些测试中会显示出相似的结构与化学特征,如果样品钙化中存在多种钙的磷酸盐物相,通常难以有效区分。因此,为了能够精确地获取脑动脉粥样硬化钙化的信息,本研究利用 SEM-EDS 进行原位测试并结合 TEM 和 Raman 对动脉粥样硬化病灶中的钙化进行了分析,获取了不同类型钙化间成分与构造的差异及其在病灶中空间分布规律。本研究中涉及了多种磷酸钙物相,包括 CHA、WH、ACP。我们发现球状钙化由 WH 或 CHA 构成。块状钙化中物相分布并不均匀,在块状钙化边缘含有一定量的 ACP,而块状钙化中心则由 CHA 构成。

WH 曾被发现存在于多种病理性矿化中,一些研究甚至在动脉粥样硬化斑块钙化中发现 WH 与 CHA 共存^[17-18],但是 WH 具体以何种形式存在于病灶中仍然未知。我们的研究显示 WH 以球状钙化的形式存在于脑动脉粥样硬化斑块中。初期轻度钙化产物中以球状钙化形式出现的 WH 与晚期重度钙化中以块状钙化形式大量存在的 CHA 反映了随疾病发展,病灶中化学环境的改变。WH 的形成与溶液环境中 Mg^{2+} 浓度关系密切,而同时 CHA 的形成也受到溶液中 Mg^{2+} 浓度的影响^[14,27-28]。在合成实验中,含 Ca^{2+} 与 PO_4^{3-} 体系中生成沉淀的最终物相与环境中的 Mg^{2+} 的含量有关。如果体系中 Mg^{2+} 浓度较低,溶液中的 ACP 前驱体就会转化成羟基磷灰石(HA),高浓度的 Mg^{2+} 就会抑制 HA 的形成从而导致 WH 的出现^[29-30]。同样的现象在生物矿化的实例中也有体现。在某些细菌成矿的例子中,培养体系中 Mg/Ca 较高时会生成 WH,而 Mg/Ca 较低会导致产物中出现 CHA,原因是 Ca 相对浓度较高从而克服了 Mg 对 HA 形成的抑制作用^[31]。因此,初期钙化产物(WH)与晚期钙化产物(CHA)的不同可以说明随着疾病的发展,斑块局部化学环境中的 Mg/Ca 含量在逐步降低。另外,晚期斑块中钙化灶的中心由块状钙化构成,而边缘分布着球状钙化,推测斑块中 Mg/Ca 的降低起始于病灶中心,块状钙化由中心向边缘逐渐扩张。

ACP 被认为在脊椎动物硬组织形成过程中充当了前驱体^[32]。Mahamid 等^[20]发现在新生鱼类的骨骼中存在大量 ACP,随着骨骼成熟逐渐转化为 CHA。有研究者发现在鼠类牙釉质形成过程中,ACP 作为前驱体存在,随后转化为 CHA^[33]。在由尿毒症引起的血管中膜钙化中,ACP 被发现存在于

所有 CHA 矿化灶边缘^[21],充当了“钙化前缘”的角色^[17]。本研究中观察到的 M1 型位于边缘的块状钙化具有略低于 CHA 的 Ca/P (原子数比),很可能正处于由 ACP 向 CHA 转化中的过渡状态,在 TEM 下观察到的被 ACP 包裹的柱状晶体(图 7b)也许正反映了这种现象。实际上,球状是一种在合成实验中非常常见的 ACP 形态。在人体体液离子强度和 pH 条件下,含 Ca^{2+} 与 PO_4^{3-} 的溶液环境中形成的初始沉淀物就是 ACP 球体,随着反应的进行,ACP 球体逐渐结晶成 CHA 球体^[34]。在模拟人体体液(SBF)中,钙的磷酸盐在单分子层上发生沉积,沉淀的初始物相就是球形 ACP,而后逐渐生长成为球状 CHA^[35]。动脉粥样硬化钙化中的球状钙化有可能是从 ACP 球体演化而来的。本研究中没有能够证明球状钙化中存在 ACP 的直接证据,但无法排除球状钙化中存在一定量的 ACP。

目前一个被广泛接受的观点是血管钙化是一种与骨骼生长类似的受到高度调控的过程。支持这一观点的证据之一就是研究者在钙化组织中检测到了成骨细胞表型的出现以及与成骨相关的蛋白表达^[36-38]。然而,有研究发现钙的磷酸盐矿物的纳米晶体可以刺激血管平滑肌细胞向成骨细胞的分化和成骨相关蛋白的表达^[39],也就是说钙化有可能是导致成骨相关过程被激活的原因而非结果。另外,从矿化产物的物相组成上来说,钙化中除了 CHA 外还有 WH 与 ACP,这与单由 CHA 构成的骨骼矿物有所区别;从矿化产物的构造上来说,由板状纳米晶体组成的精密有序的骨骼组织也与尺寸不一的球状钙化以及内部构造无序的块状钙化相差甚远。所以,动脉粥样硬化钙化过程究竟是否是一种受到高度调控的生物过程,这一问题仍需要进一步探讨。

4 结论

(1)人体脑动脉粥样硬化斑块中球状钙化呈现同心层状构造或同心放射状构造,内部针状晶体呈同心放射状分布,矿物物相由 WH 或 CHA 构成;块状钙化由无序分布的柱状纳米晶体构成,主要物相组成为 CHA。

(2)人体脑动脉粥样硬化斑块钙化灶中心由块状钙化构成,块状钙化周围分布有球状钙化;块状钙化中心为 CHA,块状钙化边缘含有部分 ACP。

参考文献

- [1] NICOLL R, HENEIN M. Arterial calcification: a new perspective? [J]. International Journal of Cardiology, 2017, 228: 11-22.
- [2] STARY H C, CHANDLER A B, DINSMORE R E, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American heart association[J]. Circulation, 1995, 92(5): 1355-1374.
- [3] CRIQUI M H, KAMINENI A, ALLISON M A, et al. Risk factor differences for aortic versus coronary calcified atherosclerosis the multiethnic study of atherosclerosis[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2010, 30(11): 2289.
- [4] CHEN X Y, LAM W W M, NG H K, et al. Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke[J]. Journal of Neuroimaging, 2007, 17(4): 300-303.
- [5] ERBAY S, HAN R, BACCEI S, et al. Intracranial carotid artery calcification on head CT and its association with ischemic changes on brain MRI in patients presenting with stroke-like symptoms: retrospective analysis[J]. Neuroradiology, 2007, 49(1): 27-33.
- [6] DUFOUIL C, GODIN O, CHALMERS J, et al. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2219-2221.
- [7] 李源, 王长秋, 孟繁露, 等. 脑动脉粥样硬化斑块中钙化物矿物学特征研究[J]. 岩石矿物学杂志, 2015, 34(6): 963-970.
- [8] FARB A, BURKE A P, TANG A L, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death[J]. Circulation, 1996, 93(7): 1354-1363.
- [9] AMANO H, IKEDA T, TODA M, et al. Assessment of angiographic coronary calcification and plaque composition in virtual histology intravascular ultrasound[J]. Journal of Interventional Cardiology, 2015, 28(2): 205-214.
- [10] CURTZE S C, KRATZ M, STEINERT M, et al. Step down vascular calcification analysis using state-of-the-art nano-analysis techniques[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 23285.
- [11] BERTAZZO S, GENTLEMAN E, CLOYD K L, et al. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification[J]. Nature Materials, 2013, 12(6): 576-583.
- [12] BECKER A, EPPLE M, MÜLLER K M, et al. A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2004, 98(12): 20-32.
- [13] FITZPATRICK L A, SEVERSON A, EDWARDS W D, et al. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis[J]. Journal of Clinical Investigation, 1994, 94(4): 1597-1604.
- [14] LEGEROS R Z. Formation and transformation of calcium phosphates: relevance to vascular calcification[J]. Zeitschrift für Kardiologie, 2001, 90(3): 116-124.
- [15] DANILCHENKO S N, KUZNETSOV V N, STANISLAVOV A S, et al. The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal chemical characterization[J]. Crystal Research & Technology, 2013, 48(3): 153-162.
- [16] LI Y, WANG X, ZHU M, et al. Mineralogical characterization of calcification in cardiovascular aortic atherosclerotic plaque: a case study[J]. Mineralogical Magazine, 2014, 78(4): 775-786.
- [17] FISCHER D C, BEHETS G J, HAKENBERG O W, et al. Arterial microcalcification in atherosclerotic patients with and without chronic kidney disease: a comparative high-resolution scanning X-Ray diffraction analysis [J]. Calcified Tissue International, 2012, 90(6): 465-472.
- [18] BIGI A, FORESTI E, INCERTI A, et al. Structural and chemical characterization of the inorganic deposits in calcified human aortic wall[J]. Inorganica Chimica Acta, 1981, 55(3): 81-85.
- [19] FANLU M, CHANGQIU W, YAN L, et al. Psammoma bodies in two types of human ovarian tumours: a mineralogical study[J]. Mineralogy and Petrology, 2015, 109(3): 357-365.
- [20] MAHAMID J, SHARIR A, ADDADI L, et al. Amorphous calcium phosphate is a major component of the forming fin bones of zebrafish: indications for an amorphous precursor phase[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105(35): 12748-12753.
- [21] VERBERCKMOES S C, PERSY V, BEHETS G J, et al. Uremia-related vascular calcification: more than apatite deposition[J]. Kidney International, 2007, 71(4): 298-303.
- [22] SAUER G R, ZUNIC W B, DURIG J R, et al. Fourier transform raman spectroscopy of synthetic and biological calcium phosphates[J]. Calcified Tissue International, 1994, 54(5): 414-420.
- [23] YOU A Y F, BERGHOLT M S, ST-PIERRE J P, et al. Raman spectroscopy imaging reveals interplay between atherosclerosis and medial calcification in the human aorta[J]. Science Advances, 2017, 3(12): e1701156.
- [24] JOLLIFF B L, FREEMAN J J, WOPENKA B. Structural comparison of lunar, terrestrial, and synthetic whitlockite

- using laser raman microprobe spectroscopy[J]. Lunar and Planetary Science, 1996, 27: 613.
- [25] XU C, KARAN K, YAO X, et al. Molecular structural analysis of noncarious cervical sclerotic dentin using Raman spectroscopy[J]. Journal of Raman Spectroscopy, 2010, 40 (12): 1780-1785.
- [26] PERSY V, D'HAESE P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox[J]. Trends in Molecular Medicine, 2009, 15(9): 405-416.
- [27] BLUMENTHAL, NORMAN C. Mechanisms of inhibition of calcification[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1989, 247: 279-289.
- [28] BOSKEY A L, POSNER A S. Magnesium stabilization of amorphous calcium phosphate: a kinetic study[J]. Materials Research Bulletin, 1974, 9(7): 907-916.
- [29] CHENG P T, PRITZKER K P H. Solution Ca/P ratio affects calcium phosphate crystal phases[J]. Calcified Tissue International, 1983, 35(1): 596-601.
- [30] BOISTELLE R, LOPEZVALERO I, ABBONA F. Crystallization of calcium phosphate in the presence of magnesium [J]. Néphrologie, 1993, 14(6): 265.
- [31] BOYAN-SALYERS B D, VOGEL J J, ENNEVER J. Basic biological sciences pre-apatitic mineral deposition in bacterioma matruchotii[J]. Journal of Dental Research, 1978, 57(2): 291-295.
- [32] WEINER S, MAHAMID J, POLITI Y, et al. Overview of the amorphous precursor phase strategy in biomineralization [J]. Frontiers of Materials Science, 2009, 3(2): 104-108.
- [33] BENIASH E, METZLER R A, LAM R S K, et al. Transient amorphous calcium phosphate in forming enamel[J]. Journal of Structural Biology, 2009, 166(2): 133-143.
- [34] PAN H, LIU X Y, TANG R, et al. Mystery of the transformation from amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite[J]. Chemical Communications, 2010, 46(39): 7415-7417.
- [35] DEY A, BOMANS P H H, MÜLLER, et al. The role of prenucleation clusters in surface-induced calcium phosphate crystallization[J]. Nature Materials, 2010, 9(12): 1010-1014.
- [36] IYEMERE V P, PROUDFOOT D, WEISSBERG P L, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification[J]. Journal of Internal Medicine, 2006, 260(3): 192-210.
- [37] DEMER L L, TINTUT Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease[J]. Circulation, 2008, 117 (22): 2938-2948.
- [38] MURSHED M, MCKEE M D. Molecular determinants of extracellular matrix mineralization in bone and blood vessels [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2010, 19(4): 359-365.
- [39] SAGE A P, LU J, TINTUT Y, et al. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro[J]. Kidney International, 2011, 79(4): 414-422.