

冠状动脉慢性完全闭塞病变血运重建的治疗

董佳佳 于子翔 马依彤

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 冠状动脉慢性完全闭塞(CTO)病变占有冠心病患者的 15% ~ 25%, 在观察到的 CTO 患者中, 只有相对少的一部分完成了血运重建。随着技术和设备的进步, CTO 血运重建的成功率得到了很大的提高, 同时减少了并发症。最近关于 CTO 血运重建的临床益处的证据越来越多, 特别是在缓解心绞痛方面得到了证实。然而, 不同研究之间的结果仍存在异质性, 对于 CTO 是否需要血运重建目前存在较大争议。现就 CTO 血运重建的理论依据、CTO 治疗策略的选择、临床获益情况及全球专家共识等方面进行阐述。

【关键词】 慢性完全闭塞病变; 血运重建; 治疗策略

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.003

Therapeutic Strategy of Revascularization in Patients with Chronic Complete Occlusion

DONG Jiajia, YU Zixiang, MA Yitong

(Department of Coronary Heart Disease, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Coronary chronic total occlusion (CTO) accounts for about 15% to 25% of all patients with coronary heart disease, and only a relatively small part of the CTO patients have completed revascularization. With the development of technology and equipment, the success rate of CTO revascularization has been greatly improved and complications have been reduced. Recently, there are more and more evidences about the clinical benefits of CTO revascularization, especially in relieving angina. However, the results of different studies are still heterogeneous, and there is a big controversy about whether CTO needs revascularization. This article gives a brief introduction to the theoretical basis of CTO revascularization, the choice of CTO treatment strategies, clinical benefits and the consensus of global experts.

【Key words】 Chronic total occlusion; Revascularization; Treatment strategies

冠状动脉慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)定义为冠状动脉 100% 闭塞, 冠状动脉造影血流分级为 0 级, 闭塞持续时间 ≥ 3 个月^[1-2], 欧洲 CTO 俱乐部 2019 专家共识认为存在同侧侧支血管或桥侧支血管的病变, 尽管出现前向血流, 仍应视为 CTO, 而不是功能性闭塞。在不同的血管造影投影中, 应通过仔细逐帧评估, 将其与闭塞段内的血流区分开来。CTO 病变时间的确定根据第一次出现的心绞痛症状、靶血管区域的心肌梗死病史或与之前的血管造影相比较来估计阻塞的持续时间^[3]。

1 CTO 血运重建的理论依据

冠状动脉 CTO 相对常见, 在接受冠状动脉造影的冠心病患者中 15% ~ 25% 可观察到^[4-5]。右冠状动脉

是最常见的 CTO 血管, 约占 CTO 病例的 50%。CTO 的典型特征是存在侧支循环, 90% 的病例有侧支循环, 有保护心肌功能的作用, 但由于增加血流量的能力有限, 在运动过程中不能防止缺血。CTO 已被证明对患者的短期和长期死亡率以及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)都有显著影响^[6]。

CTO 再通旨在改善相应缺血区的心肌灌注^[7], 进而在多个层面上产生有益的影响(伴随着 CTO 的成功)。首先, 成功的 CTO 血运重建可缓解缺血^[8-9], 从而降低心绞痛的严重程度及频率, 改善心功能, 提高生活质量^[9-10]。其次, 在随访时发现, 未进行血运重建的 CTO 患者, 存在持续性左心室功能不全, 因此, CTO 再通可能会改善左心室功能^[11]。第三, CTO 具有心律

失常的可能性,3%的 CTO 患者患有恶性室性心律失常^[12]。与无 CTO 的患者相比,在有植入式心脏复律除颤器的患者队列中,CTO 受试者发生恶性室性心律失常的适当电击的发生率更高。一项关于缺血性心脏病患者心律失常终点研究的荟萃分析显示,CTO 的存在使室性心动过速/心室颤动的风险增加了 1.68 倍(95% CI 1.02 ~ 2.78, $P < 0.05$, $I^2 = 91\%$),这项研究还显示,未血运重建的 CTO 患者的全因死亡率是成功血运重建患者的 1.5 倍(95% CI 0.96 ~ 2.43, $I^2 = 76\%$),但这并未达到统计学意义。尽管目前还无足够的资料说明 CTO 血管重建术在降低室性心动过速方面的有效性,但研究已经证实了经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后心室复极的改善^[13]。

2 CTO 血运重建策略的选择

关于 CTO 病变的治疗目前主要有三种治疗方式:药物治疗、介入手术和冠状动脉旁路移植术。决定 CTO 治疗策略的因素包括:(1)临床特征,如年龄、症状严重程度、心脏功能和合并疾病(如糖尿病、慢性肾功能不全等);(2)解剖学特征,如病变的复杂程度(单支或多支病变等),是否合并瓣膜疾病等;(3)基于患者综合情况的手术成功率,以及不良事件的预估等。

CTO 行介入治疗的指征:(1)药物最佳优化治疗后仍控制不佳的心绞痛;(2)非创伤性检查[双源 CT、正电子发射计算机断层显像(PET)/CT、心脏磁共振(CMR)等]证实病变血管所支配区域存在大面积的心肌缺血;(3)冠状动脉造影显示血管和病变的解剖形态适于介入治疗;(4)发生于大血管、血管近端及重要功能血管(如左前降支、左主干和左旋支等)。而部分 CTO 病变并不需要介入治疗,原因有:(1)病变血管无明显开通意义,包括小血管或远端血管 CTO 病变对心肌影响范围小,仅引起轻度甚至不引起心肌缺血的表现;(2)技术水平上不可行,如很小的血管远端闭塞病变;(3)血管条件不适合,临床合并危险因素过多,手术风险大,易增加血管损伤风险,导致血管穿孔或心脏压塞等。当患者存在下列情况时,可选择冠状动脉旁路移植术治疗:主要有左主干病变;复杂的 3 支病变,尤其合并胰岛素依赖型糖尿病、严重的左心室功能不全或慢性肾功能不全;前降支近端血管完全闭塞,其解剖学特征不适合 PCI;同时合并多支 CTO 病变^[14]。

由于药物洗脱支架、专用导丝和微导管等设备技术的改进,术者专业知识的不断积累,手术技术的不断提高,目前 CTO 患者行 PCI 的成功率大大提高,手术并发症明显已达到可控范围,以药物治疗为基础的

PCI 逐渐成为重要的治疗方式^[15]。

3 目前 CTO 行 PCI 治疗临床获益存在争议

缓解症状一直是 CTO 血运重建的主要目标之一,也是转诊的最常见原因之一。2018 年 ESC/EACTS 心肌血运重建指南建议(IIa, B 类),对于对药物治疗无效的心绞痛患者或在闭塞血管区域有大面积缺血的患者,应考虑行 CTO-PCI^[16]。目前尚未广泛采用 CTO 再通术的一个障碍是缺乏关于这种治疗益处的有力证据。非随机比较研究显示,CTO 再通对症状、生活质量和左心室功能产生有益影响^[17],而其对生存率的影响仍有争议^[18]。关于 CTO-PCI 是否获益目前已有 5 项随机对照研究公布。

EUROCTO 试验是一项前瞻性随机、多中心、开放和对照临床试验,共纳入 407 例合并 CTO 病变的稳定型心绞痛患者(计划 1 200 例,因入组缓慢提前终止),按 2:1 的比例随机分为 PCI 组和最佳药物治疗(optimal medical therapy, OMT)组。评估采用 Biolimus 洗脱支架加药物治疗的 PCI 是否优于单纯药物治疗,在 12 个月的随访中结果发现 PCI 组在活动受限($P = 0.02$)、心绞痛频率($P = 0.003$)、心绞痛稳定情况($P = 0.89$)等主要终点上优于 OMT 组,有显著统计学差异。但两组主要不良心脑血管事件发生率相似(PCI 5.2% vs OMT 6.7%, $P = 0.52$)^[2]。

IMPACTOR-CTO 是一项单中心随机试验,研究对象为单纯右冠状动脉 CTO 患者,患者被随机(1:1)分配到 CTO-PCI+OMT 组或单纯 OMT 组。在基线(随机化前)、2 个月和 12 个月时进行了 CMR 检查。使用心脏缺血负荷估计缺血百分比,使用 6 分钟步行测试评估功能状态,使用 Short Form-36 健康调查测量生活质量。在 PCI 组中,心脏缺血负荷显著降低,而在 OMT 组中未观察到显著变化,PCI 组的 6 分钟步行距离从基线到 12 个月显著增加。相反,在 OMT 组中未观察到改善。在 12 个月时,PCI 的患者在 Short-36-Health 健康调查中的每个项目均较基线水平有所改善。相反,OMT 组无改善。PCI 组和 OMT 组在 12 个月时无心血管不良事件发生率差异,无统计学意义。

REVASC 试验是在 Bad Krozingen 大学心脏中心进行的一项前瞻性、随机、单中心试验。研究共纳入 205 例符合 PCI 标准的 CTO 患者,随机分为 CTO-PCI+OMT 组和非 CTO-PCI + OMT 组。主要终点是 6 个月时 CMR:CTO 区域节段室壁厚度改变。次要终点是局部室壁运动的改善以及左心室容积和射血分数的改变。此外,对 12 个月后的主要不良冠状动脉事件进行了评估。CTO-PCI 的主要终点,节段室壁厚度($P = 0.57$)、LVEF($P = 0.79$)无统计学意义,提示均未见获

益。但随访 12 个月后,CTO-PCI + OMT 组的主要不良冠状动脉事件明显减少(5.9% vs 16.3%, $P=0.02$) 有统计学意义^[19]。

EXPLORE 研究是一项由研究人员发起的,前瞻性、多中心、国际、随机、双盲试验。EXPLORE 研究为首项有关 CTO-PCI 对急性 ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者左室功能及临床结局影响的随机对照研究。研究者荷兰阿姆斯特丹大学医学中心的 Henriques 及其同事入选 304 例接受伴有非梗死相关 CTO 病变的 STEMI 患者,以 1:1 的比例将其随机分为 CTO-PCI 组与 OMT 组,随访 4 个月,发现两组患者 CMR 检查的 LVEF 及左室舒张末期容积未见差别。由于这项研究的 CTO-PCI 成功率较低(73%),两组间治疗方案存在 23% 的交叉,对结果有一定影响。该试验的结论表明 STEMI 患者行 PCI 治疗后,1 周内再次行 CTO-PCI 治疗是安全可行的,对于 STEMI 并发 CTO 的患者,并未从 LVEF 或左室舒张末期容积方面确定 CTO-PCI 的总体获益,但发现病变位于左冠状动脉前降支的 CTO 患者早期行 PCI 是有益的,值得进一步研究^[20]。

DECISION-CTO 是迄今为止最大的 CTO-PCI 随机对照试验,纳入 4 个国家和地区(韩国、印尼、泰国和台湾地区)的 19 家医疗中心,该研究共纳入 834 例 CTO 患者(计划 1 284 例,因入组缓慢提前终止)。随机分为 CTO-PCI+ OMT 组和单纯 OMT 组,平均随访 3 年,主要研究终点包括死亡、心肌梗死、卒中或再次血运重建的发生率。结果发现,OMT 组不劣于 CTO-PCI + OMT 组(19.6% vs 20.6%, $P=0.54$),尽管症状缓解不是主要终点,但 1 年时的西雅图心绞痛量表及生活质量未见差别。然而,在这项研究中,随机化已在血运重建尝试之前完成。结果,OMT 组中约 70% 接受 PCI,这可能是 OMT 组西雅图心绞痛量表得分提高的原因。

以上 5 项随机对照试验检验了 CTO-PCI 对临床的影响,早期的研究比较了成功和失败的 CTO-PCI 术,并报告了失败的患者早期和晚期的严重后果,这种比较很难解释,因为失败的患者有较差的基本临床特征,而且失败本身可能会导致随后的不良事件。大量的观察性研究也比较了 CTO-PCI 与药物治疗,并普遍报道了 CTO-PCI 治疗的较好结果,PCI 主要获益和关键适应证仍然是症状的改善。要实现这些好处,需要成功的 CTO 再通术,其可能性取决于闭塞的血管造影特征和操作者的经验,CTO-PCI 会带来并发症的风险,例如穿孔、心肌梗死、紧急冠状动脉旁路移植术、放射性皮肤损伤,甚至死亡。在有经验的中心,这种

风险约为 3%,应与患者讨论其潜在的益处和预期的成功率(在有经验的中心达到 85% ~ 90%)^[3]。

4 小结

天平总是在让患者接受最小的创伤和获得最大的受益之间摇摆。纵观冠心病治疗发展的历史,人类应用了众多治疗手段,但冠心病的治疗始终在朝着更加安全、有效、经济和微创的方向发展。近年来 CTO 病变介入治疗在器械、技术和影像等方面均取得了很大的进展,都为其提高疗效和安全带来了保证,通过上述大型随机对照研究 CTO 再通的益处逐渐得到证实,其结果改善了患者左心室功能,降低了心绞痛发生频率,提高了患者的生活质量^[21]。自药物洗脱支架问世以来,再狭窄率显著降低^[22]。因此,在当前的临床领域中,PCI 的“最后领域”的动力和兴趣都得到了提高,2019 年 7 月 29 日,在《Circulation》上发表了冠状动脉 CTO 病变 PCI 治疗指导原则的全球专家共识文件,共识指出 7 条主要原则,包括:(1)改善缺血症状是 CTO-PCI 的主要指征;(2)双侧冠状动脉造影和深入、系统地复习血管造影图像(如可能,还需复习冠状动脉 CT 血管造影结果),对于计划及安全实施 CTO-PCI 非常关键;(3)应用微导管对于优化导丝操作和交换非常必要;(4)前向导丝升级技术、前向内膜下再进入技术和逆向导丝升级技术、逆向内膜下再进入技术是互补、必需的导丝通过策略,前向导丝升级技术是最常用的初始策略,逆向技术和前向内膜下再进入技术通常用于比较复杂的 CTO;(5)如果初始选择的导丝通过策略失败,高效换用另一种替代导丝通过技术可提高 PCI 的最终成功率,缩短手术操作时间,减少辐射及对比剂的应用;(6)拥有专长于 CTO-PCI 的专家、达到一定的手术量及具备专用的相关设备,将提高导丝通过成功率,有利于预防和管理穿孔等并发症;(7)做好病变准备(预处理)和支架技术,通常需要进行冠状动脉腔内影像,以确保支架扩张到最佳程度,将短期和长期不良事件的发生风险降至最低。共识指出,全球有经验的 CTO-PCI 者和医学中心广泛采用以上 7 条原则,这些术者和医学中心的 CTO-PCI 成功率均较高,并发症发生率控制在可接受范围^[11]。在综合把握好各种治疗技术适应证的前提下,必将会有越来越多的患者从 CTO 的血运重建中获益,期待获得更多大样本随机对照试验的确切数据,从而更好地指导临床治疗。

参考文献

- [1] di Mario C, Werner GS, Sianos G, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from

- the EuroCTO Club[J]. *EuroIntervention*, 2007, 3(1): 30-43.
- [2] Sianos G, Werner GS, Galassi AR, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(1): 139-145.
- [3] Kampalotis D, Karatasakis A, Alaswad K, et al. Outcomes with the use of the retrograde approach for coronary chronic total occlusion interventions in a contemporary multicenter US registry [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(6): 138.
- [4] Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3189-3198.
- [5] Råmunddal T, Hoehers LP, Hoehers L, et al. Chronic total occlusions in Sweden—a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103850.
- [6] Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(11): 1128-1134.
- [7] Azzalini L, Vo M, Dens J, et al. Myths to debunk to improve management, referral, and outcomes in patients with chronic total occlusion of an epicardial coronary artery [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(11): 1774-1780.
- [8] Safley DM, Koshy S, Grantham JA, et al. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions [J]. *Catheter Cardiol Interv*, 2011, 78(3): 337-343.
- [9] Rossello X, Pujadas S, Serra A, et al. Assessment of inducible myocardial ischemia, quality of life, and functional status after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(5): 720-726.
- [10] Safley DM, Grantham JA, Hatch J, et al. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions [J]. *Catheter Cardiol Interv*, 2014, 84(4): 629-634.
- [11] Galassi AR, Werner GS, Boukhris M, et al. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club [J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(2): 198-208.
- [12] Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, management strategies, and outcomes of patients with chronic total coronary occlusion [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1128-1135.
- [13] Bhatnagar UB, Shrestha A, Petrasko M, et al. Current evidence and rationale of percutaneous therapy for chronic total coronary occlusions [J]. *Curr Prob Cardiol*, 2019, 44(12): 100412.
- [14] 白海渊, 脱军运, 王志禄. 冠状动脉慢性完全闭塞病变的临床研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(9): 990-993.
- [15] 安明春, 杨旭明. 冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗及临床获益研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6): 860-864.
- [16] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *G Ital Cardiol*, 2019, 20(7-8 suppl 1): 1S-61S.
- [17] Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(10): 1367-1375.
- [18] Lee PH, Lee SW, Park HS, et al. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(6): 530-538.
- [19] Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(26): 2484-2493.
- [20] Henriques JP, Hoehers LP, Råmunddal T, et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15): 1622-1632.
- [21] Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone [J]. *Catheter Cardiol Interv*, 2014, 83(1): 9-16.
- [22] Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions [J]. *Circulation*, 2003, 107(15): 1972-1977.

收稿日期: 2020-02-08



扫码订阅

扫码进入我刊
投稿审稿网站