

冠状动脉不同分支慢性完全闭塞病变再血管化后中远期预后及其影响因素分析

时小凤, 王昭军, 严金川, 沈俊飞, 邵海锐

(江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 冠状动脉慢性完全闭塞; 经皮冠状动脉介入治疗; 靶血管; 主要不良心脏事件; 生存分析

[摘要] **目的** 比较分析冠状动脉不同分支慢性完全闭塞病变(CTO)行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)再血管化后的中远期预后及其影响因素。**方法** 纳入经选择性冠状动脉造影证实为 CTO 的患者共 122 例,按照 CTO 病变部位[左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)]分为不同分支病变,对其中 113 例患者实施 PCI。随访观察 PCI 成功再血管化组与同期未再血管化组(包括 PCI 未成功及未行 PCI)患者的中远期预后,包括生存率、主要不良心脏事件(MACE)、左心室功能;比较不同分支 CTO 病变再血管化后中远期效果的差异,并分析影响预后的临床因素。**结果** 113 例行 PCI 的 CTO 患者中 81 例成功再血管化(其中 RCA 病变 30 例,LAD 病变 32 例,LCX 病变 5 例,两支及多支病变 14 例)。在随访期内[(26.7±20.7)月],成功再血管化组总的累积无事件生存率显著高于未再血管化组(70.4%比 58.5%, $P=0.042$),不良事件总发生率显著低于未再血管化组(24.7%比 56.1%, $P=0.021$)。全部 CTO 病例成功再血管化后总的左心室射血分数(EF)增加值[(3.1±1.4)%]与未再血管化组[(0.3±1.2)%]比较,差异有统计学意义($P=0.038$)。RCA 病变、LAD 病变、两支及多支病变成功再血管化组不良事件发生率明显低于未再血管化组(P 分别为 0.002、0.017、0.013),LCX 病变患者两组间差异无统计学意义($P=0.408$)。RCA 病变、LAD 病变成功再血管化组 ΔEF [分别为(3.6±1.7)%、(4.1±1.8)%](P 分别为 0.045、0.038)、左心房内径变化值(ΔLAD , P 分别为 0.031、0.035)、左心室舒张期末内径变化值($\Delta LVEDD$, P 分别为 0.012、0.024)、左心室收缩期末内径变化值($\Delta LVESD$, P 分别为 0.018、0.031)及右心房内径变化值(ΔRAD , P 分别为 0.037、0.028),与未再血管化组相比差异有统计学意义,而 LCX 病变、两支及多支病变成功再血管化组 ΔEF [分别为(0.6±0.3)%、(0.8±0.3)%](P 分别为 0.115、0.475)、 ΔLAD (P 分别为 0.315、0.236)、 $\Delta LVEDD$ (P 分别为 0.287、0.381)、 $\Delta LVESD$ (P 分别为 0.348、0.341)及 ΔRAD (P 分别为 0.126、0.256),与未再血管化组相比差异无统计学意义。Cox 比例风险回归分析显示,影响 CTO 患者 PCI 再血管化后中远期生存预后的因素包括:糖尿病史(95%CI:1.253~8.449, $P=0.015$)、血清总胆红素(95%CI:0.874~0.996, $P=0.038$)、血尿酸水平(95%CI:1.001~1.007, $P=0.006$)和 J-CTO 评分(95%CI:1.135~5.325, $P=0.012$)。**结论** 冠状动脉 CTO 病变行 PCI 成功再血管化可提高患者中远期总的累积无事件生存率,但不同分支 CTO 病变再血管化后再发心绞痛、心力衰竭、MACE 事件、全因死亡发生率及左心室 EF 的改善存在差异;糖尿病史、CTO 评分偏高可显著增加 CTO 患者的中远期死亡风险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of middle and long term effects after PCI revascularization in patients with chronic total occlusion of different branches of coronary artery

SHI Xiaofeng, WANG Zhaojun, YAN Jinchuan, SHEN Junfei, SHAO Hairui

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] chronic total occlusion; PCI; target vessels; major adverse cardiac events; survival analysis

[ABSTRACT] **Aim** To compare the middle and long term prognosis and analyze the influencing factors of chronic total occlusion (CTO) in different branches of coronary artery after percutaneous coronary intervention (PCI) revascularization. **Methods** A total of 122 patients with CTO confirmed by selective coronary angiography were divided into differ-

[收稿日期] 2018-07-26

[修回日期] 2018-10-11

[基金项目] 镇江市重点(医卫)项目(SH2015029)

[作者简介] 时小凤,硕士研究生,E-mail 为 shixiaofeng1992@126.com。通信作者王昭军,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 doctorwang1965@163.com。

ent branches of lesions according to the lesion location of CTO (left anterior descending artery (LAD), left circumflex artery (LCX), and right coronary artery (RCA)). 113 of them were tried to implement PCI, and the prognosis (survival rate, major adverse cardiac events, left ventricular function) of those with successful PCI and non-revascularization (including unsuccessful PCI and non-PCI) were observed through following up. The middle and long term effects of different branches of CTO after revascularization were compared, and the clinical factors that affect the prognosis were analyzed. **Results** Among the 113 CTO patients who underwent PCI, 81 cases were successfully revascularized (including 30 cases of RCA, 32 cases of LAD, 5 cases of LCX and 14 cases of two or more branches lesions). The cumulative event-free survival rate in the successful PCI revascularization group was significantly higher than that in the non-revascularization group (70.4% vs 58.5%, $P=0.042$) during the mean follow-up of (26.7±20.7) months, and the total incidence of adverse events was significantly lower than that in the non-revascularization group (24.7% vs 56.1%, $P=0.021$). In RCA group, LAD group and two or more CTO lesions group, the incidence of recurrent angina pectoris, heart failure, MACE and all-cause death in those successfully treated with revascularization were significantly lower than that of non-revascularization group (P value of these groups was 0.002, 0.017, 0.013, respectively). There was no significant difference in LCX group ($P=0.408$). The total increased left ventricular EF ((3.1±1.4)%) after successful PCI in all patients with CTO was significantly higher than that in the non-revascularization group ((0.3±1.2)%, $P=0.038$). The Δ EF ((3.6±1.7)%, (4.1±1.8)%, P value = 0.045, 0.038), Δ LAD (P value = 0.031, 0.035), Δ LVEDD (P value = 0.012, 0.024), Δ LVESD (P value = 0.018, 0.031) and Δ RAD (P value = 0.037, 0.028) after successful revascularization in the RCA group and LAD group was significantly different compared with the same group of patients without revascularization. There was no significant difference about Δ EF (P value = 0.115, 0.475), Δ LAD (P value = 0.315, 0.236), Δ LVEDD (P value = 0.287, 0.381), Δ LVESD (P value = 0.348, 0.341), Δ RAD (P value = 0.126, 0.256) in LCX group and two or more branches group after successful PCI revascularization. Cox proportional risk regression analysis showed that the prognostic factors of CTO patients after PCI revascularization included diabetes history (95%CI: 1.253~8.449, $P=0.015$), serum total bilirubin (95%CI: 0.874~0.996, $P=0.038$), serum uric acid levels (95%CI: 1.001~1.007, $P=0.006$) and J-CTO scores (95%CI: 1.135~5.325, $P=0.012$). **Conclusions** Successful PCI revascularization of coronary CTO lesions can improve the overall cumulative event-free survival rate in the middle and long term. However, there are differences in the incidence of recurrent angina pectoris, heart failure, MACE, all-cause death and the improvement of left ventricular EF in different branches of CTO lesions. Diabetes history and higher J-CTO scores increases the risk of middle and long term death in CTO patients.

冠状动脉慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)是冠状动脉粥样硬化病理改变的终末阶段,在经冠状动脉造影证实患有冠心病(coronary heart disease, CHD)的患者人群中约占20%,并随年龄的增长而增加^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已广泛用于CHD中A、B、C类型病变的治疗,但目前对于开通CTO病变的意义仍存在争议。多项研究^[2-5]结果表明,PCI能有效地缓解CHD的心绞痛症状,降低死亡率及终点事件。成功的PCI再血管化治疗有助于改善CTO患者的远期预后,降低主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率,改善左心功能。然而,最近公布的两项大型临床研究^[6-7]结果均未能显示PCI治疗能降低MACE的发生率。另一方面,冠状动脉不同血管,包括左主干(left main coronary artery, LM)、左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)、左回旋支(left circumflex coronary artery, LCX)及右冠状动脉

(right coronary artery, RCA)的解剖特点、供血区域和范围不同,因此,不同分支CTO病变再血管化后临床意义可能不同。然而,目前对于冠状动脉不同分支CTO病变再血管化的预后是否存在差异尚不明确。为此,本研究将通过随访观察,探讨冠状动脉不同分支CTO病变行PCI再血管化后的中远期效果及其差异,并分析影响预后的临床因素。

1 资料和方法

1.1 病例选择及分组

选择2012年1月至2017年12月在江苏大学附属医院心内科行选择性冠状动脉造影确诊为CTO的住院患者122例,根据冠状动脉CTO病变发生的不同部位,分为LAD病变组、LCX病变组、RCA病变组、两支及多支病变组。

1.2 入选标准

年龄≥18岁且<75岁;签署书面知情同意书,

愿意接受 PCI 及随访;冠状动脉造影确诊为正向心肌梗死溶栓治疗试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流 0 级或存在同侧桥侧枝或同侧侧枝血管;可接受两联抗血小板治疗者。

1.3 排除标准

对抗血小板药物过敏;急性心肌梗死需行紧急介入治疗;近 3 个月内发生过危及生命的恶性心律失常;有出血性倾向的患者如血液系统疾病、消化道活动性溃疡或上消化道出血病史 < 4 周;病历资料不全;不能配合诊断和治疗;严重的肝肾功能不全;合并有恶性肿瘤等预期寿命不超过 1 年。所有患者术前均签署知情同意书。

1.4 临床资料的收集

收集上述 122 例 CTO 患者的临床资料,包括:年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史(大于 200 年支)、冠心病家族史、有无恶性心律失常、血细胞分类计数、血浆纤维蛋白原、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、尿酸(uric acid, UA)、总胆红素(total bilirubin, TB)。超声心动图检查包括左心房内径(left atrium diameter, LAD)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、右心房内径(right atrium diameter, RAD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。J-CTO 评分按照 J-CTO 评分标准进行,J-CTO 评分由 5 个独立血管造影性参数(每 1 个记作 1 分)组成,包括既往尝试开通失败、造影可见严重钙化、闭塞节段成角 $\geq 45^\circ$ 、钝头样闭塞残端以及闭塞段长度 > 20 mm。

1.5 对冠状动脉不同分支 CTO 病变的再血管化治疗

由具有冠心病介入资质和丰富 PCI 经验的介入医师,采用正向导丝或逆向导丝技术对其中 113 例 CTO 病变患者行 PCI 术。记录 CTO 病变部位、有无并发症、是否成功再血管化等。

1.6 随访期间药物治疗

按照 2012 至 2015 年 ACC/AHA 冠心病防治指

南,PCI 术后对于无高出血风险和阿司匹林过敏者,阿司匹林口服 100~300 mg/d;如无明确出血倾向,氯吡格雷 75 mg/d 至少服用至术后 1 年,按指南使用 β 受体阻滞剂、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)等药物。

1.7 临床随访

随访 6 个月至 6 年,观察研究对象的生存状态、生存时间、全因死亡、心力衰竭、脑卒中及 MACE(包括心源性死亡、非致死性心肌梗死及靶血管再次血运重建);比较冠状动脉不同分支 CTO 病变行 PCI 成功再血管化后中远期预后及左心室功能的差异,并分析影响预后的临床因素。

1.8 统计学处理方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比(%)表示。两组连续数值变量的比较采用 *t* 检验,多组连续数值变量的比较采用方差分析,计数资料频率的比较采用 χ^2 检验。应用 Kaplan-Meier 方法计算生存曲线,Cox 回归评估各危险因素与临床不良事件之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料的比较

122 例 CTO 病变患者中,RCA 病变 51 例(41.8%),LAD 病变 44 例(36.1%),LCX 病变 8 例(6.6%),两支及多支病变 19 例(15.6%)。对其中 113 例行 PCI 治疗,有 81 例患者成功再血管化,32 例行 PCI 未成功,另 9 例患者未行 PCI。 χ^2 检验、方差分析及独立样本 *t* 检验显示,成功行 PCI 再血管化组与未再血管化组(包括未行 PCI 及 PCI 未成功病例)临床基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。成功行 PCI 再血管化治疗的不同分支病变组临床基线资料差异亦无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

2.2 冠状动脉不同分支 CTO 病变 PCI 结果

113 例行 PCI 治疗的 CTO 患者中,有 81 例患者成功再血管化(正向导丝开通 73 例,逆向成功 8 例),总成功率 71.7%。PCI 手术相关并发症发生率 5.3%(其中 1 例发生心包积液,1 例发生侧枝血管破裂导致造影剂外漏,4 例发生血管夹层),无 1 例发生院内死亡。冠状动脉不同分支 CTO 病变组 PCI 情况见表 3。

2.3 中远期临床事件及心功能比较

对所有 CTO 病例随访观察平均 27(26.7±20.7) 月, 81 例 PCI 成功再血管化患者总的累积无事件生存率显著高于未再血管化组(70.4% 比 58.5%, Breslow 检验 $P=0.042$), 不良事件总发生率显著低于未再血管化组(24.7% 比 56.1%, Breslow 检验 $P=0.021$), 差异具有统计学意义。对不同分支 CTO 病变分析显示, RCA 病变成功再血管化组有 7 例(23.3%) 发生不良事件, 不良事件发生率显著低于未再血管化组[61.9% (13/21), $P=0.002$]; 在 LAD 组, 成功再血管化组不良事件发生率[21.9% (7/32)] 显著低于未再血管化组[50.0% (6/12), $P=0.017$]; LCX 组中成功再血管化组不良事件发生率[20.0% (1/5)] 与未再血管化组[0.0% (0/3)] 相比差异无统计学意义($P=0.408$); 两支及多支病变组中成功再血管化组不良事件发生率[35.7% (5/14)] 显著低于未再血管化组[80.0% (4/5), $P=0.013$; 表 4]。

RCA 及 LAD 病变患者成功再血管化组与未再血管化组相比, 左心功能变化值 ΔEF 、 ΔLAD 、 $\Delta LVEDD$ 、 $\Delta LVESD$ 及 ΔRAD 差异均有统计学意义; 而 LCX 和两支及多支病变患者成功再血管化组与未再血管化组左心功能变化值差异无统计学意义(表 4)。全部 CTO 病例成功行 PCI 再血管化后总的 ΔEF 值[(3.1±1.4)%], 与未再血管化组[(0.3±1.2)%] 比较, 差异有统计学意义($P=0.038$)。

表 1. 成功再血管化组与未再血管化组临床基线资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data between revascularization group and non-revascularization group

临床资料	成功再血管化组 (n=81)	未再血管化组 (n=41)	P
年龄(岁)	67.8±10.6	68.3±10.4	0.805
男性[例(%)]	69(85.2)	34(82.9)	0.745
高血压[例(%)]	51(63.0)	26(63.4)	0.248
糖尿病[例(%)]	17(21.0)	13(41.7)	0.194
吸烟史[例(%)]	36(44.4)	18(43.9)	0.955
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.4±2.9	7.2±2.8	0.885
中性粒细胞百分比(%)	66.0±11.1	67.5±11.8	0.479
血小板计数($\times 10^9/L$)	182.7±57.4	181.0±96.7	0.557
纤维蛋白原(g/L)	3.11±1.03	3.32±0.96	0.298
TG(mmol/L)	1.57±0.92	1.65±1.03	0.734
TC(mmol/L)	3.76±1.96	4.08±2.05	0.695
LDLC(mmol/L)	1.98±2.35	2.03±2.84	0.731
HDLC(mmol/L)	1.21±1.75	1.45±3.07	0.616
TB($\mu\text{mol/L}$)	12.4±5.4	11.3±5.3	0.285
SCr($\mu\text{mol/L}$)	83.3±33.5	87.2±34.2	0.543
BUN(mmol/L)	5.07±3.21	5.34±3.26	0.561
ALT(mmol/L)	26.1±21.1	28.8±22.3	0.431
AST(mmol/L)	31.2±18.5	32.4±18.9	0.342
UA($\mu\text{mol/L}$)	374.9±107.9	354.5±121.7	0.354
LAD(mm)	31.9±3.9	32.6±4.5	0.351
LVEDD(mm)	44.2±5.5	45.6±5.2	0.342
LVESD(mm)	26.2±5.2	26.7±4.9	0.833
RAD(mm)	41.8±5.1	40.9±4.7	0.769
LVEF(%)	60.8±12.7	58.0±10.8	0.271
BNP(ng/L)	45.6±13.8	48.8±14.5	0.548
J-CTO 评分	1.3±0.5	2.2±0.8	0.132

表 2. 成功行 PCI 不同分支病变组临床基线资料比较

Table 2. Comparison of clinical baseline data in patients with different branch lesions who underwent successful PCI

临床资料	RCA 病变组 (n=31)	LAD 病变组 (n=31)	LCX 病变组 (n=5)	两支及多支病变组 (n=14)	P
年龄(岁)	63.2±11.8	61.3±11.0	63.2±8.3	65.1±7.8	0.714
男性[例(%)]	26(83.9)	26(83.9)	5(100)	12(85.7)	0.812
高血压[例(%)]	22(71.0)	19(61.3)	3(60.0)	7(50.0)	0.590
糖尿病[例(%)]	6(19.4)	8(25.8)	2(40.0)	1(7.1)	0.363
吸烟史[例(%)]	14(45.2)	9(29.0)	3(60.0)	8(57.1)	0.117
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.8±2.7	6.9±3.4	8.8±2.5	7.2±2.5	0.507
中性粒细胞百分比(%)	67.1±11.5	63.2±11.2	72.1±10.8	67.7±9.5	0.290
血小板计数($\times 10^9/L$)	187.7±71.1	178.0±44.4	225.0±29.7	169.5±51.4	0.346
纤维蛋白原(g/L)	3.27±1.19	2.73±0.66	3.31±0.97	3.61±1.18	0.149
TG(mmol/L)	1.61±0.63	1.54±0.58	1.21±0.72	1.25±0.63	0.316
TC(mmol/L)	3.25±1.13	3.08±1.05	3.31±0.94	3.27±1.14	0.382
LDLC(mmol/L)	2.38±1.25	2.43±1.04	2.41±1.16	2.74±1.08	0.586
HDLC(mmol/L)	1.04±0.27	1.04±0.24	1.15±0.35	0.92±0.22	0.379

续表 2

临床资料	RCA 病变组 (n=31)	LAD 病变组 (n=31)	LCX 病变组 (n=5)	两支及多支病变组 (n=14)	P
TB(μmol/L)	12.4±4.4	12.8±5.4	10.6±12.7	12.0±4.8	0.888
SCr(μmol/L)	92.3±41.7	89.5±32.6	89.6±42.7	94.8±42.1	0.385
BUN(mmol/L)	5.01±2.21	5.12±2.03	5.29±2.45	5.38±2.18	0.561
ALT(mmol/L)	24.5±9.1	28.8±10.3	27.6±8.7	25.3±10.5	0.287
AST(mmol/L)	30.3±11.2	32.5±10.6	33.8±12.5	32.6±11.1	0.375
UA(μmol/L)	394.1±114.5	342.7±97.8	386.7±132.6	399.8±102.6	0.236
LAD(mm)	33.2±5.1	30.8±4.6	31.4±3.9	33.7±4.2	0.214
LVEDD(mm)	47.3±6.5	45.7±5.4	43.2±6.1	47.6±5.7	0.275
LVESD(mm)	27.4±5.2	26.1±4.5	25.2±4.8	27.8±5.3	0.436
RAD(mm)	42.3±4.5	39.8±4.7	38.5±5.1	43.1±4.9	0.381
LVEF(%)	55.8±12.8	59.1±10.5	59.2±14.8	57.0±12.6	0.740
BNP(ng/L)	50.2±10.5	48.3±11.3	47.6±10.8	53.1±12.3	0.282
J-CTO 评分	1.2±0.3	0.6±0.4	0.8±0.3	1.5±0.3	0.026

表 3. 冠状动脉不同分支病变组 PCI 再血管化情况比较

Table 3. Comparison of PCI revascularization of CTO lesions in different branches of coronary artery

分 组	n	成功再血管化 [例(%)]	未成功 [例(%)]	造影剂外渗 (例)	心包积液 (例)	血管夹层 (例)
RCA 病变组	51	30(58.8)	17(33.3)	0	0	1
LAD 组病变	44	32(72.7)	9(20.5)	1	1	3
LCX 病变组	8	5(62.5)	1(12.5)	0	0	0
两支及多支病变组	19	14(73.7)	5(26.3)	0	0	0
P 值		0.670	0.809	0.618	0.618	0.402

表 4. 不同分支组临床事件及左心功能比较

Table 4. Comparison of clinical events and left ventricular function in different branch groups

观察项目	RCA 病变组(n=51)		LAD 病变组(n=44)		LCX 病变组(n=8)		两支及多支病变组 (n=19)	
	成功再 血管化组 (n=31)	未再 血管化组 (n=20)	成功再 血管化组 (n=31)	未再 血管化组 (n=13)	成功再 血管化组 (n=5)	未再 血管化组 (n=3)	成功再 血管化组 (n=14)	未再 血管化组 (n=5)
不良事件[例(%)]	7(22.6) ^a	13(65.0)	7(22.6) ^a	6(46.2)	1(20.0)	0(0.0)	5(35.7) ^a	4(80.0)
脑卒中[例(%)]	4(12.9)	7(35.0)	4(12.9)	2(15.4)	1(20.0)	0(0.0)	2(14.3)	2(40.0)
心力衰竭[例(%)]	0(0.0) ^a	2(10.0)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)
MACE[例(%)]	1(3.2)	3(15.0)	2(6.5)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
全因死亡[例(%)]	2(6.5)	1(5.0)	1(3.2)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	1(20.0)
ΔEF(%)	3.6±1.7 ^a	-1.5±0.8	4.1±1.8 ^a	1.6±0.4	0.6±0.3	-1.7±1.3	0.8±0.3	-1.2±1.6
ΔLAD(mm)	0.2±0.6 ^a	0.8±1.2	0.2±0.5 ^a	0.7±1.3	0.5±0.3	0.7±0.5	0.5±0.6	0.8±0.9
ΔLVEDD(mm)	-0.3±0.5 ^a	0.6±0.3	-0.4±0.8 ^a	0.5±1.0	0.5±0.4	0.9±0.7	0.5±0.3	0.7±0.5
ΔLVESD(mm)	-0.5±0.3 ^a	0.2±0.8	-0.8±1.2 ^a	0.3±0.9	0.6±0.3	0.9±0.6	0.9±1.0	0.8±0.9
ΔRAD(mm)	0.3±0.5 ^a	1.0±1.2	0.1±0.7 ^a	1.2±0.8	-0.2±0.5	0.1±0.6	-0.1±0.5	0.2±0.5

a 为 P<0.05, 与同一病变未再血管化组比较。

2.4 冠状动脉不同分支 CTO 病变行 PCI 再血管化后生存曲线的比较

81 例成功行 PCI 再血管化组总的生存率明显高于未再血管化组, 差异有统计学意义 ($P=0.042$, 图 1)。对冠状动脉不同分支 CTO 病变成功行 PCI 再血管化组与未再血管化组生存曲线进行比较, 发现 RCA 病变组、LAD 病变组、两支及多支病变组差异均有统计学意义 (P 值分别为 0.025、0.007 和 0.012), LCX 组差异无统计学意义 ($P=0.617$, 图 2)。冠状动脉不同分支 CTO 病变成功行 PCI 治疗后的生存率从高至低依次为 LCX 病变组、LAD 病变组、RCA 病变组、两支及多支病变组, 差异有统计学意义 ($P=0.026$, 图 3)。

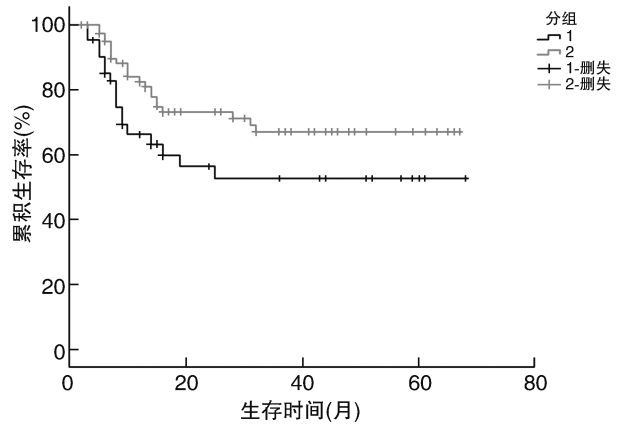


图 1. 成功再血管化组与未再血管化组的生存曲线 1 为未再血管化组, 2 为成功再血管化组。

Figure 1. Survival curves of successful revascularization group and non revascularization group

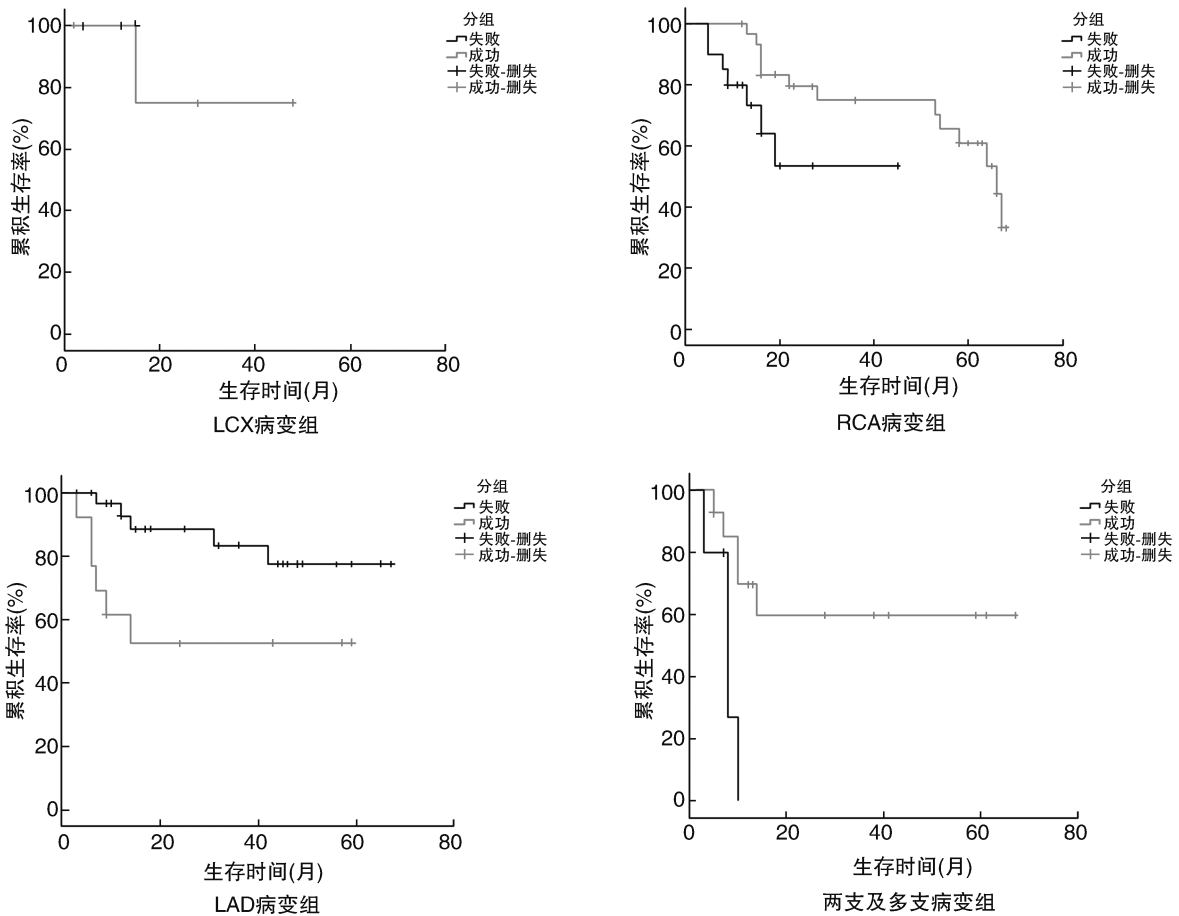


图 2. 冠状动脉不同分支病变患者成功再血管化与未再血管化生存曲线

Figure 2. Survival curves of successful revascularization group and non revascularization group coronary artery in different branch lesion patients

2.5 影响各组生存过程的析因分析

对冠状动脉不同分支 CTO 病变的生存过程进行 Cox 回归分析显示, 在所述临床观察指标中, 糖尿

病史、血清总胆红素水平、血尿酸水平、J-CTO 评分为冠状动脉 CTO 病变行再血管化术后患者生存的独立影响因素, 其中糖尿病史、血尿酸水平和 J-CTO

评分的回归系数为正值,总胆红素水平的回归系数为负值,提示糖尿病史、血尿酸水平及 J-CTO 评分偏高,胆红素水平偏低为死亡相关危险因素,由多因素 Cox 回归分析结果,得出风险函数表达式: $h(t) = h_0(t) \exp(1.18 \times \text{糖尿病史} - 0.069 \times \text{总胆红素} + 0.004 \times \text{血尿酸} + 1.23 \times \text{J-CTO 评分})$ 。既往糖尿病史、血尿酸、J-CTO 评分取值越大,总胆红素取值越小,则风险函数 $h(t)$ 越大,预后越差。其中总胆红素和血尿酸回归系数小,相对危险度约等于 1,对风险影响较小;既往有糖尿病史、J-CTO 评分偏高的患者死亡风险分别增加 2.254、1.875 倍(表 5)。

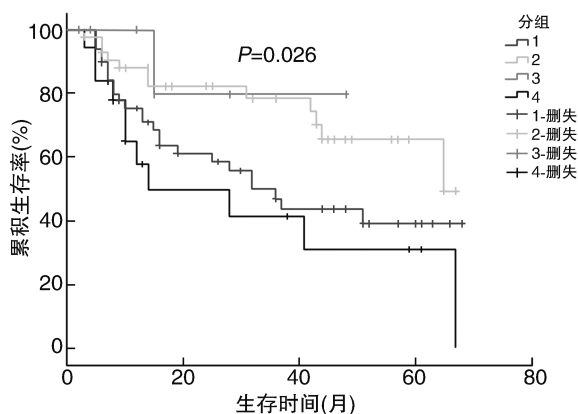


图 3. 冠状动脉不同分支 CTO 病变成功行 PCI 治疗后的生存曲线 1 为 RCA 病变组,2 为 LAD 病变组,3 为 LCX 病变组,4 为两支及多支病变组。无事件生存率从高至低依次为 LCX 病变组、LAD 病变组、RCA 病变组和两支及多支病变组。

Figure 3. Survival curve of CTO lesions in different branches of coronary artery after successful PCI

表 5. 多因素 Cox 回归分析

Table 5. Multivariate Cox regression analysis

影响因素	B	SE	Wald	P	RR	95%CI
糖尿病史	1.180	0.487	5.872	0.015	3.254	1.253~8.449
血总胆红素	-0.069	0.033	4.313	0.038	0.933	0.874~0.996
血尿酸	0.004	0.001	7.689	0.006	1.004	1.001~1.007
J-CTO 评分	1.230	0.458	5.965	0.012	2.875	1.135~5.325

3 讨论

冠状动脉 CTO 病变是指正向 TIMI 血流 0 级且闭塞时间不少于 3 个月的冠状动脉阻塞性病变,如果存在同侧桥侧枝或同侧侧枝血管,尽管闭塞远端血管 TIMI 血流 >0 级仍视为 CTO 病变^[8]。CTO 病变局部的病理改变主要包括:炎性细胞浸润、钙盐沉积、纤维帽形成、侧支微血管形成。其中侧支循

环具有防止心肌坏死的功能,可以维持对闭塞远端区域低水平的代谢供应,以保持心肌一定的收缩能力^[9],但其作用有限。对 CTO 病变进行 PCI 再血管化治疗的意义被多数学者所认同。目前 PCI 常用技术包括正向开通技术、逆向开通技术、Hybrid 策略等,随着现代器械及技术的进步^[10-11],全球很多中心 CTO-PCI 的成功率已经超过 80%,部分中心可达到 90%左右。然而,与非 CTO 病变相比,CTO 介入治疗更为复杂,需要更多的造影剂,耗时长,并发症发生率更高,手术成功率难以保证,被称为冠状动脉介入领域“最后的堡垒”^[12-13]。

至今对于开通 CTO 病变的意义仍存在争议。国内外多项临床研究^[2-5]结果提示:成功的 PCI 再血管化治疗有助于改善 CTO 患者的远期预后,降低 MACE 事件的发生率,改善心功能,然而,DECISION-CTO 研究、COURAGE^[6] 和 Occluded Artery Trial (OAT)^[7] 试验的结果均未能显示 PCI 治疗能降低 MACE 的发生率。国内耿雨等^[14]发现择期介入开通 CTO 病变非梗死相关血管可以增加接受急诊 PCI 的 STEMI 患者术后 1 个月的射血分数,减少患者 1 年的 MACE 事件,改善患者的临床预后。赵生文等人^[15]研究发现,闭塞 2 至 12 周行 PCI 可有效缩短冠状动脉 CTO 患者手术时间,减少造影剂用量,降低特殊技术使用率,提高 PCI 成功率,但可能增加 MACE 发生风险。本研究随访平均 27 个月的结果显示,冠状动脉 CTO 病变成功行 PCI 再血管化后整体生存率高于未行 PCI 及 PCI 未成功组,脑梗死、心力衰竭、MACE 及全因死亡等临床不良事件发生率低于未再血管化组,左心功能较未再血管化组好转,该结果支持多数研究者的观点,即对经过选择的冠状动脉 CTO 患者行 PCI 再血管化治疗可减少患者的临床不良事件,提高患者中远期生存率。

对于冠状动脉不同分支再血管化的效果,Claessen 等^[16]人的研究表明 LAD 及 LCX 血管 CTO 病变成功的 PCI 治疗可显著提高 CTO 患者的长期生存率,而 RCA 无明显变化,而 Mitomo 等^[17]人证实,LAD 及 RCA 分支 CTO 病变成功行 PCI 治疗后远期心源性死亡率明显降低。Angela 等^[18]人发现右冠状动脉 CTO 发生率高,并且是无保护左主干病变未接受 PCI 治疗患者死亡率的重要预测因子。本研究表明冠状动脉 RCA、LAD、两支及多支病变组行 PCI 再血管化治疗后中远期生存率及左心功能均得到改善,而 LCX 组行 PCI 治疗前后无明显变化。回旋支供血范围为左心室侧壁、侧后壁及左心房,其

支配心室的供血面积较小,日本多中心慢性全闭塞注册中心^[19]研究人员统计发现,左回旋支 CTO 病变往往成角、扭曲,侧枝循环少,导致冠状动脉穿孔的风险增加,手术成功率低,因而行 PCI 术后远期预后改善较其他分支组不明显,本研究尚需考虑与该分支组例数过少有关。此外,本研究冠状动脉不同分支组生存曲线结果显示,RCA 病变再血管化组生存率低于 LAD、LCX 单支病变治疗组,可能与冠状动脉左右血管及其分支的供血区域或范围等差异有关,提示左冠状动脉 CTO 病变的再血管化治疗意义更大。另一方面,RCA 手术并发症发生率及联合终点事件发生率也高于 LAD、LCX 单支病变组,考虑与右冠状动脉解剖因素有关,例如 RCA 起源于右主动脉根段^[20],呈“C”形沿右心室和左心室的表面下行到达心脏底部,起始段和终末段往往迂曲、成角,另外 RCA 起源低于左冠状动脉(LCA),这使得右冠状动脉指引导管的支撑作用减弱,这些都使得 PCI 操作更加困难。

关于冠状动脉 CTO 病变行 PCI 再血管化治疗后影响预后的因素,目前尚未见有关文献报道。本研究对 122 例 CTO 患者所观察的临床资料进行 Cox 比例风险回归分析显示,糖尿病史、血尿酸、血胆红素水平、J-CTO 评分为冠状动脉 CTO 病变行再血管化术后患者中远期生存的独立影响因素,其中糖尿病史、J-CTO 评分偏高、血尿酸水平偏高、胆红素水平偏低为死亡危险因素,但总胆红素和血尿酸回归系数小,相对危险度约等于 1,对风险影响较小,既往有糖尿病史的患者发生临床不良事件的风险度达 3 以上,说明血糖水平影响患者生存预后。糖尿病患者胰岛素抵抗或缺乏所致的代谢性障碍和神经体液系统障碍通过协同作用导致微血管病变^[21],而微血管损伤中的氧化应激、PK 激活、NF- κ B 水平升高进一步改变心肌结构和功能,从而导致糖尿病心肌病的发生。故本研究认为,糖尿病影响 CTO 患者的生存预后,与 CTO 病变开通主要血管后不能改善心肌水平的血供有关。

J-CTO 评分^[19]最初由 Morino 等提出,用于预测导丝 30 min 内成功通过 CTO 的可能性,后来被用作预测 CTO 病变 PCI 成功率,其由 5 个独立血管造影性参数(每 1 个记作 1 分)组成,包括既往尝试开通失败、造影可见严重钙化、闭塞节段成角 $\geq 45^\circ$ 、钝头样闭塞残端以及闭塞段长度 >20 mm,根据评分结果将 CTO 病变分为容易(0 分)、中等难度(1 分)、困难(2 分)和非常困难(≥ 3 分),我们的研究发现,J-CTO 评分偏高的患者发生临床不良事件的

风险度为 2.875,说明偏高的 J-CTO 评分是 CTO 患者长期不良预后的独立危险因素,J-CTO 评分高,往往提示病程长,病变严重,手术并发症较多,影响心肌范围较大,陈旧性死亡心肌可引起心室重构,从而导致心室壁局限性收缩功能减退或整个左心室收缩功能不全,因此导致中远期临床不良事件发生率增加,预后不佳。

本研究不足之处:因随访时间限制,导致存在部分删失数据;本研究为单中心研究,样本例数较少,可能会影响结果和结论;存在回顾性观察性研究固有的选择偏倚。

总之,本研究结果表明,冠状动脉 CTO 病变行 PCI 成功再血管化可提高患者中远期总的累积无事件生存率,但不同分支 CTO 病变再血管化后临床不良事件的发生率及左心室 EF 的改善存在差异;糖尿病史是 CTO 患者再血管化后中远期死亡风险增加的重要因素。若要进一步明确冠状动脉不同分支 CTO 病变再血管化后的远期效果和预后,需要进行多中心、大样本、更长时间的随机对照临床研究。

[参考文献]

- [1] 中国冠状动脉慢性闭塞病变介入治疗俱乐部. 中国冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗推荐路径[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(03): 121-128.
- [2] 葛雷, 马健英, 秦晴, 等. 中国冠状动脉慢性闭塞病变介入治疗现状初步调查[J]. 上海医学, 2009, 32(12): 1049-1052.
- [3] 韩雅玲, 张剑, 荆全民, 等. 慢性完全闭塞冠状动脉病变 1148 例患者的介入治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(4): 299-302.
- [4] Jones DA, Weerackody R, Rathod K, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5: 380-388.
- [5] Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4: 952-961.
- [6] Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy[J]. Circulation, 2008, 117(10): 1283-1291.
- [7] Freixa X, Džavík V, Forman SA, et al. Long-term outcomes after a strategy of percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery with drug-eluting stents or bare metal stents vs medical therapy alone in the Occluded Artery Trial

- (OAT) [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(6): 1011-1018.
- [8] Sianos G, Werner GS, Galassi AR, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club [J]. *Euro Intervention*, 2012, 8: 139-145.
- [9] Werner GS. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(1): 57-64.
- [10] 葛均波, 葛雷, 钱菊英, 等. 螺旋穿透微导管(Tornus)在冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗中的应用 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2006, 14(6): 343-345.
- [11] Christopoulos G, Menon RV, Karpaliotis D, et al. Application of the "hybrid approach" to chronic total occlusions in patients with previous coronary artery bypass graft surgery (from a Contemporary Multicenter US registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(12): 1990-1994.
- [12] Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(2): 245-253.
- [13] 谷天祥, 喻磊, 师恩, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞的外科治疗 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(6): 483-486.
- [14] 耿雨, 周玉杰, 刘宇扬, 等. 急性 ST 段抬高心肌梗死患者非梗死相关血管慢性闭塞病变开通对临床预后的影响 [J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(7): 505-509.
- [15] 赵生文, 王如胜, 芦军. 不同时机经皮冠状动脉介入治疗对冠状动脉慢性完全闭塞病变患者影响的对比研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 26(3): 58-64.
- [16] Claessen BE, Dangas GD, Godino C, et al. Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1): 76-82.
- [17] Mitomo S, Naganuma T, Jabbour RJ, et al. Impact of target vessel on long-term cardiac mortality after successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: insights from a Japanese multicenter registry [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245: 77-82.
- [18] AngelaMigliorini, Renato Valenti, Guido Parodi, et al. The impact of right coronary artery chronic total occlusion on clinical outcome of patients undergoing percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(2): 125-130.
- [19] Farshad Forouzandeh, Jon Suh, Eric Stahl, et al. Performance of J-CTO and PROGRESS CTO scores in predicting angiographic success and long-term outcomes of percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1): 14-20.
- [20] Anlin Lv, Ling Tao, Feng Cao, et al. The key features of percutaneous coronary intervention with chronic total obstruction lesion of right coronary artery [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2014, 8(1): 22-27.
- [21] 颜贵英, 胡松, 毛拥军. 糖尿病心肌病中微血管病变的研究进展 [J]. *中国循环杂志* 2015, 30(5): 505-507. (此文编辑 许雪梅)