

• 论著-临床研究 •
介入治疗冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环的
预测因素和预后意义 *于子翔¹ 董佳佳¹ 赵龙¹ 杨毅宁¹ 李晓梅¹ 迪拉热·阿迪¹ 丁欣¹ 马依彤¹

[摘要] 目的:在冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)中,侧支循环的相关预测因素及侧支循环对患者的预后影响目前尚不清楚。本研究试图通过相关预测因素进一步推断冠状动脉侧支循环的成熟度,同时进一步探讨侧支循环对于患者预后的影响。**方法:**纳入2016年10月—2019年12月在新疆医科大学第一附属医院心脏中心接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的CTO患者,根据Rentrop分级标准对患者的侧支循环情况进行评估,分为侧支循环良好组(Rentrop 2~3级,168例)和侧支循环不良组(Rentrop 0~1级,135例)。比较两组患者的临床资料,采用多因素logistic回归分析影响CTO患者冠状动脉侧支循环形成的因素,采用Kaplan-Meier生存曲线分析及多因素Cox回归分析探讨侧支循环良好组和不良组主要不良心脑血管事件(MACCE)的发生率是否有差异。**结果:**侧支循环不良组与良好组临床资料差异无统计学意义;侧支循环不良组中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞百分比均高于侧支循环良好组(均P<0.05)。多因素logistic回归分析显示,影响侧支循环形成的独立危险因素包括NLR(OR:0.434,95%CI:0.310~0.607;P<0.001)与Gensini评分(OR:0.992,95%CI:0.895~0.998;P<0.012)。随访15(10~33)个月,侧支循环良好组与不良组MACCE差异无统计学意义(14.1%:13.7%,P=0.928)。**结论:**在CTO患者中,NLR升高是侧支循环不良的独立危险因素。侧支循环成熟度对于CTO患者的预后无显著影响。

[关键词] 冠状动脉慢性完全闭塞病变;侧支循环;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.005

[中图分类号] R543.3 [文献标志码] A

Predictors and prognostic significance of good collateral circulation in patients with coronary chronic total occlusion

YU Zixiang DONG Jiajia ZHAO Long YANG Yining LI Xiaomei
Dilare · Adi DING Xin MA Yitong

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

Corresponding author: MA Yitong, E-mail: myt-xj@163.com

Abstract Objective: In patients with chronic total occlusion (CTO), the predictors of coronary collateral circulation (CCC) and its effect on prognosis are still unclear. This study attempts to infer the maturity of CCC through related predictors and explore the impact of CCC on the prognosis. **Methods:** Patients with CTO who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in the heart center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from October 2016 to December 2019 were included. The Rentrop grade system was utilized to clarify the collateral vessels and all patients were divided into a good-CCC group (Rentrop 2—3, n=168) and poor-CCC group (Rentrop 0—1, n=135). The clinical data between the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CCC. Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox regression were used to explore whether there was a difference in the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) between the good-CCC group and poor-CCC group. **Results:** There was no significant difference in clinical data between the poor-CCC group and the good-CCC group. The ra-

*基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(No:2020D04008)

¹新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病一科(乌鲁木齐,830054)

通信作者:马依彤,E-mail:myt-xj@163.com

- [32] Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, et al. Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial [J]. Eur Heart J, 2016, 37(41):3167-3174.
- [33] Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of Sacubitril-Valsartan

versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(1):43-54.

(收稿日期:2020-11-10)

tio of neutrophils to lymphocytes (NLR) and neutrophils in the poor-CCC group was higher than those in the good-CCC group (both $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NLR (OR: 0.434, 95% CI: 0.310—0.607; $P < 0.001$) and Gensini score (OR: 0.992, 95%CI: 0.895—0.998; $P < 0.012$) were independent predictors for CCC. All patients were followed up for 15 (10, 33) months, there was no significant difference in MACCE between the good-CCC group and the poor-CCC group (14.1% vs. 13.7%, $P = 0.928$).

Conclusion: In patients with CTO, increased NLR is an independent predictor for poor collateral circulation, and CCC maturity has no significant effect on the prognosis.

Key words chronic total occlusion; collateral circulation; prognosis

冠状动脉(冠脉)慢性完全闭塞病变(chronic total occlusion, CTO)是冠脉粥样硬化发展的终末阶段,其冠脉内斑块病变严重,最终导致冠脉血管完全闭塞,前向血流 TIMI 0 级,且闭塞时间至少 3 个月^[1-2]。根据目前的研究结果,在接受冠脉造影的冠心病患者中,有 15%~25% 的患者有 CTO 病变^[3-4]。而 CTO 的典型特征是存在侧支循环,90% 的病例有侧支循环^[5]。冠脉侧支循环是存在于冠脉血管之间的小交通支。生理情况下,这些侧支血管处于功能性关闭状态。而当主要冠脉血管发生严重狭窄或完全闭塞时,这些小交通支在缺氧、炎性因子等因素的刺激下逐渐开放,形成有功能意义的侧支循环^[6]。侧支循环的形成及建立使远端血管得到一定的血流供应,冠脉侧支循环开放得越充分,存活的心肌细胞就越多^[7]。本研究通过研究影响侧支循环形成的相关预测因素进一步推断侧支循环的成熟度,同时探讨侧支循环的成熟度对于患者远期预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入 2016 年 10 月—2019 年 12 月新疆医科大学第一附属医院心脏中心行冠脉造影的 CTO 患者。纳入标准:冠脉造影术证实至少存在 1 支冠脉血管发生完全闭塞病变。排除标准:①合并感染性疾病;②有血液系统、免疫系统疾病;③正在服用激素;④有心源性休克或心肺复苏史;⑤处在创伤应激状态;⑥介入过程出现穿孔、夹层等严重并发症;⑦合并重度瓣膜疾病;⑧合并 ST 段抬高型急性冠脉综合征(STEACS)。

1.2 冠脉侧支循环的评估及分组

由两位有心血管介入资质的医师独立分析入选患者的冠脉造影结果,再根据 Rentrop 分级进行评分。冠脉侧支循环按 Rentrop 分级分为:0 级:无;1 级:侧支血管充盈缓慢,显像模糊,造影剂充盈、排除时间明显延长,侧支血管直径<1 mm;2 级:介于 1 级与 3 级之间;3 级:侧支血管迅速充盈,显影清楚,造影剂充盈、排除时间接近正常,侧支血管直径>1 mm。根据 Rentrop 分级结果将患者分为侧支循环不良组(Rentrop 0~1 级),及侧支循环良好组(Rentrop 2~3 级)。

1.3 资料收集

一般资料:年龄、性别、当前吸烟、既往史[高血

压、糖尿病、心肌梗死、PCI、慢性肾功能衰竭(定义为肌酐清除率<60 mL/min)、脑卒中]。实验室资料:血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞百分比、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、纤维蛋白原、白蛋白、肌酐、尿酸、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。心脏彩超指标:左室射血分数(LVEF)。血管特征:CTO 病变血管的位置,利用 Gensini 评分系统对冠脉病变狭窄程度进行定量描述^[8],Gensini 评分越高表示病变狭窄程度越重。

1.4 随访及终点事件的定义

通过电话随访或调阅再入院电子病历进行随访。研究终点为主要不良心脑血管事件(MACCE),包括全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、靶血管重建、脑卒中。心源性死亡:除非可以明确的非心脏原因的死亡,否则均视为心源性死亡。心肌梗死:肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)或 T(cTnT)高于正常值上限,并伴有缺血性症状或心电图检查提示缺血。靶血管再次血运重建:通过经皮冠脉介入治疗(PCI)或冠脉旁路移植术(CABG)对目标血管进行重复血运重建。脑卒中:包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,并经神经科医生证实。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,使用 χ^2 检验。采用非参数检验 Mann-Whitney U 秩和检验对等级资料进行组间比较。采用多因素 logistic 回归分析侧支循环的独立危险因素。累积事件发生率用 Kaplan-Meier 曲线表示,组间差异比较采用 log-rank 检验。两组终点事件的风险比采用 Cox 比例风险模型来评估。 $P \leq 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入 303 例 CTO 患者,其中 Rentrop 0 级 12 例(4%),Rentrop 1 级 123 例(40%),Rentrop 2 级 96 例(32%),Rentrop 3 级 72 例(24%)。侧支循环不良组 135 例,侧支循环良好组 168 例。两组

在年龄、性别、当前吸烟、高血压史、糖尿病史、既往心肌梗死、既往 PCI、慢性肾功能衰竭、既往脑卒中方面均差异无统计学意义;侧支循环不良组中性粒细胞百分比、NLR 均高于侧支循环良好组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 冠脉造影特征比较

两组患者冠脉造影结果显示,冠脉病变部位及

支数差异无统计学意义,但侧支循环不良组患者 Gensini 评分明显高于侧支循环良好组患者($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 侧支循环形成的多因素 logistic 回归分析

将中性粒细胞、NLR、Gensini 评分纳入 logistic 回归分析,结果显示,NLR、Gensini 评分是侧支循环形成的独立危险因素。见表 3。

表 1 两组患者的基本资料

Table 1 General data

例(%) $,\bar{x} \pm s,M(P_{25},P_{75})$

项目	侧支循环不良组 (135 例)	侧支循环良好组 (168 例)	P 值
年龄/岁	59.53 \pm 11.63	60.74 \pm 11.48	0.364
性别			0.126
男	116(85.9)	133(79.2)	
女	19(14.1)	36(20.8)	
当前吸烟	24(17.8)	37(22.0)	0.360
高血压			0.467
1 级	3(2.2)	2(1.2)	
2 级	26(19.3)	25(14.9)	
3 级	52(38.5)	78(46.4)	
糖尿病	52(38.5)	55(32.7)	0.295
既往心肌梗死	53(39.3)	67(39.9)	0.912
既往 PCI	63(46.7)	77(45.8)	0.885
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	137.16 \pm 15.60	137.47 \pm 17.73	0.871
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	7.18(5.65,9.04)	6.88(5.76,7.81)	0.064
中性粒细胞百分比/%	64.6(58.90,72.60)	56.05(48.6,62.08)	<0.001
NLR	2.18(1.85,2.98)	1.92(1.45,2.39)	<0.001
血浆纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	3.30(2.86,3.76)	3.36(2.88,3.86)	0.569
白蛋白/(g·L ⁻¹)	40.70(37.35,43.23)	40.00(37.50,41.90)	0.196
血肌酐/(\mu mol·L ⁻¹)	73.68(62.00,83.60)	69.00(59.20,81.75)	0.084
血尿酸/(\mu mol·L ⁻¹)	340.79 \pm 101.06	329.93 \pm 94.95	0.337
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.50(1.12,2.09)	1.45(1.08,2.05)	0.411
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.24(2.71,4.23)	3.29(2.81,4.16)	0.598
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.05(1.54,2.78)	2.12(1.76,2.71)	0.350
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.96(0.79,1.11)	0.93(0.81,1.09)	0.725
LVEF/%	61.48(55.00,64.00)	61.00(56.00,63.00)	0.311

表 2 两组患者的病变血管特征比较

Table 2 Characteristics of diseased vessels

例(%) $,M(P_{25},P_{75})$

临床资料	侧支循环不良 组(135 例)	侧支循环良好 组(168 例)	P 值
CTO 血管的位置			
左前降支	56(41.5)	67(39.9)	0.778
左回旋支	40(29.6)	46(27.4)	0.666
右冠脉	56(41.5)	78(46.4)	0.389
中间支	2(1.5)	1(0.6)	0.439
多支 CTO 病变	19(14.2)	27(16.1)	0.649
Gensini 评分	96(72.0,122.0)	86(58.0,117.5)	0.022

2.4 预后分析

对 303 例资料完整的 CTO 患者随访 10~33 月,中位随访时间为 15 个月,侧支循环不良组 MACCE 发生 19 例(14.1%),侧支循环良好组 MACCE 发生 23 例(13.7%),两组差异无统计学意义。在 Cox 比例风险模型分析中,侧支循环不良组的 MACCE 发生率与侧支循环良好组的 MACCE 发生率差异无统计学意义(表 4)。两组 Kaplan-Meier 累积 MACCE 发生率差异无统计学意义($P = 0.928$,图 1)。

表 3 多因素 logistic 回归分析结果
Table 3 Multivariate logistic regression analysis

危险因素	回归系数	SE	Wald	OR	95%CI	P
NLR	-0.835	0.171	23.725	0.434	0.310~0.607	<0.001
Gensini 评分	-0.008	0.003	6.262	0.992	0.985~0.998	0.012

表 4 两组患者临床终点事件比较

Table 4 Clinical endpoint events

例(%)

终点事件	侧支循环不良组(135 例)	侧支循环良好组(168 例)	OR(95%CI)	P 值
MACCE	19(14.1)	23(13.7)	0.97(0.53~1.79)	0.928
心肌梗死	9(6.7)	11(6.5)	0.99(0.41~2.38)	0.977
靶血管重建	3(2.2)	2(1.2)	0.52(0.88~3.13)	0.476
脑卒中	1(0.7)	4(2.4)	3.23(0.36~28.93)	0.294
心源性死亡	7(5.2)	7(4.2)	0.79(0.28~2.25)	0.658
全因死亡	1(0.7)	0(0)	/	0.594

注:随访中个别患者发生了两次不同的终点事件,MACCE 以首次终点事件统计。

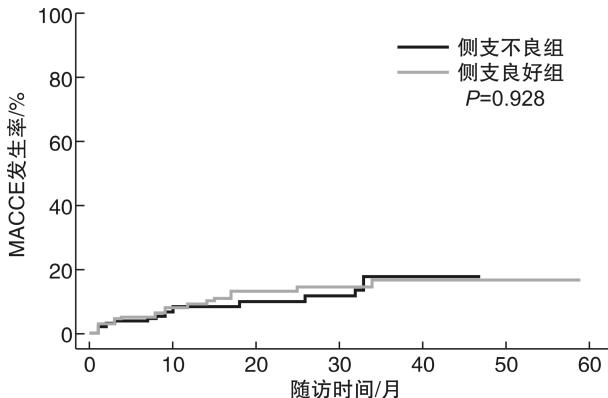


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curves

3 讨论

侧支循环的形成不仅能够减轻心肌缺血,防止心肌细胞的坏死,还能预防和延缓缺血性心脏病以及室壁瘤的形成,降低心肌细胞缺血再灌注后心肌超微结构的改变、心肌功能代谢紊乱,而且对顿抑心肌和冬眠心肌均具有复苏作用,抑制左心室重构^[9]。本研究通过对 CTO 患者的侧支循环情况进行分级,发现外周血的 NLR 水平和侧支循环形成有关。近年来 NLR 在预测冠脉病变程度方面受到广泛关注,无论是基础研究方面还是临床研究方面,都证实炎症反应与冠脉血管病变密切相关,当冠脉血管内皮损伤后,中性粒细胞及其他白细胞亚型会迅速在损伤处的血管内皮大量聚集沉积,发生细胞变形,分泌细胞因子、氧自由基、溶酶体酶以及凝血因子等启动炎症反应,发挥致炎作用^[10]。在以上的过程中,中性粒细胞可通过分泌大量氧自由基、酸性磷酸酶、过氧化物酶等,或通过促成血小板聚集因子、白三烯来使血管损伤更加严重^[11]。目

前关于白细胞亚类的研究较多,其中中性粒细胞在血栓形成及血管炎症中扮演重要角色,而淋巴细胞计数在炎症反应时降低,可能与应激或凋亡导致类固醇水平增加有关^[12]。而 NLR 作为一种新型的炎症标记物,相比单一的白细胞分类计数更能反映血管的炎症状态,而炎症反应则会影响侧支循环的生成^[13]。有研究发现高 NLR 值与内皮细胞功能紊乱有关^[14]。侧支循环的形成情况受到血管内皮细胞功能是否正常的影响。血管内皮在中性粒细胞与血管内皮细胞的相互作用下受到损伤;淋巴细胞尤其是 T 淋巴细胞减少引起其血管浸润量减少,导致内皮细胞血管内皮生长因子(VEGF)等释放量降低,从而抑制侧支循环的生成^[15]。在 CTO 患者中,高 NLR 水平可能代表冠脉炎症反应增强和内皮功能受损,从而与侧支循环形成不良相关。通过测量冠脉血中 NLR 水平可进一步验证推断。本研究发现侧支循环不良组 Gensini 评分较侧支循环良好组高,说明血管狭窄程度更重。Kalay^[16] 和 Tamhane^[17] 等的研究共同发现 NLR 与冠脉血管狭窄程度相关。NLR 越高代表炎症水平更高,能够反映冠脉病变严重程度,可能是中性粒细胞在内皮细胞受到损伤后黏附、聚集,参与损伤处的局部炎症反应有关。

既往认为侧支循环良好的患者不建议行有创性血管重建,因为有足够灌注来预防缺血。侧支循环的建立可以减少心肌缺血和坏死范围,但是侧支血管提供的血液不能完全满足负荷状态下心肌代谢的需求。目前越来越多的证据表明,CTO 病变即使存在丰富的侧支循环,其为 CTO 远端心肌提供的逆向血流仅为该支血管开通时前向血流的 40% 左右(相当于该支冠脉存在约 90% 狹窄)^[18]。因此,既往多个关于 CTO 病变患者血运重建策略

的研究认为,伴有良好侧支循环的 CTO 患者,开通 CTO 病变能获得更佳的冠脉供血,有助于改善患者的临床预后^[19-21]。新近的 EUROCTO 随机对照研究比较了 CTO-PCI 治疗与药物保守治疗的远期预后,随访 12 个月发现,CTO-PCI 治疗组心绞痛发作次数明显减少,生活质量得到显著改善^[22]。在长期的随访中,发现侧支循环良好的患者与侧支循环不良的患者在心源性死亡发生率方面没有差异,同样,在 MACCE 的发生率方面依旧没有差异。本研究认为,虽然丰富的侧支循环可以减低心肌缺血,但与侧支循环较差的患者相比似乎没有提供生存优势。因此本研究认为,侧支循环发育是否丰富不应作为单纯药物治疗的指标,而应根据患者的临床症状、心绞痛发作次数等因素综合评估,为患者制定个体化治疗方案。

本研究的局限性:首先,本研究是一个单中心回顾性观察研究;其次,样本量偏小,结论有待于多中心、大样本、随机对照研究及更长的随访时间进行证实。

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] 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.
- [4] Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JP, 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.
- [5] 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.
- [6] 李小峰,王玺,卢文杰,等.冠状动脉慢性完全闭塞患者纤维蛋白原/白蛋白比值与冠状动脉侧支循环形成的关系[J].河南医学研究,2020,29(4):589-592.
- [7] Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance[J]. Eur Heart J, 2013,34(34):2674-2682.
- [8] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for Gensini Score calculation[J]. Atherosclerosis, 2019, 287:181-183.
- [9] 林曙光. 2014 心脏病学进展[M]. 北京:人民军医出版社,2014:288-291.
- [10] Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, et al. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study [J]. Stroke, 2001,32(4):842-849.
- [11] Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis[J]. Am J Cardiol, 2012, 110 (10): 1405-1410.
- [12] RS H, IE K. The pathophysiology and treatment of sepsis. [J]. New Engl J Med, 2003, 348(2):138-150.
- [13] Imhof BA, Aurrand-Lions M. Angiogenesis and inflammation face off[J]. Nat Med, 2006, 12 (2): 171-172.
- [14] Turkmen K, Tufan F, Selçuk E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, insulin resistance, and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Indian J Nephrol, 2013, 23(1):34-40.
- [15] la Sala A, Pontecorvo L, Agresta A, et al. Regulation of collateral blood vessel development by the innate and adaptive immune system[J]. Trends Mol Med, 2012,18(8):494-501.
- [16] Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis[J]. Angiology, 2012,63(3):213-217.
- [17] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008,102(6):653-657.
- [18] Werner GS. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions[J]. Curr Cardiol Rev, 2014,10(1):57-64.
- [19] Toma A, Stähli BE, Gick M, et al. Comparison of benefit of successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in patients with versus without reduced($\leqslant 40\%$)left ventricular ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2017,120(10):1780-1786.
- [20] Jang WJ, Yang JH, Choi SH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015,8(2):271-279.
- [21] 畅晓燕,赵江峰.经皮冠状动脉介入治疗慢性完全闭塞病变对患者心脏功能的影响[J].临床心血管病杂志,2021,37(3):220-223.
- [22] Werner GS, Victoria MY, David HS, 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(26):457.

(收稿日期:2021-01-31;修回日期:2021-05-23)