

冠状动脉慢性完全闭塞中胶原酶辅助介入治疗研究进展*

中学谦¹ 史雨晨¹ 见闻¹ 柳景华¹

[摘要] 慢性完全闭塞病变(CTO)被称作是冠状动脉经皮介入治疗的最后一座堡垒,基于CTO病变病理成分相关研究而开发的血管内药物辅助介入治疗可软化CTO病变成分,易化导丝通过,目前Ⅱ期临床试验已经完成,有望为CTO病变再通提供新途径。本文就胶原酶辅助介入治疗研究进展进行综述。

[关键词] 冠心病;经皮冠状动脉介入治疗;慢性完全闭塞病变;基质金属蛋白酶

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.005

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Collagenase-assisted interventional therapies for chronic total coronary occlusion

SHEN Xueqian SHI Yuchen JIAN Wen LIU Jinghua

(Department of Coronary Heart Disease Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: LIU Jinghua, E-mail: liujinghua@vip.sina.com

Summary Chronic total occlusion(CTO) remains one of the major challenging obstacles in coronary intervention. Collagenase-assisted interventional therapy based on the study of pathological components of CTO lesions can soften the components of CTO lesions and make the wire across the lesions easier. Phase II clinical trials have been completed, which is expected to provide a new way for the recanalization of CTO lesions. This article will review the progress in collagenase-assisted interventional therapy.

Key words coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; chronic total occlusion; matrix metalloproteinases

冠状动脉慢性完全闭塞病变(chronic total occlusion,CTO)是指正向TIMI血流0级且闭塞时间 ≥ 3 个月的冠状动脉阻塞性病变;如果存在同侧桥侧支或同侧侧支血管,尽管闭塞远端血管TIMI血流 > 0 级,仍视为完全闭塞病变^[1]。CTO病变因其接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)手术成功率低、并发症发生率高,且耗资费时,风险较大,被称为冠状动脉介入领域“最后的堡垒”。但是成功的CTO血运重建可有效改善患者心绞痛症状,提高左心功能^[2-4]。因此,CTO病变在过去常常选择冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft surgery,CABG)

治疗^[5-6]。随着PCI技术更新和各种新型介入器械的出现,CTO-PCI手术成功率逐年提高。目前,在有经验的介入治疗中心,CTO-PCI手术成功率可达90%以上^[7-10]。

CTO-PCI治疗失败的主要原因是导丝不能通过闭塞段,其中近段纤维帽最难通过^[11]。之前针对CTO病变病理成分的研究发现,其成分随时间推移出现变化,从最初的血栓闭塞和急性炎症反应,逐渐发生动脉重构、斑块内微孔道,最终形成富含胶原的纤维钙化组织^[12]。因此,近年来多项研究针对近段纤维帽胶原组织,通过向CTO病变斑块内输注胶原酶以软化近端纤维帽,改变闭塞病变处基质成分,进而易化导丝通过闭塞段,以达到CTO病变再通的目的。

胶原酶是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的一种,由溶组织梭状芽孢杆菌分泌而来,具有降解胶原纤维的作用,相关研究证实可以降解几乎所有种类的胶原纤维。其主要通过

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970291、82170344、82200441);国家重点基础研究发展计划(973计划)课题(No:2015CB554404);

¹首都医科大学附属北京安贞医院冠心病中心(北京,100029)

通信作者:柳景华,E-mail:liujinghua@vip.sina.com

切割在胶原纤维中常见的 GLY-PRO-X-GLY-PRO-Y 序列中 X-GLY 部分发挥作用(其中 X, Y 代表任何种类的氨基酸)^[13]。目前临床上已用于治疗 Dupuytren 氏病以及 Peyronie 氏病^[14-17]。Dupuytren 氏病为一种手掌筋膜纤维增生性疾病,增生的纤维腱索会限制患者手功能,引起手痉挛,最终导致手部残疾,Peyronie 氏病是纤维瘢痕组织引起的阴茎弯曲和勃起疼痛的疾病。通过局部注射胶原酶,可以降解异常增生的胶原纤维,达到改善活动能力的目的。

一项针对 CTO 病变的病理研究显示,在 CTO 病变发展过程中,形成 3 个月的 CTO 中纤维钙化约占 54%,且纤维钙化的出现概率和严重程度将随着病变时间延长而增加^[18]。而长时间闭塞和钙化的存在正是 CTO-PCI 治疗失败的重要独立预测因素。胶原酶在注入血管后可特异性降解 CTO 病变中丰富的胶原纤维成分,并不损伤人体自身其他组织和蛋白。这为易化 CTO 病变再通提供了新的可能。本文就目前胶原酶溶解软化 CTO 中的胶原纤维成分的研究进展作一综述。

1 胶原酶软化 CTO 病变基础研究

胶原酶局部作用于 CTO 病变的研究最先始于加拿大 Strauss 的团队,他们通过胶原酶软化 CTO 内纤维成分,以达到促进 CTO 再通的目的。从 2003 年开始动物实验,不断改进操作方法和胶原酶品种,截至目前已完成 II 期临床研究。

2003 年 Strauss 等^[19]首发家兔股动脉闭塞模型模拟人冠状动脉 CTO 病变:游离结扎家兔股动脉,注入凝血酶并静置 1 h 以实现血管闭塞,再培养 12 周产生与人相似的 CTO 模型^[19]。该研究共建立家兔 CTO 模型 55 例,其中胶原酶实验组 31 例,对照组 24 例。在胶原酶实验组中,通过将球囊和导管推送至 CTO 病变处,球囊充气以防止药物从近端流出,注入胶原酶并充气密闭 1 h,1 h 后立即试穿的 10 例全部失败。72 h 后进行导丝尝试的胶原酶组通过率相比对照组显著增加(62% vs. 29%, $P=0.028$)。同时,组织病理切片显示,胶原酶组 CTO 病变显著溶解再通,而血管内弹力层破坏程度与对照组相比无明显差异(40% vs. 26%)。Western blot 结果显示,胶原酶组与对照组相比,有较多胶原降解成分条带。以上结果表明,胶原酶的局部应用可以降解 CTO 内膜斑块胶原蛋白,促进导丝通过,并不会对动脉壁深层造成额外损伤^[19]。

2005 年换用纯度更高的人体级纯化胶原酶后,在构建的 27 例家兔 CTO 模型中,10 例在输注胶原酶(150 μg)24 h 后尝试再通,另有 17 例注射的胶原酶依浓度梯度从低剂量(50 μg)逐渐升高剂量(500 μg),以观察胶原酶对 CTO 以外部位可能产生的副作用。结果显示 10 例导丝均通过病

变,成功率 100%。在未使用导丝的 17 例 CTO 中,存在与剂量相关的皮下瘀伤。血管病理切片结果显示,胶原酶处理组血管壁结构保持完好,内弹力层、中膜和外膜均无明显损伤。这一实验结果证实了胶原酶可以充分软化 CTO 病变,利于导丝通过,而不会损伤动脉深层,进一步说明胶原酶辅助治疗 CTO 病变的可行性^[20]。另一项针对胶原酶安全性的研究中,向猪冠状动脉中注射不同剂量的胶原酶,观察其对血管壁的破坏和炎症反应,对照组和低剂量组心肌无明显损伤,高剂量组中出现心肌内出血^[21]。

2013 年,为进一步增强胶原酶软化 CTO 闭塞段作用,该团队再次改进实验方法,通过将胶原酶和超声刺激微泡(ultrasound and microbubbles, USMB)相结合,在体外状态下向两端闭塞的 CTO 病变血管分别注入胶原酶、微泡或两者混合物。定向超声装置刺激后 2.5 h 导丝再通并使用自研装置测定导丝穿刺力。结果显示胶原酶和 USMB 结合组所需穿刺力最小^[22]。2014 年该方法体内研究显示,向 CTO 模型中分别注入胶原酶、微泡或两者混合物,使用定向超声装置刺激 1 h 后,立即取出 CTO 血管并行导丝穿刺。与其他组相比,胶原酶和 USMB 结合治疗可以显著降低穿刺力。提示胶原酶和 USMB 结合治疗可能为胶原酶治疗的改良方法,该方法可以缩短所需治疗时间,并提高手术成功率^[23]。上述实验通过体内及体外实验验证了胶原酶结合 USMB 可更有效地软化病变,但是所使用的超声装置参数仍有进一步调整的空间。

上述基础研究证实了胶原酶应用的可行性与安全性,但也存在一定的不足:虽然胶原酶的局部应用可以降解 CTO 内膜斑块胶原蛋白,促进导丝穿透,而不会对动脉壁深层造成额外损伤。但是由于一系列实验模型都是通过股动脉内注射凝血酶来建立 CTO 模型,缺乏对内皮损伤、钙化及微通道的探究。而真正的 CTO 病变是在动脉粥样硬化的基础上发生发展并伴有钙化及微通道,故这些实验可能无法反映胶原酶对内皮损伤的真实影响。

2 胶原酶软化 CTO 病变临床研究

在多年实验研究以及胶原酶软化 CTO 病变效果符合预期的基础上,在 2009 年进行的临床研究共纳入 20 例既往有导丝通过失败史的 CTO 患者。患者被分为 300~1200 μg 4 个胶原酶剂量组(每组 5 例)。在胶原酶输注后球囊充气密闭 30 min,次日进行的 PCI 手术示:术中 16 例(80%)患者导丝顺利通过,其中 12 例为软导丝穿过。在支架植入术中因侧支缺血有 3 例患者发生非 ST 段抬高型心肌梗死。术后 3 个月的 CTA 显示,在成功开通的 CTO 患者中,支架通畅且没有迟发并发症。术后 3 个月心绞痛 CCS 分级较基线下降。这一实验

结果表明,将胶原酶局部输送至冠状动脉 CTO 段是可行且安全的。其可以软化 CTO 闭塞段,帮助导丝通过既往失败病例。但此结论仍需要更大的临床试验来确定疗效^[24]。

2022 年 Graham 等^[25]发表了胶原酶剂量安全性相关的 II 期临床研究,共入选 75 例既往导丝通过失败的 CTO 患者。将其分成对照组(14 例),900 μg(30 例)及 1200 μg(31 例)2 个胶原酶剂量组,在胶原酶输注后球囊充气密闭 12 min。次日 PCI 手术成功率 3 组间无显著差异,但在导丝通过率,特别是软导丝通过率方面有显著差异(对照组 0,900 μg 剂量组 17%,1200 μg 剂量组 29%, $P=0.03$),且组间在成像时间、辐射剂量或造影剂体积方面无显著差异。在安全性方面,术后 1 个月内对

照组出现 1 例心肌梗死,而胶原酶组未出现相关并发症。围术期心肌梗死对照组出现 2 例,900 μg 剂量组 2 例,1200 μg 剂量组 4 例全部与侧支闭塞或穿孔相关。这一研究结果表明,胶原酶的运用可能通过软化 CTO 闭塞段,促进导丝再通,增加了软导丝通过病变的概率。以上 2 项临床研究显示了胶原酶初步用于临床的安全性和可行性。但也有一些问题:①若病变部位存在侧支开口,难以封闭,易使药物流失;②胶原酶输注依赖于生物过程的激活才能产生效果,起效较慢,半衰期短;③可能存在针对胶原酶的全身免疫反应^[26-27];④该疗法的最佳剂量和时间相关效应尚不明确。这些都需要进一步在更大人群中的研究来阐明。现将上述 2 项临床研究特点总结于表 1。

表 1 胶原酶相关临床研究
 Table 1 Characteristics of clinical study on collagenase

项目	入选人群	有效性终点	安全性终点	
			围术期	术后
I 期临床研究	既往导丝通过失败的 CTO 患者(20 例)	导丝通过率:80%(16 例)	心肌梗死:3 例患者因侧支缺血发生非 ST 段抬高型心肌梗死。	术后 3 个月的 CTA 显示,在成功开通的 CTO 患者中,支架通畅且没有迟发并发症。
II 期临床研究	既往导丝通过失败的 CTO 患者(75 例)	PCI 手术成功率:组间无显著差异。软导丝通过率:对照组小于两胶原酶组($P=0.03$)	围术期心肌梗死:对照组出现 2 例,900 μg 剂量组 2 例,1200 μg 剂量组 4 例。全部与侧支闭塞或穿孔相关。	术后 30 d 内对照组出现 1 例心肌梗死,而胶原酶组未出现相关并发症。

3 展望

胶原酶在软化 CTO 病变辅助介入治疗的相关动物实验及 I、II 临床试验都表现出了较好的疗效。动物实验证实了胶原酶可以充分软化 CTO 病变,有助于导丝通过,且不会造成血管内皮损伤。临床试验也表明胶原酶的使用可行且安全,可通过软化 CTO 闭塞段,增加了软导丝通过病变的概率,帮助导丝通过既往失败病例,且并未增加并发症发生概率。

CTO 病变被称为是冠心病介入治疗的最后一座堡垒。目前为了治疗 CTO 已经研制了种类繁多的介入器械,并且开发了众多技术与评价策略^[28-32]。但是这也延长了手术时间,增加了造影剂剂量和辐射剂量。同时,对于 CTO 术者而言,掌握这些器械的使用及各项技术都需要较长的学习曲线。若要进一步提高 CTO 治疗成功率,基于 CTO 病变病理成分相关研究而开发的血管内药物辅助介入治疗可能会带来新的思路。作为绝大多数术者的首选手术路径,正向导丝技术常常由于导丝难以通过 CTO 病变的近端纤维帽而失败^[33-34]。使用胶原酶软化 CTO 病变可增加正向软导丝通过的可能性,使更多的 PCI 术者在更短时间内完成 CTO

病变治疗,对于未来在更大范围处理 CTO 病变有积极意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ybarra LF, Rinfret S, Brilakis ES, et al. Definitions and Clinical Trial Design Principles for Coronary Artery Chronic Total Occlusion Therapies: CTO-ARC Consensus Recommendations [J]. Circulation, 2021, 143(5):479-500.
- [2] Schumacher SP, Stuijzand WJ, de Winter RW, et al. Ischemic Burden Reduction and Long-Term Clinical Outcomes After Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(13):1407-1418.
- [3] Samy M, El Awady WS, Al-Daydamony MM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular function recovery post percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions in patients with low and mid-range left ventricular ejection fractions [J]. Echocardiography, 2020, 37(2):239-246.
- [4] Zhang J, Dong P, Dong X, et al. Long-term changes in ischemic burden after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a retrospective observational study [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7):7632-7640.
- [5] Gong ML, Mao Y, Liu JH. Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for in-Stent

- Chronic Total Occlusion[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2020, 134(3):302-308.
- [6] Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, et al. Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions[J]. *Circulation*, 1992, 85(3):1003-1011.
- [7] Brilakis ES, Burke MN. Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(10):e007362.
- [8] Tanaka H, Tsuchikane E, Muramatsu T, et al. A Novel Algorithm for Treating Chronic Total Coronary Artery Occlusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19):2392-2404.
- [9] Wu EB, Tsuchikane E, Ge L, et al. Retrograde Versus Antegrade Approach for Coronary Chronic Total Occlusion in an Algorithm-Driven Contemporary Asia-Pacific Multicentre Registry: Comparison of Outcomes[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(6):894-903.
- [10] Lamelas P, Padilla L, Abud M, et al. In-stent chronic total occlusion angioplasty in the LATAM-CTO registry[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(1):E34-E39.
- [11] 贾若飞, 朱华刚, 李响, 等. 慢性完全闭塞病变中“顽固的近端纤维帽”的治疗策略[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(1):42-44.
- [12] Jaffe R, Leung G, Munce NR, et al. Natural history of experimental arterial chronic total occlusions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(13):1148-1158.
- [13] Seifter S, Harper E. Collagenases[M]//Goldstein L, Perlmann G, Lorand L. *Methods in Enzymology*. XIX. New York: Academic Press, 1970:613-635.
- [14] Zhang D, Earp BE, Benavent KA, et al. Collagenase Treatment of Dupuytren's Disease with Minimum 5-Year Follow-Up: Recurrence, Reintervention, and Satisfaction[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 146(5):1071-1079.
- [15] Goldstein I, Lipshultz LI, McLane M, et al. Long-Term Safety and Curvature Deformity Characterization in Patients Previously Treated with Collagenase clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease[J]. *J Urol*, 2020, 203(6):1191-1197.
- [16] Beecher SM, Wilkinson JE, Cuggy C, et al. Patient's perspective of treatment in Dupuytren's Disease: collagenase versus limited fasciectomy[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2022:17531934221095681.
- [17] Yuksel SS, Shah ND, Sasson DC, et al. A 12-Year Review of Clinical Practice Patterns in Dupuytren Contracture Based on Continuous Certification by the American Board of Plastic Surgery[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 150(1):127e-135e.
- [18] Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions; influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(5):955-963.
- [19] Strauss BH, Goldman L, Qiang B, et al. Collagenase plaque digestion for facilitating guide wire crossing in chronic total occlusions[J]. *Circulation*, 2003, 108(10):1259-1262.
- [20] Segev A, Nili N, Qiang B, et al. Human-grade purified collagenase for the treatment of experimental arterial chronic total occlusion[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2005, 6(2):65-69.
- [21] 强北平, Bradley Strauss. 胶原酶软化 CTO 中纤维瘢痕块的实验研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(8):1267-1269.
- [22] Thind AS, Strauss BH, Karshafian R, et al. The use of ultrasound-stimulated contrast agents as an adjuvant for collagenase therapy in chronic total occlusions[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(4):484-493.
- [23] Goertz DE, Thind AS, Karshafian R, et al. In vivo feasibility study of ultrasound potentiated collagenase therapy of chronic total occlusions[J]. *Ultrasonics*, 2014, 54(1):20-24.
- [24] Strauss BH, Osherov AB, Radhakrishnan S, et al. Collagenase Total Occlusion-1 (CTO-1) trial: a phase I, dose-escalation, safety study[J]. *Circulation*, 2012, 125(3):522-528.
- [25] Graham JJ, Bagai A, Wijesundera H, et al. Collagenase to facilitate guidewire crossing in chronic total occlusion PCI-The Total Occlusion Study in Coronary Arteries-5 (TOSCA-5) trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99(4):1065-1073.
- [26] Fefer P, Carlino M, Strauss BH. Intraplaque therapies for facilitating percutaneous recanalization of chronic total occlusions[J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26 Suppl A:32A-36A.
- [27] de la Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A, et al. Enzyme Therapy: Current Challenges and Future Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9181.
- [28] Harding SA, Wu EB, Lo S, et al. A New Algorithm for Crossing Chronic Total Occlusions From the Asia Pacific Chronic Total Occlusion Club[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(21):2135-2143.
- [29] 葛均波, 葛雷, 霍勇, 等. 中国冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗推荐路径更新[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(6):302-305.
- [30] 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(3):121-128.
- [31] 赵林, 汝磊生, 柳景华. 正向夹层再入真腔技术在慢性完全闭塞病变介入治疗中的应用体会[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(10):879-881.
- [32] 于子翔, 董佳佳, 赵龙, 等. 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[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8):705-709.
- [33] Aljabbary T, Katyukha A, Elbaz-Greener G, et al. Overview of Contemporary Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Techniques: A Narrative Systematic Review[J]. *CJC Open*, 2021, 3(10):1273-1281.
- [34] Mohandes M, Moreno C, Fuertes M, et al. Angiographic Characteristics and Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention of Reattempted Chronic Total Occlusion: Potential Contributing Factors to Procedural Success[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23):5661.

(收稿日期:2022-03-22)