

冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗的进展

曾秋棠¹ 彭昱东¹

[摘要] 冠状动脉慢性完全闭塞(CTO)病变在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者中非常普遍,其手术难度大,风险高,目前的临床终点获益尚不明确。本文总结了CTO-PCI随机对照临床试验和观察性研究,介绍了近些年最新的PCI器械和管理策略,以期CTO-PCI提供全新的理论和实践依据。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化;闭塞病变;介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.001

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Recent advances in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion of coronary artery

ZENG Qiutang PENG Yudong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZENG Qiutang, E-mail: Zengqt139@sina.com

Abstract Chronic total occlusion(CTO) of the coronary artery is a common occurrence among patients undergoing percutaneous coronary intervention(PCI), a procedure known for its difficulty and associated risks. However, the precise clinical endpoint benefit of CTO-PCI remains unclear. In this review, we aim to provide a comprehensive summary of recent randomized controlled clinical trials(RCTs) and observational studies pertaining to CTO-PCI. Additionally, we introduced the latest PCI devices and management strategies developed in recent years. By consolidating existing evidence and advancements, this review seeks to offer a new theoretical and practical foundation for enhancing CTO-PCI procedures and outcomes.

Key words coronary atherosclerosis; occlusive disease; interventional therapy

慢性完全闭塞(CTO)病变是指冠状动脉(冠脉)100%闭塞,病史在3个月以上,病变处完全无前向血流通过(TIMI血流0级)^[1]。15%~25%的稳定型冠心病(CHD)属于CTO病变^[2]。近年来,CTO病变经皮冠脉介入治疗(PCI)在器械、手术策略和经验方面取得了长足进步,CTO手术成功率在有经验的中心高达90%以上。但由于手术难度和并发症过高,目前接受介入治疗的CTO患者仍然不到10%^[3]。此外,由于缺乏强有力的循证医学证据支持,CTO-PCI在欧美和国内指南中均未被常规推荐。最近,一系列CTO-PCI随机对照临床试验(RCTs)和大量观察性研究的开展,为CTO血运重建提供了长期获益分析和理论支持。本文通过总结上述研究进展,为CTO-PCI的临床实践提供全新的理论依据。

1 复杂度评分与术式算法

1.1 复杂度评分

最广泛使用的J-CTO(日本多中心注册)评分由5项参数组成(每项计1分),包括:①既往尝试

开通失败;②病变伴严重钙化;③病变成角 $\geq 45^\circ$;④非锥形残端;⑤闭塞段长度 > 20 mm。根据分值将CTO分为容易(0分)、中等难度(1分)、困难(2分)和非常困难(≥ 3 分)^[2]。

随着CTO-PCI技术的发展,尤其是近年来前向导丝技术(AW)、逆向导丝技术(RW)、正向内膜下重返真腔(ADR)、逆向内膜下重返真腔(RDR)及杂交技术的运用,术者需要关注更多的CTO解剖学特征。与J-CTO评分相比,PROGRESS-CTO评分包含影响手术的4个关键变量:①闭塞段近端结构不清;②近端中重度扭曲;③回旋支CTO;④缺乏有效的侧支血管^[4]。最近,Karacsonyi等改进了PROGRESS-CTO评分,除了考虑原有的解剖学特征外,还涵盖了病变长度、中重度钙化、年龄 ≥ 65 岁、远端着陆区欠佳等因素。而且在2022年提出了PROGRESS-CTO并发症评分,其中年龄、CTO病变长度以及是否逆向介入决定了患者预后情况,用于评估CTO-PCI患者的主要心血管不良事件(MACE)、病死率、心包填塞和急性心肌梗死(AMI)风险^[5]。相关研究表明,在预测手术成功率方面,J-CTO评分优于PROGRESS-CTO评分,而PROGRESS-CTO评分在预测术后6~7年全因死

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:曾秋棠,E-mail:Zengqt139@sina.com

亡率方面优于 J-CTO^[2]。

CASTLE 评分包含 4 个类似参数:残端结构、病变迂曲度、闭塞长度、钙化。此外,该评分还引入了两个额外的变量:冠脉旁路移植术(CABG)史和年龄^[6]。RECHARGE 评分基于 6 个方面预测手术难度:非锥形残端、闭塞段钙化、病变成角 $\geq 45^\circ$ 、闭塞段长度 > 20 mm、远端着陆区病变以及 CABG 史。CT-RECTOR 评分是一项利用冠脉 CT 进行评估的系统,其涵盖导丝通过的 6 个独立预测因子:多段闭塞、钝形头端、严重钙化、扭曲、病史 ≥ 12 个月以及 PCI 失败史。其他的评分体系还有 CL 评分、ELLIS 评分和 ORA 评分等^[2]。

1.2 术式算法

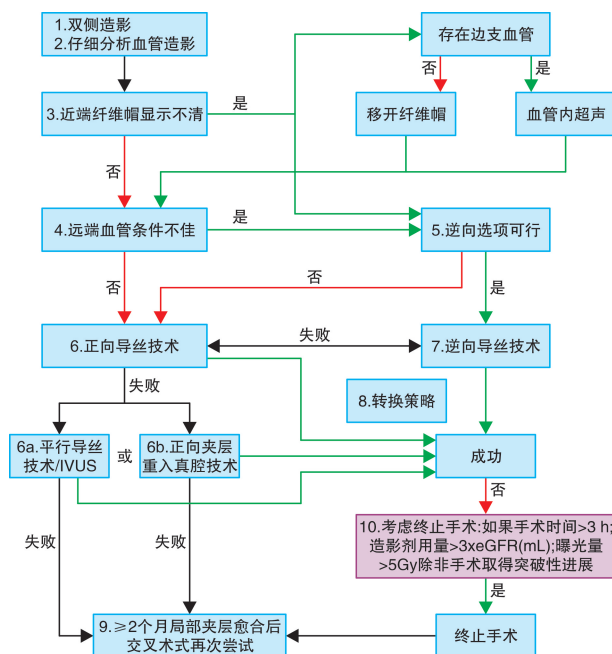
2012 年北美专家首次总结了联合使用多种技术开通 CTO 的杂交算法。CTO 杂交算法通过双侧冠脉造影显示病变的特征:闭塞段近端结构、闭塞段长度、闭塞段远端着陆区以及侧支血管情况。当前向开通失败时可迅速转换术式,以保证手术成功率和安全性^[7]。2017 年亚太 CTO 俱乐部算法强调了血管内超声(IVUS)指导下分辨近端纤维帽结构,其认为术前的冠脉 CT(CCTA)非常重要,而 CTO 的长度并不影响策略的选择。该算法还建议对支架内 CTO 病变使用 CrossBoss 导管,肯定了前向策略及平行导丝技术^[8]。2019 年欧洲 CTO 俱乐部的改良杂交算法强调,以前向技术突破近端纤维帽,如球囊辅助内膜下掘进和 IVUS 引导下导丝穿刺。此外,当前向导丝穿刺失败时,使用平行导丝或 ADR 技术。2019 年日本专家认为,当 J-CTO 评分为 0 或支架内闭塞时,首选尝试前向开通,对于非常困难的 CTO 应考虑逆向开通^[9]。2021 年 JACC 发表了来自 4 大洲 50 个国家 100 多位专家制定的全球统一 CTO-PCI 交叉算法,为 CTO-PCI 的操作流程提供了规范化指导(图 1)^[10]。

2 临床证据

2.1 RCTs

CTO-PCI 的长期临床获益仍有争议。在 EXPLORE 研究中,将急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)并 CTO 患者在急诊 PCI 术后 7 d 随机分为 CTO-PCI 组和最佳药物治疗(OMT)组。通过 4 个月和 3 年的随访发现,两组 MACE 发生率无明显区别;3 年的随访中,CTO-PCI 组的心源性死亡率较高(6.0% vs 1.0%, $P=0.02$),全因死亡率无明显区别(12.9% vs 6.2%, $P=0.11$)。EXPLORE 研究 5 年随访发现,在植入式心律转复除颤器(ICD)亚组人群中,STEMI 后早期 CTO-PCI 未显著降低 MACE 和死亡风险^[11]。REVASC 试验通过 12 个月的随访发现,CTO-PCI 组左室室壁厚度和左室射血分数(LVEF)无明显提高,但 MACE 发生率显著降低(16.3% vs 5.9%, $P=0.02$)^[2]。在 CABRI 研究的亚组分析中,包括 223 例多支病变的 CTO 患者完成血运重建(CABG 组 103 例,PCI 组 120 例),平均随访 30 个月,完成血运重建后患者死亡或 Q 波心肌梗死发生率显著降

低^[2]。然而,在 SYNTAX 扩展生存试验中,包括 460 例患者的亚组分析显示,血运重建的 CTO 患者(CABG 或 PCI)10 年全因死亡率没有区别^[12]。



eGFR: 估测肾小球滤过率; Gy: 放疗剂量单位戈瑞。

图 1 全球 CTO-PCI 交叉算法流程图^[10]

Figure 1 The global CTO-PCI crossing algorithm

2.2 观察性研究

最近更新的 PROGRESS-CTO 注册研究显示,运用交叉算法的总体手术成功率为 86.8%, MACE 发生率为 3%^[5]。OPEN-CTO 注册研究纳入 1 000 例 CTO 患者,随访 1 个月,即使校正基线差异后,CTO-PCI 成功患者西雅图心绞痛量表(SAQ)评分、Rose 呼吸困难量表评分、健康问卷等评分显著改善^[2]。EURO-CTO 研究纳入 396 例 CTO 患者,按 2:1 的比例随机分为 CTO-PCI 组和 OMT 组。1 年随访结果显示,CTO-PCI 组缺血导致再次血运重建率 2.9%,明显低于 OMT 组的 6.7%;但两组在 MACE 发生率、全因死亡率、心肌梗死、支架内血栓等方面均差异无统计学意义。CTO-PCI 组 1 年随访结果显示,SAQ 评分、体力活动、生活质量等方面均明显优于 OMT 组^[2]。

2.3 Meta 分析

Megaly 等^[13]荟萃分析了 4 个观察性研究,共纳入 8 131 例 CTO 患者,其中 2 163 例有 CABG 史。与无 CABG 的患者相比,CABG 患者行 CTO-PCI 的逆向导丝尝试、住院死亡、冠脉穿孔、AMI、心包填塞的比例明显增高,但脑血管事件和血管并发症无明显区别。Abo-Aly 等^[14]荟萃分析了 5 个观察性研究和 3 个 RCTs,共纳入 4 579 例 CTO 患者,其中 2 461 例行 CTO-PCI。与 OMT 比较,PCI 降低了心源性死亡风险;两种策略在 MACE、AMI、再次血运重建和卒中方面无差异。Iannaccone 等^[15]纳入 3 971 例 CTO 患者,其中 CTO-PCI

2 050 例, PCI 一定程度上降低了心血管死亡率, 但对 MACE、再次 PCI 和冠脉事件没有影响。Megaly 等^[16] 纳入 12 个观察性研究的 10 240 例 CTO 患者, 正向 PCI 为 7 451 例, 逆向 PCI 为 2 789 例, 采用逆向 PCI 治疗的病变 J-CTO 评分较高, 正向成功率偏低(80.9% vs 87.4%, $P < 0.001$)。正向和逆向的主要终点院内死亡率、紧急血运重建和脑血管意外无显著区别; AMI、心包穿刺、造影剂肾病在逆向 PCI 组更高。平均随访(48±31)个月, 正向和逆向 PCI 的病死率相似(OR: 1.79, 95% CI: 0.84~3.81, $P = 0.13$), 但逆向的 AMI/靶病变血运重建(TLR)/靶血管血运重建(TVR)发生率较高。Barbarawi 等^[17] 纳入 5 个 RCTs 共 1 792 例 CTO, 总体成功率为 86%, 主要终点(PCI vs OMT) MACE 发生率无明显区别; 尽管与 OMT 相比, TVR 的发生率显著降低, 但两组在次要终点全因死亡、心脏病死亡、AMI、再次血运重建、支架内血栓和 LVEF 方面无显著性差异。

3 未来的方向

3.1 研究领域

正在进行的 ISCHEMIA-CTO 研究旨在评估 CTO-PCI 6 个月后患者生活质量(QoL)是否改善和 MACE 是否减少, 该研究将回答 CTO 开通是否改善无症状患者预后和(或)缓解心绞痛患者的症状^[18]。NOBLE-CTO 研究将对比 CTO-PCI 和 OMT 对患者全因死亡率和 QoL 的影响(NCT03392415)^[19]。ORBITA-CTO 研究纳入对象是经 3 个月 OMT 的患者, 比较后续 CTO-PCI 与空白处理手术对缓解心绞痛症状的影响, 同时 CTO 再通对有血管并发症患者影响的研究也正在进行(NCT05142215)^[20]。CTO-HF 试验(NCT05632653)将评估: 与 OMT 相比, CTO-PCI 是否提高生存率和降低心衰相关的再住院率^[21]。而 CTO-ARRHYTHMIA 研究(NCT04542460)旨在评估 PCI 和 OMT 对 CTO 患者心律失常发生率的影响^[22]。希望上述研究能为 CTO-PCI 的远期临床获益提供明确的理论支持, 有助于未来指南的制定。

3.2 器械和技术进步

近些年来, 许多 CTO-PCI 突破技术正应运而生。在 PROGRESS-CTO 注册研究里, 血管内碎石术(IVL)展示了一些新的希望。研究显示, IVL 有 94% 技术成功率和 90% 手术成功率。例如, SoundBite Crossing 系统(SoundBite Medical Solutions, Inc)可将冲击波传递到导丝尖端来穿透近端帽和跨越闭塞病变^[23]。此外, 通过指引导丝引导软头端的微导管向近端纤维帽或斑块内注射胶原酶(MZ-004)穿透闭塞病变也是安全有效的^[24]。NovaCross 专为 CTO 正向技术设计, 其由一个支撑主微导管和一个工作小微导管组成, 其远端有可调控的镍钛合金支架和伸缩段, 为穿通导丝提供定位和支撑作用。在最近的临床试验中, 这种全新穿通系统穿通 CTO 近端帽的成功率为 89.2%^[2]。

PlasmaWire 系统是另外一种射频导丝系统, 其利用等离子介导的消融方式易化通过 CTO 病变。在 Kanno 等的一项研究中, PlasmaWire 系统对 7 个 CTO 病变均成功地进行了斑块消融和穿通, 未发生任何 MACE 或其他轻微并发症。此外, 新的更有效的 CTO-PCI 交叉算法也在不断地完善中, 倾向于创伤更小, 更简单整合经典技术的杂交融合。新器械和杂交融合技术可以使双向造影剂量最小化、桡动脉入路最优化和指引导管更小化。在一项纳入 56 例 CTO 患者的前瞻性研究中, 杂交融合技术的 PCI 技术成功率和手术成功率分别为 94.6% 和 91.1%; 另一项针对 143 例 CTO-PCI 患者的研究也报道了相似的成功率^[25]。

3.3 影像学发展

CTO 成功开通的主要障碍是闭塞段冠脉解剖路径不确定。Hong 等已证实, 术中冠脉计算机断层扫描血管造影(CCTA)联合常规冠脉造影能明显提高 CTO-PCI 的成功率, 降低围手术期并发症, 尤其对于 J-CTO 评分较高的 CTO 患者。使用 CCTA 斑块评分便于了解斑块特征、血管解剖结构和闭塞段长度、远端血管及逆向侧支结构, 有助于设计杂交术式和提高手术效率。最近 Poletti 等^[26] 发表了第 1 份关于实时 CCTA 指导 CTO-PCI 的病例报告, 该技术将实时三维 CCTA 运用于术中, 可显示冠脉造影不可见的血管, 提高 CTO-PCI 的成功率。目前, 关于 CTO-PCI 联合实时三维 CCTA 的临床试验(NCT04549896)正在实施。

4 总结

近年来, CTO-PCI 在手术策略、操作技术、交叉算法和介入器械方面取得了显著进展。目前, 大型心脏中心的 CTO-PCI 成功率在 90% 左右, 并发症发生率低至 0.5%, 积累了丰富的临床经验^[2]。然而, 受 CTO-PCI 患者的选择偏倚和低收入率的影响, 一些临床结论往往只是基于小样本 RCTs 和回顾性研究。因此与 OMT 相比, CTO-PCI 患者的病死率无显著差异, 临床终点获益尚不确定。2018 年 ESC 指南建议, 对于难治性心绞痛患者或闭塞血管区域内有大面积心肌缺血证据的 CTO 患者, 应考虑经皮冠脉血运重建(II a 类推荐, B 级证据)^[27]。根据最近的两项 RCTs 结论, 2021 年 ACC/AHA/SCAI 冠脉血运重建指南关于 CTO-PCI 的建议类别已从 II a 降级为 II b^[28]。对于 OMT 后顽固性心绞痛患者, 可以考虑对 CTO 进行侵入性治疗以减轻症状, 改善生活质量和运动耐力。随着器械和技术进步, 以及影像学的发展, 更多设计合理的 RCTs 研究结果将为指南的修订和完善提供有力的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Goyal A, Shahbaz H, Jain H, et al. The impact of chronic total occlusion in non-infarct related arteries on patient outcomes following percutaneous coronary intervention for STEMI superimposed with cardiogenic shock: A pilot systematic review and meta-analysis

- [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(2): 102237.
- [2] Dałbrowski EJ, Święczkowski M, Dudzik JM, et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion-contemporary approach and future directions[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(11): 3762.
- [3] Costa H, Espírito-Santo M, Bispo J, et al. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Rev Port Cardiol*, 2024, 43(4): 167-174.
- [4] Karacsonyi J, Simsek B, Kostantinis S, et al. Abstract 12578: Development and validation of a scoring system for predicting technical failure during percutaneous coronary interventions of chronic total occlusions: the updated PROGRESS-CTO score[J]. *Circulation*, 2022, 146: A12578.
- [5] Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, et al. Predicting periprocedural complications in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: the PROGRESS-CTO complication scores[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(14): 1413-1422.
- [6] Szigyarto Z, Rampat R, Werner GS, et al. Derivation and validation of a chronic total coronary occlusion intervention procedural success score from the 20,000-patient EuroCTO registry: the EuroCTO (CASTLE) score[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): 335-342.
- [7] Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(4): 367-379.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Wu EB, Brilakis ES, Mashayekhi K, et al. Global chronic total occlusion crossing algorithm: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(8): 840-853.
- [11] Elias J, Van Dongen IM, Råmunddal T, et al. Long-term impact of chronic total occlusion recanalisation in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Heart*, 2018, 104(17): 1432-1438.
- [12] Kawashima H, Takahashi K, Ono M, et al. Mortality 10 years after percutaneous or surgical revascularization in patients with total coronary artery occlusions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(5): 529-540.
- [13] Megaly M, Abraham B, Pershad A, et al. Outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with prior bypass surgery [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(7): 900-902.
- [14] Abo-Aly M, Misumida N, Backer N, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent versus optimal medical therapy for chronic total occlusion: systematic review and meta-analysis [J]. *Angiology*, 2019, 70(10): 908-915.
- [15] Iannaccone M, D'ascenzo F, Piazza F, et al. Optimal medical therapy vs. coronary revascularization for patients presenting with chronic total occlusion: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score adjusted studies [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(6): E320-E325.
- [16] Megaly M, Ali A, Saad M, et al. Outcomes with retrograde versus antegrade chronic total occlusion revascularization [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(5): 1037-1043.
- [17] Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus medical therapy in the treatment of coronary chronic total occlusion [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(12): 2060-2062.
- [18] Råmunddal T, Holck EN, Karim S, et al. International randomized trial on the effect of revascularization or optimal medical therapy of chronic total coronary occlusions with myocardial ischemia-ISCHEMIA-CTO trial-rationale and design [J]. *Am Heart J*, 2023, 257: 41-50.
- [19] The NOrdic-Baltic Randomized Registry Study for Evaluation of PCI in Chronic Total Coronary Occlusion [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392415?cond=CTO&draw=2&rank=87>.
- [20] A Placebo-Controlled Trial of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention for the Relief of Stable Angina [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05142215?term=orbita-cto&draw=2&rank=1>.
- [21] The Nordic Baltic Chronic Total Occlusion (CTO) Arrhythmia Study [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542460>.
- [22] CTO-PCI in Heart Failure Patients [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05632653?cond=pci+cto&draw=3&rank=12>.
- [23] Kostantinis S, Simsek B, Karacsonyi J, et al. Intravascular lithotripsy in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: insights from the PROGRESS-CTO registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 100(4): 512-519.
- [24] Graham JJ, Bagai A, Wijeyesundera 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.
- [25] Wilgenhof A, Vescovo GM, Bezeccheri A, et al. Minimalistic hybrid approach for the percutaneous treatment of chronic coronary total occlusions: an in-depth analysis of the whole algorithm [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 100(4): 502-511.
- [26] Poletti E, Ohashi H, Sonck J, et al. Coronary CT-guided minimalistic hybrid approach for percutaneous chronic total occlusion recanalization [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(9): 1107-1108.
- [27] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [28] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(2): e21-e129.