

· 临床研究 ·

成功开通慢性完全闭塞冠状动脉病变血管能提高患者的生存率

林晓强, 朱海, 詹源胜

(北海市人民医院心内科, 广西北海 536000)

摘要 目的: 观察慢性完全闭塞病变 (chronic total occlusion, CTO) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 成功对 2 年生存率的影响。**方法:** 连续入选 2005 年 1 月 ~ 2010 年 9 月在我院心内科住院共 700 例稳定型心绞痛患者, 其中 84 例 (12%) 为 CTO 患者。按照 CTO 病变成功开通组 (开通组) 或未成功开通组 (未开通组) 分层观察患者 2 年生存率。住院期间主要不良心脏事件 (MACE) 发生率, MACE 包括心肌梗死、紧急血运重建、卒中或死亡。**结果:** 未开通组先进行血运重建治疗的患者比例显著大于开通组 (PCI 分别为 36% vs. 21%, $P < 0.01$), 两组的其它基线特征相似。术中并发症 (包括冠状动脉夹层) 在未开通组患者中更常见 (分别为 30.8% vs. 10.3%; $P < 0.05$), 但没有影响院内 MACE 事件发生率 (分别为 3% 和 2%, $P > 0.05$)。开通组 2 年生存率显著高于未开通组 (96% vs. 83%, $P < 0.01$)。多因素分析显示手术成功为死亡概率的独立预测因子 (HR: 0.32, 95% CI: 0.18 - 0.58, $P < 0.01$)。**结论:** CTO 病变 PCI 术后开通组的 2 年生存率较未开通组显著提高。

关键词: 慢性完全闭塞; 药物洗脱支架; 长期预后; 经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1009-7236(2013)06-685-04

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1268.R.20130925.1833.016.html>

网络出版时间: 2013-9-25 18:33

Successful recanalization of chronic total occlusions improves long-term survival

LIN Xiao-qiang, ZHU Hai, ZHAN Yuan-sheng

(Department of Cardiology, Beihai People's Hospital, Beihai 536000, Guangxi, China)

Abstract AIM: To study the effect of successful percutaneous coronary intervention (PCI) on the mortality rate in patients with chronic total occlusion (CTO). **METHODS:** Eighty-four CTO cases (12%) of the 700 patients who underwent elective PCI for stable angina at our hospital from 2005 to 2010 were included in this study. CTO patients were divided into successful chronic total occlusion recanalization group (sCTO) and unsuccessful chronic total occlusion (uCTO) recanalization group and the 2-year all-cause mortalities were obtained (median: 1.8 years; interquartile range: 1.0 to 2.4 years) and stratified. Major adverse cardiac events (MACE) included myocardial infarction (MI), urgent revascularization, stroke, or death. **RESULTS:** A total of 58 (69.0%) procedures were successful and stents were implanted in 97.0% of the successful procedures (mean: 2.3 ± 0.1) stents per patient, 73% drug-eluting). Prior revascularization was more frequent in uCTO patients; PCI (36% vs. 21%; $P < 0.01$). Baseline characteristics were otherwise similar. Intraprocedural complications including coronary dissection were more frequent in unsuccessful cases (30.8% vs. 10.3%; $P < 0.05$) but did not affect in-hospital MACE (3% vs. 2%; $p = NS$). The 2-year all-cause mortality was 17% for uCTO and 4% for sCTO ($P < 0.01$). Multivariate analysis demonstrated that procedural success was independently predictive of mortality [hazard ratio (HR): 0.32, 95% confidence interval (CI): 0.18 to 0.58]. **CONCLUSION:** Successful PCI for CTO patients increases their 2-year survival rate. Application of new techniques and technologies to improve the procedural success may improve the prognosis.

Key words: chronic total occlusions; drug-eluting stent(s); long-term outcomes; percutaneous coronary intervention

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗慢性完全闭塞病变(chronic total occlusion, CTO)目前仍面临挑战。尽管经常遇到冠状动脉造影的患者^[1,2],但是 PCI 的患者中仅有 10%~15% 尝试开通 CTO 病变^[3]。与非 CTO 病变择期 PCI 相比,CTO 病变 PCI 手术可能存在耗时、复杂、放射暴露增加、对比剂负荷量增加、成功率更低和并发症风险更高的特点^[4,5]。此外,目前有关 CTO 经皮血运重建治疗对预后的影响具有不确定性,所以对慢性闭塞单支血管病变的患者通常给予药物治疗,无论患者症状的严重程度和缺血程度如何,这类病变在解剖上认为是稳定的。同时,那些存在 CTO 的多支血管病变患者即使其他病变使用 PCI 治疗,也可以建议其进行旁路移植术^[1,6]。

有些研究提示与手术失败相比,CTO 病变 PCI 成功后能够改善患者左室功能和生存率^[7-9],而有些研究的结论是否定的^[10-12]。因此,清楚地了解 CTO 病变 PCI 的长期临床预后,能够让我们明确在培训和技术上的投入及对相关潜在风险的研究是否具有合理性。在目前的药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)时代背景下,本研究连续入组较大样本量 CTO 患者,旨在评价 PCI 手术成功对 CTO 患者生存率的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 连续入选 2005 年 1 月~2010 年 9 月在北海市人民医院心内科住院共 700 例稳定型心绞痛患者,其中 84 例(12%)为 CTO 患者。CTO 病变的定义为^[13,14]:血管完全闭塞,心肌梗死溶栓治疗试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流 0 级,估计闭塞时间不少于 3 个月。入院后初次 PCI 手术失败,但接下来尝试 PCI 成功后的患者被分配至成功开通组。CTO 患者按 PCI 手术是否成功(术后病变血管是否开通)分为开通组($n=58$)和未开通组($n=26$)。PCI 成功定义为最终 TIMI 血流 \geq II 级或支架植入后残余狭窄 $\leq 30\%$ 。

1.2 治疗 CTO 患者 PCI 手术由高年资心脏介入医生完成。所有患者术前给予阿司匹林和氯吡格雷(手术前负荷剂量为 300~600 mg),术后全部给予阿司匹林和氯吡格雷。如果植入的是金属裸支架(bare-metal stents, BMS)给予氯吡格雷每日 75 mg,至少 4 周,如果是 DES,至少服用 12 个月。使用的 DES 包括雷帕霉素洗脱支架、紫杉醇洗脱支架。根据术者意愿选择使用 GP II b/III a 拮抗剂。所有 CTO 介入治疗都是采用前向路径方式。

1.3 观察和评价指标 术后 2 年生存率,采用 Kaplan-Meier 累积概率法计算。院内临床疗效指标:主要不良心脏事件(major adverse cardiac event, MACE)的发生率, MACE 定义为再发心肌梗死、全因死亡、血运重建和卒中。需要记录的非 MACE 并发症包括动脉并发症、主动脉夹层、冠状动脉夹层^[15]。

1.4 随访 通过电话随访,平均随访时间为 2 年,记录患者的生存/死亡状态,登记全因死亡事件。

1.5 统计学处理 组间比较分类变量采用 χ^2 检验,连续变量采用 t 检验。生存率分析采用 Kaplan-Meier 乘积极限确定达到临床终点的累积概率。在校正了年龄和所有因素后的模型中,基于与临床预后相关的协变量($P < 0.05$),采用 Cox 回归分析估计手术成功效应的风险比(HR)。采用非简约 logistic 回归模型进行倾向性得分分析,比较手术成功与失败^[16]。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积对模型辨别(C-统计量)进行评估。然后,将倾向积分作为协变量整合到比例风险模型中,进行回归校正。采用 SPSS13.0 软件进行所有分析。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较 与开通组患者相比,未开通组既往通过 PCI 进行血运重建的情况和冠状动脉旁路移植术(CABG)更为常见($P < 0.01$)。两组患者的左室射血分数(LVEF)相似,但未开通组 LVEF $< 40\%$ 的比例更多($P < 0.05$)。除此之外,两组患者的年龄、性别、主要并发症、疾病临床类型,肌酐、外周血管疾病(PVD)和既往脑血管意外(CVA)均无显著差异,见表 1。

表 1 两组患者的基线特征比较

基线特征	表内计数资料均为[例数(%)]	
	未开通组($n=26$)	开通组($n=58$)
年龄(岁)	64 ± 11	62 ± 12
女性	5(21)	14(24)
高血压病	17(67)	37(64)
糖尿病	7(29)	16(27)
高胆固醇血症	16(61)	33(56)
既往心肌梗死	9(36)	19(32)
既往 CABG	4(16)	4(7) ^b
既往 PCI	9(36)	12(21) ^b
重度心绞痛	12(46)	26(45)
LVEF(%)	53.5 ± 1.4	55.6 ± 9.2
LVEF $< 40\%$	2(7)	2(4) ^a
肌酐 $> 200 \mu\text{mol/L}$	1(2)	1(2)
PVD	1(3)	1(2)
CVA	1(1)	1(1)

与未开通组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.2 两组手术特征比较 两组手术中动脉入路、病变血管(无论按支数,还是按部位)的分布、治疗血管的类别和数量均无显著差异,唯开通组使用糖蛋白 IIb/IIa 抑制剂的比例显著高于未开通组 ($P < 0.01$),详见表 2。由于未开通组手术没有成功,不能放入支架。开通组放入支架 57 枚(占 97%)使用的支架数(2.3 ± 1.5)枚,其中,使用 DES 支架 43 枚(占所用支架的 76%)。

表 2 两组患者的手术特征比较

变量	表内计数资料均为[例数(%)]	
	未开通组(n=26)	开通组(n=58)
动脉入路 桡动脉	5(18)	13(22)
股动脉	19(73)	42(73)
双部位或肱动脉	3(12)	3(5)
病变血管支数 单支血管病变	13(51)	32(55)
2 支血管病变	6(25)	16(28)
3 支血管病变	6(24)	10(17)
单支血管介入	21(84)	45(77)
治疗血管数(支)	1.1 ± 0.6	1.3 ± 0.8
CTO 血管部位 右冠状动脉	14(54)	24(41)
左前降支	7(27)	18(31)
左回旋支	5(19)	16(28)
糖蛋白 IIb/IIa 抑制剂	2(8)	25(43) ^b

与未开通组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 两组评价指标的比较

2.3.1 生存率 实际随访时间,中位数:1.8 年;四分位数间距:1.0~2.4 年。开通组失访 13 例,未开通组失访 17 例;开通组术后第 1 年内死亡 1 例,第 2 年死亡 1 例,2 年内共死亡 2 例,2 年生存率为 96%。未开通组第 1 年死亡 1 例,第 2 年死亡 3 例,2 年共死亡 4 例,2 年生存率为 83%,两组的 2 年生存率有显著差异($P < 0.01$)。

2.3.2 院内 MACE 的比较 两组住院期间各死亡 1 例,发生 Q 波心肌梗死各 1 例,发生卒中各 1 例,开通组还有 1 例再次 PCI,开通组和未开通组 MACE 的发生率(按例次)分别为 7% 与 12%,但两组 MACE 发生率无显著差异。

2.3.3 两组手术并发症发生率的比较 两组单项并发症比较,其发生率的差异均未达到显著水平,但开通组并发症的总的发生率(即表中合计项)显著低于未开通组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 多因素分析生存率的预测因素 Cox 回归分析显示,在对多个因素(包括年龄、既往心肌梗死、既往 CABG、CRF 和 LVEF < 40%)校正后。与未开通组相比,手术成功是 CTO 患者生存的预测因素(HR:0.32,95%CI:0.18-0.58, $P < 0.01$)。详见表 4。

表 3 两组 PCI 术后并发症的比较 [例数(%)]

并发症类别	未开通组(n=26)	开通组(n=58)
动脉并发症	1(3.8)	1(1.7)
冠状动脉夹层	3(11.5)	2(3.4)
边支血管闭塞	1(3.8)	1(1.7)
无/慢血流	1(3.8)	1(1.7)
冠状动脉穿孔	2(5.9)	1(1.7)
心脏压塞	1(3.8)	0(0.0)
合计[例次(%)]	8(30.8)	6(10.3) ^a

与未开通组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 Cox 多变量比例风险模型分析 CTO PCI 术后死亡预测因素

变量	HR(HR95%CI)	P 值
年龄(1 岁递加)	1.08(1.05-1.12)	0.27
既往 CABG	1.95(0.91-4.10)	0.53
既往心肌梗死	1.35(0.73-2.48)	0.16
LVEF > 40%	3.05(1.27-7.31)	0.42
肌酐 < 200 $\mu\text{mol/L}$	4.62(1.36-12.36)	0.23
手术成功	0.32(0.18-0.58)	0.01

3 讨论

本文显示,与 CTO 不能开通相比,经皮成功开通 CTO 病变能够提高患者 2 年生存率。开通组与非 CTO PCI 组的院内 MACE 和 2 年生存率相似,表明经 PCI 成功开通 CTO 病变患者的长期结果与非闭塞血管病变 PCI 患者没有显著性差异。与 BMS 相比,使用 DES 看来是安全的,并且能够显著降低血运重建的需求。TVR 发生率与 DES 时代发表的其他研究结果一致^[17,18]。

既往研究在评价 CTO PCI 后的长期生存率时观察到不一致的结果。包括一项 meta 分析^[7]在内的早期观察性研究证实^[14,19],CTO 成功治疗有助于提高生存率;然而 Mayo 临床医学中心的研究者报道,技术性 CTO-PCI 失败与 10 年死亡率的增加无关^[11]。本研究结果与多国慢性完全闭塞病注册研究结果一致^[12]。近年来,许多技术的进步和手术操作的进步提高了 CTO PCI 的成功率^[7,20],包括逆向导丝通过侧枝通道以及正、逆向结合通过内膜下夹层和再进入技术。来自美国(技术成功率约 90%,MACE 2%)^[21]、欧洲(技术成功率约 83.4%,MACE 2%)^[22]和日本(J 组;技术成功率约 86.6%,MACE 2.3%)^[23] CTO 专家组的最新数据现实,对有丰富经验的术者来说,可始终达到 80%~90% 的 CTO PCI 成功率,并且安全性与校正了危险因素的标准 PCI 具有可比性。重要的是,手术成功率与术者的手术量相关^[21]。在我们的研究过程中,总共 5 名术者参与 CTO PCI 手术。因此,可以想象,如果由少数手

术量大的指定 CTO 专业术者来进行手术,手术成功率可能会更高。

鉴于在有丰富经验的中心,CTO PCI 成功率高且并发症发生率低^[24],所以根据实际的或感觉上的成功率低、患者获益不明确、手术预后不良、耗时费力、或者需要冠状动脉旁路手术等因素来避免 CTO 患者血运重建是没有确切根据的。我们的数据增加了“CTO 成功开通有助于提高生存率”的证据基础。

总之,CTO 成功进行 PCI 后能够提高患者 2 年生存率。本研究数据表明,应用手术技巧和最新科技来提高手术成功率可能有利于患者预后,现在需要一项随机临床试验来验证该假设。与所有观察性注册研究一样,本研究存在选择偏倚。仅使用前向导丝通过策略而手术成功率如此之高(只略低于 70%)可能提示经皮血运重建从一开始就排除了更复杂的患者。

参考文献:

- [1] Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9):1088 - 1091.
- [2] Cohen HA, Williams DO, Holmes DR, et al. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI dynamic registry[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(3):513 - 519.
- [3] Grantham JA, Marso SP, Spertus J, et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States[J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009, 2(6):479 - 486.
- [4] Bell MR, Berger PB, Menke KK, et al. Balloon angioplasty of chronic total coronary artery occlusions: what does it cost in radiation exposure, time, and materials? [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1992, 25(1):10 - 15.
- [5] Suzuki S, Furu S, Kohtake H, et al. Radiation exposure to patient's skin during percutaneous coronary intervention for various lesions, including chronic total occlusion[J]. *Circ J*, 2006, 70(1):44 - 48.
- [6] Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study [J]. *Circulation*, 2002, 106(13):1627 - 1633.
- [7] Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(1):179 - 187.
- [8] Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10):1672 - 1678.
- [9] Simes PA, Myreng Y, Mølsted P, et al. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(2):273 - 281.
- [10] Lee SW, Lee JY, Park DW, et al. Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78(3):346 - 353.
- [11] Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(15):1611 - 1618.
- [12] Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. for the Multinational Chronic Total Occlusion Registry. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions[J]. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2011, 4(9):952 - 961.
- [13] Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalisation of chronically occluded coronary arteries: a consensus document; part I[J]. *Circulation*, 2005, 112(15):2364 - 2372.
- [14] Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992 - 2002 [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(24):2630 - 2636.
- [15] Huber MS, Mooney JF, Madison J, et al. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(5):467 - 471.
- [16] D'Agostino RB. Statistical primer for cardiovascular research: propensity scores in cardiovascular research [J]. *Circulation*, 2007, 115(17):2340 - 2343.
- [17] De Felice F, Fiorilli R, Parma A, et al. 3-year clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009, 2(12):1260 - 1265.
- [18] Shen ZJ, García-García HM, Garg S, et al. Five-year clinical outcomes after coronary stenting of chronic total occlusion using sirolimus-eluting stents: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital - (Research) Registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 74(7):979 - 986.
- [19] Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(2):409 - 414.
- [20] Rathore S, Katoh O, Matsuo H, et al. Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries: procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(2):124 - 132.
- [21] Thompson CA, Jayne JE, Robb JF, et al. Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions: an early U. S. experience [J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009, 2(9):834 - 842.
- [22] Sianos G, Barlis P, Di Mario C, et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO club [J]. *EuroIntervention*, 2008, 4(1):84 - 92.
- [23] Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the J-CTO Registry (Multi-center CTO Registry in Japan) [J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2010, 3(2):143 - 151.
- [24] Thompson CA. Percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: the new era begins [J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2010, 3(2):152 - 154.

(收稿日期:2013-04-29; 接受日期:2013-07-01)