

# 慢性完全闭塞病变介入治疗临床研究进展

陆浩, 葛雷

(复旦大学附属中山医院心内科 上海市心血管病研究所

国家放射与治疗临床医学研究中心, 上海 200032)

关键词: 慢性完全闭塞; 经皮冠状动脉介入治疗; 心肌梗死; 慢性冠脉综合征

中图分类号: R541 文献标志码: A 文章编号: 1673-6087(2021)03-0145-06

DOI:10.16138/j.1673-6087.2021.03.002

冠状动脉(冠脉)慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)病变是冠脉介入治疗领域最具挑战性的病变。近 20 年来针对 CTO 介入治疗的理念、技术及相关器械均出现了长足的发展,引领经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)技术的进展。同时 CTO 相关的临床试验也层出不穷,CTO 介入治疗的策略及理念出现了较大的变化。

## CTO 技术的进展

冠脉造影检查中 CTO 并不少见,约有 20% 的患者存在 CTO 病变<sup>[1-2]</sup>。但由于 CTO-PCI 成功率低、手术时间长、对比剂肾病及辐射损伤发生率高等因素,CTO-PCI 的比例相对较低,CTO 也是转诊冠脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)的主要因素<sup>[3]</sup>。近年来 CTO-PCI 技术的进展主要包括改进的导丝设计、导丝通过技术、规范化双侧冠脉造影、手术策略的联合应用等,对 CTO-PCI 成功率的提升具有重要作用。

随着对 CTO 病理解剖的进一步了解,导丝的设计不再仅专注于导丝头端的硬度,而是根据 CTO 病变的解剖选择更具操控性、穿透性及跟踪性的导引钢丝。以 GAIA 系列和 Fielder XT 系列等为代表的导丝,有效提高了通过的成功率。另外微导管、双腔微导管、小外径球囊等也有了长足的进步,提升了 CTO-PCI 的成功率。独特的 CrossBoss/Stingray 系统研发出来后曾在国内沉寂了一段时间,近年临床医师的研究和积累优化了这一器械的使用,也推进了基于这种器械的正向夹层重回真腔(antegrade dissection re-entry, ADR)技术的发展。第 2 代药物

洗脱支架在 CTO 中的广泛使用,使得 CTO-PCI 患者的远期安全性可以媲美 CABG,尤其是与静脉桥血管相比。在 EXPERT-CTO 研究中,入组了 250 例使用依维莫司洗脱支架的患者,1 年随访时,因症状驱动再次靶病变血运重建率为 6.3%,仅 2 例(0.9%)发生明确的亚急性支架内血栓,1 例(0.5%)晚期支架内血栓<sup>[4]</sup>。

虽然逆向技术大大提高了 CTO 介入治疗的成功率,但在某些病例中逆向导丝体外化仍然很耗时,并且非常具有挑战性。一些复杂病例由于闭塞近端的血管条件差、正常段血管短、指引导管同轴欠佳、侧支通道血管过于迂曲等原因,逆向导丝及逆向微导管很难进入对侧正向指引导管内。为解决这一困难,并提高逆向技术的效率,葛均波院士提出了“主动迎客技术(active greeting technique, AGT)”,将子母导管深插(如 Guidezilla 延伸导管、4 Fr 或 5 Fr 子母导管等)、主动迎接逆向导引钢丝进入正向指引导管内,可有效提高逆向导丝体外化的效率,缩短了手术时间,减少了射线曝光量,提高了手术的成功率和效率<sup>[5]</sup>。

近期,以美国医师为主制定的联合治疗流程(hybrid algorithm)问世<sup>[6]</sup>,该流程图第一次用图表形式使千差万别的 CTO-PCI 简单化、形象化,在一定程度上提高了手术成功率。但该流程图也在一定程度上与我国和亚洲其他国家的临床实践有差异,因此随后相继问世了亚太 CTO 俱乐部 CTO-PCI 流程图<sup>[7]</sup>和中国 CTO 介入治疗俱乐部(Chronic Total Occlusion Club, China, CTOCC)推荐流程图<sup>[8]</sup>,指导 CTO 介入策略的规范化。总体来说这些流程图均强调了 CTO-PCI 的策略制定、多种治疗策略的联合和及时转换。CTO-PCI 技术主要包括正向导丝通过技术、正向内膜下再入技术、逆向导丝通过技术和逆向内膜下再入技术,PCI 术者应该掌握这 4 项技术。

通信作者: 葛雷 E-mail: ge.lei@zs-hospital.sh.cn

目前在很多有经验的临床中心,CTO-PCI的成功率可以达到90%以上,同时主要的并发症可以控制在较低水平<sup>[9]</sup>。

### CTO 介入治疗的临床研究进展

#### 一、合并 CTO 病变对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的预后影响

CTO 病变本身非常稳定,但其往往合并多支血管病变。约有 10%的 AMI 患者合并存在非梗死相关血管的 CTO 病变,这显著增加 AMI 患者的死亡率<sup>[10]</sup>。一项纳入了 14 000 例 AMI 患者的荟萃分析,研究了合并存在非梗死相关血管 CTO 对急诊 PCI 治疗的 AMI 患者临床预后的影响。结果显示,合并存在非梗死相关血管 CTO 患者的短期(30 d 内)和长期(30 个月)的全因死亡率增加了 2 倍,同时结果也显示,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)、出血和心源性休克也显著增加<sup>[11]</sup>。

Bataille 等<sup>[12]</sup>研究显示,CTO 是心肌梗死后心源性休克死亡的独立预测因素。该研究连续纳入 2 020 例患者,共有 141 例(7%)患者在入院时出现心源性休克。合并超过 1 支血管 CTO 的心源性休克患者 30 d 的死亡率可达 100%,合并单支 CTO 的死亡率为 65.6%,而不合并 CTO 血管的死亡率为 40.2%。校正了左心室射血分数和肾功能等因素后,CTO 仍是心肌梗死后心源性休克 30 d 死亡率的独立预测因子。

虽然合并存在 CTO 病变会显著增加 AMI 患者的死亡率,但 CTO 血运重建是否会改变这种风险?随机对照的 EXPLORE (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction)研究<sup>[13]</sup>试图回答这一问题,共有 304 例患者入选该研究,其中 148 例直接 PCI 1 周后接受 CTO-PCI 治疗,106 例(72%)PCI 成功,154 例接受标准的药物治疗。结果显示,对于 ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者,在直接 PCI 1 周内进行非梗死相关血管的 CTO-PCI 治疗是安全可行的。但 4 个月的随访并未观察到早期 CTO-PCI 治疗可以改善左心室射血分数,而且 2 组 MACE 的发生率无显著性差异,仅在亚组分析中显示,前降支的 CTO-PCI 治疗可以显著提高左心室射血分数。与之相反,近期一项荟萃分析

纳入 1 083 例 AMI 患者,成功分期行非梗死相关 CTO 血管 PCI 治疗后,3 年的全因死亡率、心源性死亡率、MACE 和卒中的发生率均明显下降。值得注意的是,这项荟萃分析显示该组患者的再次 PCI 和再发 AMI 风险并没有增加<sup>[14]</sup>。尽管这些研究分析了 AMI 后再开通 CTO 病变的意义,但目前仍待回答的问题是:开通 CTO 是否可以降低心血管事件的发生和死亡率?这也是开通 CTO 病变争议最大之处。

#### 二、CTO-PCI 与改善临床预后

减少心血管事件死亡是心血管疾病治疗方式的最终评价指标,PCI 对急性冠脉综合征、尤其是 STEMI 的有效性目前尚无争议,但对于慢性冠脉疾病的有效性仍存在很大的争议。慢性冠脉疾病近期被定义为慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS),CTO 为 CCS 中最典型的代表。注册研究显示,与未开通 CTO 病变或单纯药物治疗相比,成功开通 CTO 病变可以改善 CTO 患者的生存率<sup>[15]</sup>。由于 CTO-PCI 技术的难度及术中不确定性的增加,更多的是回顾性、观察性研究,大型 CTO 病变的随机对照临床试验相对较少。近期针对 CTO 病变的随机对照试验以 DECISION-CTO 和 EURO-CTO 为代表,但 2 个研究的结果不尽相同。

DECISION-CTO 研究<sup>[16]</sup>旨在比较 CTO 病变经最佳药物治疗(optimal medical therapy, OMT)与 PCI 开通 CTO 联合药物治疗的临床预后结果。计划入组 1 284 例患者并随访 5 年,但由于入组缓慢而提前结束入组。最终入组 834 例患者,由韩国、印度尼西亚、泰国和中国台湾地区的 19 家医疗中心纳入,随机分入 OMT 组(398 例)和 PCI 组(417 例)。研究主要终点为 3 年的复合终点。3 年随访期内包括全因死亡、心肌梗死、卒中或任何再次血运重建的复合终点,OMT 作为初始治疗方案不劣于 PCI,这提示了 OMT 作为 CTO 病变患者的初始治疗策略是合理的。此外,健康相关的生活质量评分在 OMT 和 PCI 也无显著差异。

EuroCTO 研究<sup>[17]</sup>旨在比较开通单支 CTO 病变与单纯药物治疗的区别(如合并其他血管病变,则在随机前对非 CTO 病变进行介入治疗)。该研究证明,对于直径>2.5 mm 心外膜冠脉存在 CTO 病变、有心绞痛症状且 CTO 病变冠脉所支配区域存在缺血或心肌存活证据的冠心病患者,联合 PCI 和 OMT 较单纯 OMT 更能改善患者 12 个月随访期内的健康状况,且 3 年全因死亡和非致命性心肌梗死

复合终点达到非劣效性。研究的主要终点为生活质量[1 年的西雅图心绞痛问卷(Seattle angina questionnaire, SAQ)、欧洲五维健康问卷(EuroQol five dimensions questionnaire, EQ-5D)评价]和 3 年的 MACE, 包括任何原因的死亡和致命性心肌梗死。研究最终纳入 396 例 CTO 患者, 其 1 年随访的结果显示, 围术期并发症低(2.9%), 心绞痛有关的质量评分 PCI 组优于 OMT 组, 且 1 年的 MACE 组与 OMT 组相当。这提示 PCI 能显著改善术后 12 个月的生活质量和心绞痛症状, 但长期(36 个月)的安全性仍在评估中。

DECISION-CTO 研究存在一定局限性。2 组治疗的交叉率较高, OMT 组 398 例中仅 315 例(79%)实际接受药物治疗, 至少 77 例(19.3%)患者转而接受 PCI, 成功 72 例; PCI 组 417 例中仅 346 例(80.3%)成功接受 PCI 治疗<sup>[10]</sup>。交叉治疗过多使得出明确结论的可能性大大降低。DECISION-CTO 试验排除了左主干 CTO、2 支不同血管近端 CTO、任何 3 支血管 CTO 以及射血分数 $<30\%$ 的患者, 而实际临床上 CTO 患者常存在合并症多、病变血管多、心功能较差等复杂情况。而在这部分患者中, 成功开通 CTO 往往可以给患者带来更多获益, 因此该研究结果并不能直接推广于真实世界。基于此, 笔者认为 DECISION-CTO 研究并不能否定 PCI 开通 CTO 的重要作用, 相反该研究提示, 并非所有 CTO 都需要开通, OMT 是治疗的基础, 针对合适的患者开通 CTO, 患者可以获益。未来还需要更多的随机化研究证实开通 CTO 的益处。

### 三、CTO-PCI 与改善临床症状

改善 CTO 患者的临床预后也许是 CTO-PCI 最终的治疗目标, 但临床医师不应忽视 CTO-PCI 在改善患者临床症状中的重要作用。抗心绞痛药物在减少心绞痛发作中存在局限性, 即使加用包括雷诺嗪在内的联合抗心绞痛药物治疗, 也只能将心绞痛发作负荷从每周 3.0 降低到 2.2。而包括肾上腺素  $\beta$  受体( $\beta$  受体)阻滞剂、硝酸酯类等多种抗心绞痛药物的联合使用, 不可避免地会增加药物不良反应和患者的不耐受程度<sup>[8]</sup>。因此, 对于有明确临床症状的 CTO 患者, PCI 可以作为有效的治疗手段。

2017 年 8 月, OPEN-CTO 注册研究<sup>[9]</sup>的结果发表。该研究是一项前瞻性、单组、多中心注册研究, 设立了中心实验室, 方法客观, 数据可靠, 准确评价了当代 CTO-PCI 治疗的成功率、风险和患者报告的

获益。研究结果中, 操作成功率为 86%, 手术成功率为 81%, 住院期间和 1 个月死亡率分别为 0.9%和 1.3%, 有 48 例(4.8%)出现有临床意义的穿孔; 术后 1 个月时, SAQ 的生活质量评分从术前的(49.4 $\pm$ 0.9)分提高至(75.0 $\pm$ 0.7)分( $P<0.01$ ), Rose 呼吸困难量表评分从术前(2.0 $\pm$ 0.1)分改善至(1.1 $\pm$ 0.1)分( $P<0.01$ ), 身体健康问卷评分从术前(6.2 $\pm$ 0.2)分改善至(3.5 $\pm$ 0.1)分( $P<0.01$ ); 校正基线差异后, CTO-PCI 成功患者较不成功患者 SAQ 生活质量评分增加 10.8 分(95%置信区间: 6.3~15.3,  $P<0.001$ )<sup>[9]</sup>。CTO-PCI 的早期获益再次得到证实, 但 CTO-PCI 的风险似乎因高于预期也成为关注的焦点。

### 四、影像学检查在 CTO-PCI 中的应用

上述研究结果可提示, 选择合适的 CTO 患者对改善 PCI 疗效至关重要, 如何选择合适的 CTO 患者也是目前的难点, 而影像学在其中扮演了重要角色。因为临床症状经常不典型, 心脏彩色超声、磁共振、核素心肌显像等影像学检查可以提供室壁运动、心肌灌注及心肌存活情况, 对于临床决策具有重要作用。除此之外, 冠脉计算机体层摄影血管造影(computed tomography angiography, CTA)可以丰富血管闭塞段的信息, 尤其是对二次尝试 PCI 的患者, 结合 CTA 可以提供更为完整的血管解剖结构信息, 从而帮助术者制定更为合理的血管开通策略。

真实世界中, 大部分 CTO 患者仅接受药物治疗, 通过影像学检查筛选出合适的患者, 影像学指导 PCI 尤为重要。COURAGE 试验(the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial)表明, OMT 在减少缺血负担、心绞痛程度和对硝酸盐治疗的依赖等方面不如 OMT 和 PCI 联合治疗。在心肌核素亚组中, 负荷试验中左心室缺血面积增加与较高的死亡率和心肌梗死率有关<sup>[20]</sup>。因此, 尽管药物治疗可能控制缺血症状, 但对于无症状但缺血性负荷心肌 $>10\%$ 的 CTO 患者, CTO-PCI 可使患者生存受益。

虽然人们认为良好的侧支循环可提供足够的血流来减少心肌缺血, 但 Sachdeva 等<sup>[21]</sup>报道, 不管侧支血管造影表现如何, 导丝通过后, 通过血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)来评估 CTO 靶血管都存在明显的生理缺血。换句话说, 即使侧支血管建立得再充分, 也不能完全纠正心肌缺血。由于 FFR 对梗死心肌的评估价值有限, 因此评估 CTO 血管供应心肌的存活能力至关重要, 特别是在

无症状的患者中。

Bucciarelli-Ducci 等<sup>[22]</sup>探讨了心脏磁共振成像指导 CTO-PCI 的意义。在研究中,基于心脏磁共振检查确认 CTO 区域存在显著的诱导灌注缺失和存活心肌,入选了 32 例 CTO 患者进行 PCI 治疗。大多数患者有轻微或没有心绞痛,症状发生率较低(加拿大心血管学会分级 I 级和 II 级, $n=26,81\%$ )。PCI 术后,与基线相比,CTO 区域的心肌灌注储备(myocardial perfusion reserve,MPR)值显著改善至 $2.3\pm 0.9(P=0.02)$ ,90%的患者 CTO 相关灌注缺损完全或接近完全消除。CTO-PCI 术后 3 个月,左心室射血分数从 $63\%\pm 13\%$ 增加到 $67\%\pm 12\%(P<0.0001)$ ,收缩期末容积从 $(65\pm 38)$  mL 减少到 $(56\pm 38)$  mL( $P<0.001$ )。尽管 32 例患者中 8 例(25%)由于远端栓塞和分支闭塞而出现轻微的围术期心肌梗死,但 SAQ 总分中位数有所改善。

#### 五、侧支血管与存活心肌的关系

供血血管与 CTO 血管之间的压力梯度(动脉生成)和局部化学介质(血管生成)可促进冠脉侧支血管的发育。一些研究已经证明了侧支血管在维持 CTO 下游心肌灌注方面的作用,可以减少梗死心肌面积<sup>[23]</sup>。然而,近期影像学的研究得出了不同的结果。在基于正电子发射断层扫描的研究中,侧支血管分级与心肌活力之间存在总体相关性,然而,仅凭侧支血管的质量无法预测生存率<sup>[24-25]</sup>。同样,基于心脏磁共振成像的研究也表明,侧支血管与 CTO 血管支配心室节段瘢痕透壁程度之间不相关<sup>[26-27]</sup>。

近期一项研究探讨了冠脉侧支血管 Rentrop 分级与心血管磁共振评估心肌存活率之间的关系<sup>[28]</sup>。入选了 100 例单支 CTO 患者,Rentrop 2 级或 3 级侧支血管良好,分析晚期钆增强图像,研究结果显示良好的侧支血管能够独立预测心肌存活情况(优势比:9.4,95% 置信区间:2.6~33.6, $P<0.001$ ),灵敏度和特异度分别为 72%和 74%( $P<0.001$ )。但 2020 年发表在 *EuroIntervention* 的研究结果却不尽相同<sup>[29]</sup>,该研究通过定量心脏磁共振评估 218 例 CTO 患者冠脉侧支血管和心肌生存能力之间的关系。研究发现 CTO 血管覆盖的区域心肌梗死范围通常有限。侧支发育良好的 CTO 患者心肌瘢痕相对少,心肌功能保存更好;然而,侧支循环不良的 CTO 血管供应区域存活心肌的比例更高。

这些结果表明,侧支血管并不是存在存活心肌的唯一决定因素,因此在 CTO-PCI 治疗决策时不能完全根据侧支血管形成的情况决定是否需要进行

PCI 治疗,不应因为侧支血管不发达而拒绝考虑对 CTO 病变进行血管重建术。必须指出,对于规范双侧造影也不能显示侧支血管的 CTO 病变,因无法确定闭塞血管的解剖走向,PCI 的风险较大,应谨慎选择 PCI 的治疗策略。

#### CTO 介入治疗临床研究的局限性

CTO-PCI 研究的主要难点在于入选艰难、周期长,且易受技术水平、介入器械更新、腔内影像技术发展等多种因素影响。DECISION-CTO 研究和 EuroCTO 研究均存在入选时间偏长的局限性,而 CTO 介入技术、器械及理念的日新月异,长时间的入选时间间隔造成了疗效偏差,各研究中心对 CTO 介入治疗水平可能也存在较大差异,因此研究结果往往会被诟病。以 DECISION-CTO 研究为例,该研究入选病例跨度 6 年,CTO-PCI 技术发展迅速,手术水平及 PCI 相关器械差异较大。该研究 73.9%手术采用单导丝技术,17.2%采用平行导丝,24.6%患者应用了逆向技术,13.2%采用逆向内膜下再入技术,仅 6%患者应用血管内超声。在 CTO-PCI 技术不停进步的今日,重要技术手段的应用比例较低,提示其并不能代表当代 CTO-PCI 的真实情况。因此,对 CTO-PCI 相关的临床研究结果的解读需谨慎。

鉴于 CTO-PCI 治疗的复杂性及不确定性,其临床试验设计尤其具有挑战性。目前只有少数的随机试验评价 CTO-PCI 治疗的安全性和有效性,已有的观察性研究数据也相互矛盾,这在一定程度上是由于先前的研究设计和执行不够理想。正确评估 CTO-PCI 的效果需要特别考虑,包括选择合适的研究人群、对照组、背景药物、治疗策略、有效性和安全性终点,以及术者学习曲线等问题。选择合适的 CTO-PCI 术者也至关重要,因为经验不足的术者经常导致 PCI 失败率更高。各种 CTO 高数量的注册结果表明,CTO-PCI 术者的手术成功率高于 80%应作为基准指标。

除此之外,缺乏标准化的终点和定义上的差异也阻碍了 CTO-PCI 研究结果的一致性和统一的解释性。2021 年 2 月,由多国学者组成的 CTO 学术研究联合会(Chronic Total Occlusion Academic Research Consortium,CTO-ARC)发表共识<sup>[30]</sup>,就 CTO-PCI 关键元素和手术操作的定义、研究终点定义和临床试验设计原则进行推荐。该共识可以提高 CTO-PCI 研究结果可比性和可解释性,期待可以为

CTO-PCI 提供越来越多的证据。

### CTO 介入治疗临床研究展望

在目前的指南中,CTO 作为慢性冠脉疾病的最典型表现形式,药物治疗仍被认为是首选的治疗方案。然而,鉴于现有的注册和随机研究证据表明,成功的 PCI 能明显改善 CTO 患者的生活质量,CTO-PCI 应成为有症状患者的标准选择,前提是 PCI 能够成功进行,且风险可控。这主要是一种以症状为导向的治疗方法,并不是为了改善患者的预后,但是缓解症状、恢复患者的身体健康也是每位治疗心血管疾病医师的目标。

关于 CTO 的临床研究还需要回答很多问题,首先,“是否应该做 CTO-PCI”;其次,“哪些 CTO 需要做 PCI”;最终,“PCI 如何减少 CTO 患者硬终点的发生率”。因此,CTO 的临床研究工作任重道远,心血管介入医师应不懈努力,积累更丰富的 CTO 介入循证医学证据,用以指导 CTO 的治疗。

### [参考文献]

- [1] Luo C, Huang M, Li J, et al. Predictors of interventional success of antegrade PCI for CTO[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(7): 804-813.
- [2] Grantham JA, Marso SP, Spertus J, et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(6): 479-786.
- [3] 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.
- [4] Kandzari DE, Kini AS, Karpaliotis D, et al. Safety and effectiveness of everolimus-eluting stents in chronic total coronary occlusion revascularization[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(6): 761-769.
- [5] Ge JB, Ge L, Zhang B, et al. Active greeting technique: a mother-and-child catheter based technique to facilitate retrograde wire externalization in recanalization of coronary chronic total occlusion[J]. *Sci Bull*, 2018, 63: 1565-1569.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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): 121-124.
- [9] Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 198: 222-228.
- [10] Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6): 768-775.
- [11] O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, et al. Meta-analysis of the impact on mortality of noninfarct-related artery coronary chronic total occlusion in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 8-14.
- [12] Bataille Y, Déry JP, Larose é, et al. Deadly association of cardiogenic shock and chronic total occlusion in acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(4): 509-515.
- [13] Henriques JP, Hoebbers LP, Råmunddal T, et al. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15): 1622-1632.
- [14] Tong J, Yu Q, Li C, et al. Successful revascularization of noninfarct related artery with chronic total occlusion among acute myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9655.
- [15] Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(10): 1367-1375.
- [16] Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion[J]. *Circulation*, 2019, 139(14): 1674-1683.
- [17] Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, 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, 39(26): 2484-2493.
- [18] Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic

- Angina) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(3): 566-575.
- [19] Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, et al. Early procedural and health status outcomes after chronic total occlusion angioplasty[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(15): 1523-1534.
- [20] 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.
- [21] Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(1): 9-16.
- [22] Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, et al. CMR guidance for recanalization of coronary chronic total occlusion[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(5):547-556.
- [23] 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.
- [24] Aboul-Enein F, Kar S, Hayes SW, et al. Influence of angiographic collateral circulation on myocardial perfusion in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery and no prior myocardial infarction[J]. J Nucl Med, 2014, 45(6): 950-955.
- [25] Dong W, Li J, Mi H, et al. Relationship between collateral circulation and myocardial viability of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT subtended by chronic total occluded coronary arteries [J]. Ann Nucl Med, 2018, 32(3):197-205.
- [26] Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries[J]. Circulation, 2013, 127(6): 703-709.
- [27] Małek ŁA, Śpiewak M, Kłopotowski M, et al. Combined analysis of myocardial function, viability, and stress perfusion in patients with chronic total occlusion in relation to collateral flow[J]. Kardiologia Pol, 2015, 73(10): 909-915.
- [28] Shokry KA, Farag EM, Salem AMH, et al. Relationship between quality of coronary collateral and myocardial viability in chronic total occlusion: a magnetic resonance 1. study[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(2): 623-631.
- [29] Schumacher SP, Everaars H, Stuijzand WJ, et al. Coronary collaterals and myocardial viability in patients with chronic total occlusion[J]. EuroIntervention, 2020, 16(6): e453-e461.
- [30] 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.

(收稿日期:2021-04-13)

(本文编辑:王朝晖)