

冠状动脉慢性完全闭塞病变的病理学和影像学研究进展

朱乔燕 张庆勇

摘要 冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)是指病程>3个月,冠状动脉造影结果示局部管腔闭塞,前向血流完全消失,远端血流心肌梗死溶栓试验(TIMI)0级,或仅见少许前向血流通过,但无远端血管充盈,TIMI 1级(也称功能性CTO)。CTO病变发生率高,诊断治疗困难,预后较差。本文对CTO病理学特征和影像学分析进行回顾,以期对患者病情进行评估,达到治疗方式的最优化选择。

关键词 CTO 病理 微通道 侧支循环 影像学应用

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.003

一、CTO的临床特点

CTO发生率与患者年龄呈正相关,好发于右冠状动脉,在左冠状动脉回旋支少见^[1]。在急性心肌梗死的责任血管被治愈后,患者可能在另外的血管有慢性闭塞但不足以引起心血管急性事件的发生,可考虑有CTO病变。大多数CTO患者(约60%)没有过心肌梗死病史,提示CTO患者有两种临床预后,若侧支循环的补充可抗衡闭塞血管的闭塞,使心肌损伤最小化,可只表现为很小的临床症状,反之,则可能出现明显的心肌缺血、坏死症状,大多表现为稳定型心绞痛^[2]。

二、CTO病理学特征及临床意义

急性冠状动脉病变时,动脉粥样硬化斑块破裂,双向血栓形成,管腔闭塞。随着时间的延长,富含脂质的胆固醇酯和血栓成分被胶原纤维和钙质沉积所替代,形成纤维化甚至钙化结构。最终,混合有疏松和致密结缔组织的纤维钙化性闭塞结构形成。血管闭塞时间对血管内膜斑块的组成和新生血管通道有着重要影响。闭塞时间越长,机化、纤维化、钙化越多,导丝通过率越低。典型的CTO病变可被描述成“软”、“硬”或中等病变。“软”病变含脂质细胞和泡沫细胞,疏松结缔组织和新生血管,通常闭塞时间<1年,软病变能较易通过导丝。而“硬”病变含致密结缔组织及纤维钙化成分,甚至没有新生血管,导丝通过困难。随着病变时间的延长,“硬”病变将越来越

多,导丝通过困难,易损伤血管内膜,导致内膜剥离,这也是CTO介入术困难的主要原因^[1]。

1. 闭塞段组织学成分:典型的CTO病变通常包含1个坚硬的近端纤维钙化帽,1个相对纤维组织少点的远端纤维帽,1个中央动脉粥样硬化斑块血栓^[3,4]。炎症反应是CTO标志性特征之一,可由巨嗜细胞、泡沫细胞和淋巴细胞等炎性细胞参与其中,内膜的炎症反应较剧烈。(1)闭塞近端远端纤维帽:纤维帽近端为乏血供区,不可见新生血管^[5],纤维组织形成包围在血栓和脂质成分外的纤维帽结构,使管腔的近端入口和远端出口非常致密,通常被认为是CTO导丝通过的最具阻力部位,直接导致介入手术成功率大大降低。(2)闭塞段内机化血栓结构成分:新鲜形成的血栓包含着血小板和红细胞的纤维网络,并且急性炎性细胞会随后浸润其中。内皮细胞也侵入纤维网中并形成管形结构组成血栓内微血管^[6]。CTO早期:大量巨嗜细胞浸润和显著炎症反应,基质以蛋白多糖为主,细胞成分较多。CTO晚期:炎症消退,以胶原和弹力蛋白的基质为主,新生微血管和钙化形成。胶原成分对介入术中导丝的通过是不利的,并且钙化成分越多,介入手术失败率越高^[7]。(3)动脉粥样硬化斑块:由细胞内和细胞外脂质,平滑肌细胞,细胞外基质和钙质组成。细胞外基质的主要成分是胶原纤维。

2. 微通道——新生血管的形成:微通道——新生血管的形成成为CTO第2个标志性特征。如前所述,在血栓形成的过程中,内皮细胞也侵入纤维网中并形成管形结构组成血栓内微血管。因此CTO病变尽管在血管造影中表现为前向血流的完全消失,但在病理

上大部分的 CTO 病变均 <99% 狭窄,这是由于闭塞段内微通道生成所致。微通道的形成在 CTO 病变中是很普遍的(>5%),并且在病变早先阶段就存在,在 CTO 阶段更成熟,其密度和数量都在增加。然而,一旦 CTO 病变真正成熟,血管外和血管内微通道的数目和早期阶段相比将变少^[8]。CTO 有丰富的新生血管通道,直径 100~500 μm ,平均直径 200 μm ,最大直径甚至可达到 500~1000 μm ^[5]。(1)微通道分 3 类:①分布于闭塞段动脉外膜的血管滋养管,也称外膜血管,其生成与缺乏氧刺激有关,即血管外的缺氧会刺激其增生。这些血管通常在通过闭塞部位时层层卷绕延伸,表现出螺旋状的外观,而不是简单的本地血管再通。有时,在 CTO 患者这些外膜血管滋养管会充分形成并被称作桥接侧支循环;②闭塞段粥样硬化斑块内新生血管,其生成主要与内膜斑块内慢性炎症反应刺激有关,可源于外膜血管滋养管;③慢性血栓机化再通,主要为慢性血栓被胶原纤维替代,发生机化并形成再通管道,可与血管滋养管相交通。和血管滋养管不同的是,血管滋养管通常呈辐射状分布,层层卷曲,而机化再通的微血管往往平行于主要血管在内膜空间中存在,所以也称内膜血管,其纵向延伸性大概占了整个 CTO 病变长度的 85%^[8]。其形成过程速度不同,受许多因素影响,包括炎症因子 IL-8、细胞外基质蛋白水解酶(尿激酶型纤溶酶原激活物)和血管生长因子的局部浓度^[6]。(2)微通道形成的临床意义:①使病变远端有血液灌注,使部分远端血管床存活,避免血管的完全闭塞,并且可以对抗因内膜斑块对血液的限流作用和血管的狭窄作用;②直径较大的微通道有利于介入治疗时导丝的通过,并减少并发症。如闭塞段内存在较大的微通道(直径>400 μm),则导丝(直径为 355 μm)可利用这些潜在的管道穿越闭塞段、避免行进于坚硬的胶原纤维成分中,同时也可减少冠状动脉夹层或穿孔等并发症的发生率^[9]。然而此类情况在人类 CTO 冠脉病变中并不普遍,更可能的情况是多重,甚至是不连续,伴随特定基质组成的微血管存在;③微通道周围斑块结构较疏松,可能与炎症反应有关,其周边阻力远小于胶原纤维阻力^[5]。因此介入治疗时,导丝即使未行进在微通道内,在其周围组织中行进的阻力也要远低于胶原纤维成分。值得注意的是炎症反应和新生血管的生成是相辅相成的,目前没有证据表明二者谁为因果。淋巴细胞和单核-吞噬细胞可能通过产生有丝分裂和血管生成因子在微血管生成和动脉粥样硬化病变

中都起着重要的作用。

3. 侧支循环的建立:冠状动脉侧支在出生时就有,在所有 CTO 患者中均存在,通常在病变一开始就形成并在整个病程中发展完善,功能因广泛的个体差异而不同。这些血管可以在原来供应的血管闭塞以后,对原闭塞血管供应处的心肌提供血流,保护心肌不受损,提供心肌新陈代谢的能量,保证充分的心肌收缩力^[10]。侧支循环丰富的病变区心肌以缺血为主,反之,则以梗死心肌为主。侧支循环的血管直径为 40~200 μm ,其数目与覆盖范围与患者生存率有关。目前侧支循环的分级主要是 Rentrop 分型:0 级:无侧支循环;1 级:勉强见侧支循环,心外膜血管不能显影;2 级:部分侧支循环,造影剂进入,不能使靶心外膜血管完全显影;3 级:完全灌注,心外膜血管完全显影。值得注意的是,由于 CTO 患者血流和压力都远低于正常值下限,这些侧支的储备代偿能力有限,其提供的血流相当于 90% 狭窄病变提供血流,所以即使是很完善的侧支循环,患者心肌功能的恢复仍需要 2~12 周^[11]。在运动过程中,90% 以上患者会出现心肌缺血症状,表现为劳力性心绞痛或运动试验阳性,并且侧支循环不是一个永久不变的结构,随着重要心肌保护事件的发生,冠状动脉侧支血流可发生动态变化^[12]。如果冠状动脉严重闭塞,可通过侧支改变血液压力梯度,以提供完全闭塞的下游组织血流。其结果是先前供应完全闭塞动脉灌注区侧支循环被重新定向到供体动脉灌注区,从而产生一种“侧支盗血”现象。当主要血管前向血流重新被建立时,侧支循环血液可回归。因此在进行冠状动脉血运重建时,必须谨慎权衡减少冠状动脉侧支循环产生的保护性支持的风险。目前,药理学、基因学和细胞学的研究都被用来增强冠状动脉侧支循环的功能^[10]。

三、CTO 影像学研究及其临床意义

1. 磁共振技术(MRI)对 CTO 的应用价值和术前心肌存活范围的判断:介入指南指出,再血管化治疗前提是 CTO 病变供血范围内至少有 10% 或以上的存活心肌,术前正确评估闭塞段血管供血区缺血/梗死心肌范围对指导治疗方案的选择和预后意义重大^[13]。如病变区以缺血心肌为主,应积极进行再血管化治疗,以缓解缺血症状、改善患者左心功能以及预后。反之,如病变区以梗死心肌为主,则应采取内科保守治疗。所谓存活的缺血心肌,是指细胞结构完整,具有代谢功能及收缩功能的心肌,包括正常心肌、顿抑心肌和冬眠心肌^[14]。冬眠心肌是长期低血流灌

注下,心肌通过自身调节反应,减低能量消耗及收缩功能,从而保证心肌细胞存活,又称 smart heart。顿抑心肌指心肌短暂急性缺血后的低灌注状态导致局部区域一过性功能障碍,心肌细胞虽未坏死,但已引起结构功能及代谢的变化。

既往核素心肌灌注显像/ ^{18}F -DFG 心肌代谢断层显像是公认的判断心肌存活的“金标准”。MR 心肌灌注成像空间分辨率明显优于核素心肌灌注显像/ ^{18}F -DFG 心肌代谢断层显像,可分辨出心内膜下、中层及心外膜下心肌梗死。MR 心肌灌注成像为应用快速梯度回波序列或平面回波序列,静脉团注含钆对比剂 Gd-DTPA 后,立刻在磁共振心电门控辅助下,在患者一次屏气周期内,对左心室短轴位进行快速扫描。一般 MR 心肌灌注成像前常应用腺苷 [$140\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] 静脉通道持续滴注 3~4min 后开始扫描,并维持至扫描结束] 作为药物负荷,能提高 MR 心肌灌注成像发现静息状态下心肌缺血灶的能力。心肌灌注首过时相完成 7~12min 后,使用反转恢复梯度回波序列完成心肌灌注延迟时相的成像检查,即 MR 心肌灌注延迟增强对评价存活心肌具有很高的价值,是目前评价梗死心肌范围的金标准。

现在的磁共振技术还可以通过测量舒张末期室壁厚度、低剂量多巴酚丁胺等技术评价心肌活性。血氧水平依赖性磁共振功能成像与磁共振波谱成像则是近年来发展起来的磁共振功能成像方法,可以在分子水平讨论目标组织内的代谢及功能异常。但要应用于心肌分析需要克服心脏搏动所带来的信号采集偏移等困难,现有应用临床的磁共振扫描序列难以实现,未来随着磁共振软件及硬件技术的发展有望应用于心肌疾病的诊断。

2. CT 冠状动脉造影 (CTCA) 的应用价值:CTCA 可对 CTO 病变的形态学特征进行评价,包括准确测量闭塞病变长度,判断其解剖走向和钙化程度,对钙化进行分级,确定斑块组成及形态,了解管腔狭窄程度。CTCA 还可显示闭塞段内的微通道形成(管径、长度和分布),清晰完整的显示闭塞段以远的侧支循环,CTCA 对于 Rentrop 分型的评价具有非常高的诊断准确度^[15]。术前 CTCA 进行侧支分型的意义在于对选择介入途径提供必要的信息,如侧支循环良好者(Rentrop 3 级)可尝试选择逆向开通 CTO 病变;反之,则宜选择正向开通。在经皮冠状动脉介入术(PCI)过程中进行 CT 三维图像重建术,能与二维透视图融合,帮助更好的确认冠状动脉造影进程,提供

影像学上缺失段直接的影像学指导,从而提高手术成功率。CTCA 的缺点可能有:①缺乏软组织对照,可能削弱血管边界的定位;②辐射相对较高,是诊断冠状动脉造影辐射剂量的 3 倍;③必须给患者注射 80~100ml 造影对比剂,造影剂可能对患者肾功能有影响;④CTCA 在有心律失常的患者如心房颤动或室性异位心律者中很难进行。

3. 其他成像技术:血管内超声和光学相干成像,能在导丝穿过病变时提供了一种实用的轴向空间成像技术,鉴别血管壁和斑块,确定导丝是否位于血管真腔,探查 CTO 入口,并可协助明确 CTO 患者血管重建后再狭窄和晚期支架贴壁不良的产生。门控心肌显像 SPECT 已应用于临床。但由于其存在电离辐射,空间分辨力低,难以区别心内膜下梗死心肌和心外膜下存活心肌,且定量不准确,易存在高估心肌缺血范围和低估存活心肌等问题使其使用受到局限。PET 通过评价心肌灌注与能量代谢的匹配情况从而识别出存活心肌,但费用昂贵,设备稀少,技术复杂,临床难以普及^[16]。

四、展 望

美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 定义的冠状动脉病变分级:A 型:成功率 > 85%, 低风险;B 型:成功率 60%~85%, 中等风险;C 型:低成功率, < 60%, 高风险。CTO 病变被分来在 C 型里。高风险病变会在 PCI 术后有高的不良事件发生率,并且术后再狭窄和技术上失败的风险高。在大型动物 CTO 模型中,使用最新的 3D 全心灌注 + 钆延迟增强序列评价缺血心肌与梗死心肌比例与微通道及侧支循环的关系,通过 CTCA 等手段将 CTO 者闭塞段形态学特征与组织学提示的慢性血栓成分等进行对照研究,研究 CTO 病变的病理,比如近端纤维帽,基质的组成,新生血管的诱导,对评价介入手术的成功率、判断 PCI 手术的难度及选择合适的治疗方式(是否需要再血管化治疗)等都具有重要的临床指导意义。随着 CTO 影像学成像技术的提高及血管内超声和光学相关技术的应用,笔者相信 CTO 的诊断和治疗将进入一个新的发展阶段。

参考文献

- 1 Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, *et al.* Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I [J]. *Circulation*, 2005, 112(15): 2364-2372
- 2 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 (下转第 51 页)

接,最后形成新的毛细血管腔。糖尿病则可能对血管新生的各个环节产生影响导致侧支血管的建立不足。BMSCs 治疗下肢缺血性疾病的机制可能是利用干细胞特性来实现的^[14]:①转分化能力:在 VEGF 和(或)碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)存在条件下 BMSCs 能被诱导具有内皮特性,并表达内皮特有的标记,移植后促进血管生成,动脉生成,从而旁支动脉增粗最终显著提高下肢血流恢复;②旁分泌作用:通过分泌可溶性的细胞因子来支持和调节缺血坏死的微环境,以及调节其他的干细胞分化和募集炎症抑制细胞,进而缓解缺血症状;③免疫抑制效应:BMSCs 具有独特的免疫学特性允许他们在异种/异体环境中持续存在。

将骨髓间充质干细胞与细胞因子移植到糖尿病患者缺血的下肢肌肉内后,在缺血、缺氧环境下诱生成血管内皮细胞、表皮细胞等,逐渐分化形成新的毛细血管,达到促进血管再生,改善和恢复糖尿病下肢缺血患者的患肢血流^[15,16]。该方法有望成为治疗下肢缺血性疾病的一种有前景的新方法。

参考文献

- Shi E, Jiang X, Wang L, *et al.* Intrathecal injection of hepatocyte growth factor gene - modified marrow stromal cells attenuates neurologic injury induced by transient spinal cord ischemia in rabbits[J]. *Anesthesiology*, 2010,113(5):1109 - 1117
- Pesce M, Orlandi A, Iachininoto MG, *et al.* Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood - derived stem cells in ischemic limb tissues[J]. *Circ Res*, 2003,93(5):e51 - 62
- 张文元,杨亚冬,房国坚,等.兔骨髓基质干细胞的分离生长及冻存技术研究[J].*中国卫生检验杂志*, 2005,15(6):651 - 653
- 宁勇,邹欣.自制四氧嘧啶针剂制作家兔糖尿病模型观察[J].*微*

循环学杂志, 2004,14(3):33 - 35

- 孟建波,康胜群,康素娟,等.四氧嘧啶诱导兔 I 型糖尿病模型的实验研究[J].*河北医药*, 2009,31(1):19 - 20
- 朱昆,潘洪涛,罗萍,等.四氧嘧啶诱发糖尿病模型的胰岛素管理及糖尿病模型建立[J].*吉林医学*, 2006,27(9):1010 - 1011
- Smadja DM, d'Audigier C, Guerin CL, *et al.* Angiogenic potential of BM MSCs derived from patients with critical leg ischemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012,47(7):997 - 1000
- Menasché P. Cell therapy for peripheral arterial disease[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010,12(5):538 - 545
- Tateno K, Minamino T, Toko H, *et al.* Critical roles of muscle - secreted angiogenic factors in therapeutic neovascularization[J]. *Circ Res*, 2006,98(9):1194 - 1202
- Golub JS, Kim YT, Duvall CL, *et al.* Sustained VEGF delivery via PLGA nanoparticles promotes vascular growth[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010,298(6):H1959 - 1965
- Lalani J, Raichandani Y, Mathur R, *et al.* Comparative receptor based brain delivery of tramadol - loaded poly(lactic - co - glycolic acid) nanoparticles[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012,8(6):918 - 927
- 王开富,李鸣真,叶望云,等.四氧嘧啶剂量和家兔性别对制作糖尿病模型的影响[J].*同济医科大学学报*, 1994,23(3):223 - 226
- 朱昆,潘洪涛,罗萍,等.四氧嘧啶诱发糖尿病模型的胰岛素管理及糖尿病肾病模型建立[J].*吉林医学*, 2006,27(9):1010 - 1011
- Yan J, Tie G, Xu TY, *et al.* Mesenchymal stem cells as a treatment for peripheral arterial disease: current status and potential impact of type II diabetes on their therapeutic efficacy[J]. *Stem Cell Rev*, 2013,9:360 - 372
- Hastings CL, Kelly HM, Murphy MJ, *et al.* Development of a thermoresponsive chitosan gel combined with human mesenchymal stem cells and desferrioxamine as a multimodal pro - angiogenic therapeutic for the treatment of critical limb ischaemia[J]. *J Control Release*, 2012,161(1):73 - 80
- Piao W, Wang H, Inoue M, *et al.* Transplantation of Sendai viral angiopoietin - 1 - modified mesenchymal stem cells for ischemic limb disease[J]. *Angiogenesis*, 2010,13(3):203 - 210

(收稿日期:2014 - 11 - 28)

(修回日期:2014 - 12 - 05)

(上接第 8 页)

- Irving J. CTO Pathophysiology: how does this affect management? [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(2): 99 - 107
- Hoehers LP, Claessen BE, Dangas GD, *et al.* Contemporary overview and clinical perspectives of chronic total occlusions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(8): 458 - 469
- Fefer P, Robert N, Qiang B, *et al.* Characterisation of a novel porcine coronary artery CTO model [J]. *EuroIntervention*, 2012, 7(12): 1444 - 1452
- Strauss BH, Segev A, Wright GA, *et al.* Microvessels in chronic total occlusions: pathways for successful guidewire crossing? [J]. *J Interv Cardiol*, 2005, 18(6): 425 - 436
- Choi JH, Song YB, Hahn JY, *et al.* Three - dimensional quantitative volumetry of chronic total occlusion plaque using coronary multidetector computed tomography [J]. *Circ J*, 2011, 75(2): 366 - 375
- Munce NR, Strauss BH, Qi X, *et al.* Intravascular and extravascular microvessel formation in chronic total occlusions a micro - CT imaging study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(8): 797 - 805
- Carlino M, Latib A, Godino C, *et al.* CTO recanalization by intraocclusion injection of contrast: the microchannel technique [J]. *Catherter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(1): 20 - 26

- Zimarino M, D'andreamatteo M, Waksman R, *et al.* The dynamics of the coronary collateral circulation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(4): 191 - 197
- Werner GS, Ferrari M, Heinke S, *et al.* Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions [J]. *Circulation*, 2003, 107(15): 1972 - 1977
- Werner GS. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(1): 57 - 64
- Sianos G, Werner GS, Galassi AR, *et al.* Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club [J]. *Euro Intervention*, 2012, 8(1): 139 - 145
- 李宇林. MRI 技术检测心肌梗死后心肌活性的研究进展 [J]. *西南军医*, 2011, 13(2): 320 - 322
- Li M, Zhang J, Pan J, *et al.* Obstructive coronary artery disease: reverse attenuation gradient sign at CT indicates distal retrograde flow - a useful sign for differentiating chronic total occlusion from subtotal occlusion [J]. *Radiology*, 2013, 266(3): 766 - 772
- 王静. 存活心肌的影像学检测与评估 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2011, 19(4): 263 - 266 (收稿日期:2014 - 10 - 21)
- (修回日期:2014 - 11 - 24)