

- [21] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1306-1316.
- [22] Schoenfeld HA, West T, Verghese PB, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- $\beta$  concentrations and clearance in the cynomolgus monkey[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 323:53-65.
- [23] Tyler JM, Teerlink JR. The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2):257-263.
- [24] Shuko T, Naoyuki S, Ryuichi M. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:171.
- [25] Grodin JL, Hammad M, Fan Y, et al. Prognostic value of estimating functional capacity using the duke activity status index in stable patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(1):44-50.
- [26] Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7):471.
- [27] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- $\beta$  concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):878-890.

收稿日期:2019-04-24

## 最新治疗进展——冠状静脉窦缩窄装置

茹铭 姚桂华 王颖翠

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东 青岛 266035)

**【摘要】** 顽固性心绞痛是一种住院率高、医疗资源负担重的致残性疾病。研究显示,冠状静脉窦缩窄装置在治疗顽固性心绞痛患者中可以减轻心绞痛症状,提高生活质量,减少抗缺血药物应用,提高运动耐量级和减少心肌缺血负荷等。现以综述的形式对冠状静脉窦缩窄装置的安慰剂效应、微循环功能障碍、无反应者和潜在并发症等方面进行深入探讨,为顽固性心绞痛的临床治疗提供一种新的方法和思路。

**【关键词】** 冠心病;顽固性心绞痛;冠状静脉窦缩窄装置

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.018

## Latest Treatment Progress: Coronary Sinus Reducer

RU Ming, YAO Guihua, WANG Yingcui

(Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao 266035, Shandong, China)

**【Abstract】** Refractory angina is a disabled disease with high rate of hospitalization and heavy medical resources costs. Studies have shown that coronary sinus reducer can reduce angina symptoms, improve quality of life, decrease the use of anti-ischemic drugs, raise exercise tolerance and lower myocardial ischemic burden for refractory angina. In this review, we conduct a thorough discussion on the placebo effect, microvascular dysfunction, non-responders and potential complications of coronary sinus reducer, and provide a novel method and idea for refractory angina.

**【Key words】** Coronary artery disease; Refractory angina; Coronary sinus reducer

几十年以来,经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗与药物洗脱支架以及新型抗心肌缺血药物的广泛应用成为冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)治疗的主要措施。尽管已成熟应用上述重大进展,顽固性心绞痛(refractory

angina, RFA)依然是一个极具挑战的健康问题。

### 1 RFA

RFA 被定义为持续时间 $\geq 3$ 个月,存在可逆性心肌缺血的客观证据,尽管进行了最佳药物治疗、PCI 或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81671703);山东省重点研发计划(2015GSF118026);青岛市科技惠民重点项目(18-6-1-62-nsh);青岛市科技惠民专项(19-6-1-26-nsh)

**通讯作者:**王颖翠, E-mail: 13963975615@163.com

CABG)后,仍有心脏绞痛反复发作的临床状态<sup>[1]</sup>。据统计,目前超过 500 000 例加拿大人和 60 ~ 180 万的美国人患有 RFA,此外,美国每年约有 5 万例新诊断的 RFA 病例,而欧洲大陆每年有 3 ~ 5 万的新病例<sup>[2]</sup>。中国的流行病学尚不明确,但临床实践中常可遇到。

RFA 是一种高致残疾病,造成劳动力的丧失,且住院率高、医疗资源花费大,其成功管理往往极具挑战性。Povsic 等<sup>[3]</sup>的研究显示 RFA 患者更频繁的住院,且经常进行冠状动脉血管造影检查而未行心肌血运重建,与对照组相比 3 年内每例患者的医疗费用增加约 10 108 美元。RFA 不仅在不适宜行心肌血运重建的患者中频繁出现,在成功进行心肌血运重建的患者中,其发生率仍居高不下。临床研究及登记处资料表明,有 20% ~ 30% 接受 PCI 或 CABG 的患者,尽管成功行心肌血运重建后,心绞痛症状仍持续存在<sup>[4]</sup>。大多数研究中,25% 的患者在 PCI 后 1 年仍患有心脏绞痛,3 年后增加至 45%<sup>[5]</sup>。RFA 患者的死亡率相对较低,Williams 等<sup>[6]</sup>报道了接受最佳药物治疗的 RFA 患者的 1 年死亡率为 5%,3 年死亡率为 15%。在这种情况下,缓解患者心脏绞痛症状及提高生活质量成为临床治疗的重点。

## 2 RFA 的新兴治疗手段

RFA 患者通常被认为患有慢性胸痛综合征,其身体和心理因素可能需实施药理学、心理学以及介入策略的综合管理<sup>[7]</sup>。多年来已探索了相当丰富的新兴治疗手段,包括新型药物治疗:如尼可地尔、伊伐布雷定、雷诺嗪(前三位为 II a 推荐)、别嘌醇、曲美他嗪、哌克昔林等;非药物治疗:如增强型体外反搏(II a 推荐)、脊髓电刺激疗法、体外冲击波疗法、细胞疗法等<sup>[8]</sup>。然而,尽管每种治疗策略都部分有效,但目前没有一项在临床实践中常规采用。

## 3 冠状静脉窦缩窄装置

冠状静脉窦缩窄装置(coronary sinus reducer, CSR)是一种在冠状静脉窦(coronary sinus, CS)内产生局限性狭窄的沙漏型、不锈钢、球囊扩张的网状金属支架。缩窄装置近端及远端较 CS 直径扩大 10% ~ 20%,用以锚定在 CS 血管壁防止迁移以及触发损伤诱导的组织增生过程,而中心部分直径固定为 3 mm。植入 CSR 的 4 ~ 6 周后,新生内皮覆盖金属网之间的空隙,在缩窄装置中心建立压力梯度<sup>[9]</sup>。CSR 的潜在机制如下:冠状静脉系统压力增加可扩张心肌毛细血管及小动脉,提供了直接逆行进入缺血心肌的血流途径,有利于心外膜下层到心内膜下血流进行重新分布,流向缺血心内膜层的血流增加,心内膜下心肌缺血减少,心绞痛症状得到缓解<sup>[10]</sup>。此外,以猪为模型的一项研究表明,CS 永久缩小和完全闭塞导致心脏心外膜和心肌内层的新生血管形成<sup>[11]</sup>,这可能是 CSR

的另一潜在机制。

## 4 CSR 的临床研究证据

### 4.1 首项人类研究

2007 年 Banai 等<sup>[12]</sup>发表了人类第一项评估 CSR 安全性和有效性的非随机、开放、前瞻性研究。结果如下:(1)15 例患者 CSR 植入均顺利完成,无任何临床并发症发生。(2)14 例患者(1 例患者未参与评估)在围手术期或于 10 ~ 12 个月随访期间无主要不良心脏事件发生。(3)12 例患者植入 CSR 后行冠状动脉 CT 造影显示所有缩窄装置都是开放、位于确定位置且没有移位。(4)6 个月后,86% (12/14)的患者加拿大心血管学会(CCS)心绞痛分级至少改善 1 级。基线时平均 CCS 心绞痛分级为 3.07,随访后为 1.64 ( $P < 0.0001$ )。(5)其余疗效评估方面:9 例患者行运动负荷试验出现 ST 段压低,随访前后差异有统计学意义 ( $P = 0.047$ )。多巴酚丁胺超声心动图负荷试验中,左室壁 18 节段的平均分值得存在统计学差异 ( $P = 0.004$ )。4 例患者行铈单光子发射计算机断层扫描发现通过总分测量的心肌缺血范围和/或严重程度存在显著降低 ( $P = 0.042$ )。上述研究 12 年随访显示<sup>[13]</sup>: CSR 治疗的 10 例患者中,7 例患者可进行随访。所有缩窄装置定位在 CS 近段,无断裂、迁移、闭塞或血栓形成。3 例患者出现严重不良心脏事件(1 例接受 CABG,2 例患者因心脏病死亡)。7 例患者心绞痛症状持续改善,平均 CCS 分级在 12 年随访后为 ( $1.70 \pm 0.76$ ),与基线数据 ( $3.14 \pm 0.38$ ) 相比存在统计学差异 ( $P = 0.01$ )。首项 CSR 人类研究证明该项新技术在 RFA 患者中是安全和可行的,并提供合理、安全、持久的心绞痛症状缓解,12 年的随访是安全、可靠、有效的,成为 RFA 患者的一种备选治疗方法。上述疗效的主观和客观参数评估反映了 CSR 治疗在 RFA 患者中的疗效,但这些疗效的出现是否归因于研究人员和患者对新型疗法的强烈热情或是安慰剂效应,不得而知。

### 4.2 首项随机对照研究

Verheye 等<sup>[14]</sup>于 2015 年发表了旨在测试 CSR 安全性和有效性的第一项随机、双盲、假手术对照的临床研究——COSIRA 研究,参与的研究中心为 11 个。研究遵循严格双盲策略,将 104 例志愿者随机分为两组:52 例治疗组(手术组)和 52 例对照组(假手术组)。结果如下:(1)96% (50/52)的患者成功植入 CSR,2 例患者因 CS 存在静脉瓣失败。36 例进行了冠状动脉 CT 造影,无装置迁移或闭塞。(2)治疗组中 35% (18/52)的患者与对照组中 15% (8/52)的患者具有至少 2 个 CCS 心绞痛分级的改善 ( $P = 0.02$ )。治疗组平均 CCS 心绞痛分级从基线 ( $3.2 \pm 0.4$ ) 降低至半年后的 ( $2.1 \pm 1.0$ ),对照组则从 ( $3.1 \pm 0.3$ ) 降至

( $2.6 \pm 0.9$ ) ( $P = 0.001$ )。治疗组中, 37 例患者 (71%) 至少有一个 CCS 心绞痛分级的改善, 对照组为 22 例患者 (42%) ( $P = 0.003$ )。 (3) 西雅图心绞痛量表 (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) 中的生活质量方面存在统计学差异 ( $P = 0.048$ ), 其余躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作频率和治疗满意度方面差异无统计学意义。 (4) 两组随访前后的平均运动持续时间存在统计学差异 ( $P = 0.07$ )。应用多巴酚丁胺负荷超声心动图的室壁运动指数评估显示两组之间无显著差异 ( $P = 0.20$ ), 但左冠状动脉改良修正的负荷室壁运动指数存在统计学差异 ( $P = 0.06$ )。 (5) 不良事件方面两组差异无统计学意义 ( $P = 0.68$ )。治疗组有 2 例围手术期心肌梗死、无死亡, 对照组有 3 例心肌梗死和 1 例死亡。该项研究是目前关于 CSR 的唯一假手术对照研究, 通过采取广泛措施旨在控制患者和研究者对终点解释的偏见, CSR 作为 RFA 患者的新兴疗法, 植入该装置患者心绞痛症状减轻明显优于假手术组。此外, 发现仅安慰剂干预就可显著减少心绞痛症状, CSR 的安慰剂效应不容忽视。该研究在统计学上未能通过客观手段检测心肌缺血改善, 需要更精密的设备进行探测, 例如心肌磁共振成像和正电子发射断层扫描。

#### 4.3 冠状动脉微循环功能障碍研究

RFA 不仅在不适合心肌血运重建的患者中普遍存在, 也存在于完全心肌血运重建的患者<sup>[9]</sup>。大多数研究表明 25% 的患者成功进行心肌血运重建后仍患有 RFA<sup>[5]</sup>, 这可能是由于冠状动脉微循环功能障碍<sup>[15]</sup>。Giannini 等<sup>[16]</sup>于 2017 年发表一项研究, 纳入 8 例有完全心肌血运重建证据和无阻塞心外膜冠状动脉病变的患者接受 CSR 治疗微血管性心绞痛。研究显示: (1) 88% (7/8) 的患者有  $\geq 1$  个 CCS 心绞痛分级改善, 62% (5/8) 患者有  $\geq 2$  个 CCS 心绞痛分级改善 ( $P = 0.014$ ), 其中 3 例保持 1 年心绞痛症状改善。 (2) SAQ 除治疗满意度的其余领域均显著改善 ( $P < 0.03$ )。37.5% (3/8) 患者可停止应用至少 1 个抗心绞痛药物。 (3) 6 分钟步行实验及 Borg 量表均达到统计学差异。3 例患者行双嘧达莫负荷心脏磁共振成像, 随访后缺血心肌区段及左室整体的心肌灌注储备指数都显著提高, 其中 2 例患者的提高达到统计学意义。 (4) 随访期间无死亡、血运重建或因心绞痛住院。该项研究为首例在完全心外膜血运重建 RFA 患者中植入 CSR 的研究, 尽管已进行完全心肌血运重建, CSR 植入仍可减轻这类患者的心绞痛负担、提高生活质量和运动耐量, 并在客观上提高心肌灌注储备指数。

#### 4.4 真实世界研究

Giannini 等<sup>[17]</sup>于 2018 年发表了迄今为止规模最

大旨在评估 CSR 在真实世界 RFA 患者中的安全性和有效性研究。该研究为前瞻性、单臂、非盲研究, 共纳入 141 例患者。结果如下: (1) 139 例 (98.6%) 患者 CSR 植入成功。2 例 (1.4%) 患者因不利的 CS 解剖植入失败。发生 1 例装置移位, 后在 CS 更远端植入另一狭窄装置, 无任何临床不良事件发生。围手术期无 CS 穿孔、心脏压塞、心肌梗死或死亡。 (2) 中位随访 14 个月 (范围 6 ~ 70 个月), 平均 CCS 心绞痛分级从基线时的 ( $3.05 \pm 0.53$ ) 降低到随访时的 ( $1.63 \pm 0.98$ ),  $P < 0.001$ 。81% (113 例) 的患者表现出至少 1 个 CCS 心绞痛分级的改善, 59.7% (83 例) 的患者表现出至少改善 2 个 CCS 心绞痛分级。 (3) SAQ 的所有参数 [适用于 83 例 (60%) 患者] 均表现出统计学差异 ( $P$  均  $< 0.001$ )。患者应用抗缺血药物的平均数量显著减少 ( $P = 0.003$ )。51 例患者进行运动平板负荷测试, 总运动持续时间没有显著改善 ( $P = 0.561$ ), 但随访后负荷高峰的心绞痛发生频率较前明显减少, 并达到统计学差异 ( $P = 0.002$ )。6 分钟步行实验显示行走距离显著改善 ( $P < 0.001$ )。 (4) 37 例患者的心肌闪烁扫描术观察到缺血程度显著减少 ( $P < 0.001$ )。多巴酚丁胺负荷超声心动图中, 42 例患者未观察到峰值左室射血分数与基线的显著变化 ( $P = 0.209$ ), 但发现随访时诱导性缺血显著减少 ( $P = 0.001$ )。 (5) 12 个月内, 23 例 (17%) 患者因复发性心绞痛住院治疗, 26 例 (19%) 患者接受了至少一次侵袭性冠状动脉造影。15 例 (11%) 患者因新发冠状动脉病变接受进一步冠状动脉血运重建术。 (6) 围手术期 3 例患者出现轻微并发症, 均通过保守治疗缓解。随访中共记录 14 例 (10%) 死亡病例, 其中 4 例与心血管疾病相关。该项研究是 CSR 治疗 RFA 患者样本最大的真实世界研究, 进一步验证 CSR 植入是可行、安全、有效的并可减少心肌缺血负荷。19% 是无反应者, 其潜在机制还需深入探究。值得思考的是, 患者在基线时被判断为不适合心肌血运重建, 但 11% 的患者在 CSR 植入后接受了心肌血运重建, 急性冠脉综合征或新发可治疗病变的 CAD 进展是进一步行心肌血运重建介入治疗的重要原因。总之, CSR 不失为 RFA 患者的一个替代治疗手段。

#### 4.5 最新长期随访研究

狭窄装置超过 1 年的随访研究有 7 例患者报道<sup>[13]</sup>。Ponticelli 等<sup>[18]</sup>于 2019 年发表了随访 2 年的最大单中心研究。结果如下: (1) 平均随访 ( $748 \pm 84$ ) d。2 年随访中未观察到与装置相关的并发症。 (2) 50 例患者中, 5 例患者死亡, 其中 2 例因卒中和心脏骤停死亡。 (3) 2 年后, CCS 心绞痛分级改善  $\geq 1$  级有 34 例 (75.6%) 患者,  $\geq 2$  级有 16 例 (35.6%) 患者。与基线 CCS 心绞痛分级 ( $3.00 \pm 0.51$ ) 相比, 2

年后为 $(1.74 \pm 0.86)$  ( $P < 0.001$ ), 且 1 年时观察到的 CCS 心绞痛分级益处维持 2 年 ( $P = 0.69$ )。NYHA 分级改善 4 个月并维持 1 年 ( $P < 0.001$ ), 2 年后此益处消失 ( $P = 1$ )。随访后 SAQ 评分有 4 项仍显著提高 ( $P < 0.001$ )。与基线或 1 年时相比, 2 年后应用抗心绞痛药物的数量无显著差异 ( $P = 0.484$ )。(4) 13 例 (31%) 患者接受 15 次冠状动脉造影, 10 例 (22%) 患者在随访期间接受了 PCI, 5 例患者血管造影无 CAD 进展证据。缩窄装置在冠状静脉系统内的局部抗缺血作用不会对 CAD 进展产生影响。22% 的患者在随访中接受心肌血运重建, 这一结果表明医生应对 RFA 患者进行远期评估和必要的心肌血运重建。缩窄装置在 2 年随访中是安全有效的, 上述研究为其长期评价提供了更多证据。

## 5 CSR 的无反应者

CSR 治疗常有 15% ~ 30% 的患者是无反应者<sup>[19]</sup>。以下几个因素可能解释: 较完善的冠状静脉引流系统、内皮组织覆盖支架不完整、支架压力梯度不足、缺血区域仅在右冠状动脉区域和非心绞痛性胸痛<sup>[9]</sup>。一项文献表明, 在具有较完善冠状静脉引流系统的患者中, 预计基线收缩期右心房压力和 CS 收缩期压力之间的差值较小, 这些患者可能不会从 CSR 植入中获益<sup>[19]</sup>。此外, CSR 装置内皮化进程的改变可能是无反应者的另一种原因。一项研究报道了植入 CSR 装置 6 个月后, 对无反应者进行血管造影, 直接 CS 注射显示了通过 CSR 网状结构的清晰血流, 证实支架不完全内皮化且无压力差通过 CSR<sup>[20]</sup>。应对无应答者进行深入研究, 通过选择合适的患者 (恰当解剖结构、不发达冠状静脉引流系统)、进一步改进 CSR 或优化手术关键步骤, 促进支架完整内皮化, 使 RFA 患者进行 CSR 治疗时提高成功率并获得最大临床益处。

## 6 CSR 的潜在并发症

自 2007 年推出 CSR, 报道与植入手术相关的并发症非常少。根据 Tzanis 等<sup>[21]</sup>的研究, CSR 植入期间, 支架移位是一种潜在的并发症, 这可能是因为球囊缩小引起的。下列因素可能促使支架移位: 不充分的支架扩张、不恰当的球囊折叠以及不正确的球囊缩小等。另一罕见并发症是 CSR 植入过程中 CS 穿孔。报道如下: 1 例患者在植入 CSR 过程中, 球囊恢复后, 血管造影显示左心房中有高对比度的造影剂外渗, 发现 CS 穿孔, 患者无明显症状且保持血流动力学稳定。为封闭穿孔, 将半顺应球囊推进到破裂部位, 在 10 个大气压下充气并保持 5 min。随后患者无明显症状, 后行超声心动图未显示任何心包积液或心脏压塞的迹象<sup>[22]</sup>。知晓可能出现的状况以及如何管理并发症可加强患者管理, 改善患者预后。

## 7 结论

对于存在严重心绞痛症状、生活质量极差的 RFA 患者而言, CSR 是一种可行、安全和有效的新型治疗手段。通过在 CS 中植入缩窄装置, 建立 CS 压力梯度, 使血流重新分布到缺血心肌区域, 从而减轻心绞痛症状、提高生活质量、减少抗心肌缺血药物使用、提高运动耐量、减少心肌缺血负荷和增加心肌灌注。目前相关研究仍存在样本量较少、远期预后不明、较强安慰剂效应、欠缺客观缺血指标改善等问题, 仍有待进一步完善。CSR 目前已在欧洲国家许可应用, 但 FDA 尚未批准在美国进行销售。正在进行的 COSIRA-II 研究是一项多中心、双盲、假对照随机试验, 在北美已招募了 380 例患者。此外, 一项大型上市后观察性研究 REDUCER-1 (NCT02710435) 正在欧洲开展, 预计招募 400 例 RFA 患者。期待上述研究的完整结果提供关于 CSR 治疗 RFA 患者的更多证据。

## 参考文献

- [1] Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC joint study group on the treatment of refractory angina [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23 (5): 355-370.
- [2] McGillion M, Arthur HM, Cook A, et al. Management of patients with refractory angina; Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28 (2 Suppl): S20-41.
- [3] Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (2): e001287-e001287.
- [4] Niccoli G, Montone RA, Lanza GA, et al. Angina after percutaneous coronary intervention; the need for precision medicine [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 14-19.
- [5] Serruys PW. Assessing percutaneous intervention: re-appraising the significance of residual angina [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10 (11): 1253-1253.
- [6] Williams B, Menon M, Satran D, et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization; prevalence and 3-year mortality [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75 (6): 886-891.
- [7] Sainsbury PA, Fisher M, de Silva R. Alternative interventions for refractory angina [J]. *Heart*, 2017, 103 (23): 1911-1922.
- [8] Henry TD, Satran D, Jolicœur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (2): 78-95.
- [9] Königstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris; mechanisms, indications, and perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (11): 925-933.
- [10] Ido A, Hasebe N, Matsuhashi H, et al. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280 (3): H1361-1367.
- [11] Paz Y, Shinfeld A. Letter to editor. Re: "Interventional treatment of pain in refractory angina. A review" by Milos Dobias et al [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158 (3): 486-487.
- [12] Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris; a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (17): 1783-1789.
- [13] Parikh KH, Parikh P, Shah D, et al. The coronary sinus reducer; clinical evidence and technical aspects coronary sinus reducer retains patency and efficacy at twelve years; a first in man prospective cardiac CT angiography outcome study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (11): 261-261.

- [14] Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6):519-527.
- [15] Crea F, Camici PG, Baier Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [16] Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al. First experience with the coronary sinus reducer system for the management of refractory angina in patients without obstructive coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(18):1901-1903.
- [17] Giannini F, Baldetti L, Königstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: a multi-center clinical registry – REDUCE study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269:40-44.
- [18] Ponticelli F, Tzani G, Gallone G, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 292:87-90.
- [19] Baldetti L, Colombo A, Banai S, et al. Coronary sinus reducer non-responders: insights and perspectives[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(14):1667-1669.
- [20] Zivelonghi C, Vermeersch G, Verheye S, et al. Incomplete coronary sinus reducer endothelialization as potential mechanism of clinical failure[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(1):120-122.
- [21] Tzani G, Durante A, Mitomo S, et al. Percutaneous management of periprocedural coronary sinus reducer migration[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(4):E235-E237.
- [22] Cortese B, di Palma G, Latini R. Coronary sinus perforation during reducer implantation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(7):1291-1293.

收稿日期:2019-05-23

## 白介素-22 在动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中的作用

徐侨<sup>1,2</sup> 刘正霞<sup>2</sup> 鲁翔<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

**【摘要】** 低度慢性炎症是动脉粥样硬化和 2 型糖尿病的可能发病机制。白介素-22 在慢性炎症反应过程中起到重要作用, 主要表现为白介素-22 可调节动脉粥样硬化斑块的形成, 抑制  $\beta$  细胞氧化应激和内质网应激, 恢复胰岛素分泌作用以及对糖脂代谢调节的保护作用。现着重讨论白介素-22 在动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中发挥的作用和可能机制。

**【关键词】** 白介素-22; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.019

## IL-22 in Atherosclerosis and Type 2 Diabetes Mellitus

XU Qiao<sup>1,2</sup>, LIU Zhengxia<sup>2</sup>, LU Xiang<sup>1,2</sup>(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

**【Abstract】** Studies suggest that low-degree chronic inflammation is a possible mechanism for atherosclerosis and type 2 diabetes. Interleukin-22 plays an important role in the process of chronic inflammation, which can regulate the formation of atherosclerotic plaques, inhibit  $\beta$ -cell oxidative stress and endoplasmic reticulum stress, restore insulin secretion, and protect regulation of glucose and lipid metabolism. This paper focuses on the role and possible mechanism of interleukin-22 on atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** Interleukin-22; Atherosclerosis; Type 2 diabetes mellitus

代谢性疾病已成为全球重大疾病, 尤其是动脉粥样硬化和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率逐年上升, 给国家经济带来严重负担。因此, 预防和治疗这两大疾病意义重大。白介素 (interleukin, IL)-22 参与多种自身免疫病如银屑病、系

统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病等<sup>[1-2]</sup> 的发生和发展。近年来越来越多的研究表明 IL-22 可以参与调节代谢性疾病的发生和发展。IL-22 可以调节葡萄糖和脂质代谢, 这为动脉粥样硬化和 T2DM 的治疗带来新的希望。

基金项目: 国家自然科学基金 (81770440, 81970374)

通讯作者: 鲁翔, E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn