

## 冠状动脉微循环障碍危险因素及机制研究进展

李威亚<sup>1</sup> 马欢<sup>2</sup> 耿庆山<sup>1,2</sup>

(1. 广东省心血管病研究所, 广东 广州 510080; 2. 广东省人民医院心血管内科, 广东 广州 510080)

**【摘要】** 冠状动脉微循环是指在心肌灌注生理调节中起重要作用的微小血管, 负责调节血流分布, 满足心肌代谢需求以及调节外周血管阻力。冠状动脉微循环障碍(CMD)是由冠状动脉微循环血管的管壁结构改变、血管床稀疏、舒缩功能障碍、微血管痉挛或阻塞等结构和功能异常引发的, CMD与诸多心血管疾病互为因果、相互影响, 并增加了不良心血管事件发生的风险。高血压、糖尿病、肥胖、高脂血症、衰老、吸烟以及炎症等均可诱发CMD, 女性、焦虑抑郁、特殊疾病以及职业相关因素是CMD的可疑危险因素, 现对CMD的危险因素及发病机制做一总结和概括。

**【关键词】** 冠状动脉微循环障碍; 危险因素; 机制

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.003

## Risk Factors and Mechanism of Coronary Microvascular Dysfunction

LI Weiya<sup>1</sup>, MA Huan<sup>2</sup>, GENG Qingshan<sup>1,2</sup>

(1. *Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, Guangdong, China*; 2. *Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China*)

**【Abstract】** Coronary microcirculation refers to the microvessels that play an important role in the physiological regulation of myocardial perfusion, which are responsible for regulating blood flow distribution, meeting the needs of myocardial metabolism and regulating peripheral vascular resistance. Coronary microvascular dysfunction (CMD) is a disease caused by abnormal structure and function of coronary microcirculation, such as structural changes of coronary microcirculation, sparse vascular bed, systolic and diastolic dysfunction, microvasospasm, microvascular obstruction and so on. CMD and many cardiovascular diseases interact with each other, and increase the risk of cardiovascular events. Hypertension, diabetes, obesity and hyperlipidemia, aging, smoking and inflammation can induce CMD. Female, anxiety and depression, special diseases and occupation-related risk factors are suspected risk factors of CMD. This article will summarize the risk factors and pathogenesis of CMD.

**【Key words】** Coronary microvascular dysfunction; Risk factors; Mechanism

冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 是指冠状动脉微循环的结构和功能受到影响的一系列临床症状, 冠状动脉微循环系统调节微血管扩张可使冠状动脉血流量增加五倍<sup>[1]</sup>, 通常在冠状动脉造影正常且无其他疾病的情况下, CMD是导致心肌缺血的原因。CMD影响50%的慢性冠状动脉综合征患者以及20%的急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者, 并与主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率增加相关。在2019年美国心脏协会会议上发表的ISCHEMIA研究表明: 中度缺血的稳定性冠心病患者中血运重建并未像预期的那样减少MACE的发生。说明可能有血运重建所不能解决的CMD问题在阻碍

冠心病患者的预后变好<sup>[1]</sup>。

冠状动脉微循环系统是由冠状动脉毛细血管床 (直径 < 10  $\mu\text{m}$ )、前小动脉 (直径 100 ~ 400  $\mu\text{m}$ ) 和微小动脉 (直径 < 100  $\mu\text{m}$ ) 组成的<sup>[2]</sup>, 冠状动脉造影目前虽被认为是检测冠状动脉狭窄的金标准, 但可检测的范围仅限于5%的冠状动脉树, 其余95%冠状动脉微循环无法显现。冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 和微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 是两种评价CMD的有效方法。CFR指冠状动脉在最大充盈状态与基线状态下的血流量之比, 是反映大、小血管缺血的综合生理指标, 在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下是CMD的无创性标志物。IMR是指峰值血流通

基金项目: 广东省人民医院高水平医院建设专项基金 (DFJH2020003); 广东省自然科学基金 (2021A1515011781)

通信作者: 耿庆山, E-mail: gengqingshan@gdph.org.cn

过靶血管时的最小微循环阻力。可较为准确地单独反映微循环情况且不受心外膜狭窄及侧支循环的影响。

由于冠状动脉微循环不能通过冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管造影检查明确,使得 CMD 易漏诊,

患者辗转就诊、医疗资源浪费,并增加患者未来心血管事件和反复再入院风险,同时影响患者经皮冠状动脉介入治疗后的症状改善率及预后。因此对于 CMD 的研究就显得尤为重要,现对冠状动脉微循环的危险因素及其初步机制进行综述,见表 1、表 2。

**表 1 微循环结构障碍引起 CMD**

	病变部位	作用机制	导致结果
血管组分	内膜	多种内源性以及外源性因素共同作用	内皮细胞增殖、损伤
	内弹性膜		—
	中膜		平滑肌细胞增生肥大、纤维化
	外膜		—
	血管整体		血管纤维化、扭曲变形、栓塞
血管数量			血管床稀疏,缺失增多或生成减少

注:“—”表示目前暂无与此相关研究。

**表 2 微循环功能障碍引起 CMD**

	因素	冠状动脉微循环效应	导致结果
血管功能	一氧化氮	舒张	诸多因素的增多或减少、活性高低共同导致冠状动脉微循环舒缩功能障碍以及微血管痉挛
	前列腺素	舒张	
	腺苷	舒张	
	前列腺素 H2	收缩	
	血栓素	收缩	
	游离脂肪酸和瘦素	收缩	
	血管紧张素 II	收缩	
	乙酰胆碱	舒张或收缩	
	内皮素	收缩	
	氧化应激	舒缩失衡,导致收缩	

## 1 高血压

高血压通过使冠状动脉微循环的功能和结构改变,降低 CFR、增大 IMR,导致 CMD。

### 1.1 结构方面

高血压通过微血管阻力动脉内向重构、内皮损伤和微血管疏松,造成终末小动脉、小静脉和毛细血管的缺失,引发微血管重构<sup>[3]</sup>。其中内皮损伤较为重要,高血压可通过减少一氧化氮释放、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活、同型半胱氨酸升高和增强炎症反应等多种途径损伤内皮细胞<sup>[4]</sup>。由于人的冠状动脉微循环结构难以直接观察,许多研究常用皮肤、视网膜毛细血管代替。研究发现高血压患者更易有皮肤、视网膜毛细血管密度明显降低、非灌注区显著增多,且活体毛细血管镜检查发现其毛细血管更稀疏<sup>[5]</sup>,说明高血压导致毛细血管缺失。高血压患者 ACS 患病率远高于血压正常者,ACS 患者凝血功能会过度激活导致原位血栓形成,在接受经皮冠状动脉介

入治疗过程中血栓破坏释放不稳定斑块和微小血栓形成的异位堵塞也会增高微循环阻力,同时心肌缺血再灌注过程中释放氧自由基会使血管内皮细胞水肿,阻塞微血管,进一步加重 CMD。

### 1.2 功能方面

高血压患者交感神经过度兴奋,这又会反过来加重高血压,二者相互影响,最终导致心肌肥大和纤维化,使微血管阻力增加<sup>[6]</sup>,切除高血压大鼠颈交感干会使心肌纤维化程度下降。Sun 等<sup>[7]</sup>发现高位交感神经阻滞组大鼠较对照组心肌毛细血管密度更高,心肌局灶性坏死和毛细血管痉挛明显改善。交感神经升高血压的同时会加快心率使心脏舒张期缩短,降低冠状动脉血流量影响微循环。一项研究对 200 例未经治疗的原发性高血压患者在基线和以最佳血压控制 3 年后进行比较,发现 3 年后这些患者冠状动脉微循环功能、动脉僵硬均较基线水平改善<sup>[8]</sup>。在高血压前期,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活也增加了血管紧

张素 II 介导的冠状动脉循环中的血管收缩<sup>[9]</sup>。高血压与冠状动脉微循环相互作用,二者均可促使另一方的形成和发展,形成恶性循环。对长期高血压患者应定期评价其冠状动脉微循环功能,非阻塞性冠心病合并高血压患者被认为是心脏微循环评估的重点对象。

## 2 糖尿病

糖尿病病变主要涉及微小血管,是 CMD 的主要危险因素。长期高血糖通过促进一氧化氮合成减少或活性降低、活性氧增加、内皮素合成增加、血管内皮生长因子激活和炎症活性升高等机制引起微循环血管基膜增厚、内皮细胞增生和微血管扭曲变形(麻花状、交叉状),导致管腔狭窄和血流变慢,同时在其他代谢、神经和激素等因素刺激下血细胞发生聚集,变形能力下降,进一步减缓血流速度,最终造成微血栓形成、微血管闭塞,发生微循环功能障碍<sup>[10]</sup>。在糖尿病患者中,由于上述原因导致的血管运动异常及 CFR 减少是糖尿病患者 CMD 发生的一个标志,长期糖尿病患者冠状动脉自身调节和微血管舒张功能受损逐渐加重,并在疾病后期演变成为结构性微血管损伤<sup>[11]</sup>。研究发现糖尿病会通过上述机制损害有重度主动脉瓣狭窄合并冠状动脉非阻塞患者的冠状动脉微血管功能<sup>[12]</sup>。糖尿病会导致治疗性新生血管的增幅降低,从而破坏心脏微血管的稳定性,造成心肌血流量降低和毛细血管密度减小<sup>[10]</sup>。在一项对年轻无并发症的 1 型糖尿病患者的研究中发现皮肤微循环功能不受年龄、病程或代谢控制,即可能在年轻无并发症的 1 型糖尿病患者中,糖尿病对微循环的影响并不大<sup>[13]</sup>。糖尿病诱发 CMD 可能存在性别的差异,一项关于 2 型糖尿病并发症的前瞻性队列研究在校正了吸烟、血脂等因素后发现患有 2 型糖尿病的男性比女性更容易出现微血管并发症<sup>[14]</sup>,但在诱发 CMD 方面是否也存在这种关系值得探索。

糖尿病是 CMD 的诱因,内皮功能障碍作为媒介导致 CMD 也促进了从糖尿病前期到糖尿病的进展<sup>[10]</sup>,糖尿病与 CMD 同样互为因果,对于长期糖尿病患者预防并筛查 CMD 是必要的。

## 3 肥胖和高脂血症

随着生活水平的提高,肥胖和高脂血症的人群占比越来越大,肥胖是 CMD 的独立危险因素<sup>[15-16]</sup>,肥胖和高脂血症常共存。二者影响冠状动脉微循环的主要机制如下。血管狭窄或闭塞:血管内脂质滞留会引发炎症反应,导致内皮细胞破坏、细胞外基质重塑、血小板激活和血栓形成,造成血管狭窄或闭塞<sup>[17]</sup>。肥胖者的离体小动脉对内皮激动剂扩张反应不佳,即更容易产生狭窄<sup>[15]</sup>。血管收缩剂的影响增强:肥胖者本身

交感神经增强,脂肪细胞衍生的游离脂肪酸和瘦素导致肾上腺素增加,进一步兴奋交感神经<sup>[9]</sup>,同时内皮也通过释放强有力的血管收缩因子内皮素-1 造成血管狭窄<sup>[18]</sup>。血管疏松:高脂肪饮食会诱导心肌细胞肥大、氧化应激和血管疏松<sup>[19]</sup>,毛细血管中有一种与血管平滑肌细胞相关的细胞类型——周细胞,它受到高血糖和高胆固醇血症的刺激后会与内皮脱离,导致内皮凋亡、毛细血管稀疏。

以上机制共同引发 CMD。Wu 等<sup>[20]</sup>对 8 例重度高胆固醇血症患者的研究发现脂蛋白分离可立即改善冠状动脉微血管功能,增加心肌灌注,使内皮依赖性血管舒张功能正常化。另一项前瞻性研究发现微血管损伤的患者均有较高的血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平,且低密度脂蛋白是微血管损伤的独立预测因子<sup>[21]</sup>。肥胖大鼠 20 周龄后心内膜下毛细血管密度开始增加,但这种增加在 40 和 60 周龄时消失,说明可能肥胖时心脏毛细血管密度最初增加,随着肥胖状态的发展才变得稀疏。检查人类内皮功能的一个标准方法是评估血流诱导的扩张,多项研究已证明它在肥胖受试者中存在损害<sup>[22]</sup>,有证据表明 CFR 随着体质量指数的增加而降低,肥胖患者较高体质量指数导致冠状动脉微血管功能恶化,与 CMD 独立相关<sup>[16,23]</sup>。未来研究应该更多集中在处于哪个适当的体质量指数或血脂范围更有益于血管健康,持续多久的肥胖会导致 CMD 的发生以及减肥降脂是否会使得 CMD 得到改善。

## 4 衰老

衰老通过氧化应激、内皮功能障碍引起 CMD,CFR 可反映微循环在心脏做功增加时适应血液需求的能力,衰老与最小微血管阻力进行性增加有关,且进一步损害 CFR<sup>[24]</sup>。Ramandika 等<sup>[25]</sup>发现年龄是 CFR 的决定因素并呈负相关,但本试验纳入样本量较少( $n=76$ )。与衰老相关的这种微血管功能损害使冠状动脉微循环数量减低、新生血管减少<sup>[26]</sup>,微血管减少会导致 CMD。非充血状态下的微血管阻力不随年龄增长而改变,避免剧烈运动以及情绪过激可能对老年人更有益。

## 5 性别

由于精神应激、自主神经和内分泌功能障碍等独特因素,女性可能更容易有血管运动及内皮功能障碍<sup>[27]</sup>。在几项荟萃分析中发现,先兆子痫、反复流产( $\geq 2$ )和妊娠相关并发症等产科病史可能损伤冠状动脉结构<sup>[16]</sup>。另外雌激素缺乏也被认为是 CMD 的危险因素,因此中年和围绝经期妇女更应该考虑到 CMD 可能。对心肌梗死大鼠适应性动脉生成范围的研究提

示雄性大鼠可能在心肌梗死后更易产生适应<sup>[28]</sup>。但一项对 CMD 患者的研究在 5 年的随访中,女性的 MACE 显著低于男性(1.1% vs 5.5%,  $P=0.017$ ),即女性延迟性病变的长期临床结果更好<sup>[29]</sup>,性别对 CMD 长期结局与预期相反这一结论尚需更多研究佐证。

## 6 吸烟

香烟中的一氧化碳、焦油、血栓素和尼古丁等有害成分通过氧化应激、破坏心脏自主神经功能平衡、加重炎症反应和脂质代谢紊乱等方式诱发 CMD。无论主动吸烟还是被动吸烟都与冠状动脉内皮功能损害有关。吸烟可能通过降低  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性导致冠状动脉微循环失调和过度缺血的发生<sup>[30]</sup>。多项研究都发现吸低焦油、低尼古丁香烟对 CFR 的损害与抽普通香烟一样严重,重度吸烟和轻度吸烟者引起冠心病的差异也很小,唯一安全的就是不吸烟<sup>[31]</sup>。越来越多吸薄荷醇香烟的女性吸烟者,薄荷醇香烟占据了美国 1/4 的市场,薄荷醇香烟会抑制尼古丁代谢,增加全身暴露在香烟烟雾毒素中的时间,其对冠状动脉微血管功能与普通香烟有相似的急性损害作用。电子烟常被吸烟者作为香烟的无害替代品,研究发现吸 24 mg 的电子烟能显著降低吸烟者在吸烟期间和吸烟后的手部微循环<sup>[32]</sup>。吸烟所导致的重大不良心血管病事件可能不是一蹴而就的,冠状动脉微循环障碍可能是其中的媒介,逐步累积的 CMD 致使 MACE。

## 7 心理因素

抑郁、焦虑等越来越普遍,心理因素通过自主神经功能障碍、炎症、氧化应激、平滑肌功能亢进和内皮功能障碍等导致血管反应性异常继而诱发 CMD<sup>[33]</sup>。女性对心理压力更敏感,患压力相关精神障碍的比例是男性的两倍,更易受到精神压力影响继而引发冠状动脉血管运动异常和微血管疾病<sup>[34]</sup>。合并抑郁焦虑的女性应更关注其冠状动脉微循环功能,且精神压力

应当作为病情评估的一部分。

## 8 炎症状态

患有慢性炎症和自身免疫性疾病的患者,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化症、强直性脊柱炎、炎症性肠道疾病、牛皮癣和牙周炎等,可能通过炎症造成 CMD。炎症状态的高敏 C 反应蛋白较高与 CFR 显著降低有关,与微血管功能障碍程度之间存在相关性<sup>[35]</sup>。SLE 患者再灌注时微血管反应迟钝,表明 SLE 损伤微血管<sup>[36]</sup>。强直性脊柱炎和类风湿性关节炎患者的 CFR 低于对照组,活动性炎症性肠病期间,CFR 也显著降低<sup>[37]</sup>,其他诸多危险因素引起 CMD 的过程中多有炎症共同参与。

## 9 其他

原发性血小板增多症和真性红细胞增多症患者会出现 CFR 异常,且 CMD 患病率显著上升<sup>[38]</sup>。母体营养减少诱导的宫内生长受限的狒狒后代更容易产生毛细血管结构稀疏,说明营养不良可能也会引起微血管功能障碍<sup>[39]</sup>。高温、噪声、职业紧张和倒班等也是导致微循环功能障碍的危险因素,但对 CMD 影响尚未可知<sup>[40]</sup>。

## 10 小结

CMD 发病率高,但因起病隐匿、检测技术复杂和经济成本高等原因,其临床检出率并不高。且 CMD 与其他心血管疾病相互影响<sup>[1]</sup>,须引起临床重视。CMD 危险因素较多,对于已明确危险因素如高血压、糖尿病、肥胖、高脂血症、衰老、吸烟和炎症等应当进一步明确机制并加以预防,对于其他如女性、心理因素、特殊疾病以及职业相关可疑危险因素需规模更大的研究以及流行病学数据来支持,部分重要危险因素引发 CMD 机制异同比较见表 3。明确机制、研究并控制危险因素对于心血管相关疾病的诊断和预防具有重要意义,但仍有很长一段路要走。

表 3 部分重要危险因素引发 CMD 机制异同比较

危险因素	因子	结构异常	功能异常
高血压	一氧化氮减少	内皮细胞肿胀、损伤; 管腔狭窄; 微循环管壁纤维化; 毛细血管稀疏	收缩
	肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活		收缩
	炎症反应		舒缩失调
	微小血栓		间接收缩
	交感系统激活		收缩
糖尿病	一氧化氮减少	内皮细胞增生,管腔狭窄; 微小血栓,血管闭塞; 毛细血管稀疏	收缩
	活性氧增加		收缩
	内皮素增加		收缩
	血管内皮生长因子活性增加		收缩
	炎症反应		舒缩失调

续表

危险因素	因子	结构异常	功能异常
肥胖、 高脂血症	炎症反应	管腔狭窄； 内皮细胞损伤； 毛细血管稀疏	舒缩失调
	交感系统增强		收缩
	内皮素增加		收缩
	环氧合酶途径加强		收缩
	周细胞脱落		—
	氧化应激(多种因子失衡)		舒张障碍,收缩加强
衰老	炎症反应	内皮损伤,血管反应性减弱;微循环 纤维化、闭塞;毛细血管损伤增多、生成减少	舒缩失调
	氧化应激(多种因子失衡)		舒张障碍,收缩加强
吸烟	炎症反应	内皮损伤； 毛细血管稀疏	舒缩失调
	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP 酶活性低		舒缩失调
	自主神经功能障碍		舒缩失调
	脂质代谢紊乱		—
心理因素	炎症反应	内皮损伤	舒缩失调
	氧化应激		舒张障碍,收缩加强
	平滑肌亢进		收缩

注：“—”表示目前暂无与此相关研究。

参 考 文 献

[1] Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’ [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 741-755.

[2] Taqueti VR, di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21): 2625-2641.

[3] Triantafyllou A, Anyfanti P, Triantafyllou G, et al. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(8): 640-646.

[4] 刘颖, 刘颜, 王立立, 等. 血管内皮细胞功能障碍及修复与高血压关系探讨 [J]. *中华老年心血管病杂志*, 2018, 20(7): 769-771.

[5] Liang J, Li Y, Chen L, et al. Systemic microvascular rarefaction is correlated with dysfunction of late endothelial progenitor cells in mild hypertension; a substudy of EXCAVATION-CHN1 [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 368-379.

[6] Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure [J]. *Circ J*, 2016, 80(3): 555-564.

[7] Sun G, Liu F, Xiu C. High thoracic sympathetic block improves coronary microcirculation disturbance in rats with chronic heart failure [J]. *Microvasc Res*, 2019, 122: 94-100.

[8] Tzortzis S, Ikonomidis I, Triantafyllidis H, et al. Optimal blood pressure control improves left ventricular torsional deformation and vascular function in newly diagnosed hypertensives; a 3-year follow-up study [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5): 814-825.

[9] Kachur S, Morera R, de Schutter A, et al. Cardiovascular risk in patients with prehypertension and the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 15.

[10] Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes [J]. *Circ Res*, 2018, 122(8): 1135-1150.

[11] Sezer M, Kocaaga M, Aslanger E, et al. Bimodal pattern of coronary microvascular involvement in diabetes mellitus [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e003995.

[12] Banovic M, Brkovic V, Nedeljkovic I, et al. Diabetes mellitus and coronary

microvascular function in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and nonobstructed coronary arteries [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2016, 13(3): 220-227.

[13] Wielicka M, Neubauer-Geryk J, Brandt-Varma A, et al. Skin microvascular circulation is not affected by diabetes duration in young patients with non-complicated type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2019, 25(4): 183-187.

[14] Singh SS, Roeters-van Lennep JE, Lemmers RFH, et al. Sex difference in the incidence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus; a prospective cohort study [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(6): 725-732.

[15] Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(3): 544-560.

[16] Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(7): 707-717.

[17] Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, et al. Atherosclerosis and the capillary network; pathophysiology and potential therapeutic strategies [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 50.

[18] Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(3): 561-573.

[19] Yu S, Kim SR, Jiang K, et al. Quercetin reverses cardiac systolic dysfunction in mice fed with a high-fat diet; role of angiogenesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8875729.

[20] Wu MD, Moccetti F, Brown E, et al. Lipoprotein apheresis acutely reverses coronary microvascular dysfunction in patients with severe hypercholesterolemia [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(8 Pt 1): 1430-1440.

[21] Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritzer HJ, et al. Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006957.

[22] Toda N, Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide; an overview [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(12): 1228-1239.

[23] Wang YD, Chen WQ, Li Y, et al. Related risk factors of PET/CT detected coronary microvascular disease in patients with chest pain and no obstructive coronary artery disease [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48(11): 942-947.

(下转第 1080 页)

- 156(2):323-337.
- [25] Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 202, 159(1): 337-346.
- [26] Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801889.
- [27] Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47):4175-4181.
- [28] Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1):107-114.
- [29] Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700889.
- [30] Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700740.
- [31] Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272S:20-29.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1):11-51.
- [33] Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th World Symposium[J]. *Pulm Ther*, 2020, 6(1):9-22.
- [34] Dardi F, Palazzini M, Gotti E, et al. Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(suppl\_1):ehy563. P4538.
- [35] Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(4):458-468.
- [36] Liu BY, Wu WC, Zeng QX, et al. The value of three-dimensional echocardiography in risk stratification in pulmonary arterial hypertension: a cross-sectional study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4):577-584.
- [37] Wang L, Chen X, Wan K, et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular eccentricity index in pulmonary artery hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(2):2045894019899778.
- [38] Farmakis I, Demerouti E, Karyofyllis P, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: is it time to reconsider its prognostic utility? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2826.
- [39] Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(5):931-942.
- [40] Kiely D, Cottrell E, Galie N, et al. REPAIR: long-term effects of macitentan on the right ventricle (RV) in pulmonary arterial hypertension (PAH) [C]. ERS International Congress 2020 abstracts, 2020.

收稿日期:2021-06-15

## (上接第 1068 页)

- [24] van de Hoef TP, Echavarría-Pinto M, Meuwissen M, et al. Contribution of age-related microvascular dysfunction to abnormal coronary hemodynamics in patients with ischemic heart disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1): 20-29.
- [25] Ramandika E, Kurisu S, Nitta K, et al. Effects of aging on coronary flow reserve in patients with no evidence of myocardial perfusion abnormality [J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(12):1633-1639.
- [26] Chen J, Liu X, Qin X, et al. Coronary collateral microcirculation reserve becomes vestigial with aging[J]. *Cardiology*, 2021, 146(1):11-18.
- [27] Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):829-840.
- [28] Dedkov EI, Oak K, Christensen LP, et al. Coronary vessels and cardiac myocytes of middle-aged rats demonstrate regional sex-specific adaptation in response to postmyocardial infarction remodeling[J]. *Biol Sex Differ*, 2014, 5(1):1.
- [29] Chung JH, Lee KE, Lee JM, et al. Effect of sex difference of coronary microvascular dysfunction on long-term outcomes in deferred lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(14):1669-1679.
- [30] Miura H, Toyama K, Pratt P, et al. Cigarette smoking impairs Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the human coronary microcirculation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1):H109-H117.
- [31] Huxley RR. Light smoking confers up to half the amount of the cardiovascular risk associated with smoking a pack of cigarettes a day[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2019, 24(2):77.
- [32] Pywell MJ, Wordsworth M, Kwasnicki RM, et al. The Effect of electronic cigarettes on hand microcirculation [J]. *J Hand Surg Am*, 2018, 43(5): 432-438.
- [33] Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3):233-236.
- [34] Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 74(Pt B):297-309.
- [35] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2880.
- [36] Koletsos N, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Skin microvascular dysfunction in systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular risk factors[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(6):2834-2841.
- [37] Chen C, Wei J, Albadri A, et al. Coronary microvascular dysfunction-epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy [J]. *Circ J*, 2016, 81(1):3-11.
- [38] Vianello F, Cella G, Osto E, et al. Coronary microvascular dysfunction due to essential thrombocythemia and polycythemia vera: the missing piece in the puzzle of their increased cardiovascular risk? [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2): 109-113.
- [39] Kuo AH, Li C, Huber HF, et al. Perinatal maternal undernutrition does not result in offspring capillary rarefaction in the middle-aged male baboon at rest [J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2021, 12(3):349-353.
- [40] 韩冬柏, 刘晓宇, 李娜, 等. 微循环障碍危险因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(18):3632-3637.

收稿日期:2021-08-18