

急性心肌梗死患者冠状动脉侧支循环的研究进展

王一彪 王衍 刘雨薇 缪黄泰 曾玉杰

(首都医科大学附属北京安贞医院冠心病中心, 北京 100029)

【摘要】 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)是人类死亡的主要原因,越来越多的研究已证实冠状动脉侧支循环形成对 STEMI 患者的获益。如果 STEMI 患者能在疾病早期形成新生血管、建立侧支循环,让心脏血管进行“自我搭桥”,将极大地降低死亡率,改善预后,对 STEMI 的治疗带来新的革命性突破。与此同时,也将对侧支循环形成的研究推向新的高潮。基于国内外研究现状,现就 STEMI 患者侧支循环形成的流行病学、基本来源、发生机制、临床评估、临床意义及临床前景进行综述。

【关键词】 急性心肌梗死;侧支循环;血管生成

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.002

Collateral Circulation of Coronary Artery in Patients with Acute Myocardial Infarction

WANG Yibiao, WANG Yan, LIU Yuwei, MIAO Huangtai, ZENG Yujie

(Center for Coronary Artery Disease, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the leading cause of death in humans, and a growing number of studies have confirmed the benefits of coronary collateral circulation formation in STEMI patients. If STEMI patients can form new blood vessels and establish collateral circulation in the early stage of the disease, let the heart blood vessels “self-bypass”, it will greatly reduce mortality, improve prognosis, and bring new revolutionary breakthroughs to STEMI treatment. At the same time, it also pushes the research on the formation of collateral circulation to a new climax. Based on the current research status at home and abroad, this article reviews the epidemiology, basic source, pathogenesis, clinical evaluation, clinical significance and clinical prospect of collateral circulation in STEMI patients.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Collateral circulation; Angiogenesis

有学者^[1]于 1963 年在病理解剖层面首次证实了冠状动脉(冠脉)侧支循环的存在。随着心血管学科的不断深入,人们对于冠脉侧支循环的理解也在不断加深。现如今,经冠脉侧支循环逆向介入已成为治疗慢性完全闭塞病变冠心病患者打通堵塞血管病灶的重要策略之一^[2-3],也是预测慢性完全闭塞病变患者围手术期风险以及预后的重要因素之一^[4]。而急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)由于起病迅速以及急危重症患者数量比例高等特点,目前有关 AMI 患者冠脉侧支循环的研究相对较少。冠脉侧支循环的形成对 AMI 具有重要影响,其不仅是判断 AMI 发作时早期安全性的重要指标,也是患者心肌梗死后心室功能恢复和重塑的基础之一,对于评估 AMI 患者预后具有重要意义。现对 AMI 患者冠脉侧支循环的研究进展进行系统性综述,分别从其流行病学、侧支

来源、发生机制、临床影响及研究前景等进行阐述。

1 流行病学

绝大部分慢性完全闭塞患者都能见到冠脉侧支循环的形成^[5],而对于 AMI 患者,约 69% 的患者在急性梗死期就能形成侧支循环,这一比例在症状发作后 3~6 h 内会上升到 75%^[6]。值得注意的是,侧支循环的血流量存在一定的异质性,并不是所有 AMI 患者在发病后都能形成血流量较大的侧支循环。国内侯胜男等^[7]选取 130 例 AMI 患者的冠脉造影,根据 Rentrop 分级方法评价侧支循环的良好程度,结果显示有 43 例患者(约 33.1%)在心肌梗死发作时存在血流量良好的侧支;Figueras 等^[8]研究显示,相较于急性 ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI),急性非 ST 段抬高心肌梗死患者更易出现血流量更大的冠脉侧支循环。

基金项目:北京市科技计划(Z161 1000001 16073);北京市属医院科研培育计划(PZ2022004)

通信作者:曾玉杰, E-mail:13910282017@163.com

2 冠脉侧支循环基本来源

2.1 原位冠脉侧支循环

绝大多数组织都存在原位侧支循环,通常由相对细小的动脉相互吻合而成,在心血管系统中也不例外。胚胎发育过程中心血管系统的发育也伴随着血管生成,这一过程被称为“内皮前体细胞血管形成”^[9]。在局部生物因子的刺激和引导下,内皮前体细胞萌发并形成了具有多个吻合口的致密血管网络,这一血管网络在新生儿时密度达到峰值,约 80% 的新生儿在出生时能直接地观测到这些血管网络。而在出生后,血管密度会自行发生生理性退化^[10]。随着血管压力和阻力的变化,这些退化的动脉吻合口仍可再度被激活,这一过程尤其在冠心病患者中多见,随着狭窄病变处压力梯度的逐渐升高,会导致某些既往已存在的原位冠脉吻合口流量增加,继而使得这些侧支血管发生结构变化。

2.2 心外膜冠脉血供

除了冠脉间发生吻合外,人类冠脉系统依然有数个心外膜来源的血管,也被称为非冠脉侧支心肌血流^[11]。心脏能从周围结构的动脉接收额外的血供,大多起源于供应心包组织的动脉^[12];这些动脉大多位于心包折返处,即腔静脉入口以及大动脉的出口处,这一过程通常在冠脉搭桥术后发生^[13]。

3 冠脉侧支循环的发生机制

冠脉侧支循环的形成通常涉及两种不同的机制,即血管生成和动脉形成。血管生成即通过预先存在的血管形成新生毛细血管,通过增加毛细血管密度来增加血供。通常通过多种生长因子如缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、炎症介质以及炎症细胞(主要为单核细胞)共同驱动,形成局部的促血管生成环境,促进内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞的增殖和迁移^[14-15],特点是能在短时间内放大血管网络^[16]。与动脉形成相比,血管生成主要由代谢(主要为低氧)需求驱动^[17]。然而,对于心肌缺血,毛细血管的生成虽然可缓解相对灌注不足的区域,但只有真正形成了侧支动脉才能为存在坏死或功能丧失风险的心肌区域提供大量的血供。动脉形成是冠脉预先存在的吻合口发生结构重塑的过程,经过这一过程的血管流量也会相应增加^[16,18]。流体剪切力由心动周期空间流速变化以及血液黏度共同形成^[19],是冠脉侧支生成最主要的驱动因素^[20],剪切力的变化会导致一氧化氮、血管内皮生长因子和单核细胞趋化蛋白-1 的表达增高,进一步吸引活化单核细胞,并诱导细胞增殖、制备细胞外基质来实现动脉形成^[21]。由此可见,真正存在客观临床意义的侧支循环机制是形成能提供较高血流量

的动脉,因此本文探讨的侧支循环也是基于此概念。但对于冠心病,尤其是 AMI 等缺血性疾病,人们长久以来一直认为动脉阻塞会诱发原位已存在侧支进行剪切力驱动的结构外向重塑,但并不会额外诱导形成新的侧支血管^[22-23]。这是因为无法验证区分新形成的侧支和原位血管重塑动脉化的侧支。最近,在卒中以及外周动脉疾病小鼠模型中,动脉阻塞能诱导新生侧支生成已得到了验证^[24-26]。Zhang 等^[27]在 2015 年基于小鼠心脏缺乏天然侧支这一特性,建立了 AMI 小鼠模型,确认在心肌梗死发生时小鼠心脏能产生新生侧支动脉。2021 年,同团队 Aghajanian 等^[28]利用同样的模型,论证了低氧环境能刺激成人心脏新生侧支形成这一猜想。

4 冠脉侧支循环的临床评估

临床上有多种非侵入性检查能评估冠脉侧支循环,如心肌核素灌注成像、心脏磁共振成像、心脏计算机断层扫描以及正电子发射断层扫描等^[29-32]。目前大多数有关 AMI 患者侧支循环形成的研究仍基于冠脉造影。而最广泛使用的血管造影分级标准由 Rentrop 等^[33]率先提出,他们根据造影下侧支受体动脉的充盈程度将侧支循环形成分为 0~3 度,分级越高则侧支循环血供越佳。而作为评估冠脉病变最基础的侵入性检查之一,冠脉造影只能评估直径为 200 μm 的侧支循环,然而大多数侧支循环实际上尺寸更小。Rentrop 等^[33]提出的分级方法仅是一种定性方法,无法对侧支循环进行定量评估。此后,Vogel 等^[34]引入了一种基于冠脉闭塞压力测量的定量评估侧支功能的方法,也就是侧支血流指数,即采用冠脉球囊阻塞冠脉近端 1 min,得出阻塞期间冠脉压力与中心静脉压之差和主动脉压与中心静脉压之差的比值 $[(\text{冠脉阻塞压力} - \text{中心静脉压}) / (\text{主动脉压} - \text{中心静脉压})]$,该方法是慢性稳定性冠心病患者功能侧支评估的适用方法。而对于 AMI 发作期间的患者,目前该方法仍存在争议,在临床大多数的情况下仅用于心肌梗死再灌注后的预后评估。用于 AMI 发作期间的侧支循环定量评估方法仍不多见。2014 年,Kajiya 等^[35]对 96 例 STEMI 患者造影前进行了冠脉 CT 血管成像检查,证实造影前进行冠脉 CT 血管成像检查能安全有效地评估患者冠脉侧支循环形成的情况,但依旧是基于 Rentrop 评分进行的定性检查。

5 AMI 患者冠脉侧支循环形成的临床意义

冠脉侧支功能是冠心病严重程度的直接指标,可作为预测冠心病不良预后的标志^[36]。Charney 等^[37]于 1993 年提出,冠脉侧支循环的形成能有效地减少心肌缺血和梗死区域。Waldecker 等^[6]的研究中,造影

显示 626 例 AMI 患者在急性期有 334 例 (69%) 在急性闭塞冠脉支配的远端心肌附近有侧支循环的形成, 而侧支循环不畅通与下壁心肌梗死患者早期发生心源性休克有关。除此之外, AMI 时侧支循环的形成也意味着能改善残余左室射血分数^[38]。然而, 侧支循环是否能改善患者 AMI 后临床预后的问题仍存在争议。考虑到影响急性冠脉综合征患者冠脉侧支循环形成的因素众多, 例如症状出现后纳入研究的时间窗、血运重建方式(溶栓和经皮冠状动脉介入治疗等)、对侧支循环的评估方式等, 种种因素导致该领域的研究并不多见。2019 年, Alsanjari 等^[39] 一项针对 1 944 例 STEMI 患者的临床研究指出, 患者在急性发作期缺乏侧支循环的形成与围手术期心源性休克有关; 另外, 造影证实存在侧支循环的 STEMI 患者长期预后相对更好。

6 刺激冠脉侧支循环的治疗方法

几十年来, 由于侧支循环的形成能在动脉闭塞后恢复心肌血流, 有关刺激冠脉侧支循环生成的治疗方法一直备受关注。迄今为止的治疗方法包括细胞因子和生长因子的递送以及外部的机械刺激等。而随着对机体动脉形成机制理解的进一步扩展, 目前也涌现出了一些新的治疗方法。而上述大多数的治疗方法核心理念为刺激“血管的生成”。使用蛋白质或基因等手段在细胞水平上刺激血管生成已被认为是行之有效的方法之一^[40]。蛋白质治疗即通过静脉、动脉或心肌内注射重组血管肽来完成。其中血管内皮生长因子对血管网络的发育和分化最为重要, 有临床前证据^[41]显示血管内生长因子的使用能显著增加灌注、改善组织代谢和心脏功能, 具有一定的心脏保护功能。但蛋白质治疗的主要限制是外源蛋白质在靶组织中的半衰期短, 会降低治疗效果。因此, 同时使用两种或多种蛋白质、基因或蛋白质和基因的组合疗法可能更有效且稳定的治疗效果。此外, 在过去的 10 年中, 诱导血管生成以修复缺血心肌的干细胞移植已成为传统基因或蛋白质刺激方法的创新替代方法。干细胞和祖细胞具有自我更新和高分化能力, 是血管生长的理想诱导剂。来自各种细胞群的干细胞和祖细胞在促血管生成和恢复缺血性心脏组织功能方面显示出有利的治疗效果, 包括骨髓单核细胞、骨髓间充质干细胞、心脏干细胞、脂肪来源的干细胞、诱导多能干细胞和胚胎干细胞等。目前, 骨髓来源的干细胞已进入早期临床试验阶段^[42]。而骨髓间充质干细胞也在猪的缺血性心脏病模型中表现出良好的左心室功能保护效益^[43]。有研究^[44]显示, 移植脂肪来源的间充质干细胞也能在动物模型中显著改善心脏功能

并诱导心血管形成。此外, 人类脐带间充质干细胞能通过非侵入性方式获取, 具有良好的伦理可用性, 有望成为新的干细胞治疗方式之一^[45]。最近几年有研究提出, 移植干细胞的有益特性主要是通过旁分泌作用而非细胞分化来实现的。因此, 包括外泌体、微泡、胞外体在内的细胞外囊泡作为促血管生成治疗的策略正在迅速获得广泛关注。外泌体是双膜纳米囊泡, 直径为 30 ~ 100 nm, 可转移能调节受体细胞的遗传作用的脂质、蛋白质、信使 RNA 和微 RNA。有研究^[46-49]显示, 来自间充质干细胞、心脏祖细胞、胚胎干细胞和人心包液的外泌体都已被证明可通过增加毛细血管密度来改善心脏功能。目前, 中医传统医学对干细胞以及外泌体治疗的影响也备受瞩目。包括黄芪甲苷和养心通脉等药物, 以及活血益气方等传统医学方药对干预干细胞、间充质干细胞的分化机制以及外泌体转运调节功能机制的影响, 实现心肌功能的保护^[50-52]。

7 AMI 患者冠脉侧支循环形成的研究前景

体育锻炼对心血管方面有多个积极影响。对于冠脉系统, 体育锻炼能增加血管重塑、增加最大冠脉血流量以及减少冠脉粥样硬化的形成^[53]。由于动脉形成与炎症性疾病(如动脉粥样硬化)存在很多共同的发生机制, 因此生物学干预动脉形成必然存在潜在的有害影响^[17, 53]。对于 AMI 患者冠脉侧支循环形成, 生物学大多关注的是如何促进侧支血管的快速生成, 包括形成后迅速保护坏死心肌以及形成后对 AMI 后的愈合与重塑发挥作用。随着对血管生成生长因子了解的日益增加, 目前多项关于促进侧支生长的试验正在开展。因为单核细胞在协调血管和动脉生长中起着关键的调控作用, 目前大多数项目关注激活或招募单核细胞系, 包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)^[9, 54]、粒细胞集落刺激因子^[55]等。此外, 有关不同的成纤维细胞生长因子, 部分临床试验得出了初步结论, 但其治疗效果并未优于安慰剂。另一部分研究已证实集落刺激因子能促进动脉形成, 具备发生阻塞性冠心病时抢救存活心肌的潜力。Buschmann 等^[56]建立了急性股动脉闭塞兔模型, 发现 GM-CSF 连续输注能使股动脉残端流向后肢的血流增加 5 倍。Seiler 等^[57]的一项围绕接受搭桥术的冠心病患者的随机对照试验中, 证实 GM-CSF 在改善侧支血流方面具有积极影响, 但目前由于其安全性, 暂无有关 AMI 患者的临床研究。总体而言, 生物学干预试图促进冠脉侧支循环形成在小型临床试验及动物模型上获得了部分积极有效的结果, 但目前仍无法成功开展临床试验。

尤其对于 AMI 患者,安全性限制了大多数试验的进一步开展。除此以外,侧支形成的低效率以及同步产生的动脉粥样硬化效应也是值得关注的问题。对于 AMI 患者,近年来缺血预处理是个绕不开的话题,即反复短暂的缺血再灌注可提高组织对随后一个相对较长时间的缺血/缺氧的耐受性,保护冠脉的内皮功能,减轻 AMI 后缺血再灌注带来的损伤。而心肌细胞缺血预处理的过程和冠脉侧支循环生长的机制非常相似。因此,尽管目前为止对侧支血管急性募集试图对心脏产生保护作用的结果令人失望,但不能忽视侧支循环对 AMI 愈合和重塑的重要影响^[57]。

总之,冠脉侧支循环来源途径多元化,通过核素、核磁、造影等可有效地评估侧支循环,其形成对 AMI 具有重要影响,今后的研究将围绕心肌梗死急性期侧支循环形成的影响因素及干预措施,以减少急性期心肌损伤,改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Fulton WFM. Arterial anastomoses in the coronary circulation; I. Anatomical features in normal and diseased hearts demonstrated by stereoarteriography[J]. *Scott Med J*, 1963, 8(11): 420-434.
- [2] Wu EB, Brilakis ES, Mashayekhi K, et al. Global chronic total occlusion crossing algorithm; JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(8): 840-853.
- [3] Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding principles for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2019, 140(5): 420-433.
- [4] Allahwala UK, Kott K, Bland A, et al. Predictors and prognostic implications of well-matured coronary collateral circulation in patients with a chronic total occlusion(CTO)[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(2): 223-230.
- [5] Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions; the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(11): 991-997.
- [6] Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, et al. Prevalence and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct[J]. *Z Kardiol*, 2002, 91(3): 243-248.
- [7] 侯胜男, 崔连群. 侧支循环对急性心肌梗死患者近期预后的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(12): 47-50.
- [8] Figueras J, Otaegui I, Marti G, et al. Area at risk and collateral circulation in a first acute myocardial infarction with occluded culprit artery. STEMI vs non-STEMI patients[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 14-19.
- [9] Bigler MR, Seiler C. The human coronary collateral circulation, its extracardiac anastomoses and their therapeutic promotion[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3726.
- [10] Bloor CM, Keefe JF, Browne MJ. Intercoronary anastomoses in congenital heart disease[J]. *Circulation*, 1966, 33(2): 227-231.
- [11] Picichè M. Noncoronary collateral myocardial blood flow; the human heart's forgotten blood supply[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2015, 9: 105-113.
- [12] Hudson CL, Moritz AR, Wearn JT. The extracardiac anastomoses of the coronary arteries[J]. *J Exp Med*, 1932, 56(6): 919-925.
- [13] Loukas M, Hanna M, Chen J, et al. Extracardiac coronary arterial anastomoses[J]. *Clin Anat*, 2011, 24(2): 137-142.
- [14] Risau W. Mechanisms of angiogenesis[J]. *Nature*, 1997, 386(6626): 671-674.
- [15] Arras M, Ito WD, Scholz D, et al. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(1): 40-50.
- [16] Baum O, Da Silva-Azevedo L, Willerding G, et al. Endothelial NOS is main mediator for shear stress-dependent angiogenesis in skeletal muscle after prazosin administration[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(5): H2300-H2308.
- [17] Grundmann S, Piek JJ, Pasterkamp G, et al. Arteriogenesis; basic mechanisms and therapeutic stimulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(10): 755-766.
- [18] Hoefler IE, van Royen N, Buschmann IR, et al. Time course of arteriogenesis following femoral artery occlusion in the rabbit[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 49(3): 609-617.
- [19] Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation; a randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2010, 96(3): 202-207.
- [20] Pipp F, Boehm S, Cai WJ, et al. Elevated fluid shear stress enhances postocclusive collateral artery growth and gene expression in the pig hind limb[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(9): 1664-1668.
- [21] Schaper W. Collateral circulation; past and present[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1): 5-21.
- [22] van Royen N, Piek JJ, Schaper W, et al. A critical review of clinical arteriogenesis research[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1): 17-25.
- [23] Jamaiyar A, Juguilon C, Dong F, et al. Cardioprotection during ischemia by coronary collateral growth[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H1-H9.
- [24] Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, et al. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(5): 923-934.
- [25] Mac Gabhann F, Peirce SM. Collateral capillary arterialization following arteriolar ligation in murine skeletal muscle[J]. *Microcirculation*, 2010, 17(5): 333-347.
- [26] Gouin KH 3rd, Hellstrom SK, Clegg LE, et al. Arterialized collateral capillaries progress from nonreactive to capable of increasing perfusion in an ischemic arteriolar tree[J]. *Microcirculation*, 2018, 25(3): e12438.
- [27] Zhang H, Faber JE. De-novo collateral formation following acute myocardial infarction; dependence on CCR2⁺ bone marrow cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 4-16.
- [28] Aghajanian A, Zhang H, Buckley BK, et al. Decreased inspired oxygen stimulates de novo formation of coronary collaterals in adult heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 150: 1-11.
- [29] Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, et al. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1060-1065.
- [30] Dong W, Li J, Mi H, et al. Relationship between collateral circulation and myocardial viability of ¹⁸F-FDG PET/CT subtended by chronic total occluded coronary arteries[J]. *Ann Nucl Med*, 2018, 32(3): 197-205.
- [31] 粟佳男, 张丽君, 贺毅, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变患者侧支循环与存活心肌之间的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(7): 579-584.
- [32] Sugaya T, Oyama-Manabe N, Yamaguchi T, et al. Visualization of collateral channels with coronary computed tomography angiography for the retrograde approach in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(2): 128-134.
- [33] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(3): 587-592.
- [34] Vogel R, Zbinden R, Indermühle A, et al. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 157-165.
- [35] Kajiyama T, Yamashita M, Otsuji H, et al. Assessment of coronary collateral artery

- by CT angiography in patients with ST-elevation acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1359-1361.
- [36] Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(34):2674-2682.
- [37] Chamey R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size [J]. *Am Heart J*, 1993, 126(4):937-945.
- [38] Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators [J]. *Circulation*, 1991, 83(3):739-746.
- [39] Alsanjari O, Chouari T, Williams T, et al. Angiographically visible coronary artery collateral circulation improves prognosis in patients presenting with acute ST segment-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(3):528-533.
- [40] Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Current status of cardiovascular gene therapy [J]. *Mol Ther*, 2007, 15(7):1233-1247.
- [41] Zhu H, Jiang X, Li X, et al. Intramyocardial delivery of VEGF165 via a novel biodegradable hydrogel induces angiogenesis and improves cardiac function after rat myocardial infarction [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(6):963-975.
- [42] Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4):CD007888.
- [43] Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Xenotransplantation of bone marrow-derived human mesenchymal stem cell sheets attenuates left ventricular remodeling in a porcine ischemic cardiomyopathy model [J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(15-16):2272-2280.
- [44] Ishida O, Hagino I, Nagaya N, et al. Adipose-derived stem cell sheet transplantation therapy in a porcine model of chronic heart failure [J]. *Transl Res*, 2015, 165(5):631-639.
- [45] Arutyunyan I, Elchaninov A, Makarov A, et al. Umbilical cord as prospective source for mesenchymal stem cell-based therapy [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:6901286.
- [46] Wang N, Chen C, Yang D, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, via miR-210, improve infarcted cardiac function by promotion of angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8):2085-2092.
- [47] Nasser MI, Masood M, Adlat S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome microRNA as therapy for cardiac ischemic injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112118.
- [48] Gallet R, Dawkins J, Valle J, et al. Exosomes secreted by cardiophere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodeling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):201-211.
- [49] Kervadev A, Bellamy V, El Harane N, et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(6):795-807.
- [50] 朱梓铭. 养心通脉有效部位方干预 AMI 大鼠 BMSCs 分化 microRNA 机制研究 [D]. 南宁:广西中医药大学, 2019.
- [51] 王家伟. 黄芪甲苷促进骨髓间充质干细胞向周细胞分化及其机制研究 [D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [52] 陈岩岩. 从“心主血脉”思想探讨益气通阳逐瘀生新法组方促心肌缺血再灌注大鼠血管新生机理 [D]. 长沙:湖南中医药大学, 2021.
- [53] Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(5):443-453.
- [54] Epstein SE, Stabile E, Kinnaird T, et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis [J]. *Circulation*, 2004, 109(23):2826-2831.
- [55] Meier P, Gloekler S, de Marchi SF, et al. Myocardial salvage through coronary collateral growth by granulocyte colony-stimulating factor in chronic coronary artery disease: a controlled randomized trial [J]. *Circulation*, 2009, 120(14):1355-1363.
- [56] Buschmann IR, Hoefer IE, van Royen N, et al. GM-CSF: a strong arteriogenic factor acting by amplification of monocyte function [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159(2):343-356.
- [57] Seiler C, Pohl T, Wustmann K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Circulation*, 2001, 104(17):2012-2017.

收稿日期:2022-10-28

(上接第 388 页)

- [31] Gajewski P, Fudim M, Kittipibul V, et al. Early hemodynamic changes following surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4):1063.
- [32] Fudim M, Zirakashvili T, Shaburishvili N, et al. Transvenous right greater splanchnic nerve ablation in heart failure and preserved ejection fraction: first-in-human study [J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(10):744-752.
- [33] Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, et al. Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(23):2909-2919.
- [34] Hansen L, Lampert S, Mineo H, et al. Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(5):E939-E947.
- [35] Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in subjects having HFpEF (Rebalance-HF) [EB/OL]. (2022-01-04). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592445>.
- [36] Fudim M, Fail PS, Litwin SE, et al. Endovascular ablation of the right greater splanchnic nerve in heart failure with preserved ejection fraction: early results of the REBALANCE-HF trial roll-in cohort [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(8):1410-1414.

收稿日期:2023-01-18