

# 冠状动脉微循环功能障碍临床研究进展

杜明亮<sup>1</sup> 王泊然<sup>2</sup> 惠慧<sup>1</sup> 郑晓群<sup>1</sup>

(1. 大连市中心医院冠心病科, 辽宁 大连 116032; 2. 大连市中心医院病案室, 辽宁 大连 116032)

**【摘要】** 冠状动脉微循环功能障碍是缺血性心脏病的一个复杂的组成部分, 随着基础研究及诊断技术的发展, 该疾病受到越来越多临床医师的关注, 现就该疾病的发病机制、诊断及治疗等最新观点做一综述, 旨在提高临床医师对该疾病的识别和管理。

**【关键词】** 冠状动脉微循环; 内皮功能障碍; 冠状动脉血流储备

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.007

## Clinical Research Progress of Coronary Microcirculatory Dysfunction

DU Mingliang<sup>1</sup>, WANG Boran<sup>2</sup>, HUI Hui<sup>1</sup>, ZHENG Xiaoqun<sup>1</sup>

(1. Department of Coronary Heart Disease, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China; 2. Medical Record Room, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China)

**【Abstract】** Coronary microcirculatory dysfunction is a complex component of ischemic heart disease. With the development of basic research and diagnostic techniques, this disease has attracted more and more clinicians' attention. This paper reviews the latest views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease, aiming at improving the recognition and management of this disease by clinicians.

**【Key words】** Coronary microcirculation; Endothelial dysfunction; Coronary flow reserve

目前缺血性心脏病仍是全球范围内致残和致死的主要原因之一, 其表现为急性冠脉综合征和慢性冠脉综合征。冠状动脉粥样硬化是缺血性心脏病的主要原因, 在过去的数年里, 临床医师关注点主要是识别和治疗阻塞性冠状动脉疾病(定义为冠状动脉狭窄 > 50%)<sup>[1]</sup>, 然而有相当数量的患者出现心绞痛或心肌缺血而并无阻塞性冠状动脉疾病。新的研究<sup>[2]</sup>表明, 冠状动脉粥样硬化以外的机制可能导致了这些患者的心绞痛和心肌缺血, 特别是冠状动脉微循环功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMVD), 近年来得到临床医师越来越多的关注。

CMVD 是指在冠状动脉微循环水平发生病理性改变, 导致冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)受损并最终导致心肌缺血。CMVD 的特点是 CFR 与心肌代谢氧需求不匹配或冠状动脉微循环痉挛而导致的有症状心肌缺血<sup>[3]</sup>。一般来说, 在稳定型心绞痛患者中, CMVD 为病因的占 50%<sup>[4]</sup>。

### 1 冠状动脉微循环的病理生理学

冠状动脉按其直径及功能分为三个部分, 直径 > 500  $\mu\text{m}$  的心表大动脉, 直径 100 ~ 500  $\mu\text{m}$  的前小动脉及 < 100  $\mu\text{m}$  的小动脉<sup>[5]</sup>, 其中直径 < 500  $\mu\text{m}$  的微血

管(微动脉、毛细血管和微静脉)统称为冠状动脉微循环。心表大动脉对冠状动脉循环阻力的影响通常 < 10%, 只有当 70% 的管腔发生阻塞时, 才具有影响冠状动脉血流动力学的意义<sup>[6]</sup>。生理条件下 70% 的冠状动脉循环阻力由冠状动脉微循环决定, 在心肌代谢需求发生变化时, 其在心肌血流供应的生理调节中起到至关重要的作用。事实上, 在静息状态下心肌摄氧量已接近最大值, 心肌的氧输送几乎完全依赖于 CFR, 在健康个体中, 任何原因导致的心肌氧需求增加都可通过冠状动脉血管扩张和血管阻力的调节来满足, 冠状动脉血流最大可增至基线水平的 5 倍<sup>[7]</sup>。

### 2 发病机制

#### 2.1 冠状动脉微循环功能受损

导致 CMVD 功能的改变与血管舒张功能受损和/或微循环收缩增加有关。内皮细胞通过合成和释放血管活性因子如前列环素、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮源性超极化因子以及血管收缩剂(如内皮素-1)来调节血管舒缩, 其导致冠状动脉微循环功能受损的机制尚不完全清楚, 可能与血管平滑肌细胞松弛受损、血管收缩剂(即内皮素-1)的释放增加以及血管平滑肌细胞对正常血管收缩刺激的敏感性增强

基金项目: 大连市中心医院“登峰计划”院内自主立项(2022ZZ228)

通信作者: 郑晓群, E-mail: drxiaqun@163.com; 惠慧, E-mail: friendahui@qq.com

相关<sup>[8]</sup>。

## 2.2 冠状动脉微循环结构异常

与 CMVD 相关的冠状动脉微循环结构异常包括:冠状动脉阻力血管向内重构伴小动脉和毛细血管管腔狭窄、微血管纤维化、微血管密度降低和毛细血管稀疏<sup>[6]</sup>。而其形态学的变化特征是冠状小动脉的不良重构,导致血管内壁增厚(主要是由于平滑肌细胞肥大和胶原物质的沉积)和不同程度的内膜增厚,导致冠状动脉生理以及 CFR 改变<sup>[9]</sup>。

## 2.3 潜在的分子机制

活性氧产生增强继而导致的氧化应激和随之而来的炎症反应在 CMVD 中起着至关重要的作用,特别是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶激活导致活性氧产生继而触发 p66<sup>Shc</sup> 磷酸化和易位。p66<sup>Shc</sup> 是一种促凋亡蛋白,通过改变线粒体的生物特性和激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性,进一步增加活性氧的生成,从而导致恶性循环<sup>[8]</sup>。另一种与 CMVD 密切相关的途径是 Rho 激酶的活化,通过诱导血管干细胞和内皮细胞中的促炎分子,导致活性氧的产生,增强内皮素-1 的血管收缩性和炎症反应<sup>[10]</sup>,与此同时它还可通过调节钙敏感性和收缩肌丝的磷酸化来调节平滑肌收缩力,因此该途径被认为是冠状动脉血管易发生痉挛的主要原因<sup>[11]</sup>。

## 3 CMVD 的危险因素

CMVD 的危险因素与心外膜大冠状动脉疾病相似,如糖尿病、肥胖、高血压、高脂血症、吸烟和年龄等,这些危险因素分别或协同导致 CMVD 发生。

## 3.1 糖尿病和肥胖

糖尿病是导致微血管功能障碍的强因素,但这种关系是双向的,肌肉和脂肪组织中的微血管功能障碍同时也会促进糖尿病的发病<sup>[12]</sup>。即使无心肌缺血或心肌功能障碍,超重和肥胖仍是致 CMVD 的强因素。在肥胖患者中,特别是腹部肥胖,过多的心外膜脂肪组织聚集在冠状动脉血管周围会引发血管炎症反应,继而促进 CMVD 的发生。

## 3.2 高血压

高血压通过改变冠状动脉微循环的功能和结构引发 CMVD。目前研究表明,高血压患者冠状动脉微血管特征是阻力动脉向内重构和微血管稀疏,这是引发 CMVD 的决定性因素。

## 3.3 血脂异常

研究<sup>[8]</sup>表明,高胆固醇血症可显著降低 CFR,高胆固醇血症导致 CMVD 与冠状小动脉内皮依赖性血管舒张功能受损有关,这可能是由于活性氧的生成增加。

## 4 CMVD 的分类和诊断

Camici 等<sup>[13]</sup>在 2007 年提出了 CMVD 的临床分类,将其分为 4 种类别:(1)无冠状动脉和心肌病病变的 CMVD;(2)合并心脏疾病,如肥厚型心肌病、扩张型心肌病、高血压性心脏病、主动脉狭窄等;(3)合并阻塞性冠状动脉疾病,如慢性冠脉综合征或急性冠脉综合征;(4)由于冠状动脉再通形成的远端血管栓塞造成的医源性 CMVD。见表 1<sup>[8]</sup>。

表 1 CMVD 的临床分类

分类	主要临床表现	主要病因	致病机制
无冠状动脉疾病和心肌病病变	心绞痛或心绞痛的等位症状	缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病/冠状动脉非阻塞性心肌梗死	内皮细胞和血管平滑肌细胞功能障碍,血管重构导致血管舒张功能受损或微血管痉挛、血栓栓塞
合并心脏疾病	呼吸困难、运动不耐受和/或心绞痛	射血分数保留的心力衰竭、糖尿病心肌病、主动脉狭窄、肥厚型/扩张型心肌病	微血管稀疏,血管重构,血管平滑肌细胞功能障碍
合并阻塞性冠状动脉疾病	心绞痛或心绞痛的等位症状	慢性冠脉综合征或急性冠脉综合征	内皮细胞和血管平滑肌细胞功能障碍,血管重构,引起血管舒张功能受损导致慢性冠脉综合征;微血管阻塞导致急性冠脉综合征
医源性 CMVD	常无症状	经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术后	血管栓塞、自主神经功能障碍、全身的炎症反应

冠状动脉血管运动障碍国际研究组(COVADIS)在 2014 年和 2015 年的峰会上,提出 CMVD 的诊断标准<sup>[2]</sup>:(1)存在心肌缺血的症状(心绞痛或心绞痛的等位症状);(2)应用目前的相关检查客观记录到心肌缺血(如心肌缺血时心电图的改变);(3)无阻塞性冠状动脉疾病(定义为冠状动脉狭窄 < 50% 和/或冠状动脉血流储备分数 > 0.8);(4)CFR 减少和/或可诱导出

微血管痉挛(定义为乙酰胆碱试验出现心肌缺血的症状以及记录到心电图的改变,但无心外膜血管的痉挛)。

## 5 相关辅助检查

目前还无直接诊断 CMVD 的辅助检查,但一些辅助检查在评估 CMVD 方面可提供给临床医师间接的依据(见表 2)<sup>[8]</sup>。

6 CMVD 的治疗

6.1 CMVD 非药物治疗

到目前为止,还无大规模的临床随机试验验证 CMVD 的特定治疗策略,因此目前的治疗主要是控

制危险因素和针对特定的临床症状治疗。适当的体育锻炼、戒烟和减重已被相关研究<sup>[6]</sup>证明对提高 CFR 和心肺功能等有益,继而改善 CMVD 的症状(见表 3)。

表 2 CMVD 相关的无创和有创检查技术

检查技术	技术手段	使用药物	指标及诊断标准	优点	缺点
无创					
TTDE	脉冲多普勒检查评估近端左前降支	腺苷 双嘧达莫	CFVR < 2	廉价、方便、无辐射	仅局限于评估左前降支;对技术人员要求较高;对于患有肥胖、肺部疾病患者评估准确率低;需除外阻塞性 CAD
D-SPECT	静息和负荷状态下的心肌灌注成像	<sup>99m</sup> Tc-MIBI	CFR < 2 ~ 2.5	成像清晰度佳;可清楚地显示缺血及梗死的心肌;辐射剂量极低;检查时间短	价格昂贵,对技术人员要求较高
PET	静息和负荷状态下的心肌灌注成像	<sup>13</sup> N-NH <sub>3</sub> <sup>82</sup> Rb <sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O	MPR < 2	可对所有冠状动脉进行评估;是无创检查诊断 CMVD 的金标准	费时,价格昂贵,具有放射性,需除外阻塞性 CAD
CMR	静息和负荷状态下的心肌灌注成像	腺苷 钆对比剂	MPR < 2	可对所有冠状动脉进行评估;无辐射 对心外膜和微血管疾病的综合评估;可对所有冠状动脉进行评估;由冠状动脉 CT 血管造影衍生出 FFR (即 CT-FFR)	费时,价格昂贵,需除外阻塞性 CAD,钆对比剂对肾功能有影响
CT	静息和负荷状态下的心肌灌注成像	碘对比剂 腺苷	MPR < 2		具有辐射,对比剂对肾功能有影响,高估心肌血流量
有创					
冠状动脉造影	冠状动脉动态显影	碘对比剂	TIMI 血流 ≤ 2 级 TFC > 25 帧	简便易操作	半定量评估;无法确定 CMVD 的发病原因
冠状动脉内压力导丝	通过指引导管向冠状动脉中注射生理盐水,计算生理盐水在静息及充血状态下通过的时间来计算 CFR	生理盐水 腺苷	CFR < 2 ~ 2.5 IMR > 25	评估血管舒张功能受损和微血管高收缩反应	CFR 不能区分微血管和心外膜血管疾病;IMR 诊断参考值还存在争议
冠状动脉内多普勒流量压力测定	测量冠状动脉血流峰值流度	腺苷	CFR < 2.5 HMR > 1.7 mm Hg·cm <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup>	HMR 不受静息冠状动脉血流的影响	操作技术复杂;HMR 诊断参考值还存在争议
冠状动脉反应性试验	冠状动脉内输注血管活性药	乙酰胆碱 麦角新碱	—	简单,易于操作,无需额外设备	不能提供血管痉挛的直接证据

注:TTDE,经胸多普勒超声心动图;CFVR,冠状动脉血流速度储备;CAD,冠状动脉疾病;D-SPECT,动态单光子发射计算机断层显像;<sup>99m</sup>Tc-MIBI,<sup>99m</sup>锝-甲氧基异丁基异腈;PET,正电子发射断层成像;MPR,心肌灌注储备;CMR,心脏磁共振;FFR,血流储备分数;TIMI,心肌梗死溶栓;TFC,TIMI 计帧法;IMR,微血管阻力指数;HMR,充血状态下微血管阻力。1 mm Hg = 0.133 3 kPa。

表 3 CMVD 非药物治疗的研究

干预内容	研究设计	样本量(n)	纳入标准	评估方法	结论
间歇有氧训练和减重	CUT-IT 试验 <sup>[14]</sup> ;12 周间歇有氧训练或低热量饮食	70	病情稳定合并肥胖的冠心病患者	经胸多普勒超声心动图评估左前降支的 CFR	间歇性有氧训练和低热量饮食后 CFR 均会增加,但不存在组间差异
戒烟	Twins Heart 研究 <sup>[15]</sup>	360	吸烟和不吸烟的中年双胞胎男性	用 PET 测定冠状动脉对腺苷的反应来评估 CFR	吸烟者的 CFR 显著低于非吸烟者( $P < 0.01$ )
运动训练	Hambrecht 等 <sup>[16]</sup> 的临床随机试验	19	诊断为阻塞性冠状动脉疾病,其中另一冠状动脉为非严重性狭窄合并有内皮功能障碍	冠状动脉内注入乙酰胆碱后测量血管直径的变化	内皮细胞依赖性的血管舒张功能会随着运动锻炼而增强

注:PET,正电子发射断层成像。

## 6.2 CMVD 相关的传统药物治疗

(1)他汀类药物:他汀类药物除了可降低胆固醇水平,还抑制血管炎症,增加一氧化氮合酶的活性,提高血管对 NO 的生物利用度。在 CMVD 患者中,一些小型随机试验和病例对照研究<sup>[7]</sup>显示他汀类药物对提高患者运动耐量,改善内皮细胞功能都有积极作用。SWEDHEART 研究<sup>[17]</sup>纳入 9 136 例冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者,随访超过 4 年时间,结果证实他汀类药物对降低主要不良心血管事件(包括全因死亡、心肌梗死、脑卒中和心力衰竭)有益。(2)抗血小板药:CMVD 的患者使用包括阿司匹林在内的抗血小板治疗,目前尚缺乏循证依据。替格瑞洛是新一代的血小板 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,其可通过腺苷诱导血管扩张继而改善冠状动脉微循环,但它在真实世界对冠状动脉微循环的保护作用正在进行临床研究<sup>[18]</sup>。(3)血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI):ACEI 通过抑制肾素-血管紧张素轴改善冠状动脉微循环和冠状动脉微循环储备,与此同时 ACEI 类药物还可减轻氧化应激继而起到血管保护作用。来自 EMMACE-2<sup>[19]</sup>的数据显示,ACEI 可降低急性冠脉综合征和非阻塞性冠状动脉疾病患者 6 个月的死亡率。(4) $\beta$ 受体阻滞剂: $\beta$ 受体阻滞剂已被证明对减少冠状动脉疾病患者胸痛发作是有效的,其减少胸痛发作有几种潜在的机制,如减少心肌耗氧量和诱导内皮依赖性血管舒张。(5)硝酸酯类药物:硝酸酯类药物可诱导血管舒张继而缓解心绞痛症状,但对 CMVD 患者的疗效目前还无一致的研究结果<sup>[7]</sup>。

## 6.3 CMVD 最新的治疗方案

随着对 CMVD 发病机制的不断探索,相应新药物

的治疗方案也在不断推出,给临床医生更多的选择(见表 4)<sup>[6]</sup>。

表 4 CMVD 新型药物治疗

药物	药理机制	获益机制
法舒地尔	Rho 激酶抑制剂	Rho 激酶通路参与内皮功能障碍、血管平滑肌收缩、血管痉挛和血管外膜炎症
阿曲生坦 达卢生坦 西他生坦	内皮素受体拮抗剂	内皮素-1 可导致冠状动脉内皮功能障碍
二氯乙酸盐	丙酮酸脱氢酶激酶所有亚型的抑制剂	丙酮酸脱氢酶的激活可维持心肌细胞 ATP 和糖原浓度,继而改善心肌缺氧耐受性,逆转 CMVD
胺碘酮 决奈达隆	心肌细胞钾通道阻滞剂	冠状动脉血管舒张、抗重构和心肌保护作用
秋水仙碱 阿那白滞素 卡那单抗 托珠单抗	微管蛋白抑制剂 IL-1 抑制剂 IL-1 $\beta$ 抑制剂 IL-6 抑制剂	改善冠状动脉内皮功能障碍、抗缺血、抗动脉粥样硬化
达格列净 恩格列净	SGLT2 受体抑制剂	改善冠状动脉内皮功能障碍
依洛尤单抗 阿利西尤单抗	PCSK9 抑制剂	脂质谱的改善可减少活性氧的产生从而阻断冠状动脉内皮功能障碍
伏立诺他	组蛋白去乙酰化酶抑制剂	抑制核因子- $\kappa$ B 激活、内皮细胞 NO 合成酶解偶联和血管氧化应激
阿帕他隆	靶向溴结构域和胞外蛋白质的表观遗传调节因子	调控血管炎症

注:ATP,腺苷三磷酸;IL,白细胞介素;SGLT2,钠-葡萄糖共转运蛋白 2;PCSK9,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。

## 6.4 CMVD 中医药治疗

目前临床实践及相关研究<sup>[20]</sup>证明,中成药制剂在治疗 CMVD 时常多靶点起效,对患者的不良反应小,且疗效较为显著(见表 5)。

表 5 中成药治疗 CMVD 推荐意见

疾病	证型	简易辨证	推荐中成药
微血管性心绞痛	气虚血瘀	典型心绞痛症状 + 乏力、气短,劳则加重	通心络胶囊(强推荐)、芪参益气温滴丸(强推荐)、脑心通胶囊(强推荐)、麝香通心滴丸(弱推荐)
	气滞血瘀	典型心绞痛症状 + 胸胁胀痛,与情志相关	麝香保心丸(强推荐)、复方丹参滴丸(强推荐)、宽胸气雾剂(强推荐)、速效救心丸(强推荐)、血府逐瘀胶囊(强推荐)、银丹心脑通软胶囊(弱推荐)
	气阴两虚	典型心绞痛症状 + 气虚症状 + 发热汗出、盗汗、舌红少苔	通脉养心丸(强推荐)
	心血瘀阻	胸痛、胸闷、口唇和/或舌质紫暗	丹参片(弱推荐)
STEMI PCI 后无复流 胸痛心痛	—	典型心肌梗死症状	通心络胶囊(强推荐)
	气滞血瘀	典型心绞痛症状 + 胸胁胀痛,与情志相关	复方丹参滴丸(强推荐)
	气虚血瘀	典型心绞痛症状 + 乏力、气短,劳则加重	养心氏片(弱推荐)、灵宝护心丹(弱推荐)
	气滞血瘀	典型心绞痛症状 + 胸胁胀痛,与情志相关	冠心丹参滴丸(弱推荐)、复方丹参片(弱推荐)、延丹胶囊(弱推荐)
	气阴两虚	典型心绞痛症状 + 气虚症状 + 发热汗出、盗汗、舌红少苔	复方血栓通胶囊(弱推荐)
	心血瘀阻	胸痛、胸闷、口唇和/或舌质紫暗	葛兰心宁软胶囊(弱推荐)、冠心舒通胶囊(弱推荐)、冠心宁片(弱推荐)、冠心宁注射液(弱推荐)
	寒凝血瘀	典型心绞痛症状 + 症状遇寒加重	神香苏合丸(弱推荐)
	痰瘀互结	典型心绞痛症状 + 胸胁胀闷、月经不调、痛经、体型肥胖	血滞通胶囊(弱推荐)

注:STEMI,ST 段抬高型心肌梗死;PCI,经皮冠状动脉介入治疗。

## 7 总结

CMVD 是缺血性心脏病的一个复杂的组成部分。它源于微血管功能和结构的改变,并与内皮功能障碍密切相关。随着目前检查技术的提高以及相关药物的研发,CMVD 的诊断和治疗水平大幅提升,本文就 CMVD 发生机制、辅助检查、最新的治疗观点等做一总结,旨在提高临床医师对该疾病的识别和管理。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 杜明亮收集整理文献、起草文章,王泊然对相关文献翻译给予指导性意见,郑晓群、惠慧对文章的知识性内容作批评性审阅

## 参考文献

- [1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [2] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250: 16-20.
- [3] Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1463-1480.
- [4] Thakker RA, Rodriguez Lozano J, Rodriguez Lozano P, et al. Coronary microvascular disease[J]. *Cardiol Ther*, 2022, 11(1): 23-31.
- [5] 段首鹏, 江洪, 余铨镭. 冠状动脉微循环功能障碍与自主神经研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(6): 495-498.
- [6] Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13): 1352-1371.
- [7] 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.
- [8] Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction[J]. *Circ J*, 2022, 86(9): 1319-1328.
- [9] Camici PG, Tschöpe C, di Carli MF, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 806-816.
- [10] Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19): 2350-2360.
- [11] Tsai SH, Lu G, Xu X, et al. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11): 1329-1337.
- [12] Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes[J]. *Circ Res*, 2018, 122(8): 1135-1150.
- [13] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 830-840.
- [14] Olsen RH, Pedersen LR, Jürs A, et al. A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 185: 229-235.
- [15] Rooks C, Faber T, Votaw J, et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 500-506.
- [16] Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2000, 283(23): 3095-3101.
- [17] Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(16): 1481-1489.
- [18] Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, et al. P2Y12 antagonists and cardiac repair post-myocardial infarction: global and regional heart function analysis and molecular assessments in pigs[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(14): 1860-1870.
- [19] Manfrini O, Morrell C, Das R, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers on clinical outcomes in patients with and without coronary artery obstructions at angiography (from a Register-Based Cohort Study on Acute Coronary Syndromes) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(10): 1628-1633.
- [20] 林谦, 吴宗贵, 张立晶, 等. 冠状动脉微血管疾病中西医结合诊疗专家共识[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(21): 3841-3850.

收稿日期: 2022-12-14

(上接第 698 页)

- [33] Jędrzejczyk-Patej E, Wozniak A, Litwin L, et al. Successful implantation of leadless pacemakers in children: a case series[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4(3): 1-6.
- [34] Tejman-Yarden S, Nof E, Beinart R, et al. Leadless pacemaker implantation in a pediatric patient with prolonged sinus pauses[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(4): 844-847.
- [35] Gallotti RG, Biniwale R, Shannon K, et al. Leadless pacemaker placement in an 18-kilogram child: procedural approach and technical considerations[J]. *Heart Rhythm Case Rep*, 2019, 5(11): 555-558.
- [36] Hackett G, Aziz F, Sami S, et al. Delivery of a leadless transcatheter pacing system as first-line therapy in a 28-kg pediatric patient through proximal right internal jugular surgical cutdown[J]. *J Innov Card Rhythm Manag*, 2021, 12(4): 4482-4486.
- [37] Breatnach CR, Dunne L, Al-Alawi K, et al. Leadless micro pacemaker use in the pediatric population: device implantation and short-term outcomes[J]. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41(4): 683-686.
- [38] Mahendran AK, Bussey S, Chang PM. Leadless pacemaker implantation in a four-year-old, 16-kg child[J]. *J Innov Card Rhythm Manag*, 2020, 11(10): 4257-4261.
- [39] de Filippo P, Malanchini G, Leidi C, et al. Elective replacement of a 4-year-old leadless pacemaker: new approach for end-of-life management[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(4): 1171-1173.

收稿日期: 2022-11-18