

非罪犯血管病变的评估及其在血运重建中的作用及研究进展

王章龙 刘瑞麟 张波 周敬群

(三峡大学附属仁和医院心内科, 湖北 宜昌 443000)

【摘要】 非罪犯血管病变功能性评估的金标准是血流储备分数,在其指导下的冠状动脉血运重建使冠心病患者临床受益良多。为克服腺苷的副作用和花费昂贵等问题,非充血压力比值、血管造影衍生指标、腔内影像学等更简便的新兴评估指标不断涌现。随着评估技术的进一步发展,在其指导下的血运重建使得患者发生主要不良心血管事件的风险相对降低。现对非罪犯血管病变的新兴评估指标及其血运重建方面的发展进行综述,以期更有效地评估冠心病患者非罪犯血管病变的狭窄严重程度并选择最恰当的血运重建方式,降低患者的主要不良心血管事件风险。

【关键词】 非罪犯血管;评估;血运重建

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.018

Evaluation of Non-Culprit Coronary Lesions and Its Role in Revascularization

WANG Zhanglong, LIU Ruilin, ZHANG Bo, ZHOU Jingqun

(Department of Cardiology, Renhe Hospital, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei, China)

【Abstract】 The gold standard of functional evaluation of non-culprit coronary lesions (NCCLs) is fractional flow reserve, and its guided revascularization has been of great clinical benefit to patients with coronary heart disease. In order to overcome the side effects of adenosine and its high cost, more convenient emerging evaluation indicators such as non-hyperemic pressure ratio, angiography-derived metrics, and intracavitary imaging are constantly emerging. With the further development of evaluation technology, the revascularization guided by it has relatively reduced the risk of major adverse cardiovascular events in patients. This article reviews the emerging evaluation indicators of NCCLs and their development in revascularization, in order to more effectively evaluate the severity of stenosis in NCCLs patients with coronary heart disease and choose the most appropriate revascularization method to reduce the risk of major adverse cardiovascular events.

【Key words】 Non-culprit blood vessels; Evaluation; Revascularization

随着经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 技术的改进,冠心病患者支架内再狭窄和支架内血栓形成的发生率明显降低^[1],而冠状动脉非罪犯血管病变 (non-culprit coronary lesions, NCCLs) 进展则成为影响冠心病患者预后的突出问题。目前有创压力衍生的血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 已成为冠心病患者 NCCLs 功能性评估的金标准^[2],但由于其设备价格昂贵、使用腺苷时的副作用和操作难度大等问题,寻找更加有效而简便的评估方式已成为研究热点。为减少使用腺苷的副作用和简化评估方法,几种评估 NCCLs 的新指标被运用于临床,这些指标可分为两大类,即功能性评估 (非充血压力比值、血管造影衍生指标) 和腔内影像学评估 [近红外光谱联合血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS)、光学相干断层扫描

(optical coherence tomography, OCT) 衍生指标]。

针对 NCCLs 的介入治疗,功能性和腔内影像学评估指导下的血运重建如何选择,一直是冠状动脉介入领域的热点话题。传统的冠状动脉造影主要通过主观的视觉评估冠状动脉狭窄严重程度,对于冠状动脉狭窄临界病变 (50% ~ 70%) 的评估不够精准,因此存在不必要的冠状动脉血运重建或治疗不足的缺点。与之相比,功能性和腔内影像学评估冠状动脉狭窄严重程度更加客观而精确,能更有效且及时地指导患者进行血运重建治疗。有研究^[3-4]证明,腔内影像学比 FFR 指导下的血运重建使患者受益更多。但也有研究认为功能性评估指导下的血运重建更优,其可改善冠心病患者预后^[5],并缩短手术时间和减少血管损伤^[6]。因此二者孰优孰劣需进一步的临床研究来证实。现对 NCCLs 的新兴评估指标及其在血运重建方

基金项目:湖北省卫生健康委员会 2019—2020 年科研项目 (WJ2019F073)

通信作者:周敬群, E-mail: 1123084163@qq.com

面的发展进行综述,以期更有效地评估冠心病患者 NCCLs 的狭窄严重程度并选择最恰当的血运重建方式,降低患者主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的风险。

1 非充血压力比值和血管造影衍生指标

1.1 瞬时无波比

瞬时无波比 (instantaneous wave-free ratio, iFR) 是指微血管阻力最低且稳定的舒张期 (无波期) 冠状动脉狭窄远端平均压力与主动脉平均压力的比值。与在高血流环境下测量的 FFR 不同, iFR 是在静息状态下测量的, 因此可减轻患者测量时的不适感^[7]。同时, iFR 可优化冠状动脉节段性狭窄中复杂的高血流相互作用, 降低 FFR 测量时的不准确性。iFR 是一种新兴的无腺苷静息指标, 相较 FFR 可减少腺苷使用的局限性并缩短手术所需的时间, 使用 iFR 评估多支冠状动脉病变患者的 NCCLs 时, 可及时调整治疗方案, 从而改善不良的临床结果^[8]。虽然相关文献^[9]表明 iFR 比 FFR 对 NCCLs 评估更加优异, 且 $iFR \leq 0.89$ 已被广泛视为评估 NCCLs 血流动力学意义的最佳分界线, 但在急性冠脉综合征患者中, iFR 能否精准地评估 NCCLs 狭窄程度需进一步的研究。

1.2 冠状动脉狭窄远端平均压力/主动脉平均压力

随着 NCCLs 狭窄严重程度的增加, 冠状动脉血流稳定性需要冠状动脉微循环代偿性扩张来维持, 当微循环扩张达到一定程度后就会出现静息状态下冠状动脉狭窄远端平均压力的下降, 因此冠状动脉狭窄远端平均压力/主动脉平均压力 (mean resting distal coronary artery pressure/mean aortic pressure, Pd/Pa) 可在一定程度上反映 NCCLs 狭窄的严重程度^[10]。Lee 等^[11]的研究表明, Pd/Pa 和 iFR 在评估冠状动脉血流动力学上的狭窄严重程度作用相似, 但 Pd/Pa 评估 NCCLs 狭窄临界病变的鉴别能力可能比 iFR 低。Mamas 等^[12]的研究显示冠状动脉静息全周期 Pd/Pa 和 FFR 之间有很强的相关性, 静息全周期 $Pd/Pa \leq 0.85$ 的阳性预测值为 95%, 而静息全周期 $Pd/Pa \geq 0.93$ 的阴性预测值为 95.7%。Piróth 等^[13]的研究发现首次 PCI 成功后, Pd/Pa 对 NCCLs 的诊断准确率为 FFR 的 80%, 在 36 个月的随访中, FFR 在预测靶血管梗死和靶血管血运重建方面无明显优势, 但在 FFR 和 Pd/Pa 不一致的情况下, FFR 在确定 NCCLs 安全择期治疗方面可能会更好。Tebaldi 等^[14]最新的研究证明与金标准 FFR 相比, Pd/Pa 在区分是否需再行血运重建的 NCCLs 方面具有等效性。

1.3 定量血流分数

定量血流分数 (quantitative flow ratio, QFR) 是一

种基于血管造影的功能性工具, 通过 FFR 快速计算来识别缺血的冠状动脉。侵入性 FFR 测量的局限性, 如额外的仪器、操作时间的延长、介入导管的推进和其诱导高血压增加的操作风险, 以及测量成本的增加, 都可使用 QFR 来避免。大型前瞻性试验^[15-16]已验证了 QFR 在评估冠状动脉狭窄方面与 FFR 和 iFR 相比的可行性诊断能力。Erbay 等^[17]的研究结果首次表明, 在急性冠脉综合征的急性期, QFR 对血流动力学的评估是一种可靠的评估 NCCLs 狭窄程度的工具, 更重要的是, 基于冠状动脉造影三维重建和血流动力学的 QFR 评估 NCCLs 优于三维定量冠状动脉造影, 具有更准确和客观评估 NCCLs 狭窄严重程度的潜力。也有研究^[15]显示, QFR 用于评估 NCCLs 的时间支出明显少于 FFR。Milzi 等^[18]的研究证实在急性心肌梗死患者中, QFR 对预测 NCCLs 的缺血有很好的诊断效率, 明显优于三维定量冠状动脉造影所评价的冠状动脉病变几何形态, 并指出预测心肌缺血的最佳临界值为 0.80 (敏感性为 83.7%, 特异性为 86.1%)。

1.4 径向壁应变

径向壁应变 (radial wall strain, RWS) 是一种血管造影衍生的新兴指标, 与血管内侧壁应变相对应, 并通过分析单次血管造影图像运行来描述整个心动周期内的血管管腔直径变化。Hong 等^[19]初步研究发现, 在冠状动脉狭窄段的 RWS 最高值 (RWS_{max}) > 12% 的阈值下, 其与 OCT 衍生的脆性斑块特征明显相关, 这种简化实用的方法可从生物力学角度评估斑块易损性。有研究^[20]表明, 应变变化是斑块疲劳的一个指标, 并与应变幅度及冠状动脉狭窄进展呈正相关。高应变幅度与组织学确定的高脂质负荷和薄纤维帽斑块 (厚度 < 65 μm) 有很好的相关性, 这可作为后续 NCCLs 进展的形态评估因子^[21]。 $RWS_{max} > 12.6\%$ 被归类为高应变模式, 高应变模式可能导致进一步的内皮功能障碍、细胞外基质翻转、炎症反应和斑块内出血, 这种高应变模式与 NCCLs 进展独立相关。因此当 $RWS_{max} > 12.6\%$ 时可对 NCCLs 的进展进行评估, 并对 NCCLs 的治疗提供一定的参考价值。

2 腔内影像学

2.1 近红外光谱联合 IVUS

近红外光谱和 IVUS 是互补的, 它们克服了彼此的局限性。IVUS 在区分脂质和纤维化斑块方面是次优的, 而这是近红外光谱的优势所在, 并且近红外光谱可更直接、更简便地定量脂肪含量。相反, 作为一种光谱技术, 近红外光谱不提供斑块的断层图像, 因此不能提供斑块大小或动脉粥样硬化负荷的测量, 这些可通过 IVUS 来确定。最初的 LRP 研究^[22]中, 3 年

内经过治疗的冠状动脉罪犯血管病变和未经治疗的 NCCLs 引起 MACE 的比例相同。而最近 PROSPECT II 研究^[23]显示 13% 的患者在 4 年内发生 MACE, 其中 8% 是由未经治疗的 NCCLs 引起的, 最初治疗过的罪犯血管病变在随访期间发生新的 MACE 的概率较低, 这可能与支架技术的改进、更有效的药物治疗, 以及使用 IVUS 引导来放置支架有关。既往的研究发现, 在 NCCLs 中, 最有可能导致未来发生 MACE 的病变具有高脂质含量和较重斑块负荷的特点。Provision II 研究^[23]表明, 使用整个冠状动脉病变中任何 4 mm 区段的最大脂质核心负荷指数 (MaxLCBI4 mm) ≥ 325 、斑块负荷 $\geq 70\%$ 和最小管腔面积 $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ 来定义易损斑块特征, 并可定义 MaxLCBI4 mm ≥ 400 时, 将导致未来 NCCLs 相关 MACE 的阳性预测值更高, 但敏感性更低。通过 IVUS 来识别 NCCLs 的斑块大小, 并通过近红外光谱评估其脂质含量, 从而降低高风险 NCCLs 导致 MACE 发生的概率。因此在识别非梗阻性斑块方面, 二者联合是很有前景的影像成像方法。

2.2 OCT 衍生指标

OCT 是目前最常用的腔内影像学检查方法之一, 可用于精准地评估 NCCLs 的解剖特点, 其衍生指标脂质纤维帽比值 (lipid fiber cap ratio, LCR) 和光学血流分数 (optical flow ratio, OFR) 联合使用时, 可检测高风险的 NCCLs。LCR > 0.33 且 OFR ≤ 0.84 的冠心病患者, 2 年后发生 NCCLs 相关 MACE 的风险大约是这两项指标中至少一项正常者的 43 倍^[24]。在接受 OCT 引导的 PCI 患者中, 有 35.8% 的 NCCLs 存在无衰减低强度区, 包括 15.5% 的 NCCLs 在同一病变中同时存在无衰减低强度区和胆固醇晶体, NCCLs 内存在 OCT 检测到的带有胆固醇晶体的无衰减低强度区, 这对评估 NCCLs 相关的 MACE 有预测价值^[25]。

3 血运重建

3.1 FFR 指导的血运重建

FFR 指导下的血运重建比血管造影引导下的血运重建是否更优越, 尚缺乏结论性的数据支持, 但有研究^[26]显示在 NCCLs 中, 通过血管造影判断有 50% ~ 70% 直径狭窄的患者, 再次行 FFR 诊断时结果却呈阴性, 这对血管造影的准确性和血管造影引导下血运重建的必要性提出了质疑。既往研究证明, 采用 FFR 指导的完全血运重建策略能降低全因死亡、非致命性再梗死和心肌缺血驱动血运重建等主要终点事件中的相对风险, 但 FLOW-MI 试验^[26]却表明 FFR 与血管造影引导的血运重建相比, 在优化 ST 段抬高型心肌梗死患者预后方面并无显著差异。这导致了 FFR 指导下的血运重建是否更优存在争议。血管 FFR 是一种

新的 FFR 衍生指标, 是基于三维定量冠状动脉成像且不需专用的压力线和充血剂^[27]的无创指标, 与有创性测量的 FFR 相比有很好的的一致性^[28], 该技术有可能更好地指导 NCCLs 的血运重建。

3.2 iFR 指导的血运重建

众所周知, 多支冠状动脉病变患者的风险比单支的更高, 临床结果更差, 需更复杂的管理方法和 PCI 策略^[29]。多支冠状动脉病变的完全血运重建 (包括 NCCLs 治疗) 可能会改善预后。然而, 这种策略在不同的临床环境下有不同的成功率^[30-31]。以往的研究^[32-33]报道, 完全的多支血管血运重建往往有积极的结果。完全血运重建术是否优于分期介入治疗仍存在争议, 目前尚无明确的界定, 多建议采用综合或个体化的治疗方法^[34]。iFR 指导下的冠状动脉血运重建 (包括先进的有创功能评估工具) 具有极大的临床意义^[35-36]。DEFINE PCI 研究^[5]中 PCI 后冠状动脉生理学评估的数据显示, 几乎每 4 例患者在血管造影引导下成功进行血运重建后都有明显的残余缺血, 而 iFR 可改善这种术后残余缺血, 突出了 iFR 指导下的血运重建价值。iFR 联合配准软件^[6]可虚拟 PCI 规划, 是优化血运重建过程的一种选择, 与血管造影引导下的分阶段 PCI 相比, iFR 指导下的单阶段血运重建可减少 PCI 尝试的次数、血管损伤和缩短手术时间。

3.3 腔内影像学指导的血运重建

欧洲相关指南^[37]建议, FFR 和 iFR 指导下的血运重建可作为冠心病患者 NCCLs 介入治疗的 Ia 类推荐。但腔内影像学指导下的血运重建同样不容忽视。相关研究^[3]比较了 OCT 和 FFR 指导下 NCCLs 的血运重建, 结果表明 OCT 组 13 个月后 MACE 要显著少于 FFR 组。一项纳入 33 项研究的荟萃分析^[4]表明, 与 FFR 相比, IVUS 引导的血运重建可降低支架内血栓形成的发生率。在 COMBINE 研究^[38]中, 冠心病合并糖尿病患者行 FFR 评估 NCCLs 时, 对 FFR 阳性 (FFR ≤ 0.8) 的患者进行血运重建, 阴性的患者行 OCT 评估, 结果发现阴性患者 NCCLs 中仍存在薄纤维帽粥样硬化斑块, FFR 指导的血运重建也存在漏诊的可能。因此冠心病患者行个体化的介入治疗时, 可视患者病情将功能性和腔内影像学评估结合起来, 从而更全面地指导 NCCLs 的血运重建。

4 小结和展望

与传统的血管造影评估 NCCLs 相比, 功能性和腔内影像学的评估方式显得更加客观, 避免了人为因素导致的评估误差, 特别是在轻中度狭窄的 NCCLs 中。功能性评估指标中 FFR 具有花费昂贵、操作难度大以及腺苷使用的局限性等缺点, 因此探索新兴的评估指

标很有必要,其中 iFR 取代 FFR 已被国内外广泛认可,但 QFR、Pd/Pa 和 RWS 还需进一步研究其评估 NCCLs 的有效性。未来功能性和影像学评估二者相结合的评估方法将会是研究重点,并有望创造出一种无创的评估方式来取代血管造影,成为评估 NCCLs 的金标准。同时,随着评估技术的进一步发展,在其指导下的血运重建可能更加高效及安全,并降低患者发生 MACE 的风险。目前关于 FFR 和 iFR 的研究和临床应用较多,但其他评估方法目前研究较少,需进一步的探索。随着评估方法的不断完善,相信未来功能性和腔内影像学评估乃至二者联合指导下的血运重建方法可能会比传统血管造影引导的血运重建更优,并有望取代血管造影。

参考文献

- [1] 黎洁雯,龙洁旎,李明星,等. 脂蛋白(a)水平对冠心病患者药物洗脱支架植入术后支架内再狭窄及非靶病变的影响[J]. 解放军医学杂志,2019,44(10):851-856.
- [2] 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.
- [3] Burzotta F, Leone AM, Aurigemma C, et al. Fractional flow reserve or optical coherence tomography to guide management of angiographically intermediate coronary stenosis: a single-center trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1):49-58.
- [4] Iannaccone M, Abdirashid M, Annone U, et al. Comparison between functional and intravascular imaging approaches guiding percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized and propensity matching studies [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95(7):1259-1266.
- [5] Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(20):1991-2001.
- [6] Vasiljevs D, Kakurina N, Pontaga N, et al. Culprit versus complete revascularization during the initial intervention in patients with acute coronary syndrome using a virtual treatment planning tool: results of a single-center pilot study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(2):270.
- [7] de Maria GL, Garcia-Garcia HM, Scarsini R, et al. Novel indices of coronary physiology: do we need alternatives to fractional flow reserve? [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4):e008487.
- [8] Shah R. Accuracy of fractional flow reserve during acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(27):2597.
- [9] Montone RA, Meucci MC, Niccoli G. The management of non-culprit coronary lesions in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(suppl L):L170-L175.
- [10] 曹成富,马玉良,李琪,等. 冠状动脉有创功能学检查研究进展 [J]. 中国介入心脏病学杂志,2021,29(3):159-163.
- [11] Lee JM, Park J, Hwang D, et al. Similarity and difference of resting distal to aortic coronary pressure and instantaneous wave-free ratio [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17):2114-2123.
- [12] Mamas MA, Horner S, Welch E, et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve [J]. *J Invasive Cardiol*, 2010, 22(6):260-265.
- [13] Piróth Z, Fülöp G, Boxma-de Klerk BM, et al. Correlation and relative prognostic value of fractional flow reserve and Pd/Pa of nonculprit lesions in ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(2):e010796.
- [14] Tebaldi M, Biscaglia S, Enriquez A, et al. Comparison of quantitative flow ratio, Pd/Pa and diastolic hyperemia-free ratio versus fractional flow reserve in non-culprit lesion of patients with non ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98(6):1057-1065.
- [15] Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14):e009603.
- [16] Stähli BE, Erbay A, Steiner J, et al. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 279:12-17.
- [17] Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, et al. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(6):1815-1823.
- [18] Milzi A, Dettori R, Marx N, et al. Quantitative flow ratio (QFR) identifies functional relevance of non-culprit lesions in coronary angiographies of patients with acute myocardial infarction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(10):1659-1667.
- [19] Hong H, Li C, Gutiérrez-Chico JL, et al. Radial wall strain: a novel angiographic measure of plaque composition and vulnerability [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(12):1001-1010.
- [20] Guo X, Maehara A, Yang M, et al. Predicting coronary stenosis progression using plaque fatigue from IVUS-based thin-slice models: a machine learning random forest approach [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:912447.
- [21] Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, et al. Predictors of rapid plaque progression: an optical coherence tomography study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(8):1628-1638.
- [22] Waksman R, di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10209):1629-1637.
- [23] Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278):985-995.
- [24] Hong H, Jia H, Zeng M, et al. Risk stratification in acute coronary syndrome by comprehensive morphofunctional assessment with optical coherence tomography [J]. *JACC Asia*, 2022, 2(4):460-472.
- [25] Usui E, Matsumura M, Mintz GS, et al. Clinical outcomes of low-intensity area without attenuation and cholesterol crystals in non-culprit lesions assessed by optical coherence tomography [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 332:41-47.
- [26] Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(4):297-308.
- [27] Tomaniak M, Masdjedi K, Neleman T, et al. Three-dimensional QCA-based vessel fractional flow reserve (vFFR) in Heart Team decision-making: a multicentre, retrospective, cohort study [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4):e054202.
- [28] Groenland FTW, Huang J, Scoccia A, et al. Vessel fractional flow reserve-based non-culprit lesion reclassification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: impact on treatment strategy and clinical outcome (FAST STEMI I study) [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 373:33-38.
- [29] Baumann AAW, Mishra A, Worthley MI, et al. Management of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a complex path to precision medicine [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11:2040622320938527.

- STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16):1614-1621.
- [5] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375:n2233.
- [6] Ference BA. Interpreting the clinical implications of drug-target Mendelian randomization studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(7):663-665.
- [7] Henry A, Gordillo-Marañón M, Finan C, et al. Therapeutic targets for heart failure identified using proteomics and Mendelian randomization [J]. *Circulation*, 2022, 145(16):1205-1217.
- [8] Wang H, Luo Q, Ding X, et al. Trimethylamine N-oxide and its precursors in relation to blood pressure: a Mendelian randomization study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:922441.
- [9] Mounier N, Kutalik Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization[J]. *Genet Epidemiol*, 2023, 47(4):314-331.
- [10] Morrison J, Knoblauch N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7):740-747.

收稿日期:2023-05-30

(上接第 844 页)

- [34] Wang W, He Q, Zhuang C, et al. Apatinib through activating the RhoA/ROCK signaling pathway to cause dysfunction of vascular smooth muscle cells[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(11):5367-5385.
- [35] Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11):3470-3476.
- [36] Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5):927-934.
- [37] Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase[J]. *FEBS Lett*, 1997, 420(1):28-32.
- [38] Mirabito Colafella KM, van Dorst DCH, Neuman RI, et al. Differential effects of cyclo-oxygenase 1 and 2 inhibition on angiogenesis inhibitor-induced hypertension and kidney damage [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(9):675-694.
- [39] Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(3):e004408.
- [40] Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9):1363-1369.
- [41] Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3):379-381.
- [42] Lankhorst S, Severs D, Markó L, et al. Salt sensitivity of angiogenesis inhibition-induced blood pressure rise: role of interstitial sodium accumulation? [J]. *Hypertension*, 2017, 69(5):919-926.
- [43] 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.
- [44] Shiau JP, Chuang YT, Tang JY, et al. The impact of oxidative stress and AKT pathway on cancer cell functions and its application to natural products [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9):1845.
- [45] Wolfrum S, Dendorfer A, Rikitake Y, et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1842-1847.
- [46] Versmissen J, van Doorn L, Mirabito Colafella KM, et al. Sunitinib-induced blood pressure rise does not involve aldosterone: observations in a patient after bilateral adrenalectomy[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11):2279-2280.

收稿日期:2022-10-25

(上接第 848 页)

- [30] Atti V, Gwon Y, Narayanan MA, et al. Multivessel versus culprit-only revascularization in STEMI and multivessel coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(13):1571-1582.
- [31] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.
- [32] Kim MC, Hyun JY, Ahn Y, et al. Optimal revascularization strategy in non-ST-segment-elevation myocardial infarction with multivessel coronary artery disease: culprit-only versus one-stage versus multistage revascularization[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15):e016575.
- [33] Rai D, Tahir MW, Bandyopadhyay D, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials for multivessel PCI versus culprit artery only PCI in STEMI without cardiogenic shock[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100646.
- [34] Bryer E, Stein E, Goldberg S. Multivessel coronary artery disease: the limitations of a "one-size-fits-all" approach[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4(6):638-641.
- [35] Mehta SR, Bossard M. Acute coronary syndromes and multivessel disease: completing the evidence [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(13):1568-1570.
- [36] Michail M, Thakur U, Mehta O, et al. Non-hyperaemic pressure ratios to guide percutaneous coronary intervention[J]. *Open Heart*, 2020, 7(2):e001308.
- [37] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [38] Kennedy MW, Fabris E, Ijsselmuiden AJ, et al. Combined optical coherence tomography morphologic and fractional flow reserve hemodynamic assessment of non-culprit lesions to better predict adverse event outcomes in diabetes mellitus patients; COMBINE (OCT-FFR) prospective study. Rationale and design [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):144.

收稿日期:2023-05-17