

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210409.1736.004.html\(2021-04-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210409.1736.004.html(2021-04-12))

微血管病性冠心病的研究进展*

石郑雨¹综述,陈明^{1,2}审校

(1. 重庆医科大学研究生院 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400010)

[摘要] 冠状动脉微循环障碍(CMVD)是存在心肌缺血症状和心电图表现但冠状动脉造影正常的患者的常见病因。研究发现,内皮功能紊乱、神经内分泌异常及慢性炎症是 CMVD 的主要发病原因。近年来研究了多种评估冠状动脉微循环功能的新型技术,且以尼可地尔为代表改善微血管功能的药物在 CMVD 的治疗中备受关注。本文根据冠状动脉微循环通过调节心肌血流量影响心脏结构和功能的特征,提出微血管病性冠心病这一概念,并就其发病机制及诊疗作一综述,旨在提高临床认知,帮助临床医师准确甄别及处理疾病。

[关键词] 冠状动脉微循环障碍;发病机制;临床特征;诊疗策略

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)15-2684-06

Research advances in microvascular coronary heart disease*

SHI Zhengyu¹, CHEN Ming^{1,2}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Coronary microvascular dysfunction (CMVD) is a common cause of patients with myocardial ischemia symptom and ECG manifestation but normal coronary angiography. The studies have found that endothelial dysfunction, neuroendocrine abnormalities and chronic inflammation are the main pathogenesis of CMVD. A lot of new technologies have been developed recently to assess the coronary microvascular function. The drugs for improving microvascular function, represented by nicorandil, have attracted much attention in the treatment of CMVD. Based on the fact that coronary microcirculation affecting the structure and function of the heart by regulating myocardial blood flow, this review proposed the concept of coronary microvascular heart disease, and reviewed its pathogenesis, diagnosis and treatment, in order to improve clinical cognition and help physicians accurately identify and treat disease.

[Key words] coronary microvascular dysfunction; pathogenesis; clinical feature; strategy of diagnosis and treatment

冠状动脉微循环障碍(coronary microvascular dysfunction/disease, CMVD)在冠状动脉造影正常的心肌缺血患者中并不少见。临床常见部分患者存在心肌缺血症状和心电图表现,但冠状动脉造影无狭窄(阻塞 $<50\%$)、心肌桥、夹层等。最近国外学者提出的“非阻塞缺血性冠状动脉疾病(ischaemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA)”“非阻塞性心肌梗死(myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease, MINOCA)”中 CM-

VD 均为其重要原因^[1]。欧洲心脏病学会最新发布的心肌梗死通用定义,基于病理、临床、预后差异,将 CMVD 导致的心肌梗死纳入 2 型心肌梗死中,大多数研究发现 2 型心肌梗死病死率高于 1 型心肌梗死^[2]。因此,本文对 CMVD 的诊疗进展进行阐述,旨在为临床医师准确甄别及处理提供依据。

1 CMVD 的定义

CMVD 是直径小于 500 μm 的冠状动脉结构和(或)功能异常导致的心肌缺血临床综合征。最早报

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1311400, 2018YFC1311404)。 作者简介:石郑雨(1995—),在读硕士研究生,主要从事心血管病临床与科研工作。

道了一组冠状动脉造影正常但存在心绞痛和心电图异常患者,由于原因不明,称作“X 综合征”,此后将其称为微血管性心绞痛。2013 年欧洲心脏病学会强调,微血管功能障碍通过影响心肌血流量(MBF)导致心肌缺血,是冠心病的重要机制之一,CMVD 被正式命名,并归为冠心病临床类型。2017 年中国专家共识认为冠状动脉微循环异常不止局限于功能异常,CMVD 可涵盖结构异常^[3]。基于以上国际指南及我国专家共识,作者提出微血管病性冠心病这一概念,强调冠状动脉微循环功能及结构异常在冠状动脉造影正常的心肌缺血中的重要地位。

2 CMVD 的流行病学特征

CMVD 在 INOCA 及 MINOCA 的发生机制中具有重要地位。美国每年 INOCA 患者病死率超过 2.5%,这在女性缺血综合征评价(WISE)研究中已得到证实^[4]。目前一些小样本临床研究结果显示,在 INOCA 患者中,乙酰胆碱试验排除心外膜冠状动脉痉挛后,CMVD 发生率为 30%~50%,且女性多见^[5]。最新一项纳入超过 5 000 例 INOCA 患者的 meta 分析显示,原发性 CMVD 较非 CMVD 患者的病死率增加近 4 倍,主要心血管不良事件发生率增加近 5 倍^[6]。2019 年美国心脏协会发布的“MINOCA 科学声明”也提出,MINOCA 发生率占急性心肌梗死(AMI)的 5%~6%,女性为男性两倍以上^[1]。一项纳入 40 例 MINOCA 女性患者的研究发现,以腺苷负荷后心脏磁共振测量心肌灌注储备分数作为诊断方法,2/3 患者显示心肌灌注异常,提示主要原因可能是 CMVD^[7]。

3 CMVD 的危险因素

传统动脉粥样硬化的危险因素也是 CMVD 的危险因素,如高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、吸烟及内皮功能紊乱。WISE 研究显示传统危险因素约占 20%^[4],其他包括阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、低雌激素等。一项 meta 分析显示,与对照组相比,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve,CFR)值降低,其严重程度与 CFR 呈负相关^[8]。此外,雌激素的血管舒张作用已得到广泛认可,围绝经期女性低雌激素水平易患 CMVD^[9]。

4 CMVD 的发病机制

CMVD 的具体发生机制尚不明确,考虑与以下因素有关。

4.1 内皮功能障碍

研究表明,内皮功能障碍是 CMVD 发生的主要

机制。内皮源性舒张因子一氧化氮(NO),由底物 L-精氨酸在耦联的内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)作用下合成,通过促进钙敏感及三磷酸腺苷(ATP)依赖性钾通道开放介导血管舒张,NO 合成减少和降解增加是主要发病机制^[10]。内皮缩血管因子内皮素-1(endothelin-1,ET-1)结合血管平滑肌上的 A 型受体(ETA),通过激活小乌苷三磷酸酶(Rho 激酶)途径介导内皮紊乱、平滑肌收缩^[11]。FORD 等^[12]发现 ET-1 的表达受第 6 号染色体的单核苷酸多态基因 rs9349379 调节,含 G 型等位基因是 CMVD 易患人群,可见 CMVD 的发生也具有遗传异质性。

4.2 神经内分泌异常

现代社会的巨大压力使中老年人普遍存在持续交感应激,释放具有调控冠状动脉微血管阻力的神经体液因子。去甲肾上腺素、乙酰胆碱、神经肽 Y 等神经介质,血管紧张素 II、血管加压素、甲状腺激素、生长激素、皮质醇、性激素等循环激素,通过内皮依赖性和非内皮依赖性机制增加微血管阻力^[13]。

4.3 慢性炎症

近年研究提示,人体慢性炎症也是 CMVD 发生的重要原因。一项纳入 150 例 MINOCA 患者的回顾性分析显示,C 反应蛋白升高是 MINOCA 患者预后不佳的重要原因^[14]。各种因素导致炎性因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等释放,继而上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸[NAD(P)H]氧化酶产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),ROS 与 NO 结合生成的过氧亚硝酸盐可致 eNOS 解耦联和内皮素的释放。

4.4 血管结构改变

CMVD 的发生与血管结构本身异常也相关。神经内分泌激活后促进多种促血管内皮生长因子释放,造成微血管纤维化、增厚导致血管闭塞。心脏肥厚和纤维化也可导致血管闭塞、稀疏。各种因素引起血管生长不足也是结构异常的原因^[15]。另外,动脉粥样斑块脱落、炎性细胞浸润、内皮肿胀引起的微栓塞也是 CMVD 发生的重要原因。

5 CMVD 与常见相关疾病

5.1 高血压

高血压与微血管内皮功能障碍密切相关。既往研究发现,发生过恶性高血压,但无阻塞型冠状动脉疾病的患者,在病情稳定 3 个月后心肌灌注较对照组仍受损^[16]。高血压主要通过非血流动力学和血流动力学机制导致 CMVD。参与血压调节的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)也对冠状动脉微血管有影

响,血管紧张素 II 通过激活 ROS 导致底物 L-精氨酸减少,eNOS 表达下降,NO 降解增加^[17]。神经内分泌的激活可诱导微血管中膜增厚、血管周围纤维化。最后高血压合并左心室肥厚,对小血管长期不断的挤压、牵拉也是 CMVD 发生的重要原因。

5.2 糖尿病

糖尿病微血管病变也易累及冠状动脉。研究发现,在无阻塞性冠状动脉病变患者中,糖尿病合并蛋白尿是 CFR 降低的预测因子,说明糖尿病的冠状动脉微血管病变可能发生在血管病变之前^[18]。高糖毒性及胰岛素抵抗为糖尿病微血管病变的核心因素。高血糖激活蛋白激酶 C 及其他途径上调 ROS,下调 eNOS。糖基化产物诱导 NO 合酶抑制剂非对称二甲基精氨酸升高^[19]。胰岛素激活磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/eNOS 途径促进 NO 生成,故胰岛素抵抗可下调 NO。糖尿病高凝状态诱导微血栓形成,微血管结构异常。

5.3 高脂血症与肥胖

有研究对原发性 CMVD 患者采用普伐他汀、氟伐他汀降脂治疗,其内皮功能得到改善^[20-21]。高脂血症中氧化型低密度脂蛋白通过上调 NAD(P)H 氧化酶或 ROS,使 eNOS 解耦联。低密度脂蛋白还可抑制 PI3K/Akt/eNOS 通路减少 NO 合成^[22]。肥胖同样具有微血管毒性作用,研究发现内脏脂肪容积(尤其是腹膜及心包)与心肌灌注呈负相关^[23]。血管周围脂肪细胞释放脂肪因子瘦素、抵抗素,一方面通过炎症因子途径减少 NO 合成,另一方面激活细胞内 c-Jun 氨基末端激酶诱导胰岛素抵抗^[24]。可见氧化应激介导的内皮损伤是高血压、糖尿病、高脂血症及肥胖引起 CMVD 的共同途径。

6 CMVD 的临床特点

与阻塞性冠心病 (CAD) 相比,CMVD 冠状动脉造影多正常,患病年龄偏小,中年女性居多,症状复杂多样,心肌梗死发生率相对低,肌钙蛋白升高程度较低,非 ST 段抬高型心肌梗死 (NON-STEMI) 发病率高于 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI),预后相对好^[1,25]。CMVD 参与的 MINOCA 近年来备受关注,一项纳入 28 个关于 MINOCA 临床特征研究的 meta 分析显示,MINOCA 中女性发病率更高 [MINOCA: 43% vs. 冠心病心肌梗死 (MI-CAD): 24%, $P < 0.001$], 平均年龄更小 (MINOCA: 58.5 岁 vs. MI-CAD: 61.3 岁, $P < 0.001$), 随访 1 年的全因死亡率更低 (MINOCA: 3.5% vs. MI-CAD: 6.7%, $P = 0.003$)^[26]。SAFDAR 等^[27] 纳入 2 985 例急性心肌梗

死 (AMI) 患者,2 690 例接受了冠状动脉造影,299 例 (11.1%) 为 MINOCA,MINOCA 平均患病年龄更小 (46 岁 vs. 48 岁),女性患病率是男性的 4 倍多,其中 NON-STEMI 发病率是 MI-CAD 的 1.6 倍。CMVD 患者易发展为射血分数保留的心力衰竭,PROMIS-HFpEF 研究纳入 263 例射血分数保留的心力衰竭患者,202 例接受无创性 CFR 检测,151 例 (75%) 患 CMVD^[28]。

7 CMVD 的诊断

在冠状动脉造影排除心外膜冠状动脉狭窄后,腺苷或乙酰胆碱负荷试验评估微血管舒张反应是主要诊断方法。CFR 和微循环阻力指数 (index of microvascular resistance, IMR) 是反映冠状动脉舒张功能的重要指标。CFR 是指冠状动脉最大舒张状态下血流量与基线血流量的比值,包括心外膜及心肌内冠状动脉系统。IMR 定义为心肌最大充血时微循环两端压力与血流的比值,诊断微血管功能的特异性高。腺苷通过非选择性结合冠状动脉平滑肌上 A₂ 受体介导血管扩张。瑞加德松选择性结合 A_{2a} 腺苷受体,稳定性及起效时间优于腺苷,但国内尚未应用。内皮受损时乙酰胆碱以毒蕈碱受体收缩血管的作用为主,仅用于冠状动脉内注射。冠状动脉造影后行乙酰胆碱激发试验是 CMVD 诊断的金标准,但由于存在潜在心外膜冠状动脉痉挛风险,不作为首要推荐。临床优先应用腺苷试验,注射腺苷后采用正电子核素断层扫描、心脏磁共振成像、单光子发射计算机断层成像术等无创技术评估 CFR,基于诊断技术的不同以 $CFR \leq 2.5$ 或 2.0 作为诊断阈值。若 CFR 难以预测,冠状动脉内侵入性技术测量 IMR 可进一步明确^[3]。

7.1 正电子发射型计算机断层显像 (PET)

PET 是量化心肌灌注无创技术中的金标准,心肌摄取核素后,核素与血流呈线性关系,运用示踪动力学方程来精确量化心肌血流量 (MBF),药物负荷前后 MBF 比值与 CFR 保持一致。正电子核素断层扫描计算 MBF 灵敏度高,但高费用限制了大型临床研究证实其诊断特异性。

7.2 心脏磁共振成像

心脏磁共振成像具有高度空间分辨率,可提供血流灌注以外的综合信息。造影剂注射后,通过分析 T1 加权图中首过灌注信号曲线来量化心肌灌注,心肌缺血时首过灌注信号强度上升延迟。参数心肌转运时间 (myocardial transit-time, MyoTT) 定义为冠状动脉口到冠状窦的血流循环时间差,在排除心外膜冠状动脉狭窄后,MyoTT 主要受冠状动脉微循环影响。最

新研究发现,MyoTT 与微循环阻力成正相关,且 CMVD 组较对照组 MyoTT 明显延长^[29]。MyoTT 易执行,但目前仍缺乏其统一参考范围。

7.3 单光子发射计算机断层成像术

单光子发射计算机断层成像术是临床应用最广泛的心肌灌注显像技术,心肌细胞核素摄取率取决于局部 MBF,传统单光子发射计算机断层成像术通过观察心肌灌注图像来判定心肌缺血程度。新一代动态单光子发射计算机断层成像术利用高灵敏度碲铯半导体实现动态采集,运用一房室模型准确定量 MBF,其准确性与 PET 接近^[30]。

8 CMVD 的治疗

阻塞性 CAD 的治疗药物同样适用于 CMVD,最近一些以改善微血管功能为终点事件的小样本研究证实,以尼可地尔、通心络胶囊为代表的药物通过 NO 途径对 CMVD 疗效显著。近年来也有学者将抗心律失常药物雷诺嗪、肌源性扩张剂腺苷、抑制 ET-1/ETA/Rho 激酶途径的 ETA 受体拮抗剂、Rho 激酶抑制剂用于对 CMVD 的疗效研究^[31]。

8.1 具有微血管功能获益的西药治疗

尼可地尔是具有硝酸酯类结构的 ATP 敏感性钾离子通道开放剂,在 CMVD 治疗中具有确切疗效。ZHAN 等^[32]发现,在 AMI 模型中,尼可地尔通过激活内皮细胞 PI3K/Akt/eNOS 信号通路促进 eNOS 表达,获得 NO 介导的微血管扩张作用,减少心肌梗死后无复流现象。ZHU 等^[33]纳入 9 项随机对照研究,对 650 例接受冠状动脉微血管功能检测的心肌缺血患者进行 meta 分析,结果显示尼可地尔组的 IMR 较对照组降低($P < 0.01$),表明尼可地尔有改善微循环功能的作用。雷诺嗪为晚钠电流抑制剂,通过抑制细胞内钙超载改善缺血。LE 等^[34]发现雷诺嗪还可促进冠状动脉内皮及心肌细胞释放腺苷,具有腺苷介导的抗交感活性及血管扩张作用。一项小样本研究纳入 142 例非阻塞性 CAD 的心肌缺血患者,随访 2 周发现,雷诺嗪组中基础 CFR < 2.5 的亚组心肌灌注储备分数得到改善^[35]。腺苷为非内皮依赖性血管扩张剂,DAVILA 等^[36]发现,抑制腺苷的降解可提高冠状动脉微血管扩张能力,改善左心室舒张功能。ET-1/ETA/Rho 激酶途径介导的微血管收缩最近也得到临床关注,既往两个小型的随机对照研究发现,ETA 受体拮抗剂阿曲生坦、达卢生坦可改善微血管内皮功能^[31]。Rho 激酶抑制剂法舒第尔被证明可抑制微血管痉挛引起的变异性心绞痛^[11]。此外,补充 L-精氨酸可促进 NO 合成来改善内皮功能;黄嘌呤类药物氨

茶碱可抵抗微血管窃血现象,拮抗缺血性疼痛介质腺苷的作用;低剂量三环类抗抑郁药镇痛作用可抑制伤害感觉的介导,减少 ET-1 水平;辅酶 Q10、曲美他嗪可在能量代谢途径改善内皮功能,被推荐为辅助用药。

8.2 微血管功能获益的传统中成药治疗

传统中成药通心络胶囊在治疗 CMVD 中也有重要地位。其有效成分人参皂苷可上调 eNOS 表达,保护微血管内皮。LI 等^[37]发现,在冠状动脉微循环内皮细胞缺血/再灌注模型中,涉及氧化应激、细胞增殖迁移及血管分化的蛋白较对照组差异表达,通心络组微血管保护性蛋白上调。此外,通心络还可增强微血管内皮细胞屏障,利用血管紧张素 II 诱导微血管内皮障碍后,通心络可增加紧密连接蛋白的表达,改善内皮功能。

综上所述,CMVD 是冠心病的特殊类型,备受临床关注,但是目前仍缺乏大型队列研究明确其发病率,其病理生理过程亦尚待阐明。因此,有待进一步探索更简便、准确的 CMVD 诊断方法,以及进行更大规模、高质量的临床研究发掘新型药物,以提高临床认知,改善患者的远期预后。

参考文献

- [1] TAMIS-HOLLAND J E, JNEID H, REYNOLDS H R, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): e891-908.
- [2] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2231-2264.
- [3] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430.
- [4] DEAN J, CRUZ S D, MEHTA P K, et al. Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7): 406-414.

- [5] ONG P, CAMICI P G, BELTRAME J F, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250:16-20.
- [6] GDOWSKI M A, MURTHY V L, DOERING M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events; a systematic review and meta-analysis of aggregate data[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9):e014954.
- [7] MAURICIO R, SRICHAH M B, AXEL L, et al. Stress cardiac MRI in women with myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10):596-602.
- [8] ZHANG R H, ZHAO W, SHU L P, et al. Obstructive sleep apnea is associated with coronary microvascular dysfunction; a systematic review from a clinical perspective[J]. *J Sleep Res*, 2020, 29(4):e13046.
- [9] TUNC E, EVE A A, MADAK-ERDOGAN Z. Coronary microvascular dysfunction and estrogen receptor signaling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(3):228-238.
- [10] CAMICI P G, D'AMATI G, RIMOLDI O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):48-62.
- [11] TSAI S H, 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] FORD T J, CORCORAN D, PADMANABHAN S, et al. Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(34):3239-3252.
- [13] DAL LIN C, TONA F, OSTO E. Coronary microvascular function and beyond; the crosstalk between hormones, cytokines, and neurotransmitters[J]. *Int J Endocrinol*, 2015 (2015): 312848.
- [14] CILIBERTI G, COIRO S, TRITTO I, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA)[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 41-45.
- [15] CAMICI P, TSCHÖPE C, DI CARLI M, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):806-816.
- [16] SHANTSILA A, DWIVEDI G, SHANTSILA E, et al. Persistent macrovascular and microvascular dysfunction in patients with malignant hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 57(3):490-496.
- [17] WANG C, LUO Z, CARTER G, et al. NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of ANG II infusion[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3):R399-406.
- [18] VON SCHOLTEN B J, HASBAK P, CHRISTENSEN T E, et al. Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2):371-378.
- [19] PAUL S, ALI A, KATARE R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus; a comprehensive review[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(8): 107613.
- [20] EGASHIRA K, TAKESHITA A. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with hypercholesterolemia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 748:622-625.
- [21] ZHANG X, LI Q, ZHAO J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(1):40-44.
- [22] YAO Y, WANG Y, ZHANG Y, et al. Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein (oxLDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):77.
- [23] HALL M E, BRINKLEY T E, CHUGHTAI H, et al. Adiposity is associated with gender-specific re-

- ductions in left ventricular myocardial perfusion during dobutamine stress[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146519.
- [24] VIRDIS A, COLUCCI R, BERNARDINI N, et al. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF- α [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2):341-348.
- [25] LANZA G A, CREA F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management[J]. *Circulation*, 2010, 121(21):2317-2325.
- [26] PASUPATHY S, AIR T, DREYER R P, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries[J]. *Circulation*, 2015, 131(10):861-870.
- [27] SAFDAR B, SPATZ E S, DREYER R P, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13):e009174.
- [28] SHAH S J, LAM C S P, SVEDLUND S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction; PROMIS-HFpEF[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3439-3450.
- [29] CHATZANTONIS G, BIETENBECK M, FLORIAN A, et al. "Myocardial transit-time" (MyoTT): a novel and easy-to-perform CMR parameter to assess microvascular disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(4):488-497.
- [30] KLEIN R, CELIKER-GULER E, ROTSTEIN B, et al. PET and SPECT tracers for myocardial perfusion imaging[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(3):208-218.
- [31] BAIREY MERZ C N, PEPINE C J, SHIMOKAWA H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116:856-870.
- [32] ZHAN B, XU Z, ZHANG Y, et al. Nicorandil reversed homocysteine-induced coronary microvascular dysfunction via regulating PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110121.
- [33] ZHU H, XU X, FANG X, et al. Effects of the anti-anginal drugs ranolazine, nicorandil, and ivabradine on coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(10):2137-2152.e12.
- [34] LE D E, DAVIS C M, WEI K, et al. Ranolazine may exert its beneficial effects by increasing myocardial adenosine levels[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(1):H189-202.
- [35] BAIREY MERZ C N, HANDBERG E M, SHUFELT C L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19):1504-1513.
- [36] DAVILA A, TIAN Y, CZIKORA I, et al. Adenosine kinase inhibition enhances microvascular dilator function and improves left ventricle diastolic dysfunction[J]. *Microcirculation*, 2020, 27(6):e12624.
- [37] LI Q, CUI H H, YANG Y J, et al. Quantitative proteomics analysis of ischemia/reperfusion injury-modulated proteins in cardiac microvascular endothelial cells and the protective role of tongxinluo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4):1503-1518.