

## 综述

## 冠状动脉微血管功能障碍危险因素的研究进展

刘笑迎 邵静

基金项目:国家自然科学基金项目(81641147);河南省中医药管理局重大专项课题(2018ZYZD08)

作者单位:450000 河南省郑州市,河南中医药大学第一临床医学院(刘笑迎);河南中医药大学第一附属医院老年病科(邵静)

通信作者:邵静, E-mail: shaojing1390@163.com

**【摘要】** 冠状动脉微血管功能障碍(CMVD)在心血管疾病的发生、发展及预后方面起着非常重要的作用。目前较为明确的与CMVD发生相关的危险因素有:高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、炎症及性别因素。本文对导致CMVD相关危险因素的研究进展进行综述,以期为临床更好地预防CMVD的发生和发展提供帮助。

**【关键词】** 冠状动脉微血管; 功能障碍; 危险因素

doi:10.3969/j.issn.1672-5301.2023.04.001

中图分类号 R541.4 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2023)04-0289-05

**Research progress on risk factors of coronary microvascular dysfunction**

LIU Xiao-ying, SHAO Jing. The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China (LIU Xiao-ying); Department of Geriatric Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China (SHAO Jing)

Corresponding author: SHAO Jing, E-mail: shaojing1390@163.com

**【Fund program】** National Natural Science Foundation of China (81641147); Major special project of Henan administration of traditional Chinese medicine (2018ZYZD08)

**【Abstract】** Coronary microvascular dysfunction (CMVD) plays a very important role in the occurrence, development and prognosis of cardiovascular diseases. It has been confirmed that such risky factors are related to CMVD as hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, inflammation and gender. This paper summarizes the research progress of the risky factors of CMVD in order to provide help for the prevention and treatment of CMVD clinically.

**【Keywords】** Coronary microvessels; Dysfunction; Risk factors

冠状动脉系统由直径 $>500\ \mu\text{m}$ 的心外膜大动脉、直径 $100\sim 500\ \mu\text{m}$ 的前小动脉和直径 $<100\ \mu\text{m}$ 的小动脉构成<sup>[1]</sup>。其中,前小动脉和小动脉构成冠状动脉微血管系统,主要作用是根据心肌代谢需求调节血流量<sup>[2]</sup>。冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMVD)是指有心肌缺血的症状和客观证据,但冠状动脉CT血管造影或有创性的冠状动脉造影检查除外阻塞性冠状动脉疾病存在,且有明确的冠状动脉微循环功能受损证据的临床综合征<sup>[3]</sup>。冠状动脉血流储备(CFR)是测量整个冠状动脉系统储备功能的整体指标。通常认为,在没有心外膜动脉阻塞性狭窄的情况下,CFR降低是CMVD的标志<sup>[4]</sup>。临床中,多种危险因素均会导致冠状动脉微血管功能和结构发生异常

改变,使冠状动脉微血管阻力增加,CFR下降,引起CMVD。现对导致CMVD相关危险因素的研究进展进行综述,以期为临床更好地预防CMVD发生和发展提供帮助。

**1 高血压**

高血压是危害人类健康的主要疾病<sup>[5]</sup>,亦是心血管疾病发病和死亡的主要危险因素之一<sup>[6]</sup>。临床中发现,血压水平与心血管疾病风险呈连续、独立、直接的正相关关系<sup>[7]</sup>。高血压引起CMVD主要与导致血管内皮功能损害相关,既往研究发现,高血压(或高血压前期)的患者,无明显冠状动脉狭窄,但存在CMVD及心肌缺血的症状和体征<sup>[8,9]</sup>。高血压可以通过氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活等多种途径损害冠状动脉微血管的

结构和功能,导致 CMVD 的发生和加重。高血压可以产生过多的以环氧合酶 2 为主的活性氧(ROS)以抑制 NO 的活性,以及 RAAS 激活,导致内皮细胞的损伤和内皮功能障碍<sup>[10]</sup>。既往研究证明,内皮功能障碍是 CMVD 的主要原因<sup>[11]</sup>。

高血压患者冠状动脉微血管的主要结构变化特点是微小动脉腔内负性重构和微血管稀疏,引起冠状动脉微循环阻力增加,CFR 降低及冠状动脉微血管舒张能力降低。高血压患者的小动脉重构主要是通过血管平滑肌细胞的增生肥大导致小动脉管壁增厚和中膜胶原沉积,引起管腔内径缩小和管腔内阻力增加<sup>[12]</sup>。重构的微血管存在明显的内皮功能异常,表现为内皮细胞依赖性舒张功能减弱,对缩血管物质的反应性增强等。微小血管重构是高血压发病的中心环节,即小动脉血管结构改变从而导致微循环阻力升高的病理过程<sup>[13]</sup>。Schwartzkopff 等<sup>[14]</sup>在未直接暴露于压力负荷下的右间隔心内膜下发现心肌内冠状小动脉管壁增厚,表明冠状小动脉的重构与高血压发展中的致病因素有关,并且不仅仅是继发于管壁负荷增高。Wong 等<sup>[15]</sup>同样认为,高血压会导致微血管的数量减少,同时微血管稀疏也会促进高血压的发生。Tsioufis 等<sup>[16]</sup>的研究表明,高血压患者发病早期就出现了微循环通路的减少和毛细血管密度的下降。所以,控制血压使之处于平稳且正常的范围是预防和治疗 CMVD 的关键。

## 2 糖尿病

糖代谢紊乱所致的微血管病变在临床中较为常见。糖尿病微血管并发症与血糖的升高几乎呈线性关系,即使轻微的血糖升高,也能引起微血管并发症<sup>[17]</sup>。既往研究证明,糖尿病患者存在明显 CMVD 证据<sup>[18,19]</sup>。Marciano 等<sup>[20]</sup>的研究发现,相较于其他心血管危险因素相匹配的无糖尿病的患者,冠状动脉无明显狭窄的糖尿病患者的 CFR 值明显降低,且 CFR 值与空腹血糖呈显著负相关。钱明等<sup>[21]</sup>研究表明,糖尿病患者与正常人相比,经胸腔彩色多普勒超声心动图检查存在明显的 CFR 降低,表明其存在 CMVD。Pitkänen 等<sup>[22]</sup>的研究也发现,慢性高血糖或高胰岛素血症会降低 CFR,且先于微血管并发症的出现。

糖尿病微血管病变的主要发病机制可能是高血糖相关的葡萄糖毒性产物的形成和糖毒性产物对细胞信号通路的影响<sup>[23]</sup>。在高血糖的状态下,多元醇代谢活跃、氧化应激增加、糖基化终产物

(AGEs)形成、糖通路活跃等<sup>[23]</sup>,破坏微血管内皮细胞舒张因子和收缩因子之间的动态平衡,尤其是一氧化氮(NO)的生成减少和内皮素-1(ET-1)的浓度升高,导致微血管内皮细胞功能损伤,引起微循环功能障碍。AGEs 生成的增加,更是冠状动脉微血管发生结构异常改变的主要原因<sup>[24]</sup>。所以,积极控制血糖可以有效防治高血糖状态对 CMVD 的影响。

## 3 血脂异常

血脂异常是微血管功能障碍的主要危险因素。2021 年我国人群中血脂异常率高达 34.7%<sup>[25]</sup>。以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或总胆固醇(TC)升高为特点的血脂异常是冠状动脉发生粥样硬化的主要危险因素。相关研究发现,从冠状动脉粥样硬化早期到有确切的冠状动脉狭窄血管造影证据之前,高胆固醇血症患者都有明显的冠状动脉微血管损伤<sup>[26]</sup>,并且至少部分患者可以通过降脂药物得到改善<sup>[27]</sup>。Dayanikli 等<sup>[28]</sup>研究表明,无冠心病的高胆固醇血症患者,通过正电子发射断层扫描检测,存在腺苷诱导的 CFR 受损,且 CFR 与 TC 及 LDL-C 水平呈显著负相关。Kaufmann 等<sup>[29]</sup>的研究显示,高胆固醇血症患者的 LDL-C 与 CFR 呈负相关,但 TC 和心肌血流量或 CFR 没有明显关系,表明 LDL-C 对 CMVD 发展有直接致病作用。

高胆固醇血症导致 CMVD 主要与小动脉血管内皮依赖性舒张功能受损有关。血脂异常,尤其是 LDL-C 水平升高,增加了氧化张力,使超氧阴离子生成增加,并启动脂质过氧化过程,如 LDL-C 氧化生成氧化型 LDL-C,抑制内皮细胞 NO 的生成和释放,会损害冠状动脉微血管内皮功能。

## 4 吸烟

吸烟作为引起心血管疾病的危险因素之一,能导致血管内皮功能的损伤、动脉粥样硬化、炎症、血栓形成等<sup>[30]</sup>。吸烟不仅对冠状动脉和周围循环有影响,还损伤冠状动脉微循环功能。林从等<sup>[31]</sup>研究显示,与不吸烟者相比,吸烟者冠状动脉压力导丝技术检测的血流储备分数(FFR)水平降低,冠状动脉微循环阻力指数(IMR)值升高,表明吸烟对冠状动脉的损害不仅局限于心外膜冠状动脉水平,对冠状动脉微血管的影响更加显著。Rooks 等<sup>[32]</sup>研究表明,吸烟者 CFR 明显下降,反映了冠状动脉微血管功能的损伤情况,且 CFR 与累积吸烟时间存在负相关的关系。

香烟烟雾中含有大量的自由基和非自由基氧

化剂,可以诱导氧化应激反应,损伤冠状动脉微血管内皮功能。短期服用抗氧化剂维生素C可以恢复吸烟者的冠状动脉微循环反应性和CFR,而对不吸烟者没有明显的影响<sup>[33]</sup>。

## 5 炎症

炎症是心血管疾病发生发展的关键因素之一。炎症可分为慢性低级别炎症、感染相关炎症、自身免疫性疾病相关炎症等。慢性低级别炎症在高脂血症、糖尿病、肥胖及衰老中普遍存在,参与疾病的发生发展过程,主要表现为炎症反应的长期化、全身化<sup>[34]</sup>。感染相关炎症虽无确切证据可以证明其能够引起CMVD,但多项研究表明,幽门螺旋杆菌感染、HIV感染等能够损伤冠状动脉微血管功能,增加CMVD患病风险<sup>[35-37]</sup>。系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病等自身免疫性疾病患者,其CMVD发病率显著增高,且心血管疾病发生率和病死率均有增加。Recio-Mayoral等<sup>[38]</sup>研究发现,冠状动脉造影正常且无其他心血管危险因素的系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎患者与健康对照组相比,在PET检查时存在腺苷负荷的充血反应降低,CFR和心肌血流量下降,提示存在CMVD。Weber等<sup>[39]</sup>研究发现,61.7%的银屑病合并胸痛或(和)呼吸困难的患者,心肌血流储备分数 $<2.0$ ,提示存在CMVD。Piaserico等<sup>[40]</sup>研究发现,银屑病患者接受肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂等具有抗炎作用的银屑病治疗药物治疗6个月后,CFR明显增加,且CFR与THF- $\alpha$ 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)呈负相关。hs-CRP作为最常见的炎症标志物,已有多个研究表明,其水平的升高在微血管性心绞痛患者中十分明显<sup>[41-44]</sup>。

炎症反应能够通过多种方式损伤冠状动脉微血管功能。一方面,多种炎性因子,如IL-6、IL-18、INF- $\alpha$ 等,对血管内皮细胞有直接损害作用<sup>[41]</sup>。另一方面,炎症反应促进ROS生成,诱发内皮细胞氧化应激反应,使微血管内皮细胞损伤。炎症反应能够使NO生物活性减低和合成减少,升高ET-1、血栓素A2水平,影响内皮依赖的血管舒缩功能,导致CMVD。

## 6 性别

与男性相比,女性胸痛患者,尤其是围绝经期女性,冠状动脉检查发现非阻塞性病变的比例更高,且预后不良。欧洲一项大型研究显示,因心绞痛入院的患者中,有48%的女性患者和19%的男性患者,冠状动脉造影检查未发现阻塞性冠状动脉疾

病,女性比例远高于男性<sup>[45]</sup>。Mahajan等<sup>[46]</sup>统计了自2007年至2014年美国750余家医院的数据显示,约有10.5%的女性和3.4%的男性出现非阻塞性心肌梗死,表明患有CMVD的女性未来心血管不良事件发生风险较男性更高,预后不良。

女性发病率高于男性的原因,主要与雌激素相关,雌激素可以保护血管内皮细胞和平滑肌细胞,围绝经期女性雌激素水平下降,缺乏雌激素可以导致血管改变、RAAS系统和交感神经系统等上调及炎症反应加剧,损伤冠状动脉微血管功能,导致CMVD<sup>[47]</sup>。既往研究显示,女性和男性由于雌激素相关的差异,在调节NO介导的微血管舒缩功能方面存在性别差异<sup>[48]</sup>,在冠状动脉微循环方面,差异尤其明显<sup>[11]</sup>。相应的,补充雌激素可以改善雌激素缺乏所致的冠状动脉微血管舒张功能受损<sup>[49]</sup>。

## 7 小结

CMVD普遍存在于有心血管危险因素的患者中,是当前心血管领域面临的一个重要问题。目前临床上对CMVD的相关危险因素及发病机制仍未完全明确,尚缺乏大样本随机临床试验研究进行相关验证。尽管如此,依据既往许多小样本随机临床研究,我们发现,高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、炎症及性别因素等多种危险因素的单独或相互作用,使冠状动脉微血管内皮细胞功能受到持续损伤,内皮细胞衍生的舒张因子和收缩因子之间的动态平衡遭到破坏。内皮细胞功能障碍正是CMVD的主要原因。高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、炎症及雌激素水平降低所致的ROS、AGEs、超氧阴离子及炎症因子水平升高等均会导致NO生成减少、降解增加和ET-1水平升高,引起内皮功能障碍。同时,冠状动脉微血管结构异常引起的微小冠状动脉阻力增加,CFR下降,也是CMVD的主要原因之一。积极控制危险因素是防控和治疗CMVD的基础。临床中提倡患者积极管理血压、血糖及血脂,主动戒烟,避免被动吸烟,改善炎症反应等,以改善冠状动脉微血管的功能。同时,中医药在防治CMVD中也展现出一定的优势。中医从整体辩证论治,标本兼顾,不仅能够预防CMVD的发生,而且能够缓解CMVD患者的临床症状,改善预后,提高患者生活质量。期待今后中医药能够成为防治CMVD的一个突破点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献** 刘笑迎:资料搜集及论文撰写;邵静:选题及论文修改

## 8 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- [2] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
- [3] 陈浩, 龚涛, 王晓霞, 等. 中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(12): 1149-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.001.
- [4] 张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
- [5] 王增武. 中国高血压流行和防治现状 [J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(8): 673-678. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.08.001.
- [6] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述 [J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7): 577-596. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.07.001.
- [7] 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [8] Rubinshtein R, Yang EH, Rihal CS, et al. Coronary microcirculatory vasodilator function in relation to risk factors among patients without obstructive coronary disease and low to intermediate Framingham score [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(8): 936-942. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp459.
- [9] 李宜嘉, 杨娅, 马宁, 等. 经胸多普勒超声心动图无创性评估高血压患者微血管功能 [J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(7): 627-630.
- [10] 韩冬柏, 刘晓宇, 李娜, 等. 微循环障碍与高血压关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(5): 112-115+120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.022.
- [11] 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. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.
- [12] 邓轩, 蒋灿, 郑文武. 高血压血管重构的研究进展 [J]. *西南军医*, 2016, 18(04): 369-373. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2016.04.028.
- [13] Savoia C, Battistoni A, Calvez V, et al. Microvascular alterations in hypertension and vascular aging [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(1): 16-23. DOI: 10.2174/1573402113666170505115010.
- [14] Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension [J]. *Circulation*, 1993, 88(3): 993-1003. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.993.
- [15] Wong A, Chen SQ, Halvorson BD, et al. Microvessel density: Integrating sex-based differences and elevated cardiovascular risks in metabolic syndrome [J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(1): 1-15. DOI: 10.1159/000518787.
- [16] Tsioufis C, Dimitriadis K, Katsiki N, et al. Microcirculation in hypertension: An update on clinical significance and therapy [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(3): 413-417. DOI: 10.2174/1570161113666150206110512.
- [17] Shankar A, Sabanayagam C, Klein BE, et al. Retinal microvascular changes and the risk of developing obesity: population-based cohort study [J]. *Microcirculation*, 2011, 18(8): 655-662. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00134.x.
- [18] Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 1901-1929. DOI: 10.1177/0300060516675504.
- [19] Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 57. DOI: 10.1186/s12933-018-0703-2.
- [20] Marciano C, Galderisi M, Gargiulo P, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(7): 1199-1206. DOI: 10.1007/s00259-012-2117-9.
- [21] 钱明, 叶有强, 袁君君, 等. 冠状动脉血流储备与新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1): 77-79.
- [22] Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM [J]. *Diabetes*, 1998, 47(2): 248-254. DOI: 10.2337/diab.47.2.248.
- [23] 李红. 糖尿病微血管病变发病机制和治疗靶点 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2006(03): 233-237. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2006.03.001.
- [24] 张茜, 任媛, 李思进. 糖尿病合并冠状动脉微血管功能障碍的研究进展 [J]. *中国医药*, 2021, 16(2): 309-312. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.02.035.
- [25] 陈雪莲, 马明艳, 陈祚, 等. 我国 35 岁以上不同类型肥胖人群血脂异常患病现状 [J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(5): 435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2021.05.010.
- [26] Behrenbeck TR, McCollough CH, Miller WL, et al. Early changes in myocardial microcirculation in asymptomatic hypercholesterolemic subjects: as detected by perfusion CT [J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(3): 515-525. DOI: 10.1007/s10439-013-

- 0934-z.
- [27] Li L, Wang S, Huang H, et al. Effects of rosuvastatin and aspirin on retinal vascular structures in hypercholesterolemic patients with low-to-moderate risk of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(4): 415-420. DOI: 10.1007/s40256-019-00330-y.
- [28] Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, et al. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. [J] *Circulation*, 1994, 90(2): 808-817. DOI: 10.1161/01.cir.90.2.808.
- [29] Kaufmann PA, Gnecci-Ruscione T, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 103-109. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00697-5.
- [30] 郭建君,郭航远,池菊芳,等. 吸烟对心血管疾病的影响及最新进展[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(27): 3328-3331. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.034.
- [31] 林丛,潘嘉林,黄明远,等. 吸烟对冠状动脉微循环阻力的影响研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2019, 20(6): 496 - 500. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2019.06.004.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.012.
- [33] Campisi R, Czernin J, Schöder H, et al. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers [J]. *Circulation*, 1999, 99(4): 491-497. DOI: 10.1161/01.cir.99.4.491.
- [34] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span [J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
- [35] Zhang DH, Yuan C, Wang BB, et al. Helicobacter pylori infection maybe a risk factor for cardiac syndrome X [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 (7): 823885. DOI: 10.3389 / fcvm.2022.823885.
- [36] Rethy L, Feinstein MJ, Sinha A, et al. Coronary microvascular dysfunction in HIV: A review [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1): e014018. DOI: 10.1161/JAHA.119.014018.
- [37] Knudsen A, Thorsteinsson K, Christensen TE, et al. Cardiac microvascular dysfunction in women living with HIV is associated with cytomegalovirus immunoglobulin G [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(9): ofy205. DOI: 10.1093/ofid/ofy205.
- [38] Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(15): 1837-1843. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp205.
- [39] Weber B, Perez-Chada LM, Divakaran S, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with psoriasis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(1): 37-42. DOI: 10.1007/s12350-020-02166-5.
- [40] Piaserico S, Osto E, Famoso G, et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors restores coronary microvascular function in young patients with severe psoriasis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 25-30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.036.
- [41] 陈彬,王玮,吕军,等. 炎症反应对微血管性心绞痛患者冠脉血流储备功能的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(8): 990-992. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2010.08.019.
- [42] 陈彬,吕军,王玮,等. X综合征患者高敏C反应蛋白及外周血白细胞检测的意义 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2010, 19(4): 397-399. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2010.04.020.
- [43] 陈彬,刘华,张永军,等. 丹红注射液对微血管性心绞痛病人血浆 hs-CRP、Hcy 水平及临床疗效的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(15): 2116-2118. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.15.002.
- [44] 潘信义,银剑斌. 高敏C反应蛋白在缺血性心脏病患者冠状动脉微血管功能障碍中的预测作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(11): 1167 - 1170. DOI: 10.3969 / j. issn. 1009 - 0126. 2019.11.012.
- [45] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6): 734-744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331.
- [46] Mahajan AM, Gandhi H, Smilowitz NR, et al. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 274: 16-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.103.
- [47] 王艳蕾,颜旭,杨军辉. 女性冠状动脉微血管病变危险因素的研究进展 [J]. *华南国防医学杂志*, 2021, 35(10): 773-777. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2021.10.016.
- [48] Koller A. Perspectives: Microvascular endothelial dysfunction and gender [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2014, 16(Suppl A): A16-A19. DOI: 10.1093/eurheartj/sut005.
- [49] LeBlanc AJ, Reyes R, Kang LS, et al. Estrogen replacement restores flow-induced vasodilation in coronary arterioles of aged and ovariectomized rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(6): R1713-R1723. DOI: 10.1152 / ajpregu.00178.2009.

(收稿日期: 2023-03-14)