

非阻塞性冠状动脉疾病的研究进展

鲁荻凡 唐礼江

摘要 非阻塞性冠状动脉疾病(non-obstructive coronary artery disease, NOCAD)是指冠状动脉狭窄程度为0~50%的心血管疾病。NOCAD在临床中非常普遍,以往认为该类患者预后良好,但近年来研究发现其较无冠状动脉狭窄者全因病死率显著增加。本文结合国内外最新研究进展,对 NOCAD 的发病机制、诊断和治疗等方面做一综述。

关键词 非阻塞性冠状动脉疾病 心绞痛 微血管功能障碍

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.007

随着社会经济的发展,冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为常见老年病之一,是我国目前心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)死亡的主要原因,并且 CHD 病死率仍呈逐年上升趋势,因此 CHD 防治在我国临床工作中占重要地位^[1]。研究发现,出现心肌缺血临床症状而就诊的患者中,约一半为非阻塞性冠状动脉疾病(non-obstructive coronary artery disease, NOCAD)^[2]。此外,与冠状动脉正常者比较, NOCAD 者主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和全因死亡发生风险显著增加(HR=1.85, 95% CI: 1.51~2.28)^[3]。但是,目前仍然缺乏 NOCAD 相关的诊治建议。因此,本文就 NOCAD 的定义、流行病学、发病机制、诊断及治疗进展做一全面综述,旨在为 NOCAD 的临床诊治提供一些参考意见。

一、定义及流行病学

NOCAD 定义为冠状动脉造影提示 1 支或多支血管狭窄程度为 0~50% 的心血管疾病,临床上可有心肌缺血症状或无任何症状^[4]。心脏 X 综合征(cardiac syndrome X, CSX)、微血管性心绞痛等曾用来描述伴有胸痛的 NOCAD。大型注册研究显示,约 10% 的急性心肌梗死患者为 NOCAD^[5]。同时,随着冠状动脉 CT 血管造影(coronary CT angiography, CCTA)的普及,近年来 NOCAD 的检出率有所升高。研究统计显示,稳定型心绞痛患者中有 30%~60% 为 NO-

CAD, 其中女性占 40%~60%。在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病后 180 天内, NOCAD 女性患者因 ACS 或胸痛再次入院概率是男性的 4 倍,并且在未来 5 年内有 40% 的可能因胸痛再次入院,相较于男性,女性预后较差^[3]。

二、发病机制

NOCAD 者发生胸痛的机制大致可分为冠状动脉缺血和非缺血两类原因。前者主要基于冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)理论,后者主要基于疼痛感知改变理论。

1. 缺血性机制

(1) 冠状动脉微血管功能障碍: CMD 是引起 NOCAD 患者心肌缺血的主要原因,其定义为微血管阻力增加或舒张功能受损,导致应激反应时血流量增加不足^[6]。高达 2/3 的 NOCAD 患者存在 CMD,其特征性改变为冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)降低,常<2.0~2.5(取决于检测方法)^[7]。内皮功能障碍是 CMD 的关键因素,除受到传统心血管危险因素影响外,血管收缩反应增强及一氧化氮(NO)利用度下降也可能参与其中。研究发现,CFR 降低程度与 MACE 发生概率密切相关,<2.0 者 MACE 发生风险增加 3~4 倍,<1.5 者增加 5~6 倍^[8]。此外,CMD 还存在一定性别差异,中年女性比例较高,可能与雌激素水平降低相关。

(2) 冠状动脉痉挛: 冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)是造成 NOCAD 患者心肌缺血的另一重要原因,部分可同时合并有 CMD。由 CAS 引发的心绞痛称为血管痉挛性心绞痛(vasospasm angina, VSA)。目前引起 CAS 的确切机制还有待阐明,内皮功能障碍、氧化应激、乙醛脱氢酶 2 功能缺失等可能是相关致病因素^[9]。CAS 与急性心血管事件密切相关。

基金项目:浙江省科技厅重大研发计划项目(2017C03034);浙江省医药卫生重大科技计划项目(2015128660)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(鲁荻凡);310013 杭州,浙江医院心血管内科(唐礼江)

通讯作者:唐礼江,主任医师,硕士生导师,电子信箱:zjyytang@126.com

关, NOCAD 者发生 ACS 的病例中约 50% 归因于 CAS。此外, WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) 研究发现近 4% 的 NOCAD 女性患者存在 CAS, 这与阻塞性冠状动脉疾病患者比例相同^[10]。

(3) 动脉粥样硬化: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一个慢性炎症过程, 从脂质沉积到斑块形成, 各种促炎性细胞因子参与其中, 最终导致血管内皮和平滑肌功能障碍, AS 常可并发 CAS 而引起心肌缺血。通过冠状动脉血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 发现, 高达 80% 的 NOCAD 患者存在轻至中度 AS, 同时伴随管腔正性重构^[4]。当 AS 斑块出现糜烂或破裂, 易形成血栓而发生急性心血管事件。研究显示, 在发生心肌梗死的 NOCAD 患者中, 约 38% 存在斑块破裂或溃疡, 且较多出现在正性重构的血管中^[11]。

(4) 神经内分泌功能紊乱: 在生理状态下, 内皮细胞释放的舒张因子与交感神经末梢释放的收缩因子之间处在动态平衡。然而, 部分 NOCAD 患者存在心交感神经兴奋性增强, 打破了生理平衡。交感神经功能失调常伴有内皮功能障碍, 这不仅增加 AS 发生概率, 还易诱导血管收缩致心肌缺血^[12]。此外, 胰岛素抵抗、雌激素缺乏等也可致血管内皮功能障碍而诱发心肌缺血^[3]。

(5) 血小板功能异常: 在有稳定型心绞痛、运动负荷试验阳性的 NOCAD 患者中, 血小板对二磷酸腺苷反应性在静息时增加而运动后下降, 血小板受体表达及血小板-白细胞聚集体在运动后呈持续低水平状态, 这与冠心病患者结果相反^[13]。血小板这种异常表现是否对 NOCAD 患者起到保护作用, 目前还未明确。

2. 非缺血性机制

非缺血机制主要为疼痛感知改变和非心源性胸痛, 前者指 NOCAD 患者中存在对无害刺激的疼痛敏感度增加, 后者包括骨骼肌肉疼痛、胃肠道疾病、精神疾病等。Lanza 等^[14]通过放射性¹²³I-间碘苄胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG) 心肌显像技术, 发现 75% CSX 患者的心肌存在局部或整体摄取异常, 由此推断心脏交感传出神经功能受损可能在 NOCAD 发病中起到一定作用。但心肌缺血或全身炎症的反复发作也可致心交感传出神经功能受损, 因此 NOCAD 的发病有时并非单一机制造成。

三、诊断方法

通过冠状动脉造影或 CCTA 可快速并准确诊断

NOCAD, 但更重要的是对病因的诊断。在排除非心源性胸痛的基础上, 需进一步评估缺血发生的机制, 尤其是对冠状动脉微循环的评估。

1. 有创检查

(1) 冠状动脉血流储备评估: CFR 是衡量整个冠状动脉循环系统在心肌代谢需求增加时血流增加能力的基本指标, 其测量值为最大冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF) 与基线血流量的比值。最大 CBF 可通过药物刺激或冷加压试验获得, 其中药物可分为内皮依赖性扩张剂 (乙酰胆碱、缓激肽、NG-甲基-L-精氨酸等) 和非内皮依赖性扩张剂 (腺苷、硝普钠等)。冠状动脉内多普勒导丝是目前测定 CFR 的主要方式, 也是诊断 CMD 的金标准。CFR 正常值为 3~5, 目前认为使用腺苷后 CFR < 2.0 可诊断为 CMD。微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 是近年来评价冠状动脉微循环功能的新兴指标, 为冠状动脉远端压力与平均传导时间的乘积, 当 IMR > 25U, 认为可能存在 CMD^[15]。

(2) 内皮依赖性微血管功能评估: 若由腺苷介导的血管舒张功能未发现异常, 则需用内皮依赖性探针进一步评估微血管功能。将乙酰胆碱 (Ach) 输注至冠状动脉内, 在无冠外膜血管收缩的情况下, 若出现 CBF 较基线下降 > 50% 或心电图出现缺血性改变, 则可诊断为微血管内皮功能障碍, 同时研究发现这类患者 10 年心血管事件发生风险显著增加^[15]。

(3) 冠状动脉痉挛激发试验: 当上述两种试验结果均无异常时, 可利用大剂量 Ach 进行冠状动脉痉挛试验。该试验阳性结果的定义为: ①再次出现胸痛; ②缺血性心电图改变; ③冠状动脉造影显示血管收缩 > 90%^[16]。

2. 无创检查

(1) 正电子发射计算机断层扫描: 正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography, PET) 可对 NOCAD 患者左心室功能、心肌灌注、预后判断等进行评价, 是无创测量 CFR 的金标准。利用放射性追踪剂测得心肌血流量 (myocardial blood flow, MBF) 在药物诱导冠状动脉充分扩张与静息状态下的比值, 即可获得 CFR 值。PET-CFR 值是预测 MACE 事件的重要指标, PET-CFR < 2.0 者年 MACE 事件发生率为 8.6%^[17]。但由于该检查费用昂贵、耗时、不能重复检测, 一定程度上限制了其临床应用。

(2) 心脏磁共振成像: 心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMRI) 因具有高空间分

辨率且无电离辐射,近年来在冠状动脉微血管功能评估方面得到了发展。CMRI 采用半定量检测技术获得心肌灌注储备指数(myocardial perfusion reserve index, MPRI),可用以评估 NOCAD 患者心内膜及心外膜下心肌灌注情况。研究发现 CMD 女性患者中 MPRI 普遍下降,并选择 1.84 作为诊断 CMD 的阈值,其敏感度和特异性分别为 73% 和 74%^[18]。

(3) 经胸多普勒超声:经胸多普勒超声(transthoracic Doppler echocardiography, TTDE)可测得静息时心外膜冠状动脉流速以及腺苷或双嘧达莫负荷下心外膜冠状动脉最大舒张流速,两者比值即为冠状动脉血流速度储备(coronary flow velocity reserve, CFVR)。TTDE 测得的 CFVR 与有创检查获得的 CFR 有良好的一致性,NOCAD 患者 CFVR 值 < 2.0 可诊断为 CMD。但 TTDE 具有一定局限性,仅在评估左前降支微血管功能时具有良好的可靠性^[19]。

(4) 肱动脉血流介导性血管扩张测量:在某些生理情况或化学刺激下,正常血管会通过扩张改变血管血流量及分布^[20]。这种现象称为血流介导的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD),常通过超声测量肱动脉在压力前后血管直径扩张比例获得 FMD 值。正常人 FMD 值 > 6% 且 < 5% 时则提示存在冠状动脉内皮功能障碍。Meta 分析显示,肱动脉 FMD 每增加 1%,心血管事件发生概率降低 8% ~ 13%^[21]。

(5) ¹²³I-MIBG 心肌显像:¹²³I-MIBG 与去甲肾上腺素有相似的摄取和储存机制,可用于心交感神经功能的评估。在心交感传出神经功能受损的 NOCAD 患者中常表现为 ¹²³I-MIBG 摄取减少,而 VSA 患者则与之相反。有研究表明 ¹²³I-MIBG 心肌显像可联合 FMD 无创性诊断 VSA,并具有良好敏感度和特异性^[22]。

四、治 疗

由于缺少指南的证据支持,目前 NOCAD 的管理策略仍有待完善。

(1) β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂作为 CMD 治疗的一线药物,同时也是治疗 NOCAD 患者胸痛的首选药物^[6]。许多试验均已证明阿替洛尔治疗 CSX 有效,能够减少 NOCAD 患者心绞痛发作频率,提高运动耐量并改善冠状动脉储备功能^[23]。与阿替洛尔比较,高选择性 β_1 受体阻滞剂—奈比洛尔更能有效缓解心绞痛,同时具有改善内皮功能、增加 CFR 及 NO 生物利用度等作用,但目前尚缺乏足够的临床证据^[24]。

(2) 他汀类药物:他汀类药物除降低胆固醇外,还具有抗炎、上调一氧化氮合酶表达水平等作用。在 IVUS 指导下,临床研究发现他汀类药物能有效延缓 NOCAD 患者的 AS 进展,甚至逆转粥样硬化斑块^[25]。此外,多个小型随机试验及病例对照研究表明,他汀类药物可提高 CSX 患者的运动耐量和生活质量,改善内皮功能及运动引起的心肌灌注缺损。同时有研究显示他汀类药物可显著降低 NOCAD 的病死率^[26]。

(3) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):ACEI 通过改善微血管功能和 CFR 起到心血管保护作用。WISE 研究显示,在基线 CFR ≤ 2.5 的 NOCAD 患者中,ACEI 的使用使 CFR 明显升高,而基线 CFR 正常者获益较少^[27]。同时一项随机对照试验显示,ACEI 与他汀类药物具有协同作用,阿托伐他汀联合雷米普利治疗 6 个月后,CSX 患者的内皮功能和生活质量得到显著改善^[26]。但 ACEI 联合醛固酮拮抗剂并不能改善冠状动脉内皮或微血管功能^[4]。

(4) 钙离子通道拮抗剂(CCB):CCB 曾被认为是治疗 CMD 的理想药物,但目前主要用于缓解心绞痛症状,尤其是用于 VSA 的治疗。冠状动脉内直接使用地尔硫卓仅起到扩张血管作用,而未提高 CMD 患者的 CFR^[15]。但有随机对照研究显示,口服地尔硫卓 90mg/d 能有效改善 CSX 患者的微循环功能,并且与氟他汀联用可进一步改善微循环功能^[26]。与阿替洛尔比较,CCB 在 CMD 治疗方面效果欠佳,但两者联用或许可使 CMD 患者获益。因此 CCB 能否使 NOCAD 患者获益仍需进一步验证。

(5) 抗血小板药物:阿司匹林曾广泛用于心血管疾病一级预防,然而近年多项大型研究显示,其在一级预防中获益较少。美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)已不推荐阿司匹林作为一级预防的常规药物,但推荐有缺血依据或较高动脉粥样硬化性 CVD 风险的 NOCAD 患者使用小剂量阿司匹林进行预防^[28]。近年来研究发现,替格瑞洛可能具有改善冠状动脉微循环作用,但需要更多临床研究来验证^[6]。

(6) 新型抗心绞痛药物:雷诺嗪通过抑制心肌细胞晚期内向钠电流,减少细胞内钙超载,从而改善左心室舒张功能。它在抗心绞痛的同时,还能改善 CMD 患者的微循环功能。尼可地尔是一种钾离子通道开放剂,同时也是 NO 供体,它能够缓解冠状动脉痉挛,并通过缺血预适应保护心肌细胞。静脉注射尼可地尔可改善 NOCAD 患者的冠状动脉微血管功能。

伊伐布雷定通过直接抑制窦房结活动而减慢心率,与雷诺嗪一样能有效减轻心绞痛症状,但无改善微血管功能作用^[29]。

(7)其他:硝酸酯类药物、氨茶碱、L-精氨酸(NO前体物质)均能在一定程度上缓解NOCAD患者的症状,其中L-精氨酸还具有改善冠状动脉内皮功能及CBF作用。绝经后的女性患者可适当补充雌激素以缓解症状。还有一些药物如 α 受体拮抗剂、法舒地尔(rho激酶抑制剂)、波生坦等可能对NOCAD治疗有益,但目前仍缺乏足够证据^[23]。非心源性胸痛则根据病因进行相应治疗。

(8)非药物治疗:脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)可减轻心绞痛患者的疼痛感,曾被美国AHA/ACC推荐用于无法进行血运重建的难治性心绞痛的治疗^[30]。此外,SCS还可提升难治性心绞痛患者的运动耐力,提高生活质量。类似疗法还有经皮神经电刺激、增强型体外反搏等。无论是生活方式的改变还是危险因素的管理,对NOCAD患者而言都同样重要,包括适度锻炼、减重、戒烟、低盐低脂饮食、血糖血压的控制等。心脏康复锻炼对改善NOACD患者内皮功能、提高运动耐力也有一定帮助。

五、展望

NOCAD发生率高,涵盖范围广,既包含有明确心肌缺血依据的非阻塞缺血性冠状动脉疾病,也包含无缺血依据者。越来越多的研究发现,NOCAD者未来MACE事件发生率显著增加,尤其是患有CMD者,有创或无创检测CFR对预后评估有益。然而由于目前尚无统一全面的诊断策略或危险分层标准,给临床工作带来一定挑战。目前一些小型临床研究表明ACEI和他汀类药物可使NOCAD者获益,但由于设计缺乏一定合理性,未能给指南的制定提供充足的证据。抗心绞痛药物可改善患者症状,但对预后影响尚不明确。其他药物如 α 受体拮抗剂、法舒地尔、波生坦等的使用仍需更多临床研究来验证。

综上所述,NOCAD需引起临床医生的重视,结合侵入性或非侵入性诊断技术,建立危险评估系统,将有助于完善NOCAD的管理,减少心血管不良事件的发生。虽然NOCAD在发病机制、治疗策略等方面仍存在许多待解决的问题,但是相信在不久的将来会取得很大的进展。

参考文献

1 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报2018》要点介绍[J].中华高血压杂志,2019,27(8):712-716

- 2 Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: risk, pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. Vasc Med, 2016, 21(2): 146-155
- 3 Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(17): 1918-1933
- 4 Merz CNB, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade[J]. Circulation, 2017, 135(11): 1075-1092
- 5 Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. Eur Heart J, 2017, 38(3): 143-153
- 6 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
- 7 Schindler TH, Dilsizian V. Coronary microvascular dysfunction: clinical considerations and Noninvasive Diagnosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(Pt 1): 140-155
- 8 Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, et al. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease - state-of-the-art - evidence and clinical recommendations[J]. J Nucl Cardiol, 2017, 24(4): 1402-1426
- 9 Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm - Clinical features, pathogenesis and treatment[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2019, 95(2): 53-66
- 10 Cocco G, Jerie P. Angina pectoris in patients without flow-limiting coronary artery disease (cardiac syndrome X). A forest of a variety of trees[J]. Cardiol J, 2015, 22(6): 605-612
- 11 Gue YX, Kanji R, Gati S, et al. MI with non-obstructive coronary artery presenting with STEMI: a review of incidence, aetiology, assessment and treatment[J]. Eur Cardiol, 2020, 15: e20
- 12 Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system[J]. Ann Vasc Dis, 2014, 7(2): 109-119
- 13 Aurigemma C, Scalone G, Fattorossi A, et al. Adenosine inhibition of adenosine diphosphate and thrombin-induced monocyte-platelet aggregates in cardiac syndrome X [J]. Thromb Res, 2009, 124(1): 116-120
- 14 Lanza GA, De Vita A, Kaski JC. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management [J]. Interv Cardiol, 2018, 13(3): 108-111
- 15 Rahman H, Corcoran D, Aetesam-Ur-Rahman M, et al. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory[J]. Heart, 2019, 105(20): 1536-1542
- 16 Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina[J]. Eur Heart J, 2017, 38(33): 2565-2568
- 17 Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. Circulation, 2014, 129(24): 2518-2527

- 18 Thomson LE, Wei J, Agarwal M, *et al.* Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A national heart, lung, and blood institute – sponsored study from the women's ischemia syndrome evaluation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(4): 1947 – 1957
- 19 Ong P, Safdar B, Seitz A, *et al.* Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 841 – 855
- 20 方硯, 王效浣, 郭朝霞. 血流介导性血管扩张评价心血管病患者肱动脉内皮功能的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 793 – 796
- 21 Thijssen DHJ, Bruno RM, Van Mil A, *et al.* Expert consensus and evidence – based recommendations for the assessment of flow – mediated dilation in humans[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(30): 2534 – 2547
- 22 Honda Y, Toyama T, Miyaishi Y, *et al.* Combination of ^{123}I – metaiodobenzylguanidine scintigraphy and flow – mediated dilation for the detection of patients with coronary spastic angina[J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21(3): 643 – 651
- 23 Makarovic Z, Makarovic S, Bilic – Curcic I, *et al.* Nonobstructive coronary artery disease – clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification[J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57(3): 528 – 541
- 24 Toblli JE, Digennaro F, Giani JF, *et al.* Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 151 – 160
- 25 Gao WQ, Feng QZ, Li YF, *et al.* Systematic study of the effects of

- lowering low – density lipoprotein – cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 60
- 26 Manfrini O, Amaduzzi P, Bergami M, *et al.* Effects of statin treatment on patients with angina and normal or nearly normal angiograms[J]. *Eur Cardiol*, 2020, 15: e15
- 27 Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, *et al.* In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin – converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function; a double – blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 678 – 684
- 28 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the american college of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10): 1376 – 1414
- 29 Zhu H, Xu X, Fang X, *et al.* Effects of the antianginal 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
- 30 Saini HS, Shnoda M, Saini I, *et al.* The effects of spinal cord stimulators on end organ perfusion: a literature review[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7253

(收稿日期: 2020 – 06 – 24)

(修回日期: 2020 – 07 – 02)

(上接第 19 页)

- 11 Chen W, Yu F, Di M, *et al.* MicroRNA – 124 – 3p inhibits collagen synthesis in atherosclerotic plaques by targeting prolyl 4 – hydroxylase subunit alpha – 1 (P4HA1) in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 98 – 107
- 12 Misra A, Feng Z, Chandran RR, *et al.* Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle – derived atherosclerotic plaque cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2073
- 13 Allahverdian S, Chehroudi AC, McManus BM, *et al.* Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage – like cells in human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2014, 129(15): 1551 – 1559
- 14 Chellan B, Rojas E, Zhang C, *et al.* Enzyme – modified non – oxidized LDL (ELDL) induces human coronary artery smooth muscle cell transformation to a migratory and osteoblast – like phenotype [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11954
- 15 Shioi A, Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(4): 294 – 303
- 16 Zickler D, Luecht C, Willy K, *et al.* Tumour necrosis factor – alpha in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal – regulated kinases and activator protein 1/c – FOS – mediated induction of interleukin 6 expression [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(4): 574 –

585

- 17 McRobb LS, McGrath K, Tsatralis T, *et al.* Estrogen receptor control of atherosclerotic calcification and smooth muscle cell osteogenic differentiation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1127 – 1137
- 18 Hofmann BMA, Gawdzik J, Bukhari U, *et al.* S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E – null mice by activating an osteogenic gene regulatory program [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 337 – 344
- 19 Hodroge A, Trécherel E, Cornu M, *et al.* Oligogalacturonic acid inhibits vascular calcification by two mechanisms: inhibition of vascular smooth muscle cell osteogenic conversion and interaction with collagen [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7): 1391 – 1401
- 20 Zhang X, Liu F, Bai P, *et al.* Identification of key genes and pathways contributing to artery tertiary lymphoid organ development in advanced mouse atherosclerosis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3071 – 3086
- 21 Wirka RC, Wagh D, Paik DT, *et al.* Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single – cell analysis [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1280 – 1289

(收稿日期: 2020 – 08 – 06)

(修回日期: 2020 – 09 – 06)