



冠状动脉微血管功能障碍与心脏病

聂祥, 樊佳慧, 陈琛, 汪道文*

华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 武汉 430030

* 联系人, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-25; 接受日期: 2021-10-21; 网络版发表日期: 2022-04-29

国家自然科学基金(批准号: 91839302, 81630010, 81790624)资助

摘要 冠状动脉粥样硬化和阻塞与心血管疾病的关系已经得到了广泛共识。然而在冠状动脉造影显示血管正常的患者中仍然有心肌缺血的表现, 并可导致心脏功能的持续减低和不良预后。在过去的二十多年里, 多项研究表明冠状动脉微血管结构和功能异常与心血管疾病具有明显的相关性。冠状动脉微血管系统是由前小动脉和小动脉构成, 负责调节和分配心肌的血流灌注。微动脉特征性功能为代谢产物依赖的血管舒张, 以保证血流量与心肌的耗氧量相匹配。由于冠状动脉微血管在维持血管阻力、心肌血流灌注和能量交换中的作用, 因此对心血管系统的稳态起到重要的调控作用。生理情况下, 冠状动脉重构是机体对压力刺激、损伤等因素的适应性改变, 维持心肌能量代谢的动态平衡。然而, 在高血压、糖尿病等病理因素作用下, 冠状动脉微血管出现狭窄阻塞和新生血管减少, 使得心肌灌注减少, 最终导致心血管疾病的发生发展。研究表明, 在心肌病和部分冠状动脉造影正常的胸痛患者中, 冠状动脉血流储备减少; 同时冠状动脉血流储备减少幅度与心脏的不良预后具有相关性。改善冠状动脉微血管重构和增加有效心肌血流灌注可能是治疗心血管疾病的重要策略之一。

关键词 血管稳态, 血管重构, 冠状动脉微血管, 内皮细胞

冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular dysfunction, CMD)是指冠状动脉微血管结构和功能受损, 在各种心血管疾病中普遍存在, 如肥厚性心肌病、扩张性心肌病、心力衰竭、糖尿病心肌病以及新型冠状病毒肺炎等。内皮细胞和平滑肌细胞的功能受损以及血管的炎症反应和凝血系统的过度激活等是导致CMD的重要病理机制。CMD除了作为心血管疾病中的一种附带现象, 更常见的是, 它是一种重要的风险标志物, 与不良事件的风险增加有关。为了优化临床治疗, 需要对冠状动脉微循环进行评估。他汀类药物

联合血管紧张素转换酶抑制剂或受体阻滞剂, 在最大耐受剂量下可以改善心肌灌注、冠状动脉内皮功能和微血管功能。深入了解冠状动脉微血管在心血管疾病发生发展中的作用与机制, 有助于寻找潜在的治疗靶点和改善患者的临床预后。

1 冠状动脉微血管的结构和功能

冠状动脉系统主要由3部分组成: 心外膜冠状动脉(直径>500 μm)、前小动脉(直径约100~500 μm)、壁

引用格式: 聂祥, 樊佳慧, 陈琛, 等. 冠状动脉微血管功能障碍与心脏病. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 748–759

Ni X, Fan J H, Chen C, et al. Coronary microvascular dysfunction and heart disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 748–759, doi: [10.1360/SSV-2021-0311](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0311)

内小动脉(直径 $<100\ \mu\text{m}$)^[1]. 冠状动脉微血管系统是由前小动脉和小动脉构成, 负责调节和分配心肌的血流灌注. 冠状动脉血流量和冠状动脉血流储备是反应冠状动脉微血管功能的重要指标. 生理情况下, 压力、肾上腺素、氧含量和代谢物等因素调节冠状动脉微血管的收缩和舒张, 进而调控冠状动脉血流量和血流储备, 使心肌细胞的能量供应达到供需平衡^[2]. 冠状动脉微血管损伤的病理机制涉及多方面, 包括血管结构异常、血管功能异常、血管外因素及生理性退化. 结构上主要包括微血管管腔的狭窄、血管壁的炎性细胞浸润与重构、血管周围的纤维化、毛细血管数量减少以及小动脉纤维化等. 血管功能异常包括内皮功能障碍、平滑肌功能障碍以及自主神经系统障碍. 值得注意的是, 内皮细胞的功能障碍是冠状动脉微血管损伤的病理机制中的重要组成部分^[3]. 生理情况下, 微血管通过内皮依赖性的收缩或舒张来调控心肌细胞血流灌注. 然而在心肌肥厚、心肌缺血、射血分数保留的心衰、扩张型心肌病、糖尿病心肌病等病理情况下, 毛细血管密度下降并伴有营养血流下降、微血管内皮屏障功能减退(毛细血管渗漏)及内皮细胞功能异常引起冠状动脉微血管障碍, 从而减低心肌灌注(图1).

血管内皮功能障碍被认为是微血管和大血管病变的重要发病因素^[4]. 微血管收缩舒张功能主要是内皮依赖性的. 心脏内皮细胞可以表达和释放多种内源性细胞因子, 如一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1、利钠肽和内皮来源的超极化因子(endothelium-derived

hyperpolarizing factor, EDHF)等. 内皮细胞通过平衡血管舒张因子和血管收缩分子的表达, 起到维持冠状动脉微血管稳态的作用^[5]. 内皮细胞通过释放一氧化氮, 激活ATP依赖的离子通道, 促进血管的舒张^[6]. 在内皮功能正常的情况下, 乙酰胆碱和生理刺激(如运动)会使冠状动脉心外膜和微血管循环扩张, 从而增加冠状动脉血流量和心肌灌注. 内皮细胞的功能受多种危险因素的影响, 如高胆固醇血症、吸烟、高血压和高血糖以及心力衰竭等. 多种机制参与内皮功能障碍的发生, 内皮细胞合成和分泌NO减少; 氧自由基或氧化应激低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)增多导致NO的失活. 研究表明, 吸烟可以升高血浆中氧化性LDL的水平, 进而损伤内皮细胞的功能. 高胆固醇血症导致冠状动脉和小动脉血管壁弹性减弱和舒张功能障碍, 冠状动脉内斑块形成或破裂导致微栓塞的形成. 在心力衰竭时, 血管内血流的减少和剪切力的下降导致内皮NO合酶表达减少, 组织血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)活性增加, 导致缓激肽分解增加, 进而使得血管收缩和功能紊乱. 花生四烯酸经细胞色素P450表氧化物酶代谢的产物二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acid, EETs)被认为是主要的EDHF, 在维持正常的内皮舒张功能中起到重要作用. 我们的研究表明, 过表达环氧化酶和外源添加EETs都增加了内皮细胞NO合酶的表达及其活性, 从而提高了内皮细胞内NO的生物合成. 同时研究发现, EETs通过激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,

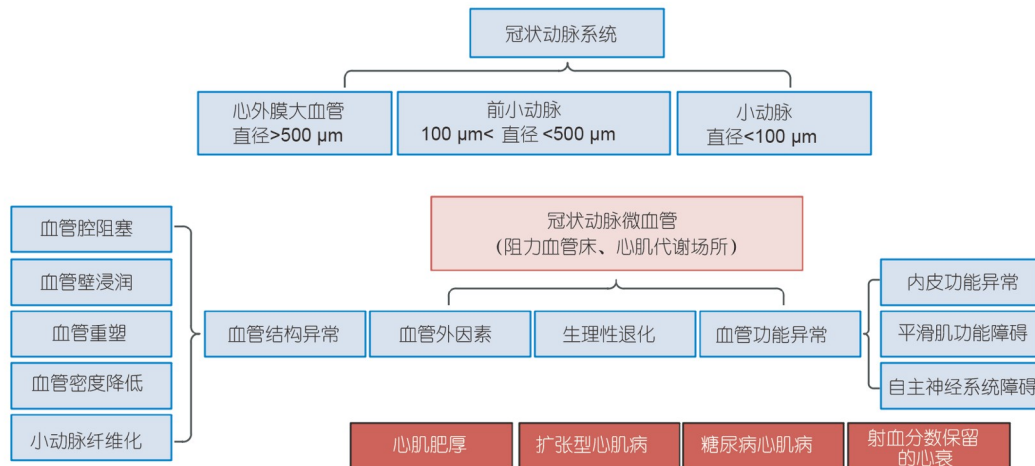


图1 冠状动脉微血管的结构和功能

Figure 1 The structure and function of coronary microvasculature

cAMP)和磷脂酰三磷酸肌醇和丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)等信号通路促进内皮细胞的增殖、迁移和血管的新生^[7-9]。随着心血管疾病风险因素和动脉粥样硬化的发展,血管内皮功能失调,对药物和生理干预的血管扩张反应减弱,导致冠状动脉血流增强或血管收缩减弱,血流明显减少。这些因素共同导致血管的顺应性下降和微血管阻力的增加,影响冠状动脉血流和心肌灌注,加速疾病发展(图2)。

2 冠状动脉微血管功能障碍与心肌肥厚

冠状小动脉管壁增厚和毛细血管密度的改变是心肌肥厚的重要特征^[10]。在心肌肥厚的早期,新生的心脏微血管可以满足肥大的心肌细胞的能量代谢需求。随着病理因素的持续存在,肥大的心肌细胞使得细胞间隙缩小导致微血管新生减少;同时伴有血管周围纤维化和内侧壁的增厚,导致微血管管腔狭窄和血流量减少,进入失代偿期^[11,12]。有研究发现,3型去乙酰化酶敲除小鼠会呈现出心室肥厚和血管硬度增加的表型,而在应用去乙酰化酶抑制剂治疗14天后,小鼠的心脏功能得到明显改善,表现为心脏血流灌注的增加和心脏收缩功能的增强^[13]。ATP结合转运体蛋白可以通过调节内皮细胞中谷胱甘肽的水平,继而抑制内皮细胞中的氧化应激反应并促进心脏组织内血管的新生,从而抑制压力后负荷增加所致的心肌肥厚^[14]。甲状腺激素受体 β 表达下降会导致毛细血管的密度下降;通

过外源性补充甲状腺素T3可以促进血管新生调节分子如表皮生长因子等的表达,从而减轻心肌肥厚^[15]。

心室的非对称性肥厚是肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的一个重要特征。有研究在HCM患者的心脏组织病理检测中发现了明显的小动脉内膜增生和血管壁增厚,导致血管管腔面积严重狭窄,此外,微血管功能损伤和心肌纤维化在携带编码肌节蛋白基因突变的HCM患者中更为普遍^[16]。一项利用正电子发射断层扫描量化心肌血流灌注和冠状动脉血流储备的研究首次证明,HCM导致的冠状动脉微血管障碍不仅存在于肥厚的室间隔中,也存在于左室游离壁中,并且微血管重构的程度与心肌肥厚的程度呈正相关^[16]。心脏磁共振检测也发现约50%~80%的HCM患者表现为不同程度的晚期钆增强,证实了HCM中由于冠状动脉微血管障碍导致的心肌缺血改变^[17,18]。在HCM患者中,冠状动脉血流量 $\leq 1.1 \text{ mL min}^{-1} \text{ g}^{-1}$ 是预测患者不良预后的独立因子^[19]。综上所述,冠状动脉微血管功能障碍是影响心肌肥厚预后的一个重要病理改变,微血管的狭窄和阻塞以及新生血管的减少导致肥大心肌细胞的能量供应减少,随着时间的推移,冠状动脉微血管功能可能会导致反复缺血和心肌细胞死亡,最终导致心力衰竭相关死亡。

3 心肌缺血与冠状动脉微血管功能障碍

急性冠状动脉综合征的治疗目前主要通过介入手

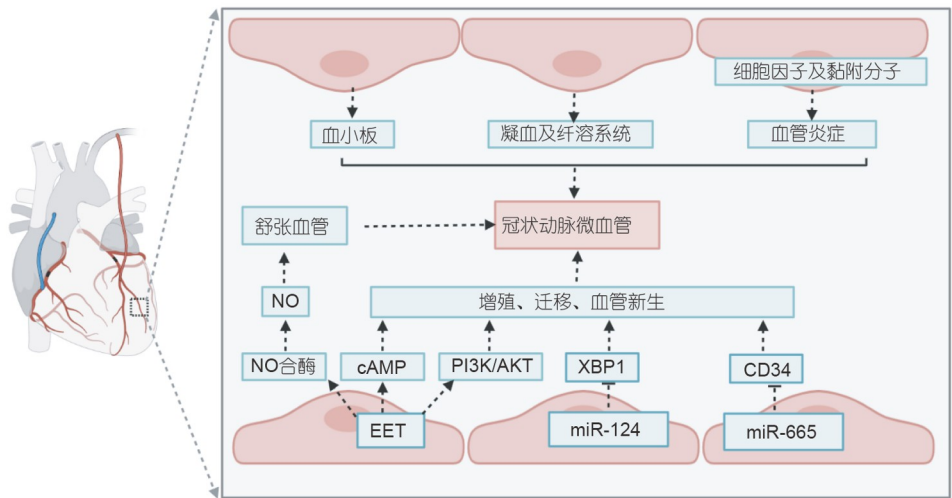


图2 内皮细胞在冠状动脉微血管重构中的作用

Figure 2 The role of endothelial cells in coronary microvascular remodeling

术开通堵塞的心外膜冠状动脉, 从而恢复心肌细胞的血液灌注, 但成功打开阻塞的冠状动脉并不一定会导致左心室功能的恢复. 在部分患者中可能会导致微血管的破坏, 出现不复流的现象^[1]. 在急性心肌梗死再灌注的患者中, 有40%出现无复流现象, 反映出明显的微血管障碍, 主要表现为微血管的阻塞. 有证据表明, 即使冠状动脉再通后血管造影标准使大血管流量正常化, 梗死区收缩功能降低仍与微血管灌注不良有关^[20]. 心脏磁共振检查发现梗死中心信号强度持续性减低, 提示阻塞的微血管阻碍心肌血流再灌注^[21]. 组织病理学检测同样证实微血管的阻塞与梗死区域的低信号密切相关^[2]. 除了及时开通罪犯血管, 改善微血管障碍的心脏治疗策略也得到广泛关注. 通过支架植入术时的机械取栓, 高压氧疗法和药物治疗等可以使心脏功能得到良好的恢复. 研究表明, 血栓抽吸术能够改善急性心肌梗死后心肌水肿、心肌出血、左室重构以及微血管阻塞^[21]. 高压氧治疗(hyperbaric oxygen, HBO)可减轻微血管功能障碍和再灌注微血管缺血, 这在实验模型和急性心肌梗死患者中都得到了证实^[22]. 在急性心肌梗死实验模型中, 与正常血氧饱和度对照组相比, HBO改善了左室功能并缩小了梗死面积, 这很可能是微血管血流改善的结果. 与常氧疗相比, 高压氧疗可降低再灌注诱导的心肌电休克以及心肌梗死患者的死亡率. 钙通道拮抗剂经常被用于治疗缺血-再灌注引起的微血管功能障碍. 钙通道拮抗剂主要通过扩张小动脉改善远端血管, 减少白细胞与毛细血管和毛细血管后小静脉的粘连以及减少细胞内钙超载等方面起作用^[23]. 在心肌梗死的动物实验模型中, 硝苯地平 and 维拉帕米被证明能有效地减少缺血后微血管障碍、再灌注时间和心肌坏死. 一项临床研究表明冠状动脉内注射维拉帕米能够限制心肌梗死梗死面积, 改善微血管障碍和减轻再灌注损伤. 除了钙通道拮抗剂外, 在犬的心肌梗死模型中, 冠状动脉内注射腺苷90 min后, 再灌注期间心肌血流增加两倍, 梗死面积减少75%, 心室功能显著改善. 腺苷的非内皮依赖性血管扩张作用可能部分逆转冠状动脉微血管血管收缩, 从而增强缺血心肌的供血^[24]. 腺苷也可以通过减少中性粒细胞产生氧自由基来减少中性粒细胞介导的内皮细胞损伤. 除此之外, 钾通道开放剂、内皮素拮抗剂、 α 肾上腺素能受体阻滞剂等药物在改善冠状动脉微血管功能方面也起到一定作用. 总之, 冠状动脉微血管障碍是导致心

肌再灌注障碍的重要原因, 在开通阻塞的心外膜冠状动脉同时, 通过抽栓和药物等治疗改善冠状动脉微血管对临床预后起到重要作用.

4 冠状动脉微血管功能障碍与射血分数保留的心力衰竭

射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)发病率逐年升高, 发病机制主要为心室的舒张功能障碍. HFpEF患者的心脏组织病理切片显示冠状动脉微血管的数量是减少的^[25]. 冠状动脉微血管血流的减少导致HFpEF患者的运动耐量降低^[26]. 研究表明, 内皮细胞损伤所致的微血管障碍在HFpEF中起到重要作用^[27]. 冠状动脉微血管内皮细胞激活和高氧化应激状态, 内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)解偶联和NO生成减少是HFpEF的重要病理改变^[28]. 内皮损伤导致NO产生减少以及下游的PKG信号通路失活, 从而调控心肌细胞与微血管间的物质交流. 通过释放活性物质促进单核细胞释放生长因子, 胶原等物质促进心脏组织的纤维化和舒张功能障碍^[29]. 此外, 病毒感染及其引起的炎症反应所致的微血管异常也是导致心肌纤维化、心脏舒张功能障碍乃至HFpEF的一个重要原因. 病毒感染侵袭所致的内皮细胞损伤和血管内基质的分泌增加导致微血管结构异常. 同时, 血管损伤诱导炎症细胞的大量聚集和炎症因子如白细胞介素6等的释放, 促进血管内凝血和微血栓的形成, 这种病理改变最终导致低氧血症的发生. 持续性的心肌细胞氧气和能量供应不足, 使得细胞死亡和心肌组织间隙基质分泌增加从而导致心室重构和心脏舒张功能障碍^[30]. 血管紧张素II是一种强效的冠状动脉收缩剂, 血管紧张素转换酶抑制剂可直接调节冠状动脉微血管张力和功能, 使得心肌灌注增加, 心肌收缩力增强. 钙通道阻滞剂已被证明可以降低微血管张力, 缓解痉挛, 因此可能改善冠状动脉微血管患者的血流储备和心肌灌注, 进而提高HFpEF患者的心脏功能.

综上所述, 冠状动脉微血管重构所致的心室重构和心脏舒张功能受损是导致HFpEF发生的重要原因, 改善微血管重构和提高心肌血流灌注和收缩力成为治疗HFpEF的一个重要策略.

5 冠状动脉微血管功能障碍与扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以心室扩张并伴有心脏收缩功能障碍为特征的一组异质性心肌病。遗传、病毒感染和自身免疫性疾病是主要的致病因素。然而,在DCM患者中,这些致病因素并不能完全解释患者心脏功能的进行性改变,其他潜在因素可能仍然存在。冠状动脉微血管障碍被认为是导致DCM心脏功能恶化与不良预后的一个潜在危险因素,微血管障碍导致心肌能量供应的减少,心肌细胞凋亡增加^[31,32]。冠状动脉造影结果显示部分DCM患者的大冠状动脉血管是无明显狭窄的,而其整体的冠状动脉血流量是减少的,并且这种减少可能导致心脏功能的持续恶化,提示冠状动脉微血管障碍在DCM发生发展中可能起重要作用^[33]。研究表明静息状态下,DCM患者与健康人群的冠状动脉血流是无明显差异的,但随着心肌能量代谢的需求增加,DCM患者的冠状动脉血流的增加明显低于健康人群^[34,35]。冠状动脉储备反应的是冠状动脉系统在心肌代谢增加或病理因素刺激下所能达到的最大舒张状态,主要是冠状动脉微血管的储备能力。冠状动脉储备受损是DCM的一个早期改变^[36]。此外,与正常人群相比,DCM患者心脏组织中直径<200 μ L的小动脉的密度显著降低,而大的冠状动脉密度是相似的^[33]。而且在DCM所致心力衰竭的患者当中,心肌毛细血管密度也是下降的。多项研究表明,扩张型心肌病患者心脏组织中的内皮细胞功能是受损的,内皮功能障碍能够限制冠状动脉微血管对压力的舒张反应^[5,31]。在DCM患者的外周血中骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)的表达量升高,并且OPN的表达水平与患者的肾素-血管紧张素系统的激活呈正相关,OPN可以促进心脏微血管的持续收缩和重构,最终导致DCM的发生发展^[37]。此外,血浆中尿酸水平的增加与DCM患者的心脏射血分数呈负相关,而应用别嘌醇治疗能够改善心肌血流灌注和心脏的收缩功能^[38]。血管紧张素转换酶抑制剂依那普利通过促进微血管内缓激肽和NO的释放可以提高心内膜下微血管的血流量,从而改善DCM患者的心脏功能^[39]。

总的来说,心肌毛细血管密度的下降和内皮依赖的血管舒张功能异常等因素导致心肌细胞血流灌注和能量供应减少,使得心肌细胞收缩功能降低,促进

DCM心功能的持续恶化。

6 糖尿病心肌病与冠状动脉微血管功能障碍

糖尿病心肌病是一组发生在糖尿病患者并且排除冠心病、高血压等病因所致心脏功能障碍的心脏疾病。舒张功能障碍被认为是糖尿病心肌病发生的早期改变。既往认为高血糖导致的心肌氧化应激和炎症反应是糖尿病心肌病的重要病理变化。研究表明冠状动脉微血管结构变化是糖尿病心肌病的一个重要特征。这些变化包括毛细血管通透性异常、微动脉瘤形成、血管内皮下基质沉积和小动脉周围的纤维化^[40]。糖尿病引起的冠状动脉微血管的改变可能导致心肌细胞损伤和间质纤维化,最终导致心室收缩和舒张功能障碍^[41]。在双嘧达莫负荷试验中,糖尿病患者心肌血流储备明显低于正常人群;在男性患者中下降最为突出;心肌血流储备与血清糖化血红蛋白浓度和空腹血糖成负相关^[42,43]。胰岛素抵抗的患者出现明显的冠状动脉血管结构和功能的异常,应用噻唑烷二酮等药物提高胰岛素的敏感性能改善冠状动脉微血管的损伤^[44]。

有意思的是,高血糖对冠状动脉血管舒张功能的损害无法被胰岛素治疗所逆转,这提示高血糖可能对心脏微血管造成了不可逆的损伤^[45]。转录激活因子过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子1(α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α)通过激活细胞核和线粒体能量代谢基因如NRF-1的表达,调控线粒体的氧化磷酸化水平和ATP的生成。内皮细胞PGC-1 α 表达的下降导致脂肪酸氧化增加,活性氧ROS产生增多和内皮细胞的凋亡,从而导致冠状动脉血管的重构和新生血管的减少^[46]。恩格列净在降低血糖和糖化血红蛋白水平的同时,增加了舒血管活性物质NO前体物质L-精氨酸的含量,促进血管舒张,从而改善糖尿病小鼠的心脏舒张功能^[47]。

综上所述,改善糖尿病患者的冠状动脉微血管的稳态可能成为治疗疾病和延缓糖尿病心肌病发展的一个潜在靶点。

7 COVID-19与冠状动脉微血管功能障碍

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,

COVID-19)是由2型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染导致的急性肺炎以及其他器官的损害。SARS-CoV-2病毒主要与细胞表面的血管紧张素转换酶2(angiotensin-convert enzyme 2, ACE2)受体结合并被细胞内化。病毒与受体的相互作用增加细胞内血管紧张素II的水平,血管紧张素II是一种强大的毛细血管和小动脉血管收缩剂,并可导致血栓形成,氧化应激和炎症反应^[48]。SARS-CoV-2感染影响微血管的功能,导致内皮细胞损伤、微血栓形成、毛细血管充血,以及损害毛细血管完整性和屏障功能和毛细血管生成^[49]。

SARS-CoV-2感染导致毛细血管细胞的直接损伤。在心脏中,ACE2表达于毛细血管周细胞中。SARS-CoV-2感染的高危患者与毛细血管内周细胞的缺失密切相关。周细胞嵌在毛细血管基底膜中,对毛细血管的形成、维持和重塑起着重要作用。病理学检测发现SARS-CoV-2病毒颗粒也存在于心脏内皮细胞内,并且可以导致内皮细胞结构和功能异常以及细胞的凋亡^[48]。SARS-CoV-2感染与小动脉、毛细血管和小静脉的内皮细胞肿胀和坏死有关。内皮功能的紊乱导致毛细血管内血液流动的异常和新生血管减少,最终导致心肌血流供应降低。许多COVID-19患者在疾病早期表现出肌钙蛋白水平升高,表明心肌细胞可能起作用。有研究表明肌钙蛋白的升高可能是由于病毒感染导致内皮损伤和血栓状态而引起的^[50,51]。目前尚不清楚SARS-CoV-2是否感染心肌细胞并导致持续免疫细胞浸润,心肌细胞损伤是否为缺氧所致,或者是由周细胞感染和微血管损伤引起。

毛细血管充血和微血栓形成也是SARS-CoV-2感染所致的重要病理学特征。对死亡患者尸检发现肺泡毛细血管微血栓的发生率是死于甲型流感继发急性呼吸窘迫(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的9倍^[48,51]。病毒感染激活炎症反应导致血管内皮细胞的肿胀和坏死,使得毛细血管渗漏增加, SARS-CoV-2进入血流,引起血管肾素-血管紧张素系统紊乱,引发病毒血症或脓毒症,最终导致多器官损伤。血管内过度激活的炎症细胞通过释放炎症因子和血管活性物质进而激活内源性和外源性凝血途径从而导致微血栓的形成^[52]。中性粒细胞参与SARS-CoV-2感染的免疫应答,它们比平均毛细血管直径大得多,可阻塞毛细血管引起显著的血流紊乱和微血栓形成。补体系统的激活诱发各种生物活性分子的产生,包括C3a, C5a和膜攻击

复合体,导致凝血功能障碍和血栓性血管病变。由于血管内ACE2受体的减少,全身性炎症使冠状动脉血流增加,导致原有动脉粥样硬化斑块的活化和破裂,可能导致心肌梗死的发生^[49,53]。

目前多种抗炎疗法已被用于治疗严重的COVID-19,包括RAAS抑制剂、细胞因子阻断疗法和皮质类固醇。因RAAS抑制剂(ACEI, ARB)可能存在对ACE2-SARS-CoV-2的潜在影响,使其在临床上应用局限^[54]。但尚无证据表明RAAS抑制剂促进SARS-CoV-2病毒感染。一项病例对照研究显示ACEI和ARB的应用与COVID-19的发生和严重程度之间并无相关性。ACE2的存在足以支持病毒进入,由于ACE2受体的下降使得其保护作用被取消,导致病毒感染的严重程度增加,增加ACE2活性的治疗措施可能有利于病毒感染时的心脏保护。与广泛的免疫抑制不同,细胞因子阻断疗法,如以IL-6和IL-1 β 为靶点的疗法,可能不会抑制宿主对病毒的反应。COVACTA III期试验的结果表明IL-6R拮抗剂妥珠单抗并未达到改善COVID-19患者临床主要终点事件^[55,56]。然而,临床试验仍在寻求其他细胞因子阻断治疗,包括IL-1 β 抑制剂。炎症因子风暴是COVID-19的一个重要病例特征,糖皮质激素在治疗COVID-19免疫反应增强方面非常有用。一项纳入2100名患者的随机对照实验显示,10天连续应用低剂量地塞米松可将患者死亡率降低30%左右。糖皮质激素不仅能抑制过度激活的炎症反应,而且能够降低动脉内血栓形成和血小板聚集^[24,57]。SARS-CoV-2感染通过损伤毛细血管和过度激活炎症反应而协同导致冠状动脉微血管障碍。以此为治疗的目标可能对患者的预后产生有利影响,但药物的安全应用要兼顾患者存在的基础疾病如高血压和冠心病等,综合和个体化的治疗策略使得临床疗效的最大化。

8 冠状动脉微血管障碍与非编码RNA

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类核苷酸序列大于200 nt的单链RNA分子。lncRNA作用模式分类的也是多种多样,如分为顺式(cis)和反式(trans)之分,或者分为信号(signal)、诱导(decoy)、引导(guide)、支架(scaffold),也可以根据lncRNA与不同的分子的结合,或者分为结合DNA、结合RNA或者结合蛋白,但是总体上包括了转录和转

录后水平的调控^[58,59]。此外, lncRNA的胞浆胞核的定位有助于确定lncRNA的作用方式。细胞核中定位的lncRNA可能通过多种机制影响转录输出, 包括表观遗传修饰、与转录因子的相互作用以及影响mRNA加工或输出。然而主要在细胞质中分布的lncRNA的作用方式包括影响mRNA的稳定性、影响翻译起始、充当竞争内源性RNA或影响翻译后修饰等^[60]。近来越来越多的研究表明lncRNA在心血管疾病中扮演了重要作用。本课题组^[61]应用基因芯片技术检测了DCM患者外周血中lncRNA的表达谱, 并在800余例DCM患者中进行了验证, 发现ENST00000507296是DCM患者预后相关的生物标志物。同时, 还检测了DCM患者心脏组织中的lncRNA表达谱, 筛选出了一系列差异性表达的lncRNA, 其中ZNF593-AS在DCM患者的心脏组织中明显降低^[62]。进一步发现ZNF593-AS是一种心肌细胞富集lncRNA, 通过招募RNA结合蛋白HNRNPC, 可以增加雷诺定受体2(ryanodine receptor 2, RYR2) mRNA的稳定性。RYR2是肌浆网中Ca²⁺释放的关键分子, 并在心肌细胞中的Ca²⁺的稳态和收缩功能中扮演着至关重要的作用。心力衰竭时, RYR2基因表达下调和过度磷酸化, 使得Ca²⁺泄漏, 使得肌浆网Ca²⁺存贮减少, 影响心肌的收缩功能^[63,64]。在心肌细胞中过表达ZNF593-AS可以通过与RYR2 mRNA和HNRNPC结合, 改善主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)诱导的小鼠心脏扩张模型中心肌细胞内Ca²⁺失稳态和心肌细胞的收缩力降低, 从而增强心脏功能。本研究为开发以lncRNA为基础的DCM治疗方案提供了理论基

础^[65]。这些结果提示长链非编码RNA在DCM的病理生理过程中具有重要作用, 其在冠状动脉微血管中的作用有待于进一步的研究。

miRNA是一类短的核酸分子, 长度为22 nt左右, 研究表明miRNA在微血管功能调控中具有重要作用。本课题组^[66]应用基因芯片技术在心力衰竭患者的心脏组织和血浆中检测了miRNA表达谱, 发现miRNA-660-3p, miRNA-665, miRNA-1285-3p和miRNA-4491在心脏组织和血浆中都明显升高。其中miRNA-665既可以通过抑制内皮细胞细胞膜硫酸化糖蛋白(CD34)的表达减少冠状动脉微血管的新生, 也可以通过抑制心肌细胞内磷酸酶基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 共同促进心力衰竭的发生发展^[67,68]。此外, 还发现miRNA-214可以通过抑制内皮细胞中X-盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)和血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)的表达, 从而抑制内皮细胞的增殖和血管的新生, 导致心力衰竭^[69,70]。最近兴起的肿瘤心脏病学关注于肿瘤和化疗药物对心脏的损伤作用。本课题组^[71]发现阿霉素可以通过促进心脏组织中miRNA-320的表达抑制VEGF-A, 降低心脏微血管的密度并损伤心脏功能, 而抑制miRNA-320的表达能够改善阿霉素所致的心脏损伤, 这为阿霉素相关心肌损伤的临床治疗提供了新的策略(图3)。

MiRNA也在糖尿病心肌病的发生发展中具有重要作用。心肌细胞核内miR-320表达的升高会促进脂肪酸转位酶(CD36)转录的增加, 进而增强心肌细胞对脂

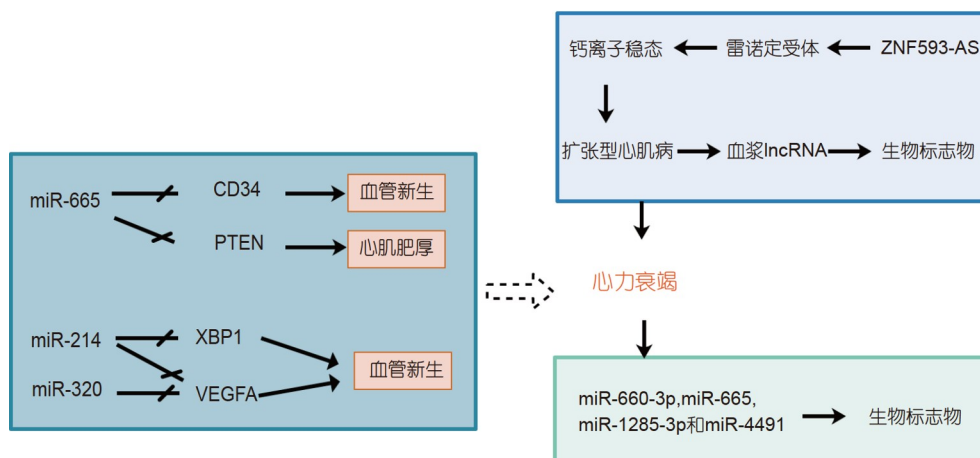


图3 非编码RNA在心力衰竭中的作用

Figure 3 The function of non-coding RNAs in heart failure

脂肪酸的摄取,加重心肌细胞的脂质毒性^[72]. miRNA-21 可以通过抑制凝溶蛋白(Gelsolin)的表达,增加内源性NO的活性,从而改善糖尿病小鼠的心脏舒张功能^[73].

9 研究展望

冠状血管系统由心外膜动脉、前小动脉和小动脉组成,后者为冠状微血管系统.微血管重构的病理变化是多样的.小动脉顺应性的减低和堵塞是微血管重构的重要原因.血管壁周围平滑肌肥厚以及内皮依赖性和非依赖性的血管收缩功能障碍导致血管阻力增加,常见于肥厚性心肌病或继发于高血压的左心室肥厚.在心肌炎中,过度激活的炎症细胞,炎症因子风暴和凝血系统的激活等导致微血管内血栓形成和血小板聚集,引起血管堵塞.此外由于内皮或平滑肌细胞的损伤导致血管通透性增加,出现毛细血管的渗漏,引起心肌细胞的水肿和坏死.虽然微血管通透性增加是微血管损伤一种表现,但周围细胞可对这一损伤变化起到积极反应,通过释放相关蛋白达到组织修复作用.血管内皮生长因子可以促进损伤区域新生血管的形成,促进微血管的重构.对于心肌梗死,促进梗死区域的血管生成成为潜在的治疗策略.

冠心病二级预防治疗对改善冠状动脉微血管重构起到有益作用,包括戒烟、控制体重和血压、脂质和血糖管理和定期锻炼等.微血管重构与冠状动脉粥样硬化之间存在密切联系,对于冠状动脉粥样硬化患者,特别是存在微血管重构的情况下,应该强烈考虑开始或加强他汀类药物治疗.他汀类药物治疗能够改善患者的心肌缺血和微血管重构.患者出现胸痛等临床表

现时应采取积极的抗心肌缺血治疗,包括 β -受体阻滞剂和短效硝酸盐等药物,同时可以辅用钙通道阻滞剂.血管紧张素转换酶抑制剂(也可能是血管紧张素受体阻滞剂)可能通过阻断血管紧张素II强大的血管收缩作用来改善冠状动脉微血管功能.对于无冠状动脉狭窄的患者,低剂量的阿司匹林应用也可以使患者获得益处.除了传统的治疗心血管疾病的药物在冠状动脉微血管中的作用,其他药物或活性物质可能对冠状动脉微血管重构起到潜在作用.NO通过激活平滑肌细胞内鸟苷酸环化酶信号通路,对内皮依赖的冠状动脉微血管张力起到调节作用.外源性给予一氧化氮前体物质L-精氨酸能改善胸痛患者心脏组织的微血管灌注^[74].褪黑素是一种具有多种生物学活性的物质,如抗氧化应激、抗炎和抑制组织纤维化.研究表明,褪黑素可改善大鼠失血性休克后肝脏和胃肠微血管,减轻肝细胞和胃肠道的损伤^[75,76].同时,褪黑素能够提高心力衰竭患者的左室射血分数;减轻心肌梗死面积和心室重构.此外,褪黑素也能通过调控血管紧张素,生长因子等减少血管内胶原沉积和纤维化^[77].这些研究表明褪黑素可能对改善冠状动脉微血管起到一定作用.

冠状动脉微血管结构和功能异常是导致冠状动脉微血管重构的重要因素,在心血管疾病中普遍存在,并与主要不良心血管事件的风险增加相关.目前的证据支持大多数微血管重构患者同时存在阻塞性或非阻塞性动脉粥样硬化,这对患者临床预后具有重要影响.改善微血管重构、冠状动脉硬化和不良结果(包括心力衰竭)的相互作用可能是促进心血管健康的新治疗策略.

参考文献

- 1 Taqueti V R, Di Carli M F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options. *J Am College Cardiol*, 2018, 72: 2625–2641
- 2 Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction. *J Clin Med*, 2020, 9: 2880
- 3 Crea F, Camici P G, Bairey Merz C N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1101–1111
- 4 Stehouwer C D. Vascular complications in diabetes mellitus: role of endothelial dysfunction. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 1996, 140: 870–874
- 5 Treasure C B, Vita J A, Cox D A, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1990, 81: 772–779
- 6 Widlansky M E, Gokce N, Keaney Jr J F, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am College Cardiol*, 2003, 42: 1149–1160
- 7 Xu X, Zhang X A, Wang D W. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant

- diseases. [Adv Drug Deliver Rev](#), 2011, 63: 597–609
- 8 Yang S, Lin L, Chen J X, et al. Cytochrome *P*-450 epoxygenases protect endothelial cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor- α via MAPK and PI3K/Akt signaling pathways. [Am J Physiol-Heart Circulatory Physiol](#), 2007, 293: H142–H151
- 9 Wang Y, Wei X, Xiao X, et al. Arachidonic acid epoxygenase metabolites stimulate endothelial cell growth and angiogenesis via mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways. [J Pharmacol Exp Ther](#), 2005, 314: 522–532
- 10 Camici P G, d’Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. [Nat Rev Cardiol](#), 2015, 12: 48–62
- 11 Zhu X Y, Daghini E, Chade A R, et al. Myocardial microvascular function during acute coronary artery stenosis: effect of hypertension and hypercholesterolaemia. [Cardiovasc Res](#), 2009, 83: 371–380
- 12 Camici P G, Tschöpe C, Di Carli M F, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. [Cardiovasc Res](#), 2020, 116: 806–816
- 13 Su H, Zeng H, He X, et al. Histone acetyltransferase p300 inhibitor improves coronary flow reserve in SIRT3 (Sirtuin 3) knockout mice. [J Am Heart Assoc](#), 2020, 9: e017176
- 14 Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, et al. The ATP-binding cassette transporter ABCG2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. [Arterioscler Thromb Vasc Biol](#), 2012, 32: 654–661
- 15 Makino A, Suarez J, Wang H, et al. Thyroid hormone receptor- β is associated with coronary angiogenesis during pathological cardiac hypertrophy. [Endocrinology](#), 2009, 150: 2008–2015
- 16 Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. [J Am College Cardiol](#), 2006, 47: 1043–1048
- 17 Geske J B, Ommen S R, Gersh B J. Hypertrophic cardiomyopathy. [JACC-Heart Failure](#), 2018, 6: 364–375
- 18 Weng Z, Yao J, Chan R H, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM. [JACC-Cardiovasc Imag](#), 2016, 9: 1392–1402
- 19 Bietenbeck M, Florian A, Shomanova Z, et al. Reduced global myocardial perfusion reserve in DCM and HCM patients assessed by CMR-based velocity-encoded coronary sinus flow measurements and first-pass perfusion imaging. [Clin Res Cardiol](#), 2018, 107: 1062–1070
- 20 Chen C, Wei J, AlBadri A, et al. Coronary microvascular dysfunction—epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy. [Circ J](#), 2016, 81: 3–11
- 21 Heusch G. Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. [Basic Res Cardiol](#), 2019, 114: 45
- 22 Bartorelli A L. Hyperoxemic perfusion for treatment of reperfusion microvascular ischemia in patients with myocardial infarction. [Am J Cardiovasc Drugs](#), 2003, 3: 253–263
- 23 Marinescu M A, Löffler A I, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. [JACC-Cardiovasc Imag](#), 2015, 8: 210–220
- 24 Bairey Merz C N, Pepine C J, Shimokawa H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction. [Cardiovasc Res](#), 2020, 116: 856–870
- 25 Mohammed S F, Hussain S, Mirzoyev S A, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. [Circulation](#), 2015, 131: 550–559
- 26 Borlaug B A, Olson T P, Lam C S P, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. [J Am College Cardiol](#), 2010, 56: 845–854
- 27 Tschöpe C, Van Linthout S. New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. [Curr Heart Fail Rep](#), 2014, 11: 436–444
- 28 Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. [JACC-Heart Failure](#), 2016, 4: 312–324
- 29 Paulus W J, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. [J Am College Cardiol](#), 2013, 62: 263–271
- 30 Freaney P M, Shah S J, Khan S S. COVID-19 and heart failure with preserved ejection fraction. [JAMA](#), 2020, 324: 1499
- 31 Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. [Eur J Heart Failure](#), 2007, 9: 466–468
- 32 Fedele F, Severino P, Bruno N, et al. Role of ion channels in coronary microcirculation: a review of the literature. [Future Cardiol](#), 2013, 9: 897–905
- 33 Laguens R, Alvarez P, Vigliano C, et al. Coronary microcirculation remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. [Cardiology](#),

2011, 119: 191–196

- 34 Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol*, 2020, 92: 1793–1794
- 35 Schoeman D, Fielding B C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*, 2019, 16: 69
- 36 Santagata P, Rigo F, Gherardi S, et al. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2005, 105: 46–52
- 37 Del Ry S, Giannessi D, Maltinti M, et al. Increased plasma levels of osteopontin are associated with activation of the renin-aldosterone system and with myocardial and coronary microvascular damage in dilated cardiomyopathy. *Cytokine*, 2010, 49: 325–330
- 38 Erdogan D, Tayyar S, Uysal B A, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Canadian J Cardiol*, 2012, 28: 721–727
- 39 Nikolaidis L A, Doverspike A, Huerbin R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation*, 2002, 105: 2785–2790
- 40 Aneja A, Tang W H W, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*, 2008, 121: 748–757
- 41 Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels*, 1997, 12: 267–274
- 42 Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am College Cardiol*, 1997, 30: 1472–1477
- 43 Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes. *J Am College Cardiol*, 2004, 44: 2368–2374
- 44 Quiñones M J, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 700–708
- 45 Srinivasan M, Herrero P, McGill J B, et al. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am College Cardiol*, 2005, 46: 42–48
- 46 Arad M, Waldman M, Abraham N G, et al. Therapeutic approaches to diabetic cardiomyopathy: targeting the antioxidant pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 2020, 150: 106454
- 47 Adingupu D D, Göpel S O, Grönros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic *ob/ob^{-/-}* mice. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18: 16
- 48 Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*, 2021, 9: e14726
- 49 Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*, 2020, 120: 1629–1641
- 50 Wiersinga W J, Rhodes A, Cheng A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 2020, 324: 782
- 51 Kommos F K F, Schwab C, Tavernar L, et al. The pathology of severe COVID-19-related lung damage. *Deutsches Ärzteblatt Int*, 2020, 117: 500–506
- 52 Wang J, Jiang M, Chen X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*, 2020, 108: 17–41
- 53 Yin J, Wang S, Liu Y, et al. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*, 2021, 28
- 54 Hajra A, Bandyopadhyay D. COVID-19 and ACEI/ARB: not Associated? *Am J Hypertension*, 2020, 33: 788
- 55 CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34: 327–331
- 56 Ohmura S I, Homma Y, Hanai S, et al. Successful use of certolizumab pegol for refractory psoriatic arthritis triggered by COVID-19 infection. *Intern Med*, 2022, 61: 433–438
- 57 Ko J J, Wu C, Mehta N, et al. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*, 2021, 36: 673–680
- 58 Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 415–425
- 59 Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy. *Circulation*, 2016, 134: 1484–1499

- 60 Sallam T, Sandhu J, Tontonoz P. Long noncoding RNA discovery in cardiovascular disease. [Circ Res](#), 2018, 122: 155–166
- 61 Zhang X, Nie X, Yuan S, et al. Circulating long non-coding RNA ENST00000507296 is a prognostic indicator in patients with dilated cardiomyopathy. [Mol Ther-Nucleic Acids](#), 2019, 16: 82–90
- 62 Li H, Chen C, Fan J, et al. Identification of cardiac long non-coding RNA profile in human dilated cardiomyopathy. [Cardiovasc Res](#), 2018, 114: 747–758
- 63 Respress J L, van Oort R J, Li N, et al. Role of RyR2 phosphorylation at S2814 during heart failure progression. [Circ Res](#), 2012, 110: 1474–1483
- 64 Zou Y, Liang Y, Gong H, et al. Ryanodine receptor type 2 is required for the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. [Hypertension](#), 2011, 58: 1099–1110
- 65 Fan J, Li H, Xie R, et al. LncRNA ZNF593-AS alleviates contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy. [Circ Res](#), 2021, 128: 1708–1723
- 66 Li H, Fan J, Yin Z, et al. Identification of cardiac-related circulating microRNA profile in human chronic heart failure. [Oncotarget](#), 2016, 7: 33–45
- 67 Fan J, Li H, Nie X, et al. MiR-665 aggravates heart failure via suppressing CD34-mediated coronary microvessel angiogenesis. [Aging](#), 2018, 10: 2459–2479
- 68 Fan J, Zhang X, Nie X, et al. Nuclear miR-665 aggravates heart failure via suppressing phosphatase and tensin homolog transcription. [Sci China Life Sci](#), 2020, 63: 724–736
- 69 Zhao Y, Yan M, Chen C, et al. MiR-124 aggravates failing hearts by suppressing CD151-facilitated angiogenesis in heart. [Oncotarget](#), 2018, 9: 14382–14396
- 70 Duan Q, Chen C, Yang L, et al. MicroRNA regulation of unfolded protein response transcription factor XBP1 in the progression of cardiac hypertrophy and heart failure *in vivo*. [J Transl Med](#), 2015, 13: 363
- 71 Yin Z, Zhao Y, Li H, et al. miR-320a mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway. [Aging](#), 2016, 8: 192–207
- 72 Li H, Fan J, Zhao Y, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart. [Circ Res](#), 2019, 125: 1106–1120
- 73 Dai B, Li H, Fan J, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin. [Cardiovasc Diabetol](#), 2018, 17: 123
- 74 Lerman A, Burnett Jr J C, Higano S T, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. [Circulation](#), 1998, 97: 2123–2128
- 75 Vollmer C, Weber A P M, Wallenfäng M, et al. Melatonin pretreatment improves gastric mucosal blood flow and maintains intestinal barrier function during hemorrhagic shock in dogs. [Microcirculation](#), 2017, 24: e12345
- 76 Mathes A M, Kubulus D, Pradarutti S, et al. Melatonin pretreatment improves liver function and hepatic perfusion after hemorrhagic shock. [Shock](#), 2008, 29: 112–118
- 77 Nduhirabandi F, Maarman G J. Melatonin in heart failure: a promising therapeutic strategy? [Molecules](#), 2018, 23: 1819

Coronary microvascular dysfunction and heart disease

NI Xiang, FAN JiaHui, CHEN Chen & WANG DaoWen

The role of coronary atherosclerosis in cardiovascular diseases has been already established. However, myocardial ischemia is also presented in patients with normal coronary angiography, which results in continued deterioration of cardiac function. In the past two decades, several studies have shown that abnormalities in the structure and function of coronary microvascular played a vital role in cardiovascular diseases. Coronary microvasculature is a complex network comprising small arteries and capillaries, which supplies sufficient oxygen and energy to the heart, as well as removes harmful substances produced by cardiac metabolism. Coronary microvascular remodeling is one of the adaptations of the heart against injury to maintain the homeostasis of myocardial energy metabolism. However, under pathological conditions such as hypertension and diabetes, coronary microvascular stenosis and obstruction might result in decreased myocardial perfusion, and eventually lead to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Clinical observations indicated that coronary blood flow reserve was reduced in patients with cardiomyopathy or chest pain patients with normal coronary angiography. Improving coronary microvascular remodeling and increasing myocardial perfusion might be a promising strategy for the treatment of cardiovascular diseases.

vascular homeostasis, vascular remodeling, coronary microvasculature, endothelial cells

doi: [10.1360/SSV-2021-0311](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0311)