

本文引用: 杨松, 于铭, 王裕星, 等. 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(4): 367-374. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.04.011.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-04-0367-08

· 文献综述 ·

## 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展

杨松<sup>1</sup>, 于铭<sup>1</sup>, 王裕星<sup>1</sup>, 张宁<sup>2</sup>, 耿兆红<sup>1</sup>, 梅佳杰<sup>1</sup>, 牛楠<sup>1</sup>, 王虹艳<sup>1</sup>, 曲鹏<sup>1,4</sup>, 李桂华<sup>3</sup>

大连医科大学附属第二医院 1. 心内一科, 2. 急诊科, 3. 健康管理中心, 辽宁省大连市 116023;

4. 大连理工大学医学部, 辽宁省大连市 116024

**[摘要]** 缺血性心脏病(IHD)是全球首要致死疾病,尽管冠状动脉介入治疗显著改善了阻塞性冠心病患者预后,但近3/4的心绞痛患者存在缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病(INOCA),其中冠状动脉微循环功能障碍(CMD)是INOCA患者心绞痛与心肌缺血的主要机制,约占患者总数的2/3,且女性患病率(56%~82%)显著高于男性。CMD不仅与心力衰竭、心肌梗死、心源性猝死等不良心血管事件密切相关,还参与冠状动脉粥样硬化发生,同时导致患者生活质量下降(近半数伴焦虑抑郁)。但我国仅不足7%的CMD患者获得正确治疗,诊疗困境突出。文章结合最新研究进展,系统综述CMD的多机制发病基础、非特异性临床表现、诊断难点及治疗现状,旨在为临床精准诊疗提供参考,并明确该领域未来研究方向。

**[关键词]** 缺血性心脏病; 冠状动脉微循环功能障碍; 缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病; 心绞痛

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Research progress of coronary microcirculation dysfunction

YANG Song<sup>1</sup>, YU Ming<sup>1</sup>, WANG Yuxing<sup>1</sup>, ZHANG Ning<sup>2</sup>, GENG Zhaohong<sup>1</sup>, MEI Jiajie<sup>1</sup>, NIU Nan<sup>1</sup>, WANG Hongyan<sup>1</sup>, QU Peng<sup>1,4</sup>, LI Guihua<sup>3</sup>

1. The First Department of Cardiology, 2. Department of Emergency, 3. Center of Physical Examination, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116023, China; 4. Faculty of Medicine, Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning 116024, China

**[ABSTRACT]** Ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of death worldwide. Although coronary intervention has significantly improved the prognosis of patients with obstructive coronary heart disease, nearly three-quarters of patients with angina pectoris are diagnosed with ischemia with non-obstructive coronary artery disease (INOCA). Among these, coronary microcirculation dysfunction (CMD) is the primary mechanism underlying angina pectoris and myocardial ischemia in INOCA patients, accounting for approximately two-thirds of all INOCA cases. Notably, the prevalence rate in women (ranging from 56% to 82%) is significantly higher than that in men. CMD is not only closely associated with adverse cardiovascular events such as heart failure, myocardial infarction, and sudden cardiac death, but also contributes to the development of coronary atherosclerosis. Additionally, it leads to a decline in patients' quality of life, with nearly half of CMD patients experiencing anxiety and depression. However, only less than 7% of CMD patients in China receive appropriate treatment, highlighting prominent challenges in diagnosis and management. Based on the latest research progress, this article systematically reviews the multi-mechanistic pathogenic basis, non-specific clinical manifestations, diagnostic difficulties, and current treatment status of CMD. It aims to provide references for clinical precise diagnosis and treatment, and clarify the future research directions in this field.

**[KEY WORDS]** ischemic heart disease; coronary microcirculation dysfunction; ischemia with non-obstructive coronary artery disease; angina pectoris

[收稿日期] 2025-03-11

[修回日期] 2025-12-07

[基金项目] 辽宁省科技厅项目(2024JH2/102600268)

[作者简介] 杨松, 硕士, 住院医师, 主要从事冠心病以及冠状动脉微血管疾病的基础和临床研究, E-mail: yangsong970627@163.com。通信作者曲鹏, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病的基础和临床研究, E-mail: qupeng@dlut.edu.cn。通信作者李桂华, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的基础和临床研究, E-mail: 15842669396@163.com。

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 的患病率持续攀升,已成为全球致病和致死的主要原因之一。据估计,全球有超过 2.5 亿人受其影响,其中低收入和中等收入国家的发病率尤为突出。作为全球头号致死疾病,IHD 在 2021 年导致约 940 万人死亡,约占全球死亡人数的 1/7<sup>[1]</sup>。预计到 2050 年,相关流行病学数据还将持续增长<sup>[1]</sup>。

在 IHD 的诊疗中,临床医生长期将治疗的重心放在阻塞性冠心病,冠状动脉介入治疗虽解决了大部分患者血管狭窄或闭塞问题,但大量研究发现,近 3/4 的患者仍有反复的心绞痛发作,进一步行冠状动脉影像学检查并未见阻塞性冠状动脉狭窄。目前人们将这种具有可疑缺血的临床表现,行冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 检查未见冠状动脉狭窄的疾病定义为缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病 (ischemia with non-obstructive coronary artery disease,INOCA)<sup>[2]</sup>。除了血管痉挛性疾病外,冠状动脉微循环功能障碍 (coronary microcirculation dysfunction, CMD) 被认为是 INOCA 患者心绞痛和心肌缺血的另一种机制,约占所有患者的 2/3<sup>[3]</sup>,其中女性患病率高于男性,约为 56% ~ 82%<sup>[4]</sup>。

多项研究显示,CMD 与心力衰竭、心肌梗死,甚至心源性猝死等不良心血管事件的发生显著相关,而且还参与冠状动脉粥样硬化的发生<sup>[5]</sup>。此外,CMD 患者的生活质量较差,近一半的患者由于反复心绞痛发作而出现严重的焦虑抑郁等不良情绪。在我国,只有不足 7% 的患者得到正确的治疗<sup>[6]</sup>。因此对于 CMD 的诊治具有重要临床意义。近年来关于 CMD 的发病机制、诊断和治疗等问题成为人们的研究热点,本文将对这些方面的研究进展进行综述。

## 1 发病机制

近年来,有研究显示,传统冠心病的危险因素,如高龄、吸烟、高血压、糖尿病、心力衰竭、肥胖、高脂血症等,尤其是总胆固醇和低密度脂蛋白升高与 CMD 相关<sup>[7-9]</sup>。尿酸水平升高也可导致 CMD 的发生。然而,美国 WISE 研究表明,传统冠心病的危险因素仅能解释不足 1/5 的 CMD,且鉴别价值有限<sup>[10]</sup>;随着研究的深入,我们发现 CMD 的发生和发展是解剖结构异常、分子调控紊乱,功能-环境交互及神经内分泌失衡等多机制协同作用的结果,需从层级关系系统梳理。各机制间的复杂关联(如结构异常加剧分子紊乱,分子紊乱进一步破坏结构与功

能)共同决定了 CMD 的临床表型,为其诊断和治疗提供了多维度靶点。

### 1.1 解剖结构异常:CMD 发生的始动基础

目前,临床上把冠状动脉系统划分为心外膜下冠状动脉和冠状动脉微循环。其中,心外膜下冠状动脉(直径 0.5 ~ 5 mm)也被称作传导性动脉。在无阻塞性冠心病的情形下,它对冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF) 的阻力最小,发挥着主要的传导作用<sup>[11]</sup>。

冠状动脉微循环由前小动脉、小动脉和毛细血管床构成。其中,前小动脉(直径 0.1 ~ 0.5 mm)和小动脉(<0.1 mm)是主要的阻力血管,约占冠状动脉血流阻力的 90%。所以,它作为主要的阻力血管床和心肌代谢场所,其近端对血流量的变化较为敏感,能够调节 CBF 的分布,其调节机制主要以内皮依赖性血管舒张机制为主;远端通过调控局部代谢活动发挥主要作用,同时对压力的变化更为敏感。毛细血管床(<0.1 μm)占 CBF 的 15%<sup>[12]</sup>。因此,微循环的结构完整性是维持 CBF 稳态的核心。

微循环结构异常的具体表现及相关影响主要体现在以下两个方面:(1)微循环的结构性改变。微循环的结构改变主要表现为壁内小动脉、血管周围纤维化,以及毛细血管稀疏、狭窄。即便不存在心外膜冠状动脉疾病,这些结构性改变仍可能导致冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 出现进行性下降。(2)微血管重构的驱动因素及机制。心肌病(以肥厚型心肌病和高血压性心脏病最为常见)是诱发微血管重构的重要因素,会导致小动脉内侧壁与内膜增厚。其主要原因在于当心肌耗氧量增加时,正常的小动脉以及心外膜下冠状动脉舒张以增加灌注;然而,当出现内皮功能障碍时,小动脉的舒张功能会减退,严重时会发生矛盾收缩,同时血管对缩血管因子的敏感性增加、胶原沉积增多、侧支生成减少,导致 CBF 显著降低,引发心肌缺血症状<sup>[13]</sup>。这种微循环重构与传统冠心病的危险因素以及心肌病之间的关联已得到证实。

### 1.2 分子调控紊乱:CMD 进展的核心环节

血管内皮功能障碍与炎症反应是 CMD 发生的关键机制,而细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度生成及炎症级联反应是其中的核心驱动力<sup>[14]</sup>。

1.2.1 ROS 的生成与恶性调控环路 ROS 的生成主要受烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 家族、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 解

偶联、黄嘌呤氧化酶、线粒体这四个因素调控<sup>[15]</sup>。ROS 的过度生成与堆积会触发多重分子紊乱。(1) NOX-p66Shc 恶性循环。当体内 NOX 被激活,会产生 ROS,并触发线粒体内 p66Shc 的磷酸化和易位。研究显示,p66Shc 在哺乳动物中是一种程序性凋亡蛋白,它通过改变线粒体的生物能特性,增强 ROS 的生成<sup>[16]</sup>。反之,p66Shc 的激活会增强 NOX 的活性,进而产生恶性循环,使 ROS 的生成持续增加<sup>[16]</sup>。(2) eNOS 解偶联与血管舒缩功能失衡。研究表明<sup>[17]</sup>,细胞内 ROS 水平升高可诱发内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)发生解偶联,使其催化功能由合成一氧化氮(nitric oxide, NO),转向生成 ROS,进而导致 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能显著受损;与此同时,内皮素 1(endothelin-1, ET-1)的缩血管效应增强,并激活 RhoA/Rho 激酶通路,进一步加剧血管收缩<sup>[18]</sup>。另有研究发现,eNOS 解偶联还可破坏内皮细胞离子稳态,直接损伤内皮功能。(3) 衰老与表观遗传修饰。在衰老过程中,常伴随异常的表观遗传修饰,其可通过促进 ROS 生成、降低相关分子表达,使促炎细胞因子大量释放、NO 生物利用度下降,进而加速 CMD 的进展<sup>[16]</sup>。(4) ROS 与微血管炎症。ROS 可通过氧化巯基残基,促使黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)转化为黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO),进一步放大 ROS 的产生。这类活性氧分子在微血管老化、血管舒张功能障碍及炎症反应中发挥关键作用,能够激活细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号通路。其下游氧化还原靶点主要包括核因子  $\kappa$ B、激活蛋白 1、缺氧诱导因子 1 等转录因子及促炎基因,可调控趋化因子与细胞因子的合成,并介导炎症细胞的募集与活化,最终诱发微血管炎症<sup>[16]</sup>。

**1.2.2 慢性基础性炎症、自身免疫性疾病与 CMD 的关联** 炎症在内皮功能障碍、动脉粥样硬化斑块形成、进展及斑块不稳定中的作用已得到证实,相关研究已有最新综述进行系统总结<sup>[19]</sup>。慢性基础性炎症和自身免疫性疾病被认为是风险增强因素,不仅与早发性和加速性动脉粥样硬化相关,即使在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下,也与 CMD 存在关联<sup>[20]</sup>。研究发现,系统性红斑狼疮、银屑病和类风湿性关节炎等患者的低膜化率(melt mass-flow rate, MFR)存在证据支持,且无法用传统冠心病危

险因素解释<sup>[21-24]</sup>。在针对 INOCA 型心肌梗死女性患者的 WISE 研究中,IL-6 水平升高可预测 6 年内心力衰竭住院率及全因死亡率<sup>[25]</sup>。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)作为炎症与免疫调节的循环生物标志物,由白细胞和内皮细胞等多种细胞类型释放,是冠状动脉疾病患者预后的独立预测因子。在无阻塞性冠状动脉疾病的男女性患者中,血浆 suPAR 水平不仅是 CMD 的独立预测指标,还可与高敏肌钙蛋白 I(high sensitivity cardiac troponin I, hs-TnI)共同预测主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)<sup>[26]</sup>。CMD 患者的冠状动脉超氧化物歧化酶和纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)生成率显著高于正常人群。关于局部血管炎症细胞因子、免疫失调与纤维蛋白溶解通路受损在 CMD 发病机制中的关联性研究仍需深入探索,这为潜在的治疗方案提供了重要依据。

### 1.3 功能改变与环境的交互:CMD 症状的诱发机制

CMD 功能异常主要体现在冠状动脉血流调节能力受损,且与环境因素存在显著交互作用。

在健康人群中,冠状动脉血流在静息状态下能够保持恒定;而在运动或负荷状态下,冠状动脉阻力降低,灌注压升高,使 CBF 增加,微血管舒张可使 CBF 增加 4~6 倍以满足心肌代谢需求;在 CMD 患者中,CBF 的增加能力减弱,患者可因心肌供需不匹配出现心肌缺血症状,严重者可导致心脏收缩与舒张功能下降<sup>[27]</sup>。

CMD 功能异常的核心表现及机制主要体现在以下几方面:(1) 血管扩张功能受损。该病与传统危险因素相关的内皮依赖性舒张机制(如 NO 生成减少)或非内皮依赖性舒张机制障碍有关,致使负荷状态下血管无法有效扩张<sup>[28]</sup>。(2) 微血管痉挛。血管收缩因子(如 ET-1)过度释放,或平滑肌细胞对缩血管刺激敏感性增加,均可引发微血管痉挛,使 CBF 明显减少,最终导致心肌缺血。(3) 环境因素的叠加作用。最新研究表明,空气污染(PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>)可诱发冠状动脉血管舒缩功能障碍,其机制与大气颗粒物激活肺部炎症因子,经血液循环干扰微血管功能密切相关<sup>[29]</sup>。大量研究证实,长期暴露于空气污染物可通过多重途径诱导机体形成慢性血管炎状态。该作用既可通过间接途径实现:污染物诱发肺部炎症,促使生物活性中间产物过量合成与释放,或刺激传入神经环路,导致自主神经功能紊乱;同时也存在直接损伤途径,即 PM 细颗粒可穿透肺

泡-毛细血管屏障进入体循环,直接作用于血管系统。这种影响可能以间接方式产生,即通过诱发肺部炎症,致使生物活性中间产物过度生成并溢出,或者通过刺激传入神经回路,引发自主神经失衡;也可能直接作用于血管系统,让PM颗粒中的微小颗粒穿透肺泡毛细血管屏障,进而进入血液循环。这种持续的炎症激活可能通过引发内皮功能障碍、冠状动脉粥样硬化等方式对心血管系统造成损伤。此外,在一项大型人群研究中指出,长期暴露于PM<sub>2.5</sub>(即使浓度较低)也会导致持续性内皮功能障碍<sup>[29]</sup>。研究表明,长期接触PM<sub>2.5</sub>会加剧局部和全身的炎症反应,而既往研究也证实了全身性炎症与冠状动脉血管舒缩功能受损之间直接关联。

#### 1.4 神经内分泌异常:CMD的重要调控因素

冠状动脉微循环可受人体内自主神经支配,通过刺激血管内皮释放舒血管物质如NO来调节微血管张力<sup>[30]</sup>。目前迷走神经调节冠状动脉血流的生理作用尚不明确,但交感神经的异常激活在CMD中意义显著。

在静息状态下,交感神经对冠状动脉血管收缩的调控作用可忽略不计。在诸如应激或压力等某些外部因素的作用下,交感神经持续处于应激状态,去甲肾上腺素通过作用于 $\beta$ 肾上腺素能受体,促使冠状动脉扩张。然而,当血管内皮功能出现障碍时,去甲肾上腺素转而与微血管内皮细胞上的 $\alpha_1$ 肾上腺素能受体相结合,释放前列腺素引发微血管收缩,致使CBF减少,最终造成心肌缺血<sup>[31]</sup>。

#### 1.5 其他协同因素

除上述核心机制外,多种因素通过影响内皮功能、NO代谢等通路参与CMD的发生。(1)雌激素不足、幽门螺杆菌感染以及胰岛素抵抗。既往研究<sup>[2,32-33]</sup>表明,上述因素均参与CMD的发生发展,其作用机制可能为加重内皮功能障碍、促进炎症反应。其中,幽门螺杆菌感染与CMD密切相关<sup>[34]</sup>。该菌为微需氧螺旋状革兰氏阴性菌,主要定植于人类及其他灵长类动物的胃黏膜,可引发功能性缺血性心脏病等肠外表现<sup>[35]</sup>。近期研究亦证实其与CMD相关。幽门螺杆菌不同菌株间存在影响毒力的遗传差异,携带细胞毒素相关基因A的菌株会加重体内炎症反应。这类高毒力菌株可能通过持续释放具有血管活性的细胞因子,产生系统性消化道外效应,进而诱发心脏微血管功能障碍<sup>[36]</sup>。此外,绝经期女性常伴有CMD。目前尚不明确雌激素缺乏是直接导致CMD相关内皮功能障碍的原因,还是仅为原有内皮功能异常的伴随危险因素。雌激素

可通过舒张血管平滑肌发挥扩张血管的作用。既往研究表明,雌激素可能通过抗氧化作用减少超氧阴离子等活性氧生成,抑制NO的降解,改善血管舒张功能储备,发挥抗缺血损伤效用。在CMD患者中,这一效应可降低胸痛发作频率,缓解运动诱发的心绞痛和ST段压低表现<sup>[37]</sup>。值得注意的是,雌激素的心血管保护作用存在明显性别差异,男性并未在内皮功能及冠状血流改善方面获得同等获益<sup>[38]</sup>。(2)多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)。该疾病同样与代谢综合征风险升高、内皮功能障碍及颈动脉早发性动脉粥样硬化相关<sup>[39]</sup>。PCOS患者存在精氨酸代谢异常,同时伴有诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)/eNOS转录与表达下降,同时过氧化氢水平降低、不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine,ADMA)生成增加,上述异常共同导致血浆NO水平下降,进而加剧微血管功能障碍<sup>[40]</sup>。

## 2 CMD的临床表现和诊断困境

### 2.1 临床表现

CMD的临床表现复杂且缺乏特异性,给早期识别和精准诊断带来显著挑战。从症状来看,约2/3的患者以典型劳力性心绞痛为主要表现,但绝经后女性更易出现非典型症状(如静息状态下的胸部不适、运动后呼吸困难等),这类症状常因与传统冠心病特征不符而被临床忽视<sup>[41]</sup>。更需警惕的是,部分患者首次发病即表现为急性冠脉综合征,但其冠状动脉造影未发现明显狭窄病变,仅通过心电图ST-T改变或心肌损伤标志物升高提示心肌缺血<sup>[42]</sup>,这种“影像-临床分离”的矛盾现象,显著增加了误诊和漏诊的风险。

值得注意的是,部分CMD患者对疼痛较为敏感,相较于非CMD患者,他们更易出现心绞痛症状。这一现象或许与中枢敏化机制有关——长期心肌缺血会使脊髓背角神经元的兴奋性提升,降低对疼痛信号的感知阈值,从而放大疼痛感受<sup>[43]</sup>。这一特征不仅有助于临床医生评估病情的严重程度,还为CMD的治疗提供了新的潜在靶点。

### 2.2 诊断困境

诊断标准的争议与技术限制进一步加剧了CMD的诊断困境。目前,国际冠状动脉血管运动障碍研究组将 $CFR \leq 2.5$ (部分研究采用 $\leq 2.0$ )作为CMD的核心诊断指标<sup>[44]</sup>,但该指标在临床实践中仍存在诸多局限。无创检测技术[如药物负荷经胸

多普勒超声心动图(transsthoracic doppler echocardiography, TTDE)、心脏磁共振灌注成像]的结果准确性高度依赖操作者的经验,不同中心的检测一致性较差;而有创检查(如冠状动脉微血管阻力指数测定)虽能更精准反映微循环功能,却因侵入性操作和设备依赖性,难以在基层医疗机构普及<sup>[45]</sup>。此外,现有诊断体系未充分纳入特殊人群的生理差异。例如,女性激素水平波动对微血管功能的影响、PCOS 患者因精氨酸代谢异常和 NO 合成减少导致的独特表型等<sup>[39-40]</sup>,可能导致对女性及代谢异常人群的诊断偏差,影响治疗策略的针对性。

需要特别说明的是,CMD 患者的 CFR 降低呈现斑片状分布,表现为正常心肌中夹杂小范围缺血组织或弥漫性累及整个心室,这与阻塞性冠心病的节段性缺血模式显著不同,可作为临床鉴别诊断的重要线索<sup>[46]</sup>。

### 3 治疗

截至目前,临床上针对 CMD 患者通常采用个体化的治疗策略,然而其核心目标治疗——改善心绞痛症状、避免不良心血管事件发生的达成,仍面临诸多挑战。当下,治疗手段主要包括非药物治疗(如优化传统冠心病的诱发因素、改变患者生活方式等)和常规药物治疗,但这两类方法在临床应用中均显现出明显的局限性,迫切需要取得突破。

#### 3.1 非药物治疗的核心问题与解决方向

CMD 的危险因素与传统冠心病的诱发因素相互重叠、交叉。因此对于糖尿病、高血压、高脂血症、高尿酸血症等基础疾病的管理至关重要<sup>[47]</sup>。此外,改变生活方式,包括体育锻炼、戒烟和减重,有助于改善 CMD 的心肌缺血症状及预后,提高患者心肺运动耐量和冠状动脉血流储备功能。然而,有研究显示,目前临床上抗心绞痛的治疗方案只对 50% 的 CMD 患者有效,提示非药物手段的普适性不足。具体问题包括:(1)运动康复作为重要干预手段,其个体化方案(强度、时长)尚未标准化<sup>[48]</sup>,难以根据患者年龄、病情严重程度等精准制定方案,影响疗效稳定性。(2)中医辅助治疗(如针灸、中药穴位贴敷等)虽被证实有效<sup>[49]</sup>,但作用机制研究不足,缺乏现代药理学层面的分子机制验证,难以融入循证医学体系。(3)冠状动脉窦减压等新型非药物手段的临床数据有限,其长期疗效与适用人群尚不明确,需更多研究验证。

因此,目前 CMD 非药物治疗需要解决的核心方

向为:构建运动康复的个体化标准体系;深入开展中医辅助治疗的机制研究,运用现代科学技术剖析其作用原理;拓展新型非药物手段的临床研究,明确其适用范围。

#### 3.2 药物治疗的突出问题与突破方向

药物治疗是当前治疗 CMD 的主要措施。但现有药物存在疗效局限、适用范围窄、安全性争议等问题。

##### 3.2.1 部分传统药物对 CMD 无效甚至有害

(1)硝酸酯类药物由于微血管缺乏能将硝酸酯类药物转化为 NO 的巯基,故而无法扩张微血管,并且可能诱发窃血效应,使心绞痛加剧<sup>[50]</sup>。此类药物对 CMD 患者并无明显益处,但临床上仍存在盲目使用的情况,因此需明确其禁用或慎用指征。(2)钙通道阻滞剂虽然对冠状动脉痉挛有治疗效果,但鉴于微血管缺乏 L 型电压门控钙通道,该类药物对 CMD 患者的血流储备并无显著改善<sup>[51]</sup>。因此,临床需警惕其在 CMD 治疗中的不合理应用。

##### 3.2.2 推荐药物存在疗效局限 (1)尼可地尔

作为共识推荐的首选药物<sup>[52]</sup>,虽可同时扩张心外膜血管和微循环,然而对于严重纤维化患者,其疗效有限,无法涵盖所有 CMD 人群,因此需研发针对纤维化亚型的增效药物。(2)雷诺嗪虽能降低心绞痛发作频率,但研究表明,其改善 CMD 患者症状和心肌灌注储备的效果并不理想<sup>[53]</sup>,需重新评估其临床价值。

##### 3.2.3 新型药物证据不足 (1)钠-葡萄糖协同

转运蛋白 2 抑制剂等可通过减轻氧化应激来改善内皮功能<sup>[54]</sup>,然而临床数据依旧匮乏,其适宜剂量、长期安全性以及对不同 CMD 亚型的治疗效果仍不明确。(2)伊伐布雷定提升 CFR 的作用存在争议<sup>[55]</sup>,需要更大样本的研究来验证其有效性。

##### 3.2.4 中药治疗缺乏机制支撑 中医学理论认为,

CMD 与血瘀内结、郁滞阻络的病机认识契合。中医学界普遍认为,该病核心病机以气滞、痰阻、血瘀为主,且贯穿疾病始终,故临床多以活血化瘀为核心治则,临床疗效显著<sup>[56]</sup>,亦可一定程度上佐证上述理论。临床上将常用的中药治疗按照剂型进行分类,具体如下:(1)汤药。多项研究已证实,汤药对 CMD 患者的治疗效果十分显著。有研究显示,在传统西药治疗的基础上加味枳实薤白桂枝汤可显著缓解 CMD 患者心绞痛症状,改善中医证候积分<sup>[57]</sup>。(2)中药注射液。例如丹红注射液、川芎注射液。研究发现,在传统抗心绞痛治疗基础上加用丹红注射液治疗可减少 CMD 患者心绞痛的发作频

率,同时显著降低炎症因子(如高敏 C 反应蛋白)水平<sup>[58]</sup>。(3)中成药口服制剂。常见的有麝香保心丸、心可舒片、冠脉丹参滴丸、通心络胶囊等。麝香保心丸在临床上常用于治疗气血瘀滞所致的胸痹,对 CMD 具有一定的治疗作用<sup>[59]</sup>。该药主要由麝香、人参、牛黄、冰片等 7 味中药组成。多项研究表明,麝香保心丸可改善 CMD 患者内皮功能障碍,抑制炎症介质释放和血管壁炎症反应,达到活血通络、理气止痛的功效。同时还具有稳定斑块、促进毛细血管及侧支血管再生、抑制血管平滑肌细胞异常增殖的作用<sup>[60]</sup>。

然而,目前中药治疗 CMD 仍存在显著短板:高质量临床研究(如多中心、大样本、随机对照试验)较为匮乏,多数证据源于小样本观察性研究,结论的可靠性与推广性受到限制;作用机制大多停留在“活血化瘀”等传统理论的宏观阐述,缺乏对分子靶点(如炎症通路、内皮功能调控蛋白)的深入剖析。尽管有研究尝试借助网络药理学、分子对接等现代技术预测潜在作用靶点<sup>[57]</sup>,但尚未经过体外细胞实验或体内动物模型验证,难以达成精准应用。因此,未来需要强化中药治疗 CMD 的高质量临床研究,并结合现代药理学技术明确其作用机制,推动中西医结合治疗的规范化。

#### 4 小 结

综上所述,CMD 的发病机制涉及解剖结构异常、分子调控紊乱、功能-环境交互及神经内分泌失衡等多层级交互作用,诊断面临临床表现非特异性、检测技术局限及特殊人群覆盖不足等困境,治疗则存在非药物方案标准化缺失、药物疗效局限与证据不足等诸多挑战。尽管近年来冠状动脉微循环评估技术不断完善,对其发病机制的认知逐步深化,CMD 的诊断率已显著提升,但临床仍缺乏统一、全面的诊疗策略。

未来,亟须通过多学科协作推动三方面突破:一是深入解析临床表型与发病机制的关联,挖掘如疼痛敏感性差异、PCOS 患者 NO 代谢异常等独特表型的分子机制,识别新治疗靶点;二是开展大规模临床与基础试验,优化现有诊断技术(如提升无创检测的一致性、推动有创技术的基层普及),并制定纳入特殊人群的个体化诊断标准;三是针对治疗短板(如运动康复方案标准化、中药机制验证、新型药物研发),通过转化医学研究推动精准治疗,最终实现 CMD 患者临床症状改善与长期预后提升的核心

目标。

#### [参考文献]

- [1] SHI H, XIA Y, CHENG Y, et al. Global burden of ischemic heart disease from 2022 to 2050: projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2025, 11(4): 355-366.
- [2] PARLATI A L M, NARDI E, SUCATO V, et al. ANOCA, INOCA, MINOCA: the new frontier of coronary syndromes[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2025, 12(2): 64.
- [3] VRINTS C, ANDREOTTI F, KOSKINAS K C, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36): 3415-3537.
- [4] KUNADIAN V, CHIEFFO A, CAMICI P G, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3504-3520.
- [5] JENSEN S M, PRESCOTT E I B, ABDULLA J. The prognostic value of coronary flow reserve in patients with non-obstructive coronary artery disease and microvascular dysfunction: a systematic review and Meta-analysis with focus on imaging modality and sex difference [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(12): 2545-2556.
- [6] TAQUETI V R, DI CARLI M F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21): 2625-2641.
- [7] DURANTE A, MAZZAPICCHI A, BAIARDO REDAELLI M. Systemic and cardiac microvascular dysfunction in hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13294.
- [8] NORDBERG BACKELIN C, SVEDLUND S, BOLLANO E, et al. Prevalence and importance of coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure and reduced or mildly reduced ejection fraction[J]. *Open Heart*, 2025, 12(2): e003509.
- [9] LI K, LIU S, WANG J, et al. Analysis of metabolic risk factors for microcirculation disorders post-percutaneous coronary intervention and predictive model construction: a study on patients with unstable angina[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2025, 26(1): 25739.
- [10] ALDIWANI H, ZAYA M, SUPPOGU N, et al. Angina hospitalization rates in women with signs and symptoms of ischemia but no obstructive coronary artery disease: a report from the WISE (women's ischemia syndrome evaluation) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e013168.
- [11] POMPEI G, GANZORIG N, KOTANIDIS C P, et al. Novel diagnostic approaches and management of coronary microvascular dysfunction[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2024, 19: 100712.
- [12] VANCHERI F, LONGO G, VANCHERI S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2880.
- [13] DEL BUONO M G, MONTONE R A, CAMILLI M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13): 1352-1371.
- [14] BOERHOUT C K M, DE WAARD G A, LEE J M, et al. Prognos-

- tic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(9): 719-728.
- [15] ZHANG Z, LI X, HE J, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in coronary microcirculation dysfunction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 56(3): 388-397.
- [16] MASI S, RIZZONI D, TADDEI S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26): 2590-2604.
- [17] BOND R M, IVY K, CRUMBS T, et al. Coronary microvascular dysfunction and its role in heart failure with preserved ejection fraction for future prevention and treatment[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2025, 22: 100983.
- [18] WANG Y, WANG B, LING H, et al. Navigating the landscape of coronary microvascular research: trends, triumphs, and challenges ahead[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(8): 288.
- [19] RAGGI P, GENEST J, GILES J T, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 98-108.
- [20] MOSCA L, BENJAMIN E J, BERRA K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(12): 1404-1423.
- [21] FACCINI A, KASKI J C, CAMICI P G. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23): 1799-1806.
- [22] RECIO-MAYORAL A, RIMOLDI O E, CAMICI P G, et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 660-667.
- [23] WEBER B N, STEVENS E, BARRETT L, et al. Coronary microvascular dysfunction in systemic lupus erythematosus [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(13): e018555.
- [24] CHUNG C P, AVALOS I, RAGGI P, et al. Atherosclerosis and inflammation; insights from rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(8): 1228-1233.
- [25] ALBADRI A, LAI K, WEI J, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease; a report from the NHLBI-sponsored Women's ischemia syndrome evaluation (WISE) [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177684.
- [26] AL-BADRI A, TAHHAN A S, SABBAK N, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and high-sensitivity troponin levels predict outcomes in nonobstructive coronary artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e015515.
- [27] 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.
- [28] KASKI J C, CREA F, GERSH B J, et al. Reappraisal of ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1463-1480.
- [29] CAMILLI M, RUSSO M, RINALDI R, et al. Air pollution and coronary vasomotor disorders in patients with myocardial ischemia and unobstructed coronary arteries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(19): 1818-1828.
- [30] ROY R, ALDIWANI H, DAROUIAN N, et al. Ambulatory and silent myocardial ischemia in women with coronary microvascular dysfunction: results from the cardiac autonomic nervous system study (CANS) [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 316: 1-6.
- [31] LYON A R, CITRO R, SCHNEIDER B, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(7): 902-921.
- [32] TRITTO I, ZUCHI C, AMBROSIO G. Microvascular angina in different clinical conditions; diabetes and the metabolic syndrome [M] // KASKI J C, ESLICK G D, MERZ C N B. *Chest pain with normal coronary arteries*. London: Springer, 2013: 137-148.
- [33] RAMIREZ A Y, DOMAN E R, SANCHEZ K, et al. Impact of insulin resistance and microvascular ischemia on myocardial energy metabolism and cardiovascular function; pathophysiology and therapeutic approaches [J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2025, 14(2): e00332.
- [34] RASMI Y, ZEYNALZADEH J, SHIRPOOR A, et al. Lipid profile in cardiac syndrome X: association with *Helicobacter pylori* [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(7): BC07-BC09.
- [35] IZADI M, FAZEL M, SHARUBANDI S H, et al. *Helicobacter* species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(4): 307-311.
- [36] NOCENTE R, GENTILONI N, CREMONINI F, et al. Resolution of syndrome X after eradication of virulent CagA-positive *Helicobacter pylori* [J]. *South Med J*, 2000, 93(10): 1022-1023.
- [37] ALBERTSSON P A, EMANUELSSON H, MILSOM I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X [J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54(1): 13-20.
- [38] COLLINS P, ROSANO G M, SARREL P M, et al. 17 beta-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 1995, 92(1): 24-30.
- [39] TALBOTT E O, GUZICK D S, SUTTON-TYRRELL K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(11): 2414-2421.
- [40] KRISHNA M B, JOSEPH A, THOMAS P L, et al. Impaired arginine metabolism coupled to a defective redox conduit contributes to low plasma nitric oxide in polycystic ovary syndrome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1880-1892.
- [41] REYNOLDS H R, PICARD M H, SPERTUS J A, et al. Natural history of patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease: the CIAO-ISCHEMIA study [J]. *Circulation*, 2021, 144(13): 1008-1023.
- [42] PASUPATHY S, LINDAHL B, LITWIN P, et al. Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a comprehensive systematic review and Meta-analysis from the MINOCA global collaboration [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2021, 14(11): e007880.
- [43] NADERI S. Microvascular coronary dysfunction-an overview [J].

- Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(2): 7.
- [44] 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.
- [45] DEMIR O M, BOERHOUT C K M, DE WAARD G A, et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(10): 1060-1070.
- [46] CREA F, MONTONE R A. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction[J]. Vascul Pharmacol, 2023, 153: 107239.
- [47] HOTTA K, CHEN B, BEHNKE B J, et al. Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores coronary microvascular function[J]. J Physiol, 2017, 595(12): 3703-3719.
- [48] 刘磊, 姚道阔, 陈晖. 冠状动脉微循环障碍发病机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(1): 126-128.  
LIU L, YAO D K, CHEN H. Research progress on pathogenesis of coronary artery microcirculation disturbance [J]. Chin J Evid-Bases Cardiovasc Med, 2020, 12(1): 126-128.
- [49] 孙江顺. 微波配合中药穴位外敷治疗气滞血瘀型X综合征临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(9): 146-148.  
SUN J S. Clinical observation of microwave combined with Chinese herbal acupoint external application for the treatment of Qi stagnation and blood stasis type X syndrome[J]. J New Chin Med, 2014, 46(9): 146-148.
- [50] RUSSO G, DI FRANCO A, LAMENDOLA P, et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(3): 229-234.
- [51] 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.
- [52] 及跃, 于晓雪, 王效增, 等. 尼可地尔治疗冠状动脉微血管病变性心绞痛的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2): 112-115.  
JI Y, YU X X, WANG X Z, et al. Clinical efficacy analysis of nicorandil in the treatment of angina pectoris caused by coronary microvascular disease [J]. Chin Pract Med, 2020, 15(2): 112-115.
- [53] VILLANO A, DI FRANCO A, NERLA R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris [J]. Am J Cardiol, 2013, 112(1): 8-13.
- [54] PULAKAZHI VENU V K, EL-DALY M, SAIFEDDINE M, et al. Minimizing hyperglycemia-induced vascular endothelial dysfunction by inhibiting endothelial sodium-glucose cotransporter 2 and attenuating oxidative stress: implications for treating individuals with type 2 diabetes[J]. Can J Diabetes, 2019, 43(7): 510-514.
- [55] BAIREY MERZ C N, PEPINE C J, SHIMOKAWA H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(4): 856-870.
- [56] 杜海波, 邓悦, 牟宗毅. 冠状动脉微血管病变与络病相关的理论探讨[J]. 环球中医药, 2016, 9(6): 705-706.  
DU H B, DENG Y, MU Z Y. Theoretical exploration of the correlation between coronary microvascular disease and collateral disease [J]. Glob Tradit Chin Med, 2016, 9(6): 705-706.
- [57] ZHANG Z, GAO J, WANG J, et al. Mechanism of Zhishi Xiebai Guizhi decoction to treat atherosclerosis: insights into experiments, network pharmacology and molecular docking[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118466.
- [58] YU Q, XU X, WANG S, et al. Effect of proprietary Chinese medicine on coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: a systematic review and Meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 9242752.
- [59] HE Z, LI N, ZHANG W, et al. Efficacy and safety of Shexiang Baoxin pill in patients with angina and non-obstructive coronary arteries: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV clinical trial[J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156556.
- [60] SHI H, ZHOU J, MA C, et al. Shexiang Baoxin pill ( MUSKARDIA) reduces major adverse cardiovascular events in women with stable coronary artery disease: a subgroup analysis of a phase IV randomized clinical trial [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1002400.

(此文编辑 许雪梅)