

# 冠状动脉微血管内皮功能紊乱的药物治疗进展

张梦奇<sup>1</sup>, 薛晋荣<sup>1</sup>, 巩杨超<sup>1</sup>, 姜馨<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月1日; 录用日期: 2022年8月22日; 发布日期: 2022年9月5日

## 摘要

冠状动脉微血管疾病(CMVD)在心绞痛发生中的作用近年来受到了越来越多的关注, 研究表明CMVD也是心血管不良事件的高危因素。然而, CMVD病因复杂、症状不典型、诊断困难, CMVD患者常常不能被及时诊断及妥善治疗。目前已知冠状动脉微血管内皮细胞(CMEC)功能异常是CMVD重要发病机制之一, 能够改善冠状动脉微血管内皮功能紊乱的药物可能通过干预CMVD发病机制, 为CMVD患者的治疗带来希望。本文对CMEC功能有改善的药物及其作用机制进行综述, 为CMVD患者药物治疗提供理论及实践依据。

## 关键词

冠脉微血管, 内皮细胞, 他汀类药物, 降压药物, 降糖药物

# Progress in Drug Therapy of Coronary Microvascular Endothelial Dysfunction

Mengqi Zhang<sup>1</sup>, Jinrong Xue<sup>1</sup>, Yangchao Gong<sup>1</sup>, Xin Jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2022; published: Sep. 5<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The role of coronary microvascular disease (CMVD) in the occurrence of angina pectoris has attracted more and more attention in recent years. Studies have shown that CMVD is also a risk fac-

\*通讯作者。

tor for major adverse cardiovascular events. However, the etiology of CMVD is complex, the symptoms are atypical, and the diagnosis is difficult. Patients with CMVD are often not timely diagnosed and properly treated. At present, it is known that the dysfunction of coronary microvascular endothelial cells (CMEC) is one of the important pathogenesis of CMVD. Drugs that can improve the dysfunction of coronary microvascular endothelial cells may interfere with the pathogenesis of CMVD and bring hope for the treatment of CMVD patients. In this paper, the drugs with improved CMEC function and their mechanisms were reviewed to provide theoretical and practical basis for drug treatment of CMVD patients.

## Keywords

Coronary Microvasculature, Endothelial Cell, Statins, Antihypertensive Drugs, Hypoglycemic Drugs

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来, 冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)在心绞痛发生中的作用越来越受到临床医师的关注。CMVD 是直径小于 500  $\mu\text{m}$  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。此病最早被命名为“X 综合征”, 后被称为微血管心绞痛。2013 年欧洲心脏病学会发布指南, 正式将此病命名为冠状动脉微血管功能异常, 2017 年发布的中国专家共识认为微血管功能异常一词未能涵盖本病的微血管结构异常, 因此建议命名为冠状动脉微血管疾病[1]。

冠状动脉微血管内皮细胞(cardiac microvascular endothelial cells, CMEC)作为冠脉微血管重要的结构, 其数量约占心脏总细胞数的 1/3 [2], 在维持冠脉微血管正常功能中发挥重要作用。在 CMVD 发生发展过程中, CMEC 的损伤是核心环节之一, CMEC 的应激、代谢异常、炎症等功能紊乱与 CMVD 具有因果关系[3]。因此, CMEC 功能异常是 CMVD 重要发病机制之一。

关于冠脉内皮功能的评价手段目前主要分为侵入性和非侵入性检测两大类[4]。侵入性手段主要是基于导管的方法测量内皮功能: 一种是通过在冠脉血管中注入不同浓度的乙酰胆碱, 用定量血管造影测量结合多普勒导丝来实现的, 其被认为是评估内皮功能的“金标准”; 另一种则是常用的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR), 即充血与基础平均峰值流速的比值, 充血通常通过冠状动脉内的腺苷实现, 而腺苷扩张微血管部分依赖于内皮细胞。非侵入性检测则包括: 血流介导的血管扩张功能(Flow-mediated dilation, FMD)、高频超声、外周动脉压平眼压计、数字脉冲幅度眼压计、L-精氨酸测试和测量内皮功能障碍的循环生物标记物等。其中 FMD 是指血管通过舒张导致血流增加或表现为更加精确的切变应激。目前, 通常以肱动脉直径变化的百分比表示结果, 肱动脉 FMD 测量可以反映冠脉内皮功能。内皮功能障碍的循环生物标记物则包括炎症细胞因子、一氧化氮(nitric oxide, NO)、P-选择素、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 及活性氧(reactive oxygen species, ROS)相关的标记物等。

目前国内外指南或专家共识均推荐了不少用于 CMVD 治疗的药物。由于 CMEC 功能紊乱的机制错综复杂, 且许多机制尚不清楚, 因此, 大多数药物仅限于改善患者的心绞痛症状。近年来的研究发现, 部分降脂、降压及降糖等药物对 CMEC 功能紊乱有一定治疗作用, 本文对 CMEC 功能有改善的药物及其作用机制进行综述, 为 CMVD 患者药物治疗提供理论及实践依据。

## 2. 传统的他汀类降脂药物

### 2.1. 第一代他汀类药物

先前, Ni 等[5]研究表明辛伐他汀可通过抑制 RhoA/ROCK-NF- $\kappa$ B 依赖性信号通路抑制高糖诱导的大鼠 CMEC 中纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的产生来改善 CMEC 的功能, 而作为第三代他汀的阿托伐他汀也具有类似作用。Qiao 等[6]研究显示辛伐他汀通过依次激活 PI3K/Akt/mTOR/p70 S6K 和 mTOR/FoxO3a 信号通路显著改善了雷帕霉素诱导的大鼠 CMEC 的增殖、迁移和 NO 分泌, 抑制了 CMEC 的凋亡和 ROS 产生, 从而发挥改善 CMEC 功能的作用。近年来, Emma 等[7]又发现辛伐他汀可介导内皮细胞 ERK5 的活化, 从而调节内皮的紧密连接形成和通透性, 以保护人 CMEC 免受阿霉素的损伤。有趣的是, Hu 等[8]研究表明在病理生理条件下普伐他汀对人 CMEC 的功能具有双相影响, 即低浓度普伐他汀能够减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的血管内皮氧化应激和损伤, 而高浓度则通过抑制异戊二烯化抑制血管内皮功能。而以往的经典临床研究[9]则证实普伐他汀对患有 X 综合征的正常血脂患者 FMD 产生有益作用, 而这种有益作用的机制可能是内皮功能改善的结果。

### 2.2. 第二、三代他汀类药物

之后, Amela 等[10]研究显示 20 mg 的阿托伐他汀能显著改善冠脉造影正常心绞痛患者的 FMD, 结果也表明阿托伐他汀可能对冠脉内皮功能有积极的影响。Zhang 等[11]研究表明氟伐他汀和地尔硫卓联合治疗对 X 综合征患者的冠脉内皮功能产生获益, 同时, 该研究认为以上药物的益处可能与内皮细胞 NO 的升高和 ET-1 的减少有关[12]。近些年, Wang 等[13]人发现瑞舒伐他汀可通过上调 JAK2/STAT3 信号通路抑制人冠脉内皮细胞的凋亡。Yang 等[14]发现匹伐他汀可激活线粒体自噬, 通过动脉粥样硬化小鼠中钙依赖性 CAMK1-PINK1 途径保护内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)增殖。遗憾的是, 以上研究未直接证实部分他汀类药物对 CMEC 是否会有类似影响, 未来有待进一步探索。

综上所述, 他汀类药物在降脂治疗的同时, 对改善 CMEC 功能也有一定益处, 而这种有益的作用可能是由于他汀类药物的抗氧化特性可降低氧化应激、恢复 NO 生物活性以及减少 ET-1 等来发挥改善内皮功能的作用[15]。值得注意的是, 不同的他汀类药物之间存在一定的差异, 不能排除这些特性可能会对 CMEC 功能产生不同的影响。但基于以上研究, 他汀类药物或许可以作为 CMVD 辅助治疗的一种选择。

## 3. 不同的降压药物

### 3.1. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)

JD Schlaifer 等[16]一项小规模研究提示喹那普利不仅可以改善心外膜大冠脉的内皮功能, 而且在微血管水平也可能对改善 CMEC 功能有益处。Nickenig G 等[17]研究表明喹那普利(10 mg)的冠脉内急性给药改善了非阻塞性冠脉疾病患者大血管以及微血管的内皮功能, 而氯沙坦对 CMEC 也有一定改善作用。Shahin Y 等[18]一项荟萃分析结果显示 ACEI 改善了肱动脉 FMD, 表明 ACEI 对冠脉血管内皮的功能改善有一定益处。并且, ACEI 和 ARB 对肱动脉 FMD 的影响没有显著差异。近年来, William 等[19]发现雷米普利对冠脉微血管功能有积极作用, 但似乎并未改善 CMEC 功能。由上可知, 关于 ACEI 和 ARB 对 CMEC 的益处仍需未来进一步探索。

### 3.2. 钙通道阻滞剂(CCB)

CCB 改善冠脉血管内皮功能的作用是通过抑制钙通道以外的机制实现的。比如, Helena 等[20]研究表明氨氯地平通过诱导内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)磷酸化的变化来增强内皮 NO

的产生,从而改善血管内皮功能。Masahiro 等[21]研究证实贝尼地平比硝苯地平和氨氯地平更有效地抑制溶血磷脂酰胆碱诱导的内皮损伤。同时,贝尼地平可提高小鼠颈动脉内皮细胞 eNOS 的水平。此外,Toshio 等[22]研究表明硝苯地平可通过促进 ROS 减少和内皮 eNOS 活性增加来改善血管内皮功能,以预防高糖诱导的内皮细胞衰老。有意思的是,Li 等[23]研究表明地尔硫卓则可以在持续低氧条件下降低内皮组织的凋亡率,并通过调节 eNOS、ET-1、血管紧张素 II (Angiotensin-II, Ang II)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的浓度来改善血管内皮功能。然而,以上试验并未在 CMEC 中进行,CCB 是否对 CMCE 功能改善有明显获益,仍有待进一步验证。

### 3.3. 盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)

Rajesh 等[24]研究表明螺内酯可通过阻断 MR 受体改善 2 型糖尿病患者冠状动脉微血管功能。Hylton 等[25]研究显示螺内酯对 MR 受体阻断后减轻了糖尿病相关的脂肪和心脏炎症/纤维化,并改善了冠状动脉内皮功能。同时,该研究认为其潜在机制是减少血管炎症和改善内皮 NO 生物利用度。最近,Atsushi 等[26]的一项荟萃分析又显示 MRA 改善了动脉僵硬度和内皮功能障碍,而这种益处与血压无关。以上研究为 MRA 治疗肥胖/糖尿病相关的 CMEC 功能障碍提供了一些客观证据,但具体作用机制仍有待进一步探索。

### 3.4. $\beta$ 受体阻滞剂

Huang 等[27]研究表明卡维地洛和美托洛尔均显著降低高血压左室肥厚患者的血压和心率。这些影响似乎归因于卡维地洛和美托洛尔的  $\beta$  受体阻滞作用,这可以通过  $\beta$  受体阻滞剂的负性肌力和负传导来解释。然而,与美托洛尔相比,卡维地洛不仅可以提高高血压左心室肥大患者的 CFR,还可以改善冠脉内皮功能并调节 ET-1 和 NO 水平。最近,Pearson JTD 等[28]研究显示卡维地洛和美托洛尔均可改善大鼠高盐饮食和胰岛素抵抗引起的交感-肾上腺系统过度激活所致的 CMEC 功能障碍及冠脉微循环中 NO 的敏感性。

综上所述,一些降压药可能在改善 CMEC 功能方面也发挥着重要的作用,其作用机制主要包括改善内皮 eNOS 活性、清除 ROS,以及减少 ET-1 的产生等。以上研究结果虽不足以支持部分降压药物用于临床改善 CMEC 功能,但至少可以在降压的同时为 CMVD 未来的治疗提供一种新思路。

## 4. 各种降糖药物

### 4.1. 双胍类药物

作为治疗 2 型糖尿病一线药物的二甲双胍,有研究证据显示其可能有血管保护作用。Bradley 等[29]在培养的牛主动脉内皮细胞中进行的试验结果显示,二甲双胍可能通过增加 AMPK 依赖性、hsp90 介导的 eNOS 激活来改善糖尿病患者的血管内皮功能。无独有偶,Hu 等[30]研究表明二甲双胍可通过 AMPK/mTOR 信号通路减轻缺氧诱导的人 CMEC 损伤并抑制内皮间充质转化。

### 4.2. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂

Wang 等[31]研究结果显示 GLP-1 可通过抑制 Rho/ROCK 通路的激活来阻止高糖诱导的糖尿病大鼠 CMEC 氧化应激损伤。Zhang 等[32]研究又表明利拉鲁肽可通过激活 GLP-1R/PI3K/Akt/survivin 途径抑制 SR-Ca<sup>2+</sup>-XO-ROS 轴来保护 CMEC 免受缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)的损伤。近年来,Cheng 等[33]研究发现 GLP-1 类似物 exendin-4 可降低内质网应激并增强蛋白质折叠以改善同型半胱氨酸诱导的血管内皮功能障碍。



### 4.3. 二肽基肽酶(DPP)-IV 抑制剂

Fan 等[34]研究表明西格列汀可以通过减轻氧化应激、改善线粒体功能障碍和抑制炎症来保护 CMEC 免受 H/R 诱导的损伤来改善大鼠的 CMEC 功能。Fan 等[35]又通过类似的试验证实了维格列汀可以通过抑制 p38/NF- $\kappa$ B 信号传导来保护 CMEC 免受 H/R 损伤,从而发挥改善内皮功能的作用。有趣的是,Zhang 等[36]研究也证明特力列汀对大鼠 CMEC 中 H/R 诱导的内皮功能紊乱也有保护作用。

### 4.4. 钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂

Zhou 等[37]研究表明恩格列净可能以 AMPK 依赖的方式通过抑制糖尿病诱导的线粒体损伤发挥其有益作用。而线粒体分裂抑制是通过抑制线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的产生和随后的氧化应激来阻止 CMEC 衰老,从而保留 CMEC 的屏障功能。Damilola 等[38]的研究结果表明恩格列净可以通过提高小鼠的 L-精氨酸/ADMA (内皮功能的标志物)比率,即 NO 依赖性改善 CMEC 功能。最近,Chen 等[39]又发现通过 AMPK $\alpha$ 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy (线粒体自噬)通路来保持 CMEC 线粒体功能是恩格列净减轻心脏微血管缺血再灌注损伤的作用机制。而 Andrei 等[40]研究证实达格列净可显著改善糖尿病患者的 FMD,但其是否对 CMEC 功能紊乱也有类似作用,有待进一步证实。

综上所述,以上各种药物不仅在降糖方面发挥了重要作用,同时也通过类似的机制对 CMEC 产生一定获益。其机制主要是通过改善 eNOS 的活性,抑制 ROS 诱导的氧化应激以及诱导线粒体的自噬等来改善 CMEC 的功能。因此,以上降糖药物在糖尿病合并 CMVD 的治疗中,尤其是对急性心梗后缺血再灌注所致的冠脉微血管功能障碍具有广阔的治疗前景。

## 5. 其他的药物

### 5.1. 抗血小板药物

以往研究已经证实阿司匹林和替格瑞洛在心血管疾病的二级预防中非常有效。然而,最近的研究发现其可能在改善 CMEC 功能方面也产生获益。比如,Zhou 等[41]研究表明阿司匹林可通过抑制 ROS/TXNIP 信号通路激活 NLRP3 炎性体,而抑制细胞因子 HMGB1 的激活和释放,从而缓解小鼠 CMEC 的内皮间隙连接功能障碍。最近,Guan 等[42]一项荟萃分析结果显示抗血小板药物替格瑞洛也可能改善冠状动脉疾病患者的内皮功能障碍,因而表明其有可能对 CMEC 功能改善带来一定益处,但具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

### 5.2. ATP 敏感的钾离子通道开放剂

近年来,尼可地尔作为一种抗心绞痛药物,被证明对心血管系统具有多种有益作用,尤其是在预防内皮功能障碍方面。Hua 等[43]研究表明尼可地尔可通过激活 PI3K/Akt 信号通路诱导自噬来保护 CMEC 免受晚期糖基化终产物诱导的细胞毒性。Zhan 等[44]研究证实尼可地尔也可通过调节 PI3K/Akt/eNOS 通路逆转同型半胱氨酸诱导的冠状动脉微血管功能障碍,然而,该研究的不足之处是实验使用人冠脉血管内皮,没有用小鼠或者人的 CMEC 来研究尼可地尔的保护机制。近些年,Jiang 等[45]又发现尼可地尔可通过维持线粒体稳态来减轻冠脉内皮及心肌细胞的缺血、缺氧损伤。由此可见,尼可地尔在保护 CMEC 功能障碍方面具有很大潜力,未来可进一步探索。

### 5.3. 硝普钠、腺苷

最近,硝普钠、腺苷等药物被国内专家共识[46]推荐为 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)时微循环功能障碍防治的常用药物。其中,硝普钠通过

激活血管平滑肌中的鸟苷酸环化酶, 释放 NO, 以缓解微循环血管痉挛。Tereza 等[47]研究表明低浓度的硝普钠可以通过不依赖 NO 释放的机制使超氧自由基失活来恢复主动脉内皮功能障碍。腺苷是一种普遍存在的细胞外信号分子, 其主要通过内皮细胞和平滑肌细胞上的 A<sub>2A</sub> 型腺苷受体激活以及与其他腺苷受体的相互作用来介导冠状动脉微血管张力和反应性充血[48]。然而, 目前尚无关于硝普钠和腺苷对 CMEC 功能障碍有获益的直接证据, 有待未来进一步探索。

综上所述, 以上部分药物显示出对 CMEC 功能紊乱的有益作用, 这些研究的初步发现为制定 CMVD 的治疗策略提供了新的线索, 其机制及作用还需要未来进一步研究证实。

## 6. 总结与展望

关于 CMVD 的治疗是目前心血管领域研究的热点, 虽然近些年已有研究显示, 有保护 CMEC 功能作用的药物可能有一定治疗 CMVD 的作用, 但迄今为止, CMVD 治疗仍没有被推荐的、确定有效的药物治疗方案。研究发现, 各种改善 CMEC 功能的药物作用机制虽复杂多样, 但总体来说这些药物主要是通过纠正 NOS 信号通路失调、减少线粒体 ROS 积累、抑制炎症以及诱导内皮细胞自噬等机制来改善 CMEC 功能紊乱。但是值得注意的是, 以上多数研究结果主要基于啮齿动物模型和体外实验, 是否可以类推至人的 CMEC, 有待未来进一步研究, 因此, 在评估上述药物对 CMEC 的影响时必须谨慎。同时, CMVD 病因复杂, 涉及多种细胞及组织, 除 CMEC 外, 比如: 血管平滑肌细胞、心肌细胞、免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)均参与了 CMVD 的发生发展, 但其之间的相互作用错综复杂, 部分药物也可能对其产生不同的影响, 需要未来进一步探索。

目前已建立通过正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)心肌灌注成像联合 CFR (<2.0)的方法来诊断 CMVD, 但有费用昂贵、可重复性差等局限性。关于 CMEC 功能评价的指标, 目前仍以基于导管的有创检测方法等为主要手段, 但其不利于大规模临床筛查, 因为它具有侵入性, 风险相对较高, 需要熟练的技术人员。而用 FMD 评价 CMEC 功能则需要未来进一步的研究来更好地解释大导管(包括冠状动脉)水平的内皮功能与冠状动脉微循环之间的关系, 以及对其改善的药理作用。

不久前, 研究发现通心络等许多中成药对 CMEC 功能紊乱也能带来一定获益, 值得我们进一步探索。我们坚信随着对 CMVD 具体发病机制进一步深入认识, 一定会有更多治疗药物出现。在未来的探索中, 不仅需要药物基础研究的证据, 更需要 CMVD 预后相关性的临床研究, 以寻找更加有效, 且对患者长期预后更能获益的药物。

## 参考文献

- [1] 张运, 陈韵岱, 傅向华, 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.
- [2] Chen, G., Xu, C., Gillette, T.G., et al. (2020) Cardiomyocyte-Derived Small Extracellular Vesicles Can Signal eNOS Activation in Cardiac Microvascular Endothelial Cells to Protect against Ischemia/Reperfusion Injury. *Theranostics*, **10**, 11754-11774. <https://doi.org/10.7150/thno.43163>
- [3] 尹安雯, 沈玲红, 何奔. 冠状动脉微血管内皮细胞功能紊乱机制的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(1): 90-95.
- [4] Schwartz, B.G., Economides, C., Mayeda, G.S., et al. (2010) The Endothelial Cell in Health and Disease: Its Function, Dysfunction, Measurement and Therapy. *International Journal of Impotence Research*, **22**, 77-90. <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.59>
- [5] Ni, X.Q., Zhu, J.H., Yao, N.H., et al. (2013) Statins Suppress Glucose-Induced Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression by Regulating RhoA and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activities in Cardiac Microvascular Endothelial Cells. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **238**, 37-46. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.012127>
- [6] Pan, Q., Xie, X., Guo, Y., et al. (2014) Simvastatin Promotes Cardiac Microvascular Endothelial Cells Proliferation, Migration and Survival by Phosphorylation of p70 S6K and FoxO3a. *Cell Biology International*, **38**, 599-609.

- <https://doi.org/10.1002/cbin.10236>
- [7] Wilkinson, E.L., Sidaway, J.E. and Cross, M.J. (2018) Statin Regulated ERK5 Stimulates Tight Junction Formation and Reduces Permeability in Human Cardiac Endothelial Cells. *The Journal of Cellular Physiology*, **233**, 186-200. <https://doi.org/10.1002/jcp.26064>
- [8] Hu, K. and Wan, Q. (2019) Biphasic Influence of Pravastatin on Human Cardiac Microvascular Endothelial Cell Functions under Pathological and Physiological Conditions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **511**, 476-481. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.090>
- [9] Kayikcioglu, M., Payzin, S., Yavuzgil, O., et al. (2003) Benefits of Statin Treatment in Cardiac Syndrome-X1. *European Heart Journal*, **24**, 1999-2005. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00478-0)
- [10] Kabaklić, A. and Fras, Z. (2017) Moderate-Dose Atorvastatin Improves Arterial Endothelial Function in Patients with Angina Pectoris and Normal Coronary Angiogram: A Pilot Study. *Archives of Medical Science*, **13**, 827-836. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68238>
- [11] Zhang, X., Li, Q., Zhao, J., et al. (2014) Effects of Combination of Statin and Calcium Channel Blocker in Patients with Cardiac Syndrome X. *Coronary Artery Disease*, **25**, 40-44. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000054>
- [12] Arroyo-Espliguero, R. and Kaski, J.C. (2006) Microvascular Dysfunction in Cardiac Syndrome X: The Role of Inflammation. *Canadian Medical Association Journal*, **174**, 1833-1834. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051331>
- [13] Wang, K., Li, B., Xie, Y., et al. (2020) Statin Rosuvastatin Inhibits Apoptosis of Human Coronary Artery Endothelial Cells through Upregulation of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 2052-2062. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11266>
- [14] Yang, J., Sun, M., Cheng, R., et al. (2022) Pitavastatin Activates Mitophagy to Protect EPC Proliferation through a Calcium-Dependent CAMK1-PINK1 Pathway in Atherosclerotic Mice. *Communications Biology*, **5**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03081-w>
- [15] Sahebkar, A., Kotani, K., Serban, C., et al. (2015) Statin Therapy Reduces Plasma Endothelin-1 Concentrations: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Atherosclerosis*, **241**, 433-442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022>
- [16] Schlaifer, J.D., Wargovich, T.J., O'Neill, B., et al. (1997) Effects of Quinapril on Coronary Blood Flow in Coronary Artery Disease Patients with Endothelial Dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. *The American Journal of Cardiology*, **80**, 1594-1597. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00750-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00750-9)
- [17] Nickenig, G., Stäblein, A., Wassmann, S., et al. (2000) Acute Effects of ACE Inhibition on Coronary Endothelial Dysfunction. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **1**, 361-364. <https://doi.org/10.3317/jraas.2000.067>
- [18] Shahin, Y., Khan, J.A., Samuel, N., et al. (2011) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Effect on Endothelial Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Atherosclerosis*, **216**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.044>
- [19] Fearon, W.F., Okada, K., Kobashigawa, J.A., et al. (2017) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Early after Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 2832-2841. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.598>
- [20] Lenasi, H., Kohlstedt, K., Fichtlscherer, B., et al. (2003) Amlodipine Activates the Endothelial Nitric Oxide Synthase by Altering Phosphorylation on Ser1177 and Thr495. *Cardiovascular Research*, **59**, 844-853. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00505-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00505-4)
- [21] Matsubara, M. and Hasegawa, K. (2005) Benidipine, a Dihydropyridine-Calcium Channel Blocker, Prevents Lyso-phosphatidylcholine-Induced Injury and Reactive Oxygen Species Production in Human Aortic Endothelial Cells. *Atherosclerosis*, **178**, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.020>
- [22] Hayashi, T., Yamaguchi, T., Sakakibara, Y., et al. (2014) eNOS-Dependent Antisense Effect of a Calcium Channel Blocker in Human Endothelial Cells. *PLOS ONE*, **9**, e88391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088391>
- [23] Li, M., Li, J., Meng, G., et al. (2015) Protective Effects of Diltiazem against Vascular Endothelial Cell Injury Induced by Angiotensin-II and Hypoxia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **42**, 337-343. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12371>
- [24] Garg, R., Rao, A.D., Baimas-George, M., et al. (2015) Mineralocorticoid Receptor Blockade Improves Coronary Microvascular Function in Individuals with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **64**, 236-242. <https://doi.org/10.2337/db14-0670>
- [25] Brown, S.M., Meuth, A.I., Davis, J.W., et al. (2018) Mineralocorticoid Receptor Antagonism Reverses Diabetes-Related Coronary Vasodilator Dysfunction: A Unique Vascular Transcriptomic Signature. *Pharmacological Research*, **134**, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.002>
- [26] Sakima, A., Arima, H., Matayoshi, T., et al. (2021) Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Arterial Stiffness and Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Hypertension*, **77**, 929-937.

- <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16397>
- [27] Huang, X.Z., Zhang, Y., Zhang, M. and Sun, Y. (2010) Effect of Carvedilol on Coronary Flow Reserve in Patients with Hypertensive Left-Ventricular Hypertrophy. *Blood Press*, **19**, 40-47. <https://doi.org/10.3109/08037050903450492>
- [28] Pearson, J.T., Thambyah, H.P., Waddingham, M.T., *et al.* (2021)  $\beta$ -Blockade Prevents Coronary Macro- and Microvascular Dysfunction Induced by a High Salt Diet and Insulin Resistance in the Goto-Kakizaki Rat. *Clinical Science (London)*, **135**, 327-346. <https://doi.org/10.1042/CS20201441>
- [29] Davis, B.J., Xie, Z., Viollet, B., *et al.* (2006) Activation of the AMP-Activated Kinase by Antidiabetes Drug Metformin Stimulates Nitric Oxide Synthesis *in Vivo* by Promoting the Association of Heat Shock Protein 90 and Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Diabetes*, **55**, 496-505. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064>
- [30] Hu, J., Zheng, Z., Li, X., *et al.* (2021) Metformin Attenuates Hypoxia-Induced Endothelial Cell Injury by Activating the AMP-Activated Protein Kinase Pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **77**, 862-874. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001028>
- [31] Wang, D., Luo, P., Wang, Y., *et al.* (2013) Glucagon-Like Peptide-1 Protects against Cardiac Microvascular Injury in Diabetes via a cAMP/PKA/Rho-Dependent Mechanism. *Diabetes*, **62**, 1697-1708. <https://doi.org/10.2337/db12-1025>
- [32] Zhang, Y., Zhou, H., Wu, W., *et al.* (2016) Liraglutide Protects Cardiac Microvascular Endothelial Cells against Hypoxia/Reoxygenation Injury through the Suppression of the SR-Ca(2+)-XO-ROS Axis via Activation of the GLP-1R/PI3K/Akt/Survivin Pathways. *Free Radical Biology & Medicine*, **95**, 278-292. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.035>
- [33] Cheng, C.K., Luo, J.Y., Lau, C.W., *et al.* (2021) A GLP-1 Analog Lowers ER Stress and Enhances Protein Folding to Ameliorate Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1598-1609. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00589-x>
- [34] Fan, L., Zhou, W., Zhang, L., *et al.* (2019) Sitagliptin Protects against Hypoxia/Reoxygenation (H/R)-Induced Cardiac Microvascular Endothelial Cell Injury. *The American Journal of Translational Research*, **11**, 2099-2107.
- [35] Fan, X., Yang, Y. and Qi, L. (2020) Vildagliptin Protects Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury of Cardiac Microvascular Endothelial Cells. *Minerva Medica*. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06682-3>
- [36] Zhang, Z., Jin, X., Yang, C., *et al.* (2019) Teneagliptin Protects against Hypoxia/Reoxygenation-Induced Endothelial Cell Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.016>
- [37] Zhou, H., Wang, S., Zhu, P., *et al.* (2018) Empagliflozin Rescues Diabetic Myocardial Microvascular Injury via AMPK-Mediated Inhibition of Mitochondrial Fission. *Redox Biology*, **15**, 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.019>
- [38] Adingupu, D.D., Göpel, S.O., Grönros, J., *et al.* (2019) SGLT2 Inhibition with Empagliflozin Improves Coronary Microvascular Function and Cardiac Contractility in Prediabetic ob/ob(-/-) Mice. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0820-6>
- [39] Cai, C., Guo, Z., Chang, X., *et al.* (2022) Empagliflozin Attenuates Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion through Activating the AMPK $\alpha$ 1/ULK1/FUNDC1/Mitophagy Pathway. *Redox Biology*, **52**, Article ID: 102288. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102288>
- [40] Sposito, A.C., Breder, I., Soares, A.A.S., *et al.* (2021) Dapagliflozin Effect on Endothelial Dysfunction in Diabetic Patients with Atherosclerotic Disease: A Randomized Active-Controlled Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01264-z>
- [41] Zhou, X., Wu, Y., Ye, L., *et al.* (2019) Aspirin Alleviates Endothelial Gap Junction Dysfunction through Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation in LPS-Induced Vascular Injury. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **9**, 711-723. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.008>
- [42] Guan, B., Zhao, L., Ma, D., *et al.* (2021) The Effect of Ticagrelor on Endothelial Function Compared to Prasugrel, Clopidogrel, and Placebo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 820604. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.820604>
- [43] Hua, B., Liu, Q., Cui, H., *et al.* (2017) TCTAP A-051 Nicorandil Protects Cardiac Microvascular Endothelial Cells from Advanced Glycation End Products Induced Cytotoxicity by Promoting Autophagy. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, S27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.079>
- [44] Zhan, B., Xu, Z., Zhang, Y., *et al.* (2020) Nicorandil Reversed Homocysteine-Induced Coronary Microvascular Dysfunction via Regulating PI3K/Akt/eNOS Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, Article ID: 110121. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110121>
- [45] Jiang, X., Wu, D., Jiang, Z., *et al.* (2021) Protective Effect of Nicorandil on Cardiac Microvascular Injury: Role of Mitochondrial Integrity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 4665632. <https://doi.org/10.1155/2021/4665632>
- [46] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策



略中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3): 221-230.

- [47] Buzinari, T.C., Oishi, J.C., De Moraes, T.F., *et al.* (2017) Treatment with Sodium Nitroprusside Improves the Endothelial Function in Aortic Rings with Endothelial Dysfunction. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **105**, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.04.022>
- [48] Zhang, Y., Wernly, B., Cao, X., *et al.* (2021) Adenosine and Adenosine Receptor-Mediated Action in Coronary Microcirculation. *Basic Research in Cardiology*, **116**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00859-7>