

PCI术相关冠状动脉慢血流现象的研究进展

柴博峰¹, 沈有录²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月23日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

摘要

经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)是临床最常用的血运重建方式, 但是与其相关并发症影响患者的生活质量和预后, 其中包括PCI术相关冠脉慢血流现象, 表现为不明原因心绞痛等。本文从发病机制、对心机的影响和防治三个方面对PCI术相关冠状动脉慢血流现象做一综述。

关键词

PCI, 冠脉慢血流现象

Research Progress of Coronary Slow Flow Phenomenon Associated with PCI

Bofeng Chai¹, Youlu Shen²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 23rd, 2023; accepted: Aug. 16th, 2023; published: Aug. 23rd, 2023

Abstract

Percutaneous coronary intervention is the most commonly used mode of revascularization in clinical practice, but its associated complications affect patients' quality of life and prognosis, including PCI-related coronary slow flow phenomenon, manifested as unexplained angina pectoris. This article reviews the PCI related coronary slow flow phenomenon from three aspects: pathogenesis, influence on heart and prevention and treatment.

Keywords

PCI, Coronary Slow Flow Phenomenon

Copyright © 2023 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. 前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD), 简称冠心病, 是常见的心脏血管疾病, 每年有 1750 万例相关死亡, 约占全球死亡原因的 31% [1]。治疗冠心病的方法很多, 其中最关键的是血运重建, 开通闭塞的心外膜冠状动脉[2]。而经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)是最常使用的血运重建方式[3], 能有效重建心肌血流、拯救缺血心肌、降低死亡风险, 并且已被证实可以提高整体健康相关的生活质量和生存能力[4], 比如 PCI 较冠状动脉旁路移植术(coronary-artery bypass grafting, CABG)有更小的卒中发生率(卒中发生率 PCI = 0.6%, CABG = 2.2%; $P = 0.003$) [4]。有研究表明, 患者术后仍存在心绞痛可能是由于微循环障碍引起。冠状动脉微循环障碍在冠心病患者中广泛存在, 缺血再灌注时发生血管微循环障碍的机制包括内皮损伤、组织水肿、微血管痉挛以及 PCI 时破裂的斑块及血栓成分引起远端血管微栓塞等[5], 从而表现为 PCI 术相关冠脉慢血流现象和心绞痛。

在心外膜冠状动脉没有明显狭窄或狭窄被球囊/血管支架解决后的情况下, 心肌灌注不足被普遍认为是冠状动脉微循环功能损害的结果。通过冠状动脉血流研究和慢血流区域微血管内皮细胞的超微结构变化研究获得的证据支持这上述观点[6] [7]。Kobatake, R 等人[8]和 Rezkalla, S H 等人[9]的研究表明, 腺苷、尼卡地平、硝普钠和维拉帕米等血管扩张剂在不同冠脉慢血流现象患者中被证实是有效的, 血管扩张药物成功应用为微循环的病因提供了进一步的证据[8] [9]。

2. 冠脉慢血流现象的发病机制

目前有关冠脉慢血流现象机制的研究表明内皮功能障碍、氧化应激增加[10]和血管内皮炎症[11]可能是主要原因, 其中冠状动脉微血管功能障碍, 主要是内皮功能障碍, 及其引起的血管痉挛, 被证明在冠脉慢血流现象的发病机制中发挥重要作用[12]。也有研究表明冠脉慢血流现象患者皮肤微血管内皮功能有不同程度的受损[13], 提示其可能不只发生在冠状动脉中, 而是一种发生在多个器官的血管疾病[12], 如皮肤动脉、心脏动脉等。

在解剖学上区分, 冠状动脉微循环是指冠状动脉血管系统中一个性能良好的部分, 将其定义为直径 < 500 μm 的血管[14]。从功能的角度来看, 微循环可以被分离到不同的区域, 例如, 营养物质、氧气和废物主要在毛细血管和毛细血管后小静脉中交换, 而冠状动脉血管阻力则主要发生在小动脉内。由于冠状动脉微血管阻力的突然增加是冠脉慢血流现象的标志性特征, 因此小动脉被认为在疾病的发病机制中起着关键作用[15]。小动脉的主要功能是调节氧含量在组织中的供需平衡。由于在静息条件下的氧摄取量约为 70% 至 80%, 因此心肌耗氧量的增加只能通过调节供血血管的直径来满足[16]。冠状动脉微循环小动脉有特别高的基础张力, 当心肌需求增加时, 它们有足够的扩张储备[16]。此外, 心脏工作的增加会导致心脏代谢物的积累, 从而促进小动脉的显著血管舒张[16]。冠状动脉阻力血管的扩张导致剪切应力

的增加, 从而通过血流依赖性的扩张进一步扩张小动脉[17]。当冠状动脉不能确保足够的血流流向心肌时, 尽管心外膜冠状动脉未闭, 但所供应的心脏组织仍会缺血, 表现为冠脉慢血流/无再流现象。

许多血管活性物对调节血管张力、反应性和结构方面有重要的生理作用, 其中 ET-1 可通过 ET_A 和 ET_B 受体收缩血管, NO 通过 ET_B 受体舒张血管[18], 二者在生理状态下保持平衡。Kenney, W L 等人的研究[19]表明高胆固醇血症诱导的微血管功能障碍患者依赖 NO 的血管舒张功能减弱。在一项连续 47 例患者的研究中, 入院时血浆血栓素 A2 水平也与 PCI 术后慢血流现象相关是血管造影无再流和 st 段分辨率缺乏的独立预测因子[OR = 3.5, 95% CI (1.1, 11.0)]。以上研究表明, 收缩剂和舒张剂的产生不平衡是冠脉慢血流发生的一个关键的决定因素。在病理条件下可破坏局部活性氧的平衡, 从而导致内皮功能障碍、血管重塑和血管炎症, 这是心血管疾病中血管损伤的重要过程[18]。有研究表明 hs-Crp 可通过激活补体系统, 进而损伤血管内膜[20], 导致一系列的血管性疾病, 其中最常见的是动脉粥样硬化[21]; Yurtdas, M 的研究显示 hs-Crp 与冠脉慢血流现象的发病显著相关, 这与先前的研究[11]结果不谋而合。以下几种酶参与超氧化物的产生, 如黄嘌呤氧化酶、解偶联内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、细胞色素 P450 和解偶联线粒体电子传递系统被认为参与缺血/再灌注相关的超氧化物产生[22]。

在球囊扩张或支架植入过程中, 斑块碎屑会导致远端微血管栓塞, 甚至闭塞。Kleinbongard, P 等人[23]和 Silvain, J 等人[24]的研究证实, 在其使用的 PCI 术捕获装置收集到了冠脉斑块中典型的胆固醇晶体、泡沫的碎片细胞、透明物质、钙沉积物、血小板和凝血物质。而上述物质在造影中是不可见的, 且会到达血管远端的微循环。进一步证实斑块碎屑导致的远端微循环栓塞是冠脉慢血流现象发生的重要原因。正常情况下, 白细胞会通过形态变化而通过血管微循环部分[25], 但是当血内皮受损时, 如水肿等, 可导致白细胞通过血管微循环障碍, 且聚集在微循环中, 这也是导致冠脉远端栓塞和冠脉慢血流现象发生的重要原因[26]。

在近几年对冠脉慢血流现象基因组和信号通路相关的研究中, 2021 年中国医科大学赵翠婷博士在其学位论文[27]中论证了冠脉慢血流现象患者血清 ET-1 升高的分子基础, 文章中提及属于同源框基因(HOX Genes)家族的 HOXD9 转录因子通过调控两个中间基因, 肺腺癌转录物 1 (MALAT1)和微小 RNA-181b-5p (miR-181b-5p), 从而增强转录因子肌细胞增强因子 2A (MEF2A)的表达, 进一步促进 ET-1 的表达, 进而损伤血管内皮功能, 促进了冠脉慢血流现象的发生发展。2022 年中国医科大学朱晴博士在其学位论文[28]中论证了冠脉慢血流现象患者血管炎症的分子基础, 文章中提到高表达的核富集丰富的转录本-1 (NEAT-1)通过结合微小 RNA-148b-3p(miR-148b-3p)从而调控在炎症过程中增强白细胞与内皮细胞黏附作用的免疫球蛋白超基因家族的细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)的表达, 进而促进了血管内皮的炎症发生。2021 年新疆医科大学孙理华的研究[29]中显示, 在冠脉慢血流现象组和对照组之间的差异基因共有 117 个(上调 73 个, 下调 44 个), 差异主要存在于生理过程(包括抗原处理、INF- γ 介导的信号通路、细胞吞噬、B 细胞活化、辅助型 T 细胞分化等途径)和细胞结构组成(包括组织相容性复合体分子蛋白复合物和高尔基体反面网络结构)两大方面; 蛋白相互作用网络分析显示凝血酶致敏因子-3 (THBS3)和甲酰化多肽受体-2 (FPR2)处于蛋白作用网络的核心位置。以上三个研究论证了冠脉慢血流现象发病机制中内皮功能障碍和血管内皮炎症假说的基因学基础, 为后期的治疗研究提供了新方向。

3. 冠脉慢血流现象/微循环障碍对心脏的影响

PCI 术相关冠脉慢血流现象有助于梗死面积的扩大、心室功能降低和死亡率增加。在钆增强的心脏核磁共振(Cardiac magnetic resonance, CMR)上检测到微血管障碍/阻塞(Microvascular Obstruction, MVO), 因为对比剂延迟或不被灌注进入梗死区, 所以由 CMR 评估的 MVO 被区分为“早期微血管阻塞(EMVO)”或“晚期微血管阻塞(LMVO)”的成像时间[30]。其中 EMVO 指给药 2~5 min 后 T1 加权图像作为梗死核

心的低信号区域, LMVO 指给药时间 > 10 min 后 T1 加权图像作为梗死核心的低信号区域[30]。在 Hamirani, Y S 等人[30]研究中显示, EMVO 与左室重构和 MACE 独立相关。作者还评估了心肌梗死后即刻(基线期)左室重构和随访 4 月~12 月的左室重构, 结果显示, 与基线相比, 随访期间左心室射血分数(Ejection Fraction, EF)和左心室舒张/收缩末期容积指数(left ventricular end-diastolic/systolic volume index)有很大差异, 表明有和没有 EMVO 的病例之间的重构存在差异[30]; 与基线期比较, 随访期间梗死面积更小的缩小程度与 EMVO 显著相关[30]; 研究显示虽然 EMVO 有增加了 MACE (major adverse cardiac events)率、心脏死亡率、心肌梗死复发率和因心力衰竭再住院率的趋势, 但亚组分析结果显示差异没有统计学意义[30]。研究表明 LMVO 对左室重构和 MACE 均有影响[30]。评估结果显示, 与基线相比, 随访期间左心室射血分数(Ejection Fraction, EF)和左心室舒张/收缩末期容积指数(left ventricular end-diastolic/systolic volume index)有很大差异, 且随访期间梗死面积更小的缩小程度与 LMVO 显著相关, 表明有和没有 LMVO 的病例之间的重构存在差异[30]; 研究显示 LMVO 增加了 MACE (major adverse cardiac events)率、心脏死亡率、心肌梗死复发率和因心力衰竭再住院率, 且差异没有统计学意义[30]。

Niccoli, G 等人的研究表明, 存在微循环障碍(Microvascular Obstruction, MVO)时梗死面积较大、心肌挽救指数较低, 心肌出血率较高; 随访 6 个月后, 合并 MVO 的患者左心室射血分数显著较不合并 MVO 的患者低。

4. 冠脉慢血流现象的防治措施

冠脉慢血流的主要防治措施为 PCI 期间冠脉内注射药物, 包括腺苷、山莨菪碱、地尔硫卓、维拉帕米、尼可地尔、硝普纳、替罗非班和乌拉地尔等西药。

在 Xiaowei Niu 等人[31] 2018 年的研究中, 他们使用网状 meta 分析的方法对比了 7 种冠脉内注射药物防治 PCI 术相关冠脉慢血流现象的优劣性。研究累积概率图(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)结果显示, 在对 PCI 术相关 TFG (TIMI flow grade) < 3 级方面疗效从优到劣依次是, 山莨菪碱、维拉帕米、尼可地尔、地尔硫卓、硝普纳、腺苷、乌拉地尔; 在术后 ST 段回落率方面从优到劣依次是, 山莨菪碱、尼可地尔、乌拉地尔、维拉帕米、腺苷、地尔硫卓、硝普纳; 在对左心室射血分数方面疗效从优到劣依次是, 山莨菪碱、乌拉地尔、硝普纳、维拉帕米、腺苷、地尔硫卓、尼可地尔; 在安全性方面从优到劣依次是, 山莨菪碱、地尔硫卓、硝普纳、尼可地尔、腺苷、维拉帕米、乌拉地尔。

上述药物改善冠脉微循环的机制依次是, 山莨菪碱是乙酰胆碱受体抑制剂, 且与钙通道阻滞剂有类似的作用, 通过调节交感神经和迷走神经活动之间的平衡增加血压和心率和缓解微血管痉挛, 从而增加冠状动脉灌注压[32] [33], 也可减少再灌注后心肌细胞水肿, 从而减少心肌细胞对毛细血管压迫, 增加微循环血流量[34]。硝普盐是一氧化氮的直接供体, 而一氧化氮右是一种血管扩张剂, 从而改善微循环[35]。腺苷是一种内源性核苷, 可减少钙超载和氧自由基, 并诱导血管舒张改善微循环[36]。地尔硫卓和维拉帕米是两种非二氢吡啶钙通道阻滞剂, 已被证明其具有内皮依赖性血管舒张作用, 从而改善微循环[37]。尼可地尔被证实具有扩张阻力动脉和减弱缺血/再灌注期间多形核白细胞的活化作用, 从而改善微循环[38]。乌拉皮地尔作为一种选择性的肾上腺素受体阻滞剂, 有助于减轻 PCI 后冠状动脉的血管收缩倾向[39]。

在中医治疗方面, 常以温阳益气、活血化瘀、通络为治法[40]。多项研究表明中药汤剂[41]、中成药[42]、针灸[43]等中医药疗法可取得更好疗效。麝香保心丸[42]、麝香通心滴丸[44]、芪红散[45]、宽胸气雾剂[46]等中成药是较常用药物。因篇幅所限, 本文对中医治疗冠脉慢血流现象不做过多赘述。

5. 总结

总而言之, 冠脉慢血流现象机制主要为内因外因两方面, 内因主要为内皮功能障碍, 氧化应激增加

和血管内皮炎症; 外因主要为球囊扩张或支架植入过程中, 斑块碎屑会导致远端微血管栓塞, 甚至闭塞。冠脉慢血流现象有助于梗死面积的扩大、心室功能降低和死亡率增加, 预后不良。在治疗方面, 常用方法为冠脉内注射血管扩张剂, 当然中西医结合治疗也不失为一种选择。

参考文献

- [1] Cybulska, B. and Klosiewicz-Latoszek, L. (2019) Landmark Studies in Coronary Heart Disease Epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 Years and the Seven Countries Study after 60 Years. *Kardiologia Polska*, **77**, 173-180. <https://doi.org/10.5603/KP.a2019.0017>
- [2] 肖文强. 预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(5): 629-630.
- [3] 陈韵岱, 王建安, 刘斌, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(2): 61-67.
- [4] Serruys, P.W., Morice, M.C., Kappetein, A.P., et al. (2009) Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 961-972. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626>
- [5] 王志清, 陈梅贤, 刘东林, 等. 预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(1): 26-33.
- [6] Kloner, R.A., Rude, R.E., Carlson, N., et al. (1980) Ultrastructural Evidence of Microvascular Damage and Myocardial cell Injury after Coronary Artery Occlusion: Which Comes First? *Circulation*, **62**, 945-952. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.62.5.945>
- [7] Kloner, R.A., Ganote, C.E. and Jennings, R.B. (1974) The "No-Reflow" Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *Journal of Clinical Investigation*, **54**, 1496-1508. <https://doi.org/10.1172/JCI107898>
- [8] Kobatake, R., Sato, T., Fujiwara, Y., et al. (2011) Comparison of the Effects of Nitroprusside versus Nicorandil on the Slow/No-Reflow Phenomenon during Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction. *Heart and Vessels*, **26**, 379-384. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0065-5>
- [9] Rezkalla, S.H., Dharmashankar, K.C., Abdalrahman, I.B., et al. (2010) No-Reflow Phenomenon following Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: Incidence, Outcome, and Effect of Pharmacologic Therapy. *Journal of Interventional Cardiology*, **23**, 429-436. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00561.x>
- [10] Leu, H.B., Lin, C.P., Lin, W.T., et al. (2006) Circulating Mononuclear Superoxide Production and Inflammatory Markers for Long-Term Prognosis in Patients with Cardiac Syndrome X. *Free Radical Biology and Medicine*, **40**, 983-991. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.047>
- [11] Lin, C.P., Lin, W.T., Leu, H.B., Wu, T.C. and Chen, J.W. (2003) Differential Mononuclear Cell Activity and Endothelial Inflammation in Coronary Artery Disease and Cardiac Syndrome X. *International Journal of Cardiology*, **89**, 53-62. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00428-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00428-X)
- [12] Signori, L.U., Quadros, A.S., Sbruzzi, G., et al. (2012) Endothelial Function in Patients with Slow Coronary Flow and Normal Coronary Angiography. *Clinics*, **67**, 677-680. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)22](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)22)
- [13] Zhao, J., Zhang, Y., Huang, Z., et al. (2020) Association between Impaired Cutaneous Microvascular Endothelial Function and Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Patients with Coronary Slow Flow. *Microvascular Research*, **129**, Article ID: 103984. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.103984>
- [14] Camici, P.G. and Crea, F. (2007) Coronary Microvascular Dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 830-840. <https://doi.org/10.1056/NEJMra061889>
- [15] Willerson, J.T., Watson, J.T., Hutton, I., et al. (1975) Reduced Myocardial Reflow and Increased Coronary Vascular Resistance following Prolonged Myocardial Ischemia in the Dog. *Circulation Research*, **36**, 771-781. <https://doi.org/10.1161/01.RES.36.6.771>
- [16] Feigl, E.O. (1983) Coronary Physiology. *Physiological Reviews*, **63**, 1-205. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.1.1>
- [17] Kuo, L., Davis, M.J. and Chilian, W.M. (1990) Endothelium-Dependent, Flow-Induced Dilation of Isolated Coronary Arterioles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **259**, H1063-H1070. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.4.H1063>
- [18] Callera, G., Tostes, R., Savoia, C., et al. (2007) Vasoactive Peptides in Cardiovascular (Patho) Physiology. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **5**, 531-552. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.3.531>

- [19] Kenney, W.L., Cannon, J.G. and Alexander, L.M. (2013) Cutaneous Microvascular Dysfunction Correlates with Serum LDL and sLOX-1 Receptor Concentrations. *Microvascular Research*, **85**, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.10.010>
- [20] Sezgin, A.T., Sigirci, A., Barutcu, I., et al. (2003) Vascular Endothelial Function in Patients with Slow Coronary Flow. *Coronary Artery Disease*, **14**, 155-161. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00008>
- [21] Yurtdas, M., Yaylali, Y.T., Kaya, Y., et al. (2014) Increased Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein and Myeloperoxidase Levels May Predict Ischemia during Myocardial Perfusion Imaging in Slow Coronary Flow. *Archives of Medical Research*, **45**, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.10.019>
- [22] Raedschelders, K., Ansley, D.M. and Chen, D.D. (2012) The Cellular and Molecular Origin of Reactive Oxygen Species Generation during Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Pharmacology & Therapeutics*, **133**, 230-255. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.11.004>
- [23] Kleinbongard, P., Konorza, T., Bose, D., et al. (2012) Lessons from Human Coronary Aspirate. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **52**, 890-896. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.022>
- [24] Silvain, J., Collet, J.P., Nagaswami, C., et al. (2011) Composition of Coronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **57**, 1359-1367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.077>
- [25] Eguchi, H., Ikeda, H., Murohara, T., et al. (1999) Endothelial Injuries of Coronary Arteries Distal to Thrombotic Sites: Role of Adhesive Interaction between Endothelial P-Selectin and Leukocyte Sialyl Lewis^X. *Circulation Research*, **84**, 525-535. <https://doi.org/10.1161/01.RES.84.5.525>
- [26] Funayama, H., Ishikawa, S.E., Sugawara, Y., et al. (2010) Myeloperoxidase May Contribute to the No-Reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiology*, **139**, 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.10.018>
- [27] 赵翠婷. HOXD9/MALAT1/miR-181b-5p/MEF2A 信号轴调控冠状动脉慢血流血管内皮功能机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [28] 朱晴. NEAT1/miR-148b-3p/ICAM-1 途径在调节冠状动脉慢血流血管内皮细胞炎症反应中的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [29] 孙理华, 幸世峰, 张颖, 等. 冠状动脉慢血流疾病转录组学研究及差异基因验证[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(12): 1206-1212.
- [30] Hamirani, Y.S., Wong, A., Kramer, C.M., et al. (2014) Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes after Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, **7**, 940-952. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.012>
- [31] Niu, X., Zhang, J., Bai, M., et al. (2018) Effect of Intracoronary Agents on the No-Reflow Phenomenon during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Network Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **18**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0722-z>
- [32] Poupko, J.M., Baskin, S.I. and Moore, E. (2007) The Pharmacological Properties of Anisodamine. *Journal of Applied Toxicology*, **27**, 116-121. <https://doi.org/10.1002/jat.1154>
- [33] Norby, F.L. and Ren, J. (2002) Anisodamine Inhibits Cardiac Contraction and Intracellular Ca²⁺ Transients in Isolated Adult Rat Ventricular Myocytes. *European Journal of Pharmacology*, **439**, 21-25. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01374-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01374-2)
- [34] Xing, K., Fu, X., Jiang, L., et al. (2015) Cardioprotective Effect of Anisodamine against Myocardial Ischemia Injury and Its Influence on Cardiomyocytes Apoptosis. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **73**, 707-716. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0642-4>
- [35] Hottinger, D.G., Beebe, D.S., Kozhimannil, T., Prielipp, R.C. and Belani, K.G. (2014) Sodium Nitroprusside in 2014: A Clinical Concepts Review. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **30**, 462-471. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.142799>
- [36] Kumbhani, D.J. and de Lemos, J.A. (2016) Finding an Effective Treatment for Microvascular Obstruction in STEMI: A Road to Perdition? *European Heart Journal*, **37**, 1920-1922. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw186>
- [37] Brogden, R.N. and Benfield, P. (1996) Verapamil: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Coronary Artery Disease. *Drugs*, **51**, 792-819. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651050-00007>
- [38] Wang, A., Chen, F., Xie, Y.J., Guo, Z. and Yu, Y.X. (2012) Protective Mechanism of Nicorandil on Rat Myocardial Ischemia-Reperfusion. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **13**, 511-515. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283542031>
- [39] Gregorini, L., Marco, J., Farah, B., et al. (2002) Effects of Selective α 1- and α 2-Adrenergic Blockade on Coronary Flow Reserve after Coronary Stenting. *Circulation*, **106**, 2901-2907. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000040998.88272.A7>

- [40] 张志引, 杨冯静, 张明玺. 冠状动脉慢血流中医治疗新进展[J]. 山西中医, 2022, 38(6): 68-70.
- [41] 陈艳俏, 程伟, 张成英, 等. 保元汤合桂枝茯苓丸治疗冠状动脉慢血流临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(19): 70-73.
- [42] Guo, H., Li, X. and Zhu, M. (2022) Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Shexiang Baoxin Pill for Coronary Slow Flow. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 955146. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.955146>
- [43] 邵洁, 崔光卫, 戎靖枫, 等. 针刺郄门穴治疗冠状动脉慢血流现象的即刻疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(1): 63-66.
- [44] 李蒙, 李金根, 刘佳, 等. 麝香通心滴丸改善冠状动脉慢血流的研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1180-1183.
- [45] 姜海兵, 翟雪芹, 陈战西, 等. 芪红散联合尼可地尔治疗冠状动脉慢血流随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10): 1174-1178.
- [46] 苏立杰, 黄宇, 姚轶立, 等. 宽胸气雾剂对冠状动脉慢血流的即时作用效果[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2584-2588.