

## 2型糖尿病心脏微血管并发症的研究

宗鑫<sup>1</sup>, 马丽<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区中医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月11日; 发布日期: 2023年8月18日

### 摘要

2型糖尿病微血管并发症不仅影响糖尿病患者生活质量与预期寿命, 而且是导致糖尿病患者致死、致残的重要原因之一。2型糖尿病患者患心绞痛、射血分数保留性心力衰竭此类心脏微循环障碍疾病的风险增加。虽然这些疾病不是典型的糖尿病微血管并发症, 但越来越多的证据表明, 2型糖尿病微血管功能障碍是其关键的潜在机制之一。目前对2型糖尿病心脏微血管并发症的内容进行梳理总结, 旨在为临床防治糖尿病及其微血管病变提供一定的参考依据。

### 关键词

2型糖尿病, 心脏微血管, 并发症, 研究进展

## A Study of Cardiac Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus

Xin Zong<sup>1</sup>, Li Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 18<sup>th</sup>, 2023

### Abstract

Microvascular complications of type 2 diabetes not only affect the quality of life and life expectan-

\*通讯作者。

文章引用: 宗鑫, 马丽. 2型糖尿病心脏微血管并发症的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13214-13220.

DOI: 10.12677/acm.2023.1381846

cy of diabetic patients, but also are one of the important causes of death and disability in diabetic patients. Patients with type 2 diabetes are at increased risk of cardiovascular microcirculatory disorders such as angina pectoris and ejection fraction retention heart failure. Although these disorders are not typical microvascular complications of diabetes, there is increasing evidence that microvascular dysfunction in type 2 diabetes is one of its key underlying mechanisms. At present, the content of type 2 diabetes heart microvascular complications is summarized, aiming to provide a certain reference for clinical prevention and treatment of diabetes and microvascular disease.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiac Microvascular, Complications, Research Progress

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. 引言

2型糖尿病(Type 2 Diabetes mellitus, T2DM)其特征是相对或绝对缺乏胰岛素分泌,导致血糖水平长期升高为主要标志的代谢性疾病。根据世界卫生组织的数据,全球糖尿病病例到2045年估计将有11亿例,2型糖尿病及其相关并发症占全球死亡人数的3.1%,消耗了大量的医疗资源[1]。许多糖尿病患者糖尿病的早期诊断中就存在血管并发症,糖尿病患者的血管并发症可分为大血管和微血管并发症[2],糖尿病微血管并发症可导致糖尿病患者致残致死[3],可引发多个靶器官代谢紊乱,如肾脏、视网膜、周围神经、脑微血管及心肌等[4]。心绞痛、射血分数保留性心力衰竭不是典型的糖尿病微血管并发症,随着疾病发病率的升高,越来越多的研究显示与心脏微循环的潜在机制相关[5]。在治疗上西医主要采取降糖、降压、控制其危险因素等对症处理方式,中医则在该病治疗上具有巨大的优势和前景。近年来,大规模临床试验表明,中医药可有效降低高血糖,改善血管炎症,降低血脂,改善心功能[6]。本文就2型糖尿病心脏微血管并发症的内容进行梳理,为临床更好的诊治该类疾病提供思路。

## 2. 2型糖尿病心脏微血管并发症概述

心脏冠状动脉微血管网络居于循环末梢,直接接触心肌细胞,存有心脏大量血液,是处理心肌代谢物的重要调控中枢,有着维持供血供氧,调节心肌血流,控制血管阻力的作用,由冠状动脉毛细血管床、前小动脉和微小动脉组成[7]。在糖尿病状态下,心脏冠状动脉微血管内皮细胞比起大血管及心肌细胞最早且最易受到各种损伤。邱惠等研究表明,微血管功能异常在糖尿病早期就可能存在,血糖升高可能会引发微血管病变,糖尿病患者血管病变与心脏疾病发生风险有着一定的联系[8]。近期有报道[9],患者冠状动脉大血管未见严重狭窄的糖尿病性冠状动脉微血管病变导致心肌梗死,糖尿病心脏微循环障碍在即使没有明显的冠状动脉血管狭窄的情况下也可能导致心脏不良结局事件的发生。因而与糖尿病相关的冠状动脉微血管疾病作为糖尿病病人心力衰竭发生率、心血管死亡风险增加的潜在危险而应受到关注。

## 3. 2型糖尿病心脏微血管并发症发病机制研究

氧化应激、炎症活化和内皮屏障功能改变是心血管疾病发生发展的关键因素,也是心脏微血管病变发生发展的病理基础[10]。高血糖、胰岛素抵抗、高血压、肥胖等常与2型糖尿病相随,其共同作用下诱

发炎症反应导致心脏微血管内皮功能异常, 并发生形态改变, 进一步致使心肌细胞缺氧、肥厚及心肌纤维化等[11], 进一步引发相关并发症的发生。

### 3.1.2 2型糖尿病冠状动脉微血管功能障碍与高血糖

高血糖会引起血管内皮的损伤, 由于葡萄糖通过 GLUT-1 受体以胰岛素非依赖性的方式进入内皮细胞[12], 它们的葡萄糖摄取速率与循环中的葡萄糖量成正比[13]。葡萄糖的过度摄取使糖酵解途径过载, 导致线粒体活性氧 ROS 积累, 超出细胞克服氧化应激的能力, 导致微血管内皮氧化损伤[14]。EC 中的高葡萄糖浓度促进糖酵解通量分流到替代代谢途径中, 其中多元醇途径的激活致使细胞内通过醛糖还原酶将葡萄糖转化为山梨醇。该途径反应消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH), 潜在地减少活性氧(ROS)清除剂减少谷胱甘肽的形成, 从而增加氧化应激[15]。晚期糖基化终产物(AGEs)与晚期糖基化终产物(RAGE)的受体结合, 导致 NF $\kappa$ B 的激活, 刺激内皮细胞中的炎症反应和凋亡途径, 致使结构稀疏、渗漏和重构[12] [14]。己糖胺途径将果糖-6-磷酸(糖酵解中间体)转化为尿苷 5'-二磷酸 N-乙酰葡萄糖胺(UDP-GlcNAc), 其产生可抑制血管生成和一系列细胞过程, 包括炎症。磷酸戊糖是一种糖酵解侧途径, 葡萄糖以 G-6-P 的形式进入磷酸戊糖途径, 具有产生戊糖的非氧化相和为 GSH 回收提供 NADPH 的氧化相。在高血糖中, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶依赖性进入该途径受抑制, 致使导致内皮细胞活力和迁移降低, 导致氧化应激加重和内皮功能障碍。糖酵解产生的磷酸丙糖浓度升高, 高血糖会刺激脂质第二信使二酰基甘油(DAG)的从头合成, DAG 激活许多 PKC 家族成员, 可以抑制 PI-3 激酶活性和 eNOS 表达, 从而导致糖尿病患者的冠状动脉微血管内皮功能障碍。

### 3.2.2 2型糖尿病冠状动脉微血管功能障碍与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗状态下的血管壁具有炎症性和促动脉粥样硬化作用。内皮细胞作为保护具有各种生物学功能的组织细胞免受有害代谢废物或产物侵害的屏障, 其不断暴露于高水平的循环炎症细胞因子、FFA 和胰岛素中, 这不仅诱导内皮细胞中的胰岛素抵抗, 而且还显著增加促炎因子和粘附分子的内皮细胞合成。2型糖尿病患者胰岛素抵抗状态下, 出现代偿性高胰岛素血症, 胰岛素通过 PI3 激酶/Akt/eNOS 途径的血管反应减弱, NO 产生也会减少, 而其通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径的作用保持不变甚至增强。从而进一步损害微血管内皮依赖性冠状动脉的舒张。胰岛素抵抗有利于 ED 和肝脏脂肪变性, 后者反过来又增加了胰岛素抵抗, 从而形成恶性循环[16]。

### 3.3.2 2型糖尿病冠状动脉微血管功能障碍与高血压

中国患有糖尿病的人数高达 1.41 亿, 且 T2DM 患者常合并高血压[17], 高血压可以通过氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活等多种途径损害冠状动脉微血管的结构和功能, 还可以产生过多的以环氧合酶 2 为主的活性氧(ROS)以抑制 NO 的活性, 以及 RAAS 激活, 导致内皮细胞的损伤和内皮功能障碍[18], 促进了 2 型糖尿病微血管并发症的发生发展。

### 3.4.2 2型糖尿病冠状动脉微血管功能障碍与肥胖

2 型糖尿病与肥胖有着严格的联系, 肥胖相关的低级别全身炎症对心脏微血管功能的影响已经得到了大量的认识, 一项针对 827 例接受冠状动脉疾病风险评估患者中位随访 5.6 年的研究显示, 肥胖患者的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)随着 BMI 的增加而线性下降, 在肥胖患者中, CFR 受损的患者有着显著的心血管不良事件发生的风险[19]。肥胖通过增加崩解素和金属蛋白酶 17 (ADAM17)活性和脂肪组织中可溶性 TNF 释放, 诱导 PVAT 的表型转变为促炎状态, 导致缓激肽诱导的人冠状动脉内皮依赖性血管扩张受损, 从而发展为冠状动脉微血管功能障碍[20]。

## 4. 心脏微血管功能障碍及其并发症的研究

### 4.1. 心脏微血管功能障碍——心绞痛

微血管性心绞痛是指在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下, 以心绞痛症状和冠状动脉微血管功能障碍引发的心肌缺血证据为特征的病症[21]。最近的一项研究报告说, 在 40 万名接受疑似冠状动脉疾病(CAD)诊断性血管造影的人中, 超过 50% 被发现没有 CAD 或非阻塞性 CAD。而且还发现在五分之四的疑似微血管性心绞痛或血管痉挛性心绞痛患者中发现了冠状动脉微血管功能障碍[22]。心肌是一种有氧组织, 需要不断灌注含氧血液以产生收缩所需的能量。在基线条件下, 从动脉血中提取的氧接近 60%~70%, 因此心肌需氧量的增加只能通过适当增加冠脉血流量(CBF)来满足。在生理情况下, 冠状循环提供了充分的心肌供氧量。心肌缺血往往是由于心肌代谢需求增加而血流量不达标所致。供血不足可由冠状动脉循环的所有和每一个区域的解剖或功能异常引起。

### 4.2. 心脏微血管功能障碍——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, HFpEF 患者的心脏组织冠状动脉微血管血流的减少导致 HFpEF 患者的运动耐力不达标[23]。越来越多的证据表明, 冠状动脉微血管内由合并症驱动的内皮功能障碍是导致 HFpEF 的关键因素[24]。在正常情况下 NO 具有直接的抗心肌纤维化作用, 炎症诱导的内皮功能障碍会降低微血管 NO 生物利用度和环鸟苷单磷酸(cGMP)、蛋白激酶 G (PKG)和转化生长因子(TGF)- $\beta$  的心肌细胞含量, 这些物质参与调节心脏肥大和僵硬等多种心脏生理过程, 因此其减少可促进心肌纤维化。此外, NO 还原会损害 cGMP 和 TGF- $\beta$  功能, 有利于内皮细胞转化为可生成纤维细胞的间充质细胞从而进一步促进肥大和纤维化, 导致左心室(LV)舒张功能障碍。心肌纤维化和心肌细胞肥大都是心内膜下缺血的原因, 表现为左心室纵向收缩异常受损、舒张功能障碍和重塑, 导致 HFpEF、左心室僵硬和充盈压升高[25]。研究发现, 91% 的 HFpEF 住院患者患有心外膜 CAD, CMD 或两者兼有。在没有心外膜 CAD 的患者中, 超过 80% 患有 CMD (内皮非依赖性或依赖性) [26]。

## 5. 2 型糖尿病冠状动脉微血管并发症现代治疗

目前, 临床对糖尿病合并 CMD 治疗研究甚少, 治疗武器非常有限。除积极预防和控制心血管危险因素外, 早期识别冠状动脉微血管功能并采取干预手段来降低心血管不良事件的发生也具有重要意义。

### 5.1. 降糖治疗

传统医学治疗的第一步是通过降糖药物控制血糖。GLP-1 是通过促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌、减慢胃排空和抑制胰高血糖素的分泌来发挥调节餐后血糖的作用。在糖尿病患者中, GLP-1 的分泌似乎减少, 鉴于 GLP-1 对葡萄糖稳态的积极作用, 与其受体结合或优化其活性是治疗高血糖的合理治疗靶点[27]。GLP-1 受体激动剂不仅可用于降糖, 适用于 T2DM 伴心血管及肾病患者, 长期使用利拉鲁肽(一种 GLP-1 受体激动剂)治疗可能会改善 2 型糖尿病患者的 CMD [28]。SGLT2 是一种钠依赖性葡萄糖转运体, 主要在肾脏近曲小管上皮分布, 发挥抑制肾脏对葡萄糖重吸收的作用。有研究显示, 恩格列净能够减弱糖尿病小鼠的冠状动脉微血管功能和结构异常, 保护心周细胞。可能是治疗糖尿病 CMD 的有效药物[29]。

### 5.2. 降压治疗

降压治疗可直接在微血管水平, 或者间接通过降低动脉僵硬程度来改善微血管功能障碍。糖尿病患者常常伴有高血压可使血压变异性增加, 血压变异性增加又与心脏微循环受损密切相关[30]。



### 5.3. 抗心肌缺血治疗

冠状动脉微血管功能障碍症状管理的一线用药是传统的抗缺血药物  $\beta$ -受体阻滞剂和短效硝酸酯类制剂。 $\beta$  受体阻滞剂在改善冠状动脉微血管功能的同时, 也有效缓解了心绞痛的症状。硝酸酯类药物通过减少心脏做功, 扩张冠状动脉血管, 达到改善心肌缺血等心绞痛症状的作用[31]。在症状控制不佳的情况下, 钙拮抗剂和长效硝酸盐也可以有相同的效果。除此之外, 钙拮抗剂可以缓解冠脉微循环功能障碍, 减少冠脉无血流现象以及微血管血栓形成。血管紧张素转换酶抑制剂(和血管紧张素受体阻断剂)可通过阻断血管紧张素 II 的强大血管收缩作用来改善冠状动脉微血管功能[32]。

### 5.4. 其他治疗

最近, 研究人员将间充质干细胞(MSCs)疗法作为糖尿病患者的潜在治疗选择。人脐带间充质干细胞来源的外泌体(HucMSC-Exos)通过缓解缺氧诱导的内质网应激和抑制  $\beta$  细胞中的 p38 MAPK 信号传导来缓解缺氧下的  $\beta$  细胞凋亡, 脐带血间充质干细胞衍生外泌体(UCBMSC-Exos)增加了 STZ 诱导的糖尿病小鼠朗格汉斯胰岛增殖细胞的增殖, 通过调节 Ext13-Reg-cyclinD1 途径促进胰腺再生并改善胰岛素产生。通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2 信号通路从而改善 2 型糖尿病诱导的心肌损伤和纤维化[33]。

## 6. 2 型糖尿病心脏微血管并发症中医治疗研究

《灵枢·脉度第十七》提出了络脉的概念: “经脉为里, 支而横者为络, 络之别者为孙。”指出络脉从经脉分出后不断细分, 是经脉分出的横行的旁支, 进而形成四通八达的运输系统。现代医学的血管与中医学的“脉络”相似, 如与冠状动脉微血管则与“心络”相似[34]。络脉能够将气血津液输送至身体各处主要通过纵横交错的网络系统, 才能够维持心脏正常功能。络脉受邪, 气血不畅, 瘀血、痰浊、郁火随之产生, 阻滞脉络, 五脏受损, 即发为络病。基于此中医着眼于糖尿病合并冠状动脉微血管疾病的整体致病特点, 提出以络病学说为核心的“微型癥积”“孙络瘀阻”等理论[35]。

病因病机上, “痰”与“瘀”可造成糖尿病的发生, “痰”与“瘀”在糖尿病病程中也可互相影响, 痰湿内停气机阻滞, 血行不畅, 瘀血久停而津血凝聚, 痰浊内生, 最终形成痰瘀互结。随着消渴病日久, 阴损及阳, 阴阳俱虚, 痰瘀交阻, 经络不通, 则浊毒内生, 病变百出[36] [37]。现代中医认为, 水谷精微代谢之常则“变化而赤是为血”, 若失常异化则会瘀生浊毒[38]。浊邪亦或浊毒弥漫于经络脉道, 对脉壁造成两方面的损害作用: 一乃营养精微所化的浊邪, 易化热化火, 进而损伤脉壁, 致使脉壁破损增厚; 二是浊邪亦或浊毒流易于沉积于脉络壁上, 使脉壁受损, 出现舒张功能减退[39]。进而致使管腔狭窄, 梗阻、塞闭, 形成经脉病变[40], 亦会引起络脉病变, 导致脏腑器官功能障碍。

治疗上, 多采用活血化痰法, 韦伟[41]等对老年冠状动脉慢血流患者使用尼可地尔联合通心络胶囊进行 6 个月治疗, 发现反映内皮功能改善的 FMD、NO 指标明显升高, 而 ET-1 及 hs-CRP 水平明显降低, 证实经治疗后患者血管内炎症反应降低, 从而调整、改善血管内皮细胞及微血管功能障碍, 增加心肌血流量, 最终达到减轻患者心绞痛症状的效果。也有研究发现, 益气养阴、化痰通络方, 在治疗糖尿病合并冠脉微血管疾病颇有疗效[42]。林慧娟教授指出, 虽然 CMD 病位在心之络脉, 但临床辨证用药并不能拘泥于心, 应当重视其与肝、脾、肾的关系, 提出心肝同治、心脾同治、心肾同治的思想[43]。

## 7. 总结

综上所述, 多种不利因素参与了 2 型糖尿病其与微血管性心绞痛、射血分数保留性心力衰竭等 2 型糖尿病心脏微血管相关的并发症的发生。目前西医治疗主要通过降糖、降压、抗心肌缺血治疗以及改善不良生活方式, 虽然能够改善部分患者的症状, 但不良反应及局限性仍有争议。中医药在治疗 2 型糖尿

病心绞痛、射血分数保留性心衰等心脏微血管并发症的治疗上具有巨大的优势, 不仅能够进一步防治病程进一步发展, 在改善患者生活质量上也存在巨大优势。

## 参考文献

- [1] Iatcu, C.O., Steen, A. and Covasa, M. (2021) Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, **14**, Article No. 166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
- [2] Qi, Y., Li, L., Feng, G., Shao, C., Cai, Y. and Wang, Z. (2021) Research Progress of Imaging Methods for Detection of Microvascular Angina Pectoris in Diabetic Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 713971. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.713971>
- [3] 熊昕, 瞿华, 郑宏庭, 等. 线粒体氧化应激在糖尿病微血管并发症发病机制中的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(7): 613-617. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20211018-00666>
- [4] 王焰, 查云飞. 糖尿病微血管病变代谢组学研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2460-2464. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2022.12.030>
- [5] Chowdhary, A., Thirunavukarasu, S., Jex, N., et al. (2022) Coronary Microvascular Function and Visceral Adiposity in Patients with Normal Body Weight and Type 2 Diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, **30**, 1079-1090. <https://doi.org/10.1002/oby.23413>
- [6] Wei, Y., Ding, Q.Y., Yeung, C., et al. (2022) Evidence and Potential Mechanisms of Traditional Chinese Medicine for the Adjuvant Treatment of Coronary Heart Disease in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Journal of Diabetes Research*, **2022**, Article ID: 2545476. <https://doi.org/10.1155/2022/2545476>
- [7] 赵外荣, 张静, 施雯婷, 张凯玉, 马子霖, 马杰, 陈昕琳, 唐靖一, 周忠焱. 冠状动脉微血管疾病的发病机制及国内外治疗研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(3): 624-630.
- [8] 邱惠, 李虹伟. 糖基化终末产物及其受体在动脉粥样硬化中的作用及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 443-446. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2018.04.034>
- [9] 李艳杰, 褚瑜光, 倪青. 糖尿病性冠状动脉微血管病变致心肌梗死 1 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 954-957.
- [10] 徐素文, 葛均波, 翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病[J]. 中国科学技术大学学报, 2021, 51(8): 577-585.
- [11] 海茹丽妮萨·亚森, 于子翔, 马依彤. 射血分数保留型心力衰竭合并 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(3): 274-278.
- [12] Knapp, M., Tu, X. and Wu, R. (2019) Vascular Endothelial Dysfunction, a Major Mediator in Diabetic Cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, **40**, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0042-6>
- [13] Wang, E., Wang, H. and Chakrabarti, S. (2023) Endothelial-to-Mesenchymal Transition: An Underappreciated Mediator of Diabetic Complications. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **14**, Article ID: 1050540. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1050540>
- [14] Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Vetrano, E., Loffredo, G., et al. (2022) Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapeutic Options. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092274>
- [15] Clyne, A.M. (2021) Endothelial Response to Glucose: Dysfunction, Metabolism, and Transport. *Biochemical Society Transactions*, **49**, 313-325. <https://doi.org/10.1042/BST20200611>
- [16] Liu, J. and Liu, Z. (2019) Muscle Insulin Resistance and the Inflamed Microvasculature: Fire from within. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 562. <https://doi.org/10.3390/ijms20030562>
- [17] 葛均波, 翁建平, 曾强. 2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022 版) [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(10): 974-990.
- [18] 刘笑迎, 邵静. 冠状动脉微血管功能障碍危险因素的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(4): 289-293.
- [19] Bajaj, N.S., Osborne, M.T., Gupta, A., et al. (2018) Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 707-717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.049>
- [20] Godo, S., Takahashi, J., Yasuda, S. and Shimokawa, H. (2021) Role of Inflammation in Coronary Epicardial and Microvascular Dysfunction. *European Cardiology*, **16**, e13. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.47>
- [21] Kaski, J.C., Crea, F., Gersh, B.J. and Camici, P.G. (2018) Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*, **138**, 1463-1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>

- [22] Aldiwani, H., Mahdai, S., Alhatemi, G. and Bairey Merz, C.N. (2021) Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *European Cardiology*, **16**, e46. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.15>
- [23] 聂祥, 樊佳慧, 陈琛, 汪道文. 冠状动脉微血管功能障碍与心脏病[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(5): 748-759.
- [24] Gamrat, A., Surdacki, M.A., Chyrchel, B. and Surdacki, A. (2020) Endothelial Dysfunction: A Contributor to Adverse Cardiovascular Remodeling and Heart Failure Development in Type 2 Diabetes beyond Accelerated Atherogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 2090. <https://doi.org/10.3390/jcm9072090>
- [25] Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, S. and Henein, M. (2020) Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- [26] Rush, C.J., Berry, C., Oldroyd, K.G., et al. (2021) Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*, **6**, 1130-1143. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>
- [27] 杨燕, 卓见, 申红霞, 韩瑞敏, 王珍, 王德峰. 新型降糖药物治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(2): 153-157.
- [28] Nilsson, M., Bové, K.B., Suhrs, E., et al. (2019) The Effect of DPP-4-Protected GLP-1 (7-36) on Coronary Microvascular Function in Obese Adults. *International Journal of Cardiology, Heart & Vasculature*, **22**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.004>
- [29] Tu, Y., Li, Q., Zhou, Y., et al. (2022) Empagliflozin Inhibits Coronary Microvascular Dysfunction and Reduces Cardiac Pericyte Loss in db/db Mice. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 995216. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.995216>
- [30] 胡金明, 钟萍. 高血压患者冠状动脉微循环损伤研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 234-236.
- [31] 张茜, 任媛, 李思进. 糖尿病合并冠状动脉微血管功能障碍的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 309-312.
- [32] 石鑫, 修春红, 王琳鑫, 翟媛媛, 陈媛, 曾令泽, 毕亚艳. 冠状动脉微循环疾病的病理生理机制及其治疗方法[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 71-75.
- [33] Xiong, J., Hu, H., Guo, R., Wang, H. and Jiang, H. (2021) Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes Complications. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 646233. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.646233>
- [34] 李红蓉, 秘红英, 孙颖, 等. 基于络络学说对动脉粥样硬化病因病机的认识[J]. 中医杂志, 2017, 58(16): 1359-1363, 1367. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2017.16.003>
- [35] 冯宇. 心之络病-孙络瘀阻的中医微观病理特征研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- [36] 曾娟花, 沈艳, 唐红, 等. 泄浊降脂片对 2 型糖尿病痰瘀证患者炎症细胞因子的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(5): 631-634. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.05.020>
- [37] 陈子琪, 吴姿莹, 彭璘, 等. 糖尿病肾病的中医“虚、瘀、浊”理论与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的相关性[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(18): 20-23.
- [38] 魏凯善, 魏静, 罗敏, 等. 从“玄府-浊毒-络脉”角度再识糖尿病及其微血管并发症[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 731-733, 795. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3250.2020.06.009>
- [39] 柯爽, 李小娟. 从络论治消渴胸痹[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(3): 108-111. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20190374>
- [40] 吴进, 王子龙, 张忠勇, 等. 从郁、瘀、痰、浊论糖尿病微血管病变中医病因病机[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(11): 1997-1999. <https://doi.org/10.16448/j.cjctm.2019.0580>
- [41] 韦伟, 徐巧玲, 石丽威, 等. 尼可地尔联合通心络治疗老年冠状动脉慢血流患者的临床研究[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(4): 507-510. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6790.2022.04.017>
- [42] 明亮, 邵正斌. 邵正斌运用益气养阴、化痰通络方治疗冠脉微循环障碍合并糖尿病经验[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(4): 627-630.
- [43] 余令正, 李鸿真, 杨洁, 等. 林慧娟教授辨治冠状动脉微血管功能障碍经验[J]. 中国中医急症, 2022, 31(12): 2211-2214.