

# 肥厚型心肌病患者冠状动脉微循环功能障碍的风险模型构建及验证<sup>\*</sup>

单华静<sup>1</sup> 黄能为<sup>2</sup> 李火平<sup>1</sup> 陈少泽<sup>1</sup> 徐成胜<sup>1</sup> 金朝霞<sup>1</sup> 倪斌<sup>1</sup> 杨娟<sup>1</sup> 沈正军<sup>1</sup>

(黄冈市中心医院 1. 心血管内科; 2. 甲乳外科, 湖北 黄冈 438000)

**【摘要】** 目的 探讨肥厚型心肌病(HCM)患者冠状动脉微循环功能障碍的影响因素,并建立预测模型。方法 选取 2019 年 10 月—2021 年 5 月我院收治的 HCM 患者 92 例,患者均行心脏超声造影检查,根据结果将其分为冠状动脉微循环功能正常组( $n=24$ )和异常组( $n=68$ )。收集患者临床资料,采用单因素和 Logistic 回归分析 HCM 患者发生冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素,根据独立危险因素建立风险预测,并通过受试者工作特征(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit 检验和临床决策曲线评价模型的区分度、准确度和有效性。结果 与冠状动脉微循环功能正常组比较,异常组 NYHA 分级更劣,淋巴细胞计数、LDL-C、Alb 及 LVEF 显著降低,hs-CRP、NT-proBNP、Cys-C、hs-cTnI、LVEDD 及 LAD 显著增加( $P<0.05$ )。NYHA 分级越高、LVEF 降低及 NT-proBNP、hs-cTnI、LVEDD 增加均为 HCM 患者并发冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素( $P<0.05$ )。利用以上独立危险因素构建 Nomogram 预测模型,其一致性指数(C-index)为 0.756(95%CI:0.684~0.830),ROC 曲线 AUC 为 0.895(95%CI:0.866~0.915),具有较好的区分度;校准曲线及临床决策曲线评价结果提示模型准确性及有效性均较好。结论 NYHA 分级越高、LVEF 降低及 NT-proBNP、hs-cTnI、LVEDD 增加均为 HCM 患者并发冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素,所建立的 Nomogram 预测模型对风险评估具有一定的参考价值。

**【关键词】** 肥厚型心肌病;冠状动脉;微循环;影响因素

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.020

## Risk model construction and validation of coronary microcirculation dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy

SHAN Huajing<sup>1</sup>, HUANG Nengwei<sup>2</sup>, LI Huoping<sup>1</sup>, CHEN Shaoze<sup>1</sup>, XU Chengsheng<sup>1</sup>,

JIN Zhaoxia<sup>1</sup>, NI Bin<sup>1</sup>, YANG Juan<sup>1</sup>, SHEN Zhengjun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the influencing factors of coronary microcirculation dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and establish a prediction model. **Methods** 92 patients with HCM treated in our hospital from October 2019 to May 2021 were selected. All patients underwent cardiac contrast-enhanced ultrasound examination and were divided into coronary microcirculation dysfunction group ( $n=24$ ) and normal group ( $n=68$ ) according to the results. The clinical data of patients were collected, and the independent risk factors of coronary microcirculation dysfunction in HCM patients were analyzed by single factor and logistic regression. The risk prediction was established according to the independent risk factors, and the differentiation, accuracy and effectiveness of the model were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve, Hosmer lemeshow goodness of fit test and clinical decision-making curve. **Results** Compared with the normal coronary microcirculation group, the NYHA grade in the abnormal group was worse, the lymphocyte count, LDL-C, ALB and LVEF decreased significantly, and hs-CRP, NT-proBNP,

基金项目:黄冈市级科技计划一般项目(XQYF2019000009)

通讯作者:黄能为, E-mail:498900223@qq.com

引用本文:单华静,黄能为,李火平,等.肥厚型心肌病患者冠状动脉微循环功能障碍的风险模型构建及验证[J].西部医学,2023,35(4):568-572. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.020

Cys-C, hs-cTnI, LVEDD and LAD increased significantly ( $P < 0.05$ ). The higher NYHA grade, the lower LVEF and the increase of NT-proBNP, hs-cTnI and LVEDD were independent risk factors for coronary microcirculation dysfunction in patients with HCM ( $P < 0.05$ ). The nomogram prediction model was constructed by using the above independent risk factors. The consistency index (c-index) was 0.756 (95% CI: 0.684~0.830), and the AUC of ROC curve was 0.895 (95% CI: 0.866~0.915). The evaluation results of calibration curve and clinical decision curve suggest that the accuracy and effectiveness of the model are good. **Conclusion** The higher NYHA grade, the lower LVEF and the increase of NT-proBNP, hs-cTnI and LVEDD are independent risk factors of coronary microcirculation dysfunction in patients with HCM, the nomogram prediction model has a certain reference value for risk assessment.

**【Key words】** Hypertrophic cardiomyopathy; Coronary artery; Microcirculation; Influence factor

肥厚型心肌病 (Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种遗传性心肌病, 临床表现为胸闷、心悸和晕厥, 具有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。临床研究证实<sup>[2-3]</sup>, HCM 患者普遍存在冠状动脉微循环功能障碍, 患者冠状动脉血流储备降低导致其不良心血管事件的发生率增加, 是患者病情恶化和死亡的独立预测因子。但目前关于 HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍的影响因素鲜有报道, 因此本研究通过 Logistic 回归分析探讨 HCM 发生冠状动脉微循环功能障碍的影响因素, 并建立预测模型, 从而为临床降低此类患者的不良心血管事件发生率提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 10 月—2021 年 5 月于我院就诊的 92 例 HCM 患者的临床资料, 患者均行心脏超声造影检查, 根据结果将其分为冠状动脉微循环功能正常组 ( $n=24$ ) 和异常组 ( $n=68$ )。其中男性 52 例, 女性 40 例, 患者年龄 40~65 岁, 平均年龄 ( $54.49 \pm 7.66$ ) 岁。纳入标准: ①符合 HCM 诊断标准<sup>[4]</sup>。②冠状动脉狭窄程度  $< 50\%$ 。③临床资料完整。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准: ①合并心肌梗死或风湿性心脏病者。②由瓣膜病、先天性心脏病、恶性心律失常等引起的左心室肥厚。③合并严重感染、重要脏器功能障碍或恶性肿瘤者。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

## 1.2 观察指标

1.2.1 临床资料收集及超声心动图检查 通过查阅电子病历收集患者性别、年龄、体重指数 (BMI)、血压、既往病史、吸烟史等临床资料, 患者心功能评估采用纽约心脏病协会 (NYHA) 分级<sup>[5]</sup>。患者入院后静息状态下采用超声心动仪 (SONOS 5500, PHILIPS) 行超声检查, 获得左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVEDS) 及左心房内径 (LAD) 等资料。

1.2.2 心脏超声造影检查 超声心动图检查后调整为低机械指数 (MI) 实时造影模式, 保持帧频  $> 25$  Hz, 以 0.8~0.9 mL/min 的速度静脉推注 1 mL 造影剂后

推注 1 mL 氯化钠溶液 (0.9%), 采用低 MI 0.3 和高 MI 0.8~1.0 进行左心声学造影, 观察冠状动脉微循环灌注。患者静息状态低 MI 模式下灌注延迟  $> 5$  s 定义为冠状动脉微循环障碍<sup>[6]</sup>, 存在冠状动脉微循环障碍者纳入异常组, 其余患者纳入正常组。

1.2.3 实验室指标检查 患者入院当日抽取 5 mL 空腹静脉血, 检测甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白蛋白 (Alb)、胱抑素 (Cys-C)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 及淋巴细胞计数等实验室指标。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计处理, 连续性变量进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料组间比较采用  $t$  检验进行假设检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。利用 Logistic 回归分析 HCM 患者发生冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素, 并构建 Nomogram 模型。采用 Bootstrap 自抽样法进行验证, 采用受试者工作特征曲线 (ROC)、校准曲线和临床决策曲线评价模型的区分度、准确性和有效性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍的单因素分析 两组患者性别、年龄、BMI、既往病史、吸烟史、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、HCM 分型、TC、TG、HDL-C、ALT、AST、LVEDS 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与冠状动脉微循环功能正常组比较, 异常组 NYHA 分级更劣, 淋巴细胞计数、LDL-C、Alb 及 LVEF 显著降低, hs-CRP、NT-proBNP、Cys-C、hs-cTnI、LVEDD 及 LAD 显著增加, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 冠状动脉微循环功能障碍的多因素分析 将单因素分析中差异具有统计学意义的因素作为自变量并进行赋值 (表 2), HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍与否 (是=1, 否=0) 为因变量, 进行多因素分析, 结果显示, NYHA 分级越高、LVEF 降低及 NT-pro

表 1 HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍的单因素分析 [ $n(\times 10^{-2})$ , ( $\bar{x} \pm s$ ),  $M(Q_R)$ ]

Table 1 Univariate analysis of coronary microcirculation dysfunction in patients with HCM

项目	正常组 (n=24)	异常组 (n=68)	t/ $\chi^2$	P
男性	13(54.17)	38(55.88)	0.021	0.884
年龄(岁)	56.80±11.30	58.42±12.34	0.565	0.574
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.99±1.23	22.26±1.28	0.897	0.372
高血压病史	11(45.83)	27(39.71)	0.275	0.600
糖尿病史	6(25.00)	21(30.88)	0.296	0.586
冠心病史	5(22.49)	14(20.59)	0.001	0.980
高脂血症史	8(33.33)	29(42.65)	0.640	0.424
吸烟史	7(29.17)	19(27.94)	0.013	0.909
SBP(mm Hg)	126.32±4.60	125.94±3.75	0.02	0.689
DBP(mm Hg)	65.84±1.73	65.22±1.42	1.735	0.086
NYHA 分级			21.861	<0.001
I 级	8(33.33)	12(17.65)		
II 级	12(50.00)	46(67.65)		
III 级	4(16.67)	10(14.70)		
HCM 分型			1.799	0.180
心尖肥厚型	6(25.00)	9(13.24)		
非心尖肥厚型	18(75.00)	59(86.76)		
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.92±0.73	1.59±0.40	2.751	0.007
TC(mmol/L)	5.02±0.91	4.75±1.15	1.040	0.301
TG(mmol/L)	1.44(0.90, 2.77)	1.50(1.20, 2.52)	-1.410	0.674
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.25	0.99±0.21	1.335	0.185
LDL-C(mmol/L)	2.34±0.66	1.84±0.69	3.086	0.003
ALT(U/L)	22.45(14.94, 63.32)	21.60(16.77, 34.05)	-0.392	0.684
AST[U/L, $M(Q_R)$ ]	20.50(13.96, 34.33)	22.60(19.35, 26.84)	-0.591	0.382
Alb(g/L)	34.11±3.02	29.03±3.84	5.865	<0.001
hs-CRP(mg/L)	3.95±1.31	4.79±1.42	2.540	0.013
NT-proBNP(mg/L)	1.59±0.35	1.88±0.41	3.088	0.003
Cys-C(mg/L)	1.58±0.75	2.03±0.85	2.296	0.024
hs-cTnI(mg/L)	0.22(0.10, 3.24)	8.12(1.41, 20.24)	-2.240	0.026
LVEDD(mm)	64.23±5.29	73.38±8.32	5.031	<0.001
LVEF(%)	59.10±2.23	55.87±2.30	5.961	<0.001
LAD	45.03±6.25	52.84±8.75	4.019	<0.001
LVEDS	39.41±3.05	39.28±3.24	0.172	0.864

BNP、hs-cTnI、LVEDD 增加均为 HCM 患者并发冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。

表 2 多因素 Logistic 回归分析赋值变量表

Table 2 Multivariable logistic regression analysis assigned variable table

变量	赋值
冠状动脉微循环功能障碍	否=0, 是=1
NYHA 分级	I 级=0, II 级=1, III 级=2
LDL-C(mmol/L)	$\geq 2$ mmol/L=0, $< 2$ mmol/L=1
Alb(g/L)	$\geq 35$ g/L=0, $< 35$ g/L=1
LVEF(%)	$\geq 55\%$ =0, $< 55\%$ =1
hs-CRP(mg/L)	$< 5$ mg/L=0, $\geq 5$ mg/L=1
NT-proBNP(mg/L)	$< 1.75$ mg/L=0, $\geq 1.75$ mg/L=1
Cys-C(mg/L)	$< 1.5$ mg/L=0, $\geq 1.5$ mg/L=1
hs-cTnI(mg/L)	$< 6.5$ mg/L=0, $\geq 6.5$ mg/L=1
LVEDD(mm)	$< 65$ mm=0, $\geq 65$ mm=1
LAD(mm)	$< 45$ mm=0, $\geq 45$ mm=1

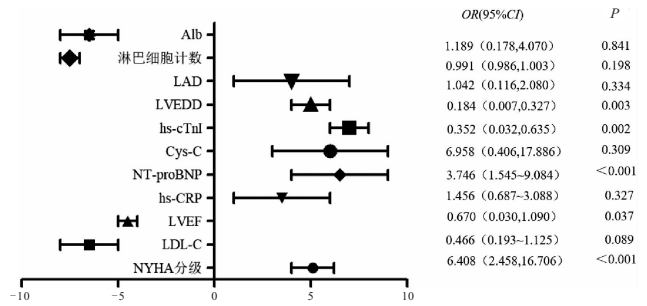


图 1 HCM 患者发生冠状动脉微循环障碍的危险因素森林图

Figure 1 Forest map of risk factors for coronary microcirculation disorder in patients with HCM

2.3 构建预测模型 基于多因素分析结果构建 HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍的预测模型, 每个指标对应标尺得分相加即为总分, 与风险轴上的数值对应即为 HCM 患者出现冠状动脉微循环功能障碍的概率, 见图 2。

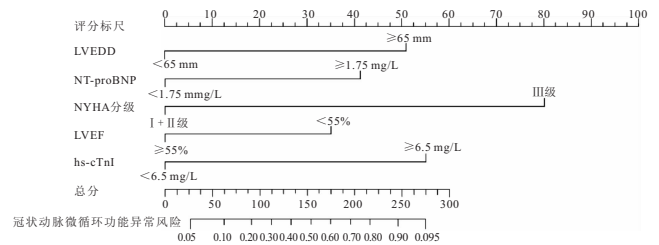


图 2 HCM 患者出现冠状动脉微循环功能障碍的 Nomogram 预测模型

Figure 2 Nomogram prediction model of coronary microcirculation dysfunction in patients with HCM

2.4 模型评价

2.4.1 列线图模型区分度评价 采用 Bootstrap 自抽样法进行内部验证, 该预测模型 C-index 计算结果为 0.756(95%CI: 0.684~0.830), ROC 曲线 AUC 为 0.895(95%CI: 0.866~0.915), 以上结果提示该风险预测模型的区分度尚可, 见图 3。

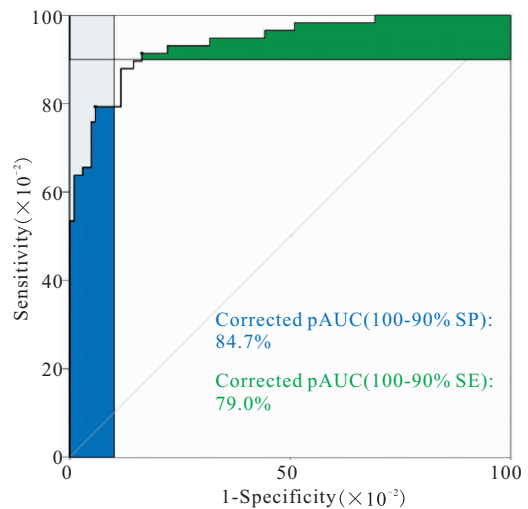


图 3 Nomogram 预测模型的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of nomogram prediction model

2.4.2 列线图模型校准度评价 绘制预测模型的校准曲线,结果显示模型的预测概率曲线与参考概率拟合度良好,Hosmer-Lemeshow 检验结果差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示该模型准确度较高,见图 4。

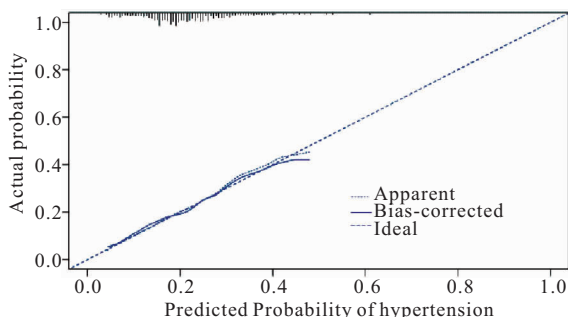


图 4 Nomogram 预测模型的校准曲线

Figure 4 Calibration curve of nomogram prediction model

2.4.3 列线图模型有效性评价 预测模型的临床决策曲线阈值概率在 0.01~0.91,净获益率 $>0$ ,提示其有效性较好,安全可靠,实用性强,见图 5。

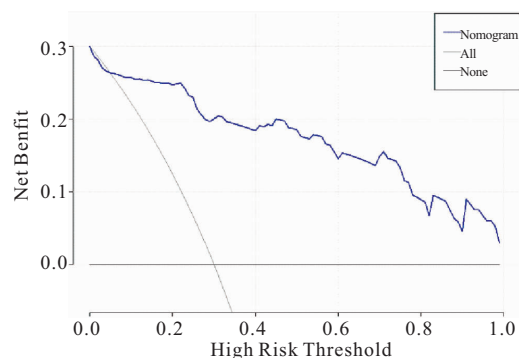


图 5 Nomogram 预测模型的临床决策曲线

Figure 5 Clinical decision curve of nomogram prediction model

### 3 讨论

HCM 是一种常染色体显性遗传性心肌病,以心肌过度异常肥厚、心肌细胞排列紊乱和心肌纤维化为主要特征,病情呈缓慢进展,在我国的发病率约为 80/10 万<sup>[7-8]</sup>。HCM 患者普遍存在冠状动脉微循环异常,冠状动脉微循环障碍由心肌灌注受损引起缺血的临床综合征<sup>[9]</sup>。其发病机制尚不明确,目前的研究认为其与细胞功能紊乱、左心室舒张末期压力升高等有关<sup>[10-11]</sup>。也有研究认为,随着 HCM 患者病程的进展,心肌纤维化加重,肌肉僵硬增加,导致患者心肌收缩和舒张功能下降<sup>[12]</sup>。冠状动脉微循环障碍可引发患者心肌缺血,导致心绞痛或心肌梗死等不良心血管事件的发生<sup>[13]</sup>,但目前关于 HCM 患者冠状动脉微循环功能障碍的影响因素鲜有报道,因此结合 HCM 患者临床资料分析发生微循环功能障碍的影响因素对降低该类患者心血管事件的发生率具有重要意义。

本研究中,HCM 患者冠状动脉微循环障碍的发生率为 73.9%,与苏亚芬等<sup>[14]</sup>的研究结果一致。本研究对 HCM 患者发生冠状动脉微循环障碍的影响因素进行了分析,结果显示,NYHA 分级、淋巴细胞计数、LDL-C、Alb、LVEF、hs-CRP、NT-proBNP、Cys-C、hs-cTnI、LVEDD 及 LAD 均为 HCM 患者发生冠状动脉微循环功能障碍的影响因素。进一步进行多因素分析发现,NYHA 分级越高、LVEF 降低及 NT-proBNP、hs-cTnI、LVEDD 增加均为 HCM 患者并发冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素。研究表明<sup>[15-16]</sup>,急性心肌梗死、冠心病和高脂血症等与冠状动脉微血管功能紊乱密切相关,约 90% 的冠状动脉血流供应发生在心室舒张期,冠状动脉血流对由间质或血管周围组织纤维化引起的血管外压增加,左心室舒张功能不全异常敏感。由于冠状动脉血流量主要发生在心室舒张期,因此心室舒张期时长在冠状动脉血流供应中发挥重要作用,冠状动脉斑块可使冠状动脉管径减小,降低冠状动脉血流储备,损害心肌血流灌注<sup>[17-18]</sup>。Zhang 等<sup>[19]</sup>的研究表明,随着 HCM 患者 LVEDD 的增加,LVEF 降低,NYHA 分级增加,患者心功能减低,心脏左室瓣返流和心室功能障碍导致血流动力学改变,最终导致冠状动脉微循环功能障碍的发生。NT-proBNP 主要由心肌细胞和心肌纤维细胞合成,通过自分泌或旁分泌作用于心脏,在多种心血管疾病中呈高表达,与 HCM 患者心功能密切相关<sup>[20]</sup>,冠状动脉微血管发生障碍时,NT-proBNP 水平增加,加重患者心肌纤维化。目前的研究认为 HCM 患者 hs-cTnI 升高与微循环功能障碍及功能失调导致心肌细胞缺血和坏死相关<sup>[21]</sup>,此外,左心室舒张末期压力与室壁张力增加导致的心内膜下低灌注和缺血以及心肌肥大与动脉供血不足之间的不平衡导致心肌相对缺血也是 HCM 患者 hs-cTnI 升高的原因之一<sup>[22]</sup>。研究表明,hs-cTnI 水平升高与患者左心室舒张功能障碍、冠状动脉微血管障碍导致心肌细胞缺血和坏死有关<sup>[23]</sup>;对于非阻塞性冠状动脉疾病患者,hs-cTnI 水平与不良心血管事件的发生率呈显著相关性<sup>[24]</sup>。

基于影响 HCM 患者发生冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素,本研究建立了 Nomogram 预测模型,对 NYHA 分级、LVEF、NT-proBNP、hs-cTnI、LVEDD 量化评分并评估风险,模型 C-index 为 0.756 (95% CI: 0.684~0.830),AUC 为 0.895 (95% CI: 0.866~0.915),区分度较高;校准曲线显示预测值与实际观测值接近,模型预测的准确度较高;临床决策曲线的阈值概率在 0.01~0.91 范围内,净获益率高于

0,具有一定的临床适用性。但本研究样本量较少,且仅进行单中心内部验证,尚需多中心联合并扩大样本量对研究结果及 Nomogram 模型的预测能力进行验证。

#### 4 结论

NYHA 分级越高、LVEF 降低及 NT-proBNP、hs-cTnI、LVEDD 增加均为 HCM 患者并发冠状动脉微循环功能障碍的独立危险因素,所建立的列线图预测模型对风险评估具有一定的参考价值。

#### 【参考文献】

- [1] JAIN C C, MIRANDA W R, GESKE J B, *et al.* Echocardiographic Characteristics of Severe Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(7): 798-801.
- [2] KONST R E, GUZIK T J, KASKI J C, *et al.* The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 817-828.
- [3] SMITH J R, LAYRISSÉ V, MEDINA-INOJOSA J R, *et al.* Predictors of exercise capacity following septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(10): 1066-1073.
- [4] 中华医学会心血管病学分会中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南编写组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(12): 1015-1032.
- [5] 吴刚,石少波,曲川,等. 肥厚型心肌病合并心房颤动患者的危险因素分析[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(12): 1099-1102,1137.
- [6] SENIOR R, BECHER H, MONAGHAN M, *et al.* Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(2): 194-212.
- [7] LAPENNA E, NISI T, CARINO D, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy with moderate septal thickness and mitral regurgitation: long-term surgical results[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(2): 244-251.
- [8] 胡小莹,乔树宾,孙兴国,等. 肥厚型心肌病患者的心肺功能评估和相关因素研究[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(4): 372-378.
- [9] 李轶男,王萍,陈晖. 冠状动脉微循环障碍对心肌纤维化的影响及研究现状[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(8): 468-471.
- [10] 孙秋愿. 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(1): 40-44.
- [11] LI Z, LUAN Y, WANG M, *et al.* Effects of salvianolate on microcirculatory disturbance in patients with stable coronary heart disease: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 192.
- [12] MARAGIANNIS D, ALVAREZ P A, GHOSN M G, *et al.* Left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relation to myocardial fibrosis and exercise tolerance[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(1): 121-129.
- [13] LU D Y, VENTOUKIS I, LIU H, *et al.* Sex-specific cardiac phenotype and clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2020, 219: 58-69.
- [14] 苏亚芬,方小梅,韩薇,等. 心脏超声造影在肥厚型心肌病冠状动脉微循环功能评价中的应用及影响因素[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(4): 341-346.
- [15] PAULUS W J, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- [16] 张艳达,隋汝杰,赵健,等. 冠状动脉微循环障碍:非阻塞性冠心病潜在发病机制[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(3): 315-320.
- [17] 段天兵. 急性心肌梗死后冠状动脉微循环障碍发生机制和诊治方法的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(7): 722-725.
- [18] 康利锐,王晓晶,袁晶晶,等. 非阻塞性冠状动脉疾病患者冠脉微循环障碍发生及影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(6): 1132-1135.
- [19] ZHANG Y, WERNLY B, CAO X, *et al.* Adenosine and adenosine receptor-mediated action in coronary microcirculation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 22.
- [20] MADIAS J E. The need for a late follow-up cardiac magnetic resonance imaging to diagnose hypertrophic cardiomyopathy in patients with takotsubo syndrome[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4): 701.
- [21] OLIVOTTO I, CECCHI F, CAMICI P G. Coronary microvascular dysfunction and ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Mechanisms and clinical consequences[J]. *Ital Heart J*, 2004, 5(8): 572-580.
- [22] PETERSEN S E, JEROSCH-HEROLD M, HUDSMITH L E, *et al.* Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2007, 115(18): 2418-2425.
- [23] HIRAKAWA K, YAMAMURO M, UEMURA T, *et al.* Correlation between microvascular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in non-ischemic heart failure patients with cardiac fibrosis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 881-885.
- [24] TAQUETI V R, EVERETT B M, MURTHY V L, *et al.* Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 528-535.

(收稿日期:2022-03-11;修回日期:2023-01-05;编辑:刘灵敏)