糖 尿 病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.000816

冠脉微血管功能障碍在糖尿病性心肌病发病中的作用

王玉泉，胡厚源
（第三军医大学西南医院心血管内科，重庆 400038）

[摘 要]冠状动脉微血管功能障碍（coronary microvascular dysfunction，CMD）为近年来心血管病领域的热点研究问题之一，其主要指内径<300 μm 的心肌微血管发生的结构或功能障碍。导致 CMD 的病因很多，其中的主要病因之一为 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）。另外，T2DM 也是糖尿病性心肌病（diabetes mellitus-related cardiomyopathy，DMCM）的根本原因，由 T2DM 进展为 DMCM 的发病机制比较复杂。研究显示，糖尿病前期、T2DM 和 DMCM 阶段均存在不同程度的 CMD，而且其发生机制复杂。CMD 可能不仅是 T2DM 发生冠脉微循环障碍和 T2DM 进展为 DMCM 的主要原因，其不断进展和加重也可能是糖尿病前期-T2DM-DMCM 这一疾病链逐步恶化，甚至向心衰进展的主要原因。因此，延缓 T2DM 和 T2DM 进展至 DMCM 过程中的 CMD 进展和对其早期检测、评价和治疗显得非常重要。

[关键词]冠状动脉微血管功能障碍；2 型糖尿病；糖尿病性心肌病
[中图分类号]R542.2 [文献标志码]A [收稿日期]2015-07-14

Role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus-induced cardiomyopathy

Wang Yuquan, Hu Houyuan
(Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University)

[Abstract]Coronary microvascular dysfunction (CMD), a research focus in the field of cardiovascular disease in recent years, mainly refers to the structural and functional abnormality that happened in the coronary micro-vessels, of which the diameter is less than 300 μm. One of the main reasons for CMD includes the type 2 diabetes mellitus (T2DM). At the same time, T2DM is the basic reason of diabetes mellitus-related cardiomyopathy (DMCM). The pathogenesis progressing from T2DM to DMCM is complicated. Studies show that there are different levels of CMD in patients with T2DM or DMCM and the pathogenetic mechanism of CMD is complex. CMD may not only be the main reason for T2DM induced CMD and the progressing from T2DM to DMCM; its continuous development may be the main cause of the progressive deterioration of pro-T2DM-T2DM-DMCM disease chain, and even the main cause of the DMCM-induced heart failure. Therefore, it is very important to detect earlier, to evaluate and to treat of CMD for the delayed development of CMD and DMCM in patients with T2DM.

[Key words]coronary microvascular dysfunction; type 2 diabetes mellitus; diabetes mellitus-related cardiomyopathy

Rubler 等于 1972 年首先提出糖尿病性心肌病（diabetes mellitus-related cardiomyopathy，DMCM）这一疾病分型。目前 DMCM 被定义为有明确且时间较长（约 5~20 年）2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）病史，同时有明确心肌结构和功能异常，且排除了心外膜冠脉大血管病变、高血压、瓣膜病等其它可能引起心肌病变的疾病[1]。DMCM 的主要病理学特征为心肌细胞肥大、间质纤维化、糖原染色阳性的物质浸润以及心肌微血管病变等。

1 DMCM 发病机制概述

DMCM 的发病机制包括高血糖症、脂质毒性、心肌微血管中晚期糖基化终产物（advanced glycation endproducts，AGEs）沉积、心肌微血管稀疏、胰岛素抵抗/高胰岛素血症和自身免疫等多个方面[2]。另外，心肌细胞钙稳态破坏、线粒体功能障碍、肾素_血管紧张素_醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）功能上调、脂联素和瘦素代谢异常以及叉形头转录因子（forkhead box subfamily O，FOXO）蛋白功能异常等也在 DMCM 发病机制中起重要作用[3-5]。在上述机制中，高血糖、脂质毒性和以氧化应激（oxidative stress，OS）为主所致冠脉微血管功能障碍（coronary microvascular dysfunc-

作者介绍：王玉泉，Email：wyq112379@163.com，
研究方向：冠脉微血管功能障碍。
通信作者：胡厚源，Email：houyuanhu@hotmail.com。
基金项目：国家科技重大专项资助项目（编号：2013ZX09103003-001）；
国家自然科学基金资助项目（编号：81270362、81470561）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151109.1945.010.html（2015-11-09）

tion，CMD）甚至冠脉微血管病则是 DMCM 及其左室重构和功能异常的主要原因有[2]。

2 CMD 是 T2DM 进展为 DMCM 的主要原因

CMD 主要指内径＜300 μm 的心肌微血管发生的结构或功能障碍。导致 CMD 的主要原因有冠心病、T2DM、高血压、心肌疾病、代谢综合征，以及缺血再灌注损伤和再灌注治疗中的“无复流”等[6]。CMD 的主要发生机制有微血管重塑、血管内皮或平滑肌细胞功能障碍、微血管稀疏及微血管受压[7]。

研究显示，在临床糖尿病前期，即糖耐量降低和空腹血糖受损阶段，就存在大血管和微血管异常[8]。对这些患者行药物（如腺苷）或寒冷刺激诱发实验的 PET 检测发现其存在冠脉微循环功能障碍，如冠脉血流储备（coronary flow reserve，CFR）和心肌血流量（myocardial blood flow，MBF）降低[9]。在临床糖尿病期，即 T2DM 期，存在同样的微血管功能障碍[9]。

DMCM 虽然在传统定义中排除了冠脉大血管病变、高血压、瓣膜性及先天性心脏病等，但却存在明显的微血管病变。研究显示，没有冠心病的 T2DM 患者在尚未进展到 DMCM 之前就存在的左室功能障碍，主要表现为左室僵硬度增加伴等容舒张期延长以及左室收缩力的下降，并且随着 T2DM 向 DMCM 进展而进一步恶化，其主要原因可能就是 CMD 的进一步加重[10]。另外，随着 DMCM 病情的进展，CMD 会发展为心肌微血管病，这不仅会进一步导致 DMCM 患者心肌细胞的坏死和凋亡，还会加重心肌间质纤维化，使心肌舒缩功能恶化，导致 DMCM 性心力衰竭的发生。

3 T2DM 进展至 DMCM 过程中发生 CMD 的相关机制

CMD 在 T2DM 进展为 DMCM 的整个过程中均发挥重要作用，在此过程中，CMD 包括结构障碍和功能障碍两方面，早期以功能障碍为主，后期则出现微血管结构的改变[2]。CMD 的发生机制包括代谢功能障碍和神经内分泌系统（主要是 RAAS）的激活两个方面，而其具体机制则主要为氧化应激和蛋白/脂质的糖基化对冠脉微血管的损伤[2,11-12]，尤其是糖基化过程中形成的晚期糖基化产物（advanced glycation endproducts，AGEs）对微血管结构和功能的损害。

3.1 代谢功能障碍促进了 CMD 的发生和进展

3.1.1 胰岛素抵抗/高胰岛素血症 胰岛素通过调节碳水化合物和脂质的代谢来维持细胞稳态。胰岛素抵抗/高胰岛素血症可通过多条途径导致细胞稳态的破坏和血管病变的产生[13]，如造成 NO、血管紧张素Ⅱ、内皮素等血管活性物质的失衡，引起血管平滑肌细胞的代谢缺陷和血管内皮细胞损伤，导致冠脉小血管和微血管的基底膜增厚（微血管病的早期标志）等，从而导致 CMD 和冠脉微血管病的发生和发展，以及心肌纤维化和心肌血流灌注的降低，影响心脏舒缩功能。

3.1.2 高血糖症 高血糖可通过多种途径导致微血管功能和结构的改变，其中最重要的是氧化应激和糖/脂的糖基化作用[11-12,14]。慢性高血糖通过电子链使线粒体活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）的生成增加，导致氧化应激增强[15]。ROS 通过使过氧化物酶、谷胱甘肽和超氧化物歧化酶等失衡使内皮细胞 NO 产生降低。糖/脂的糖基化增强使 AGEs 生成增加，AGEs 与血管内皮和血管平滑肌细胞及单核/巨噬细胞上的 AGEs 受体（receptor of AGEs，RAGE）结合，使 ROS 生成增加和核转录因子 κB（nuclear factor-kappaB，NF-κB）激活[16]。NF-κB 激活后上调其靶基因转录，从而促进炎症、氧化应激、生长因子的表达和细胞增殖等。另外，高血糖症还通过二酰基甘油（diacyl glycerol，DAG）-蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）途径和其下游的 PKC-磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶（phosphatei-dylinositol 3 kinase/serine-threonine kinase，PI3K/Akt）和 PKC-丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）途径导致内皮细胞 NO 合成减少和内皮素 1（endothelin-1，ET-1）合成增加[17]，从而导致微血管舒缩功能障碍。高血糖还可以通过其他途径引起 CMD，如直接下调低氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor，HIF-1α）的表达[18-19]，从而促进缺血所致低氧性趋化因子和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）生成，增加结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）的表达，加重血管内皮细胞功能障碍及结构障碍。

3.1.3 脂代谢异常 T2DM 患者大多存在脂代谢异常，如高脂血症和血浆游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）浓度升高。高血脂可导致凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1（lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1，LOX-1）表达增加[20-21]，LOX-1 通过 PKC 途径不仅使单核/巨噬细胞与血管内皮细胞的黏附增加，还促进巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白（oxidized low density lipoprotein，oxLDL）的吞噬，与 AGEs-RAGE 信号通路共同介导血管内皮细胞的损伤和 CMD 的进展。血浆 FFA 浓度升高和胰岛素抵抗，使心肌细胞对 FFA 利用增加而对葡萄糖利用降低，这种能量底物的改变也会对心肌细胞和冠脉微血管产生病理性损伤，如通过 NF-κB 信号途径促进单核/巨噬细胞的活化，上调炎症因子的表达水平[22]，从而促进冠脉微血管内膜的增厚和 DMCM 的进展。

3.2 神经内分泌系统的激活促进了 CMD 的发生和进展

糖、脂代谢异常还能促进 RAAS 的激活[23]，使循环中儿茶酚胺水平增加。RAAS 主要通过两条途径使 ROS 生成增加和细胞内钙超载，从而造成微血管损伤：使血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）合成增加，上调 NADH/NADPH 氧化酶活性，使 ROS 生成增加[24]；RAAS 激活后产生的大量儿茶酚胺在 T2DM 存在的高氧化应激环境下的氧化作用增强后，不仅正反馈性使 ROS 生成增加，还促进血管平滑肌细胞内钙超载，导致微血管的功能损害[25]。

4 目前有关 CMD 的主要检测和评估方法

目前，能较准确反映 CMD 的指标有 CFR、冠脉血管阻力（coronary vascular resistance，CVR）和微血管阻力指数（index of microvascular resistance，IMR）等。CFR 为冠脉最大充盈状

态下与基础状态下的血流量之比，可反映冠脉大血管和微血管的血流储备状态，在没有大血管阻塞的情况下，CFR 主要反映微血管的血流储备；CFR 可以由冠脉血流速度（coronary blood flow velocity，CBFV；cm/s）、冠脉血流量（coronary blood flow，CBF；ml/min）结合 MBF（$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$）推导计算出。IMR 等于冠脉远端的压力（$P_d$）与冠脉最大充血状态下平均传导时间（transit mean time，Tmn）的乘积，在无心脏表面冠脉血管狭窄和侧支血流的情况下，IMR 是反映微血管功能的特异性指标。CVR 等于平均主动脉压与右房压的差值除以 CBF，也能反应微血管的功能状态。上述指标目前主要通过介入方式在冠脉内测量以精确判断冠脉微循环的功能状态，因此存在一定局限：其一，反映 CMD 的参数不能直接测得，须通过药物负荷试验测量 CFR 和/或 CVR 等，以间接评价冠脉微循环的功能；其二，对小面积的 CMD 评价存在困难；其三，病因与导致 CMD 的机制不同，可能导致检测结果出现偏差。

无创检测和评估 CMD 的方法主要有心肌声学造影（myocardial contrast echocardiography，MCE）、心脏磁共振（cardiac magnetic resonance，CMR）。MCE 通过静脉注射含有对比剂的微泡，计算和比较基础和最大充盈条件下的 CBF、MBF 以及 CFR，间接评估 CMD，但部分患者可能不适合注射这种微泡，如急性冠脉综合征或肾功不全。CMR 的心肌灌注显像技术也能定量评价 MBF、CFR 和 IMR，同时还能判断心肌纤维化或水肿等病灶，是比较好的评价方法。近年来，基于冠脉 CT 血管成像（computed tomographic angiography，CTA）技术的无创血流储备分数（fractional flow reserve，FFR）和 CFR 计算，从而得到 FFRct 和 CFRct，也可实现冠脉微循环功能的无创性评价[7]。

5 能够改善 CMD 的主要药物

CMD 与心血管不良事件的发生密切关系[26]。具有减轻微血管内皮细胞损伤或改善微血管内皮和平滑肌细胞功能，以及调节自主神经功能的药物，均具有改善 CMD 的作用[27-28]，如 RAAS 抑制剂和他汀类药物[29-30]。

最新研究显示，盐皮质激素受体可能是改善 T2DM 患者冠脉微血管障碍的治疗新靶点[31-32]，醛固酮受体拮抗剂，如醛固酮或依普利酮，能明显改善 T2DM 患者的冠脉微血管障碍[33-34]。另外，尼可地尔作为 ATP 敏感钾通道的开放剂，具有显著改善 CMD 的作用。IONA、JCAD 及 OACIS 等研究显示[35-37]，尼可地尔可明显缓解心绞痛症状和改善预后，也是治疗稳定性冠心病的推荐药物[38]。

改善高血糖、高血脂和胰岛素抵抗等的治疗，均可能有一定改善 CMD 作用，但目前仅在部分研究中观察到降低血糖可改善 CFR[27]。研究显示，二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）抑制剂、胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide，GLP-1）受体激动剂和二甲双胍具有改善 CMD 的作用[27,39-41]，钠_葡萄糖同向转运体-2（sodium-glucose cotransporter2，SGLT2）抑制剂是否具有改善 CMD 的作用还存在争议[27]。

6 总结和展望

CMD 的病因很多，DMCM 的发病机制也很负责，目前有关 CMD 和 DMCM 的关系也存在争议。对于 T2DM 患者，有人认为 CMD 可能是导致 DMCM 发生的重要原因，而也有人认为，T2DM 可能先主要通过其它机制导致了 DMCM 的形成，其中伴随着 CMD 的存在，并进一步促进 DMCM 的发展，形成“恶性循环”。我们认为，CMD 可能是 DMCM 的主要发病机制。其一，高血糖和高胰岛素/脂代谢异常是导致微血管损伤的重要因素；其二，T2DM 患者存在的氧化应激和 AGEs 亦可造成微血管功能损害，使内皮依赖性血管收缩因子增多，而 NO 生成减少，内膜通透性增加，基底膜增厚等。其三，CMD 和引起 DMCM 的病理改变的主要信号通路有较多的共同之处，如炎症/氧化应激、RAS 系统中 Ang II 等介导的 PKC 信号通路、PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路、内皮细胞和心肌细胞的能量代谢异常、钙超载和线粒体损伤等。

目前研究和证据显示，无论是糖尿病前期，还是 T2DM 或 DMCM 阶段，均存在不同程度的冠脉微血管功能障碍，即 CMD。CMD 及其不断进展不仅是糖尿病前期-T2DM-DMCM 这一疾病链逐步恶化的主要原因，还是 DMCM 向心衰发展的重要原因。因此，针对 T2DM 患者的管理，不仅要重视其大血管并发症，更要重视其微血管并发症，特别是病史较长、合并有吸烟或绝经后女性患者。针对 CMD 的检测和评价，有无创和有创两种方法，无创方法除了 MCE 和 CMR，还有 PET、CT、普通心脏彩超等，而有创方法则主要通过血管内介入，在导管室完成。每种方法均有各自的优势和局限，需根据患者实际情况、医疗条件及信价比等合理选择。针对 T2DM 及 DMCM 微血管功能障碍的治疗，除了药物，非药物方式比如运动也是很好的方法。

参 考 文 献

[1] Elliott P，Andersson B，Arbustini E，et al.Classification of the cardiomyopathies：a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J].Eur Heart J，2008，29（2）：270-276.

[2] Seferovic PM，Paulus WJ.Clinical diabetic cardiomyopathy：a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes[J].Eur Heart J，2015，36（27）：1718-1727.

[3] Belke DD，Swanson EA，Dillmann WH.Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart[J].Diabetes，2004，53（12）：3201-3208.

[4] Dobrin JS，Lebeche D.Diabetic cardiomyopathy：signaling defects and therapeutic approaches[J].Expert Rev Cardiovasc Ther，2010，8（3）：373-391.

[5] Ronnebaum SM，Patterson C.The FoxO family in cardiac function and dysfunction[J].Annu Rev Physiol，2010，72：81-94.

[6] Crea F，Camici PG，Bairey Merz CN.Coronary microvascular dysfunction：an update[J].Eur Heart J，2014，35（17）：1101-1111.

[7] Camici PG，d'Amati G，Rimoldi O.Coronary microvascular dys-

function mechanisms and functional assessment[J].Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 48-62.

[8] Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al.Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes[J].Diabetes, 1999, 48(9): 1856-1862.

[9] Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, et al.Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes[J].J Am Coll Cardiol, 2003, 41(8): 1387-1393.

[10] Furie K, Inzucchi SE.Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke[J].Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8(1): 12-19.

[11] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM.Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications[J].Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243: 88-102.

[12] Thomas MC.Advanced glycation end products[J].Contrib Nephrol, 2011, 170: 66-74.

[13] Madonna R, De Caterina R.Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes—part I: pathways of vascular disease in diabetes[J].Vascul Pharmacol, 2011, 54(3-6): 68-74.

[14] Moore TC, Moore JE, Kaji Y, et al.The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis[J].Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(10): 4457-4464.

[15] Poornima IG, Parikh P, Shannon RP.Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis[J].Circ Res, 2006, 98(5): 596-605.

[16] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al.Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury[J].Circulation, 2006, 114(6): 597-605.

[17] Geraldes P, King GL.Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J].Circ Res, 2010, 106(8): 1319-1331.

[18] Ceradini DJ, Yao D, Grogan RH, et al.Decreasing intracellular superoxide corrects defective ischemia-induced new vessel formation in diabetic mice[J].J Biol Chem, 2008, 283(16): 10930-10938.

[19] Thangarajah H, Yao D, Chang EI, et al.The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(32): 13505-13510.

[20] Li L, Sawamura T, Renier G.Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation[J].Circ Res, 2004, 94(7): 892-901.

[21] Li L, Sawamura T, Renier G.Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium[J].Diabetes, 2003, 52(7): 1843-1850.

[22] Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, et al.Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha[J].Diabetes, 2002, 51(7): 2005-2011.

[23] Fiordaliso F, Li B, Latini R, et al.Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II-dependent[J].Lab Invest, 2000, 80(4): 513-527.

[24] Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al.IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress[J].Diabetes, 2001, 50(6): 1414-1424.

[25] Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, et al.Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications.Emerging new therapeutical strategies[J].Curr Med Chem, 2005, 12(3): 267-275.

[26] Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, et al.Impaired coronary flow reserve as a marker of microvascular dysfunction to predict long-term cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome and the development of heart failure[J].Circ J, 2012, 76(8): 1958-1964.

[27] Ferrannini E, DeFronzo RA.Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes[J].Eur Heart J, 2015.doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.[Epub ahead of print].

[28] Madonna R, De Caterina R.Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes-part II: cellular mechanisms and therapeutic targets[J].Vascul Pharmacol, 2011, 54(3-6): 75-79.

[29] Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al.Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow[J].Clin Cardiol, 2007, 30(9): 475-479.

[30] Hong SJ, Choi SC, Kim JS, et al.Low-dose versus moderate-dose atorvastatin after acute myocardial infarction: 8-month effects on coronary flow reserve and angiogenic cell mobilisation[J].Heart, 2010, 96(10): 756-764.

[31] Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al.Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes[J].Diabetes, 2015, 64(1): 236-242.

[32] Bender SB, Jia G, Sowers JR.Mineralocorticoid receptors: an appealing target to treat coronary microvascular dysfunction in diabetes[J].Diabetes, 2015, 64(1): 3-5.

[33] Paulus WJ, Tschope 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.

[34] Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al.Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction[J].Circulation, 2015, 131(6): 550-559.

[35] Group IS.Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial[J].Lancet, 2002, 359(9314): 1269-1275.

[36] Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al.Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study[J].Circ J, 2010, 74(3): 503-509.

[37] Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al.Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction[J].J Cardiol, 2012, 59(1): 14-21.

[38] Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al.2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J].Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.

[39] Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al.Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J].J Am Coll Cardiol, 2006, 48(5): 956-963.

[40] Matheeussen V, Baerts L, De Meyer G, et al.Expression and spatial heterogeneity of dipeptidyl peptidases in endothelial cells of conduct vessels and capillaries[J].Biol Chem, 2011, 392(3): 189-198.

[41] Sjoberg KA, Rattigan S, Jeppesen JF, et al.Differential effects of glucagon-like peptide-1 on microvascular recruitment and glucose metabolism in short-and long-term insulin resistance[J].J Physiol, 2015, 593(9): 2185-2198.

责任编辑：唐秋姗）