

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.033>

冠状动脉微血管功能障碍生物标志物的研究进展

杨军芬, 臧雁翔, 刘广忠 综述 李为民 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 冠状动脉微血管功能障碍是导致心肌缺血的潜在原因, 与不良心血管结局相关。目前评价冠状动脉微血管功能障碍的方法包括侵入性冠状动脉微血管功能检测以及心肌声学造影、心脏磁共振等非侵入性检查, 但受价格、技术等因素的影响, 未能广泛使用。相比而言, 一些生物标志物不仅易获取, 成本低, 而且极大程度地减轻了对患者的损伤, 为门诊以及住院部冠状动脉微血管功能障碍患者的管理提供了较为理想的选择。现已发现多种生物标志物在微血管疾病的管理中具有潜在的应用价值, 本文就冠状动脉微血管功能障碍生物标志物的研究进展作一综述。

[关键词] 冠状动脉微血管功能障碍; 冠状动脉血流储备; 生物标志物

Research progress in biomarkers for coronary microvascular dysfunction

YANG Junfen, ZANG Yanxiang, LIU Guangzhong, LI Weimin

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Coronary microvascular dysfunction is a potential cause of myocardial ischemia and is related to adverse cardiovascular outcomes. At present, the methods to evaluate coronary microvascular dysfunction include invasive coronary microvascular function detection, myocardial contrast echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging and other non-invasive examination, which are not widely used due to the factors of price, technology, and so on. In contrast, some biomarkers are not only easy to obtain, low in cost, but also greatly reduce the damage to patients, providing an ideal choice for the management of patients with coronary microvascular dysfunction in outpatient and inpatient departments. A variety of biomarkers have been found to have potential application value in the management of microvascular disease. This article reviews the research progress of biomarkers for coronary microvascular dysfunction.

Keywords coronary microvascular dysfunction; coronary flow reserve; biomarkers

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-29

通信作者 (Corresponding author): 李为民, Email: liweimin_2009@163.com

介入及循证医学的发展使得冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)引起了人们的注意并得到重视。研究^[1]表明:约40%的冠心病患者表现为缺血性心绞痛,而冠状动脉造影检查未见狭窄存在,考虑可能为CMD。2013年欧洲心脏病学会指南首次强调了小血管和微血管病变在冠心病发病机制中的作用,并将其列入冠心病的范畴^[2],2019年欧洲指南将其列为慢性冠脉综合征的一种类型^[3]。

CMD的评估主要可分为无创(正电子发射断层扫描、心肌声学造影、经胸多普勒超声和心脏磁共振等)和有创(冠状动脉造影、多普勒血流导丝、微血管阻力指数等)两种,无创的优点在于无创、省时、可床旁检查、花费相对较少、可重复测量等,但受技术要求、放射、空间分辨率等因素的影响。有创的优势在于通过测量冠状动脉微血管阻力指数(index of coronary microvascular resistance, IMR)、冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)等可较为准确地评估微血管功能,缺点在于受灌注压、心率、基线冠状动脉血流量、温度、盐水和注射速度、导丝在管腔中的位置和速度等因素影响^[4]。冠状动脉微循环解剖结构的特殊性,使得其评估仍具有挑战性。近年来,生物标志物由于简便易获取、可重复性好,可预测病死率以及评估预后,在低或中度危险事件发生之前即可进行识别,甚至还可作为治疗靶点引起人们的重视。本文就CMD生物标志物的研究进展作一综述。

1 CMD 及其预后

冠状动脉微循环是调节心肌能量代谢、血流阻力的主要场所,由直径为100~500 μm 的前小动脉、直径在100 μm 以下的微动脉、平均8 μm 的毛细血管以及直径小于500 μm 的微静脉构成。CMD是指影响冠状动脉微循环结构和功能的各种疾病,主要特点是CFR受损(CFR<2.5),或IMR升高(IMR>25)和/或乙酰胆碱激发试验期间血管的局灶性或弥漫性收缩,无任何明显心外膜冠状动脉阻塞(冠状动脉造影显示管腔狭窄<50%)^[5]。

研究^[6]表明:CMD与心血管不良结局相关。相比于冠状动脉微血管正常的患者,CMD患者的病死率增加了4倍,主要心血管不良事件增加了

5倍。CANS研究^[7]结果显示:CMD患者普遍存在动态缺血,且39%的CMD女性出现无症状心肌梗死。Nishi等^[8]对572例稳定冠状动脉疾病患者行经皮冠状动脉介入治疗后立即测定IMR,结果发现:高IMR(即IMR>25)占稳定冠状动脉疾病的45%,且高IMR组的死亡、自发性心肌梗死和靶血管血运重建的累积风险较高。由此可见,CMD的预后并不乐观。由于冠状动脉微循环在体内无法直接成像,且CFR与IMR的检测并未大范围普及,造成冠状动脉微循环的重要性被低估,甚至忽视。一些生物标志物与CMD存在一定相关性,可预测CMD的发生及预后。

2 CMD 相关的生物标志物

2.1 高敏 C 反应蛋白

高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是在肝脏中产生的一种急性非特异性炎症因子,在急性损伤、感染、及其他炎症刺激等情况下增高。多项研究发现hs-CRP与CMD具有相关性。Cosin-Sales等^[9]评估了137例心绞痛症状典型但冠状动脉造影完全正常患者的hs-CRP与疾病活动性之间的关系,结果表明:hs-CRP水平随患者症状的加重而升高,是CMD动态心电图和运动平板试验阳性的独立预测因素。一项冠状动脉迂曲与微血管病变相关性的研究^[10]显示CMD组患者的hs-CRP高于非CMD组。Tong等^[11]筛选了74名缺血性心脏病患者,通过测定IMR评估冠状动脉微血管功能,同时检测C-reactive protein, hs-CRP,研究分为低hs-CRP组(hs-CRP<3 mg/L)和高hs-CRP组(hs-CRP \geq 3 mg/L)。多因素回归分析显示:高hs-CRP组CMD出现心肌损伤的概率较低hs-CRP组增加了5.6倍。此外,Schroder等^[12]的研究结果也支持hs-CRP是CMD的独立预测因子,且与CMD预后相关。

2.2 脂蛋白相关磷脂酶 A2

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是由炎症细胞分泌到血液中的一种血管特异性炎症指标,在低密度脂蛋白的表面和斑块内对磷脂进行水解修饰和氧化,从而导致内皮功能障碍、斑块炎症和动脉粥样硬化斑块坏死核心的形成^[13],可作为动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成的独立危险预

测因子^[14]。Yang等^[15]将172名经冠状动脉造影显示无明显冠心病(coronary heart disease, CAD) (<30%狭窄)的患者根据Lp-PLA2水平分成3组, 通过乙酰胆碱试验评估内皮功能, 结果显示内皮功能障碍患者的Lp-PLA2高于非内皮功能障碍患者[(246.2±71.6) ng/mL vs (209±56.7) ng/mL, $P=0.001$], 同时Lp-PLA2与冠状动脉内皮功能障碍独立相关(OR=3.3), 是内皮功能障碍强有力的预测因子。Ikonomidis等^[16]研究发现: 校正年龄、性别、吸烟、糖尿病、血脂紊乱以及高血压因素, Lp-PLA2与CFR仍呈显著负相关($\beta=-0.35$, $P=0.002$), 即Lp-PLA2水平越高, 越容易出现CFR降低, 甚至造成CMD。Lp-PLA2在微血管功能障碍和氧化应激中起着关键作用^[17], 而内皮功能障碍是CMD发病的重要机制之一。Lp-PLA2是近年来发现的很有前景的一项可预测内皮功能障碍与CMD发生的炎症因子, 但目前关于Lp-PLA2与CMD的相关研究相对较少, 需要进一步验证两者之间的相关性。

2.3 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是一种广泛存在于血浆、尿液和脑脊液等体液中的新型促炎因子和趋化剂, 参与炎症过程并促进机体的免疫反应^[18]。不同于其他的促炎因子, suPAR在血浆中高度稳定, 昼夜变化小^[19]。作为一种新型促炎因子, suPAR对多种疾病的诊断、评估、预后都具有重要意义。近来, 多项研究证实suPAR不仅与CMD存在相关性且可预测CMD的发生。一项小型研究^[20]对66名稳定型心绞痛、非ST段抬高型急性冠脉综合征以及非侵入性压力试验异常的患者进行血浆suPAR评价和CFR测定, 多因素回归分析显示: SuPAR与CFR呈独立负相关($\beta=-0.30$, $P=0.04$), 当血浆suPAR水平增高1倍时, CFR降低30%。Schroder等^[12]的研究进一步证实了suPAR与CFR之间的相关性。此外, Al-Badri等^[21]的研究表明: suPAR和高敏肌钙蛋白T这两种生物标志物水平升高亚组的病死率比两种标志物水平低的亚组高19倍, 可预测CMD等非梗阻性CAD的预后。

2.4 5-羟色胺

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是中

枢神经系统中一种重要的神经递质, 参与调节情绪、社会行为、抑郁等神经活动^[22]。在外周主要以血管活性物质的形式存在, 与调节血糖稳态、脂质代谢、骨密度以及炎症反应等密切相关^[23]。Odaka等^[24]对198名非阻塞性CAD患者行乙酰胆碱激发试验和血浆5-HT浓度测定, 结果显示: 5-HT浓度大于临界值(>9.55 nmol/L)是CMD存在的显著、独立和强有力的预测因子(OR=2.63, $P=0.009$)。CMD内皮功能障碍有内皮依赖性和非依赖性, 但Odaka等^[24]仅评估了内皮依赖性损伤导致的CMD, 对于非依赖性未进行研究, 造成CMD的诊断率降低。此外, 5-HT与抑郁症等精神系统疾病密切相关, 精神系统疾病是冠状动脉疾病发生危险因素, 因此其与CMD的发生与发展的关系需要更多研究证实。

2.5 γ -谷氨酰转移酶

γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)是还原型谷胱甘肽代谢酶, 作为一种重要的抗氧化剂, 参与细胞内谷胱甘肽的再合成。GGT可作为心血管事件发病以及病死的潜在风险生化指标^[25]。在一项关于血清GGT水平与CMD关系的研究中, 根据GGT浓度, 将研究纳入的277例没有任何主要心血管危险因素的健康个体, 分成3组, 通过经胸多普勒超声测定CFR, 研究不仅发现GGT($\beta=-0.205$, $P=0.007$)和hs-CRP水平($\beta=-0.172$, $P=0.024$)与CFR呈独立负相关, 还发现血清GGT水平能够准确预测CFR, 其ROC曲线下面积为0.75^[26]。由于研究所选取的对象是没有心血管风险的健康个体, 对于疾病的病死率及预后未作研究。此外, 关于GGT与CMD相关研究较少, 可信度有待更多的研究进行证实。

2.6 肾酶

肾酶是一种新近发现的, 由肾脏分泌的黄素腺嘌呤氨基氧化酶, 在心肌细胞、内皮细胞和神经系统中均有表达。肾酶对包括血压、心率、心肌收缩在内的血流动力学参数有显著影响^[27]。研究^[28]表明: 发生缺血时, 肾酶经肾脏和心脏释放, 造成CMD。Safdar等^[29]检测了171例急诊胸痛患者的肾酶及其他一些炎症标志物, 并行正电子发射断层扫描和X射线计算机断层扫描, 通过CFR评估CMD, 校正危险因素后, 结果显示: 肾酶每增加1 000 ng/mL, CMD的发生率增加34%(校

正OR=1.34, P=0.02), 证实肾酶是CMD的独立预测因子。肾酶是在急性缺血, 儿茶酚胺激增时释放的, 对于CMD的适用性与普遍性有待进一步研究。Medvedev等^[30]研究提出: 血清肾酶同工酶的定性或定量检测有助于诊断CMD的特定形式, 成为CMD诊断的生物标志物。

除上述生物标志物外, 一些与血管炎症相关的标志物如细胞黏附分子^[31]、细胞因子^[32]等以及氧化应激标志物如L-精氨酸^[33]、低密度脂蛋白^[34]等与CMD的发生相关, 但研究结果不一。

本文对CMD生物标志物的研究进展进行了归纳总结, 具体见表1。

表1 冠状动脉微血管功能障碍的生物标志物

Table 1 Biomarkers for coronary microvascular dysfunction

生物标志物	研究	研究对象	样本来源	是否适用于其他人群	适用性	局限性
hs-CRP	Cosin-Sales等	非阻塞性CAD患者	静脉血	否	劳力性/静息性心绞痛症状、冠脉造影正常的患者	hs-CRP是否与这些患者心绞痛的发病机制有关有待进一步研究
	王志远等	非阻塞性CAD患者	静脉血	否	典型的心绞痛症状, 伴或不伴心电图的ST-T动态改变, 含服硝酸酯类药物或者速效救心丸效果欠佳、冠脉无明显狭窄的患者	1)样本量较小; 2)随访时间相对较短; 3)采用冠脉造影联合SPECT作为CMVD的诊断依据, 未能行冠脉血流储备检查
	Tong等	阻塞性CAD患者	静脉血	否	缺血性心脏病患者	1)样本量较小; 2)证明CRP和IMR之间有很强的相关性, 但是并不能作为因果关系的依据; 3)CRP是非特异性炎症标志物, 受很多因素的影响; 4)在冠状动脉生理测量之前缺乏关于他汀类药物持续时间和依从性的综合数据
	Schrode等	非阻塞性CAD患者	静脉血	否	有心绞痛症状且血管未见明显狭窄的女性患者	1)总体样本相对较小; 2)双嘧达莫诱导充血主要用于评价非内皮依赖性血管舒张功能, 结果不能与乙酰胆碱激发所评估的冠脉血管功能相比较; 3)所有研究的患者都是女性, 尚不清楚包括男性心绞痛患者在内的队列研究结果是否会有所不同

续表1

生物标志物	研究	研究对象	样本来源	是否适用于其他人	适用性	局限性
Lp-PLA2	Yang等	非阻塞性CAD患者	血浆	否	Lp-PLA2浓度在110~443 ng/mL之间的非阻塞性心绞痛患者	研究使用乙酰胆碱评价内皮功能, 乙酰胆碱主要用于评估内皮依赖性血管舒张功能, 因此Lp-PLA2是冠状动脉内皮功能障碍的预测因子的结果的准确性有待进一步确定
	Ikonomidis等	阻塞性CAD患者	血浆	否	慢性冠心病患者	1)横断面设计使得无法推断因果关系; 2)服用他汀药物对于结果有无影响; 3)Lp-PLA2浓度用于危险分层的临床效用仍有待于在不同心血管疾病患者中进行更大规模试验阐明
suPAR	Mekonnen等	非阻塞性CAD患者	股动脉	否	冠状动脉血流不受限($FFR \geq 0.75$)的非阻塞性CAD患者	1)这是一项相对较小的横断面研究; 2)suPAR仅在插管时进行了一次采集, 由于是在压力条件下收集, 可能不能完全反映个人的基线水平; 3)他汀药物类、氯吡格雷等的服用可影响亚临床动脉粥样硬化患者的血液流变学, 进而影响CFR
	Schroder等	非阻塞性CAD患者	动脉血	否	有心绞痛症状且血管未见明显狭窄的女性患者	1)总体样本相对较小; 2)双嘧达莫诱导充血主要用于评价非内皮依赖性血管舒张功能, 结果不能与乙酰胆碱激发所评估的冠脉血管功能相比较; 3)所有研究的患者都是女性, 尚不清楚包括男性心绞痛患者在内的队列研究结果是否会有所不同
	Al-Badri等	非阻塞性CAD患者	股动脉	否	稳定性心绞痛、负荷试验有缺血证据和非阻塞性CAD患者	1)生物标志物的检测只是在一个时间点进行, 并不能反映随着时间出现的潜在波动; 2)相对于调整后的模型中的变量数量, 本研究中研究的事件的数量相对较少; 3)从一个预先指定的队列中得出生物标志物的截断值, 队列来自有临床指征的心导管置入术患者。因此, 临界值可能需要在独立的队列中确认。对于无阻塞性CAD且生物标志物升高的患者, 早期积极治疗是否有益, 还需要进一步研究

续表1

生物标志物	研究	研究对象	样本来源	是否适用于其他人	适用性	局限性
5-HT	Odaka等	非阻塞性CAD患者	左冠状动脉口	否	ACh诱导的微血管痉挛患者	1)为一项单中心探索性研究,需要对研究结果进行进一步的验证研究;2)没有评估冠状动脉血流储备来证明受损的冠状动脉微血管扩张;3)没有对所有的患者进行RCA的ACh激发试验;4)虽然CMD可能由多种病理生理机制引起,但本研究结果可能仅适用于ACh诱导的CMD即微血管痉挛患者。因此,这项研究的结果是否可以外推到其他原因的CMD患者仍有待阐明
GGT	Turgut等	健康人群	静脉血	是	健康人群	没有提供总体人群中血清GGT水平和CFR之间的关联信息
肾酶	Safdar等	阻塞性CAD患者	静脉血	否	存在心肌缺血的患者,肥胖患者居多	1)受横断面设计、小样本量、肥胖队列的影响;2)我们的结果是假说产生的,肾酶、炎症和CMD之间的关系需要在更大的前瞻性队列中进行连续测量来研究;3)静脉血不具有特异性,未来在血管造影过程中取冠状静脉窦血液进行分析研究可能会证实我们的假设;4)虽然研究排除了心肌梗死的患者,但并没有使用可以检测到心肌坏死的亚临床证据的高敏感性肌钙蛋白;5)研究对象大多是肥胖患者,对结果的解读应该仅限于这些患者

3 结语

关于生物标志物预测CMD发生的特异性与敏感性的研究较少,同时较少有文献提及多重指标的联合诊断作用,因此,需要深入研究生物标志物对于CMD的预测价值。CMD在各种心血管疾病中起着基础性作用,尽管多种研究证实CMD与不良心血管结局相关。但其临床重要性仍未得到广泛重视。随着对CMD病理生理学的深入研究,结合生物标志物的独特优势,未来将会发现更多特

异性与敏感性较高的生物标志物,为CMD的诊断与治疗提供新思路。

参考文献

1. Sucato V, Novo G, Saladino A, et al. Ischemia in patients with no obstructive coronary artery disease: classification, diagnosis and treatment of coronary microvascular dysfunction[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(5): 472-476.

2. Task Force Members, 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.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
4. 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.
ZHANG Yun, CHEN Daihua, FU Xianghua, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2017, 32(5): 421-430.
5. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 741-755.
6. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e014954.
7. Roy R, Aldiwani H, Darouian N, et al. Ambulatory and silent myocardial ischemia in women with coronary microvascular dysfunction: results from the Cardiac Autonomic Nervous System study (CANS)[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 316: 1-6.
8. Nishi T, Murai T, Ciccarelli G, et al. Prognostic value of coronary microvascular function measured immediately after percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: an international multicenter study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(9): e007889.
9. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, et al. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9): 1468-1474.
10. 王志远, 汪雁博, 郝国贞, 等. 冠状动脉迂曲与微血管病变的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(5): 359-363.
WANG Zhiyuan, WANG Yanbo, HAO Guozhen, et al. Relationship between coronary tortuosity and coronary microvascular disease[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2018, 46(5): 359-363.
11. Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of coronary microvascular dysfunction in patients with ischemic heart disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 4: 81.
12. Schroder J, Mygind ND, Frestad D, et al. Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 24: 100370.
13. Santoso A, Heriansyah T, Rohman MS. Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation?[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(1): 3-10.
14. Yang F, Ma L, Zhang L, et al. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(10): 1608-1614.
15. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(1): 106-111.
16. Ikonomidis I, Kadoglou NN, Tritakis V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 34-41.
17. De Stefano A, Mannucci L, Tamburi F, et al. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419827154.
18. Hamie L, Daoud G, Nemer G, et al. SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases[J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1115): 517-524.
19. Chew-Harris J, Appleby S, Richards AM, et al. biochemical and clearance considerations of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in healthy individuals[J]. *Clin Biochem*, 2019, 69: 36-44.
20. Mekonnen G, Corban MT, Hung OY, et al. Plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor level is independently associated with coronary microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 55-60.
21. Al-Badri A, Tahhan AS, Sabbak N, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and high-sensitivity troponin levels predict outcomes in nonobstructive coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e015515.
22. Kim Y, Kim J. Synthesis of carbon dots via hydrothermal reaction for selective detection of serotonin[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(9): 5365-5368.
23. Martin AM, Young RL, Leong L, et al. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5): 1049-1063.
24. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, et al. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7): 489-496.
25. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K et al. Gamma-glutamyl transferase is a promising biomarker for cardiovascular risk[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 67(5): 1060-1064.
26. Çiftçi O, Güllü H, Günday M, et al. Association between serum γ -glutamyltransferase levels and coronary microvascular function[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(3): 201-208.

27. Akbari H, Asadikaram G, Vakili S, et al. Atorvastatin and losartan may upregulate renalase activity in hypertension but not coronary artery diseases: the role of gene polymorphism[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9159-9171.
28. Guo X, Wang L, Velazquez H, et al. Renalase: its role as a cytokine, and an update on its association with type 1 diabetes and ischemic stroke[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(5): 513-518.
29. Safdar B, Guo X, Johnson C, et al. Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction - A possible biomarker for ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 279: 155-161.
30. Medvedev A, Kopylov A, Fedchenko V, et al. Is renalase ready to become a biomarker of ischemia?[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 307: 179.
31. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X)[J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(4): 301-304.
32. On YK, Park R, Hyon MS, et al. Are low total serum antioxidant status and elevated levels of C-reactive protein and monocyte chemotactic protein-1 associated with cardiac syndrome X?[J]. *Circ J*, 2005, 69(10): 1212-1217.
33. Sen N, Poyraz F, Tavil Y, et al. Carotid intima-media thickness in patients with cardiac syndrome X and its association with high circulating levels of asymmetric dimethylarginine[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): e82-e85.
34. Mayala HA, Yan W, Jing H, et al. Clinical characteristics and biomarkers of coronary microvascular dysfunction and obstructive coronary artery disease[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(12): 6149-6159.

本文引用: 杨军芬, 臧雁翔, 刘广忠, 李为民. 冠状动脉微血管功能障碍生物标志物的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(8): 1932-1939. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.033

Cite this article as: YANG Junfen, ZANG Yanxiang, LIU Guangzhong, LI Weimin. Research progress in biomarkers for coronary microvascular dysfunction[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(8): 1932-1939. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.033