

缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病诊断及管理 中国专家共识

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:袁祖贻,Email:zuyiyuan@xjtu.edu.cn;韩雅玲,Email:hanyaling@263.net

【摘要】 在因心绞痛入院接受冠状动脉造影的中国患者中,约 20% 为非阻塞性冠状动脉疾病,而我国现有冠心病患者 1 100 万,据此推测我国缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病(INOCA)疾病负担较重。为规范 INOCA 患者的诊断和管理,中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组、动脉粥样硬化与冠心病学组、冠脉腔内影像及生理学学组及基础医学学组和中华心血管病杂志编辑委员会相关专家制定了本共识,旨在结合我国国情及临床实践,进一步明确 INOCA 诊疗规范,为临床提供指导。

【关键词】 心肌缺血; 缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病; 冠状动脉微血管功能障碍; 冠状动脉痉挛

指南注册:国际实践指南注册平台,PREPARE-2022CN586

Chinese expert consensus on diagnosis and management on patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding author: Yuan Zuyi, Email: zuyiyuan@xjtu.edu.cn; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net

心绞痛是冠心病最常见的症状,中国心绞痛治疗方式调查协作组第二次调查结果显示,我国慢性稳定性冠心病患者中 82.9% 为劳力性心绞痛^[1],但高达 70% 的心绞痛患者在冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)后未检出阻塞性冠状动脉病变(心外膜血管狭窄 $\geq 50\%$)^[2]。近 20 年的研究表明,冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)和冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)是导致心肌缺血的重要机制,但由于目前无法直观评估冠状动脉微血管,其功能异常引起的症状常被误认为是非心源性因素所致,从而导致误诊及治疗不足。临床上将这种具有缺血性胸痛症状和心肌缺血客观证据,但 CAG 或冠状动脉计算机断层扫描血管成像(coronary computer

tomography angiography, CCTA)未发现阻塞性冠状动脉狭窄的疾病,定义为缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病(ischaemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA)。我国数据表明,在因心绞痛接受 CAG 的患者中,约 20% 为非阻塞性冠状动脉疾病(non-obstructive coronary artery disease, Non-obCAD)^[3],而我国现有冠心病患者 1 100 万^[4],据此推测我国 INOCA 疾病负担较重。

我国于 2015 和 2017 年分别推出了《冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识》^[5]及《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》^[6],但目前对于 INOCA 的认识仍不充分。为更好地规范 INOCA 患者诊断和管理流程,中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组、动脉粥样硬化与冠

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20220908-00682

收稿日期 2022-09-08 本文编辑 焦旭峰 付晓霞

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病诊断及治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2022,50(12):1148-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20220908-00682.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



心病学组、冠脉腔内影像及生理学学组及基础医学学组和中华心血管病杂志编辑委员会相关专家制定了本共识,旨在结合我国国情及临床实践,进一步明确INOCA诊疗规范,为临床提供指导。各种心肌病、心肌炎、主动脉瓣狭窄、心脏浸润性疾病、冠状动脉先天发育异常和其他可能的机制(如炎症或自身免疫性疾病)引起的心绞痛不在本共识的讨论范围之内。

一、流行病学

INOCA患病率高,且存在显著的性别及年龄差异。因疑似心绞痛和/或负荷试验阳性而接受CAG的患者中,39%为Non-obCAD,其中女性患者比例更高(可达50%~70%)^[2]。妇女缺血综合征评估研究(Women's Ischaemia Syndrome Evaluation, WISE)显示,在883例因心绞痛症状接受CAG的女性患者中,Non-obCAD约占62%,且年轻患者比例更高^[7]。我国多中心研究数据也表明,在1 600例因心绞痛入院接受CAG的患者中,约20%为Non-obCAD,其中,女性患者约51.3%^[3]。

小样本临床研究结果显示,INOCA患者中CMD发生率为30%~50%,且女性多见^[8]。一项历时19年的研究对1 439例INOCA患者通过多普勒导丝测定技术检测后发现,2/3的患者有CMD,女性更为普遍(56%~82%)^[9]。研究显示,吸烟、年龄、糖尿病、高血压和血脂异常与CMD相关^[10-11]。

血管痉挛性心绞痛(vasospastic angina, VSA)在东亚人群的患病率高于西方,多见于中老年(40~70岁)男性患者,而70岁以后发病率逐渐下降。国内研究报道,存在静息性胸痛且CAG提示心外膜血管狭窄<50%的人群中,75%患者CAS激发试验阳性^[12]。一项研究显示INOCA患者中17%患有单纯性VSA^[13]。吸烟、糖尿病和高血压是VSA的危险因素,但VSA与血脂异常的关系尚不清楚^[14-15]。

二、分型及发病机制

INOCA主要因CMD和/或CAS导致心肌需氧与供氧之间出现不匹配(图1),从而导致缺血相关表现。

1. 微血管性心绞痛

(microvascular angina, MVA): MVA主要由冠状动脉微血管结构重塑和/或功能障碍导致^[16-17]。冠状动脉微血管由前小动脉(直径<500 μm)及微小动脉(直径<200 μm)共同组成,为冠状动脉的主要阻力血管。根据直径和调节机制不同,微小动脉又可分为大型微小动脉(100~200 μm,血流介导扩张),中型微小动脉(40~100 μm,压力依赖性调节)和小型微小动脉血管(直径<40 μm,由代谢调节)^[18]。正常生理条件下,心肌耗氧量增加时,代谢产物增加,促进小型微小动脉血管扩张,导致中型微小动脉的管腔压力降低从而使得血管扩张,引起血流增加,进一步增加近端大型微小动脉及前小动脉血流量,使其及心外膜动脉扩张,增加心肌总体灌注量^[18-19](图2)。

存在肥胖、吸烟、糖尿病等危险因素及动脉粥样硬化等疾病的患者,冠状动脉微血管可出现向心性重塑,表现为管壁增厚、管腔缩小和/或心肌毛细血管密度降低^[20]。冠状动脉微血管重塑使得微循环阻力升高、灌注量下降,对非内皮依赖性血管扩张药物如腺苷、瑞加诺生等的反应表现为冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)下降及冠状

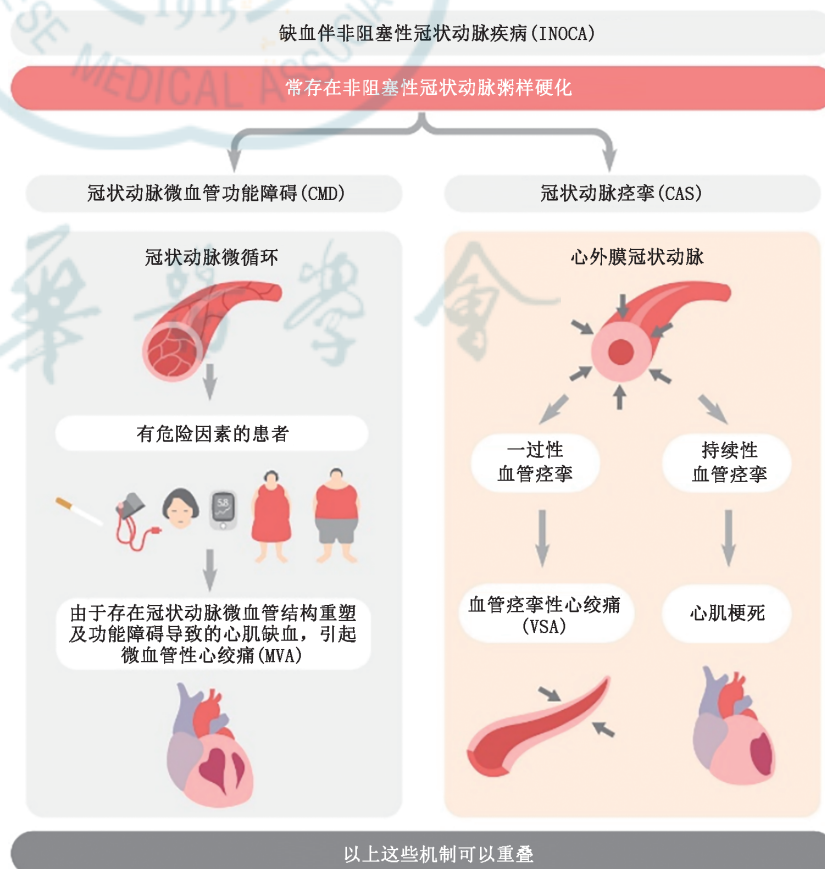


图1 INOCA发病机制



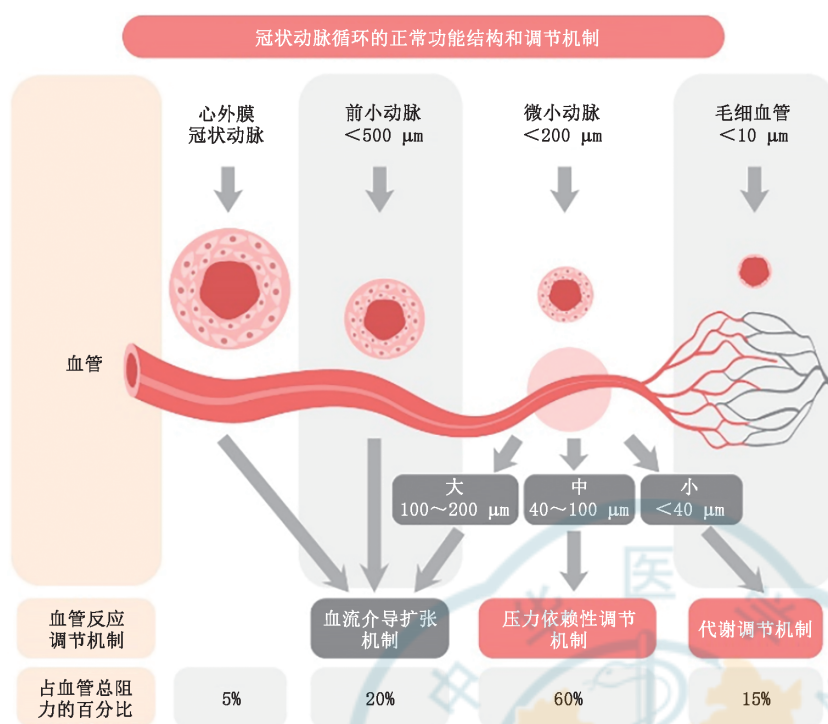


图2 冠状动脉微血管结构及调节机制

动脉微循环阻力指数(index of microvascular resistance, IMR)升高。

除微血管结构重塑外,INOCA患者往往还存在微血管功能障碍。一方面表现为一氧化氮(nitro oxygen, NO)合成减少,血管扩张能力降低,微循环阻力升高。另一方面,血管平滑肌细胞反应性升高,出现反常血管收缩^[21]。乙酰胆碱是常用的检测血管功能的药物,内皮功能正常时,乙酰胆碱通过刺激内皮细胞合成NO舒张血管;内皮功能障碍时,则结合毒蕈碱样受体刺激血管平滑肌细胞,导致血管收缩痉挛。当存在微血管功能障碍时,CAS激发试验表现为:(1)对药物诱导血管舒张反应降低;(2)出现微血管痉挛,表现为无心外膜血管痉挛时,血流量显著减少。

CMD的主要病理生理机制见图3。值得注意的是,INOCA患者可能同时合并多种病理生理过程,导致正常的冠状动脉生理功能受损,从而影响心肌血流灌注量。

2.VSA: VSA由CAS引起,不同于劳力性心绞痛,VSA通常表现为

夜间及静息时发生,伴心电图相应导联ST段缺血性改变。短暂的血管痉挛可能无症状或出现心绞痛和心电图变化^[22],但痉挛持续不缓解,则可诱发急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、心律失常及猝死。

血管痉挛的机制主要与血管内皮细胞功能紊乱及平滑肌细胞收缩反应性增高有关。此外,自主神经功能障碍、氧化应激、动脉粥样硬化、慢性炎症等也可能与痉挛发生有关。心外膜血管痉挛通常起源于高反应性心外膜冠状动脉节段,当暴露于血管收缩刺激物时,该节段会发生收缩反应^[23],特别是在与置入支架相邻的冠状动脉节段,不稳定冠状动脉斑块及心肌桥处也容易发生CAS^[24-25]。东亚人群中CAS的发生率明显高于欧美人群,提示可能与遗传相关^[26]。东亚人群中30%~50%存在乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)2*2变异,可导致ALDH2活性缺失^[27]。研究表明ALDH2*2变异是CAS的重要危险因素,在酗酒及吸烟情况下,可协同增加CAS的发生风险^[28]。

东亚人群中30%~50%存在乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)2*2变异,可导致ALDH2活性缺失^[27]。研究表明ALDH2*2变异是CAS的重要危险因素,在酗酒及吸烟情况下,可协同增加CAS的发生风险^[28]。

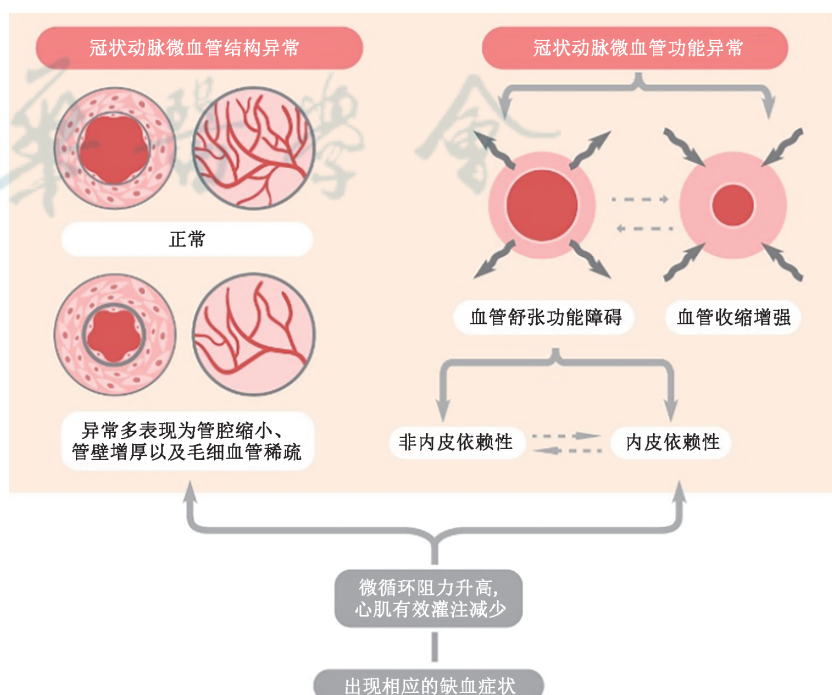


图3 冠状动脉微血管功能障碍的主要病理生理机制



三、临床表现

MVA 可表现为劳力性心绞痛,也可以出现气促、肩胛区疼痛、消化不良、恶心、乏力、虚弱、呕吐以及睡眠障碍等不典型表现,在中青年女性中不典型症状更为多见。VSA 则更多见于男性,以静息性胸痛为主要表现,多在寒冷刺激、大量吸烟、过量饮酒、情绪波动等条件下诱发。

由于 INOCA 患者临床表现差异较大,在认识不足的情况下可能出现误诊。对于非典型症状的患者,特别是女性、长期吸烟或合并糖尿病的患者,应仔细鉴别并评估后决定是否进一步检查^[2]。

四、预后

INOCA 患者如果没有得到明确的诊断和及时治疗,可能导致生活质量下降^[29-30]、残疾风险^[31]、医疗费用支出及不良事件发生风险升高^[29, 32]。特别是有确切心肌缺血证据的 CMD 患者,预后更差^[32]。WISE 研究发现,CFR<2.32 的女性患者 5 年主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率为 26.6%,而 CFR≥2.32 的女性患者仅为 9.3%^[11]。未经治疗的部分 VSA 患者在确诊前就已出现 AMI 或猝死,而确诊的 VSA 患者经过生活方式管理及药物治疗后,长期随访死亡率仅在 1% 左右^[5]。此外,INOCA 患者多同时合并心外膜冠状动脉粥样硬化^[33],且 MACE 发生率随动脉粥样硬化性心血管病危险评分升高而升高^[34]。

五、诊断

1. 无创检测方法:心电图运动负荷试验对 CMD 诊断效能不佳,灵敏度仅为 34.7%,特异度 64.9%^[35],多作为初步评估方法。对于疑诊 INOCA 患者,在排除阻塞性冠状动脉狭窄之后,可采用无创方法评估冠状动脉微循环功能,主要是通过对比静息和最大充血状态下冠状动脉血流量(coronary blood flow, CBF)比值从而获得 CFR。CFR 是反映冠状动脉循环的一个重要生理学指标,综合反映了心外膜冠状动脉和冠状动脉微循环对心肌的供血能力,因此在没有心外膜阻塞性冠状动脉病变的情况下,CFR 下降可以间接提示存在 CMD。

目前可采取经胸超声冠状动脉血流显像、心肌造影超声心动图、单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)、心脏磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)等无创功能性成像方法对 INOCA 患者的冠状动脉微循环

进行评估。对冠状动脉微循环进行无创评估时,也需要用药物诱发冠状动脉循环最大限度扩张,诱发药物和静脉泵入方法与有创检查相同。为了获得准确的 CFR,需要无创成像技术准确捕捉基础心肌血流量和冠状动脉最大充血状态时最大心肌血流量,即需要成像技术同时准确捕捉心肌充盈时的达峰时间和达峰效率。先进的成像技术如果同时具有高空间分辨率和时间分辨率,则评价冠状动脉微循环功能时可重复性强、准确性高,其中 PET 及 CMR 获得的 CFR 较为准确。当 CFR<2.0 且排除因心外膜冠状动脉阻塞性疾病导致的心肌血流储备能力降低,此时提示存在 INOCA 的可能^[2]。常用的无创功能性成像方法见表 1。

近年来,也有学者提出可采用基于 CT 灌注定量检测技术进行微循环评估^[36],但目前证据较为有限,有待进一步研究证实。

无创 CAS 激发试验可采用过度换气、冷加压、清晨运动等方法,这些方法的特异性高,但敏感性不足,因此多联用以提高诊断效能。部分患者在进行核素灌注心肌显像负荷试验时,可能出现静息状态时存在灌注缺损,但负荷显像时恢复正常或原有的灌注缺损得到不同程度改善,这一现象称为反向再分布。特别是当患者同时具备静息性胸闷或胸痛、运动心电图阴性或恢复期 ST 段出现缺血性改变、核素灌注心肌显像负荷试验呈现反向再分布时,高度提示为 CAS,诊断敏感性及特异性均大于 90%^[37]。

2. 有创检测方法:(1)选择性 CAG:CAG 可从心外膜冠状动脉显影速度和心肌显影速度 2 个方面间接评价冠状动脉微血管功能。心外膜冠状动脉显影速度的评价多采用心肌梗死溶栓治疗临床试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级及 TIMI 血流计帧法^[38]。心肌显影速度的评价方法包括:①TIMI 心肌显影分级;②心肌显影密度分级;③TIMI 心肌灌注帧数。研究发现,TIMI 心肌灌注帧数可预测经皮冠状动脉介入治疗术后的微血管阻塞^[39]。以上方法由于受到冠状动脉灌注压和心率的影响,无法准确反映 CFR 及微循环功能。近年随着计算流体力学的发展,已可根据造影结果进行血管生理学评价。定量血流分数测定(quantitative flow ratio, QFR)基于冠状动脉造影血流储备分数快速分析系统,在评估病变血管生理功能学方面具有良好的诊断效能。FAVOR II 研究显示,QFR 与基于导丝的血流储备分数(fractional



表 1 常用评估 INOCA 冠状动脉微循环情况的无创功能性成像方法优缺点

成像方法	优势	不足	临床普及性	价格
CCTA	· 除外阻塞性冠状动脉狭窄 · 设备普及、三级医院均能开展	· 无法评价心肌微循环 · 具有放射性	高	低
CMR	· 可定量评价心肌血流量和心肌血流储备 · 可同时评价心功能和心肌纤维化 · 评价心肌微循环循证医学证据较充分 · 无放射性	· 成像时间较长 · 幽闭恐惧症、起搏器等磁共振检查禁忌证患者无法进行 · 需配备磁共振兼容微量注射泵 · 国内可开展医院较少	中	中
SPECT	· 目测评价可逆性心肌缺血 · 国内可开展医院较多	· 无法定量评价心肌血流量和血流储备 · 具有放射性	中	中
CZT-SPECT	· 可定量评价心肌血流量和血流储备	· 目前国内开展医院较少 · 具有放射性	低	中
PET ^a	· 可定量评价心肌血流量和心肌血流储备 · 评价心肌微循环循证医学证据最充分	· 价格昂贵、需配备回旋加速器,国内开展医院很少 · 具有放射性	低	高
TTDE ^b	· 可定量评价冠状动脉血流储备 · 可同步评价心肌收缩和舒张功能 · 设备普及、可开展医院较多 · 无放射性	· 依赖操作者经验 · 经胸超声心动图仅能评价前降支血流储备	高	低
MCE	· 经济实惠 · 易于获得 · 无电离辐射 · 可同时评估心外膜冠状动脉、小血管和微血管的血流情况	· 成像受到快心率的干扰,组织信号和运动伪影可能造成左心室基底段心肌显像欠佳 · 基于心肌声学造影的冠心病诊断尚无统一标准,且造影结果的准确性及可靠性还有待提高 · 超声心肌灌注显像的某些灌注缺陷可能是伪影所致,尤其是在心尖部和基底节段处 · 根据冠状动脉灌注区画出相应的感兴趣分析区域进行定量分析时,可能出现区域内小面积的严重缺血与较大面积的轻微缺血数据相同	高	低

注: INOCA 为缺血性非阻塞性冠状动脉疾病, CCTA 为冠状动脉计算机断层扫描血管成像, CMR 为心脏磁共振成像, SPECT 为单光子发射计算机断层成像术, CZT-SPECT 为锗晶体单光子发射计算机断层成像, PET 为正电子发射计算机断层扫描, TTDE 为经胸超声冠状动脉血流显像, MCE 为心肌造影超声心动图; ^a 显像示踪剂需使用 ¹⁵N-NH₃; ^b 需使用药物负荷结合超声心肌造影测量冠状动脉血流储备

flow reserve, FFR) 诊断一致性高达 92.7%^[40]。CAG 衍生的 IMR 与导丝获得的 IMR 也具有良好的相关性($r=0.778, P<0.001$)^[41], 但尚需进一步研究评估这些方法在 INOCA 诊断中的价值。

(2) 有创功能检查: 由于冠状动脉解剖学狭窄程度无法准确评估心肌缺血程度, 特别是存在冠状动脉临界病变的患者, 应首先进行 FFR 评估, $FFR \leq 0.8$ 提示存在阻塞性冠状动脉疾病^[42-43]。在排除患者存在阻塞性冠状动脉疾病后, 应进一步使用导丝评估心肌血流储备能力及微循环状态。目前国内常用压力导丝, 其头端具有压力及温度感受器, 在冠状动脉内注射冷生理盐水后, 通过测量冠状动脉内温度变化获得热稀释曲线, 温度变化曲线的平均传导时间(transit mean time, Tm)的倒数反映 CBF, 通过测量基线与充血状态下 Tm 即可获得 CFR。目前 CFR 常用界值为 2.0, 但研究显示, 基于压力导丝的 CFR 值较多普勒法测得的 CFR 平均高 0.5^[44], 因此当使用压力导丝评估时, 应采用 $CFR < 2.5$ 作为界值以提高阳性率。由于受到导管位置、注射生理盐水的温度和量、注射速度和导丝位置等因素的影

响, CFR 测量的成功率和重复性有待提高, 其临床应用在一定程度上受限。目前临床上还可通过导丝获得 IMR 来进行微循环评估。由于冠状动脉微循环阻力与跨心肌传导的压差[冠状动脉远端压力(Pd)-中心静脉压(Pv)]成正比, 而与 CBF(1/Tm)成反比, 因此在忽略 Pv 情况下, IMR 等于充血状态下测得的远端 Pd 与 Tm 的乘积, $IMR \geq 25$ 提示微循环阻力升高, 考虑存在 CMD。与 CFR 不同, IMR 不受心率、血压等血流动力学指标及基线血流量的影响, 可重复率很高, 因此是目前反映冠状动脉微循环功能的主要指标。冠状动脉微循环评价指标联合应用, 有助于深入理解缺血的病理生理机制并制定治疗方案。FFR、IMR 及 CFR 的标准操作流程可参考 2019 年《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》^[45]。

(3) 血管反应性评估: 对于 INOCA 患者, 还应通过 CAS 激发试验进一步评估微血管功能障碍机制及血管反应性。乙酰胆碱及麦角新碱是常用的检测药物, 但由于麦角新碱可诱发顽固性冠脉痉挛而导致严重并发症, 目前临床应用逐渐减少。



进行CAS激发试验前,患者应停用钙拮抗剂及长效硝酸酯类药物至少24 h,短效硝酸酯类药物至少6 h。目前国际上尚无统一的乙酰胆碱剂量方案和诊断标准,我国学者发现,中国人群采取每次间隔3 min,在15 s内向冠状动脉分别注射10 μ g、30 μ g、60 μ g乙酰胆碱的阶梯剂量方案,敏感性及特异性均较高,且安全性良好^[43]。CAS激发试验的具体操作方法参见2015年《冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识》^[5]。CAS激发试验阳性标准为:①注射乙酰胆碱后冠状动脉出现局限性或弥漫性痉挛,狭窄程度 $\geq 90\%$;②出现与平时性质相同或类似的胸痛或胸闷发作;③伴或不伴心电图缺血性改变;④数分钟内血管痉挛自行恢复或冠状动脉内注射硝酸甘油后血管痉挛解除,胸痛缓解。当患者存在胸痛症状及心电图改变,但心外膜血管狭窄程度 $<90\%$ 时,考虑存在微血管痉挛^[46]。

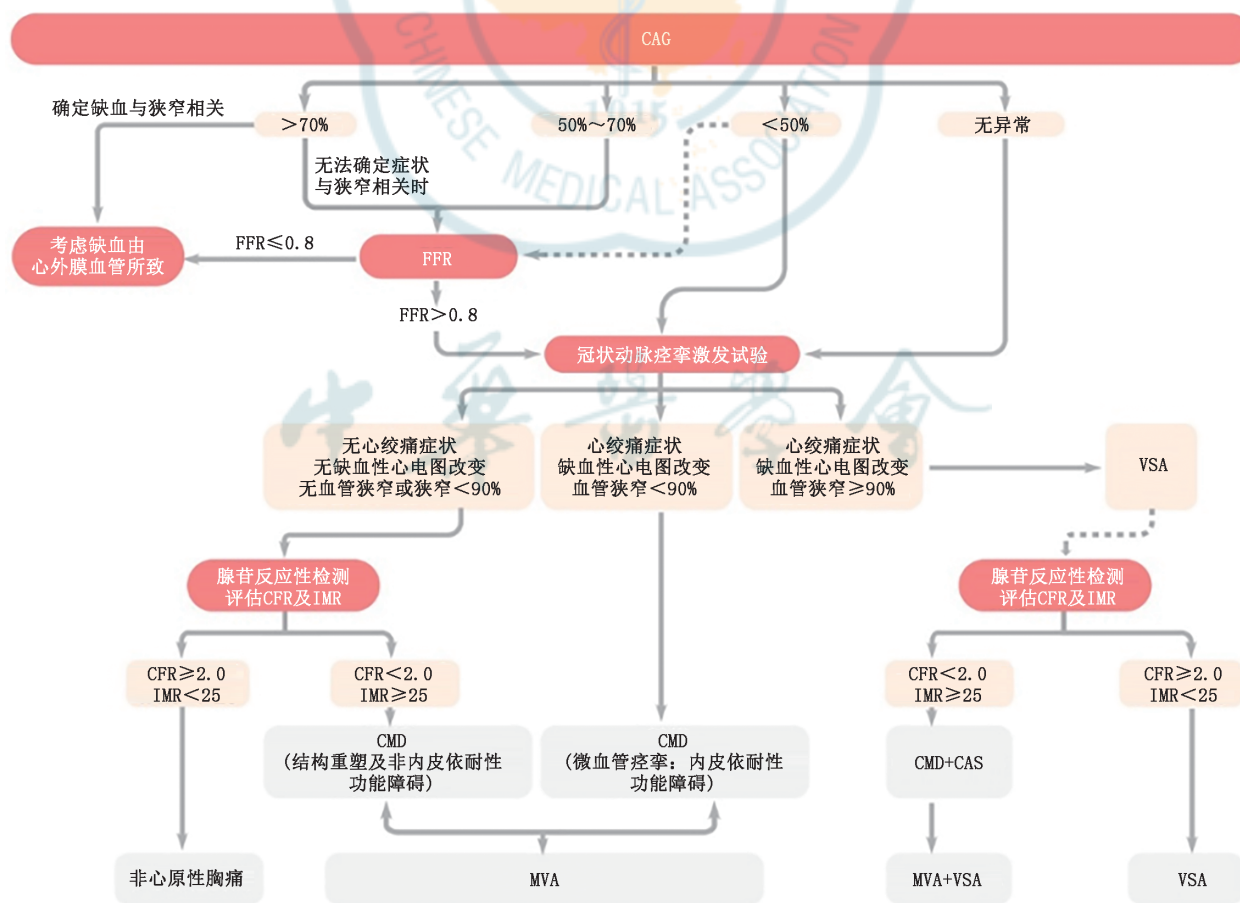
基于以上功能性冠状动脉造影结果,可进一步明确INOCA患者亚型及缺血机制(图4)。

3. 诊断流程:对于疑似INOCA的患者,目前仍

然缺乏可普遍使用的检查。基于现有证据,对有胸痛表现的患者,本共识建议首先进行症状、危险因素询问及心电图检查,当患者存在如胸部不适等心肌缺血导致的慢性症状时,应评估缺血证据及冠状动脉情况。依据国内情况,推荐应用运动或药物负荷试验进行初步评估,当存在静息或负荷状态心肌缺血的客观证据时进一步进行CAG及有创功能学评估,明确有无阻塞性冠状动脉病变(无任何心外膜冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 或FFR ≤ 0.8)。若负荷试验无明确缺血证据或存在试验禁忌时,可通过无创功能性成像进行评估,首选PET/CMR,并根据无创评估结果决定是否进一步行有创检查(图5)。但临床实际中应结合各医院及患者实际情况进行选择。

六、治疗及管理

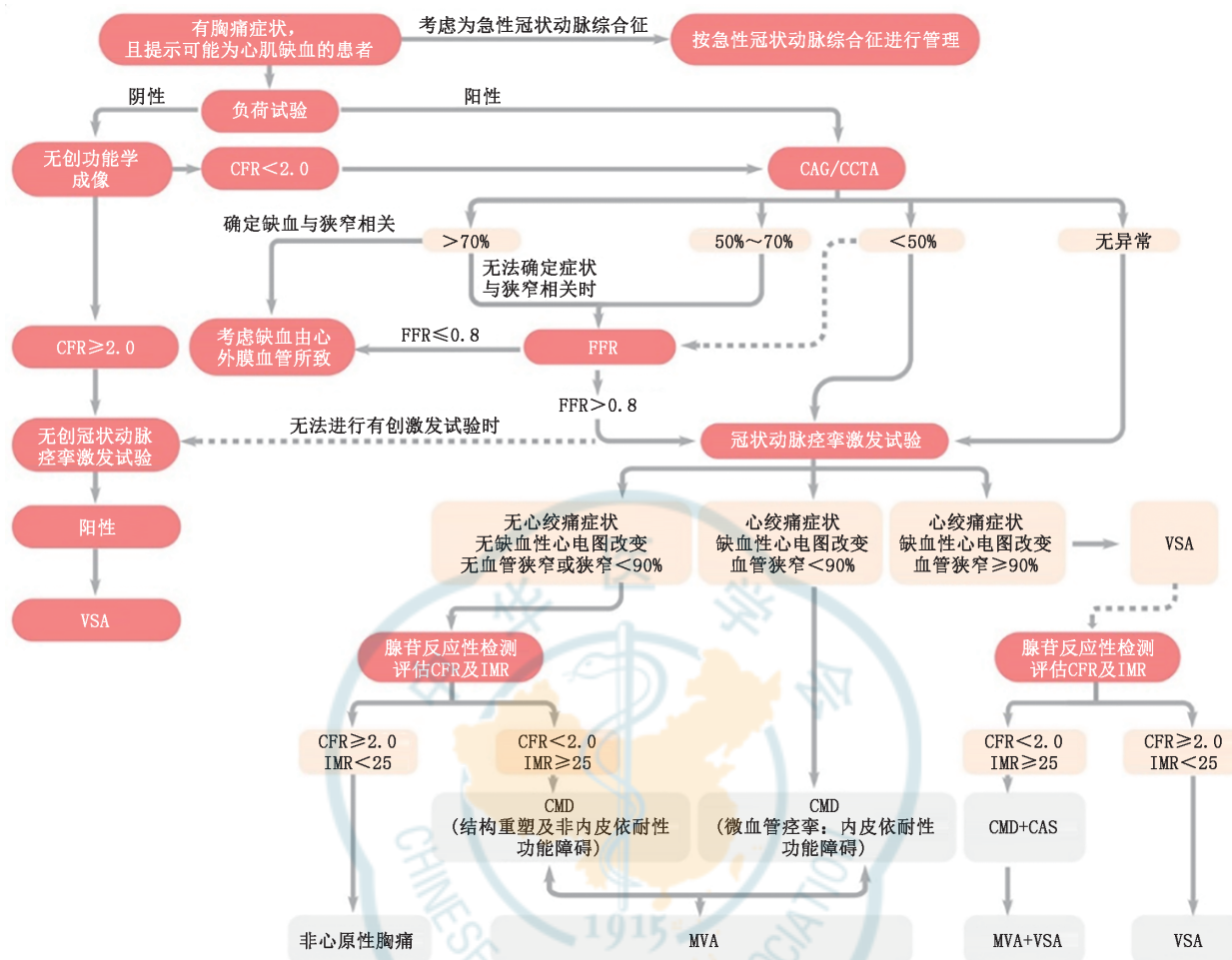
目前关于INOCA患者管理的循证证据较为缺乏,本共识基于现有研究结果并采纳专家意见,推荐采用联合生活方式、危险因素控制及药物治疗的模式,对于INOCA患者进行个体化治疗(图6)。



CAG为冠状动脉造影,FFR为血流储备分数,CFR为冠状动脉血流储备,IMR为微循环阻力指数,CMD为冠状动脉微血管功能障碍,MVA为微血管性心绞痛,VSA为血管痉挛性心绞痛,CAS为冠状动脉痉挛;虚线代表结合临床具体情况执行

图4 功能性冠状动脉造影分型诊断





CFR为冠状动脉血流储备,VSA为血管痉挛性心绞痛,CAG为冠状动脉造影,CCTA为冠状动脉计算机断层扫描血管成像,FFR为血流储备分数,CFR为冠状动脉血流储备,IMR为微循环阻力指数,CMD为冠状动脉微血管功能障碍,MVA为微血管性心绞痛,VSA为血管痉挛性心绞痛,CAS为冠状动脉痉挛,INOCA为缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病;虚线代表结合临床具体情况执行

图5 INOCA 诊断流程图

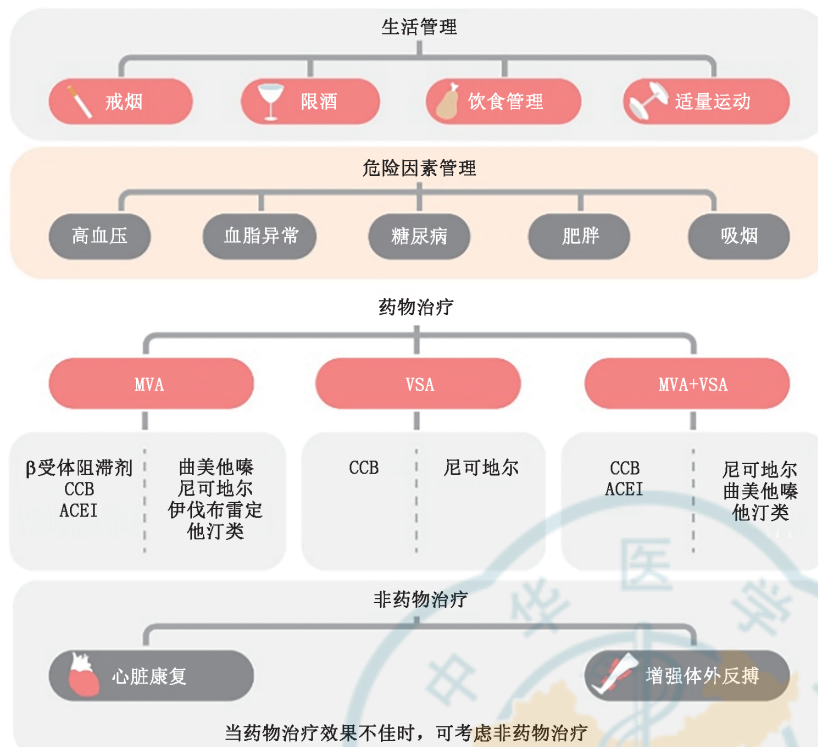
1.生活方式管理:戒烟及控制体重有助于改善CMD患者的血管内皮功能和心绞痛症状^[47]。地中海饮食可降低心血管疾病风险^[48],可能与不饱和脂肪酸改善了内皮功能有关^[49],但对于CMD患者症状改善机制尚不明确。焦虑、抑郁等精神异常状态可能与女性INOCA患者出现心绞痛症状和CAD风险升高相关^[50],定期心理咨询、体育锻炼^[51]可能有助于改善患者症状。

2.危险因素管理:传统的心血管疾病危险因素如高血压、高脂血症及糖尿病可导致冠状动脉粥样硬化及CMD,因此有效的危险因素控制手段可改善患者微血管功能及血流储备能力。降压药物的选择主要取决于心肌缺血的发生机制。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converter enzyme inhibitor,ACEI)可改善MVA患者血管重构、CFR并减少心绞痛症状^[52],应作为MVA患者的首选降压

药物。血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker,ARB)也具有改善CFR和保护内皮的作用^[53],ACEI不耐受者可选用。对于VSA患者,钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)则应作为首选。

WISE研究发现,79%的INOCA患者存在动脉粥样硬化^[33]。他汀类药物具有降脂、抗氧化应激、抗炎、改善内皮功能作用,可改善Non-obCAD患者内皮功能和CFR^[54]。血栓素A2信号通路激活可促进血小板聚集及血管收缩^[55],小剂量阿司匹林抑制血小板聚集,可能有助于改善INOCA患者的不良结局^[47]。其他抗血小板药物如双嘧达莫^[56]可选择性扩张冠状动脉血管、减少冠状动脉循环阻力、增加CBF,替格瑞洛通过抑制平衡核苷转运体1升高体内腺苷浓度^[57],可能存在潜在微循环改善作用,但对INOCA患者的症状或预后改善作用仍有待





MVA 为微血管性心绞痛, VSA 为血管痉挛性心绞痛, CCB 为钙通道阻滞剂, ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂, INOCA 为缺血性非阻塞性冠状动脉疾病

图 6 INOCA 管理流程图

证实。

钠-葡萄糖协同转运体 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂可降低糖尿病患者 MACE 发生风险。体外试验显示, 抑制内皮细胞 SGLT2 可改善高血糖导致的血管功能障碍^[58], 但 SGLT2 抑制剂对合并 MVA 的糖尿病患者微血管功能及心绞痛症状的改善效果仍有待研究证实。二甲双胍可以减轻体重和改善胰岛素抵抗, 还可以改善可疑 MVA 的非糖尿病女性患者的血管内皮功能^[59]。

3. 抗心绞痛治疗: 基于 CorMicA 研究的结果, 应依据 INOCA 的不同机制选择个体化治疗方案^[60]。对于 MVA 患者, 特别是围绝经期患者, 由于存在自主神经功能紊乱, 多数患者心率增快, β 受体阻滞剂可有效降低患者心肌耗氧量, 改善患者心肌缺血症状^[47]。第 3 代 β 受体阻滞剂奈比洛尔除控制心率外, 还可扩张血管、抗氧化应激及改善血管内皮功能。研究表明, 奈比洛尔可改善女性 CMD 患者的心绞痛症状及运动耐力^[61]。伊伐布雷定选择性抑制窦房结超极化激活的内向离子电流, 降低窦性心率, 减少心肌耗氧量, 改善 MVA 患者症状^[62]及 CFR^[63], 在 β 受体阻滞剂禁忌或不耐受的患

者中可考虑使用。对于痉挛性心绞痛患者, 应避免使用 β 受体阻滞剂, 非二氢吡啶类 CCB (如地尔硫卓) 可降低心外膜血管痉挛的发生率^[64], 应作为一线治疗药物^[65], 部分严重心绞痛患者可能需要大剂量治疗方案 (如地尔硫卓 90 mg/次, 4 次/d)^[66], 或与二氢吡啶类 CCB (如氨氯地平) 联用以控制症状。不同的 CCB 对 VSA 患者心绞痛症状改善无明显差异, 但贝尼地平能更有效降低 MACE 的发生^[67]。

硝酸酯类药物可有效扩张心外膜血管, 缓解 VSA 患者急性症状, 但对于微小动脉的扩张效果不确切, 对于 MVA 患者症状改善效果不佳, 甚至可能由于“窃血效应”反而导致患者症状加重。硝酸酯类药物对 VSA 患者长期预后的改善存在争议, 特别是长期联合使用多种硝酸酯类药物时, 可能导致 MACE 风险增加^[68]。对 VSA 患者应避免持续服

用硝酸酯类药物, 尤其是对酒精有“潮红反应”的患者 (ALDH2 缺失型)^[69]。尼可地尔是一类三磷酸腺苷敏感性钾通道开放剂, 可使血管平滑肌超极化, 减少细胞内钙水平、抑制平滑肌收缩, 从而扩张冠状动脉及微血管^[70]。研究证实, 尼可地尔可有效缓解 VSA 患者的心绞痛症状^[70]。此外, 尼可地尔通过 NO 激活血管平滑肌内的环磷酸鸟苷信号通路舒张血管, 降低心脏前后负荷及冠状动脉血流阻力, 从而改善冠状动脉血流量^[71]。尼可地尔还具有改善血管内皮功能、减少氧化应激等作用^[72], 在临床上常用于 INOCA 患者的治疗。但不建议 VSA 患者常规联用硝酸酯类及尼可地尔^[68]。

雷诺嗪及曲美他嗪可改善心肌代谢方式, 减少心脏耗氧量, 从而发挥抗心绞痛作用。此外, 雷诺嗪通过抑制晚期钠电流并降低心肌细胞内的钙水平, 从而改善心室舒张功能。研究显示, 雷诺嗪可改善 INOCA 女性患者的心绞痛症状及 CFR^[73]。

INOCA 的常用药物治疗选择见表 2^[52, 61-62, 64, 67, 71, 73-77]。对于合并动脉粥样硬化的 INOCA 患者, 应考虑使用低剂量阿司匹林 (100 mg/d)、他汀及 ACEI/ARB 的联合为基础治疗方案。

4. 其他治疗药物: 当 MVA 患者血清内皮

表 2 INOCA 的常用药物治疗选择

分型	推荐等级	药物类型	代表药物
MVA	一线治疗	β 受体阻滞剂	奈比洛尔 ^[61] 、阿替洛尔 ^[74] 、卡维地洛、美托洛尔
		CCB	贝尼地平 ^[67] 、地尔硫卓 ^[64] 、氨氯地平 ^[74]
		ACEI/ARB	喹那普利 ^[52] 、培哚普利 ^[75] 、雷米普利
	二线治疗	其他药物	尼可地尔 ^[71] 、伊伐布雷定 ^[62]
		心肌能量药物	曲美他嗪 ^[76] 、雷诺嗪 ^[73]
VSA	一线治疗	他汀类	瑞舒伐他汀 ^[77] 、阿托伐他汀
		CCB	贝尼地平 ^[67] 、地尔硫卓 ^[64] 、氨氯地平 ^[74]
		钾离子通道激活剂	尼可地尔 ^[71]
	二线治疗	CCB	贝尼地平 ^[67] 、地尔硫卓 ^[64] 、氨氯地平 ^[74]
		ACEI/ARB	喹那普利 ^[52] 、培哚普利 ^[75] 、雷米普利
MVA+VSA	一线治疗	钾离子通道激活剂	尼可地尔 ^[71]
		心肌能量药物	曲美他嗪 ^[76] 、雷诺嗪 ^[73]
		他汀类	瑞舒伐他汀 ^[77] 、阿托伐他汀
	二线治疗	CCB	贝尼地平 ^[67] 、地尔硫卓 ^[64] 、氨氯地平 ^[74]
		ACEI/ARB	喹那普利 ^[52] 、培哚普利 ^[75] 、雷米普利

注:INOCA 为缺血性非阻塞性冠状动脉疾病,MVA 为微血管性心绞痛,VSA 为血管痉挛性心绞痛,CCB 为钙离子拮抗剂,ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB 为血管紧张素受体拮抗剂

素-1 浓度增加时,可降低诱发心绞痛的运动阈值,而内皮素受体拮抗剂达卢生坦可改善 CMD 患者的内皮功能^[78]。低剂量三环类抗抑郁药物(如丙咪嗪)有助于改善 INOCA 患者的心绞痛症状^[79]。左旋精氨酸通过促进 NO 释放并降低内皮素-1 水平,可能改善 INOCA 患者内皮功能障碍^[80],但缺乏大规模临床研究证据。

近年来,一些新型药物也显示了对于 INOCA 的治疗前景。Rho 激酶抑制剂(法舒地尔)可以抑制乙酰胆碱诱发的微血管痉挛,改善 VSA 患者心绞痛症状并显著降低 CMD 患者的 IMR^[81]。磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)抑制剂具有扩张血管的作用。研究证实,PDE3 抑制剂西洛他唑可缓解 CCB 治疗无效的顽固性 VSA^[82]。在 CFR ≤ 2.5 的女性 INOCA 患者中,PDE5 抑制剂西地那非可改善患者 CFR 和心绞痛症状^[83]。

中医药在一定程度上也可改善冠状动脉微循环。荟萃分析表明,麝香保心丸联合常规冠心病治疗方案可增加 CFR,降低 IMR,有效改善冠状动脉微血管功能^[84]。通心络、复方丹参滴丸等也具有改善心绞痛的作用^[85]。但由于缺乏充分的循证医学证据,应用时需结合临床实际情况。

5. 非药物治疗方法:心脏康复治疗及运动训练可改善 CMD 患者心绞痛症状^[86]。对于常规治疗效果不佳的患者,可考虑增强体外反搏^[87]或脊髓刺激疗法^[88],在一定程度上可改善患者内皮功能及疼痛情况。

6. INOCA 患者的随访:已确诊的 INOCA 患者应

在初始治疗后 1 个月进行随访评估,如症状稳定则每 3~6 个月进行随访评估,如症状仍控制不佳应及时调整治疗方案。

七、未来研究及展望

近年 INOCA 领域的研究已有较大进展,但仍存在很多亟待解决的科学问题。目前对 INOCA 的发病机制仍存在盲区,导致我们对 INOCA 的认识不全面。INOCA 的诊断在很大程度上依赖于有创检查结果,而这些技术由于各种限制,无法在临床大量开展。改善 INOCA 患者心血管结局的大规模临床试验数据尚缺乏,使得我们无法对 INOCA 患者进行进一步危险分层,也缺乏确切的治疗方案。因此,在未来的工作中,我们需进一步探讨 INOCA 的发病机制,寻找不同发病机制的关键生物学途径及治疗靶点,此外还要大力发展可准确评估 INOCA 的无创影像学手段,并开展以心血管结局为主要终点的大规模临床试验,评估危险分层方法及干预治疗措施,为认识及识别 INOCA,指导个性化和精准治疗,改善患者预后奠定基础。

INOCA 诊断及管理的中国专家建议见表 3。

执笔专家(按姓氏拼音为序):郭宁(西安交通大学第一附属医院),刘斌(吉林大学第二医院),刘学波(同济大学附属同济医院),罗永百(西安交通大学第一附属医院),赵世华(中国医学科学院阜外医院)

核心专家组成员(按姓氏拼音为序):高伟(北京大学第三医院),韩雅玲(解放军北部战区总医院),何奔(上海交通大学附属胸科医院),聂绍平(首都医科大学附属北京安贞医院),曲鹏(大连医科大学附属第二医院),袁祖贻(西安交通



表3 INOCA 诊断及管理的中国专家建议

条目	建议
专家建议一	因心绞痛接受 CCTA 或 CAG 的患者中,较大部分无冠状动脉阻塞性病变。这一类具有缺血性胸痛症状和心肌缺血的客观证据,但未发现阻塞性冠状动脉病变的临床综合征称为 INOCA。发病机制主要为冠状动脉微血管功能障碍和/或血管痉挛
专家建议二	INOCA 患者临床异质性强,对于有胸痛症状特别是合并有心肌缺血证据的患者,应结合患者具体情况仔细评估有无存在 INOCA 的可能
专家建议三	对于怀疑 INOCA 的患者,首先应确定有无心肌缺血证据,并通过 CCTA/CAG 排除阻塞性冠状动脉狭窄
专家建议四	对于有心肌缺血证据且无阻塞性冠状动脉疾病的患者,应进行进一步有创评估,包括 FFR、CFR、IMR 及血管反应性试验确定心肌缺血的具体机制
专家建议五	确诊的 INOCA 患者,应首先进行戒烟、限制饮酒、减少饱和脂肪酸及胆固醇摄入、控制体重、定期体育锻炼等生活方式干预
专家建议六	1. 对于 INOCA 患者,应根据不同的缺血机制选择不同的药物治疗方案干预 2. 对于合并动脉粥样硬化的患者,应考虑以低剂量阿司匹林、他汀类及 ACEI/ARB 作为基础治疗 3. MVA 患者应首选 β 受体阻滞剂和/或 CCB 抗心绞痛治疗;不能改善症状或存在禁忌证时可选用曲美他嗪、尼可地尔及伊伐布雷定等药物 4. CCB 是 VSA 患者的一线抗心绞痛治疗。症状控制不佳时可考虑联合使用二氢吡啶类和非二氢吡啶类 CCB,尼可地尔可有效缓解患者症状,可联合 CCB 类药物使用 5. MVA 合并 VSA 的患者,首选使用 CCB,可联合尼可地尔、曲美他嗪治疗 6. 对于药物治疗效果不佳的患者,可考虑联合非药物方法进行治疗

注:INOCA 为缺血性非阻塞性冠状动脉疾病,CCTA 为冠状动脉 CT 血管成像,CAG 为冠状动脉造影,FFR 为血流储备分数,CFR 为冠状动脉血流储备,IMR 为微血管阻力,ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB 为血管紧张素受体拮抗剂,MVA 为微血管性心绞痛,CCB 为钙离子拮抗剂,VSA 为血管痉挛性心绞痛

大学第一附属医院),张瑞岩(上海交通大学附属瑞金医院)

专家组成员(按姓氏拼音为序):车文良(上海市第十人民医院),郭军(暨南大学附属第一医院),雷新军(西安交通大学第一附属医院),李剑明(泰达国际心血管病医院),李晓东(中国医科大学附属盛京医院),刘巍(北京积水潭医院),刘震宇(北京协和医院),彭道泉(中南大学湘雅二院),宋雷(中国医学科学院阜外医院),孙爱军(复旦大学附属中山医院),孙艺红(中日友好医院),王金鹏(吉林大学第二医院),王连生(南京医科大学第一附属医院),向定成(解放军南部战区总医院),鄢华(武汉亚洲心脏病医院),杨敏福(首都医科大学附属北京朝阳医院),杨毅宁(新疆维吾尔自治区人民医院),袁晋青(中国医学科学院阜外医院),尹立雪(四川省人民医院),张澄(山东大学齐鲁医院),张佳胤(上海市第六人民医院),张钰(兰州大学第一医院),赵雷(吉林大学第二医院),朱建华(浙江大学医学院第一附属医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 心绞痛治疗方式调查协作组. 中国内地慢性稳定性心绞痛药物治疗现状的第二次调查[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(12): 1060-1064. DOI: 10.3760/ema. j. issn. 0253-3758.2010.12.002.
- [2] Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group [J]. Eur Heart J, 2020, 41(37):3504-3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- [3] Peng C, Nie S, Sun Y, et al. Non-obstructive coronary artery disease in Chinese patients with angina diagnosed by coronary angiography: A retrospective study[J].

Cardiol Discov, 2021, 1(4): 223-227. DOI: 10.1097/CD9.0000000000000039.

- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- [5] 向定成, 曾定尹, 霍勇. 冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(4): 181-186. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.04.001.
- [6] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 421-430. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
- [7] Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study[J]. Eur Heart J, 2006, 27(12): 1408-1415. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl040.
- [8] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[J]. Int J Cardiol, 2018, 250:16-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- [9] Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(11): 1445-1453. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
- [10] Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3):e003064. DOI: 10.1161/JAHA.115.003064.
- [11] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25):2825-2832. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.



- [12] 向定成, 洪长江, 龚志华, 等. 冠状动脉痉挛的血管造影和血管内超声特征[J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(1): 5-8. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4477.2005.01.001.
- [13] Ford TJ, Yli E, Sidik N, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease: prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(12): e008126. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008126.
- [14] Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4): e000227. DOI: 10.1161/JAHA.113.000227.
- [15] Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant[J]. *Am Heart J*, 1992, 124(1): 32-38. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90917-k.
- [16] Mejía-Rentería H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(7):1041-1059. DOI: 10.1007/s10554-017-1136-9.
- [17] Escaned J, Flores A, García-Pavía P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts[J]. *Circulation*, 2009, 120(16): 1561-1568. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834739.
- [18] Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21): 2625-2641. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- [19] Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22):2771-2782b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs246.
- [20] Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45):3134-3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100.
- [21] Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS, et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(6):H1339-H1351. DOI: 10.1152/ajpheart.00458.2015.
- [22] Real C, Morales T, Viana-Tejedor A. An unusual call from the urology ward[J]. *Circulation*, 2021, 144(4): 324-327. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055185.
- [23] Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(33): 2565-2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351.
- [24] Teragawa H, Oshita C, Ueda T. The myocardial bridge: Potential influences on the coronary artery vasculature [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2019, 13: 1179546819846493. DOI: 10.1177/1179546819846493.
- [25] Ong P, Athanasiadis A, Perne A, et al. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(1): 11-19. DOI: 10.1007/s00392-013-0615-9.
- [26] Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 101(10):1102-1108. DOI: 10.1161/01.cir.101.10.1102.
- [27] Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 1-34. DOI: 10.1152/physrev.00017.2013.
- [28] Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*) in East Asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm-possible role of reactive aldehydes[J]. *Circ J*, 2016, 81(1):96-102. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0969.
- [29] Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254:1-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052.
- [30] Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, et al. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(8):571-581. DOI: 10.1007/s00392-013-0568-z.
- [31] Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation[J]. *Circulation*, 2006, 114(9): 894-904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990.
- [32] Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93170. DOI: 10.1371/journal.pone.0093170.
- [33] Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23(6): 511-519. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x.
- [34] Mansour M, Radaideh Q, Alaiwah MN, et al. Major adverse cardiac events in symptomatic women with non-obstructive CAD on coronary CTA: pooled analysis from PROMISE and SCOT-HEART[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(3): 683-693. DOI: 10.1007/s10554-021-02429-3.
- [35] Lopez DM, Divakaran S, Gupta A, et al. Role of exercise treadmill testing in the assessment of coronary microvascular disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(2):312-321. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.07.013.
- [36] Bechsgaard DF, Hove JD, Michelsen MM, et al. Myocardial CT perfusion compared with transthoracic Doppler echocardiography in evaluation of the coronary microvascular function: An iPOWER substudy[J]. *Clin*



- Physiol Funct Imaging, 2021, 41(1):85-94. DOI: 10.1111/cpf.12669.
- [37] Xiang DC, Yin JL, He JX, et al. Resting chest pain, negative treadmill exercise electrocardiogram, and reverse redistribution in dipyridamole myocardial perfusion scintigraphy might be the features of coronary artery spasm[J]. Clin Cardiol, 2007, 30(10): 522-526. DOI: 10.1002/clc.20147.
- [38] Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 27(3): 316-328. DOI: 10.1007/s11239-008-0220-3.
- [39] Ge H, Ding S, An D, et al. Frame counting improves the assessment of post-reperfusion microvascular patency by TIMI myocardial perfusion grade: Evidence from cardiac magnetic resonance imaging[J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 360-366. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.194.
- [40] Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(25): 3077-3087. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.035.
- [41] Choi KH, Dai N, Li Y, et al. Functional coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(15): 1670-1684. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.05.027.
- [42] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [43] Xiang DC, Gong ZH, He JX, et al. Dose protocols of acetylcholine test in Chinese[J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(10):1564-1566.
- [44] Demir OM, Boerhout C, de Waard GA, et al. Comparison of doppler flow velocity and thermolulution derived indexes of coronary physiology[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(10):1060-1070. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.03.015.
- [45] 《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》专家组. 中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(3): 121-133. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2019.03.001.
- [46] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) [J]. Circ J, 2014, 78(11): 2779-2801. DOI: 10.1253/circj.cj-66-0098.
- [47] Samim A, Nugent L, Mehta PK, et al. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2010, 12(4): 355-364. DOI: 10.1007/s11936-010-0083-8.
- [48] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial[J]. JAMA, 2004, 292(12): 1440-1446. DOI: 10.1001/jama.292.12.1440.
- [49] Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(9):1379-1387. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.068.
- [50] Gomez MA, Merz NB, Eastwood JA, et al. Psychological stress, cardiac symptoms, and cardiovascular risk in women with suspected ischaemia but no obstructive coronary disease[J]. Stress Health, 2020, 36(3): 264-273. DOI: 10.1002/smi.2928.
- [51] Eriksson BE, Tyni-Lenné R, Svedenhag J, et al. Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in syndrome X[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(5): 1619-1625. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00931-1.
- [52] Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. Am Heart J, 2011, 162(4): 678-684. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.07.011.
- [53] Russell SJ, Di Stefano EM, Naffati MT, et al. The effects of the angiotensin II receptor (type I) antagonist irbesartan in patients with cardiac syndrome X[J]. Heart, 2007, 93(2):253-254. DOI: 10.1136/hrt.2006.089904.
- [54] Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(1):40-44. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000054.
- [55] Chiang CY, Chien CY, Qiou WY, et al. Genetic depletion of thromboxane A2/thromboxane-prostanoid receptor signalling prevents microvascular dysfunction in ischaemia/reperfusion injury[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(11):1982-1996. DOI: 10.1055/s-0038-1672206.
- [56] Marchant E, Pichard A, Rodriguez JA, et al. Acute effect of systemic versus intracoronary dipyridamole on coronary circulation[J]. Am J Cardiol, 1986, 57(15): 1401-1404. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90226-2.
- [57] Akkai MA, Ng ML, Sk Abdul Kader MA, et al. A review of the effects of ticagrelor on adenosine concentration and its clinical significance[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(6): 1551-1564. DOI: 10.1007/s43440-021-00309-0.
- [58] Pulakazhi Venu VK, El-Daly M, Saifeddine M, et al. Minimizing hyperglycemia-induced vascular endothelial dysfunction by inhibiting endothelial sodium-glucose cotransporter 2 and attenuating oxidative stress: Implications for treating individuals with type 2 diabetes [J]. Can J Diabetes, 2019, 43(7):510-514. DOI: 10.1016/j.cjcd.2019.01.005.
- [59] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.088.
- [60] Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: The corMicA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(23 Pt A):2841-2855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
- [61] Scott NS, Wood MJ. Study to evaluate effect of nebivolol on angina in women with microvascular disease (NIRVANA) [DB/OL]. Massachusetts General Hospital: National Library of Medicine (U. S.). 2012(2017-4-20) [2022-09-08]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>



- NCT01665508.
- [62] Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(1): 8-13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
 - [63] Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 160-165. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035.
 - [64] Jansen T, Konst RE, de Vos A, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD randomized clinical trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(8): 1473-1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.012.
 - [65] Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1463-1480. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
 - [66] 张瑞宁, 杨斌, 薛强, 等. 大剂量地尔硫卓在致心肌梗死的严重冠脉痉挛患者中的疗效分析[J]. *心脏杂志*, 2021, 33(3): 251-254, 260. DOI: 10.12125/j.chj.202102040.
 - [67] Io K, Minatoguchi S, Nishigaki K, et al. Effects of benidipine and some other calcium channel blockers on the prognosis of patients with vasospastic angina. Cohort study with evaluation of the ergonovine coronary spasm induction test[J]. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(9): 573-581. DOI: 10.1055/s-0031-1296652.
 - [68] Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(4): 228-237. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu313.
 - [69] Zhu HM, Hu J, Dong Z, et al. ALDH2 mutation results in excessive basal nitric oxide production and a delayed response to nitroglycerin[J]. *Cardiology Plus*, 2022, 7(2): 85-91. DOI: 10.1097/CP9.0000000000000011.
 - [70] Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, et al. Potassium channel activators in vasospastic angina[J]. *Eur Heart J*, 1993, 14 Suppl B: 22-24. DOI: 10.1093/eurheartj/14.suppl_b.22.
 - [71] Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: Nitrates and nicorandil[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(4): 367-378. DOI: 10.1007/s10557-016-6668-z.
 - [72] Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(3): 311-316. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318163a95f.
 - [73] Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(5): 514-522. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
 - [74] Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 309-316. DOI: 10.1001/jama.291.3.309.
 - [75] Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(2): 364-372. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328340a08e.
 - [76] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 - [77] Solberg OG, Stavem K, Ragnarsson A, et al. Index of microvascular resistance to assess the effect of rosuvastatin on microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease: A double-blind randomized study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(5): 660-668. DOI: 10.1002/ccd.28157.
 - [78] Johnson NP, Gould KL. Physiology of endothelin in producing myocardial perfusion heterogeneity: a mechanistic study using darusentan and positron emission tomography[J]. *J Nucl Cardiol*, 2013, 20(5): 835-844. DOI: 10.1007/s12350-013-9756-5.
 - [79] Cox ID, Hann CM, Kaski JC. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(2): 250-254. DOI: 10.1053/euhj.1997.0615.
 - [80] Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, et al. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms[J]. *Circulation*, 1996, 94(2): 130-134. DOI: 10.1161/01.cir.94.2.130.
 - [81] Nihei T, Takahashi J, Hao K, et al. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(11): 952-959. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx657.
 - [82] Shin ES, Lee JH, Yoo SY, et al. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina[J]. *Heart*, 2014, 100(19): 1531-1536. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305986.
 - [83] Denardo SJ, Wen X, Handberg EM, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibition on microvascular coronary dysfunction in women: a Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) ancillary study[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(8): 483-487. DOI: 10.1002/clc.20935.
 - [84] Wang M, Shan Y, Sun W, et al. Effects of Shexiang Baoxin pill for coronary microvascular function: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 751050. DOI: 10.3389/fphar.2021.751050.
 - [85] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(4): 391-417. DOI: 10.7661/j.cjim.20210201.100
 - [86] Asbury EA, Slattery C, Grant A, et al. Cardiac rehabilitation for the treatment of women with chest pain and normal coronary arteries[J]. *Menopause*, 2008, 15(3): 454-460. DOI: 10.1097/gme.0b013e31815982eb.
 - [87] Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 135(2): 256-257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.022.
 - [88] Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, et al. Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X[J]. *Pain*, 2008, 139(1): 82-89. DOI: 10.1016/j.pain.2008.03.015.

