

# 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023 版)

中华医学会心血管病学分会

通信作者:张澄,络病理论创新转化全国重点实验室 教育部、国家卫健委、中国医学科学院心血管重构与功能研究重点实验室 山东大学齐鲁医院心内科,济南 250012, Email: zhangc@sdu.edu.cn; 张运,络病理论创新转化全国重点实验室 教育部、国家卫健委、中国医学科学院心血管重构与功能研究重点实验室,山东大学齐鲁医院心内科 济南 250012, Email: zhangyun@sdu.edu.cn; 陈韵岱,解放军总医院第六医学中心心血管病医学部,北京 100048, Email: cyundai@vip.163.com

**【摘要】** 自 2017 年中华医学会心血管病学分会基础研究学组、介入心脏病学组、女性心脏健康学组以及动脉粥样硬化和冠心病学组发布首部关于冠状动脉微血管疾病(CMVD)的专家共识以来,关于 CMVD 的国际共识文件迅速增加,主要涉及 CMVD 的研究进展,虽然部分文件对 CMVD 的诊断和治疗提出了初步建议,但没有提供建议分类和证据水平。为总结 CMVD 领域的最新进展,规范 CMVD 的诊治方法和程序,明确未来研究的科学问题,中华医学会心血管病学分会基础研究学组、动脉粥样硬化和冠心病学组、介入心脏病学组、女性心脏健康学组更新了 2017 版 CMVD 中国专家共识,并采取了一系列措施确保本共识的质量。2023 年版共识提出了 CMVD 的新分类,总结了不同类型 CMVD 的流行病学新发现,分析了 CMVD 的关键病理和分子机制,评价了经典和最新诊断技术,推荐了 CMVD 的诊断路径以及治疗策略和药物。对于所有推荐意见,尽可能遵循美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)的指南编写要求,提供推荐类别和证据级别。同时,针对目前 CMVD 的研究进展和知识欠缺,提出了 CMVD 的未来研究方向。编写组希望,该专家共识的普及将进一步推动我国 CMVD 的基础和临床研究进展。

**【关键词】** 冠状动脉微血管疾病; 心肌缺血; 心肌梗死; 动脉粥样硬化; 非动脉粥样硬化性心脏病; 中国专家共识

本文首次发表在 *MedComm*, 2023, 4: e438. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.438>

## Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition)

*Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association*

*Corresponding author: Zhang Cheng, State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, Email: zhangc@sdu.edu.cn; Zhang Yun, State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, Email: zhangyun@sdu.edu.cn;*

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231222-00521

收稿日期 2023-12-22 本文编辑 范姝婕

引用本文:中华医学会心血管病学分会. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(5): 460-492. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231222-00521.



Chen Yundai, Senior Department of Cardiology, Sixth Medical Center of Chinese People's Liberation Army of China General Hospital, Beijing 100048, China, Email: cyundai@vip.163.com  
This is a translation of an article previously published by MedComm, 2023, 4: e438. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.438>

自从1967年Likoff等<sup>[1]</sup>首先报道了一组冠状动脉造影正常的冠心病患者的临床表现以来,冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)的基础和临床研究已历经半个世纪。2013年,欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)稳定性冠状动脉疾病治疗指南首次将此病列入冠心病的临床类型,并提出了初步的诊断和治疗建议<sup>[2]</sup>。2017年,中华医学会心血管病学分会基础医学组、介入心脏病学组、女性心脏健康学组以及动脉粥样硬化和冠心病学组编写了《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识》,这是国际上第一部关于CMVD的专家共识<sup>[3]</sup>。此后,有关CMVD的国际共识性文件迅速增多。2018年,国际冠状动脉舒缩障碍研究组(Coronary Vasomotion Disorders International Study Group, COVADIS)提出了1型冠状动脉微血管功能异常即原发性CMVD的国际诊断标准<sup>[4]</sup>。2019年,ESC发布了慢性冠脉综合症的诊断和治疗指南,将微血管性心绞痛归纳为慢性冠脉综合症的一个重要类型,并提出了相应的诊断和治疗策略<sup>[5]</sup>。2019年,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布了冠状动脉非阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA)诊断和治疗的科学声明,指出微血管性心绞痛、微血管痉挛和冠状动脉慢血流现象可能是MINOCA的重要病因<sup>[6]</sup>。2020年,欧洲经皮心血管介入协会(European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI)和ESC联合发布了冠状动脉非阻塞性心肌缺血(ischemia with non-obstructive coronary artery, INOCA)的共识性文件,提出CMVD和(或)心外膜下冠状动脉痉挛是INOCA的主要病因<sup>[7]</sup>。2020年,ESC发表了心血管疾病中冠状动脉微血管功能异常的立场文件,将CMVD划分为6种临床类型<sup>[8]</sup>。这些国际共识性文件对CMVD的研究进展做了系统综述,部分文件提出了针对CMVD的诊断和治疗推荐意见,但均未提供推荐等级和证据水平。为了及时总结CMVD领域中近年的进展,更新旧版共识中过时的观点,规范CMVD诊断和治疗的方法和流程,凝练该领域中

存在的科学问题,提出我国今后的研究方向,2021年11月中华医学会心血管病学分会基础医学组、动脉粥样硬化和冠心病学组、介入心脏病学组、女性心脏健康学组决定对2017年版的CMVD共识进行更新,并采用了以下的质控方案:(1)成立由4个学组提名的共识修订委员会和共识起草专家组;(2)由起草专家组提出并由共识修订委员会审定文献检索词;(3)全面检索了国内外学术期刊上发表的有关CMVD的文献;(4)根据共识修订委员会设定的标准,删除低水平、重复性和小样本的文献并进行文献分类;(5)起草专家组分组对分类文献进行研究并根据检索结果拟定撰写提纲,提交共识修订委员会审定;(6)起草专家组撰写CMVD共识初稿,对于诊断和治疗的推荐意见(表1和表2)参考美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/AHA的指南制定标准确定推荐级别和证据水平<sup>[9]</sup>;(7)共识修订委员会和起草专家组多次举行会议,审定CMVD共识初稿和修改稿,最终形成了本文的定稿。本共识依次阐述了以下几个方面的内容:(1)CMVD的定义、临床分型和流行病学;(2)CMVD的发病机制;(3)CMVD的诊断技术;(4)CMVD的临床表现和诊断标准;(5)CMVD的治疗;(6)未来展望。

表1 本共识采用的推荐意见类别和定义

推荐类别	定义	推荐表述
I	已证实和(或)公认有益、有用或有效的治疗或操作	推荐
II	有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的治疗或操作	
II a	有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些治疗或操作是合理的	应该考虑
II b	有关证据/观点尚不能充分证明有用和(或)有效	可以考虑
III	已证实和(或)公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的治疗或操作	不推荐

## CMVD的定义、临床分型和流行病学

### 一、定义

CMVD是指在动脉粥样硬化性和非动脉粥样

表 2 本共识采用的推荐意见证据级别和定义

证据级别	定义
A	证据基于多项随机临床试验或荟萃分析
B	证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究
C	仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果

硬化性致病因素的作用下,冠状前小动脉、小动脉和毛细血管的结构和功能异常所导致的急性和慢性心肌缺血的临床综合征。

## 二、临床分型

本共识将 CMVD 分为以下 4 个主要类型和 9 个临床亚型(表 3)。

表 3 CMVD 的临床分型

临床分型	亚型
心肌缺血相关的 CMVD	IOCA 相关的 CMVD INOCA 相关的 CMVD
心肌梗死相关的 CMVD	MIOCA 相关的 CMVD MINOCA 相关的 CMVD
血运重建相关的 CMVD	急诊 PCI 相关的 CMVD 择期 PCI 相关的 CMVD CABG 相关的 CMVD
非动脉粥样硬化性心脏病相关的 CMVD	合并心肌肥厚的 CMVD 不合并心肌肥厚的 CMVD

注:CMVD 为冠状动脉微血管疾病,IOCA 为冠状动脉阻塞性心肌缺血,INOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌缺血,MIOCA 为冠状动脉阻塞性心肌梗死,MINOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌梗死,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,CABG 为冠状动脉旁路移植术

## 三、流行病学

CMVD 的流行病学数据多来源于欧美国家人群,部分研究纳入了亚洲人群,目前未见 CMVD 发病率种族差异的报道。CMVD 发病率在不同的临床类型中差异较大,由于疾病定义和诊断标准的差异,不同研究中发病率从最低的 10% 至最高的 80% 不等。由于随访终点和时程的差异,不同研究中 CMVD 患者的死亡率和心血管不良事件的发生率亦有较大差别<sup>[10]</sup>。在 INOCA 患者中女性 CMVD 的发病率高于男性。

1. 心肌缺血相关的 CMVD:部分研究显示女性发病率高,CMVD 增加了心血管事件复合终点的发生率,是心血管事件发生的独立的风险预测因子。

一项单中心研究序贯入组 329 例心绞痛患者,正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)心肌负荷灌注显像证实存在心肌缺血后进行冠状动脉造影和冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)测定,随访 3.1 年,主要

观察终点为主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心血管死亡和因心力衰竭或心肌梗死而住院。冠状动脉造影后计算冠状动脉疾病预后指数(coronary artery disease prognostic index, CADPI),CADPI 按照冠状动脉病变支数和狭窄程度(50%~100%)进行积分,3 支冠状动脉狭窄率均<50% 积分为零。结果显示,CFR<1.6 组患者无论是否进行血运重建治疗,1 年随访 MACE 发生率均较高,而 CADPI 低且 CFR≥1.6 组患者心血管事件的发生率最低。多元回归分析显示,CFR 对心肌梗死和心力衰竭的风险预测能力较 CADPI 更为显著,危险比(hazard ratio, HR)分别为 2.02 及 1.17<sup>[11]</sup>。

评价女性患者心肌缺血的 WISE 研究显示,INOCA 患者预后不佳,CFR 减低是 MACE 的独立预测因子<sup>[12]</sup>。

美国 COVADIS 项目组发起的 2015 至 2018 年国际多中心注册观察队列研究显示,在排除了心外膜大血管狭窄大于 50% 的 686 例微血管心绞痛患者中,女性(64%)多于男性,冠状动脉微血管痉挛最为多见(42%),其次为 CFR 减低(35%)、微血管阻力增高(14%)和慢血流(6%)。随访 1 年余,包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因心力衰竭或心绞痛住院的复合终点发生率为 7.7%<sup>[13]</sup>。

一项回顾性研究分析了中国 6 家中心冠状动脉造影检查结果,在 1 600 例患者中,INOCA 患病率约为 20%,女性是 INOCA 的危险因素<sup>[14]</sup>。2022 年一项系统性回顾及荟萃分析纳入了包含 14 427 例 INOCA 患者的 56 项研究,使用有创或无创性诊断方法进行微血管功能测定。结果显示,冠状动脉微血管功能障碍占 41%,心外膜下冠状动脉痉挛占 40%,微血管痉挛占 24%。女性冠状动脉微血管功能障碍的发生率是男性的 1.45 倍<sup>[15]</sup>。

2. 心肌梗死相关的 CMVD:心肌梗死相关的 CMVD 包含冠状动脉阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with obstructive coronary arteries, MIOCA)和 MINOCA。MIOCA 合并 CMVD 时显著增加 MACE 的发生率。MINOCA 中女性更为多见,CMVD 是 MINOCA 的重要致病因素。

一项系统性回顾和荟萃分析包含了 2013 至 2020 年 6 项研究的 1 094 例 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者,其中女性占 18.2%。观察终点为全因死亡、

非致死性心肌梗死和因心力衰竭住院的复合心血管事件,随访6个月至7年。严重的CMVD界定为微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR) >40 或充血性微血管阻力 > 3 mmHg·cm<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup> (1 mmHg=0.133 kPa)。结果显示,严重CMVD患者预后不良,与非严重CMVD患者相比,HR为3.42<sup>[16]</sup>。

46项研究的荟萃分析显示,MINOCA的发生率为6%,患病人群的年龄中位数为55岁。与MIOCA相比,MINOCA中年轻女性多,且无高脂血症者多;MINOCA的12个月全因死亡率低于MIOCA(4.7%比6.7%)<sup>[17]</sup>。对44例女性MINOCA患者行心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)检查,其中59%的患者发现有延迟钆强化(late gadolinium enhancement, LGE)显像,提示存在微血管功能障碍导致的心肌缺血<sup>[18]</sup>。对96例MINOCA患者行乙酰胆碱负荷试验,发现1/3存在微血管痉挛<sup>[19]</sup>。

3. 血运重建相关的CMVD:血运重建相关的CMVD主要表现为无复流,女性更多见,且预后较男性差。在择期经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中,术后合并CMVD的患者远期MACE显著增加。对接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)患者进行近期和远期随访,均发现冠状动脉微血管功能障碍的证据。

2010至2016年的意大利注册登记研究包含了2 596例行急诊PCI术的STEMI患者,其中女性占25.9%,主要观察终点为30 d死亡率。结果显示,女性较男性主要终点事件率更高(4.8%比2.5%,OR=2.0);多元回归分析显示,女性患者更容易发生无复流[心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流0~2级],HR为1.68<sup>[20]</sup>。

国际多中心观察研究显示,在572例行冠状动脉介入治疗的稳定性冠心病患者中,以IMR≥25定义为冠状动脉微血管功能异常,随访4年后发现,高IMR组的累积MACE(包括围术期心肌梗死、再发心肌梗死、全因死亡率、再次血运重建)显著高于低IMR组(HR=1.56, P=0.001)<sup>[21]</sup>。

在一项回顾性研究中,对341例曾经接受CABG术的患者进行了638 d的随访。调整已知的预后因素(局部缺血、心肌梗死)后,负荷状态下心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)和心肌灌注

储备(myocardial perfusion reserve, MPR)可独立预测包括全因死亡率和MACE的复合事件。负荷状态下MBF每下降1 ml·g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>的调整后HR为2.56(95%CI:1.45~4.35),MPR每下降1单位的调整后HR为1.61(95%CI:1.08~2.38)<sup>[22]</sup>。Spyrou等<sup>[23]</sup>对8例CABG术后患者进行静息状态及双嘧达莫诱导充血状态下的PET检查,显示术后1和6个月均存在冠状动脉微血管功能障碍,且恢复缓慢。

4. 非动脉粥样硬化性心脏病相关的CMVD:CMVD可见于多种非动脉粥样硬化性心脏病患者中。合并心肌肥厚的CMVD多见于肥厚型心肌病<sup>[24]</sup>、主动脉瓣狭窄<sup>[25]</sup>、心脏淀粉样变性<sup>[26]</sup>、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)<sup>[27]</sup>、法布雷病等;不合并心肌肥厚的CMVD多见于应激性心肌病<sup>[28]</sup>、糖尿病心肌病<sup>[29]</sup>、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)<sup>[30]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[31-32]</sup>等。然而,与非动脉粥样硬化性心脏病相关CMVD的报道均来自小样本的研究。

## CMVD的发病机制

### 一、冠状动脉的结构和功能

冠状动脉是连续的血管网络,由4个血管段组成<sup>[33]</sup>:(1)心外膜下冠状动脉:血管内径0.5~5.0 mm,主要担负冠状动脉血流的容量功能,对冠状动脉血流阻力的影响很小;(2)前小动脉:血管内径100~500 μm,主要担负冠状动脉灌注压的调节,对冠状动脉血流阻力的影响最大。前小动脉可进一步分为对血流变化更敏感的近端前小动脉(内径150~500 μm)和对压力变化更敏感的远端前小动脉(内径100~150 μm),发挥调节冠状动脉灌注压的作用;(3)小动脉:血管内径<100 μm,对心肌代谢产物浓度的变化敏感,主要功能是协调心肌供血和供氧<sup>[34]</sup>;(4)毛细血管:由单层内皮细胞组成,承担90%的心肌血液供应,主要负责心肌供氧、提供营养物质和交换代谢产物<sup>[35]</sup>。冠状前小动脉、小动脉和毛细血管共同构成了冠状动脉微循环。当血流从主动脉流向冠状静脉窦时压力逐渐下降,其中压力下降的10%发生在心外膜下冠状动脉,30%发生在前小动脉,40%发生在小动脉,20%发生在毛细血管和静脉。因此,冠状动脉微循环对于调控冠状动脉灌注压和血流起到了关键的作用<sup>[36]</sup>。

## 二、冠状动脉血流的调节机制

1. 冠状动脉舒缩的调节机制:不同冠状动脉节段的血管舒缩受不同机制调节:(1)血流介导的血管扩张:主要发生在心外膜下冠状动脉和前小动脉水平,当血流剪切力上升时,内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮依赖的超极化因子(endothelium-dependent hyperpolarization factors, EDHF)和前列环素,导致血管扩张;(2)冠状动脉血流自动调节:在心肌代谢不变的前提下,尽管冠状动脉灌注压在较大的范围内(60~100 mmHg)波动,冠状动脉血流量保持不变,这种现象称为自动调节。其机制可能为前小动脉远端的肌源性反应,即冠状动脉灌注压上升时前小动脉收缩,反之则扩张;(3)心肌耗氧量:与静息状态相比,冠状动脉的最大供氧能力可达5倍,这是由于心肌耗氧量增加时,冠状动脉阻力血管可充分扩张以满足心肌的需求,这种机制称为功能性充血。多种细胞因子参与这一机制,其中包括循环中的神经递质、血管内皮细胞产生的NO、EDHF、前列环素、内皮素等、血管外膜细胞产生的组织胺、激肽、白介素等,以及血小板产生的血栓素A<sub>2</sub>、五羟色胺等;(4)心肌代谢产物:低氧可诱导腺苷产生,后者刺激平滑肌细胞的腺苷A<sub>2</sub>受体使冠状动脉显著扩张。当心肌缺血缺氧时,代谢产物的堆积首先使冠状小动脉扩张,冠状动脉阻力和前小动脉的压力下降,触发冠状动脉的肌源性反应,血管进一步扩张,血流剪切力上升,触发血流介导的血管扩张,使心外膜下的冠状动脉和较大的前小动脉扩张。这种级联式的调节机制确保了病理状态下某种调节机制失调时其他机制可发挥代偿作用,以避免心肌缺血的发生<sup>[37]</sup>。

2. CFR:CFR是指冠状动脉接近最大程度扩张时,冠状动脉血流量(coronary blood flow, CBF)或MBF与静息状态下相应指标的比值,是测量整个冠状动脉系统储备功能的整体指标。CFR受4个因素的影响:静息状态的冠状动脉血流量、单位体积心肌内阻力血管的横截面积、冠状动脉血管外的压力和冠状动脉灌注压。下列因素可影响静息状态下的冠状动脉或心肌血流量:年龄、性别、心肌耗氧量(心率和血压)、药物、血管内皮功能异常、心肌纤维化;下列因素可影响充血状态下的冠状动脉或心肌血流量:年龄、冠状动脉未充分扩张、冠状动脉灌注压、咖啡因及其衍生物、微血管解剖重构、微血管张力增加、血管外张力增加、血管内皮功能异常、心肌纤维化等<sup>[38]</sup>。

## 三、冠状动脉微血管的结构异常

冠状动脉微血管的重构与狭窄最常见于肥厚型心肌病和高血压患者<sup>[39]</sup>。遗传因素如肾素-血管紧张素-醛固酮系统、过氧化物酶体增殖物激活受体及内皮素等基因的多态性、血流动力学因素如持续血压升高引起的剪切力变化、神经体液机制如高血压状态下肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、细胞因子、黏附分子及内皮素等高表达以及炎性细胞积聚等<sup>[40-41]</sup>。这些机制可引起血管内皮功能损伤,促进成纤维细胞和血管平滑肌细胞增殖,导致不同程度的内膜和中膜增厚、血管周围纤维化、壁内小动脉重构和狭窄、毛细血管床稀疏,最终导致冠状动脉微循环阻力增加,冠状动脉血流量下降<sup>[42]</sup>。

## 四、冠状动脉微血管阻塞

冠状动脉粥样斑块的碎屑、微血栓和中性粒细胞-血小板聚集可导致冠状动脉微血管阻塞,常见于急诊PCI术中和大隐静脉桥血管PCI治疗过程中<sup>[43]</sup>。发生机制为:(1)冠状动脉急性闭塞造成内皮细胞急性缺氧和剪切应力降低,继发一系列生化及代谢改变,如细胞无氧酵解增加、细胞酸中毒、细胞钙超载、活性氧簇和炎症因子释放增加,引起内皮细胞肿胀、破坏、血管通透性增加、舒张反应丧失、血管平滑肌细胞收缩,最终导致微血管损伤和阻塞。此外,缺血再灌注损伤也可加重微血管损伤;(2)各种介入操作引起微小血栓及粥样斑块碎屑脱落,导致远端冠状动脉微血管堵塞<sup>[44]</sup>;(3)心肌细胞凋亡、心肌水肿和炎症可使微血管受压,导致红细胞外渗和心肌内出血<sup>[45]</sup>;(4)微小血栓和白细胞-血小板聚集引起冠状动脉微血管收缩<sup>[46]</sup>。以上都是STEMI时发生冠状动脉微血管阻塞的重要原因。

## 五、冠状动脉微血管功能异常

1. 内皮依赖性血管舒张异常:内皮依赖性血管舒张异常多见于存在心血管疾病危险因素(如糖尿病、血脂异常、肥胖、吸烟等)或动脉粥样硬化的患者中。内皮细胞合成和释放的前列腺素、NO和EDHF等在调节血管张力中有关键作用<sup>[47]</sup>。内皮依赖性冠状动脉微循环障碍可归因于上述血管舒张介质产生减少或作用减弱。由于EDHF具有扩张冠状动脉阻力血管的作用,在CMVD的发病机制中较NO更为重要<sup>[47-48]</sup>。

2. 非内皮依赖性血管舒张异常:在糖尿病、代谢综合征、血脂异常、高血压、肥胖、吸烟、肾功能损害和心肌病患者中,冠状动脉对于罂粟碱、腺苷或



双嘧达莫的扩张反应减弱,提示存在非内皮依赖性血管舒张功能受损<sup>[49]</sup>,结果导致冠状动脉对舒张血管物质的反应性降低,CFR减低。

3. 微血管痉挛:微血管痉挛常见于非阻塞性冠状动脉心绞痛或心肌梗死的患者<sup>[19,50]</sup>。冠状动脉微循环痉挛主要归因于 Rho 激酶诱导的肌球蛋白轻链磷酸化、血管收缩激动剂(如内皮素和血清素)的分泌增加和炎症状态引起的冠状动脉微血管收缩反应性增强<sup>[51-53]</sup>。

4. 心脏交感神经元功能障碍:静息状态下交感神经对冠状动脉血管舒缩的调节能力有限,运动状态下,交感神经释放去甲肾上腺素调节冠状动脉张力。交感神经 $\beta$ 肾上腺素能可激动 $\beta_2$ 受体,促进冠状动脉扩张以补偿心肌耗氧量的增加,当冠状动脉循环受到动脉粥样硬化影响而出现内皮功能障碍时, $\alpha_1$ 肾上腺素能介导的血管收缩更强烈,冠状动脉血流减少,导致心肌缺血<sup>[54]</sup>。

除以上机制外,微血管功能障碍还可能是一种全身性疾病,CMVD患者可能同时伴有脑部、视网膜或肾脏的小血管疾病<sup>[55]</sup>。

## CMVD 的诊断技术

### 一、评价冠状动脉微血管功能的血管活性药物

由于现有的影像学技术无法观察到冠状动脉微血管的形态学改变,临床上常通过检测冠状动脉微血管对血管扩张剂的反应来评估其功能,常用的测量指标为 CFR。血管扩张剂包括主要作用于血管平滑肌细胞的非内皮依赖性血管扩张剂和主要作用于血管内皮细胞的内皮依赖性血管扩张剂。

1. 腺苷:腺苷是最常用的检测冠状动脉微血管功能的非内皮依赖性舒张血管的药物。腺苷受体是一种与 G 蛋白耦联的糖蛋白,共分 4 型:A1、A2A、A2B 和 A3。腺苷的冠状动脉扩张作用与 A2 受体有关,降低缺血再灌注损伤与 A2A 受体有关。用法和用量:静脉注射剂量  $140 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,冠状动脉内注射剂量  $2\sim 16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,注射时间 1.5~6.0 min。腺苷的优点是半衰期很短,仅为 10 s。常见的不良反应有房室传导阻滞、窦房阻滞及支气管痉挛,但不良反应可很快消失<sup>[56]</sup>。

2. 双嘧达莫:通过抑制腺苷降解而发挥作用,故药理作用类似于腺苷。用法和用量:以 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释后静脉注射,剂量 0.56~0.84 mg/kg。应用腺苷或双嘧达莫后 CFR<2.5 提示

冠状动脉微血管舒张功能异常<sup>[57]</sup>,临床上推荐 CFR<2.0 作为判断微血管功能障碍的界值<sup>[58]</sup>。

3. 乙酰胆碱:是较常用的检测内皮依赖性冠状动脉微血管功能的血管扩张剂,具有双重作用机制:刺激内皮细胞释放 NO 而扩张血管;与毒蕈碱样乙酰胆碱受体相结合刺激平滑肌细胞而收缩血管。血管内皮功能正常时,乙酰胆碱的血管扩张作用占主导地位;但如出现内皮功能异常,乙酰胆碱的血管收缩作用则占有优势,可导致血管痉挛。用法和用量:将乙酰胆碱稀释后,冠状动脉内递增式注射<sup>[59]</sup>,每次注射乙酰胆碱 1 min 后,立即进行冠状动脉造影,利用定量造影法测量冠状动脉直径以明确有无心外膜下冠状动脉痉挛,同时观察心绞痛症状和心电图变化。如注射后未见心外膜下冠状动脉严重痉挛但出现心绞痛症状和缺血型 ST-T 改变,可诊断为 CMVD,同时应立即冠状动脉内注射硝酸甘油或尼可地尔以对抗冠状动脉微血管痉挛。

4. 瑞加诺生:是选择性腺苷 A2A 受体激动剂,通过选择性激活腺苷 A2A 受体使冠状动脉扩张,增加冠状动脉血流量,可用于心肌灌注显像,具有选择性扩张冠状动脉和起效迅速的特点。其优点在于固定剂量给药,无需根据患者体重调整。用法和用量:10 s 内一次性固定剂量弹丸式快速静脉注射 0.4 mg/5 ml。目前,国外多项指南推荐瑞加诺生作为检测冠状动脉微循环功能的首选药物<sup>[5]</sup>,该药已用于心电图、超声心动图、PET、CMR、CT 等药物负荷试验中<sup>[60]</sup>。

5. 尼可地尔:属硝酸酯类化合物,是三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)敏感性钾通道开放剂,能激活细胞内的鸟苷酸环化酶,松弛血管平滑肌,兼具舒张心外膜动脉及冠状动脉微血管的功能,且不会影响心肌收缩力、血压、心肌耗氧量和心率,其作用效果及维持心肌最大充血状态的持续时间存在一定的剂量依赖性。用法和用量:冠状动脉内弹丸式注射 2~4 mg<sup>[61-62]</sup>。冠状动脉内注射尼可地尔 3 mg 更适合作为冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)及 IMR 测定检查中替代 ATP 注射的方法。其优点在于冠状动脉内直接给药、用药后至诱发心肌最大充血状态的时间较短、维持心肌最大充血状态的时间足够长、副反应轻微、停药后药物作用可在数分钟内消退。然而,注射尼可地尔前后行微循环功能检测的研究多为小样本的单中心研究。

### 二、评价冠状动脉微血管功能的无创技术

1. 经胸超声冠状动脉血流显像:彩色多普勒超

声可在 >90% 患者中清晰显示左前降支 (left anterior descending branch, LAD) 远端的血流, 如静脉注射声学造影剂, LAD 血流显像成功率接近 100%<sup>[63]</sup>, 后降支血流显像的成功率为 54%~86%, 左回旋支血流显像的成功率则较低。测量腺苷/双嘧达莫/瑞加诺生负荷状态与静息状态的心外膜下冠状动脉的舒张期最大流速并计算比值, 该比值称为冠状动脉流速储备 (coronary flow velocity reserve, CFVR)<sup>[64]</sup>, 在 LAD 无限制性狭窄的前提下, CFVR 是测量该区域微血管功能的可靠方法, 测量值  $\leq 2.0 \sim 2.5$  通常提示冠状动脉微血管功能受损<sup>[4]</sup>。该方法的优点为无创、省时、可行性高、可重复检测、相对便宜、无电离辐射等, 但其准确操作需要专门培训, 仅在经胸超声显示较为清晰的 LAD 血流时方可采用<sup>[65]</sup>。

2. 心肌声学造影技术: 心肌声学造影技术是在静脉注射微气泡造影剂后, 利用超声技术记录的心肌背向散射信号评价冠状动脉微血管功能的无创性技术<sup>[66]</sup>。将运动或药物负荷后与负荷前的 MBF 相比即得出心肌水平 CFR。在临床患者中, 心肌声学造影技术和 PET 测量的 MBF 有良好的相关性<sup>[67]</sup>, 心肌声学造影技术测量的负荷条件下 CFR 已用于评估心外膜下冠状动脉的狭窄程度和检测心肌梗死后的冠状动脉微血管阻塞区域<sup>[68-70]</sup>, 但这一技术评价冠状动脉微循环疾病的临床研究尚少。

心肌声学造影技术的主要优点是可床旁操作、无电离辐射、操作简便和价格便宜, 主要缺点是图像质量依赖于操作水平, 并受肥胖、呼吸运动和肺部疾病的影响。此外, 超声切面内声强分布不均匀可导致二维扇形图像中两侧边缘区域和远场心肌显像强度减弱, 从而可出现心肌灌注减弱的假阳性。

3. 单光子发射计算机断层成像 (single-photon emission computed tomography, SPECT): 该技术通过记录铊-201 或锝-99m 标记的示踪剂在心肌中的放射活性, 检出静息和负荷状态下节段性心肌灌注减低、灌注缺损或灌注再分布征象<sup>[71-72]</sup>, 在心外膜下冠状动脉无明显狭窄的情况下, 有助于诊断 CMVD 所致的心肌缺血。最新研发的 3D-SPECT 技术可用于定量评估心肌血流量, 但仍受到呼吸和心跳等因素的影响<sup>[73]</sup>。SPECT/CT 通过低剂量 CT 扫描可克服 SPECT 的成像衰减效应, 优化心脏的解剖学共定位, 并对体积效应进行部分校正, 已成为测量 MBF 的新方法。新型半导体心脏专用单光子发

射型计算机断层显像技术采用碲锌镉晶体作为示踪剂, 与 SPECT 相比, 空间分辨率和诊断敏感性均有所提高, 且扫描时间缩短, 辐射剂量减低<sup>[74]</sup>。

SPECT 评价冠状动脉微血管功能的优点是具有较高的诊断敏感性和阴性预测价值, 其缺点是目前常规使用的技术无法定量测定 CFR、空间分辨率低且有放射性损伤。

4. PET: 该技术连续监测  $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$  和  $^{82}\text{Rb}$  等放射性核素标记的示踪剂在血液循环及心肌中的放射活性, 通过记录心肌摄取核素动态变化的左心室腔和心肌的时间-放射活性曲线, 准确计算出每克心肌每分钟单位体积的 MBF。心肌负荷增加时心肌耗氧量增加, MBF 可增加 3~4 倍, 而在冠状动脉微循环功能异常时, MBF 不能随需求而增加, 出现供求失衡, 从而导致心肌缺血。使用血管扩张剂后冠状动脉充分扩张状态的 MBF 与静息状态 MBF 的比值即为 CFR。目前, PET 测量的 MBF 和 CFR 是无创技术诊断心肌缺血的金标准, 该技术广泛应用于 CMVD 的诊断<sup>[75-77]</sup>。已证明在一定血流量范围内 ( $0.5 \sim 6.0 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), PET 技术具有高度的可重复性<sup>[78-79]</sup>。

近年来开展的 PET/CT 技术, 通过 CT 的解剖校正部分克服了 PET 成像的衰减效应<sup>[80]</sup>。目前研发的 PET/核磁共振影像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术可望通过 MRI 技术的校正减少 PET 的衰减, 从而提高其准确性<sup>[81]</sup>。此外, 3D-PET 技术的研发可望减少辐射剂量并增加 PET 扫描的准确性<sup>[82]</sup>。与 SPECT 相比, PET 提供了更高的空间分辨率和更好的衰减校正, 从而改善了图像质量。与锝-99m 标记的 SPECT 灌注示踪剂相比, PET 常用的示踪剂所导致的辐射量更低, 且在心肌微循环中的流动性更佳<sup>[83]</sup>。

PET 的优点是可准确定量静息和充血状态下的 MBF 和 CFR、精准评价心肌灌注、可选择的示踪剂较多。其缺点是检查耗时、费用较高、空间分辨率有限和体内核素的放射性损伤。

5. CMR: CMR 是一项可同时评估心脏解剖、形态、功能和心肌灌注的无创影像技术<sup>[68]</sup>。其技术要点是注射钆对比剂后, 根据钆的 T1 弛豫特性, 对心肌进行首过灌注成像。在 T1 加权像中, 正常灌注的心肌显示钆造影剂首过信号强度均匀上升, 如存在微循环障碍, 缺血部位信号强度上升速度较邻近心肌节段延迟, 从而表现为肉眼可见的相对低信号区域。通过绘制感兴趣区域的强度曲线, 可测量静



息及充血状态的 MBF。

利用常规核磁共振心肌灌注检查可获得半定量的心肌灌注储备指数 (myocardial perfusion reserve index, MPRI), MPRI 降低可由冠脉微循环功能障碍所致, 但静息状态心肌灌注增加也会导致 MPRI 减低。正在进行临床试验的 CMR 呼吸运动校正心肌灌注测量序列研究, 允许患者自由呼吸并在后处理中将 MBF 像素进行量化<sup>[84]</sup>。CMR 测量的全定量 MBF 与 PET 检测的 MBF 之间存在良好的相关性<sup>[85]</sup>。腺苷负荷状态下 CMR 的心肌灌注成像已证明具有较好的诊断价值, 目前已有研究采用该技术评估冠状动脉狭窄程度、诊断 CMVD 以及对患者进行危险分层<sup>[86-89]</sup>。

CMR 的优点是技术可操控性强、空间分辨率较高、无离子辐射危险和信号衰减, 可同时检测心肌功能、组织形态、心肌水肿和心肌灌注, 准确鉴别冠状动脉狭窄与微循环障碍所致的心肌缺血, 准确检测心肌灌注、冠状动脉阻力及舒张期充盈时间。该技术已逐渐成为无创评价心肌缺血的金标准, 但缺点是心内膜下伪影可影响视觉图像分析和 MBF 计算结果<sup>[84]</sup>, 钆对比剂对肾功能不全患者的肾功能有不良影响。

6. CT 灌注显像 (computed tomographic perfusion, CTP): 基于冠状动脉 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 的 CTP 技术是近年来心肌功能学成像技术, 可对心外膜冠状动脉解剖学和功能学进行“一站式”评价<sup>[90]</sup>。根据扫描流程, CTP 分为静息扫描 (相当于冠状动脉 CTA) 和负荷扫描 (药物负荷)。前者可准确排除心外膜下冠状动脉的阻塞性病变, 后者根据血流流经心肌不同节段时 CT 密度值的差异, 对心肌血流进行定性或定量评估, 可较为准确地评价冠状动脉微循环功能。根据图像扫描方法, 负荷扫描又可分为静态和动态两种模式<sup>[91]</sup>, 前者在对比剂首次通过心肌时采集单一心动周期的图像序列, 对心肌节段的 CT 密度值进行视觉评估, 定性评价心肌灌注; 后者则在对比剂首次通过心肌的过程中连续采集图像, 通过心肌密度值随时间的变化趋势计算 MBF 和血容量<sup>[92]</sup>, 定量评价心肌血流灌注。

CTP 是目前无创影像技术中唯一可对心外膜冠状动脉和微循环灌注同时进行评估的技术, 识别微循环灌注缺损的能力与 SPECT 相当<sup>[93]</sup>, 且临床成本较低, 易被患者接受。在冠状动脉形态学评估受限的患者, 如支架置入术后<sup>[94]</sup>、冠状动脉钙化病变

严重、冠状动脉伪影严重等情况, CTP 可直接对心肌灌注进行功能学评估, 突破了传统冠状动脉 CTA 的诊断局限性。与单纯评价冠状动脉局部病变的 CT-FFR 技术相比, CTP 也有明显的优势。其缺点是 CTP 的对比剂用量和辐射剂量均较高。此外, CTP 技术目前尚缺乏公认的诊断界值, 临床应用受到限制。

评价冠状动脉微血管功能无创技术的优缺点、应用证据和推荐等级见表 4。

### 三、评价冠状动脉微血管功能的有创技术

1. 冠状动脉造影: 心外膜下冠状动脉显影速度的评价包括两种方法: (1) TIMI 血流分级: TIMI (0~3 级) 广泛地用于评价心外膜下冠状动脉血流的通畅程度, 但仅为半定量分析指标, 不能精确反映微循环功能<sup>[95]</sup>; (2) TIMI 血流帧数: 是记录冠状动脉从开始显影至远端分支血管显影所需的帧数, 它克服了 TIMI 血流分级半定量分析的缺点, 但仍不能直接反映冠状动脉微血管的血流状态<sup>[96]</sup>。

冠状动脉慢血流是一种血管造影征象, 其特征为非阻塞性冠状动脉远端血管延迟显影, 被认为是 CMVD 的一种表现。在不同的研究中冠状动脉慢血流的诊断标准有所不同, 一些学者使用 TIMI 血流 1~2 级, 另一些则使用 TIMI 血流帧数 > 25 帧<sup>[4]</sup>。

通过心肌显影速度评估冠状动脉微血管功能的指标包括 TIMI 心肌显影分级、心肌显影密度分级和 TIMI 心肌灌注帧数法。TIMI 心肌显影分级是根据冠状动脉造影时心肌出现毛玻璃样显影的持续时间不同而分为 0~3 级, 是反映冠状动脉微循环灌注状态的半定量指标<sup>[97]</sup>; 心肌显影密度分级是根据造影剂进入心肌组织后心肌显影密度的改变而分为 0~3 级, 也是反映冠状动脉微循环灌注状态的半定量指标<sup>[98]</sup>; TIMI 心肌灌注帧数法是我国学者提出的指标, 是通过记录造影剂从心肌显影至排空的帧数定量评价 PCI 后即刻心肌的再灌注状态<sup>[99]</sup>。研究表明, TIMI 心肌灌注帧数法延长可预测 STEMI 患者 PCI 后 CMR 延迟钆显像所界定的微血管功能障碍<sup>[100]</sup>。

选择性冠状动脉造影技术的优点是在 PCI 后即刻评价冠状动脉微血管功能, 技术可行, 分析简便, 但这些指标均受到冠状动脉灌注压和心率的影响, 且不能测定 CFR。

在一部分心肌缺血患者中, 心外膜和微血管水平的冠状动脉血管舒缩障碍可能起着重要作用, 但确诊需要在冠状动脉造影期间行冠状动脉乙酰胆



表 4 评价 CMVD 的无创诊断技术

检查技术	检查方法	负荷药物及示踪剂/造影剂	检测指标	诊断界值
经胸多普勒超声心动图 <sup>[64]</sup>	脉冲波多普勒测量 LAD 近端的血流速度	血管扩张剂: 腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生	CFVR	CFVR<2
心肌声学造影 <sup>[69-70]</sup>	低机械指数二次谐波超声测量冠状动脉微血管内超声微泡的背向散射信号	血管扩张剂: 腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生 声学造影剂: 注射用六氟化硫微泡	CFR	CFR<2
单光子发射计算机断层成像 <sup>[72]</sup>	以放射性示踪剂记录静息和负荷状态下心肌中的放射活性	血管扩张剂: 腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生 示踪剂: 铊-201、锝-99m	MBF, CFR	CFR<2
正电子发射断层成像 <sup>[75-77]</sup>	以放射性示踪剂动态记录静息和负荷状态下心肌放射活性曲线	血管扩张剂: 腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生 示踪剂: <sup>13</sup> N、 <sup>82</sup> Rb、 <sup>15</sup> O	MBF, CFR	CFR<2
心脏磁共振成像 <sup>[86, 88-89]</sup>	记录静息和负荷状态下首过灌注扫描中的心肌信号强度	血管扩张剂: 腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生 对比剂: 钆对比剂	MPR, MPRI, MBF, CFR	MPRI<2, MBF<2.25 ml·g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> , CFR<1.5~2
计算机断层灌注显像 <sup>[92-93]</sup>	记录静息和负荷状态下动态首过灌注成像中的对比剂信号强度	血管扩张剂: 腺苷、瑞加诺生 对比剂: 碘显影剂	MBF, MPR	MPR<2

检查技术	优点	局限性	临床意义	推荐等级和证据级别
经胸多普勒超声心动图 <sup>[64]</sup>	可床旁操作、安全、检查成功率高、经济、无辐射损伤	仅适用于 LAD 供血区域; 需要专门技术培训; 受声窗、肺部疾病等因素的影响; 需排除阻塞性冠状动脉疾病; 非阻塞冠状动脉疾病中研究较少	仅适用于非阻塞性 LAD 狭窄患者的冠状动脉微血管功能评价	II a, C
心肌声学造影 <sup>[69-70]</sup>	检查成功率高、可床旁操作、无辐射、安全、与 PET 测量的 MBF 相关较好	需要专门技术培训; 受声窗、肥胖、肺部疾病等影响; 需排除阻塞性冠状动脉疾病; 非阻塞冠状动脉疾病中研究较少; 缺乏经过验证的定量 CFR 的市售软件	可评价心肌不同节段的 CFR	I, A
单光子发射计算机断层成像 <sup>[72]</sup>	对于评价 CMVD 所致的心肌缺血有较高的诊断敏感性和阴性预测价值, 较 PET 价廉	定量测量 MBF 绝对值能力有限、技术要求高、空间分辨率低、放射性损伤	根据成像特征可在一定程度上区分 CMVD 和心外膜冠状动脉病变; 可同时评估心脏功能	II a, B
正电子发射断层成像 <sup>[75-77]</sup>	无创和定量评估冠状动脉微血管功能的金标准, 重复性良好	设备昂贵, 技术要求高, 普及性低; 空间分辨率有限; 放射性损伤; 存在阻塞性冠状动脉疾病时难以评价微血管功能	可全面、准确测定静息和负荷状态下 MBF 和 CFR; 可供选择的示踪剂较多	I, A
心脏磁共振成像 <sup>[86, 88-89]</sup>	无辐射副作用, 良好的空间分辨率, 可同步评估冠状动脉支配区域的供血, 组织分辨特异性高	价格较贵, 操作耗时较长, 患者耐受性较低, 可普及性低; MBF 定量检测技术要求高; 禁用于严重肾功能不全、幽闭恐惧症、心律失常以及体内置入金属装置的患者	适用于冠状动脉非阻塞性心肌缺血患者冠状动脉微血管功能的评估; 根据成像特征可区分 CMVD 和心外膜下冠状动脉病变	I, A
计算机断层灌注显像 <sup>[92-93]</sup>	同时记录冠状动脉解剖和冠状动脉灌注数据, “一站式”综合评价冠状动脉血管和微循环情况; 可评价所有冠状动脉供血区域; 可同时计算基于 CT 的 FFR	放射性损伤; 对肾脏病患者有一定风险; 缺乏 MBF 的绝对定量界值; 仍处于研究探索阶段	可综合诊断疑似冠状动脉疾病和(或)CMVD	II b, C

注: CMVD 为冠状动脉微血管疾病, LAD 为左前降支, CFVR 为冠状动脉血流速度储备, CFR 为冠状动脉血流储备, MBF 为心肌血流量, MPR 为心肌灌注储备, MPRI 为心肌灌注储备指数, PET 为正电子发射断层成像, FFR 为血流储备分数

碱激发试验<sup>[101-102]</sup>,已有研究证明了该试验的安全性并有助于识别可能发生临床事件的高危患者<sup>[103]</sup>。

2. 温度稀释法:(1)弹丸注射温度稀释法:基于 Fick 法原理,将已知温度和注射速率的冷盐水由导管注入冠状动脉开口,在冠状动脉远端测量血液的温度,血液温度下降的幅度表明示踪剂稀释的程度,与 CBF 成正比,由此可推算 CBF。由温度稀释曲线可记录到生理盐水离开指引导管至导丝传感器的时间,即平均传导时间(mean transit time, T),T 值与 CBF 成反比,记录基线状态和充血状态时的 T 值之比即为 CFR(T 基础/T 充血)<sup>[104]</sup>。

IMR 是近年来提出的评价冠状动脉狭窄病变远端微血管功能的新指标,其定义为冠状动脉充血状态下狭窄病变远端的压力 Pd 除以 1/T,即压力与流量的比值,Pd 和 T 可用带有温度感受器的压力导丝来测量<sup>[105]</sup>。IMR 独立于心外膜下血管功能,可特异性地评价狭窄病变远端的微血管功能,具有较好的可重复性<sup>[105-107]</sup>。

在弹丸注射温度稀释法中,由于手动快速注射生理盐水,操作者之间的变异性很大,并且会高估 CFR 值。Pd 和 T 测值受到压力、温度、盐水注射量和速度、盐水与血液混合不均等因素的影响,因而测值有一定变异。此外,静脉或冠状动脉内注射腺苷时患者可能出现不良反应。

(2)连续温度稀释法:连续温度稀释的新方法近年来得到临床研究的验证<sup>[108-109]</sup>,可直接测量绝对冠状动脉血流量和阻力。方法是将专用的单轨输注导管沿压力导丝插入,导管尖端定位在冠状动脉的近端区域,然后以 15~25 ml/min 的速率注射室温盐水,于 10~20 s 内诱发最大充血直至稳态,通过导丝可记录冠状动脉远端温度。将温度传感器回撤到输注导管的开口处,即可确定输注液体的温度。使用这些变量可计算绝对血流量值和阻力。研究证明,连续温度稀释法测量的充血血流量与 PET 测量的结果具有良好的相关性<sup>[110]</sup>。

微循环阻力储备是一种针对微血管功能评价的新指标,定义为静息与充血时微循环阻力比值<sup>[111]</sup>。计算公式为:微循环阻力储备 $= (Q_{max}/Q_{rest}) \times (P_{a,rest}/P_{d,hyper})$ 。P<sub>a,rest</sub> 代表静息时主动脉压,P<sub>d,hyper</sub> 代表充血状态时冠状动脉远端压力。Q<sub>rest</sub> 和 Q<sub>max</sub> 代表实际测量的静息状态和充血状态血流量。

微循环阻力储备可以通过冠状动脉内多普勒、

连续温度稀释法或弹丸注射温度稀释法的有创检测方法获得。然而,在获得高质量信号方面多普勒追踪仍然面临挑战,多达 30% 的患者无法获取数据<sup>[112]</sup>。弹丸注射温度稀释法则易受到患者和操作人员变异性的影响。已证实,连续温度稀释法获得的微循环阻力储备与临床症状之间有良好的相关性,表明连续温度稀释法较弹丸注射温度稀释法能更好地反映 CMVD 患者的疾病状态<sup>[113]</sup>。

微循环阻力储备的最佳界值尚待确定。在心绞痛但无阻塞性冠状动脉疾病的患者中进行的探索性分析表明,微循环阻力储备>2.7 可很好地排除 CMVD,而微循环阻力储备<2.1 则高度提示 CMVD<sup>[114]</sup>。ILIAS 注册研究建议微循环阻力储备=3 作为界值,以预测心外膜血管病变患者 5 年 MACE 和靶血管事件的风险<sup>[115]</sup>。这一独特的指标似乎也适应于一些具有适应性冠状动脉血流调节的情况,例如主动脉瓣狭窄<sup>[116]</sup>。微循环阻力储备具有测量准确、重复性好、安全等优点,且不受心外膜冠状动脉病变、血流动力学变化、血管自动调节、心外膜血管阻力、心肌质量和操作人员等因素的影响,对临床有良好指导意义。

3. 冠状动脉内多普勒流速法:这一技术是应用多普勒血流速度描记仪及其配套的多普勒导丝,经动脉送至冠状动脉远端,记录基础状态血流频谱。然后冠状动脉内注入腺苷,测量充血状态下的冠状动脉血流速度<sup>[117]</sup>。计算充血状态和基础状态的舒张期冠状动脉血流速度比值即可得出 CFR。其主要优点是可准确地测量各冠状动脉内的血流速度和 CFR,缺点是血流速度受到导丝在管腔中的位置、管腔中流速分布、注射血管扩张剂后管腔面积变化等因素的影响。此外,心外膜冠状动脉严重狭窄和 CMVD 患者均可出现 CFR 降低,故只能在冠状动脉无阻塞性病变的患者中评价冠状动脉微血管功能。CFR 的正常值为>2.5<sup>[65, 118-119]</sup>,如 CFR<2.0 表明存在冠状动脉微循环功能异常。

充血性微血管阻力是近年提出的新指标。这一技术采用冠状动脉内多普勒血流-压力导丝测量狭窄病变远端(或无狭窄病变时远端冠状动脉)最大充血时心动周期的平均流速和压力,充血性微血管阻力=压力/流速<sup>[120]</sup>。CFR<2.5,充血性微血管阻力>1.7 mmHg·cm<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>定义为冠状动脉微血管功能异常。充血性微血管阻力与静息冠状动脉血流无关,但诊断界值仍存争议。



评价冠状动脉微血管功能有创技术的优缺点、应用证据和推荐等级见表 5。CMVD 的临床诊断流程见图 1。

### CMVD 的临床表现

#### 一、心肌缺血患者的 CMVD

##### 1. INOCA 相关的 CMVD: 也称原发性稳定性微

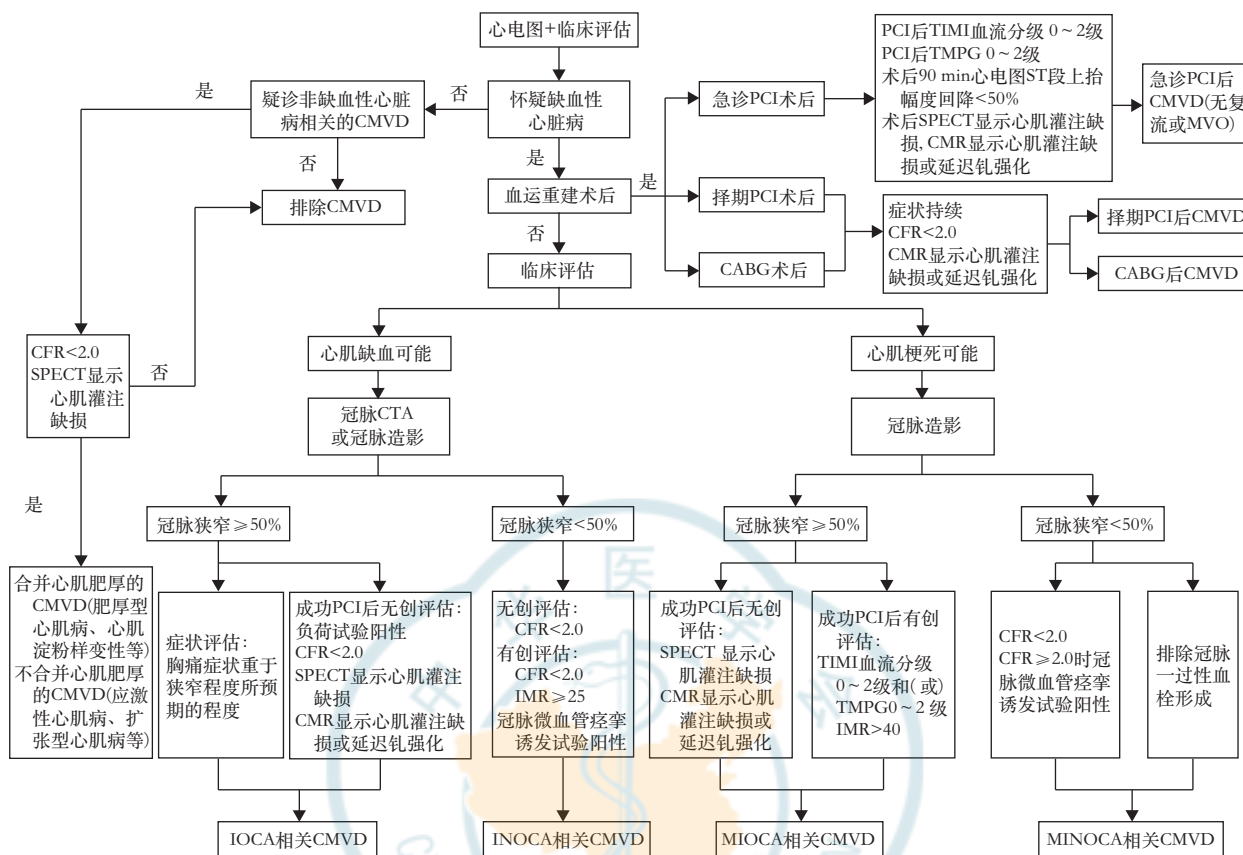
血管心绞痛<sup>[4]</sup>, 具有慢性心肌缺血的症状、CFR 降低或微血管痉挛的实验室证据, 但不合并心外膜下冠状动脉阻塞性病变。主要症状是劳力相关的胸痛发作, 很难与严重冠状动脉狭窄患者的胸痛症状相区分, 但以下特点提示 CMVD 可能: 女性多见, 且多数发生在绝经后; 绝大多数患者胸痛为劳力诱发, 静息性胸痛较少见; 单次胸痛持续时间较长, 半数以上超过 10 min, 停止运动后胸痛症状仍持续数

表 5 评价 CMVD 的有创诊断技术

检查技术	检查方法	负荷药物	检测指标	诊断界值
冠状动脉造影 <sup>[95-96, 98-100]</sup>	利用 X 线摄像观察血管造影剂在冠状动脉内充盈的动态变化/TIMI 血流帧数	碘造影剂	TIMI 分级, TIMI 血流帧数	TIMI 分级≤2, TIMI 血流帧数>25 帧
冠状动脉内温度稀释法 <sup>[106-107, 109-111, 114-115, 117]</sup>	使用弹丸注射温度稀释法计算平均通过时间或使用连续温度稀释法估测冠状动脉血流量	血管扩张剂: 腺苷	CFR, IMR, 微循环阻力储备	CFR<2~2.5, IMR≥25, 微循环阻力储备<2.1
冠状动脉内多普勒流速法 <sup>[118-120]</sup>	利用多普勒超声技术记录冠状动脉峰值血流流速	血管扩张剂: 腺苷	CFR, 充血性微血管阻力	CFR<2.5, 充血性微血管阻力>1.7 mmHg·cm <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup>
冠状动脉痉挛诱发试验 <sup>[65]</sup>	利用冠状动脉内输注血管活性药物评估心外膜下冠状动脉痉挛和微血管痉挛	血管活性药: 乙酰胆碱、麦角新碱	心绞痛症状, 心电图改变, 血管内径改变	心外膜冠状动脉痉挛: 心外膜大血管内径缩小≥90% 微血管痉挛: 出现心绞痛和心电图缺血改变, 心外膜大血管内径缩小<90%

检查技术	优点	限制性	临床意义	推荐等级和证据级别
冠状动脉造影 <sup>[95-96, 98-100]</sup>	简单、可行、价廉; 使用乙酰胆碱后可鉴别心外膜下冠状动脉痉挛和微血管痉挛	仅为半定量评价; 诊断 CMVD 的敏感性较低; 不能测量 CFR, 仅用于静息状态下的评价	冠状动脉微循环灌注状态的半定量指标	I, A
冠状动脉内温度稀释法 <sup>[106-107, 109-111, 114-115, 117]</sup>	CFR 和 IMR 联合可评估微血管舒张受损和收缩增强反应; IMR 可特异性评估微血管功能, 不受静息血流动力学影响; 微循环阻力储备准确、重复性好、安全, 不受操作者、自动调节、心外膜阻力和心肌质量的影响	CFR 异常不能区分 CMVD 和心外膜下冠状动脉病变; IMR 界值仍存在争议; IMR 与 PET 结果的相关程度低于充血性微血管阻力; 观察者内和观察者间存在高度变异性	适用于多种临床病变的微循环评估; PCI 后、STEMI 后、心绞痛、冠状动脉非阻塞性心肌缺血、心肌病	II a, B
冠状动脉内多普勒流速法 <sup>[118-120]</sup>	CFR 和充血性微血管阻力联合可评估微血管舒张受损和收缩增强反应; 充血性微血管阻力独立于静息冠状动脉血流; 可同步测量 FFR; 与临床预后和无创技术的测值相关; 良好的重复性	技术较为复杂; CFR 异常不能区分 CMVD 和心外膜下冠状动脉病变	用于疑似 CMVD 或心肌梗死后微血管功能评估	II b, C
冠状动脉痉挛诱发试验 <sup>[65]</sup>	简便、易行、价廉, 可鉴别心外膜下冠状动脉痉挛和冠状动脉微血管痉挛	需要额外注射造影剂; 射线辐射副作用; 不能提供微循环痉挛的直接证据; 严重室性心律失常的风险; 临床应用较少	用于疑诊冠状动脉痉挛性心绞痛	II b, B

注: CMVD 为冠状动脉微血管疾病, TIMI 为心肌梗死溶栓治疗, CFR 为冠状动脉血流储备, IMR 为微循环阻力指数, FFR 为血流储备分数, PET 为正电子发射断层成像, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死



冠脉:冠状动脉, CMVD:冠脉微血管疾病, CFR:冠脉血流储备, SPECT:单光子发射计算机断层成像, CTA:CT血管造影, CMR:心脏磁共振, INOCA:冠脉非阻塞性心肌缺血, PCI:经皮冠状介入治疗, CABG:冠脉旁路移植术, TIMI:心肌梗死溶栓治疗, TMPG:TIMI心肌灌注分级, IMR:微循环阻力指数, MINOCA:冠脉非阻塞性心肌梗死, MVO:微血管阻塞

图1 CMVD诊断流程图

分钟;胸痛发作时含服硝酸甘油效果不佳甚至恶化。

原发性稳定性微血管心绞痛的诊断需要具备以下条件:(1)典型的临床症状;(2)具有如下至少一项心肌缺血的客观证据:劳力诱发或自发的典型胸痛伴随心电图ST段压低、心肌负荷SPECT示可逆性的心肌灌注缺损、多普勒超声检测的CFR减低(<2.0)、CMR检测的MPRI减低(<2.0)、PET检查发现有心肌缺血的代谢性证据;(3)冠状动脉造影正常、管壁不规则或管腔狭窄<50%<sup>[118]</sup>;(4)如临床高度疑诊CMVD但CFR≥2.0,可在严密监护下冠状动脉内注射乙酰胆碱进行负荷试验,如心外膜冠状动脉无痉挛但出现心绞痛症状和心电图缺血型ST-T改变可确诊CMVD;(5)排除非心源性胸痛和其他心脏疾病如变异性心绞痛、心肌病、心肌炎或心脏瓣膜病。

2. 冠状动脉阻塞性心肌缺血(ischemia with obstructive coronary arteries, IOCA)相关的CMVD:CMVD和心外膜下冠状动脉阻塞性病变共同导致

稳定型心绞痛,临床表现为:心绞痛发作时间较长,诱发心绞痛的体力活动阈值变异较大,含服硝酸甘油无效;心绞痛发作程度重于冠状动脉狭窄程度所预期的症状。

诊断需具备以下条件:(1)典型的临床症状;(2)PCI成功后早期负荷试验仍呈阳性;(3)解除心外膜冠状动脉狭窄病变后,CFR<2.0或冠状动脉内乙酰胆碱激发试验心外膜下冠状动脉无痉挛,但出现典型心绞痛和心电图缺血型ST-T改变<sup>[121]</sup>;(4)择期PCI的患者,如TIMI血流<3级和(或)TIMI心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grading, TMPG)<3级,应考虑CMVD的可能;(5)PCI后出院前SPECT显像显示心肌局部无灌注区或MRI显像显示心肌灌注缺损或延迟钆强化,可诊断CMVD。值得注意的是,行PCI手术治疗的患者仍需鉴别是否存在PCI相关CMVD。

二、MI患者的CMVD

1. MINOCA相关的CMVD:具有非ST段抬高型心肌梗死的症状,并伴有冠状动脉微血管功能异常

的实验室证据,同时排除心外膜下阻塞性和痉挛性冠状动脉病变、一过性冠状动脉血栓形成、心肌病变或其他心血管疾病。MINOCA 最常见的原因是斑块破裂、糜烂、血栓栓塞、遗传性血栓性疾病或微血管痉挛相关冠状动脉微血管阻塞<sup>[122]</sup>。临床表现为反复发作的静息胸痛,或胸痛于凌晨发作,或轻度体力活动即发生胸痛。胸痛持续时间可长达 1~2 h,含服硝酸甘油无效。胸痛发作时心电图或动态心电图监测可记录到缺血型 ST-T 改变并呈动态演变。MINOCA 患者 MACE 发生率显著升高,生活质量严重下降,但临床诊断流程仍不够清晰。

2. MIOCA 相关的 CMVD:常与冠状动脉微血管阻塞有关。在 STEMI 合并冠状动脉微血管阻塞患者中,PCI 术后左心室重构、心力衰竭和死亡发生率均较高<sup>[123-124]</sup>。在成功 PCI 后 1 年随访中,1/5~1/3 的患者发生 CMVD 相关的心绞痛,并伴有左心室重构、心功能减退和心血管事件<sup>[125-126]</sup>。在成功的急诊 PCI 后早期检出和积极治疗 CMVD,对于改善这些患者的长期预后十分重要。这些患者中 CMVD 的发生机制可能涉及内皮功能异常、氧化应激反应、NO 产生减少、术前已经存在 CMVD、缺血/再灌注损伤等。同样需要关注急诊 PCI 手术相关 CMVD 发生的可能性。

### 三、血运重建相关的 CMVD

1. 急诊 PCI 相关的 CMVD:在接受直接 PCI 治疗的 STEMI 患者中,冠状动脉微血管阻塞的发生率为 5%~50%。下列情况提示存在冠状动脉微血管阻塞:(1)PCI 后 TIMI 血流 0~2 级;(2)PCI 后 TMPG 0~2 级;(3)术后 90 min 心电图 ST 段上抬幅度的回降 <50%;(4)出院前 SPECT 显示心肌局部无灌注区,MRI 显像显示首过灌注缺损或延迟钆强化。此外,在因急性冠脉综合征或大隐静脉旁路移植术后再狭窄而接受 PCI 治疗的患者中,受压斑块的粥样物质流向冠状动脉远端可引起微栓塞和小范围心肌梗死。

2. 择期 PCI 相关的 CMVD:大约 1/3 接受择期 PCI 患者可出现 CMVD,表现为 PCI 术后肌钙蛋白升高,心绞痛复发,患者发生 MACE、死亡、心肌梗死和再次 PCI 的风险增加。其机制涉及支架置入过程中斑块物质脱落导致冠状动脉远端栓塞、术前可能存在 CMVD、球囊扩张导致冠状动脉微血管  $\alpha$  肾上腺素能交感神经张力反射性增加以及支架洗脱药物致原有内皮功能障碍加重等<sup>[127-128]</sup>。诊断标准:(1)临床表现;(2)PCI 后冠状动脉内多普勒超

声测量提示  $CFR < 2.0$ <sup>[129]</sup>;(3)PCI 后即刻测量的  $IMR \geq 25$ <sup>[21]</sup>;(4)CMR 显示心肌灌注缺损或延迟钆强化显像。

3. CABG 相关的 CMVD:CABG 术后仍反复出现心绞痛,多数情况下需考虑合并存在 CMVD,其机制涉及冠状动脉微血管的结构性和功能性异常<sup>[128]</sup>。CABG 术中多种因素可影响冠状动脉微血管的功能,包括心脏停搏、体外循环、心肌缺血和炎症反应。CABG 术后心肌损伤对于患者预后的影响与 PCI 相似,表明无论发生机制如何,患者预后最终取决于心肌坏死的程度<sup>[130]</sup>。心肌损伤也可能与 CMVD 相关的心电活动不稳定或持续心肌缺血有关。此外,在心脏移植受者的异体冠状动脉血管病变中 CMVD 也很常见,它独立于心外膜冠状动脉病变,且与死亡风险有关。

### 四、非动脉粥样硬化性心脏病相关的 CMVD

1. 合并心肌肥厚的 CMVD:(1)肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)相关的 CMVD:微血管病理学特征包括小动脉壁增厚、管腔狭窄和毛细血管稀疏。多项研究表明,HCM 心肌非肥厚区 CFR 降低,心内膜下和心肌肥厚区 CFR 降低则更明显。CMVD 长期存在可导致反复心肌缺血和心肌细胞死亡,导致局部心肌纤维化。HCM 患者行 CMR 检测时可表现为延迟钆强化显像。研究表明,PET 检测的冠状动脉微循环功能异常是预测左心室重构、收缩功能障碍、临床恶化和死亡事件的可靠指标<sup>[42]</sup>。

(2)法布雷病相关的 CMVD:CMVD 已成为法布雷病相关心肌病的一个重要特征,许多此病患者可无冠状动脉狭窄而出现心绞痛。最近研究表明,冠状动脉微血管功能的轻度异常是心肌肥厚发生前的表型特征。

(3)心脏淀粉样变相关的 CMVD:其发病机制包括小动脉壁浸润增厚、管腔狭窄、自主神经调节异常和内皮功能障碍导致微血管功能异常、间质淀粉样蛋白沉积导致壁外压迫以及左心室充盈压上升导致微血管灌注压降低。在系统性淀粉样变患者,心绞痛伴 CFR 下降常出现在典型临床表现之前<sup>[26]</sup>。

(4)主动脉瓣狭窄相关的 CMVD:约 40% 的主动脉瓣狭窄患者在无冠外膜冠状动脉病变情况下发生心绞痛,该症状增加了猝死风险。这些患者的 MBF 和 CFR 降低,运动耐力下降。CFR 降低是主动脉瓣狭窄患者心血管事件的唯一独立预测因



素<sup>[131]</sup>。经皮主动脉瓣置换术和外科主动脉瓣置换术通过降低左心室室壁应力增加心肌灌注和心肌收缩力,并改善冠状动脉微循环功能<sup>[132]</sup>。

2. 不合并心肌肥厚的 CMVD: (1) 应激性心肌病: 研究表明, CMVD 可能参与了应激性心肌病的发病机制<sup>[133]</sup>。经胸多普勒超声或 PET 检测显示, 患者急性期冠状动脉微血管血流减少, CFR 降低。大多数应激性心肌病患者的 CMVD 是可逆的, 冠状动脉内注射腺苷后, 收缩功能减弱的心肌节段的血流灌注缺损现象得到改善, 随访 1 个月后完全恢复<sup>[134]</sup>。冠状动脉造影显示慢血流的应激性心肌病患者长期预后不良<sup>[28]</sup>。

(2) DCM: 研究发现, CMVD 引起的心肌缺血是 DCM 进展的独立危险因素。伴有中度或重度左心室重构的 DCM 患者常有心肌灌注异常。CMVD 严重程度是 DCM 患者死亡风险和心力衰竭加重的独立预测因素<sup>[135]</sup>。

(3) HFpEF: HFpEF 已被重新定义为一种以多器官炎症和微血管功能异常为特征的全身性疾病。CMVD 在 HFpEF 的发病机制和病情演变中发挥主导作用<sup>[136]</sup>。在一项小型前瞻性观察研究中, 与对照组相比, HFpEF 人群的平均 CFR 显著降低, 平均 IMR 显著升高, 1/3 以上表现为明显的 CMVD, 后者与随访过程中死亡或因心力衰竭住院相关<sup>[137-138]</sup>。在 HFpEF 患者中应用多普勒导丝进行冠状动脉内血流动力学测定, 发现大多数 CMVD 是由内皮依赖性和内皮非依赖性微血管功能异常引起的<sup>[139]</sup>。CMVD 的女性患者常有左心室舒张功能异常, CMVD 增加了 HFpEF 的风险<sup>[140]</sup>。但 CMVD 与 HFpEF 的因果关系尚不明确。

(4) 糖尿病心肌病: 近年的前瞻性研究提示, 糖尿病心肌病可能是糖尿病相关 HFpEF 的一种独特的高危临床表型, 特征为血清 NT-proBNP 水平升高、心肌纤维化、血管内皮功能障碍, 患者心力衰竭发病率和死亡率增加<sup>[141]</sup>。糖尿病患者微血管病变的机制涉及糖基化终末产物沉积、血管炎症、NO 生成减少和内皮细胞凋亡, 由此导致微血管功能异常和毛细血管稀疏。

## CMVD 的治疗

目前, 已有以 CMVD 为研究对象、以心血管事件为观察终点的小样本随机临床研究或非随机观察研究<sup>[142-143]</sup>。以 CMVD 为研究对象、并以心血管

事件为观察终点的大样本临床研究正在进行中。与 2017 年版 CMVD 专家共识相比, 本共识将依据最新的临床终点研究推荐 CMVD 的治疗方法, 并给出推荐类别和证据水平。

### 一、INOCA 相关 CMVD 的治疗

1. 控制危险因素: 由于大多数 CMVD 发生在动脉粥样硬化的基础之上, 传统危险因素如吸烟、高血压、高脂血症和糖尿病可促进 CMVD 的发生和发展, 因此, 采用动脉粥样硬化的一级预防策略, 积极控制这些危险因素, 可能有助于减轻 CMVD 病变和缓解心绞痛症状。

(1) 高血压: 首选血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 治疗。研究显示, ACEI 能够改善女性高血压合并 INOCA 患者心绞痛症状, 提高 CFR, 与 WISE 试验结果一致<sup>[144]</sup>。另一项随机研究发现, 依那普利可增加糖尿病合并高血压患者的 CFR<sup>[145]</sup>。一项荟萃分析显示, ACEI、ARB 可明显改善高血压合并 CMVD 患者的 CFR<sup>[146]</sup>。

(2) 高脂血症: 多个小样本研究显示, 他汀类药物可显著提高 INOCA 患者的运动耐量和 CFR、改善运动诱发的组织灌注不良、提高生活质量等<sup>[146-149]</sup>。应用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂依洛尤单抗或阿利西尤单抗, 在降低低密度脂蛋白胆固醇的同时可明显改善血管内皮功能、抑制炎症反应及氧化应激、稳定动脉粥样硬化斑块<sup>[5, 60, 150-151]</sup>。然而, EVOCATION 研究结果显示依洛尤单抗未能预防围手术期的微血管功能异常<sup>[152]</sup>。

(3) 糖尿病: 研究显示, 口服降糖药或应用胰岛素控制血糖可改善冠状动脉微血管内皮功能<sup>[153]</sup>。二甲双胍可减轻体重、降低胰岛素抵抗、改善乙酰胆碱介导的内皮依赖性微血管功能、减少心电图 ST 段压低幅度, 减轻心绞痛症状<sup>[154-155]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂可改善血管内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖、抑制内皮细胞氧化应激及炎症反应, 进而改善 CMVD<sup>[153, 156-157]</sup>。

(4) 血栓栓塞: 小剂量阿司匹林可减少 PCI 后微栓塞<sup>[158-159]</sup>。如阿司匹林不耐受, 可选用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂氯吡格雷或替格瑞洛<sup>[160]</sup>。替格瑞洛可通过抑制腺苷降解、增加腺苷水平扩张微血管, 改善 CMVD 症状<sup>[144, 160]</sup>。

2. 改善生活方式:CMVD 患者生活方式的管理与动脉粥样硬化性疾病相似,如健康饮食、戒烟、控制体重等<sup>[143, 161]</sup>。有针对性的锻炼和心脏康复治疗可改善 CMVD 患者的心绞痛症状、提高运动耐量、改善生活质量,提高 CFR<sup>[162-164]</sup>。由于冠状动脉大血管和微血管痉挛常由应激因素诱发,尤其是女性患者,避免应激和心理疏导可能是必要的。行为疗法有助于缓解压力,减轻因压力过大导致的血管痉挛性心绞痛<sup>[2, 165]</sup>。

3. CMVD 的分类治疗:基于 CorMicA 试验的研究结果,建议对 INOCA 患者进行有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆碱负荷的内皮功能试验,以区分原发性稳定性微血管心绞痛和血管痉挛性心绞痛。原发性稳定性微血管心绞痛的诊断标准为:腺苷负荷试验中冠状动脉压力导丝测量的 FFR>0.8, CFR<2.0, IMR≥25, 充血性微血管阻力≥1.9 mmHg·cm<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 乙酰胆碱负荷试验中患者出现心绞痛症状、心电图 ST 段呈缺血性改变、冠状动脉内径缩窄<90%。血管痉挛性心绞痛的诊断标准为:腺苷负荷试验中冠状动脉压力导丝测量的 FFR>0.8, CFR≥2.0, IMR<25, 充血性微血管阻力<1.9 mmHg·cm<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 乙酰胆碱负荷试验中患者出现心绞痛症状、心电图 ST 段呈缺血性改变、冠状动脉内径缩窄≥90%。原发性稳定性微血管心绞痛合并血管痉挛性心绞痛的诊断标准为:腺苷负荷试验中冠状动脉压力导丝测量的 FFR>0.8, CFR<2.0, IMR≥25, 充血性微血管阻力≥1.9 mmHg·cm<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 乙酰胆碱负荷试验中患者出现心绞痛症状、心电图 ST 段呈缺血性改变、冠状动脉内径缩窄≥90%<sup>[142]</sup>。

(1) 原发性稳定性微血管心绞痛的治疗:β 受体阻滞剂:研究发现,高度选择性 β<sub>1</sub> 受体抑制剂奈必洛尔,可增加 NO 释放而扩张冠状动脉,减轻心绞痛症状。冠状动脉内注射奈必洛尔可增加 CFR,减少心肌氧耗。卡维地洛同时具有 α 和 β 受体阻滞作用,对微血管病变有益<sup>[166-167]</sup>。

钙通道阻滞剂:复合型 L 型和 T 型钙通道阻滞剂咪拉地尔,可减少冠状动脉慢血流患者的心绞痛发作频率<sup>[168-169]</sup>。长效的二氢吡啶类钙通道阻滞剂氨氯地平或贝尼地平可减轻原发性稳定性微血管心绞痛症状<sup>[170-172]</sup>。

尼可地尔:为 ATP 敏感钾离子通道开放剂,可有效扩张冠状动脉微血管,对原发性稳定性微血管心绞痛治疗效果较好。研究发现,尼可地尔可改善稳定性冠心病患者的微血管功能,显著降低原发性

稳定性微血管心绞痛不良心血管事件的发生<sup>[173-174]</sup>。

雷诺嗪:通过改变心脏代谢方式减少心脏需氧量,同时具有抑制 Na<sup>+</sup>内流、促进 Ca<sup>+</sup>外流、减少细胞内钙超载、扩张冠状动脉的作用。研究发现,雷诺嗪可显著减少原发性稳定性微血管心绞痛患者心绞痛症状,增加运动耐量<sup>[175]</sup>。

曲美他嗪:研究发现,曲美他嗪可显著增加 INOCA 合并微血管病变患者的运动耐量,减少心电图 ST 段压低的持续时间<sup>[176]</sup>。

ACEI/ARB:改善血管的舒缩功能异常。研究证明,ACEI/ARB 可改善 CMVD 患者的心绞痛症状、提高 CFR、降低心脏负荷、改善小血管重构<sup>[177-179]</sup>。

伊伐布雷定:为特异性心脏起搏电流抑制剂,通过减慢心率、减少心脏耗氧而发挥抗微血管心绞痛的作用。研究发现,伊伐布雷定能够减轻 INOCA 患者的原发性稳定性微血管心绞痛症状<sup>[180]</sup>。

中药:研究证明,中药通心络胶囊具有改善血管内皮功能和原发性稳定性微血管心绞痛的作用<sup>[181]</sup>。麝香保心丸可增加 CMVD 患者的 CFR,降低 IMR,进而减轻原发性稳定性微血管心绞痛<sup>[182]</sup>。

内皮素受体拮抗剂:研究发现,原发性稳定性微血管心绞痛患者的血管内皮素-1 血清水平增加可降低心绞痛的运动阈值,且与女性 CFR 减少有关。CorMicA 试验研究者发现,INOCA 患者对血管内皮素-1 的反应性增强。在一项随机对照研究中,内皮素受体拮抗剂齐泊腾坦可改善 CMVD 患者的血管内皮功能<sup>[183]</sup>。

三环类药物:部分 CMVD 患者对心脏痛觉的反应性增强,常规抗心绞痛药物效果欠佳,可使用低剂量三环类药物,如阿米替林、丙咪嗪或去甲丙咪嗪治疗<sup>[144, 184-185]</sup>。

非药物治疗:难治性原发性稳定性微血管心绞痛药物治疗失败后可考虑给予脊髓电刺激或增强型体外反搏等<sup>[165]</sup>。研究发现,脊髓电刺激可减少 CMVD 患者原发性稳定性微血管心绞痛的发作次数和持续时间,提高西雅图心绞痛问卷评分,改善生活质量<sup>[165, 186-187]</sup>。增强型体外反搏可增加主动脉逆行血流,延长舒张期,增加冠状动脉灌注、静脉回心血流量及心输出量,进而改善原发性稳定性微血管心绞痛<sup>[188]</sup>。

(2) 血管痉挛性心绞痛的治疗:钙通道阻滞剂:血管痉挛性心绞痛的药物治疗首选钙通道阻滞剂,对于冠状动脉痉挛严重者,钙通道阻滞剂的剂量需

要加倍。特殊情况下,需要联用二氢吡啶类及非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如地尔硫卓)进行治疗<sup>[189-191]</sup>。长效的二氢吡啶类钙通道阻滞剂贝尼地平可改善血管痉挛性心绞痛症状和预后<sup>[170, 192]</sup>。

**硝酸酯类:**长效硝酸酯类单独或与钙通道阻滞剂合用可缓解因血管痉挛性心绞痛导致的顽固性心绞痛<sup>[190, 193-195]</sup>。

**尼可地尔:**通过开放 ATP 敏感钾离子通道,扩张微血管,改善血管痉挛性心绞痛<sup>[7, 196-197]</sup>。

**Rho 激酶抑制剂:**Rho 激酶抑制剂法舒地尔可抑制乙酰胆碱诱发的微血管痉挛,减少血管痉挛性心绞痛发作。在血管痉挛性心绞痛伴有 IMR 升高的患者中,法舒地尔可显著减低 IMR<sup>[198-199]</sup>。

**磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase inhibitor, PDE):**PDE3 抑制剂西洛他唑可抑制腺苷降解而发挥抗血小板、抗炎和扩张血管的作用,可缓解自发性血管痉挛性心绞痛或麦角新碱诱发的血管痉挛性心绞痛以及钙通道阻滞剂和硝酸酯无法缓解的顽固性心绞痛<sup>[200]</sup>。PDE5 抑制剂西地那非可扩张冠状动脉,改善冠心病患者内皮依赖性的血管舒张功能。在 CFR<2.5 的女性 INOCA 患者中,西地那非可改善 CFR 和心绞痛症状<sup>[201]</sup>。

血管痉挛性心绞痛患者应避免使用  $\beta$  受体阻滞剂,尤其是非选择性  $\beta$  受体阻滞剂(如普萘洛尔等)<sup>[202]</sup>。

(3)原发性稳定性微血管心绞痛合并血管痉挛性心绞痛的治疗:钙通道阻滞剂(氨氯地平、维拉帕米、地尔硫卓)、尼可地尔、曲美他嗪、ACEI 或 ARB 可通过上述作用机制改善心绞痛症状,他汀类药物可改善血管内皮功能、抑制血管炎症<sup>[7]</sup>。

上述治疗推荐见表 6。

## 二、IOCA 相关 CMVD 的治疗

1. 改善生活方式:健康饮食、戒烟、体育锻炼、心脏康复治疗、控制体重、避免应激和心理疏导等生活方式的改善可改善患者的预后,提高 CFR<sup>[165, 203-205]</sup>,推荐见表 7。

2. 抗动脉粥样硬化治疗:已有研究显示,在 IOCA 相关 CMVD 患者中,抗血小板治疗药物如阿司匹林、P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂氯吡格雷或替格瑞洛,以及冠心病二级预防药物如他汀类药物、ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂均可改善 CFR 和预后<sup>[5, 60, 144-146, 159, 206-212]</sup>。推荐见表 7。

3. CMVD 的分类治疗:建议血运重建前后分别进行有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆

碱诱发的内皮功能试验,检测 CFR 和 IMR,针对原发性稳定性微血管心绞痛和血管痉挛性心绞痛进行分类治疗,方案可参照前述的 INOCA 相关 CMVD 的治疗<sup>[5, 7, 142, 147]</sup>,推荐见表 7。

4. 冠状动脉血运重建治疗:多个血运重建指南均建议冠状动脉直径狭窄 $\geq 90\%$ 时可直接进行干预治疗,直径狭窄 $< 90\%$ 时,如存在广泛心肌缺血证据或 FFR $< 0.8$ ,可对病变血管进行干预。对于 IOCA 合并 CMVD 患者,心外膜血管的血运重建能够改善患者的症状和预后<sup>[5, 213]</sup>,推荐见表 7。

## 三、MINOCA 相关 CMVD 的治疗

1. CMVD 的分类治疗:根据有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆碱负荷的内皮功能试验结果,进行 CMVD 的分类诊断和治疗。治疗推荐同 INOCA 相关的 CMVD<sup>[6, 142, 147, 214]</sup>。

2. 冠心病的二级预防:目前的观察性或前瞻性研究显示,冠心病的二级预防措施可改善 MINOCA 患者的长期预后。SWEDEHEART 注册研究中,9 136 例 MINOCA 患者接受他汀类药物、ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂及双联抗血小板治疗,平均随访 4.1 年,结果显示他汀类药物和  $\beta$  受体阻滞剂可明显降低主要心血管事件(全因死亡、心肌梗死、缺血性卒中以及心力衰竭)的发生,而双联抗血小板治疗未能降低主要心血管事件<sup>[6, 215]</sup>。Choo 等<sup>[216]</sup>在 396 例 MINOCA 患者中随访 2 年,发现 ACEI/ARB 和他汀类药物显著降低了 MINOCA 患者的全因死亡。Paolisso 等<sup>[217]</sup>对 134 例 MINOCA 患者做了前瞻性研究,平均随访 20 个月,发现 ACEI/ARB 显著减少 MINOCA 患者的全因死亡和 MACE,但双联抗血小板治疗、 $\beta$  受体阻滞剂及他汀类药物对 MINOCA 患者无明显获益。另一项回顾性分析显示冠状动脉痉挛导致的 MINOCA 患者服用阿司匹林治疗无获益<sup>[218]</sup>。正在进行的 PROMISE 研究将对比精准药物治疗与标准药物治疗对 MINOCA 患者心绞痛症状和 12 个月 MACE 的影响<sup>[219]</sup>。综上,他汀类药物、ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂等可改善 MINOCA 患者的长期预后,部分原因可能与改善 CMVD 有关。

上述治疗推荐见表 8。

## 四、MIOCA 相关的 CMVD 的治疗

在接受直接 PCI 治疗的 STEMI 患者中预防冠状动脉微血管阻塞,减少无复流的发生,是防治 CMVD 的关键<sup>[220]</sup>。



表 6 INOCA 相关 CMVD 的治疗推荐

治疗推荐	推荐类别和证据水平
控制危险因素	
高血压	
ACEI/ARB <sup>[144-146]</sup>	I, A
高脂血症	
他汀类药物 <sup>[60, 146, 148-149]</sup>	I, A
PCSK9 抑制剂 <sup>[60, 150]</sup>	II b, B
糖尿病	
二甲双胍 <sup>[154-155]</sup>	II a, B
SGLT2 抑制剂: 恩格列净、达格列净 <sup>[156-157]</sup>	II a, B
血栓栓塞	
小剂量阿司匹林 <sup>[158-159]</sup>	II a, B
如阿司匹林不耐受, 选用氯吡格雷或替格瑞洛 <sup>[160]</sup>	II b, C
改善生活方式	
健康饮食、戒烟、控制体重、运动、心脏康复、避免应激 <sup>[143, 161-165]</sup>	I, A
CMVD 的分类治疗	
根据有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆碱负荷的内皮功能试验, 对 CMVD 患者进行分类诊断和治疗 <sup>[142, 147]</sup>	II a, B
原发性稳定性微血管心绞痛的治疗	
β 受体阻滞剂如奈必洛尔(国内尚未上市)、卡维地洛 <sup>[166-167]</sup>	I, A
钙通道阻滞剂(如氨氯地平、贝尼地平) <sup>[170-172]</sup>	I, B
尼可地尔 <sup>[173-174]</sup>	II a, B
雷诺嗪 <sup>[175]</sup>	II a, B
曲美他嗪 <sup>[176]</sup>	II a, B
ACEI/ARB <sup>[177-179]</sup>	II a, B
伊伐布雷定 <sup>[180]</sup>	II a, B
中药通心络胶囊、麝香保心丸 <sup>[181-182]</sup>	II a, B
内皮素受体拮抗剂如齐泊腾坦(国内尚未上市) <sup>[183]</sup>	II b, B
丙咪嗪(用于心脏痛觉异常、常规治疗效果欠佳者) <sup>[184-185]</sup>	II b, B
脊髓电刺激或增强型体外反搏(用于难治性原发性稳定性微血管心绞痛) <sup>[165, 186-188]</sup>	II b, B
血管痉挛性心绞痛的治疗	
钙通道阻滞剂(氨氯地平、贝尼地平、地尔硫卓、维拉帕米) <sup>[170, 189-191]</sup>	II a, B
硝酸酯类 <sup>[190, 193-195]</sup>	II a, B
尼可地尔 <sup>[196]</sup>	II a, C
法舒地尔、西洛他唑、西地那非 <sup>[198-201]</sup>	II b, B
普萘洛尔 <sup>[202]</sup>	III, C
原发性稳定性微血管心绞痛合并血管痉挛性心绞痛的治疗	
钙通道阻滞剂(氨氯地平、地尔硫卓、维拉帕米) <sup>[170-172]</sup>	II a, B
ACEI/ARB <sup>[145-146]</sup>	II a, B
尼可地尔 <sup>[196]</sup>	II a, B
曲美他嗪 <sup>[176]</sup>	II a, B
他汀类降脂药物 <sup>[146, 148-149]</sup>	II a, C

注: INOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌缺血, CMVD 为冠状动脉微血管疾病, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体阻滞剂, PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9, SGLT2 为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2

1. 术前用药: (1) 双联抗血小板治疗是 STEMI 抗栓治疗的基石, 建议出血风险不高的 STEMI 患者使用替格瑞洛联合阿司匹林的双联抗血小板治疗, 不耐受替格瑞洛或高出血风险患者可选用氯吡格雷<sup>[221-223]</sup>。

(2) 心肌声学造影的研究显示, 急性冠脉综合征患者血运重建前应用他汀类药物可显著改善冠状动脉微血管的灌注<sup>[8, 224-225]</sup>。

(3) 研究表明, STEMI 患者直接 PCI 前服用负

表 7 IOCA 相关 CMVD 的治疗推荐

推荐治疗	推荐类别及证据等级
改善生活方式	
健康饮食、戒烟、控制体重、体育锻炼、心脏康复、避免应激 <sup>[165, 203-205]</sup>	I, A
抗动脉粥样硬化治疗	
抗血小板治疗	
小剂量阿司匹林 <sup>[159]</sup>	II a, B
如阿司匹林不耐受, 选用氯吡格雷或替格瑞洛 <sup>[212]</sup>	II b, C
高缺血风险患者可选用替格瑞洛替代氯吡格雷 <sup>[160, 212]</sup>	II b, C
冠心病二级预防	
他汀类药物 <sup>[60, 146-147, 206-207]</sup>	I, A
ACEI/ARB <sup>[145-146, 208-209]</sup>	I, A
$\beta$ 受体阻滞剂 <sup>[210-211]</sup>	I, A
CMVD 的分类治疗	
根据有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆碱负荷的内皮功能试验, 对 CMVD 患者进行分类诊断和治疗 <sup>[142, 147]</sup>	II a, B
CMVD 的治疗	推荐同 INOCA 相关 CMVD
血运重建的治疗	
冠状动脉直径狭窄 $\geq 90\%$ 时可直接进行血运重建治疗 <sup>[5, 213]</sup>	I, A
如存在广泛心肌缺血或 FFR $< 0.8$ , 可对病变血管进行血运重建 <sup>[5, 213]</sup>	I, A

注: IOCA 为冠状动脉阻塞性心肌缺血, CMVD 为冠状动脉微血管疾病, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体阻滞剂, FFR 为冠状动脉血流储备分数, INOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌缺血

表 8 MINOCA 相关 CMVD 的治疗推荐

推荐治疗	推荐类别及证据水平
CMVD 的分类治疗	
根据有创压力导丝的冠状动脉功能检测和乙酰胆碱负荷的内皮功能试验, 对 CMVD 患者进行分类诊断和治疗 <sup>[142, 147]</sup>	II a, B
CMVD 的治疗	推荐同 INOCA 相关 CMVD
冠心病的二级预防	
他汀类药物 <sup>[215-218]</sup>	I, A
ACEI/ARB <sup>[215-218]</sup>	I, A
$\beta$ 受体阻滞剂 <sup>[215-218]</sup>	I, A
阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛 <sup>[215-218]</sup>	II b, A

注: MINOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌梗死, CMVD 为冠状动脉微血管疾病, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体阻滞剂, INOCA 为冠状动脉非阻塞性心肌缺血

荷剂量的中药通心络可显著减少术中无复流的发生和术后 6 个月心肌梗死面积, 但对术后心血管事件无明显影响<sup>[226]</sup>。

2. 术中用药: (1) 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂替罗非班、阿昔单抗或依替巴肽(后两者国内目前未上市): 在血栓负荷较重的接受直接 PCI 治疗的患者, 冠状动脉内或外周静脉内应用血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 可降低冠状动脉微血管阻塞发生率和心肌梗死面积, 改善心肌灌注, 降低再梗死率和死亡率<sup>[227]</sup>。

(2) 特异性纤溶酶原激活剂: 包括重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂和尿激酶原。研究发现, 在

接受直接 PCI 治疗的高血栓负荷患者, 冠状动脉内给予尿激酶原或替奈普酶, 可降低血栓负荷, 预防无复流的发生<sup>[228-229]</sup>。

(3) 腺苷: REOPEN-AMI 研究显示, 在 STEMI 患者中, 冠状动脉内血栓抽吸后给予腺苷可改善冠状动脉微血管阻塞和左室功能, 减少再住院率<sup>[230]</sup>。

(4) 尼可地尔: 研究显示, 直接 PCI 术中冠状动脉内注射尼可地尔可预防或治疗无复流, 改善心肌灌注及临床预后<sup>[231]</sup>。CHANGE 研究显示, 接受直接 PCI 的 STEMI 患者围手术期静脉应用尼可地尔可减少冠状动脉无复流/慢血流的发生, 促进心电图 ST 段回落<sup>[232]</sup>。

(5) 硝普钠: 多项研究显示, 硝普钠可改善直接 PCI 术中无复流, 增加心肌灌注<sup>[233-234]</sup>。

(6) 维拉帕米或地尔硫卓: 可扩张心外膜下冠状动脉和冠状小动脉, 减少慢血流或无复流的发生<sup>[235]</sup>。

3. 非药物治疗: (1) 血栓抽吸术: 不推荐常规血栓抽吸, 但如果冠状动脉血栓负荷较重, 血栓抽吸可减少冠状动脉微血管阻塞, 改善心肌微循环和再灌注<sup>[236]</sup>。

(2) 近端或远端保护装置: 在大隐静脉桥血管介入术中应用远端和近端保护装置可显著降低围手术期 MI 发生率<sup>[237]</sup>。

(3) 准分子激光消融术: 对冠状动脉内血栓负荷重或大隐静脉桥血管介入的患者可考虑采用准分子激光消融术, 以减少无复流的发生<sup>[238]</sup>。

(4) 延迟支架置入术: DEFER-STEMI 研究显示, 经过血栓抽吸或球囊扩张后, TIMI 血流恢复 3 级, 可于 4~16 h 后延迟行支架置入术, 相较于直接 PCI 策略, 延迟置入支架的患者具有较低的无复流/慢血流的发生率<sup>[239]</sup>。

上述治疗推荐见表 9。

### 五、STEMI 介入治疗后 CMVD 的治疗 成功开通 STEMI 患者的梗死相关动脉只是第

一步, STEMI 患者治疗的最终目的是减少 CMVD, 保护心肌功能, 改善患者预后<sup>[123, 240]</sup>。

1. 药物治疗: (1)  $\beta$  受体阻滞剂: 研究发现, 第三代  $\beta$  受体阻滞剂卡维地洛和奈必洛尔可改善 STEMI 患者的微循环灌注, 减少心肌梗死面积。在观察美托洛尔对急性心肌梗死心脏保护作用的 METOCARD-CNIC 研究中, STEMI 患者 PCI 术前先接受美托洛尔静脉输注, 然后 24 h 内口服美托洛尔, 结果显示, 美托洛尔显著减少 6 个月的心肌梗死面积, 提高左心室射血分数, 显著减少 2 年的心血管事件的发生率, CMR 检测显示美托洛尔可使冠状动脉微血管阻塞减少 40%, 机制与其抑制中性粒细胞激活有关<sup>[241-242]</sup>。在 EARLY-BAM 研究中<sup>[243]</sup>, STEMI 患者在直接 PCI 术前接受美托洛尔静脉输注, 治疗组 30 d 的心肌梗死面积未见明显降低。然而, 近年的国际指南仍然推荐, 如 STEMI 患者无心力衰竭和低血压, PCI 术前应静脉使用  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[220, 244]</sup>。

(2) 他汀类药物: STATIN STEMI 研究发现, STEMI 患者 PCI 术前给予高剂量阿托伐他汀可减少冠状动脉微血管阻塞的发生, 但未减小心肌梗死面积<sup>[245]</sup>。SECURE-PCI 研究中急诊 PCI 亚组的结果显示, 术前或术后 24 h 给予高剂量阿托伐他汀, 可使 30 d 的心血管事件率降低 50%<sup>[246]</sup>。

(3) 腺苷: 研究显示, PCI 治疗期间持续静脉输注腺苷可显著减少心肌梗死面积达 67%, 改善冠状动脉微循环<sup>[247-249]</sup>。

(4) 尼可地尔: 直接 PCI 术中冠状动脉内注射尼可地尔可改善心肌灌注, 减少心肌梗死面积, 改善临床预后<sup>[231]</sup>。CHANGE 研究显示, 接受直接 PCI 的 STEMI 患者围手术期静脉应用尼可地尔可减少冠状动脉无复流/慢血流的发生, 促进心电图 ST 段回落<sup>[232]</sup>。

(5) 心房利钠肽: 研究显示, 心房利钠肽通过抑制血管内皮素-1 而减少冠状动脉微血管阻塞的发生<sup>[250]</sup>。J-WIND 研究发现, STEMI 患者 PCI 术前给予心房利钠肽显著减小心肌梗死面积<sup>[251]</sup>。

(6) 抗血小板治疗: STEMI 患者 PCI 术前应用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂可减少冠状动脉微血管阻塞, 缩小心肌梗死面积, 改善患者远期预后。除了抗血小板聚集之外, 替格瑞洛还可通过腺苷途径扩张微血管, 改善 CMVD, 起到类似缺血后适应的作用<sup>[252]</sup>。ON-TIME-2 研究发现, STEMI 患者 PCI 术前常规高剂量应用替罗非班可减轻微血管损伤, 促进心电图

表 9 MIOCA 相关 CMVD 的治疗推荐

推荐治疗	推荐类别及证据等级
术前用药(围术期抗血小板治疗)	
阿司匹林 <sup>[221-222]</sup>	I, A
替格瑞洛或氯吡格雷 <sup>[221, 223]</sup>	I, A
他汀类药物 <sup>[224-225]</sup>	I, A
中药通心络 <sup>[226]</sup>	II b, B
术中用药	
血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 <sup>[227]</sup>	II a, B
重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂 <sup>[228]</sup>	II b, B
尿激酶原 <sup>[229]</sup>	II b, B
腺苷 <sup>[230]</sup>	II a, B
尼可地尔 <sup>[231-232]</sup>	II a, B
硝普钠 <sup>[233-234]</sup>	II a, C
维拉帕米或地尔硫卓 <sup>[235]</sup>	II a, C
非药物治疗	
血栓抽吸术 <sup>[236]</sup>	II a, B
准分子激光消融术 <sup>[238]</sup>	II a, B
近端或远端保护装置 <sup>[237]</sup>	II b, B
延迟支架置入术 <sup>[239]</sup>	II b, B

注: MIOCA 为冠状动脉阻塞性心肌梗死, CMVD 为冠状动脉微血管疾病

ST段回落,改善临床预后<sup>[253]</sup>。INFUSE-AMI研究显示,急性前壁心肌梗死患者PCI术中冠状动脉内给予阿昔单抗可减小梗死面积<sup>[254]</sup>。

(7)促红细胞生成素(erythropoietin, EPO):研究发现,EPO能够减少心肌梗死后心肌纤维化、改善左心室功能。一项日本的研究显示,急性前壁心肌梗死患者PCI术后静脉内给予EPO可减少透壁性心肌梗死的发生,明显改善患者8个月冠状动脉血流速度储备,减少左心房容积<sup>[255]</sup>。EPO的治疗作用仍需更多的临床研究加以证实。

(8)铁螯合剂:冠状动脉微血管阻塞和心肌内出血加重了心肌间质中铁的沉积,可诱发炎症反应,加重微血管损伤和左心室重构。研究发现,STEMI患者PCI术前给予铁螯合剂可显著降低血清铁和氧化应激水平<sup>[256]</sup>。

2.非药物治疗:(1)缺血适应:缺血预适应是指在冠状动脉支架置入术前,首先使用球囊多次、短时阻塞冠状动脉,造成短暂性心肌缺血,诱导机体对PCI术后缺血再灌注损伤的保护作用。缺血后适应是指在冠状动脉支架置入术后,在梗死相关动脉使用球囊多次反复阻塞冠状动脉,造成短暂性心肌缺血,进而诱导机体对PCI术后缺血再灌注损伤的保护作用。研究发现,缺血后适应可减少冠状动脉微血管阻塞的发生并促进左心室功能恢复。远隔缺血预适应及远隔缺血后适应是指在STEMI患者PCI术前或术后,利用袖带在上肢多次充气和放气,导致上肢短暂缺血,局部产生心肌缺血保护物质,从而促进心肌存活。CONDI研究在166例STEMI患者中,术前救护车上给予4个循环5min的上臂充气和放气,结果显示,远隔缺血预适应可减少心肌梗死面积但未改善冠状动脉血流,4年的随访研究发现,远隔缺血预适应组的全因死亡、心血管事件和脑血管事件均明显减少<sup>[257]</sup>。White等<sup>[258]</sup>通过CMR检测发现,远隔预处理可减少心肌梗死面积和心肌水肿。然而,CONDI-2/ERIC-PPCI研究发现,远隔缺血适应未能改善直接PCI术后1年的心血管死亡及心力衰竭住院率,CMR亚组显示远隔缺血适应未能改善PCI术后6个月的心肌梗死面积及左心室射血分数<sup>[259-260]</sup>。

(2)压力控制间歇性冠状静脉窦阻塞术:研究发现,压力控制间歇性冠状静脉窦阻塞术通过增加

缺血区域心肌血流的再分布、促进微血管有害物质的清除、诱导血管生长因子产生而改善冠状动脉微循环,并减少直接PCI术中冠状动脉微血管阻塞的发生<sup>[261]</sup>。

上述治疗推荐见表10。

表10 STEMI介入治疗成功后CMVD的治疗推荐

推荐治疗	推荐类别及证据等级
STEMI患者再灌注治疗的最终目的是减少CMVD和保护心脏功能 <sup>[123, 240]</sup>	I, A
β受体阻滞剂 <sup>[241-242, 244]</sup>	I, A
他汀类药物 <sup>[45, 245-246]</sup>	I, A
腺苷 <sup>[247-249]</sup>	II a, B
尼可地尔 <sup>[231-232]</sup>	II a, B
血小板糖蛋白II b/III a受体拮抗剂 <sup>[253-254]</sup>	II a, B
替格瑞洛 <sup>[252]</sup>	II b, B
ANP <sup>[250-251]</sup>	II b, B
EPO <sup>[255]</sup>	II b, B
铁螯合剂 <sup>[256]</sup>	II b, C
缺血适应 <sup>[257-260]</sup>	II b, B
PICSO <sup>[261]</sup>	II b, C

注:STEMI为ST段抬高型心肌梗死,CMVD为冠状动脉微血管疾病,ANP为心房利钠肽,EPO为促红细胞生成素,PICSO为压力控制间歇性冠状静脉窦阻塞术

## 六、非动脉粥样硬化性心脏病相关的CMVD的治疗

1.合并心肌肥厚CMVD的治疗:(1)原发病的治疗:在高血压左心室肥厚的患者中,ACEI/ARB或钙通道阻滞剂可改善心室重构,增加CFR<sup>[262-264]</sup>。在肥厚型梗阻性心肌病患者中,室间隔切除或化学消融术可减轻左心室流出道梗阻,增加CFR<sup>[265-266]</sup>。在主动脉瓣重度狭窄患者中,主动脉瓣置换术可减轻跨瓣压差,增加冠状动脉灌注压,进而改善CFR<sup>[25, 267-268]</sup>。(2)CMVD的治疗:荟萃分析显示,ACEI和ARB可明显改善高血压心肌肥厚合并CMVD患者的CFR<sup>[146]</sup>。在肥厚型心肌病患者中,β受体阻滞剂和钙通道阻滞剂可降低左心室舒张末压力、减小左心室流出道压差而增加CFR<sup>[269-272]</sup>。另一项研究显示,β受体阻滞剂可显著降低轻到中度无症状主动脉瓣狭窄患者的全因死亡、心血管死亡及心源性猝死的发生率<sup>[273]</sup>。

2.不合并心肌肥厚CMVD的治疗:ACEI/ARB是治疗DCM合并心力衰竭的一线药物,研究发现,依那普利、奎那普利可改善DCM患者的CFR<sup>[144-145, 274-275]</sup>。

DCM 患者早期应用卡维地洛可明显提高 CFR,且 CFR 升高与远期左心室功能改善密切相关<sup>[276-277]</sup>。研究发现,奈比洛尔、艾司洛尔可提高 DCM 患者的 CFR<sup>[278-279]</sup>。别嘌呤醇在降低 DCM 合并高尿酸血症患者血清尿酸水平的同时,可明显改善 CFR 及左心室收缩和舒张功能<sup>[280]</sup>。

上述治疗推荐见表 11。

**表 11** 非动脉粥样硬化性心脏病相关的 CMVD 的治疗推荐

推荐治疗	推荐类别及证据等级
<b>合并心肌梗厚的 CMVD</b>	
高血压性心肌梗厚	
ACEI/ARB <sup>[262-264]</sup>	I ,A
钙通道阻滞剂 <sup>[262-263]</sup>	II a,B
肥厚型心肌病	
室间隔切除或化学消融术 <sup>[265-266]</sup>	II a,B
主动脉瓣狭窄	
主动脉瓣置换术 <sup>[25, 267-268]</sup>	I ,A
<b>CMVD 的治疗</b>	
ACEI/ARB <sup>[146, 262-264]</sup>	I ,A
β受体阻滞剂 <sup>[271, 273]</sup>	I ,A
钙通道阻滞剂 <sup>[262, 272]</sup>	II b,B
<b>不合并心肌梗厚的 CMVD</b>	
ACEI/ARB <sup>[145, 274-275]</sup>	I ,A
β受体阻滞剂 <sup>[276-279]</sup>	I ,A
别嘌呤醇 <sup>[280]</sup>	II b,B

注:CMVD 为冠状动脉微血管疾病,ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂,ARB 为血管紧张素受体阻滞剂

### 存在的问题和研究方向

迄今,在 CMVD 领域仍存在着较多的知识欠缺。首先,目前对 CMVD 发病机制的认识是基于动脉粥样硬化动物模型和血管细胞的研究,但这些模型和细胞在许多方面与 CMVD 存在差异。建立 CMVD 的动物模型以及来自这些模型的微血管内皮细胞的培养是深入了解 CMVD 发病机制的基础。其次,尚缺乏不同人群和种族以及少见病因(如心肌病)的 CMVD 患者的流行病学数据。因此,这些人群中的流行病学研究需要加强。再者,检测 CMVD 的标准技术多为创伤性技术,仅关注 LAD 及其供血区域。因此,发展评估整个左心室微血管结构和功能的无创性成像技术实属必要。最后,目前已发表的评估 CMVD 患者药物疗效的随机临床试验多采用 CFR 为主的替代终点,使用心血管死亡率等硬终点的临床试验,应是今后的发展方向。

**专家组成员(按姓氏笔画顺序):**王焱(厦门大学附属心血管病医院),丛洪良(天津大学胸科医院),刘梅林(北京大学第一医院),陈文强(山东大学齐鲁医院),张运(山东大学齐鲁医院),张波(大连医科大学附属第一医院),宋现涛(首都医科大学附属北京安贞医院),杨跃进(中国医学科学院阜外医院),汪朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院),陈韵岱(解放军总医院),张澄(山东大学齐鲁医院),俞梦越(中国医学科学院阜外医院),高炜(北京大学第三医院),袁祖贻(西安医科大学附属第一医院),倪梅(山东大学齐鲁医院),黄嵩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),傅向华(河北医科大学第二医院)

**执笔专家(按姓氏笔画顺序):**陈文强(山东大学齐鲁医院),张运(山东大学齐鲁医院),陈韵岱(解放军总医院),张澄(山东大学齐鲁医院),黄嵩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

**指南秘书组:**倪梅(山东大学齐鲁医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 1967, 276(19): 1063-1066. DOI: 10.1056/NEJM196705112761904.
- [2] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(18): e891-e908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670.
- [7] 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.
- [8] 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. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.
- [9] Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127(2):268-310. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31827e8e5f.
- [10] 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. DOI: 10.1161/JAHA.119.014954.
- [11] Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization [J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 19-27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939.
- [12] 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.
- [13] Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(44): 4592-4600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab282.
- [14] 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.
- [15] Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7):e023207. DOI: 10.1161/JAHA.121.023207.
- [16] Canu M, Khouri C, Marliere S, et al. Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0268330. DOI: 10.1371/journal.pone.0268330.
- [17] Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries [J]. *Circulation*, 2015, 131(10): 861-870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- [18] Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2011, 124(13): 1414-1425. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
- [19] Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, et al. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(2): 246-254. DOI: 10.1007/s00392-019-01507-w.
- [20] Cenko E, van der Schaar M, Yoon J, et al. Sex-specific treatment effects after primary percutaneous intervention: a study on coronary blood flow and delay to hospital presentation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e011190. DOI: 10.1161/JAHA.118.011190.
- [21] Nishi T, Murai T, Ciccirelli 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007889.
- [22] Seraphim A, Dowsing B, Rathod KS, et al. Quantitative myocardial perfusion predicts outcomes in patients with prior surgical revascularization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(12): 1141-1151. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.037.
- [23] Spyrou N, Khan MA, Rosen SD, et al. Persistent but reversible coronary microvascular dysfunction after bypass grafting [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(6): H2634-2640. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2634.
- [24] Pelliccia F, Cecchi F, Olivetto I, et al. Microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21):6560. DOI: 10.3390/jcm11216560.
- [25] Wada T, Shiono Y, Honda K, et al. Serial changes of coronary flow reserve over one year after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022, 42: 101090. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101090.
- [26] Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(4): 358-367. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.009.
- [27] Shah SJ, Lam C, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3439-3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.
- [28] Montone RA, Galiuto L, Meucci MC, et al. Coronary slow flow is associated with a worse clinical outcome in patients with Takotsubo syndrome [J]. *Heart*, 2020, 106(12):923-930. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315909.
- [29] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2012, 126(15): 1858-1868. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
- [30] Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(11):1319-1323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi795.

- [31] Galea N, Rosato E, Gigante A, et al. Early myocardial damage and microvascular dysfunction in asymptomatic patients with systemic sclerosis: a cardiovascular magnetic resonance study with cold pressor test[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244282. DOI: 10.1371/journal.pone.0244282.
- [32] Liao KP, Huang J, He Z, et al. Coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis compared to diabetes mellitus and association with all-cause mortality[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(2):159-165. DOI: 10.1002/acr.24108.
- [33] Tomanek RJ. Coronary vasculature[M]//Tomanek RJ. Structure-function of the coronary hierarchy: chapter 4. 2013: 59-81.
- [34] Deussen A, Ohanian V, Jannasch A, et al. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(4):794-801. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001.
- [35] Kassab GS, Lin DH, Fung YC. Morphometry of pig coronary venous system[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(6 Pt 2): H2100-2113. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2100.
- [36] Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, et al. Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains[J]. *Cardiovasc Res*, 1995, 29(5):585-596.
- [37] Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop[J]. *Circulation*, 1997, 95(2):522-528. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.522.
- [38] Hoffman JI. A critical view of coronary reserve[J]. *Circulation*, 1987, 75(1 Pt 2):I6-11.
- [39] Inoue K, Hamada M, Ohtsuka T, et al. Myocardial microvascular abnormalities observed by intravenous myocardial contrast echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(1):55-58. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.030.
- [40] Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, et al. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(2): 216-224. DOI: 10.1097/HJH.000000000000021.
- [41] 中国医疗保健国际交流促进会心血管病学分会. 高血压合并冠心病患者血压管理中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 717-728. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211208-02738.
- [42] Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 806-816. DOI: 10.1093/cvr/cvaa023.
- [43] Porto I, Belloni F, Niccoli G, et al. Filter no-reflow during percutaneous coronary intervention of saphenous vein grafts: incidence, predictors and effect of the type of protection device[J]. *EuroIntervention*, 2011, 7(8): 955-961. DOI: 10.4244/EIJV7I8A151.
- [44] Reinstadler SJ, Stiermaier T, Fuernau G, et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(4): 431-443. DOI: 10.1586/14779072.2016.1135055.
- [45] Robbers LF, Eerenberg ES, Teunissen PF, et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(30): 2346-2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz100.
- [46] Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(7): 695-704. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.05.004.
- [47] Godo S, Suda A, Takahashi J, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5):1625-1637. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316025.
- [48] Sechtem U, Brown D, Godo S, et al. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):771-786. DOI: 10.1093/cvr/cvaa005.
- [49] 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.
- [50] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(7):655-662. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.015.
- [51] Shimokawa H. 2014 Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(45): 3180-3193. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu427.
- [52] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw448.
- [53] Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelin-1 in coronary microvascular dysfunction: a potential new therapeutic target once again[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(34):3252-3254. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz954.
- [54] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
- [55] Mejia-Renteria H, Travieso A, Matías-Guiu JA, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with impaired cognitive function: the Cerebral-Coronary Connection study (C3 study) [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2): 113-125. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac521.
- [56] Webb CM, Collins P, Di Mario C. Normal coronary physiology assessed by intracoronary Doppler ultrasound [J]. *Herz*, 2005, 30(1): 8-16. DOI: 10.1007/s00059-005-2647-z.
- [57] McGuinness ME, Talbert RL. Pharmacologic stress testing: experience with dipyridamole, adenosine, and dobutamine[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51(3): 328-346; quiz 404-405.
- [58] Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, et al. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(1):



- 151-161. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00202-4.
- [59] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version[J]. *Circ J*, 2010, 74(8):1745-1762. DOI: 10.1253/circj.cj-10-74-0802.
- [60] Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13):1352-1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
- [61] 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. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3):221-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211112-00987.
- [62] 中国老年医学学会心血管病分会. 中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(12): 1149-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.001.
- [63] Lethen H, P Tries H, Kersting S, et al. Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(17): 1567-1575. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00284-7.
- [64] Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, et al. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(7): 758-767. DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.010.
- [65] Ong P, Safdar B, Seitz A, et al. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):841-855. DOI: 10.1093/cvr/cvz339.
- [66] Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, et al. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion[J]. *Circulation*, 1998, 97(5):473-483. DOI: 10.1161/01.cir.97.5.473.
- [67] Vogel R, Indermühle A, Reinhardt J, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5):754-762. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.044.
- [68] Feher A, Chen SY, Bagi Z, et al. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2014, 15(1): 38-51. DOI: 10.3909/ricm0699.
- [69] Xie F, Dodla S, O'Leary E, et al. Detection of subendocardial ischemia in the left anterior descending coronary artery territory with real-time myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress echocardiography [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(3): 271-278. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.02.004.
- [70] Taqui S, Ferencik M, Davidson BP, et al. Coronary microvascular dysfunction by myocardial contrast echocardiography in nonelderly patients referred for computed tomographic coronary angiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(7): 817-825. DOI: 10.1016/j.echo.2019.03.001.
- [71] 李剑明, 杨敏福, 何作祥. 放射性核素心肌血流定量显像在冠状动脉微血管功能障碍中的应用价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12): 1073-1077. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200426-00349.
- [72] Tona F, Montisci R, Iop L, et al. Role of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(1): 97-104. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.277.
- [73] Liu C, Sinusas AJ. Is assessment of absolute myocardial perfusion with SPECT ready for prime time? [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(10): 1573-1575. DOI: 10.2967/jnumed.114.144550.
- [74] Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: tips and tricks[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(6): 3137-3151. DOI: 10.1007/s12350-021-02620-y.
- [75] 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.
- [76] Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V, et al. Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005027. DOI: 10.1161/JAHA.116.005027.
- [77] Klein R, Ocneanu A, Renaud JM, et al. Consistent tracer administration profile improves test-retest repeatability of myocardial blood flow quantification with (82)Rb dynamic PET imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(3): 929-941. DOI: 10.1007/s12350-016-0698-6.
- [78] Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, et al. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H2150[J]. *Circulation*, 1984, 70(4): 724-733. DOI: 10.1161/01.cir.70.4.724.
- [79] Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al. Direct comparison of [13N]ammonia and [15O]water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres[J]. *Circulation*, 1993, 87(2): 512-525. DOI: 10.1161/01.cir.87.2.512.
- [80] Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(3): 202-209. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.
- [81] Rischpler C, Nekolla SG, Heusch G, et al. Cardiac PET/MRI-an update[J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2019, 3(1): 2. DOI: 10.1186/s41824-018-0050-2.
- [82] Schepis T, Gaemperli O, Treyer V, et al. Absolute quantification of myocardial blood flow with 13N-ammonia and 3-dimensional PET[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(11): 1783-1789. DOI: 10.2967/jnumed.107.044099.
- [83] Nesterov SV, Deshayes E, Sciagrà R, et al. Quantification of myocardial blood flow in absolute terms using (82)Rb PET imaging: the RUBY-10 Study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(11): 1119-1127. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.08.003.
- [84] Di Bella EV, Parker DL, Sinusas AJ. On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies[J]. *Magn Reson Med*, 2005, 54(5):1295-1299. DOI: 10.1002/mrm.20666.
- [85] Brown L, Onciul SC, Broadbent DA, et al. Fully automated,





- inline quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: repeatability of measurements in healthy subjects[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):48. DOI: 10.1186/s12968-018-0462-y.
- [86] Kotecha T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Automated Pixel-Wise quantitative myocardial perfusion mapping by CMR to detect obstructive coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction: validation against invasive coronary physiology[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 1958-1969. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.022.
- [87] Engblom H, Xue H, Akil S, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):78. DOI: 10.1186/s12968-017-0388-9.
- [88] Manka R, Wissmann L, Gebker R, et al. Multicenter evaluation of dynamic three-dimensional magnetic resonance myocardial perfusion imaging for the detection of coronary artery disease defined by fractional flow reserve[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(5): e003061. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003061.
- [89] Li M, Zhou T, Yang LF, et al. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(11): 1098-1105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.011
- [90] Rossi A, Merkus D, Klotz E, et al. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT[J]. *Radiology*, 2014, 270(1):25-46. DOI: 10.1148/radiol.13112739.
- [91] Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, et al. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(8):836-844. DOI: 10.1093/ehjci/jew044.
- [92] Nakamura S, Kitagawa K, Goto Y, et al. Incremental prognostic value of myocardial blood flow quantified with stress dynamic computed tomography perfusion imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(7 Pt 2):1379-1387. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.05.021.
- [93] Rochitte CE, George RT, Chen MY, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1120-1130. DOI: 10.1093/eurheartj/eh488.
- [94] Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, et al. CT perfusion versus coronary CT angiography in patients with suspected in-stent restenosis or CAD progression[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3):732-742. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.05.031.
- [95] TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings[J]. *N Engl J Med*, 1985, 312(14): 932-936. DOI: 10.1056/NEJM198504043121437.
- [96] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 879-888. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.879.
- [97] Molloy S, Ersahin A, Tang J, et al. Quantification of volumetric coronary blood flow with dual-energy digital subtraction angiography[J]. *Circulation*, 1996, 93(10): 1919-1927. DOI: 10.1161/01.cir.93.10.1919.
- [98] van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group[J]. *Circulation*, 1998, 97(23): 2302-2306. DOI: 10.1161/01.cir.97.23.2302.
- [99] Ding S, Pu J, Qiao ZQ, et al. TIMI myocardial perfusion frame count: a new method to assess myocardial perfusion and its predictive value for short-term prognosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(5): 722-732. DOI: 10.1002/ccd.22298.
- [100] 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.
- [101] Montone RA, Meucci MC, De Vita A, et al. Coronary provocative tests in the catheterization laboratory: Pathophysiological bases, methodological considerations and clinical implications[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 318: 14-21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.008.
- [102] Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction[J]. *Circ J*, 2022, 86(9): 1319-1328. DOI: 10.1253/circ.CJ-21-0848.
- [103] Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(8):e666-e676. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00971.
- [104] Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans[J]. *Circulation*, 2002, 105(21): 2482-2486. DOI: 10.1161/01.cir.000017199.09457.3d.
- [105] Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation[J]. *Circulation*, 2003, 107(25):3129-3132. DOI: 10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1.
- [106] Mangiacapra F, Peace AJ, Di Serafino L, et al. Intracoronary Enalaprilat to reduce microvascular damage during percutaneous coronary intervention (ProMicro) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(6): 615-621. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.025.
- [107] Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve[J]. *Circulation*, 2006, 113(17): 2054-2061. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522.
- [108] Adedj J, Picard F, Collet C, et al. Intracoronary Saline-induced hyperemia during coronary thermodilution measurements of absolute coronary blood flow: an animal mechanistic study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e015793. DOI: 10.1161/JAHA.120.015793.
- [109] Jansen T, Konst RE, Elias-Smale SE, et al. Assessing microvascular dysfunction in angina with unobstructed coronary arteries: JACC review topic of the week[J]. *J Am*



- Coll Cardiol, 2021, 78(14): 1471-1479. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.028.
- [110] Everaars H, de Waard GA, Schumacher SP, et al. Continuous thermodilution to assess absolute flow and microvascular resistance: validation in humans using [15O]H<sub>2</sub>O positron emission tomography[J]. Eur Heart J, 2019, 40(28): 2350-2359. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz245.
- [111] De Bruyne B, Pijls N, Gallinoro E, et al. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC technology corner[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(15): 1541-1549. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.017.
- [112] Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice[J]. Eur Heart J, 2004, 25(3):219-223. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.009.
- [113] Jansen TPJ, de Vos A, Paradies V, et al. Continuous versus bolus thermodilution-derived coronary flow reserve and microvascular resistance reserve and their association with angina and quality of life in patients with angina and nonobstructive coronaries: a head-to-head comparison[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(16):e030480. DOI: 10.1161/JAHA.123.030480.
- [114] de Vos A, Jansen T, van 't Veer M, et al. Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16(4): 470-481. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.12.012.
- [115] Boerhout C, Lee JM, de Waard GA, et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry[J]. Eur Heart J, 2023, 44(30):2862-2869. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad378.
- [116] Paolisso P, Gallinoro E, Vanderheyden M, et al. Absolute coronary flow and microvascular resistance reserve in patients with severe aortic stenosis[J]. Heart, 2022, 109(1):47-54. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321348.
- [117] 张梅, 张运. 冠脉内注射罂粟碱测量冠状动脉血流储备的研究[J]. 中国超声医学杂志, 1998, 14(6):3. DOI: CNKI:SUN:ZGCY.0.1998-06-007.
- [118] 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.
- [119] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 830-840. DOI: 10.1056/NEJMra061889.
- [120] Xaplanteris P, Fournier S, Keulards D, et al. Catheter-based measurements of absolute coronary blood flow and microvascular resistance: feasibility, safety, and reproducibility in humans[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(3): e006194. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006194.
- [121] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2006, 27(11): 1341-1381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl001.
- [122] Del Buono MG, Montone RA, Iannaccone G, et al. Diagnostic work-up and therapeutic implications in MINOCA: need for a personalized approach[J]. Future Cardiol, 2021, 17(1): 149-154. DOI: 10.2217/fca-2020-0052.
- [123] Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction[J]. Circ Res, 2019, 125(2): 245-258. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344.
- [124] Bulluck H, Foin N, Cabrera-Fuentes HA, et al. Index of microvascular resistance and microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(20):2172-2174. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.08.018.
- [125] Hess CN, Kaltenbach LA, Doll JA, et al. Race and sex differences in post-myocardial infarction angina frequency and risk of 1-year unplanned rehospitalization [J]. Circulation, 2017, 135(6): 532-543. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024406.
- [126] De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction? [J]. Eur Heart J, 2015, 36(45):3165-3177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv353.
- [127] Cuisset T, Hamilos M, Melikian N, et al. Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(11):1060-1065. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.059.
- [128] Mangiacapra F, Del Buono MG, Abbate A, et al. Role of endothelial dysfunction in determining angina after percutaneous coronary intervention: learning from pathophysiology to optimize treatment[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(3): 233-242. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.02.009.
- [129] Serruys PW, di Mario C, Piek J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe) [J]. Circulation, 1997, 96(10): 3369-3377. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3369.
- [130] Gahl B, Göber V, Oduyayo A, et al. Prognostic value of early postoperative troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5):e007743. DOI: 10.1161/JAHA.117.007743.
- [131] Nemes A, Balázs E, Csanády M, et al. Long-term prognostic role of coronary flow velocity reserve in patients with aortic valve stenosis-insights from the SZEGED Study[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2009, 29(6): 447-452. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2009.00893.x.
- [132] Beyerbach HP, Lamb HJ, van Der Laarse A, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function [J]. Radiology, 2001, 219(3): 637-643. DOI: 10.1148/radiology.219.3.r01jn25637.
- [133] Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(16):1955-1971. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.072.
- [134] Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or Tako-Tsubo syndrome[J]. Eur Heart J, 2010, 31(11):

- 1319-1327. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq039.
- [135] Neglia D, Parodi O, Gallopin M, et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography[J]. *Circulation*, 1995, 92(4): 796-804. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.796.
- [136] Paulus WJ, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [137] Allan T, Dryer K, Fearon WF, et al. Coronary microvascular dysfunction and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(10): 843-845. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.08.010.
- [138] Dryer K, Gajjar M, Narang N, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(5): H1033-H1042. DOI: 10.1152/ajpheart.00680.2017.
- [139] Yang JH, Obokata M, Reddy Y, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3):432-441. DOI: 10.1002/ehfj.1671.
- [140] Nelson MD, Wei J, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction as female-pattern cardiovascular disease: the chicken or the egg? [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(10): 850-852. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx818.
- [141] Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-preserve trial (Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction) [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 724-735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
- [142] 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.
- [143] Bove KB, Nilsson M, Pedersen LR, et al. Comprehensive treatment of microvascular angina in overweight women—a randomized controlled pilot trial[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0240722. DOI: 10.1371/journal.pone.0240722.
- [144] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):856-870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.
- [145] Manfrini O, Morrell C, Das R, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers on clinical outcomes in patients with and without coronary artery obstructions at angiography (from a register-based cohort study on acute coronary syndromes) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(10): 1628-1633. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.015.
- [146] Yong J, Tian J, Yang X, et al. Effects of oral drugs on coronary microvascular function in patients without significant stenosis of epicardial coronary arteries: a systematic review and meta-analysis of coronary flow reserve[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 580419. DOI: 10.3389/fcvm.2020.580419.
- [147] Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British heart foundation CorMicA trial[J]. *Interv Cardiol*, 2019, 14(2): 76-82. DOI: 10.15420/icr.2019.04.R1.
- [148] Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, et al. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the justification for use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(2): 204-209. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.018.
- [149] 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.
- [150] Schremmer J, Busch L, Baasen S, et al. Chronic PCSK9 inhibitor therapy leads to sustained improvements in endothelial function, arterial stiffness, and microvascular function[J]. *Microvasc Res*, 2023, 148: 104513. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104513.
- [151] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
- [152] Ishihara M, Asakura M, Hibi K, et al. Evolocumab for prevention of microvascular dysfunction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the randomised, open-label EVOCATION trial[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(8):e647-e655. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00269.
- [153] Carbone S, Dixon DL, Buckley LF, et al. Glucose-lowering therapies for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus: state-of-the-art review[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(11): 1629-1647. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.018.
- [154] 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.
- [155] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the diabetes prevention program outcomes study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(11):866-875. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- [156] Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e015716. DOI: 10.1161/

- JAHA.119.015716.
- [157] Leccisotti L, Cinti F, Sorice GP, et al. Dapagliflozin improves myocardial flow reserve in patients with type 2 diabetes: the DAPAHEART trial: a preliminary report[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 173. DOI: 10.1186/s12933-022-01607-4.
- [158] Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, et al. The problem of persistent platelet activation in acute coronary syndromes and following percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31(3 Suppl 1):117-120. DOI: 10.1002/clc.20363.
- [159] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- [160] Xu J, Lo S, Mussap CJ, et al. Impact of ticagrelor versus clopidogrel on coronary microvascular function after non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(4): e011419. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011419.
- [161] Rooks C, Faber T, Votaw J, et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 500-506. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.012.
- [162] Carbone S, Del Buono MG, Ozemek C, et al. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4):327-333. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.08.004.
- [163] Olsen RH, Pedersen LR, Jürs A, et al. A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 185: 229-235. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.118.
- [164] Szot W, Zajac J, Kubinyi A, et al. The effects of cardiac rehabilitation on overall physical capacity and myocardial perfusion in women with microvascular angina[J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(5): 431-438. DOI: 10.5603/KP.a2015.0198.
- [165] Cattaneo M, Halasz G, Cattaneo MM, et al. The central nervous system and psychosocial factors in primary microvascular angina[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 896042. DOI: 10.3389/fcvm.2022.896042.
- [166] Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, et al. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X[J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63(5): 286-290. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90332-9.
- [167] Togni M, Vigorito F, Windecker S, et al. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, 21(2): 99-108. DOI: 10.1007/s10557-006-0494-7.
- [168] Massie BM. Mibefradil, a T-type channel-selective calcium antagonist: clinical trials in chronic stable angina pectoris [J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(4 Pt 3): 95S-102S. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00006-5.
- [169] Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 57-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.055.
- [170] Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis[J]. *Circ J*, 2010, 74(9): 1943-1950. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0292.
- [171] Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve[J]. *Am J Cardiol*, 1985, 56(4):242-246. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90842-2.
- [172] Özçelik F, Altun A, Ozbay G. Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X[J]. *Clin Cardiol*, 1999, 22(5): 361-365. DOI: 10.1002/clc.4960220513.
- [173] Hongo M, Takenaka H, Uchikawa S, et al. Coronary microvascular response to intracoronary administration of nicorandil[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(4):246-250. DOI: 10.1016/0002-9149(95)80029-r.
- [174] Yamabe H, Namura H, Yano T, et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995, 9(6): 755-761. DOI: 10.1007/BF00879868.
- [175] Mehta PK, Sharma S, Minissian M, et al. Ranolazine reduces angina in women with ischemic heart disease: results of an open-label, multicenter trial[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019, 28(5): 573-582. DOI: 10.1089/jwh.2018.7019.
- [176] Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of trimetazidine in patients with angina pectoris having been treated by percutaneous coronary intervention (ATPCI study): rationale, design, and baseline characteristics[J]. *Am Heart J*, 2019, 210: 98-107. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.12.015.
- [177] 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.
- [178] Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, et al. Effect on coronary flow velocity reserve in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4):798.e9-15. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.014.
- [179] Masuda D, Nohara R, Tamaki N, et al. Evaluation of coronary blood flow reserve by <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> positron emission computed tomography (PET) with dipyridamole in the treatment of hypertension with the ACE inhibitor (Cilazapril) [J]. *Ann Nucl Med*, 2000, 14(5):353-360. DOI: 10.1007/BF02988695.
- [180] Camici PG, Gloekler S, Levy BI, et al. Ivabradine in chronic stable angina: Effects by and beyond heart rate reduction [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 1-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.001.
- [181] Qi K, Yang Y, Geng Y, et al. Tongxinluo attenuates oxygen-glucose-serum deprivation/restoration-induced endothelial barrier breakdown via peroxisome

- proliferator activated receptor- $\alpha$ /angiopoietin-like 4 pathway in high glucose-incubated human cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(34): e21821. DOI: 10.1097/MD.00000000000021821.
- [182] 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.
- [183] Morrow AJ, Ford TJ, Mangion K, et al. Rationale and design of the medical research council's precision medicine with zibotentan in microvascular angina (PRIZE) trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 229: 70-80. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.007.
- [184] Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(20): 1411-1417. DOI: 10.1056/NEJM199405193302003.
- [185] 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/ehj.1997.0615.
- [186] 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.
- [187] Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation[J]. *Heart*, 2007, 93(5): 591-597. DOI: 10.1136/hrt.2006.102194.
- [188] 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.
- [189] Li L, Gu Y, Liu T, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38851. DOI: 10.1371/journal.pone.0038851.
- [190] Harris JR, Hale GM, Dasari TW, et al. Pharmacotherapy of Vasospastic Angina[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(5):439-451. DOI: 10.1177/1074248416640161.
- [191] Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine study 160 group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21(6): 1365-1370. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90310-w.
- [192] Suzuki H, Yokoyama K, Akimoto Y, et al. Clinical efficacy of benidipine for vasospastic angina pectoris[J]. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(1):20-25. DOI: 10.1055/s-0031-1296581.
- [193] Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina[J]. *Neth Heart J*, 2019, 27(5): 237-245. DOI: 10.1007/s12471-019-1232-7.
- [194] Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT. Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm[J]. *Am J Cardiol*, 1982, 50(4): 711-715. DOI: 10.1016/0002-9149(82)91223-1.
- [195] Conti CR, Hill JA, Feldman RL, et al. Isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris[J]. *Am Heart J*, 1985, 110(1 Pt 2):251-256. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90495-8.
- [196] Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(1):32-38. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00279-8.
- [197] Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, 1(1): 65-71. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu020.
- [198] 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.
- [199] Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19):2350-2360. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
- [200] Asal NJ, Wojciak KA. Effect of cilostazol in treating diabetes-associated microvascular complications[J]. *Endocrine*, 2017, 56(2): 240-244. DOI: 10.1007/s12020-017-1279-4.
- [201] 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.
- [202] De Cesare N, Cozzi S, Apostolo A, et al. Facilitation of coronary spasm by propranolol in Prinzmetal's angina: fact or unproven extrapolation? [J]. *Coron Artery Dis*, 1994, 5(4): 323-330. DOI: 10.1097/00019501-199404000-00008.
- [203] Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2010, 121(6): 750-758. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
- [204] Booth JN 3rd, Levitan EB, Brown TM, et al. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the reasons for geographic and racial differences in stroke study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(12): 1933-1940. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.033.
- [205] Ormel J, Von Korff M, Burger H, et al. Mental disorders among persons with heart disease-results from World Mental Health surveys[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007, 29(4): 325-334. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.03.009.
- [206] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- [207] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.



- [208] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(10): 669-677.
- [209] Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group[J]. *Lancet*, 2000, 355(9215): 1575-1581. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02212-1.
- [210] Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Med*, 2014, 127(10): 939-953. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
- [211] Hong J, Barry AR. Long-Term Beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(5): 546-554. DOI: 10.1002/phar.2110.
- [212] Choi WG, Kim GC, Lee CH, et al. The effect of antiplatelet drug on coronary endothelial and microvascular function: comparison with ticagrelor and clopidogrel[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(2): 352-361. DOI: 10.3904/kjim.2019.293.
- [213] 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.
- [214] Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):143-153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149.
- [215] Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(16): 1481-1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
- [216] Choo EH, Chang K, Lee KY, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(14): e011990. DOI: 10.1161/JAHA.119.011990.
- [217] Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, et al. Secondary prevention medical therapy and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1606. DOI: 10.3389/fphar.2019.01606.
- [218] Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:328-332. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.157.
- [219] Montone RA, Cosentino N, Graziani F, et al. Precision medicine versus standard of care for patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): rationale and design of the multicentre, randomised PROMISE trial[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(11): e933-e939. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00178.
- [220] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [221] van Leeuwen M, van der Hoeven NW, Janssens GN, et al. Evaluation of microvascular injury in revascularized patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with ticagrelor versus prasugrel[J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 636-646. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035931.
- [222] Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE) [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3):625-635. DOI: 10.1160/TH16-08-0650.
- [223] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.
- [224] Paraskevaidis IA, Iliodromitis EK, Ikonomidis I, et al. The effect of acute administration of statins on coronary microcirculation during the pre-revascularization period in patients with myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(1): 184-189. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.002.
- [225] Post S, Post MC, van den Branden BJ, et al. Early statin treatment prior to primary PCI for acute myocardial infarction: REPERATOR, a randomized placebo-controlled pilot trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(5): 756-765. DOI: 10.1002/ccd.23449.
- [226] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial)[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(20):2858-2864.
- [227] Ma Q, Ma Y, Wang X, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6):1121-1132. DOI: 10.1007/s10554-020-01800-0.
- [228] McCartney PJ, Eteiba H, Maznyczka AM, et al. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(1):56-68. DOI: 10.1001/jama.2018.19802.
- [229] Agarwal SK, Agarwal S. Role of intracoronary fibrinolytic therapy in contemporary PCI practice[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(12): 1165-1171. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.11.021.
- [230] Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (intracoronary nitroprusside versus adenosine in acute myocardial infarction) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(6): 580-589. DOI: 10.1016/j.



- jcjn.2013.02.009.
- [231] Zhou J, Xu J, Cheng A, et al. Effect of nicorandil treatment adjunctive to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520967856. DOI: 10.1177/0300060520967856.
- [232] Qian G, Zhang Y, Dong W, et al. Effects of Nicorandil administration on infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CHANGE trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(18): e026232. DOI: 10.1161/JAHA.122.026232.
- [233] Zhao S, Qi G, Tian W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(4): 356-364. DOI: 10.1111/joic.12133.
- [234] Su Q, Li L, Naing KA, et al. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(1): 201-206. DOI: 10.1007/s12013-013-9690-9.
- [235] Huang D, Qian J, Ge L, et al. REstoration of coronary flow in patients with no-reflow after primary coronary intervention of acute myocardial infarction (RECOVER)[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(3): 394-401. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.015.
- [236] Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration[J]. *Circulation*, 2017, 135(2): 143-152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371.
- [237] Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(15):1442-1449. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.039.
- [238] Shibata N, Takagi K, Morishima I, et al. The impact of the excimer laser on myocardial salvage in ST-elevation acute myocardial infarction via nuclear scintigraphy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(1):161-170. DOI: 10.1007/s10554-019-01690-x.
- [239] Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2088-2098. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.530.
- [240] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1143-1155. DOI: 10.1093/cvr/cvy286.
- [241] Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2356-2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.014.
- [242] García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14780. DOI: 10.1038/ncomms14780.
- [243] Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23): 2705-2715. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.522.
- [244] García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on Infarct size and ventricular function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(18):2093-2104. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.050.
- [245] Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3): 332-339. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.021.
- [246] Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva P, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(13):1331-1340. DOI: 10.1001/jama.2018.2444.
- [247] Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the acute myocardial infarction study of adenosine (AMISTAD) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(6): 1711-1720. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00418-0.
- [248] Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD- II) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(11): 1775-1780. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
- [249] Zhang H, Tian NL, Hu ZY, et al. Three hours continuous injection of adenosine improved left ventricular function and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(10):1713-1719.
- [250] Chen W, Spitzl A, Mathes D, et al. Endothelial actions of ANP enhance myocardial inflammatory infiltration in the early phase after acute infarction[J]. *Circ Res*, 2016, 119(2):237-248. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307196.
- [251] Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials[J]. *Lancet*, 2007, 370(9597): 1483-1493. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61634-1.
- [252] Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction[J]. *Circulation*, 2016, 134(22): 1708-1719. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024014.
- [253] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty



- (on-time 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 537-546. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61235-0.
- [254] Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(17): 1817-1826. DOI: 10.1001/jama.2012.421.
- [255] Yang HT, Xiu WJ, Zheng YY, et al. Effects of erythropoietin on the clinical outcomes of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(6): 277-279. DOI: 10.5414/CP203225.
- [256] Chan W, Taylor AJ, Ellims AH, et al. Effect of iron chelation on myocardial infarct size and oxidative stress in ST-elevation-myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 270-278. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966226.
- [257] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3): 168-175. DOI: 10.1093/eurheartj/eh369.
- [258] White SK, Frohlich GM, Sado DM, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1 Pt B): 178-188. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.015.
- [259] Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1415-1424. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
- [260] Francis R, Chong J, Ramlall M, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on infarct size and remodelling in ST-segment elevation myocardial infarction patients: the CONDI-2/ERIC-PPCI CMR substudy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):59. DOI: 10.1007/s00395-021-00896-2.
- [261] De Maria GL, Alkhalil M, Borlotti A, et al. Index of microcirculatory resistance-guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Oxford acute myocardial infarction-pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion study (OxAMI-PICSO study) [J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(3):e352-e359. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00378.
- [262] Parodi O, Neglia D, Sambuceti G, et al. Regional myocardial blood flow and coronary reserve in hypertensive patients. The effect of therapy [J]. *Drugs*, 1992, 44(Suppl 1): 48-55. DOI: 10.2165/00003495-199200441-00009.
- [263] Parodi O, Neglia D, Palombo C, et al. Comparative effects of enalapril and verapamil on myocardial blood flow in systemic hypertension[J]. *Circulation*, 1997, 96(3): 864-873. DOI: 10.1161/01.cir.96.3.864.
- [264] Motz W, Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril[J]. *Hypertension*, 1996, 27(5):1031-1038. DOI: 10.1161/01.hyp.27.5.1031.
- [265] Soliman OI, Geleijnse ML, Michels M, et al. Effect of successful alcohol septal ablation on microvascular function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(9): 1321-1327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.12.032.
- [266] Jaber WA, Yang EH, Nishimura RA, et al. Immediate improvement in coronary flow reserve after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2009, 95(7): 564-569. DOI: 10.1136/hrt.2008.148239.
- [267] Garcia D, Camici PG, Durand LG, et al. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106(1): 113-121. DOI: 10.1152/jappphysiol.00049.2008.
- [268] Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(6): 1889-1896. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00947-5.
- [269] Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, 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. DOI: 10.1093/cvr/cvaa009.
- [270] Aguiar Rosa S, Rocha Lopes L, Fiarresga A, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment, and clinical impact[J]. *Microcirculation*, 2021, 28(1): e12656. DOI: 10.1111/micc.12656.
- [271] Krams R, Ten Cate FJ, Carlier SG, et al. Diastolic coronary vascular reserve: a new index to detect changes in the coronary microcirculation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 670-677. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.046.
- [272] Dimitrow PP, Krzanowski M, Bodzón W, et al. Coronary flow reserve and exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart and Vessels*, 1996, 11(3): 160-164. DOI: 10.1007/BF01745174.
- [273] Bang CN, Greve AM, Rossebø AB, et al. Antihypertensive treatment with  $\beta$ -blockade in patients with asymptomatic aortic stenosis and association with cardiovascular events [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): e006709. DOI: 10.1161/JAHA.117.006709.
- [274] Nikolaidis LA, Doverspike A, Huerbin R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism [J]. *Circulation*, 2002, 105(23): 2785-2790. DOI: 10.1161/01.cir.0000017433.90061.2e.
- [275] Mohri M, Tagawa H, Egashira K, et al. Intracoronary enalaprilat improves metabolic coronary vasodilation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(2): 249-255. DOI: 10.1097/00005344-200002000-00011.
- [276] Calişkan M, Ciftçi O, Güllü H, et al. The effect of carvedilol therapy on coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2008, 36(4): 247-252.
- [277] Neglia D, De Maria R, Masi S, et al. Effects of long-term



- treatment with carvedilol on myocardial blood flow in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Heart, 2007, 93(7): 808-813. DOI: 10.1136/hrt.2006.095208.
- [278] Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Heart, 2007, 93(3): 319-324. DOI: 10.1136/hrt.2006.091751.
- [279] Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Acute effect of esmolol intravenously on coronary microcirculation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(8): 1299-1302. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.055.
- [280] Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Can J Cardiol, 2012, 28(6): 721-727. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.04.005.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应对该文负责的关键人物列为通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加同等贡献作者。

确需著录同等贡献作者时,可在作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

### 四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被志谢人作为作者,混淆二者的权利和义务。