

· 专家论坛 ·

冠状动脉微循环障碍治疗策略

扫描二维码
查看全文王依阳¹, 程功², 李兆¹, 冯盼盼³, 张骥⁴, 贾硕⁴, 蒋红英¹, 任园园¹

【摘要】 随着现代医学诊疗技术的提升, 冠状动脉微循环障碍(CMD)作为心绞痛的一个重要病因进入人们的视野, 成为心血管疾病中不可忽视的一部分。众多临床研究表明, CMD持续导致患者胸痛症状, 并且与心血管疾病不良结局的发生有关。本文回顾了CMD的相关文献, 分析了冠心病常规治疗方案对于CMD患者的影响, 指出了该领域的前瞻性研究方向。

【关键词】 冠状动脉微循环障碍; 冠心病; 心绞痛; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 541.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.128

王依阳, 程功, 李兆, 等. 冠状动脉微循环障碍治疗策略 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(6): 7-12. [www.syxnf.net]

WANG Y Y, CHENG G, LI Z, et al. Treatment strategies of coronary microvascular dysfunction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(6): 7-12.

Treatment Strategies of Coronary Microvascular Dysfunction WANG Yiyang¹, CHENG Gong², LI Zhao¹, FENG Panpan³, ZHANG Ji⁴, JIA Shuo⁴, JIANG Hongying¹, REN Yuanyuan¹

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

3. Department of General Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

4. Department of Emergency, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xianchenggong@163.com

【Abstract】 With the development of modern medical technology, coronary microcirculation dysfunction (CMD) is known as an important disease of angina. It has also become an important part of cardiovascular disease. Numerous clinical studies have shown that CMD consistently causes chest pain in patients and is associated with adverse cardiovascular outcomes. Combined with the latest relevant literature of CMD, this paper summarizes the drug treatment, non drug treatment and daily management of CMD, and points out the future research direction in this field.

【Key words】 Coronary microvascular dysfunction; Coronary heart disease; Angina pectoris; Treatment; Review

心绞痛困扰了全球近1.12亿人, 常规临床诊疗思维中, 心绞痛的发生主要与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)相关, 然而冠状动脉检查发现, 高达70%的患者心外膜下冠状动脉是正常的, 并不存在血管阻塞现象^[1-2]。一项荟萃分析提出, 在相同年龄、性别人群中, 非阻塞性冠状动脉病变也会增加心绞痛患者的死亡率^[3], 并且因为诊断、治疗不准确以及症状的反复发作, 严重影响患者的生存质量, 在心理和经济上给患者带来负担, 导致患者抑郁等不良情绪^[4]。

冠状动脉非阻塞性心绞痛分为微血管性心绞痛和冠状动脉痉挛性心绞痛, 前者是由冠状动脉微循环障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)引起, CMD是一种以冠状动脉微循环无法调节心肌灌注为特征的疾病, 由于心肌缺血导致心肌耗氧量增加、小动脉扩张能力下降及冠状动脉微血管痉挛, 进一步引发患者心绞痛或类心绞痛症状^[5]。近年越来越多的证据表明, CMD已经成为心血管疾病发生发展过程中重要的一部分, 并且与患者发生不良心血管事件相关^[6]。由于常规介入治疗不能直接作用于冠状动脉微循环, 因此药物治疗是CMD患者的最优选择。目前对于CMD患者仍采取经验性治疗^[7], 缺乏系统的指南来规范临床治疗方案。本文将CMD研究为基础, 综述CMD治疗管理策略。

1 CMD的诊断及病理过程

近年有学者提出了CMD的诊断标准: (1)有心肌缺血症状; (2)无阻塞性CAD; (3)影像学检查存在

基金项目: 陕西省中医药科研项目(2021-ZZ-ZY003)

1.710021陕西省西安市, 西安医学院

2.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内科

3.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院全科医学科

4.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院急诊科

通信作者: 程功, E-mail: xianchenggong@163.com

客观心肌缺血证据；（4）存在冠状动脉微循环功能受损证据。满足以上4条标准即可诊断为CMD，而只满足三项则高度怀疑CMD^[7]。

冠状动脉包括三个节段：心外膜下冠状动脉（直径 $>400\ \mu\text{m}$ ）、前小动脉（直径为 $100\sim 400\ \mu\text{m}$ ）、小动脉（直径 $<100\ \mu\text{m}$ ）^[8]，其中前小动脉和小动脉构成了冠状动脉微循环，被称作“心脏电阻回路”，负责调节和分配血流，为机体提供氧及营养物质，满足局部组织代谢的动态需求^[9]。静息状态下，心肌细胞大约提取75%的血氧；而在非静息状态下心肌细胞耗氧量增加，进而导致心肌血流量增加^[7]。当冠状动脉微循环发生功能或结构改变时，心肌血流量也会随之受到影响，进一步导致心肌细胞缺血缺氧，引起心绞痛症状。

2 CMD的药物治疗

2.1 他汀类药物 他汀类药物作为冠心病二级预防药物常用于治疗高胆固醇血症和心血管疾病患者，可预防动脉粥样硬化性斑块的发展及其并发症的发生，可以减少随后的主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACE）发生情况。早期临床研究证明，冠心病患者采取辛伐他汀治疗后，除血脂水平降低外，患者整体心肌血流量也明显提高^[10]。FÁBIÁN等^[11]研究显示，辛伐他汀可以改善CMD患者血流介导的血管舒张功能（flow-mediated dilation, FMD）。PIZZI等^[12]对CMD患者给予阿托伐他汀40 mg/d治疗6个月后，发现患者FMD改善，并且血清中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）水平降低，提示阿托伐他汀在改善CMD患者血管舒张功能的同时可降低体内氧化应激水平。ZHANG等^[13]研究结果也显示，接受他汀类药物治疗后，CMD患者血清一氧化氮水平升高，内皮素水平降低，表明他汀类药物可以改善CMD患者血管内皮功能。SOLBERG等^[14]研究结果显示，瑞舒伐他汀并不能改善CMD患者的微循环阻力指数（index of microvascular resistance, IMR）。一项大型回顾性临床研究纳入23 494例CMD患者，对其进行长期随访后发现，他汀类药物治疗可降低CMD患者MACE发生率^[15]。以上研究结果提示他汀类药物在改善CMD患者血管内皮功能、降低氧化应激水平以及改善外周血管扩张功能方面均具有确凿证据，并且可改善患者长期预后，减少MACE的发生，但关于冠状动脉微循环血流的改善仍缺乏相关证据，仍需要大量前瞻性研究提供更多的数据。当前欧洲心脏学会指南建议，慢性冠脉综合征患者使用他汀类药物治疗，包括CMD患者^[1]。

2.2 抗血小板药物 作为抗血小板药物，P2Y₁₂受体拮抗剂被报道可能通过腺苷介导的血管舒张作用而保护冠状动脉微循环，改善内皮细胞功能，并且可以抑制血小板释放储存的炎性递质，最终减轻CMD^[16]。既往研究

表明，行PCI的冠心病患者给予替格瑞洛或氯吡格雷治疗后，其IMR无统计学差异^[17]。然而CHOI等^[18]研究对比了替格瑞洛与氯吡格雷对CMD患者的影响，结果显示，替格瑞洛改善冠状动脉微循环功能的效果优于氯吡格雷。由于动脉粥样硬化与CMD之间的密切联系，低剂量阿司匹林（或阿司匹林不耐受情况下的替代抗血小板药物）是患者治疗的重要组成部分^[19]。但目前关于阿司匹林改善冠状动脉微循环功能的证据仍然不足，但是作为冠心病二级预防药物的重要组成部分之一，阿司匹林可作为治疗中的辅助用药，以预防动脉粥样硬化，减少CMD的危险因素。

2.3 ACEI/ARB 研究证明，抑制肾素-血管紧张素轴可以改善冠状动脉微循环功能以及冠状动脉血流储备（coronary flow reserve, CFR）^[20]。早期研究指出，给予CMD患者依那普利治疗后，可改善其心电图相关指标，缓解心脏缺血症状^[21]。CHEN等^[22]研究显示，CMD患者长期使用依那普利可以降低血浆非对称二甲甲基精氨酸水平，并改善患者内皮一氧化氮生物利用度和冠状动脉微循环功能。一项随机双盲临床研究将78例CFR <3.0 的女性冠状动脉非阻塞性冠心病患者随机分为治疗组与对照组，治疗组在常规疗法基础上加用ACEI——奎那普利，对照组加用安慰剂，结果显示，治疗16周后，治疗组患者CFR高于对照组^[23]。RUSSELL等^[24]研究显示，给予CMD患者厄贝沙坦治疗后，其动态心电图相关指标及胸痛症状较安慰剂组明显改善。HIGUCHI等^[25]研究显示，缬沙坦可以改善CMD患者的CFR，对冠状动脉微循环功能的改善有利。综上，无论是ACEI还是ARB，均会对冠状动脉微循环产生有利影响，ACEI可以改善CMD患者冠状动脉微循环功能以及长期预后，降低患者死亡等不良事件发生率。

2.4 β -受体阻滞剂 β -受体阻滞剂具有舒张血管作用，因此也可以改善冠状动脉微循环的血流，其中奈比洛尔是一种高选择性的 β_1 -受体阻滞剂，其通过激活内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）途径、抑制内皮素1（endothelin-1, ET-1）合成而舒张血管，最终改善CMD患者症状^[9]。一项单盲随机前瞻性研究中，给予CMD患者5 mg奈比洛尔或50 mg美托洛尔治疗2周后可明显改善其血浆内皮一氧化氮、L-精氨酸和非对称二甲甲基精氨酸水平，并且明显改善患者心肺运动试验相关指标，其中奈比洛尔对各指标的改善程度较美托洛尔更明显，提示 β -受体阻滞剂可以改善冠状动脉微循环内皮功能并且减缓患者相关症状^[26]。另一项研究中，给予CMD患者美托洛尔50 mg/次、2次/d，治疗1个月后患者ET-1、血管细胞黏附分子1（vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1）水平降低，提示 β -受体阻滞剂可改善冠状动脉微循环功能^[27]。然而

BARBATO等^[28]研究中, CMD患者美托洛尔治疗前后IMR无统计学差异。研究表明, β -受体阻滞剂对于部分CMD患者有效^[29]。近期有动物实验结果显示, β -受体阻滞剂可通过增加一氧化氮敏感性而促进冠状动脉微血管扩张, 从而保护冠状动脉微循环功能^[30-31]。

综上所述, 目前部分研究提示, β -受体阻滞剂可以保护冠状动脉微循环功能, 促进冠状动脉微血管扩张, 并且可以改善患者症状。但仍有研究结果与之相反, β -受体阻滞剂对CMD患者的影响及作用机制仍需进一步研究探讨。

2.5 硝酸盐类药物 目前硝酸盐类药物对于CMD并没有显示出治疗作用, 因此通常不将此类药物作为一线用药^[32]。RUSSO等^[33]研究指出, 短效硝酸盐类药物在缓解心外膜冠状动脉疾病患者症状和改善运动应激试验结果方面有效, 但对CMD患者具有较低效果。而另一项研究也指出, 异山体系-5-单硝酸酯未明显改善CMD患者心绞痛症状, 同时对冠状动脉微循环功能无改善作用^[34]。目前众多研究提示, 硝酸盐类药物治疗CMD并没有明显的作用, 但有研究证明, 当硝酸甘油与L-半胱氨酸或乙酰半胱氨酸联用时, 可能由于生成了硝基半胱氨酸, 增强了CMD患者对硝酸盐类药物的敏感性, 这为CMD患者硝酸盐类药物敏感性低提供了潜在的药理学解决方案^[35]。

2.6 尼可地尔 尼可地尔作为一种新型ATP敏感的钾通道激动剂, 对冠状动脉微循环具有多种潜在的有益作用, 如优先扩张直径 $<100\ \mu\text{m}$ 的冠状动脉微血管及减轻内皮功能障碍、氧化应激和炎症反应^[36]。早期研究提示, 冠状动脉微血管性心绞痛患者接受尼可地尔治疗后, 其心肺运动试验相关指标明显改善^[37]。一项随机对照试验结果显示, 尼可地尔可更明显地改善CMD患者静息心电图和运动负荷试验情况, 并降低血浆ET-1水平, 升高一氧化氮水平^[38]。研究表明, 稳定型心绞痛患者PCI前、后静脉注射尼可地尔, 可降低IMR并且降低血清肌钙蛋白水平。KOSTIC等^[39]研究也证实, ST段抬高型心肌梗死患者PCI后服用尼可地尔可明显降低其IMR。近期一项前瞻性研究将CMD患者随机分为尼可地尔组和常规治疗组, 结果显示, 尼可地尔较常规治疗方案能更有效地改善患者的IMR, 同时更好地降低血清脂联素、超敏C反应蛋白水平, 提高治疗效果^[40]。但近期一项荟萃分析指出, 尼可地尔治疗冠状动脉微血管性心绞痛的安全性及预后方面缺乏高质量的随机对照试验, 因此无法明确其安全性及对预后的影响^[41]。综上, 尼可地尔对CMD患者的治疗效果已被多个研究证实, 但目前仍无法准确评估药物安全性及患者预后情况, 期待此方面的进一步研究, 以为临床用药提供更多证据。

2.7 中成药制剂 目前临床实践及相关研究证明, 中

成药制剂在治疗CMD时常多靶点起效, 对患者产生较小的不良反应, 并且疗效较为显著^[42]。一项荟萃分析指出, 葛兰心宁软胶囊可以有效改善冠心病患者心绞痛症状, 降低血清ET-1水平, 升高一氧化氮水平, 并改善患者血脂指标^[43]。动物实验也指出, 葛兰心宁软胶囊可以保护内皮细胞功能^[44], 但目前针对CMD仍缺乏相关临床试验, 以期进一步探讨其对CMD患者的治疗效果。

2.8 其他药物 钙通道阻滞剂是世界范围内治疗冠状动脉痉挛的主要药物^[45], 早期有研究证明, 地尔硫卓可以改善CMD患者临床症状及运动耐受性, 但对于冠状动脉微循环血流情况无明显改善^[21]。雷诺嗪可抑制晚期钠通道并且降低心肌细胞内钙离子浓度, 改善心室舒张功能从而改善冠状动脉微循环功能^[46], 目前关于雷诺嗪对于CMD患者治疗效果的临床研究结果仍存在矛盾。MEHTA等^[47]研究提示, CMD患者经雷诺嗪治疗后其症状及CFR均改善; 而VILLANO等^[48]研究显示, 雷诺嗪仅能改善CMD患者症状, 对于CFR没有明显的改善作用。近期一项荟萃分析指出, 雷诺嗪可以改善CMD患者CFR及西雅图心绞痛量表评分, 但对于心绞痛发生率以及治疗满意度并未产生有利的影响, 所以仍需要大量的前瞻性试验来进一步探究其作用^[49]。曲美他嗪在CMD患者中却显示出不同的治疗结果。NALBANTGIL等^[50]研究显示, 与安慰剂相比, 曲美他嗪可明显降低CMD患者ST段压低发生率, 而LEONARDO等^[51]的研究中却没有显示出曲美他嗪有治疗效果。磷酸二酯酶III型抑制剂西洛他唑也可用于CMD患者的治疗, 研究指出, 西洛他唑可以改善CMD患者的CFR以及心绞痛相关症状, 在一定程度上提高患者生活质量^[52-53]。另外, 雌激素代替疗法也曾被报道对CMD患者有益^[54], 但也有研究否认了这一观点, 因此一般在使用雌激素代替疗法前, 应首先由专科医生评估此治疗方案的利弊^[32]。

3 CMD的非药物治疗及日常管理

研究表明, 在压力控制间断性冠状动脉阻塞 (pressure controlled intermittent coronary sinus occlusion, PICSO) 中, 使用球囊导管控制冠状窦压力的间歇性升高, 可能通过促进低灌注或缺血心肌的逆行灌注而对心脏供血产生有利影响^[55]。一项非前瞻性随机试验结果显示, CMD患者PCI后行PICSO治疗, 可以明显降低患者IMR, 改善冠状动脉微循环供血, 并且有利于改善患者的长期预后^[56]。

欧洲心脏病协会 (European Society of Cardiology, ESC) 指出, CMD的危险因素 (包括糖尿病、肥胖症、高血压、高脂血症、吸烟和年龄) 与心外膜大血管疾病的危险因素没有区别, 并且这些危险因素之间存在协同作用^[57]。因此CMD患者的日常管理最重要的是控制心血管危险因素, 其中高血压、糖尿病和高脂血症的适当

管理以及戒烟至关重要,因为这些均会损伤冠状动脉微循环功能^[58]。肥胖会导致冠状动脉及心脏周围聚集越来越多的脂肪,进而引起炎症反应。BOVE等^[59]研究发现,女性CMD患者体质量减轻后,尽管其冠状动脉微循环功能没有明显改善,但相关风险因素减少,症状也得到了明显改善,可见健康地减轻体质量也可以使CMD患者获益。对CMD患者进行综合管理,严格控制血糖、血压及血脂,合理安排低糖、低脂饮食,体质量超重的患者进行合理减重,严格督促患者戒烟限酒,通过安全宣教提高患者依从性,从而达到改善患者预后、提高患者生活质量、使患者最大程度获益的目的。

4 小结与展望

近年来,关于CMD的研究越来越多,这些研究从不同层面介绍了CMD的发生、发展的过程,并且一系列临床研究评估了多种药物对该类患者的治疗效果。但目前对于CMD患者仍然采取经验性治疗,并没有形成系统的治疗方案,虽然相关的研究层出不穷,但部分药物的治疗效果仍然存在争议,患者症状得不到有效缓解,给患者经济、生活质量及精神状态造成一定的影响。未来相信随着临床研究的推进以及相关无创检查技术的发展,临床对于CMD的诊断更加准确、及时,对其治疗方案有更深层次的研究,将会形成更加完善的治疗方案及管理措施,以改善患者预后,提高患者生活质量,使患者更大程度获益。

作者贡献:王依阳进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理,论文撰写及修订;程功、李兆、冯盼盼、张骥、贾硕、蒋红英、任园园进行文章的可行性分析;程功负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] REEH J, THERMING C B, HEITMANN M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (18): 1426-1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806.
- [3] RADICO F, ZIMARINO M, FULGENZI F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (23): 2135-2146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- [4] BECHSGAARD D F, GUSTAFSSON I, MICHELSEN M M, et al. Vital exhaustion in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study [J]. *Evid Based Ment Health*, 2021, 24 (2): 49-55. DOI: 10.1136/ebmental-2020-300175.
- [5] KUNADIAN V, CHIEFFO A, CAMICI P G, 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.
- [6] VANCHERI F, LONGO G, VANCHERI S, et al. Coronary microvascular dysfunction [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (9): 2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
- [7] TAQUETI V R, DI CARLI M F. 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.
- [8] SINHA A, RAHMAN H, PERERA D. Coronary microvascular disease: current concepts of pathophysiology, diagnosis and management [J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2021, 10 (1): 22-30. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000223.
- [9] ONG P, CAMICI P G, BELTRAME J F, 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.
- [10] BALLER D, NOTOHAMIPRODJO G, GLEICHMANN U, et al. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 1999, 99 (22): 2871-2875. DOI: 10.1161/01.cir.99.22.2871.
- [11] FÁBIÁN E, VARGA A, PICANO E, et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94 (5): 652-655. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.05.035.
- [12] PIZZI C, MANFRINI O, FONTANA F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity [J]. *Circulation*, 2004, 109 (1): 53-58. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100722.34034.E4.
- [13] ZHANG X L, 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.
- [14] SOLBERG O G, STAVEM K, RAGNARSSON A, et al. Index of microvascular resistance to assess the effect of rosuvastatin on microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease: a double-blind randomized study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94 (5): 660-668. DOI: 10.1002/ccd.28157.

- [15] MANFRINI O, AMADUZZI P, BERGAMI M, et al.Effects of statin treatment on patients with angina and normal or nearly normal angiograms [J] .*Eur Cardiol*, 2020, 15: e15.DOI: 10.15420/eer.2019.15.
- [16] 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.
- [17] UBAID S, FORD T J, BERRY C, et al.Cangrelor versus ticagrelor in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: impact on platelet activity, myocardial microvascular function and infarct size: a randomized controlled trial [J] .*Thromb Haemost*, 2019, 119 (7) : 1171–1181.DOI: 10.1055/s-0039-1688789.
- [18] CHOI W G, KIM G C, LEE C H, 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.
- [19] MEMBERS T F, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al.2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J] .*Eur Heart J*, 2013, 34 (38) : 2949–3003.DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
- [20] HILLER K H, RULE P, KRAUS G, et al.Tissue ACE inhibition improves microcirculation in remote myocardium after coronary stenosis: MR imaging study in rats [J] .*Microvasc Res*, 2010, 80 (3) : 484–490.DOI: 10.1016/j.mvr.2010.05.007.
- [21] SÜTSCHE G, OECHSLIN E, MAYER I, et al.Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina [J] .*Int J Cardiol*, 1995, 52 (2) : 135–143.DOI: 10.1016/0167-5273(95)02458-9.
- [22] CHEN J W, HSU N W, WU T C, et al.Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X [J] .*Am J Cardiol*, 2002, 90 (9) : 974–982.DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02664-4.
- [23] PAULY D F, JOHNSON B D, ANDERSON R D, 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.
- [24] RUSSELL S J, DI STEFANO E M, NAFFATI M T, et al.The effects of the angiotensin II receptor (type I) antagonist irbesartan in patients with cardiac syndrome X [J] .*Heart*, 2007, 93 (2) : 253–254.DOI: 10.1136/hrt.2006.089904.
- [25] HIGUCHI T, ABLETSCHAUER C, NEKOLLA S G, et al.Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on coronary microvascular flow reserve in moderately hypertensive patients with stable coronary artery disease [J] .*Microcirculation*, 2007, 14 (8) : 805–812. DOI: 10.1080/10739680701410827.
- [26] SEN N, TAVIL Y, ERDAMAR H, et al.Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X [J] .*Anatol J Cardiol*, 2009, 9 (5) : 371–379.
- [27] MAJIDINIA M, RASMI Y, KHADEM ANSARI M H, et al.Metoprolol improves endothelial function in patients with cardiac syndrome X [J] .*Iran J Pharm Res*, 2016, 15 (3) : 561–566.
- [28] BARBATO E, SARNO G, BERZA C T, et al.Impact of alpha- and beta-adrenergic receptor blockers on fractional flow reserve and index of microvascular resistance [J] .*J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7 (9) : 803–809.DOI: 10.1007/s12265-014-9599-8.
- [29] BAIREY MERZ C N, PEPINE C J, SHIMOKAWA H, et al.Treatment of coronary microvascular dysfunction [J] .*Cardiovasc Res*, 2020, 116 (4) : 856–870.DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.
- [30] PEARSON J, THAMBYAH H P, WADDINGHAM M T, et al.Beta-blockade prevents coronary macro and microvascular dysfunction induced by a high salt diet and insulin resistance in the goto-kakizaki rat [J] .*Clin Sci (Lond)*, 2021: CS20201441. DOI: 10.1042/CS20201441.
- [31] PEARSON J T, THAMBYAH H P, WADDINGHAM M T, et al.B-blockade prevents coronary macro- and microvascular dysfunction induced by a high salt diet and insulin resistance in the Goto-Kakizaki rat [J] .*Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (2) : 327–346.DOI: 10.1042/CS20201441.
- [32] 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.
- [33] RUSSO G, DI FRANCO A, LAMENDOLA P, et al.Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina [J] .*Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27 (3) : 229–234.DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z.
- [34] WU M, VILLANO A, RUSSO G, et al.Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina [J] .*Cardiology*, 2015, 130 (4) : 201–206.
- [35] BELTRAME J F, HOROWITZ J D.Why do nitrates have limited efficacy in coronary microvessels? : editorial to: "Lack of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina" by G.Russo et al [J] .*Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27 (3) : 187–188.DOI: 10.1007/s10557-013-6454-0.
- [36] XU J, LO S, JUERGENS C P, et al.Impact of targeted therapies for coronary microvascular dysfunction as assessed by the index of

- microcirculatory resistance [J] . *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14 (2) : 327-337.DOI: 10.1007/s12265-020-10062-z.
- [37] CHEN J W, LEE W L, HSU N W, 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.
- [38] JIA Q L, SHI S Q, YUAN G Z, et al.The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: a meta-analysis of randomized controlled trials [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (37) : e22167.DOI: 10.1097/MD.00000000000022167.
- [39] KOSTIC J, DJORDJEVIC-DIKIC A, DOBRIC M, et al.The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI [J] . *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 26.DOI: 10.1186/s12947-015-0020-9.
- [40] 郭英.尼可地尔在改善冠脉微循环中的疗效分析 [J] . *中国保健营养*, 2021, 31 (3) : 178.
- [41] ZHANG Y, WANG X J, LIU R J, et al.The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: a protocol for systematic review and meta-analysis [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (2) : e23888.DOI: 10.1097/MD.00000000000023888.
- [42] 蒋静, 邵静.冠脉微循环障碍的中医诊疗进展 [J] . *中国实用乡村医生杂志*, 2019, 26 (12) : 29-32.DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2019.12.010.
- [43] 孙元隆, 王肖龙, 李益萍, 等.葛兰心宁软胶囊治疗冠心病临床疗效和安全性的Meta分析 [J] . *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (5) : 513-519.DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.05.001.
- [44] GAO X, HU X H, ZHANG Q, et al.Exploring lipid biomarkers of coronary heart disease for elucidating the biological effects of gelanxinning capsule by lipidomics method based on LC-MS [J] . *Biomed Chromatogr*, 2021, 35 (7) : e5091.DOI: 10.1002/bmc.5091.
- [45] GODO S, TAKAHASHI J, YASUDA S, et al.Role of inflammation in coronary epicardial and microvascular dysfunction [J] . *Eur Cardiol*, 2021, 16: e13.DOI: 10.15420/ecr.2020.47.
- [46] HASENFUSS G, MAIER L S.Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine [J] . *Clin Res Cardiol*, 2008, 97 (4) : 222-226.DOI: 10.1007/s00392-007-0612-y.
- [47] MEHTA P K, GOYKHMANN P, THOMSON L E, et al.Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease [J] . *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4 (5) : 514-522.DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
- [48] VILLANO A, DI FRANCO A, NERLA R, et al.Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris [J] . *Am J Cardiol*, 2013, 112 (1) : 8-13.DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
- [49] KOFLER T, HESS S, MOCCHETTI F, et al.Efficacy of ranolazine for treatment of coronary microvascular dysfunction—a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J] . *CJC Open*, 2021, 3 (1) : 101-108.DOI: 10.1016/j.jco.2020.09.005.
- [50] NALBANTGIL S, ALTINTIG A, YILMAZ H, et al.The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina [J] . *Int J Angiol*, 1999, 8 (1) : 40-43.DOI: 10.1007/BF01616842.
- [51] LEONARDO F, FRAGASSO G, ROSSETTI E, et al.Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance [J] . *Cardiologia*, 1999, 44 (12) : 1065-1069.
- [52] WATANABE K, IKEDA S, KOMATSU J, et al.Effect of cilostazol on vasomotor reactivity in patients with vasospastic angina pectoris [J] . *Am J Cardiol*, 2003, 92 (1) : 21-25.DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00458-2.
- [53] SHIN E S, LEE J H, YOO S Y, et al.A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina [J] . *Heart*, 2014, 100 (19) : 1531-1536.DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305986.
- [54] GILLIGAN D M, QUYYUMI A A, CANNON R O 3rd.Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women [J] . *Circulation*, 1994, 89 (6) : 2545-2551.DOI: 10.1161/01.cir.89.6.2545.
- [55] DE MARIA G L, KASSIMIS G, RAINA T, et al.Reconsidering the back door approach by targeting the coronary sinus in ischaemic heart disease [J] . *Heart*, 2016, 102 (16) : 1263-1269.DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309642.
- [56] DE MARIA G L, 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) : e352-359.DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00378.
- [57] 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.
- [58] LABAZI H, TRASK A J.Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome [J] . *Pharmacol Res*, 2017, 123: 114-121.DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.004.
- [59] BOVE K B, NILSSON M, PEDERSEN L R, 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.

(收稿日期: 2022-03-02; 修回日期: 2022-04-23)

(本文编辑: 陈素芳)