

冠状动脉微循环障碍的研究现状及性别差异

张健瑜, 梁 茜, 许兆延

(佛山市第一人民医院心内科, 广东省佛山市 528000)

[关键词] 冠状动脉疾病; 冠状动脉微循环; 冠状动脉血流; 性别差异

[摘 要] 冠状动脉微循环与心血管疾病的预后相关联。近年来, 冠状动脉微循环障碍越来越受到临床医生的重视, 并且出现了一系列针对微循环的评价指标, 而关于单独对冠状动脉微循环障碍患者进行治疗的研究并不多, 性别间治疗差异的研究尚缺乏。但在缺血性心脏病中, 女性症状比男性更明显, 且出现检测不到阻塞性冠状动脉疾病(CAD)的情况更为多见, 且女性患者的预后更差。本综述中, 就冠状动脉微循环障碍的诊断、治疗及预后的研究现状作一综述, 尤其关注了女性与男性间发病率及预后的差异。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Research status and sex differences in coronary microcirculation dysfunction

ZHANG Jian-Yu, LIANG Qian, XU Zhao-Yan
(Department of Cardiology, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

[KEY WORDS] Coronary artery disease; Coronary microcirculation; Coronary artery flow; Sex differences

[ABSTRACT] Recently, clinicians pay more attention to coronary microcirculation dysfunction, and a series of evaluation indexes for microcirculation appeared. However, there is not much research on the treatment of coronary microcirculation dysfunction. The symptoms of ischemic heart disease of women are more obvious than that of men. But it's more difficult to detect obstructive coronary artery disease (CAD) in women. The prognosis in patients with coronary microcirculation dysfunction is worse in women. This review reviews the diagnosis, treatment and prognosis progress of coronary microcirculation dysfunction, especially the sex differences in incidence and prognosis.

一直以来,对缺血性心脏疾病的关注主要集中在阻塞性冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的识别和治疗,然而部分患者在出现心肌缺血的体征和症状时,却没有检测到冠状动脉阻塞,这时应当考虑冠状动脉微血管功能障碍的可能性。冠状动脉微循环障碍定义为:冠状动脉微循环的结构或功能异常导致的冠状动脉血流储备降低,它与较差的心血管疾病预后相关联。冠状动脉微循环障碍的患者有心绞痛的临床表现,心电图出现ST段下移,但冠状动脉造影正常。现有的指南指出,即便没有冠状动脉狭窄,患者也可能出现缺血性心脏疾病,并且也应当接受治疗^[1-2]。

1 冠状动脉微循环发病率的性别差异

现有的研究证实女性在急性冠状动脉综合症

的情况下,相比男性更少检测到阻塞性冠状动脉疾病(CAD)^[3]。女性有持续胸痛症状,但却没有检测到冠状动脉阻塞的时候,需要注意斑块破裂、自发冠状动脉撕裂、血栓性疾病及冠状动脉微循环障碍等情况^[4]。这些患者的病情往往被低估或忽视,没有得到合理的药物治疗,而事实上这类患者却有较大风险发生不良心血管事件。美国的女性心脏缺血综合征评估(WISE)研究显示,多达一半胸痛的女性在冠状动脉造影时,检测不到冠状动脉狭窄^[5]。同时 WISE 结果显示,这些女性患者发生主要不良心血管事件的年风险达 2.5%,包括死亡、非致死性心梗、非致死性卒中和充血性心力衰竭^[5]。WISE 作了 10 年的随访之后发现,6.7%无明显 CAD 的女性以及 12.8%患非阻塞性 CAD 的女性,发生了心血管疾病相关的死亡或心肌梗死^[5]。欧洲和加拿大的研究也证实了这种不良预后,并发现这一现象也

存在于男性中^[6]。诊断未见 CAD 的女性,在 180 天内再次因急性冠状动脉综合征或胸痛入院的概率是男性的 4 倍^[6]。当出现心绞痛的症状,但未检测到阻塞性 CAD 时,冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 应作为其病因考虑。CMD 似乎在女性中更普遍,70% CMD 患者为女性^[7],而男性 CMD 的诊断率可能较低^[8]。CMD 在女性中较普遍的原因可能是与男性相比,女性的 CAD 患者冠状动脉更细、冠状动脉流速更快以及血管内皮剪切应力更大,这些因素均对冠状动脉内皮功能有重要的影响^[9]。

2 诊断

2.1 无创检测

2.1.1 正电子发射计算机断层 (PET) 心脏 PET 成像可用于测量休息状态和运动状态时心肌血流量,并通过连续监测在心肌中循环的放射性示踪剂量化冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR)。PET 在乳房过大的女性或肺过度充气的患者中有较大的价值,因为这部分患者利用超声心动图诊断 CMD 是很困难的,而 CT-PET 可以同时计算冠状动脉钙化分数^[10]。通过定量的 PET 负荷心肌灌注,结合临床情况,可以把 CAD 女性患者冠状动脉局灶性狭窄、弥散性心外膜狭窄及微血管病变明确区分^[9]。但是, PET 和 CT-PET 比超声心动图昂贵得多,因此即使在发达的国家也尚未被广泛使用。此外, PET 检查具有放射性,这与超声及 MRI 相比也是缺点之一。

2.1.2 超声心动图 超声心动图可以通过应用微泡技术了解微循环的状态。多普勒超声心动图也可以用来估计心外膜 CFR^[11]。CFR 是指冠状动脉最大充盈时的血流与基础状态下的血流之比。在静息和运动负荷的过程中使用腺苷或多巴酚丁胺通过对左前降支用对比度增强的经胸超声心动图检查,以评估 CFR,也可以使用脉冲波多普勒超声心动图评估左前降支中间或远端段无创测量 CFR。超声心动图具有可重复性,并且结果与微创冠状动脉测量相类似^[11]。

2.1.3 磁共振显像 (MRI) 心血管 MRI 可用于量化心肌灌注,与对照组相比冠状动脉微循环障碍的患者心肌灌注储备指数较低^[12]。心血管 MRI 可以定性评估心内膜下灌注不足,定量测量全部和局部心肌灌注储备指数,有助于对预后进行评估^[13]。心血管 MRI 比 PET 及超声心动图有更好的发展前

景,因为它具有高空间分辨率,没有电离辐射,其对分辨衰减假象和真正的心肌梗死或损伤有很好的诊断准确性^[12]。

2.2 有创检测

CMD 诊断的金标准是有创冠状动脉反应测试,其中包括使用腺苷、乙酰胆碱、硝酸甘油或麦角胺进行血管反应性测试。冠状动脉反应测试在日本和韩国开展得较多,在欧洲也越来越多地应用。冠状动脉对这些药物的反应可以通过使用多普勒测量血流速度来估量心外膜冠状动脉直径的变化而进行量化。使用血管扩张剂后冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF) 增加 3 至 4 倍则考虑冠状动脉内皮功能正常,否则提示血管内皮功能障碍^[14]。CBF 是指在每单位时间通过冠状动脉的血流量。而 CFR 是指冠状动脉最大充盈时的血流与基础状态下的血流之比。非内皮依赖性微血管功能障碍是指冠状动脉内输注腺苷后 $CFR < 2.5$,而部分研究则以 2.2~3.0 之间为分界点^[15]。但是由于 CFR 无法区别心外膜大血管及微循环对冠状动脉血流的影响,在测量微循环障碍中的应用有局限性。微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 是近年来在临床中使用的一种新的评价冠状动脉微循环状态的参数。与其他评估微循环系统的传统方法相比较,患者可行介入治疗术后立即测定 IMR 值,且检测操作相对简单,可重复性好,能定量微循环阻力值,且测定时不受冠状动脉狭窄的影响^[16]。根据 Ohm's 定律,IMR 被定义为远端冠状动脉压力 (the distal coronary pressure, Pd) 与静脉压 (venous pressure, Pv) 的差值除以血流 (flow, f),因静脉压力常可忽略不计,因此微循环阻力约为 Pd/f 。血流与血管内注射指示剂的平均转运时间 (the mean transit time, Tmn) 成反比,所以 IMR 计算公式可定义为 $Pd \times Tmn$ 。IMR 是反映微循环阻力高低的“指数”,而非阻力值。

3 治疗

目前关于单独对 CMD 患者进行治疗的研究并不多,并且数据大多数是从冠状动脉狭窄病例的研究中推断出来的,因为冠状动脉狭窄的患者与 CMD 患者具有相同的危险因素。而性别间治疗差异的研究尚缺乏。动脉粥样硬化、心绞痛和心肌缺血的处理在女性患者中是非常重要的,因为研究证明,女性存在心肌缺血或者心绞痛,无论是否合并了冠

状动脉阻塞,均会增加心血管事件的风险^[5,17]。

治疗 CMD 的方法主要集中在传统的抗心绞痛及抗动脉粥样硬化药物,以及针对难治性症状的新方法,虽然目前尚没有临床试验结果支持。CMD 的治疗包括现指南提及的危险因素的控制,如吸烟、高血压、糖尿病和高脂血症。女性雌激素替代疗法在一些中期实验结果中显示并没有使这类患者获益^[18],因此雌激素替代治疗在美国是不推荐的,但在某些欧洲国家却有使用。此外雌激素替代治疗与心血管疾病和乳腺癌风险的增加有关,而且使用后心电图缺血指标的改善也并不明显^[19],所以通常避免使用这一疗法。

而生活方式的改变可以改善身体的状况,包括均衡的饮食、戒烟、高纤维饮食、多吃水果和蔬菜及经常锻炼,心脏康复治疗对于男性或女性 CMD 患者均有益处,它可以改善血压、BMI 和提升运动能力^[20]。

3.1 药物治疗

目前的血脂管理指南提出,服用适量的他汀是改善内皮功能的重要治疗方法^[21]。一些试验的中期结果表明,如果患者血脂没有达到指南所推荐的使用他汀降脂的水平,但缺血性心脏病和心绞痛的病因是由于内皮功能障碍引起的,给予他汀类药物进行治疗可能是有益的^[22]。他汀除了能够降低血脂外,还有改善内皮功能及抗炎的作用^[23]。然而在内皮功能受损的患者中使用他汀的大型随机对照临床研究尚缺乏。

β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂可用于治疗持久性心绞痛的 CMD 患者。患者对 β 受体阻滞剂的耐受性可能比钙通道阻滞剂好,但是如果心绞痛是心外膜的冠状动脉痉挛引起,那么钙通道阻滞剂联合硝酸酯类药物治疗是首选的^[24]。 β 受体阻滞剂可减少每周胸痛发作的次数以及改善内皮功能。联合使用 α 阻滞剂和 β 受体阻滞剂(例如卡维地洛、拉贝洛尔或具有抗氧化功效的奈比洛尔),可能对 CMD 患者是有益的^[20]。

ACEI 或血管紧张素受体阻断剂可以改善内皮功能,并且提高 CFR^[21]。选择 ACEI 还是 ARB 取决于使用 ACEI 后患者是否有咳嗽的副反应。对于左心室舒张末期压增加的 CMD 患者,可以考虑加用依普利酮和螺内酯。研究表明,在 CMD 的女性患者中,联合使用其它盐皮质激素受体拮抗剂的组合疗法并没有使内皮功能得到改善或提高 CFR^[24],但螺内酯可以改善合并糖尿病的 CMD 女性患者冠状动

脉微血管功能^[25]。

在以平滑肌功能障碍为主,特别是伴随心外膜或冠状动脉微血管痉挛存在的患者,可以首选钙通道阻滞剂,如氨氯地平、地尔硫卓或维拉帕米^[26]。钙通道阻滞剂的作用机制是阻断了钙离子跨膜流入动脉平滑肌细胞。硝酸盐,如硝酸甘油、硝酸甘油贴片或长效口服硝酸盐是治疗心绞痛的重要辅助用药。如何制定这些抗缺血疗法可以根据患者的血液动力学状态即血压和心率制定,如效果欠佳,可以考虑不同种类的药物逐渐叠加。许多抗心绞痛疗法的效果与降低心肌需氧量有关,这是通过减少肌力和变时效应,并降低前负荷和血压实现的。

雷诺嗪是哌嗪衍生物,已被 FDA 批准并且逐渐成为一线抗心绞痛药物,尤其适用于顽固性心绞痛以及传统抗心绞痛药物无效或有低血压、低心率禁忌的患者^[27]。它的作用机理尚不明确的,可能与心脏动作电位后期钠电流抑制有关,从而使钠和钙的浓度在体内达到平衡状态^[27]。同时雷诺嗪可以减少缺血心肌细胞的钙离子超载,而且雷诺嗪在缓解心绞痛的同时不影响心率和血压^[28]。通过心电图运动负荷试验已证实雷诺嗪可以有效地抗心肌缺血,在具有心肌缺血症状而没有冠状动脉阻塞的女性患者中,使用雷诺嗪可以改善生活质量^[29]。既往曾认为雷诺嗪在女性患者中使用药效降低,但现研究表明,在改善心绞痛症状或者通过对患者进行运动负荷试验心电图检测,雷诺嗪的药效并没有性别的差异^[29]。

伊伐布雷定通过阻断窦房结的 If 通道降低心率,它已被证实可以改善稳定型冠心病患者的 CFR^[30]。一项囊括了 46 例患者的小型研究显示,伊伐布雷定可以改善存在 CMD 而无冠状动脉阻塞的 CMD 患者心绞痛的程度^[30]。

在顽固性心绞痛的患者中,除了正在进行治疗方案外,可以考虑非传统药物的治疗。顽固性心绞痛的患者常对疼痛的反应过度而伴随异常心脏疼痛感觉,使用低剂量三环剂,例如阿米替林、丙咪嗪、去甲替林进行治疗是可以获益的^[28]。用三环疗法治疗心脏过度感觉异常的作用机理仍然没有明晰,可能与去甲肾上腺素摄取的调节以及其抗胆碱、 α 肾上腺素能受体拮抗从而起到镇痛的作用有关。

由于腺苷是心脏疼痛的调节剂,黄嘌呤衍生物如氨茶碱,作为一种非选择性的腺苷受体拮抗剂,可用于抗心绞痛和抗心肌缺血。其作用机制被认为与磷酸二酯酶抑制作用相关,在紧急给药时可缓

解由于心脏负荷加重导致的心绞痛。在 8 例持续性胸痛且伴随心电图缺血表现,但没有冠状动脉阻塞的患者中,使用氨茶碱治疗是有效的^[31]。此外,在持续性心绞痛和心肌缺血但冠状动脉无阻塞的患者中冠状动脉的舒张能力下降,因此 α 肾上腺素能受体阻断剂(如 $\alpha 1$ 受体选择性阻滞剂多沙唑嗪)可能起到一定的作用。但是,目前尚没有证据证实多沙唑嗪可以改善心绞痛症状、提高运动耐力或改善心电图的缺血表现^[32]。

在 CMD 致心绞痛的患者中使用的其它药物还包括尼可地尔,它是 ATP 敏感性硝酸钾通道激动剂,它可以改善运动耐力,但不改善活动导致的心电图 ST 段改变^[33]。此外,目前正在研究的用于慢性稳定型心绞痛的另一个药物是法舒地尔,它是 Rho 激酶抑制剂,可以抑制平滑肌收缩,并能增加缺血阈值和运动耐力^[34]。而磷酸二酯酶 5 抑制剂,如西地那非和他达拉非,可以增加一氧化氮的生物利用度。这些药物同时也作用于微血管,已证实能增加 CFR,并且可在一些顽固性心绞痛的患者中使用^[35]。

用药最显著的性别差异是女性的心血管药物使用比例比男性少^[36]。但事实上,与有阻塞性 CAD 的男性患者相比,非阻塞性 CAD 的男性患者有效用药的比例也相当低^[37]。

3.2 非药物治疗法

非药物治疗包括体外反搏,它可以减少心绞痛症状和改善区域性缺血。除了体外反搏外,还可以进行神经刺激和认知行为治疗。神经刺激适合于顽固性心绞痛及伴随过度心脏疼痛感受的患者^[38]。脊髓刺激法可以减少心绞痛持续的时间和频率,并且在多巴酚丁胺负荷测试中改善心电图 ST 段的压低^[39]。认知行为疗法可以作为辅助抗心绞痛的治疗,在有心脏缺血症状及表现而没有冠状动脉阻塞的患者中进行为期 8 周的自主放松训练,可以减少症状发生的频率和减轻患者的心绞痛程度^[40]。

4 预 后

从加拿大、欧洲和英国的研究表明,无论男性或女性,CMD 与不良预后有关。在 WISE 实验中,189 名冠状动脉没有明显狭窄的女性进行了微创冠状动脉反应测试,并且对这些患者平均随访了 5.4 年,其中 CFR <2.3 的 89 名患者与不良预后相关。伴有持续胸痛但冠状动脉造影没有阻塞的女性患者中,有 16% 发生了心血管事件,而冠状动脉造影

正常(定义为零狭窄)女性中的发生率是 7.9%,在无临床症状女性的发生率是 2.4%^[5]。加拿大的一项研究表明,非阻塞性的女性冠心病患者与非阻塞性的男性冠心病患者相比心血管不良事件的发生高出两倍^[6]。

伴随持续心绞痛症状的患者与无心绞痛的患者相比,发生心血管不良事件要高出两倍,包括中风、心肌梗死、充血性心力衰竭及心源性死亡,因此存在胸痛症状是一个很关键的因素。在 WISE 的研究中,无论是否存在冠状动脉阻塞性病变,89 名低 CFR 女性与不良事件相关^[5]。因此 CFR 下降使血管重建的获益降低。CMD 与心源性死亡率风险的增加、心肌梗塞、心力衰竭以及全因死亡率的风险增加有关。

在男性中,大部分胸痛的患者造影发现有冠状动脉的阻塞,因此认为胸痛是由冠状动脉狭窄引起的而较少进行 CMD 检测。一项囊括了 405 名接受静息和负荷 PET 检查的男性试验中显示有 54% 患者存在 CMD^[41]。有症状 CMD 患者微血管功能更差,常导致顽固的心绞痛。而合并慢性肾脏病可能提示存在全身微血管功能障碍,可能导致心血管事件的发生率增加^[42],但仍需要进一步研究证实。另外,CMD 诊断需要较先进仪器的检测,并且常常因多种原因而被漏诊,从而使许多患者没有得到诊断和适当的后续治疗管理。

综上,CMD 对女性和男性缺血性心脏疾病或非冠状动脉阻塞的冠心病预后不良有重要的影响。无创性心血管磁共振成像是新的手段,在 CMD 检测方面比传统的压力测试、超声心动图和核灌注成像具有更高的敏感和特异性。CMD 与心血管的不良预后有关,治疗性生活方式的改变以及抗动脉硬化或抗心绞痛药物的应用可能是有益的。由于女性在冠状动脉造影中冠状动脉没有狭窄或阻塞的比例高于男性,迄今 CMD 的研究一直集中在女性。然而,现在的研究表明在男性在 CMD 中有类似的结果,因此需要更多的临床试验的结果来指导治疗男性和女性的 CMD。

[参考文献]

- [1] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the A-

- merican Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2014, 130(19): 1 749-767.
- [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): 2 949-3 003.
 - [3] Phan A, Shufelt C, Merz CN. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2009, 301(14): 1 468-474.
 - [4] Joly JM, Bittner V. Advanced imaging and diagnostic methods in the assessment of suspected ischemic heart disease in women[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(9): 84.
 - [5] Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12): 1 408-415.
 - [6] Tara Sedlak MD, Mona Izadnegahdar PhD. Sex-Specific factors in microvascular angina[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(7): 747-755.
 - [7] Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(6): 161-168.
 - [8] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2 518-527.
 - [9] Patel MB, Bui LP, Kirkeeide RL, et al. Imaging microvascular dysfunction and mechanisms for female-male differences in CAD[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(4): 465-482.
 - [10] Kuruvilla S, Kramer CM. Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(11): 1 515-525.
 - [11] Caiati C, Montaldo C, Zedda N, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(4): 1 193-200.
 - [12] Vinzenz H, Nico M. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010[J]. *Cardiol J*, 2010, 17(6): 549-557.
 - [13] Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction[J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1047): 20140 470.
 - [14] Gerber BL. Quantification of myocardial perfusion and myocardial perfusion reserve by positron emission tomography and cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1 556-567.
 - [15] Pepine CJ. 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) [J]. *J Am Coll*, 2010, 55(25): 2 825-832.
 - [16] Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. prognostic value of the microcirculatory resistance after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2013, 127(24): 2 436-441.
 - [17] Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(17): 1 561-575.
 - [18] Merz CN, Olson MB, McClure C, et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(6): 987.
 - [19] Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency[J]. *Heart*, 2006, 92(Suppl 3): 5-9.
 - [20] Moore RK, Groves DG, Bridson JD, et al. A brief cognitive-behavioral intervention reduces hospital admissions in refractory angina patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 33(3): 310-316.
 - [21] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1 101-111.
 - [22] 徐健强, 赵国军, 王燕, 等. 阿托伐他汀的抗炎作用及其机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 419-423.
 - [23] 杨慎先, 杜长春, 李蒙, 等. 瑞舒伐他汀强化降脂治疗对冠状动脉临界病变斑块结构的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6): 594-598.
 - [24] Bavry AA, Handberg EM, Huo T, et al. Aldosterone inhibition and coronary endothelial function in women without obstructive coronary artery disease: an ancillary study of the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(6): 826-832.
 - [25] Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 236-242.
 - [26] Opie LH. Calcium channel antagonists in the management of anginal syndromes: changing concepts in relation to the

- role of coronary vasospasm [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1996, 38(4): 291-314.
- [27] Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(1): 42-48.
- [28] Samim A, Nugent L, Mehta PK, et al. Treatment of angina and coronary microvascular dysfunction [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2010, 12(4): 355-364.
- [29] Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(5): 514-522.
- [30] 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.
- [31] Emdin M, Picano E, Lattanzi F, et al. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14(6): 1 450-453.
- [32] Bøtker HE, Sonne HS, Schmitz O, et al. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, STsegment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(11): 1 352-356.
- [33] 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.
- [34] Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1 803-811.
- [35] 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.
- [36] Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1 331-336.
- [37] Maddox TM, Ho PM, Roe M, et al. Utilization of secondary prevention therapies in patients with nonobstructive coronary artery disease identified during cardiac catheterization: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(6): 632-641.
- [38] Chauhan A, Mullins PA, Thuraishingham SI, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow [J]. *Circulation*, 1994, 89(2): 694-702.
- [39] Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemic-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(10): 983-989.
- [40] Asbury EA, Kanji N, Ernst E, et al. Autogenic training to manage symptomology in women with chest pain and normal coronary arteries [J]. *Menopause*, 2009, 16(1): 60-65.
- [41] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2 518-527.
- [42] Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, et al. Prognostic values of coronary flow reserve in long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(7): 928-932.

(此文编辑 朱雯霞)