专家共识

血管痉挛性心绞痛诊断与治疗共识和最新进展



专家简介：汪道文，国际欧亚科学院院士，湖北省特级专家，博士生导师，二级教授，华中科技大学同济医学院附属同济医院内科学系名誉主任、心血管病遗传及分子机制湖北省重点实验室负责人，兼任湖北省暴发性心肌炎质量控制中心主任委员、中国老年医学学会心血管病分会副会长、中国医药生物技术协会组织生物样本库分会常务委员等。从事临床工作 40 余年，围绕降低心血管危重症的高死亡风险进行系统的临床与基础研究，以原创科学发现指导医疗实践，取得了系列成果。先后主持 863 计划、973 项目、国家重点研发计划、国家自然基金重点项目等课题数十项，总经费超 7000 万元。以第一/通信作者发表 SCI 论文 300 余篇，最高影响因子超过 39，他引超 9800 次，H 指数 76。牵头撰写共识和指南各 1 项。获国家发明专利授权 31 项（其中包括美国专利 1 项，香港专利 1 项），省部级科研奖项 9 项，主编出版中文专著 5 部、英文专著 1 部，主译著作 1 部。获“卫生部有突出贡献中青年专家”、“湖北省五一劳动奖章”和“中国好医生”抗疫特别人物荣誉称号。



专家简介：袁祖贻，西安交通大学第一附属医院心血管病院院长、心内科主任。博士生导师、国家“杰出青年”基金获得者。中华医学会心血管病分会副主委兼动脉粥样硬化与冠心病学组组长。中国医师协会心血管病分会副会长兼指南与共识专家组组长。中国老年医学会心血管病分会副主任委员。国际动脉粥样硬化学会（IAS）中国分会副主席。中国胸痛中心联盟副主席/陕西省胸痛中心联盟主席。陕西省医学会心血管病分会主任委员。主要从事动脉粥样硬化发生与发展机制研究以及冠心病发病的基础与临床研究，先后承担（首席科学家）国家“973”项目、科技部重点研发项目；承担国科金重点项目与杰青项目、科技部重大慢病管理项目等，在国际顶级刊物包括 Nat Med、Cir、JACC、Cir Res、EHJ、ATVB、AJRCC 等发表论文 300 余篇，获卫生部有突出贡献专家称号，陕西省领军人才，享受国务院政府津贴。

摘要　血管痉挛性心绞痛（VSA）是由心肌表层冠状动脉局部或弥漫性痉挛所致的心绞痛，是一类严重威胁人类健康的临床疾病。虽然国内外已有多部指南或共识发表，但在诊断和治疗方面多沿用传统方法，既不能改善 VSA 患者易误诊和漏诊的现状，也无法减少其心血管事件风险，尤其是对 VSA 的本质认识不足。本文结合最新研究结果，提出心肌炎症是 VSA 的重要原因和治疗靶点这一新理念，重点介绍了针对心肌炎症的检查与干预药物在 VSA 诊治中的最新进展，以期提高 VSA 的救治水平。

关键词　血管痉挛性心绞痛；冠状动脉痉挛；炎症；心肌炎症；抗炎治疗

中图分类号　R541.4　　**文献标识码**　A　　DOI　10.11768/nkjwzzzz20250101

Expert consensus statements on diagnosis and treatment of vasospastic angina

Corresponding author: *WANG Dao-wen*, *E-mail*: *dwwang@tjh.tjmu.edu.cn*; *YUAN Zu-yi*, *E-mail*: *zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn*

Abstract　Vasospastic angina (VSA) is a life-threatening disease caused by local or diffuse spasm of the superficial coronary arteries. Several guidelines or consensuses related to VSA have been published in the past, but traditional methods have been maintained for its diagnosis and treatment. Therefore, the risk of missed diagnosis, misdiagnosis and the related cardiovascular events have not been improved. In this consensus, we put forward that myocardial inflammation is an important cause and therapeutic target of VSA, and emphasize on the progression of examination and therapeutic drugs related to inflammation in the diagnosis and treatment of VSA, in order to improve the capability for the treatment of VSA.

Key words　Vasospastic angina; Coronary artery spasm; Inflammation; Myocarditis; Anti-inflammatory therapy

基金项目：国家自然科学基金（82330010，82241034，82370507）；湖北省顶尖人才计划及同济医院优秀青年基金滚动资助（24-2KYC13057-04）
通信作者：汪道文，E-mail：dwwang@tjh.tjmu.edu.cn，湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号；
袁祖贻，E-mail：zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn，陕西省西安市雁塔区雁塔西路 277 号

血管痉挛性心绞痛(vasospastic angina,VSA)是由心肌表层冠状动脉局部或弥漫性痉挛所致的心绞痛,可表现为胸痛或胸闷症状。VSA 曾被称为 Prinzmetal 型心绞痛或变异型心绞痛,研究表明系冠状动脉痉挛所致,因此目前更常用的术语为“血管痉挛性心绞痛”[1]。VSA 是一类重要的临床疾病[2],典型表现为静息性心绞痛,也可因冠状动脉持续痉挛而致急性心肌梗死、恶性心律失常甚至心源性猝死,严重威胁人类健康[3]。尽管 VSA 可能与冠状动脉微血管疾病或结构性冠状动脉疾病共存,但它仍是一种以心外膜冠状动脉高反应性为特点的临床疾病[4],因此,本共识主要聚焦于心外膜 VSA。

2013-2023 年,日本循环联合工作组先后发布了 3 部有关 VSA 的临床指南;2015 年《欧洲心脏病学杂志》发表了 VSA 的诊断与治疗临床指南,同年《中国介入心脏病学杂志》发表了《冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识》。这些指南与共识都推荐将典型临床症状伴发作时心电图一过性异常或冠状动脉激发试验阳性作为确诊标准。然而,VSA 的临床表现具有高度异质性,难以获得发作时刻的心电图记录,且激发试验尚未普及,因此常常存在误诊、漏诊的现象。治疗方面,现有的指南或共识都推荐硝酸酯类和钙通道阻滞剂为一线治疗药物,虽然可以缓解 VSA 的症状[5],但对于复发性和难治性冠状动脉痉挛效果不佳[6],且不能减少 VSA 患者心血管事件的风险[3,7,8],究其原因在于对 VSA 病因和发病机制认识不足。最近对于这方面的认识有了突破,因此迫切需要结合最新研究进展和系统诊治经验,更新相关领域知识,为临床医师提供推荐意见。

在以往指南和专家共识基础上,本文包括已经形成共识部分,沿用和明确了相关临床证据,另外,也是创新的部分,即结合最新研究结果提出心肌炎症是 VSA 的重要原因和治疗靶点这一新理念,内容重点介绍了针对炎症的检查与干预药物在 VSA 诊治中的重要作用和最新进展,展望了该领域未来研究方向,以期为 VSA 的病因、诊断和治疗提供新的视野,提高 VSA 的救治水平。

一、证据级别

本文证据获得方式为检索国内外医学电子数据库(Pubmed 和万方医学文献库)相关文献,诊断及治疗方法的推荐依照国际通用标准,分为三类推荐级别和三级证据等级水平,并结合 VSA 临床双盲研究在国内数据较少的现实,尤其针对新认识的机制治疗缺乏随机研究,本共识对推荐级别的表述如表 1,对证据来源的水平表述如表 2。

二、VSA 的流行病学

1959 年,Prinzmetal 等[9]首先提出了 VSA 这一概念,并将其与冠状动脉阻塞性心绞痛区分开来,从而开启了该领域的研究。但目前仍缺乏关于 VSA 在总体人群中的流行病学数据,仅可间接估算患病率。在心绞痛且有客观缺血证据的患者中,多达 50% 为非阻塞性冠状动脉疾病[10,11]。近期一项大型的荟萃分析表明在非阻塞性冠状动脉疾病患者中,血管痉挛的总患病率为 49%,其中,心外膜血管痉挛的总患病率为 40%,微血管痉挛的总患病率为 24%[12]。另一项临床研究表明,在冠状动脉正常但合并心绞痛的患者中,冠状动脉痉挛患病率为 62%,心外膜痉挛患病率为 45%,微血管痉挛患病率为 55%[13]。在心肌梗死患者中,1% ~15% 的患者冠状动脉正常[14],约30% 存在明确的冠状动脉

表 1 推荐级别

推荐级别	定义
Ⅰ类	已证实和/或公认有益、有用和有效的操作或治疗
Ⅱ类	有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗
Ⅱa 类	有关证据/观点倾向于有用和/或有效,应用这些操作或治疗是合理的
Ⅱb 类	有关证据/观点尚不能被充分证明有用和/或有效,可考虑应用
Ⅲ类	已证实和/或公认无用和/或无效,并对一些病例可能有害的操作或治疗,不推荐使用

表 2 证据水平

证据水平	定义
A	资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析
B	资料来源于单项随机临床试验或多项非随机对照临床试验
C	仅为专家共识意见和/或小型临床试验、回顾性研究或注册登记研究

痉挛[15,16]。VSA 没有明显的性别差异[12]，好发于中青年[17~19]；种族和国家之间差异很大，亚洲人群发生率较高[20]。大多数患者为单纯冠状动脉痉挛，部分患者发生于斑块基础上，以 35%-40% 以上狭窄的冠状动脉多见[21]。另外，吸烟、较低的高密度脂蛋白胆固醇水平也与 VSA 密切相关[22]。

三、VSA 的病理生理学

VSA 是由心外膜冠状动脉管壁平滑肌层局部或弥漫性痉挛引起的。痉挛常发生于血管造影正常的冠状动脉，也可发生于动脉粥样硬化斑块局部，程度各异；也有可能出现弥漫性血管痉挛，而不限于狭窄局部。冠状动脉高反应性相关的病理生理过程包括：①血管平滑肌细胞高反应性；②内皮功能障碍；③炎症，包括心外膜脂肪层的炎症、心肌炎和血管周围炎症，可能参与 VSA 的发生。

（一）血管平滑肌细胞高反应性

研究表明 RhoA 和下游信号 Rho 相关激酶（Rho-associated coiled-coil containing kinase，ROCK）活化可以调节肌球蛋白轻链（myosin light chain，MLC）的磷酸化和去磷酸化[23]，从而增加血管平滑肌细胞高反应性。近期研究表明 ROCK 抑制剂法舒地尔可以抑制血管平滑肌细胞高反应性，从而舒张血管，这表明靶向 ROCK 可能具有临床转化前景[24~26]。但是仅抑制 RhoA-ROCK 信号并不能从根本上消除 VSA 的始动因素，机制研究发现白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症刺激物能够以时间和浓度依赖性方式在蛋白质和 RNA 水平上调血管平滑肌细胞中 ROCK 的表达[27]，提示炎症是 RhoA-ROCK 通路激活的始动因素[28]。

（二）内皮功能障碍

内皮细胞通过产生前列腺素、内皮源性 NO 和内皮源性超极化因子等多种舒血管物质调节冠状动脉循环[29]。内皮功能障碍的主要原因是 NO 的生成与消耗失衡，引起舒张功能异常[30]。虽然内皮功能障碍很常见，但这一机制无法完全解释 VSA 的病因。有临床研究表明 VSA 患者痉挛部位仍具有良好的内皮依赖性舒张功能[31]，类似的现象在猪冠状动脉痉挛模型中得到了证实[32]。这些研究均提示内皮功能障碍可能并不是导致冠状动脉痉挛的主要原因。

（三）炎症在 VSA 中的病理生理作用

近期的研究表明炎症在 VSA 的发生中发挥了重要作用，主要包括过敏、心肌炎症和/或冠状动脉周围炎症诱发的冠状动脉痉挛，见图 1。

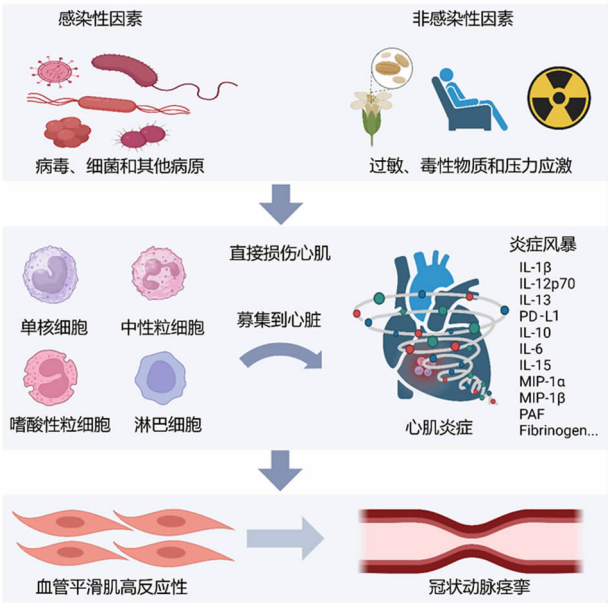


图 1　VSA 的病理生理机制[感染因素（包括病毒、细菌和其他病原体）和非感染因素（包括过敏因素、毒性物质和压力应激）导致心肌直接损伤，募集单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞到心肌组织，释放各种细胞因子和趋化因子，直接或间接地引发心肌炎症；心肌炎症通过增加血管平滑肌细胞的高反应性诱发冠状动脉痉挛。PD-L1：程序性细胞死亡-配体 1，MIP：巨噬细胞炎性蛋白，PAF：血小板活化因子]

Kounis 综合征由 Kounis 和 Zavras[33] 于 1991 年首次提出，它是继发于过敏性冠状动脉痉挛的急性冠脉综合征。过敏反应激活多种炎症细胞[34]，进而释放大量炎症介质，包括炎症因子、趋化因子、组胺和促炎型花生四烯酸代谢物[35]，这些炎症介质促进冠状动脉痉挛，最终导致急性冠脉综合征，约 0.0001% 的患者可出现严重危及生命的过敏性冠状动脉痉挛[36]。

1978 年，Lewis 等[37] 首次报道了心肌炎相关的 VSA 病例，随后的研究相继证实病毒或免疫检查点抑制剂相关心肌炎均可引起冠状动脉痉挛，表现为胸痛并伴有缺血性 ST 段改变[38~40]。暴发性心肌炎以严重的心脏炎症为特征，由于迅速发生心源性休克和猝死，可能致命。病原体可引发异常的固有免疫激活以及炎症风暴，也可诱发冠状动脉痉挛[41]，中国学者观察到带状疱疹可诱发冠状动脉痉挛，该观察支持这一假说[42]。与之前的研究结果类似，轻度心肌炎和暴发性心肌炎都可能引起冠状动脉痉挛。这些患者的心肌和冠状动脉周围组织表现出氟-18-脱氧葡萄糖（18F-flurodeoxyglucose，18F-FDG）摄取增加，心肌活检显示炎症细胞浸润，表明心肌与血管周围炎症和VSA密切相关[39,40,43]。最新研究

还发现糖皮质激素对继发于心肌炎的 VSA 患者有显著疗效[38,43~48]。因此,心肌炎可能是 VSA 最重要的病因。此外,冠状动脉炎症和冠状动脉周围炎症也与 VSA 相关[43,49~52]。

(四)VSA 的其他影响因素

冠状动脉的收缩和舒张主要由其分布的交感神经和迷走神经调节,正常情况下两者处于动态平衡,而自主神经系统功能失衡则可能导致冠状动脉痉挛的发生。研究表明,迷走神经张力增加和肾上腺素能刺激的过度反应导致 VSA[53,54]。交感和迷走神经功能失衡可能在夜间 VSA 中发挥重要作用[55]。其他参与 VSA 的病理生理机制包括遗传信息的错误编码,东亚突变体 ALDH2 * 2 基因型导致的 ALDH2活性不足[56],一氧化氮合酶遗传多态性参与 VSA 的发生[57];此外,镁缺乏[58]、寒冷和吸烟[59]等可能与 VSA 有关。

四、VSA 的临床评估

(一)临床表现

1. 典型 VSA:VSA 的典型特征是自行发作期间硝酸盐类药物治疗有效的心绞痛,且至少存在以下情况中的 1 项[60,61]:①静息型心绞痛,尤其在夜间和凌晨发作的类型;②心绞痛症状可能表现出昼夜节律,可出现早晨活动耐力下降,轻微劳力即可诱发或加重,但午后即使剧烈体力活动也不会诱发;③可由过度换气引起,但通常不由劳力和情绪所诱发;④钙离子通道阻滞剂治疗改善症状有效,而 β 受体阻滞剂治疗无效,甚至加重。

2. VSA 高危并发症:

(1)VSA 诱发急性心肌梗死:冠状动脉完全闭塞性持续性痉挛不能缓解可导致急性心肌梗死,可单独发生或发生于合并阻塞性冠状动脉疾病的患者中[5],脂蛋白(a)可能参与其中[62]。精神创伤、过度劳累、大量主动或被动吸烟、吸毒或大量饮酒等情况可诱导冠状动脉痉挛进而增加急性心肌梗死发生风险[63,64]。造影可见冠状动脉痉挛表型,包括局部严重狭窄甚至闭塞、合并整体冠状动脉血管弥漫性纤细表现及血流减慢,冠状动脉狭窄部位呈多发性、游走性等,通常冠状动脉内注射硝酸甘油可显著改善狭窄程度及冠状动脉血管的整体内径。若急性心肌梗死继发于痉挛诱导血栓形成,抽吸血栓并注射硝酸甘油后多无显著残余狭窄。

(2)VSA 诱发心律失常:冠状动脉痉挛发作常伴有心律失常,可能危及生命。心律失常可能表现为心悸、晕厥前兆或晕厥[65],应行动态心电图监测筛查心律失常。左冠状动脉痉挛多表现为室性心律失常,严重者可发生室性心动过速、心室颤动甚至猝死;右冠状动脉痉挛则多表现为心动过缓、窦性停搏或房室传导阻滞。

(3)VSA 诱发心力衰竭:冠状动脉痉挛可以诱发急性心肌梗死而导致急性心力衰竭。长期的冠状动脉痉挛,尤其是多支血管痉挛可导致心肌重构,表现为心肌肥厚和纤维化[66],有时亦可表现为局灶性坏死和淀粉样沉积[67],这些病理改变可导致心脏收缩舒张功能异常从而致慢性心力衰竭[68]。约 1/3 心力衰竭住院患者合并冠状动脉痉挛[68]。因此,对心力衰竭原因不明且无固定狭窄的患者应进行痉挛激发试验。其发生机制可能与心肌炎合并冠状动脉痉挛有关。对于冠状动脉痉挛诱发的心力衰竭,应该在使用 β 受体阻滞剂之前使用长效硝酸酯和钙通道阻滞剂,以免导致这些患者冠状动脉痉挛加重[68,69]。

3. 无症状性 VSA:VSA 患者也可出现无症状性缺血发作[70],超过 1/2 的冠状动脉痉挛患者没有明显症状[71],称为无症状心肌缺血。一项研究分析了 240 例患者累计超过1 000次发作,92% 的缺血性发作无症状[72]。动态心电图监测可表现为 ST 段抬高或压低而无明显症状。无症状性心肌缺血也可以发生致命性的心血管事件[5],而且是导致不良预后的重要预测因素[73]。

VSA 与阻塞性冠状动脉疾病引起的典型心绞痛区别,见表 3[6,74]。

表 3 血管痉挛性心绞痛与经典型心绞痛的区别

经典型心绞痛	血管痉挛性心绞痛
劳力或情绪诱发胸痛	劳力、情绪不安不诱发胸痛
胸痛症状一般较轻,持续时间短	胸痛症状往往更重,持续时间更长
胸痛不具有周期性	胸痛发作常伴随其他部位疼痛,呈周期性、节律性
除体力劳动和情绪诱发外,发病时间通常不规律	发病时间集中在午夜或清晨
诱发心律失常并不常见	约有 50% 患者诱发心律失常,多为室性
休息可缓解	休息不能缓解

（二）辅助检查

1. 心电图：

（1）普通心电图：所有心绞痛患者，尤其是怀疑 VSA 患者，在疼痛发作期间都应行 12 或 18 导联心电图检查。此外，还应记录无疼痛时的“基线”心电图，供比较。胸部不适发作期间心电图可能出现 ST 段抬高或压低，通常为一过性改变（ <15 min），可出现于 12 导联心电图的多个导联。与阻塞性冠状动脉疾病所致缺血性 ST 段改变不同，VSA 的 ST 段会随着症状缓解而迅速回归基线，有时在短暂 T 波倒置后心电图回归基线。其他心电图异常改变包括 R 波增高和增宽、心电图倒置的 T 波假性正常化即伪改善、S-T 段压低、T 波倒置、S 波幅度减小或消失以及负性 U 波的出现[75]。轻度 VSA 时心电图可正常，而严重痉挛导致的冠状动脉完全或次全闭塞可导致 S-T 段急剧抬高，累及的导联可间接反映心肌缺血的面积[76]。

（2）动态心电图：如果怀疑 VSA 但没有获得发作时刻的心电图，则可借助于动态心电图诊断。动态心电图记录到一过性缺血性 ST 段改变，结合典型病史可以确诊。若 VSA 的发作较少，则可能需要启动长时间监测（7 ~ 14 d）才能诊断。对于确诊 VSA 的患者，应行动态心电图监测以评估治疗效果和观察心律失常情况。患者可以无症状，亦可伴有严重心律失常，而伴心律失常的患者预后更差，需要更积极治疗[77]。

（3）运动负荷试验协助诊断 VSA：运动负荷试验对于诊断 VSA 并不是必须的，但有助于其诊断。对于运动耐量具有昼夜改变的患者，可以考虑进行运动负荷试验[78~82]，若出现清晨易诱发缺血而非午后则支持 VSA 的诊断[81]。另外运动负荷试验可以作为初始诊断性检查以筛查有无严重的阻塞性冠状动脉疾病，若提示阳性则需进一步行冠状动脉造影或 CT 血管造影筛查是否具有阻塞性冠状动脉疾病[83]。

（4）短暂的缺血性心电图阳性标准：发作期间心电图出现短暂的缺血性心电图变化具有诊断意义，短暂的缺血性心电图变化是指静息状态下，发病时至少在相邻的 2 个导联出现以下任意改变：ST 段抬高≥0. 1 mV；ST 段压低≥0. 1 mV；新的负向 U 波[74]。

心电图诊断 VSA 的推荐和证据级别，见表 4[75,76,78~82,84~86]。

2. 心肌损伤标记物：若在心绞痛发作期间出现心电图改变，则应动态监测心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）以排除急性心肌梗死。由于 VSA 患者的心肌缺血持续时间相对短暂，cTn 值一般在正常范围。然而随着血管痉挛时间延长，cTn 可能升高[87]。

3. 冠状动脉造影结合激发试验：由于冠状动脉痉挛通常是一过性的，有时难以获得缺血发作时的心电图改变，因此冠状动脉造影结合激发试验对于 VSA 的诊断至关重要，可以大幅提高冠状动脉痉挛的检出率。试验前停用钙通道阻滞剂和长效硝酸甘油 2 d 或更长时间有助于提高试验准确性。目前国外临床应用较广泛的冠状动脉激发试验主要有 2 种，即麦角新碱激发试验和乙酰胆碱激发试验。给药后冠状动脉造影可见冠状动脉新增局部或弥漫性狭窄，给予冠状动脉内硝酸甘油能缓解狭窄即可作出诊断。

（1）冠状动脉激发试验适应证和禁忌证：对于所有怀疑 VSA，但通过非侵入性方法无法确诊的患者推荐使用药物激发试验确诊，对于非侵入性方法诊断 VSA 但对药物治疗无反应的患者可考虑药物激发试验[63,74,88~90]。由于冠状动脉激发试验可能诱发严重和广泛的冠状动脉痉挛，并可能导致持续冠状动脉痉挛，出现低血压、心源性休克、严重心律失常和心搏骤停，因此对于急性冠脉综合征、严重的多支冠状动脉疾病以及心功能不全的患者，不建议行冠状动脉内药物激发试验。注意在进行实验前应

表 4 心电图诊断血管痉挛性心绞痛的推荐和证据级别

检查方法	建议	推荐类别	证据级别
十二导联心电图	对所有怀疑 VSA 的患者，推荐在自发性疼痛发作期间和硝酸甘油治疗缓解后行 12 导联心电图检查[75,76,84,85]	Ⅰ	B
动态心电图	所有怀疑 VSA 但未确诊的患者均应接受动态心电图监测以明确诊断[86]	Ⅰ	B
运动负荷心电图	对于运动耐量具有昼夜改变的患者，可以考虑进行运动负荷试验辅助诊断 VSA[78~82]	Ⅱa	B

稀释好硝酸甘油以备急用,还要做好其他心脏急救准备。

(2)乙酰胆碱激发试验[18]:

①建议置入临时起搏器:乙酰胆碱注射,尤其是右冠状动脉内注射,可能导致一过性的严重心动过缓,因此建议激发试验时常规置入临时起搏器,起搏备用频率可设置为 40 ~ 50 次/min。

②冠状动脉造影:在适当的投影位置进行左右冠状动脉血管造影,以确保能够清晰显示各冠状动脉分支。注射乙酰胆碱后,需在同一体位处再次行血管造影。

③左冠状动脉注射乙酰胆碱:经造影导管向左冠状动脉内注射经生理盐水稀释后的乙酰胆碱(5 mL),按阶梯剂量分次向左冠状动脉内注射 20、50 或 100 μg,每次剂量均在 20 s 内注射完毕,间隔 5 min,每次注射后 1 min 进行冠状动脉造影。如果心电图出现缺血性改变或胸痛,应立即进行冠状动脉造影。

④右冠状动脉注射乙酰胆碱:经造影导管向右冠状动脉注射 20 或 50 μg 乙酰胆碱(均为 5 mL),每次剂量均在 20 s 内注射完毕。造影时机与左冠状动脉相同。

⑤解除并预防冠状动脉痉挛:发生冠状动脉痉挛患者应在完成冠状动脉造影后尽快于冠状动脉中注射硝酸甘油 200 μg 以缓解冠状动脉痉挛,必要时重复使用。试验结束前即便未诱发冠状动脉痉挛,也应分别在左右冠状动脉中注入硝酸甘油200 μg,并在冠状动脉扩张至最大程度时行血管造影,以防迟发性冠状动脉痉挛。

(3)麦角新碱激发试验[18]:

①建议置入临时起搏器:麦角新碱注射,尤其是右冠状动脉内注射,也可能导致缓慢型心律失常[91,92],因此建议激发试验时常规置入临时起搏器,起搏备用频率可设置为 40 ~ 50 次/min。

②冠状动脉造影:在适当的投影位置进行血管造影,以确保能够清晰显示各冠状动脉分支。注射麦角新碱后,需在同一体位处再次行血管造影。

③左冠状动脉注射麦角新碱:经造影导管向左冠状动脉内注射经生理盐水稀释后的麦角新碱 20 ~ 60 μg,先慢后快,平均速度 10 μg/min,2 ~ 5 min 内注射完毕。当出现心电图缺血性改变或胸痛时,进行重复冠状动脉造影。如果激发试验结果为阴性,5 min后进行右冠状动脉激发试验,剂量、速度和重复造影的时机同左冠状动脉。

④解除并预防冠状动脉痉挛:发生冠状动脉痉挛患者应在完成冠状动脉造影后尽快于冠状动脉中注射硝酸甘油 200 μg 以缓解冠状动脉痉挛,必要时重复使用。试验结束前即便未诱发冠状动脉痉挛,也应分别在左右冠状动脉中注入硝酸甘油 200 μg,并在冠状动脉扩张至最大程度时行血管造影术,以防迟发性冠状动脉痉挛。诱发试验结束后常规心电监护 24 ~ 48 h。

(4)冠状动脉激发试验阳性标准:冠状动脉痉挛阳性定义为在药物激发或自发痉挛的情况下出现所有反应:①再发心绞痛,②缺血性心电图改变,③血管造影术中出现完全或次完全冠状动脉闭塞(>90% 狭窄)。如果满足全部 3 个要素,则测试结果为阳性。若部分满足,则为可疑阳性。这种完全/次全血管收缩可以发生在一个孤立的冠状动脉节段内(局灶性痉挛)或发生在≥2 个相邻的冠状动脉节段(弥漫性痉挛)。

(5)激发试验的并发症:冠状动脉内药物激发试验是相对安全的检查方法。罕见情况下,激发试验可能会诱发广泛而持久的冠状动脉痉挛,出现低血压、心源性休克、严重心律失常和心搏骤停,尤其是在频繁发作或多血管痉挛患者中。有研究对 17 700例通过冠状动脉乙酰胆碱或麦角新碱进行激发试验的患者调查显示,并发症发生率(0.89%)与死亡率(0.006%)在药物激发试验的患者中很低,与单纯冠状动脉造影相当(0.24% ~ 0.74%,0.07% ~0.45%)[91]。

(6)2 种激发试验的比较:冠状动脉有创激发试验具有较高的灵敏性和特异性,研究表明麦角新碱激发试验具有 91% 和 97% 的诊断灵敏性和特异性[93],乙酰胆碱激发试验具有 90% 的灵敏性和 99% 的特异性[94]。这 2 种药物均能有效诱发痉挛,麦角新碱常诱发局灶性和近端痉挛,乙酰胆碱常诱发弥漫性和远端的痉挛[91]。两者并发症发生率均较低,乙酰胆碱激发试验并发症发生率相对更高,与麦角新碱更易诱发持续性冠状动脉痉挛不同,乙酰胆碱的半衰期非常短,在大多数情况下痉挛可自动缓解,通常不需要硝酸甘油,因此不影响对侧的冠状动脉激发试验,这对于诊断多支冠状动脉痉挛具有独特的优势[88,91]。综上所述,对于怀疑 VSA 但通过无创检测手段无法确诊的患者,推荐行冠状动脉激发试验明确诊断。在药物选择方面,优先推荐乙酰胆碱激发试验。

冠状动脉激发试验的推荐级别,见表 5[63,74,88~90]。

表 5 冠状动脉激发试验的推荐级别

病情	推荐类别	证据级别
怀疑 VSA 但无明确发作时刻的心电图记录,尤其是:①对硝酸甘油有反应性的心绞痛;②一天中症状发作或运动耐受性具有明显的变异性;③静息性心绞痛合并无阻塞性冠状动脉疾病;④对经验性药物治疗无反应性	Ⅰ	A
急性冠脉综合征,但并无罪犯血管	Ⅰ	A
原因不明的心搏骤停	Ⅰ	A
不明原因的晕厥伴胸痛	Ⅰ	A
经皮冠状动脉介入治疗后仍反复发作的静息性心绞痛	Ⅰ	A
非侵入性方法诊断 VSA,对药物治疗无反应	Ⅱa	B
有心电图记录的自发性冠状动脉痉挛发作,以确定痉挛的“部位和方式”	Ⅱa	B
对已经通过非侵入性评估诊断出冠状动脉痉挛并且药物治疗有效的患者进行药物诱发冠状动脉痉挛试验	Ⅱb	B
紧急情况下的急性冠脉综合征	Ⅲ	C
严重的多支冠状动脉疾病,包括左主干狭窄	Ⅲ	C
严重的心功能不全(如果症状提示痉挛,可考虑为Ⅱb 类)	Ⅲ	C
没有任何线索提示冠状动脉痉挛症状	Ⅲ	C

4. 无创性激发试验:无创性激发试验有助于在临床实践中评估更多的患者,尤其适用于评估高风险患者的治疗效果。非创伤性激发试验包括冷加压试验、运动负荷试验、过度通气试验、静脉注射麦角新碱等,尽管特异性较高,但单独应用敏感性太低难以满足诊断要求。近年来发现,联合应用不同激发试验并结合彩色超声心动图和心电图分析可以提高诊断的灵敏性和特异性,有望成为常规的初步筛查手段。

(1)过度通气联合运动负荷试验:过度通气联合运动负荷试验诊断灵敏性较高,在合并冠状动脉固定狭窄(>75%)的 VSA 患者中,单纯的过度通气灵敏性为 15%,联合试验灵敏性高达 84%,特异性高达 100%[95]。亦有研究证实过度通气联合运动负荷试验的诊断灵敏性和特异性与乙酰胆碱激发试验相当[96]。对于无缺血性心电图记录的 VSA 患者可以考虑常规使用过度通气联合运动负荷试验进行诊断性评估。

具体操作如下[96,97]:硝酸甘油停药 6 h,其余血管扩张剂停药 24 h。首先记录基线 12 导联心电图和血压值,患者以 24 ~ 30 次/min 的速度深而快速地呼吸 6 min,然后进行运动负荷试验(Bruce 方案)[98]。在试验过程中,持续监测 12 导联心电图,每分钟测量血压。当诱发心绞痛时,给予舌下含服硝酸甘油(0.3 mg)。试验后 10 min,每分钟记录 1 次12 导联心电图。阳性反应为:在试验过程中和/或试验后,至少有 2 个相关导联的 ST 段抬高超过 0.2 mV;或 ST 段压低超过 0.1 mV,呈水平型或下倾型,若出现交界性心率则需超过 0.2 mV[96,97]。

(2)过度通气联合冷加压试验:过度通气联合冷加压试验是另一种有价值的诊断方法,联合试验结合超声心动图,诊断灵敏性、特异性和诊断准确性分别为 91%、90% 和 91%[99],对于无缺血性心电图记录的 VSA 患者可以考虑常规使用过度通气联合冷加压试验结合超声心动图进行诊断性评估。

具体操作如下:试验通常在上午进行,硝酸甘油停药 6 h,其余血管扩张药停药 24 h。患者以每分钟 30 次的速度深呼吸 6 min。过度通气之后,立即将患者的右手浸入冰水中 2 min。在基础状态下记录 12 导联心电图,在试验过程中每隔 1 min 进行记录,并在接下来的 15 min 内每分钟记录 1 次。在激发试验期间及随后的 15 min 持续监测超声心动图。试验中出现胸痛或明显 ST 段移位(≥0.1 mV)或新出现室壁运动减低时,被认为是阳性反应[99]。

(3)静脉麦角新碱诱发试验:静脉麦角新碱诱发试验特异性较高为 91%,与冠状动脉内注射麦角新碱相似[100]。研究表明静脉麦角新碱诱发试验与导管室内的侵入性诱导试验安全性相当[101]。但是国际指南未推荐静脉麦角新碱诱发试验,因此仅对于无条件进行有创激发试验的患者,考虑使用该方法进行诊断性评估,同时需要做好急救准备。

无创激发试验推荐级别,见表 6[95 ~ 97,99 ~ 101]。

5. 炎症相关检查:炎症是 VSA 重要的病理生理机制,系统性炎症、心脏炎症与 VSA 密切相关。炎症相关检查不仅有助于临床确诊 VSA,还有助于评估 VSA 的危险程度和预后。推荐所有怀疑 VSA 的患者常规进行炎症检查,主要包括炎症细胞、炎症(细胞)因子检测和影像学评估。

(1)炎症细胞:炎症细胞有助于VSA的临床确

诊,总体白细胞[43]、嗜酸性粒细胞[102]、CD8 阳性 T 淋巴细胞[102]、中性粒细胞[103]、单核细胞[103]升高与 VSA 密切相关。此外,白细胞 ROCK 活性不仅可独立预测 VSA[104],还可评估疾病的严重程度和治疗效果[105]。推荐怀疑 VSA 的患者常规检测上述炎症细胞指标。

(2)炎症(细胞)因子:炎症因子水平对于 VSA 具有重要诊断价值。研究表明 C 反应蛋白、IL-6 与 VSA 的诊断独立相关[106,107]。近期研究表明 VSA 患者的炎症因子水平明显高于健康对照和急性心肌梗死患者,主要包括细胞因子 sST2、IL-6、IL-12p70、IL-15、IL-13、IL-10,趋化因子 PD-L1、MIP-1α、MIP-1 和缩血管因子 HA、ET-1。重要的是,炎症因子 IL-4、干扰素-α、IL-1α、IL-2 和 MCP-1 具有区分 VSA 和心肌梗死的作用,有较高的灵敏性和特异性[43]。因此,推荐对怀疑 VSA 的患者常规检测上述炎症因子。炎症因子水平升高结合临床表现更加支持心肌炎的诊断,以及使用激素等抗炎治疗。

(3)心肌活检:通过心内膜心肌活检进行病理学分析是诊断心肌炎症的金标准。目前的研究以及美国心脏协会(American Heart Association,AHA)和欧洲心脏学会(European Society of Cardiology,ESC)相关共识推荐对心肌炎患者进行心肌活检,明确病理诊断[108]。有病例报道表明冠状动脉内药物激发试验确诊 VSA 的患者心肌活检提示炎症浸润,诊断为心肌炎[39,40]。因此,对于 VSA 患者推荐积极行心肌活检,以明确炎症状态并指导临床治疗(Ⅱa,C)。

(4)影像学评估心脏炎症:心脏局部炎症,特别是心肌和冠状动脉周围炎症与 VSA 之间密切相关。近期研究表明 18F-FDG 正电子发射型计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography,PET/CT)可以很好地表征心脏炎症,VSA 患者心肌[43]、冠状动脉[43,109]及周围脂肪组织炎症[109,110]明显增强。除了 18F-FDG,采用镓-68 标记 M1 巨噬细胞进行 PET/CT 成像是一种新型针对炎症部位的成像方式[111],该方法优于 18F-FDG PET-CT[112]。此外,采用类放射性示踪剂(18F-fluciclatide 和 11C-PK11195)进行 PET/CT 成像在检测冠状动脉壁炎症方面具有良好的应用价值[113,114]。随着技术的进步,PET-MRI 逐渐应用于临床,它比 PET/CT 能更准确地评估炎症病变的范围和精确定位[115]。因此,对怀疑 VSA 的患者推荐行 PET-CT 或 PET-MRI 检查。

炎症相关检查推荐级别,见表 7[43,102-104]。

表 6 无创激发试验推荐级别

检查方法	建议	推荐类别	证据级别
过度通气联合运动负荷试验或冷加压试验	对于怀疑 VSA 但未确诊的患者,推荐非创伤性激发试验,尤其是对于无法耐受有创激发试验的患者[95~97,99]	Ⅱa	B
	不建议为急性冠脉综合征、严重的多支冠状动脉疾病,包括左主干狭窄,严重的心功能不全的患者进行无创激发试验;严重的心功能不全如果症状提示痉挛,可考虑为Ⅱb 类	Ⅲ	C
静脉麦角新碱诱发试验	对于无条件进行冠状动脉激发试验的患者,考虑使用该方法进行诊断性评估[100,101]	Ⅱb	B

表 7 炎症相关检查推荐级别

检查方法	建议	推荐类别	证据级别
炎症细胞检测	对于怀疑 VSA 的患者推荐常规检测炎症细胞,包括白细胞及其 ROCK 活性[43,104]、嗜酸性粒细胞[102]、CD8 阳性 T 淋巴细胞[102]、中性粒细胞[103]、单核细胞[103]	Ⅱa	B
炎症因子检测	对于怀疑 VSA 患者推荐行炎症因子检测,包括 C 反应蛋白、sST2、IL-6、IL-12p70、IL-15、IL-13、IL-10、PD-L1、MIP-1α、MIP-1β、组胺、内皮素-1、IL-4、干扰素-α、IL-1α、IL-2 和 MCP-1,尤其是在无法开展冠状动脉激发试验的医疗机构中[43,106,107]	Ⅱa	B
心肌活检	对于 VSA 患者推荐积极进行心肌活检,以明确炎症状态并指导临床治疗[115]	Ⅱa	C
PET-CT 或 PET-MRI	对于怀疑 VSA 的患者推荐行 PET-CT 或 PET-MRI 检查,以表征 VSA 患者心肌[43,111]、冠状动脉[43,109,113,114]及周围脂肪组织炎症[110,116]	Ⅱa	B

注:ROCK 为 Rho 相关激酶,sST2 为可溶性致癌抑制因子 2,IL 为白细胞介素,PD-L1 为程序性细胞死亡-配体 1,MIP 为巨噬细胞炎性蛋白,MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1

6. 腔内影像学检查：研究表明腔内影像学技术，如血管内超声和光学相干断层成像（optical coherence tomography，OCT），可以观察冠状动脉壁，并根据其形态特征明确 VSA 的病因和病理生理，具有一定的诊断价值。

（1）血管内超声：血管内超声显示痉挛的冠状动脉无明显狭窄，但存在轻度动脉粥样硬化[117,118]。与周围血管相比，痉挛血管通常表现为管径减小。冠状动脉痉挛有 2 种形态：局灶性和弥漫性。前者的内膜-中膜复合体明显较后者厚，提示相对严重的动脉粥样硬化，可诱发局灶性冠状动脉痉挛[119,120]。虽然局灶性冠状动脉痉挛在斑块面积、斑块角度等指标方面与无痉挛的患者无明显差异，但局灶性痉挛患者的钙化病变较少[119,121]。

（2）OCT：OCT 可区分冠状动脉 3 层管壁组织，并可识别激发试验前后各动脉壁层的变化。在无明显冠状动脉狭窄的 VSA 患者中通过 OCT 探查痉挛部位，发现超过一半的患者有器质性病变，且形态各异，包括层状斑块[122~124]、内膜撕裂[125]、血栓[126,127]、冠状动脉夹层[128,129]、巨噬细胞积聚[130]和血管滋养管/斑块内新生血管[131]。因此，OCT 检查怀疑血管内膜和中膜器质性病变时，应考虑 VSA 可能。

总之，对于 VSA 患者可以考虑使用血管内超声和 OCT 来观察痉挛部位是否存在动脉粥样硬化病变，明确其组织学特征，以及探索其可能的发病机制。

五、VSA 的诊断和鉴别诊断

（一）VSA 的诊断标准

1. 具有典型临床表现（见“VSA 的临床评估”部分一、1）。

2. 且至少满足以下特征之一：①发作期间出现短暂性缺血心电图改变［见“VSA 的临床评估”部分二、1（4）］。②冠状动脉造影可见自发痉挛或冠状动脉药物激发试验阳性［见“VSA 的临床评估”部分二、3（4）］。③无创激发试验阳性［见“VSA 的临床评估”部分二、4（1）和（2）］。

若仅满足典型临床表现，则 VSA 诊断可疑，无论是确诊还是可疑，都可以临床诊断为 VSA。

（二）新诊断模式探讨

由于 VSA 临床表现具有高度的异质性，且难以获得发作时刻的心电图，冠状动脉痉挛激发试验尚未普及，部分患者激发试验达不到诊断阈值，因此不论是确诊还是临床诊断 VSA 相对困难。由于识别延迟以及当前诊断方法的局限性，VSA 经常被漏诊或误诊。如前所述，炎症尤其是心脏炎症在 VSA 发生中发挥了极其重要的病理生理作用。因此炎症表征阳性以及心肌活检将有助于 VSA 的确诊和临床诊断。VSA 诊断流程，见图 2。

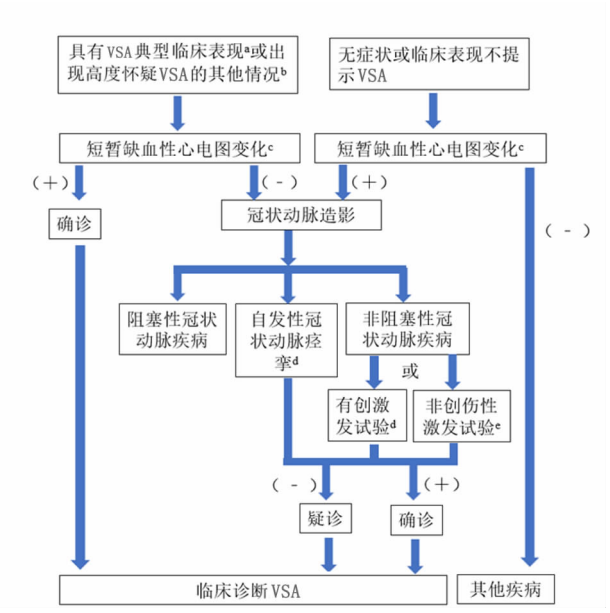


图 2　VSA 诊疗流程图（a VSA 的临床表现是自行发作期间的硝酸盐治疗有效的心绞痛，且至少存在以下情况中的 1 项：①静息型心绞痛，尤其在夜间和凌晨发作的类型；②心绞痛症状可能表现出昼夜节律，可出现早晨活动耐力下降，轻微劳力即可诱发或加重，但午后即使剧烈体力活动也不会诱发；③可由过度换气引起，但通常不由劳力和情绪所诱发；④钙离子通道阻滞剂治疗改善症状有效，而 β 受体阻滞剂治疗无效，甚至加重。b 高度怀疑 VSA 的其他情况：①急性冠脉综合征，但并无罪犯血管；②原因不明的心搏骤停；③原因不明的晕厥伴胸痛；④经皮冠状动脉介入治疗后仍反复发作的静息性心绞痛。c 发病时 12 导联心电图或 Holter 记录的缺血性改变，即至少在相邻的 2 个导联出现以下任意改变：ST 段抬高≥0.1 mV；ST 段压低≥0.1 mV；新的负向 U 波。d 自发性冠状动脉痉挛或激发试验阳性必须包含以下所有反应：①再次出现胸痛，②缺血性心电图改变，③血管造影术中出现的完全或次完全冠状动脉闭塞（>90% 狭窄）。如果部分满足，则被认为是可疑阳性。e 非创伤性激发试验包括冷加压试验、过度换气试验等，试验中出现典型胸痛、心电图 ST 段移位≥0.1 mV 或超声心动图显示新出现的室壁运动异常，均可判定为阳性。）

（三）鉴别诊断

VSA 的鉴别诊断中必须考虑许多其他疾病。鉴别诊断需考虑胸痛的症状、心电图改变及其类型。

1. 阻塞性冠状动脉疾病引起的心肌缺血：冠状动脉阻塞性疾病主要包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬

高型心肌梗死和缺血性心肌病。冠状动脉阻塞性疾病可以导致心肌缺血而引起胸痛,胸痛往往由劳力所诱发,休息可以缓解,没有明显的周期性和节律性。若胸痛频率、程度和时间较平常严重,则高度警惕急性冠脉综合征,结合症状、心电图和 cTn 变化可以明确急性冠脉综合征的类型,若出现 ST 段抬高伴 cTn 升高则考虑急性 ST 段抬高型心肌梗死,这种情况通常须行急诊造影 + 必要时经皮冠状动脉介入治疗。其他类型的急性冠脉综合征需根据危险程度尽快行冠状动脉造影明确诊断和疾病严重程度,必要时给予支架置入治疗。

2. 自发性冠状动脉夹层:自发性冠状动脉夹层是非创伤性、非医源性的冠状动脉管壁分离,是急性心肌梗死的少见原因。对于年轻、无冠心病相关危险因素的患者出现急性心肌梗死或心搏骤停,都要考虑自发性冠状动脉夹层,尤其是女性。冠状动脉造影可见冠状动脉夹层影像。

3. 冠状动脉结构异常:冠状动脉循环的先天异常可导致动脉受压和心肌缺血,这取决于异常冠状动脉在大血管之间的走行、心肌内冠状动脉节段或以锐角发出的冠状动脉。临床表现包括心绞痛、晕厥、心搏骤停和心源性猝死。

4. 应激性心肌病:多由精神心理应激、躯体应激诱发,临床表现为一过性左心室功能障碍而无明显的冠状动脉疾病。最常见的初始症状是急性胸骨后胸痛,部分患者表现为呼吸困难或晕厥。

5. 微血管性心绞痛:微血管性心绞痛是由冠状动脉微血管功能障碍引起的心肌缺血。微血管性心绞痛的特征与 VSA 相似,两者在静息或活动后均可发作。微血管性心绞痛一般由活动引发,而 VSA 在活动后发作的可能性更低。与 VSA 相比,微血管性心绞痛伴随的 ST 段改变更轻微[132]。

六、VSA 的治疗

VSA 治疗的主要原则是缓解症状,预防和治疗并发症,减少其发作频率和严重程度,最重要的是改善患者的预后。主要包括急性期治疗和稳定期治疗。

(一)急性期治疗

急性期治疗主要原则是缓解患者的症状,同时处理冠状动脉痉挛所致的并发症,主要包括硝酸酯类药物、钙离子拮抗剂、免疫调节和抗炎治疗,以及冠状动脉造影联合经皮冠状动脉介入治疗。

1. 硝酸酯类:所有 VSA 患者急性期均应使用硝酸酯类药物缓解症状。大量研究证实硝酸酯类具有强大的血管舒张作用,且在降低心绞痛频率方面有效[133~139],是治疗 VSA 一线药物[18,133,135~139]。首选舌下含服硝酸甘油0.5 mg,若在 5 min 左右仍未能显著好转可以追加剂量,若连续使用 2 次仍不能缓解,应尽快静脉滴注硝酸甘油[0.1 ~ 1μg/(kg · min)]或尼可地尔(2 ~ 6 mg/h);导管室内发生的冠状动脉痉挛可直接在冠状动脉内注射硝酸甘油 200 μg 或尼可地尔 3.6 mg,部分患者需要反复多次注射硝酸甘油方能缓解。

2. 钙通道阻滞剂:钙通道阻滞剂可以抑制冠状动脉收缩而促进其舒张,从而缓解 VSA 症状,不论是二氢吡啶还是非二氢吡啶类钙通道阻滞剂对于 VSA 均有效,是治疗的首选药物[140~142]。最常用的药物为地尔硫卓,急性期给予静脉泵注[240 ~ 360 mg/d,泵速 1 ~ 5 μg/(kg · min)],难治性 VSA 患者可增加至每日960 mg[143],后续可以逐渐过渡到口服,使用地尔硫卓缓释胶囊 90 mg 甚至 180 mg,每日 1 ~ 2 次。短效二氢吡啶类亦可用于 VSA 急性期治疗,主要用于伴有特殊情况的 VSA 治疗。对于难治性 VSA 可采用二氢吡啶类和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂联合缓解症状[20]。当钙通道阻滞剂在其最高耐受剂量下效果不佳或由于发生副作用而不能增加剂量时,可联合使用硝酸酯类药物以达到最佳治疗效果[144]。

3. 免疫调节和抗炎治疗:免疫调节和抗炎治疗对于缓解冠状动脉痉挛有效,尤其是对于合并炎症状态的患者,包括 Kounis 综合征、心肌炎和冠状动脉周围炎症。这类炎症所致的冠状动脉痉挛往往表现为难治性和复发性,对于钙通道阻滞剂和硝酸酯类反应不佳,常因持续性痉挛而导致恶性心律失常、心搏骤停和猝死。在这种紧急情况下,联合使用糖皮质激素往往有效,可静脉注射地塞米松 10 ~ 20 mg,在此基础上使用甲基强的松龙和免疫球蛋白[43,44]。对于急性期生命体征平稳的 VSA 患者,激素联合免疫球蛋白可以明显缓解冠状动脉痉挛的发作频率,提高治疗效果[38,45~48]。因此,对于已经明确合并炎症状态或提示炎症的患者,都应当尽早使用糖皮质激素和免疫球蛋白。每天甲基强的松龙 80 ~ 200 mg(或 3 ~ 5 mg/kg)静脉滴注,连续 3 ~ 5 d 后依病情(通常在左心室射血分数 > 40% 时开始)逐步减量。丙种球蛋白每天 10 g 静脉注射,使用 3 ~ 5 d[145]。对于暴发性心肌炎合并冠状动脉痉挛性心绞痛患者,参考《中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南》治疗[146],使用血管扩张药物要慎重,

以免加重休克[108,147]。

4. 并发症的处理:VSA 患者常发生急性心肌梗死、致命性心律失常和急性心力衰竭等致命性的并发症。当出现这些致命性并发症时,需要采取一切抢救措施予以救助。若伴随血流动力学不稳定,应当尽快采用生命支持措施,包括主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合、呼吸机辅助呼吸、临时起搏器置入等。基层医院如果不具备上述条件应当尽快使用血管活性药物维持患者生命体征平稳,转送上级医院治疗。

(1)VSA 并发急性心肌梗死:在充分监测和生命支持的情况下,应当充分使用硝酸酯类或钙通道阻滞剂静脉泵注(用法同前)以缓解冠状动脉痉挛。同时应尽早启动抗血小板治疗,包括阿司匹林 300 mg和氯吡格雷 300 ~ 600 mg 负荷剂量或替格瑞洛 180 mg 负荷剂量。他汀类药物虽然在改善 VSA 预后方面存在争议,但它可以改善急性心肌梗死患者预后,推荐急性期给予常规剂量口服[148]。在药物治疗基础上应尽早行冠状动脉造影明确冠状动脉内病变,必要时可在冠状动脉内注射硝酸甘油 200 μg或尼可地尔3.6 mg缓解痉挛。如果存在持续性或复发性冠状动脉痉挛,应考虑心肌炎诱发痉挛,紧急情况可静脉推注地塞米松 10 mg,随后使用甲基强的松龙200 mg/d(或 3 ~ 8 mg/kg)静脉滴注,加用免疫球蛋白 10 g/d 静脉滴注,持续数天,可显著提高治疗效果。若合并冠状动脉内血栓形成或阻塞性冠状动脉病变,则需要行血栓抽吸术和经皮冠状动脉介入治疗[149]。

(2)VSA 并发致命性心律失常:VSA 合并室性心律失常,包括室性心动过速、心室颤动等,需立即给予电除颤治疗;若出现心动过缓、窦性停搏或完全性房室传导阻滞则需立即置入临时起搏器保护。致命性心律失常往往是由于心肌缺血,而冠状动脉痉挛是导致这些致命性心律失常的根本原因,急性期需要静脉使用硝酸酯类或钙通道阻滞剂扩张冠状动脉以恢复血供,后期逐渐过渡到口服(用法同前)。如果在规范药物治疗下仍反复发作,可在进行充分评估的基础上考虑植入型心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)[150]。

(3)VSA 诱发急性心力衰竭:VSA 合并急性心力衰竭应当立即让患者处于半卧位或端坐位,给予高流量鼻管给氧或无创呼吸机持续加压或双水平气道正压给氧,吗啡 3 ~ 5 mg 静脉注射使患者镇静,呋塞米 20 ~ 40 mg 于 2 min 内静脉注射,同时应给予硝酸甘油静脉泵注缓解冠状动脉痉挛,减轻心脏后负荷。患者稳定后应尽快明确合并心肌炎的情况,以及缺血加重所致的心功能损害。对于后者需特别注意应当使用钙通道阻滞剂,而避免使用 β 受体阻滞剂[68,69]。

(二)长期预防治疗

对于诊断明确的 VSA,应坚持长期预防治疗,目的是防止复发,减少 VSA 或无症状性心肌缺血的发作,避免或降低冠状动脉痉挛诱发的致命性心血管事件。

1. 避免诱发因素:VSA 常由一些外界因素所诱发,因此我们推荐所有 VSA 患者应避免诱发因素,主要包括吸烟、饮酒、寒冷刺激、过度通气、剧烈运动、过敏原、精神压力以及药物使用如可卡因、拟交感神经药(肾上腺素、去甲肾上腺素)、β 受体阻滞剂、拟副交感神经药和麦角生物碱(麦角新碱、麦角胺等)[6]。对于 Kounis 综合征患者,除避免上述诱因外,尤其注意预防呼吸道感染、烟雾刺激和过敏原。同时积极纠正动脉粥样硬化性心血管疾病主要危险因素[21]。

2. 钙通道阻滞剂:钙通道阻滞剂抑制 Ca^{2+} 进入血管平滑肌细胞,对于预防冠状动脉痉挛非常有效,是 VSA 患者无心肌梗死生存的独立预测因素[151],为 VSA 的一线治疗药物[135,136,140 ~ 142],推荐所有稳定期 VSA 患者使用钙通道阻滞剂预防发作。地尔硫卓是最常用的药物,适用于心率偏快且心功能良好的患者。常用剂量为 30 ~ 60 mg/次,每日 3 ~ 4 次,其缓释或控释制剂 90 mg/次,每日 1 ~ 2 次,清晨发作者,可以睡前口服长效制剂。硝苯地平主要适用于心动过缓和合并高血压的冠状动脉痉挛患者。常用剂量缓释制剂 20 mg/次,每日 2 次;控释制剂 30 mg/次,每日 1 ~ 2 次。贝尼地平具有对 L、T 和 N 通道的三通道阻滞作用,起效平缓,不激活交感神经,对心率无明显影响,水肿发生率相对较低,适用于各类 VSA 患者。剂量 4 ~ 8 mg/次,每日 1 ~ 2 次。然而,近期一项随机对照临床试验显示,地尔硫卓对冠状动脉血管功能障碍和患者生活质量的改善并不明显[152],提示需要探索新的治疗模式以改善 VSA 预后。

3. 长效硝酸酯类药物:硝酸酯类具有强大的血管舒张作用,但其预防冠状动脉痉挛复发的疗效不如钙通道阻滞剂[153],如果使用钙通道阻滞剂后症状改善不满意,可以使用长效硝酸酯类药物预防发作[153,154],如单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg,每日 1 ~

2 次,可逐渐上调至 120 mg,每日 1 次;或类硝酸酯类药物尼可地尔 5 ~ 10 mg 口服,每日 3 次。硝酸酯类药物治疗也存在一些问题,如 Bugiardini 等[155]发现硝酸异山梨酯可能进一步降低冠状动脉血流对起搏的反应,从而增加心肌需氧和供氧之间的不平衡。此外,硝酸酯类药物不能改善 VSA 患者的长期预后[3],长期服用硝酸酯类可能导致耐药性,诱发内皮功能障碍[156],并且增加心血管事件风险[8],甚至可能导致低血压和休克。

尽管钙通道阻滞剂和硝酸酯类药物显著改善 VSA 患者症状,但这两者均不能减少 VSA 患者心血管事件的风险[3,7,8]。因此,需要探索新的治疗模式以改善 VSA 预后。

4. 抗血小板药物:阿司匹林通过抑制环氧合酶抑制血栓素 A2 的产生,从而减少血栓形成。在一项对因冠状动脉痉挛而发展为急性冠脉综合征的患者的回顾性研究中,阿司匹林治疗组的急性心肌梗死和复发性胸痛的发生率明显低于非治疗组[157]。此外,冠状动脉 OCT 显示,在近 25% 的冠状动脉痉挛诱发部位存在血栓相关的冠状动脉斑块侵蚀[158]。也有研究显示,冠状动脉痉挛可能导致冠状动脉斑块侵蚀和随后的血栓形成,从而导致急性冠脉综合征[159]。因此,推荐抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)用于合并动脉粥样硬化的血管痉挛性患者,尤其是冠状动脉痉挛引起的不稳定型心绞痛患者或有急性冠脉综合征病史的患者[157 ~ 159]。

研究表明大剂量阿司匹林(4.0 g/d)显著增加 VSA 患者心绞痛发作[160]。几项临床研究探索了低剂量阿司匹林对无明显冠状动脉狭窄 VSA 患者的影响,结果表明阿司匹林治疗不能降低主要不良心血管事件发生率[161]。一项系统综述和荟萃分析包括 4 项倾向匹配研究、1 项回顾性研究和 1 项前瞻性多中心研究,共纳入 3 661 例未合并冠状动脉狭窄的 VSA 患者,经过 1 ~ 5 年的观察,结果表明阿司匹林与主要不良心血管事件、心肌梗死或心脏死亡之间没有相关性[162]。一项前瞻性多中心队列研究(VA-Korea 注册表)纳入了 1 838 例 VSA 患者,结果显示双联抗血小板治疗(阿司匹林 + 氯吡格雷)与 VSA 患者 3 年内不良主要结局相关,尤其是在急性冠脉综合征方面[163]。因此,不推荐抗血小板治疗用于无明显冠状动脉狭窄的 VSA 治疗,尤其要尽量避免双联抗血小板治疗[160 ~ 166]。

5. 他汀类药物:他汀类药物有利于内皮稳态,并稳定动脉粥样硬化斑块,可用于冠心病的一级和二级预防[167],但是他汀类药物对 VSA 的治疗及预后的影响仍存在争议。一项随机对照临床试验表明,对于无明显冠状动脉狭窄的 VSA 患者,在常规钙通道阻滞剂治疗基础上加用氟伐他汀可抑制乙酰胆碱诱导的冠状动脉痉挛[168],亦有研究表明他汀治疗与较低的心血管事件发生率相关,并可能改善合并冠状动脉狭窄的 VSA 患者的预后[169]。但是近期的几项大规模临床研究表明他汀并不能显著改善 VSA 的症状[170]以及主要不良心血管事件的发生率[171]。因此,可以考虑将他汀类药物用于 VSA 合并动脉粥样硬化或血脂异常的患者的治疗[167 ~ 174]。

6. 抗炎和免疫调节治疗:抗炎和免疫调节可有效治疗 Kounis 综合征[35,43 ~ 46,48]和心肌炎[38,43,175 ~ 179]引起的冠状动脉痉挛,而糖皮质激素或免疫调节治疗减少或撤药后,经常会出现症状复发和心肌梗死[179,180]。除了这些严重的情况外,VSA 还表现出冠状动脉周围的慢性低度炎症反应,这实际上也是心肌炎的一部分。因此,针对免疫炎症反应的药物可以预防 VSA 发作并且有助于改善其预后,可以使用。目前临床可用的药物主要是糖皮质激素,可以口服强的松 20 ~ 40 mg/d,维持 1 ~ 3 个月[146]。随访期间根据患者症状、心功能、高敏 cTnI 水平、炎症因子水平、心脏磁共振显像(CMRI)或心肌活检显示的心肌炎症和水肿程度、对药物的耐受程度考虑停药和调整治疗。

免疫调节和抗炎治疗的挑战依然存在:①抗炎药物的安全性和效果尚需进一步的动物实验和临床试验验证。②针对慢性炎症引起的冠状动脉痉挛,需要长期抗炎治疗,然而长期应用糖皮质激素会导致诸多副作用,需要开发更多安全有效且副作用较小的其他药物来进行长期的抗炎治疗。③参与 VSA 发病机制的关键炎症细胞和因子尚未阐明,需针对关键的发病机制开发更有效的药物。

7. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂:肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)的激活通过诱导炎症、血管平滑肌细胞反应性、内皮功能障碍和氧化应激等触发 VSA[181],研究表明 AT1 受体阻断剂(ARB)不仅显著抑制 VSA 发作[182],还能改善硝酸酯类耐受性[183]。近期一项大型回顾性注册研究显示,RAS 抑制剂降低复发性 VSA、总死亡和主要不良心血管事件发生风险[184]。推荐在无 RAS 抑制剂禁忌证的 VSA 患者中应常规使用 ACEI 和 ARB 类药物[182 ~ 184],使用期间需密切监测血压、血钾和肾功能。

8. ROCK 抑制剂：ROCK 抑制剂法舒地尔是一种选择性 ROCK 抑制剂，它可抑制乙酰胆碱引起的血管痉挛[185]。越来越多的证据表明法舒地尔在动物模型中可以预防血管痉挛[28]。随后的研究表明该药物显著减少乙酰胆碱诱导的 VSA，并可预防患者出现胸痛和缺血性心电图改变[26]。大量病例报告证明冠状动脉内法舒地尔对难治性冠状动脉痉挛患者有效，遗憾的是并没有随机对照临床试验或观察性研究证实法舒地尔优于传统的血管扩张剂，如硝酸盐和尼可地尔[186～192]。因此，对于难治性 VSA 患者应考虑冠状动脉内给予法舒地尔缓解症状。

9. 中医药治疗：已有的研究表明中药通心络可有效缓解 VSA 症状并有抗炎作用，可作为常规治疗的补充[193]。

10. 非药物治疗：

（1）冠状动脉介入治疗：斑块与冠状动脉痉挛密切相关，前降支狭窄 35% 是其发病的独立危险因素[21]。对于局部冠状动脉固定狭窄所诱发的冠状动脉痉挛，可考虑使用经皮冠状动脉介入治疗[140]。对于强化药物治疗无效而且频繁发作的患者，冠状动脉介入治疗可以作为一种选择[194]。对于多血管痉挛，血运重建的作用尚不明确，不建议进行冠状动脉介入治疗[195]。

（2）ICD：对于因冠状动脉痉挛诱发的持续性室性心动过速、心室颤动或心搏骤停患者，若对药物治疗无效，应考虑置入 ICD，即使药物治疗有效，也将其划分为Ⅱb 类[150,196]。对于有动脉粥样硬化性心血管疾病病史的患者，也可以考虑在急性发作期使用可穿戴式心律转复除颤器[197]。

VSA 治疗措施及相关建议，见表 8。

表 8　血管痉挛性心绞痛治疗措施及相关建议

治疗措施	建议	推荐类别	证据级别
避免诱发因素	VSA 患者均应避免诱发因素，主要包括吸烟、饮酒、寒冷刺激、过敏原、精神压力、药物使用如可卡因、拟交感神经药（肾上腺素、去甲肾上腺素）、β 受体阻滞剂、拟副交感神经药和麦角生物碱（麦角新碱、麦角胺等）；积极纠正动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素[6,21]	Ⅰ	C
钙通道阻滞剂	推荐钙通道阻滞剂用于 VSA 急性期和稳定期的治疗[135,136,140～142,151]	Ⅰ	B
硝酸酯类	VSA 患者急性期舌下含服或静脉注射硝酸甘油缓解症状[133,135～139]	Ⅰ	B
	如果使用钙通道阻滞剂后症状改善不满意，可以使用长效硝酸酯类药物预防发作[153,154]	Ⅱa	B
抗血小板药物	不推荐无合并明显冠状动脉狭窄的 VSA 患者使用抗血小板药物[160～166]	Ⅲ	A
	推荐抗血小板药物用于合并动脉粥样硬化的血管痉挛性患者，尤其是冠状动脉痉挛引起的急性冠脉综合征或既往有急性冠脉综合征病史的患者[157～159]	Ⅱa	B
他汀类药物	可以考虑将他汀类药物用于 VSA 合并动脉粥样硬化或血脂异常的患者的治疗，尤其是由于痉挛导致急性冠脉综合征的情况[148,167～174]	Ⅱb	B
免疫调节和抗炎治疗	推荐已经明确合并炎症状态或提示炎症的 VSA 患者，发生急性心血管事件时，尽早使用糖皮质激素和/或免疫球蛋白治疗[38,43～48]	Ⅱa	C
	复发性和难治性 VSA 患者可以考虑使用糖皮质激素预防其发作[179,180]	Ⅱb	C
RAS 抑制剂	推荐无 RAS 抑制剂禁忌证的患者常规使用 ACEI 和 ARB 类药物[182～184]	Ⅰ	B
ROCK 抑制剂	难治性 VSA 患者应考虑冠状动脉内给予法舒地尔缓解症状[186～192]	Ⅱb	C
经皮冠状动脉介入治疗	局部冠状动脉固定狭窄所诱发的冠状动脉痉挛的患者可考虑使用经皮冠状动脉介入治疗[140,194]。对于多血管痉挛，血运重建的作用尚不明确，不建议进行冠状动脉介入治疗[195]	Ⅱa	B
ICD	对于因冠状动脉痉挛诱发的持续性室性心动过速、心室颤动或心搏骤停患者，若对药物治疗无效，应考虑植入 ICD[150]	Ⅱa	B
	若对药物治疗有效，可以考虑植入 ICD[150]	Ⅱb	B

注：ICD 为植入型心脏复律除颤器，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

七、挑战和未来方向

近年来,VSA 的病理生理学机制探索取得了迅速的进展,特别是炎症在 VSA 发病机制中的作用引起了部分学者的关注。然而,仍有许多关键科学问题亟待解决:①对 VSA 患者积极开展心肌活检或心脏 F-18-fluciclatide PET 等检查以确定心肌炎诊断,明确心肌炎症与 VSA 的关系;②VSA 的临床治疗问题尚未解决,如难治性和复发性心绞痛的治疗仍是临床治疗的难点问题,应该考虑免疫调节或抗炎治疗;③目前针对 VSA 的治疗方法仅能缓解症状,应该针对不同治疗尤其是针对炎症治疗进行随访研究;④VSA 的诊断方法还有待改进,目前激发试验的诊断标准较严苛,是否需要研究加以改进? 无创性诊断方法较简单方便,但需要更多临床证据。

未来,探讨炎症在 VSA 中的病理生理作用具有重要意义,包括:①进一步研究 VSA 患者循环和心肌中免疫炎症细胞和因子的整体变化,积极开展抗炎和免疫调节治疗研究;②确定介导 VSA 的关键分子机制;③从现有药物(老药)中筛选可有效治疗 VSA 的药,同时在动物实验和临床试验中进行验证;④进一步研究导致冠状动脉痉挛的病因,特别是确定可能与冠状动脉痉挛发生相关的特定病毒和炎症类型。

本文全面总结了 VSA 的历史和研究进展,特别是它与心肌炎症的关系。VSA 是心绞痛的一种特殊形式,与典型心绞痛在病因学、病理生理学、临床表现和治疗方面有很大的不同。基于大量病例和临床研究,提示免疫炎症反应对于 VSA 的发生和发展至关重要。因此,抗炎治疗和免疫调节策略可能成为 VSA 治疗的常规方法,特别是对于反复发作的 VSA。在未来,全面了解免疫炎症细胞和因子的整体变化,进而确定 VSA 发病机制中的关键分子和细胞类型,对于该病的诊断和治疗将具有重要意义。此外,干预免疫炎症反应的药物可能具有良好的转化应用前景。

指导专家 葛均波(复旦大学附属中山医院),陈义汉(同济大学东方医院),马长生(首都医科大学安贞医院)

撰写专家 何祚雯(华中科技大学同济医学院附属同济医院),方唯一(上海市胸科医院),高炜(北京大学医学部第三医院),杨跃进(中国医学科学院和中国协和医科大学阜外医院),于波(哈尔滨医科大学附属第二医院),黄东(复旦大学附属中山医院),蒋建刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院),蒋学俊(武汉大学人民医院),张静(阜外华中心血管病医院),张奇(同济大学东方医院),惠汝太(中国医学科学院和中国协和医科大学阜外医院),袁祖贻(西安交通大学医学院附属第一医院),汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

参与讨论专家 马丽佳(哈尔滨医科大学附属第二医院),卜军(上海交通大学医学院附属仁济医院),田进伟(哈尔滨医科大学附属第二医院),鄢华(亚洲心脏病医院),徐承义(亚洲心脏病医院),何奔(上海市胸科医院),向定成(广州军区广州总医院)、杨清(天津医科大学总医院),李拥军(东南大学附属中大医院),曾和松(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张力(上海交通大学医学院附属新华医院),张松(上海交通大学医学院附属新华医院),沈成兴(上海市第六人民医院),王炎(华中科技大学同济医学院附属同济医院),丁虎(华中科技大学同济医学院附属同济医院),汪璐芸(华中科技大学同济医学院附属同济医院),李新立(南京医科大学附属第一医院),桑海强(郑州大学第一附属医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

1 Cheng CW, Yang NL, Lin KJ, et al. Role of coronary spasm for a positive noninvasive stress test result in angina pectoris patients without hemodynamically significant coronary artery disease[J]. Am J Med Sci, 2008, 335(5): 354-62.

2 Fothergill J. case of Angina Pectoris[J]. Medical Observations and Inquiries, 1776, 5: 233-251.

3 Choi BG, Park SH, Rha SW, et al. Five-year clinical outcomes in patients with significant coronary artery spasm: A propensity score-matched analysis[J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 533-539.

4 Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina[J]. Circulation, 1986, 74(6): 1255-1265.

5 Bory M, Pierron F, Panagides D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients[J]. Eur Heart J, 1996, 17(7): 1015-1021.

6 Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(1): 44-55.

7 Kosugi M, Nakagomi A, Shibui T, et al. Effect of long-term nitrate treatment on cardiac events in patients with vasospastic angina[J]. Circ J, 2011. 75(9): 2196-2205.

8 Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association[J]. Eur Heart J, 2015, 36(4): 228-237.

9 Prinzmetal M, Goldman A, Shubin H, et al. Angina pectoris. II. Observations on the classic form of angina pectoris preliminary report[J]. Am Heart J, 1959, . 57(4): 530-543.

10 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.

11 Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart dis-

ease[J]. Circulation,2018,138(14):1463-1480.
12 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.
13 Ong P,Athanasiadis A,Borgulyaet 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.
14 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.
15 Montone RA,Niccoli G,Lanza GA,et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries:safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests[J]. Eur Heart J,2018,39(2):91-98.
16 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.
17 Sugiishi M,Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm[J]. Circulation,1993,87(1):76-79.
18 JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013)[J]. Circ J,2014,78(11):2779-2801.
19 Hung MY,Hsu KH,Hung MJ,et al. Interactions among gender age hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm[J]. Eur J Clin Invest,2010,40(12):1094-1103.
20 Hung MJ,Hu P,Hung MY. Coronary artery spasm:review and update [J]. Int J Med Sci,2014,11(11):1161-1171.
21 Jo SH,Sim JH,Baek SH. Coronary plaque characteristics and cut-off stenosis for developing spasm in patients with vasospastic angina[J]. Sci Rep,2020,10(1):5707.
22 Saito Y,Saito Y,Kato K,et al. Gender differences in factors associated with vasospastic angina[J]. Int J Cardiol,2022,349:7-11.
23 Shen Q,Rigor RR,Pivetti CD,et al. Myosin light chain kinase in microvascular endothelial barrier function[J]. Cardiovascular Research,2010,87(2):272-280.
24 Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2002,39(3):319-327.
25 Shimokawa H,Seto M,Katsumata N,et al. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm[J]. Cardiovasc Res,1999,43(4):1029-1039.
26 Masumoto A,Mohri M,Shimokawa H,et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina[J]. Circulation,2002,105(13):1545-1547.
27 Hiroki J,Shimokawa H,Higashi M,et al. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells [J]. J Mol Cell Cardiol,2004,37(2):537-546.
28 Kandabashi T,Shimokawa H,Miyata K,et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta[J]. Circulation,2000,101(11):1319-1323.
29 Flammer AJ,Anderson T,Celermajer DS,et al. The assessment of endothelial function:from research into clinical practice[J]. Circulation,2012,126(6):753-767.
30 Hadi HA,Carr CS,Suwaidi JAl. Endothelial dysfunction:cardiovascular risk factors therapy and outcome[J]. Vasc Health Risk Manag,2005,1(3):183-198.
31 Egashira K,Inou T,Yamada A,et al. Preserved endothelium-dependent vasodilation at the vasospastic site in patients with variant angina [J]. J Clin Invest,1992,89(3):1047-1052.
32 Miyata K,Shimokawa H,Yamawaki T,et al. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs[J]. Circulation,1999,100(13):1432-1437.
33 Kounis NG,Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm:the concept of allergic angina[J]. Br J Clin Pract,1991,45(2):121-128.
34 Benbarek H,Mouithys-Mickalad A,Deby-Dupont G,et al. High concentrations of histamine stimulate equine polymorphonuclear neutrophils to produce reactive oxygen species[J]. Inflamm Res,1999,48(11):594-601.
35 Kounis NG. Kounis syndrome:an update on epidemiology pathogenesis diagnosis and therapeutic management[J]. Clin Chem Lab Med,2016,54(10):1545-1559.
36 Helbling A,Hurni T,Mueller UR,et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms:a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern[J]. Clin Exp Allergy,2004,34(2):285-290.
37 Lewis JR,Kisilevsky R,Armstrong PW. Prinzmetal's angina normal coronary arteries and pericarditis[J]. Can Med Assoc J,1978,119(1):36-39.
38 Ko H,Kim T,Lee HD,et al. Coronary artery spasm due to acute myocarditis in an adolescent:a case report[J]. BMC Pediatr,2022,22(1):304.
39 Hirota Y,Nakamori S,Hiramatsu D,et al. Pathological Q-Waves with coronary artery spasm[J]. JACC case Rep,2021,3(4):555-560.
40 McCully RB,Cooper LT,Schreiter S. Cooper and S schreiter coronary artery spasm in lymphocytic myocarditis:a rare cause of acute myocardial infarction[J]. Heart,2005,91(2):202.
41 Setoguchi M,Okishige K,Sugiyama K,et al. Sudden cardiac death associated with Churg-Strauss syndrome[J]. Circ J,2009,73(12):2355-2359.
42 李爽,张静. 带状疱疹与心绞痛及心肌梗死相关性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(2):206-208.
43 Xu X,Wang JJ,Zhao H,et al. Variant angina is associated with myocarditis[J]. J Inflamm Res,2022,15:4939-4949.
44 Asano T,Kobayashi Y,Ohno M,et al. Multivessel coronary artery spasm refractory to intensive medical treatment[J]. Angiology,2007,

58(5):636-639.

45 Takagi S,Goto Y,Hirose E,et al. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids:coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation[J]? Circ J,2004,68(1):17-22.

46 Numasawa Y,Motoda H,Yamazaki H,et al. Successful treatment using corticosteroids in a patient with refractory vasospastic angina and bronchial asthma[J]. J Cardiol cases,2014,10(4):132-135.

47 Özlek B,Özlek E,Çelik O,et al. Allergic myocardial infarction following recombinant human insulin[J]. Heart Lung,2018,47(4):360-362.

48 Saadatagah S,Hosseini K,Bozorgi A. A young woman with refractory vasospastic angina[J]. JAMA Cardiol,2019,4(9):945-946.

49 Hruban RH,Kasper EK,Gaudin PB,et al. Severe lymphocytic endothelialitis associated with coronary artery spasm in a heart transplant recipient[J]. J Heart Lung Transplant,1992,11(1 Pt 1):42-47.

50 Tsuda E,Yasuda T,Naito H. Vasospastic angina in Kawasaki disease [J]. J Cardiol,2008,51(1):65-69.

51 Shimokawa H,Ito A,Fukumoto Y,et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo[J]. The role of platelet-derived growth factor. J Clin Invest,1996,97(3):769-776.

52 Kozai T,Shimokawa H,Yamawaki T,et al. Platelet activating factor causes hyperconstriction at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo[J]. Coron Artery Dis,1997,8(7):423-432.

53 Yasue H,Touyama M,Shimamoto M,et al. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina[J]. Circulation,1974,50(3):534-539.

54 Grassi G,Mark A,Esler M. The Sympathetic nervous system alterations in human hypertension[J]. Circulation Research,2015,116(6):976-990.

55 Miwa K,Wagatsuma K,Nemoto R,et al. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina:sympathetic augmentation with parasympathetic impairment[J]. Am Heart J,1998,135(5 Pt 1):762-771.

56 Mizuno Y,Harada E,Morita S,et al. East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina:possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome[J]. Circulation,2015,131(19):1665-1673.

57 Kaneda H,Taguchi J,Kuwada Y,et al. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene[J]. Circ J,2006,70(4):409-413.

58 Satake K,Lee JD,Shimizu H,et al. Relation between severity of magnesium deficiency and frequency of anginal attacks in men with variant angina[J]. J Am Coll Cardiol,1996,28(4):897-902.

59 Miyamoto S,Kawano H,Sakamoto T,et al. Increased plasma levels of thioredoxin in patients with coronary spastic angina[J]. Antioxid Redox Signal,2004,6(1):75-80.

60 Agewall S,Beltrame JF,Reynolds HR,et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. European Heart Journal,2017,38(3):143-153.

61 Teragawa H,Fukuda Y,Matsuda K,et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm[J]. Clin Cardiol,2003,26(8):377-383.

62 Miwa K,Nakagawa K,Yoshida N,et al. Lipoprotein(a) is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm[J]. J Am Coll Cardiol,2000,35(5):1200-1205.

63 Sueda S,Kohno H,Fukuda H,et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine[J]. Angiology,2004,55(4):403-411.

64 Rezkalla SH,Kloner RA. Cocaine-induced acute myocardial infarction [J]. Clin Med Res,2007,5(3):172-176.

65 Sovari AA,Cesario D,Kocheril AG,et al. Multiple episodes of ventricular tachycardia induced by silent coronary vasospasm[J]. J Interv Card Electrophysiol,2008,21(3):223-226.

66 Shimizu M,Kawata M,Okada T,et al. Diffuse left ventricular hypokinesis mimicking dilated cardiomyopathy with multi-vessel coronary vasospasm[J]. J Cardiol,2000,35(6):409-415.

67 Suzuki S,Sugiyama S,Usuku H,et al. Heart failure with silent coronary artery spasm exhibiting microscopic focal myocardial necrosis and amyloid-deposition[J]. Intern Med,2004,43(3):199-203.

68 Sueda S,Kohno H,Oshita A,et al. Vasospastic heart failure:multiple spasm may cause transient heart failure[J]? J Cardiol,2009,54(3):452-459.

69 Tamura Y,Sakata K,Kawashiri MA,et al. Multi-vessel coronary vasospasm after beta-blocker administration[J]. Intern Med,2018,57(21):3219-3220.

70 Takagi Y,Yasuda S,Tsunoda R,et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest:multicenter registry study of the Japanese coronary spasm association[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol,2011,4(3):295-302.

71 Yasue H,Kugiyama K. Coronary spasm:clinical features and pathogenesis[J]. Intern Med,1997,36(11):760-765.

72 Kishida H,Tada Y,Fukuma N,et al. Significant characteristics of variant angina patients with associated syncope[J]. Jpn Heart J,1996,37(3):317-326.

73 Bugiardini R,Borghi A,Sassone B,et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in variant angina pectoris[J]. Am J Cardiol,1991,68(17):1581-1586.

74 Beltrame JF,Crea F,Kaski JC,et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina[J]. Eur Heart J,2017,38(33):2565-2568.

75 Nakamura M,Takeshita A,Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction arrhythmias and sudden death in patients with vasospastic angina[J]. Circulation,1987,75(6):1110-1116.

76 Prinzmetal M,Kennamer R,Merliss R,et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris preliminary report[J]. Am J Med,1959,27:375-388.

77 Enseleit F,Duru F. Long-term continuous external electrocardiographic recording:a review[J]. Europace,2006,8(4):255-266.

78 Waters DD,Szlachcic J,Bourassa MG,et al. Exercise testing in patients with variant angina:results,correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance[J]. Circulation,1982,65

(2):265-274.

79 Castello R, Alegria E, Merino A, et al. The value of exercise testing in patients with coronary artery spasm[J]. Am Heart J, 1990, 119(2 Pt 1):259-263.

80 de Servi S, Falcone C, Gavazzi A, et al. The exercise test in variant angina: results in 114 patients[J]. Circulation, 1981, 64(4):684-688.

81 Scardi S, Pivotti F, Pandullo C, et al. Exercise-induced intermittent angina and ST-segment elevation in Prinzmetal's angina[J]. Eur Heart J, 1988, 9(1):102-105.

82 De Servi S, Specchia G, Angoli L. Coronary artery spasm of different degrees as cause of angina at rest with ST segment depression and elevation[J]. Br Heart J, 1979, 42(1):110-112.

83 Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability[J]. Eur Heart J, 2018, 39(35):3322-3330.

84 de Luna AB, Cygankiewicz I, Baranchuk A, et al. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: a consensus paper[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014, 19(5):442-453.

85 Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography[J]. N Engl J Med, 1973, 288(15):745-751.

86 Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 27(1):38-44.

87 Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, et al. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries[J]. Atherosclerosis, 2014, 236(1):207-214.

88 Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, et al. JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction[J]. Circ J, 2023, 87(6):879-936.

89 Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Acetylcholine-provoked coronary spasm at site of significant organic stenosis predicts poor prognosis in patients with coronary vasospastic angina[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(10):1105-1115.

90 Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(4):e000227.

91 Sueda S, Kohno H. Overview of complications during pharmacological spasm provocation tests[J]. J Cardiol, 2016, 68(1):1-6.

92 Wang HT, Liu WH, Chen YL. Transient sick sinus syndrome with complete atrioventricular block associated with ergonovine intake: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44):e8559.

93 Heupler FA Jr, Proudfit WL, Razavi M, et al. Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm[J]. Am J Cardiol, 1978, 41(4):631-640.

94 Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm[J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 12(4):883-888.

95 Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. New non-invasive protocol for detection of coronary spastic angina with significant organic stenosis[J]. Coron Artery Dis, 2001, 12(4):295-303.

96 Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, et al. Usefulness of accelerated exercise following mild hyperventilation for the induction of coronary artery spasm: comparison with an acetylcholine Test[J]. Chest, 2001, 119(1):155-162.

97 Sueda S, Hashimoto H, Ochi N, et al. New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis[J]. Jpn Heart J, 2002, 43(4):307-317.

98 Bruce RA, Hornsten TR. Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease[J]. Prog Cardiovasc Dis, 1969, 11(5):371-390.

99 Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, et al. Hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2001, 14(6):626-633.

100 Song JK, Park SW, Kang DH, et al. Safety and clinical impact of ergonovine stress echocardiography for diagnosis of coronary vasospasm[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(7):1850-1856.

101 Om SY, Yoo SY, Cho GY, et al. Diagnostic and prognostic value of ergonovine echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary vasospasm[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(9):1875-1887.

102 Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2000, 85(6):715-719.

103 Mahemuti A, Abudureheman K, Schiele F, et al. Association between inflammatory markers, hemostatic markers, and traditional risk factors on coronary artery spasm in patients with normal coronary angiography[J]. J Interv Cardiol, 2014, 27(1):29-35.

104 Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, et al. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina[J]. Circ J, 2014, 78(5):1183-1190.

105 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.

106 Li JJ, Zhang YP, Yang P, et al. Increased peripheral circulating inflammatory cells and plasma inflammatory markers in patients with variant angina[J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(5):293-297.

107 Hung MJ, Cherng WJ, Yang NI, et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(11):1484-1490.

108 Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guideline on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in adults[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2024, 52(1):10-33.

109 Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial

and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(4):414-425.

110 Leiherer A,Mundlein A,Drexel H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes[J]. Vascular Pharmacology,2013,58(1~2):3-20.

111 Reubi JC,Sch? r JC,Waser B,et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use[J]. Eur J Nucl Med,2000,27(3):273-282.

112 Tarkin JM,Joshi FR,Evans NR,et al. Detection of atherosclerotic inflammation by (68)Ga-DOTATATE PET compared to [(18)F] FDG PET imaging[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(14):1774-1791.

113 Jenkins WS,Vesey AT,Vickers A,et al. In vivo alpha-V beta-3 integrin expression in human aortic atherosclerosis[J]. Heart,2019,105(24):1868-1875.

114 Tarkin JM,Mason JC,Fayad ZA. Imaging at the inter-face of inflammation and angiogenesis by F-18-fluciclatide PET[J]. Heart,2019,105(24):1845-1847.

115 Glaudemans AW,Quintero AM,Signore A. PET/MRI in infectious and inflammatory diseases:will it be a useful improvement[J]? Eur J Nucl Med Mol Imaging,2012,39(5):745-749.

116 Mazurek T,Zhang L,Zalewski A,et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators[J]. Circulation,2003,108(20):2460-2466.

117 Yamagishi M,Miyatake K,Tamai J,et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments[J]. J Am Coll Cardiol,1994,23(2):352-357.

118 Miyao Y,Kugiyama K,Kawano H,et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina[J]. J Am Coll Cardiol,2000,36(2):432-437.

119 Koyama J,Yamagishi M,Tamai J,et al. Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound[J]. Am Heart J,1995,130(3 Pt 1):440-445.

120 Koizumi T,Yokoyama M,Namikawa S,et al. Location of focal vasospasm provoked by ergonovine maleate within coronary arteries in patients with vasospastic angina pectoris[J]. Am J Cardiol,2006,97(9):1322-1325.

121 Hong MK,Park SW,Lee CW,et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina[J]. Am Heart J,2000,140(3):395-401.

122 Nishi T,Kume T,Yamada R,et al. Layered plaque in organic lesions in patients with coronary artery spasm[J]. J Am Heart Assoc,2022,11(7):e024880.

123 Yamamoto T,Toshimitsu I,Ishida A. Healed plaque erosion as a cause of recurrent vasospastic angina:a case report[J]. Eur Heart J case Rep,2021,5(10):ytab349.

124 Okabe H,Sonoda S,Naka Y,et al. Healed erosion:the role of preinterventional optical coherence tomography in a patient clinically suspected of having unstable angina with coronary spasm[J]. Intern Med,2021,60(14):2241-2244.

125 Angell JA,Merideth RE,Shively JN,et al. Ocular lesions associated with coccidioidomycosis in dogs:35 cases (1980-1985)[J]. J Am Vet Med Assoc,1987,190(10):1319-1322.

126 Park HC,Shin JH,Jeong WK,et al. Comparison of morphologic findings obtained by optical coherence tomography in acute coronary syndrome caused by vasospasm and chronic stable variant angina[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2015,31(2):229-237.

127 Shin ES,Her AY,Ann SH,et al. Thrombus and plaque erosion characterized by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed),2017,70(6):459-466.

128 Kahata M,Otsuka M,Kataoka S,et al. Successful angioplasty with intravascular ultrasound and optical frequency domain imaging guidance for tandem intramural hematoma caused by coronary artery spasm[J]. J Cardiol cases,2017,16(6):199-201.

129 Vizzi V,Johnson TW,Jenkins N,et al. Dynamic separation of coronary artery medial and adventitial layers with vasospasm:new insights using OCT[J]. Int J Cardiol,2013,167(5):2344-2345.

130 Wakabayashi K,Nishikura T,Shinke T,et al. Acute myocardial infarction caused by persistent coronary spasm associated with high-grade macrophage accumulation[J]. BMJ case Rep,2020,13(3):e234502.

131 Tsujita K,Kaikita K,Araki S,et al. In Vivo optical coherence tomography visualization of intraplaque neovascularization at the site of coronary vasospasm:a case report[J]. BMC Cardiovasc Disord,2016,16(1):235.

132 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病诊断及管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2022,50(12):1148-1160.

133 Munzel T,Daiber A,Gori T. Nitrate therapy:new aspects concerning molecular action and tolerance[J]. Circulation,2011,123(19):2132-2144.

134 Lange RL,Reid MS,Tresch DD,et al. Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure[J]. Circulation,1972,46(4):666-678.

135 Ginsburg R,Lamb IH,Schroeder JS,et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm[J]. Am Heart J,1982,103(1):44-49.

136 Hill JA,Feldman RL,Pepine CJ,et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm[J]. Am J Cardiol,1982,49(2):431-438.

137 Kugiyama K,Yasue H,Okumura K,et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina[J]. Circulation,1996,94(3):266-271.

138 Kugiyama K,Ohgushi M,Sugiyama S,et al. Supersensitive dilator response to nitroglycerin but not to atrial natriuretic peptide in spastic coronary arteries in coronary spastic angina[J]. Am J Cardiol,1997,79(5):606-610.

139 Malyshev Y,Neuzil P,Petru J,et al. Nitroglycerin to ameliorate coronary artery spasm during focal pulsed-field ablation for atrial fibrilla-

tion[J]. JACC Clin Electrophysiol,2024,10(5):885-896.

140 Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J,2016,37(3):267-315.

141 Antman E, Muller J, Goldberg S, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients[J]. N Engl J Med, 1980,302(23):1269-1273.

142 Kimura E, Kishida H. Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan[J]. Circulation, 1981, 63(4):844-848.

143 Lanza GA, Maseri A. Coronary Artery Spasm[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med,2000,2(1):83-90.

144 Lanza GA, Shimokawa H. Management of Coronary Artery Spasm [J]. Eur Cardiol,2023,18:e38.

145 Wang D, Li S, Jiang J, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. Sci China Life Sci,2019,62(2):187-202.

146 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. 中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2024,52(1):10-33.

147 中华医学会心血管病学分会精准医学学组,中华心血管病杂志编辑委员会,成人暴发性心肌炎工作组,成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(9):742-752.

148 Stenestrand U, Wallentin L. Swedish register of cardiac intensive care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival[J]. JAMA,2001,285(4):430-436.

149 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.

150 Ogino Y, Ishikawa T, Minamimoto Y, et al. Characteristics and prognosis of patients with vasospastic angina diagnosed by a provocation test with secondary prevention implantable cardioverter defibrillator [J]. Int Heart J,2021,62(2):224-229.

151 Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors[J]. Circulation, 1988,78(1):1-9.

152 Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(8):1473-1484.

153 Ninomiya Y, Hamasaki S, Saihara K, et al. Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries[J]. Heart Vessels,2008,23(2):83-90.

154 Lombardi M, Morales MA, Michelassi C, et al. Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia. A double-blind, placebo-controlled study[J]. Eur Heart J,1993,14(6):845-851.

155 Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A, et al. The paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries[J]. Am J Cardiol,1993,72(3):343-347.

156 Daiber A, Münzel T. Organic nitrate therapy nitrate tolerance and nitrate-induced endothelial dysfunction: emphasis on redox biology and oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(11):899-942.

157 Lee Y, Park HC, Shin J. Clinical efficacy of aspirin with identification of intimal morphology by optical coherence tomography in preventing event recurrence in patients with vasospasm-induced acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2018, 34(11): 1697-1706.

158 Shin ES, Ann SH, Singh GB, et al. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2015,8(9):1059-1067.

159 Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1983,309(4):220-223.

160 Miwa K, Kambara H, Kawai C. Variant angina aggravated by aspirin [J]. Lancet,1979,2(8156-8157):1382.

161 Mori H, Takahashi J, Sato K, et al. The impact of antiplatelet therapy on patients with vasospastic angina: A multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association[J]. Int J Cardiol Heart Vasc,2020,29:100561.

162 Lin Y, Chen Y, Yuan J, et al. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open,2021,11(7):e048719.

163 Cho SS, Jo SH, Han SH, et al. Clopidogrel plus aspirin use is associated with worse long-term outcomes but aspirin use alone is safe in patients with vasospastic angina: results from the VA-Korea registry A prospective multi-center cohort[J]. Sci Rep,2019,9(1):17783.

164 Lim AY, Park TK, Cho SW, et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery stenosis; a propensity score-matched analysis[J]. Int J Cardiol,2016,221:161-166.

165 Kim MC, Ahn Y, Park KH, et al. Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris[J]. Int J Cardiol,2013,167(5):2333-2334.

166 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.

167 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study[J]. JAMA, 1998, 279(20): 1615-1622.

168 Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers[J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(18):1742-1728.

169 Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of statin therapy on clinical outcome in patients with coronary spasm[J]. J Am Heart Assoc, 2016,5(5):e003426.

170 Kim SR, Choi KH, Song YB, et al. Effect of sarpogrelate and high-dose statin on the reduction of coronary spasm in vasospastic angina: A two by two factorial, pilot randomized study[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(10): 899-907.

171 Seo WW, Jo SH, Kim SE, et al. Clinical impact of statin therapy on vasospastic angina: data from a Korea nation-wide cohort study[J]. Heart Vessels, 2020, 35(8): 1051-1059.

172 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. N Engl J Med, 1996, 335(14): 1001-1009.

173 Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, et al. Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786T > C polymorphism[J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(5): 329-336.

174 Mori H, Takahashi J, Sato K, et al. Impact of statins in patients with vasospastic angina: a multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association[J]. J Cardiol, 2022, 80(3): 226-231.

175 Section of Precision Medical of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; Working Group on Adult Myocarditis. Chinese expert consensus statement on clinical diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in adults[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 45(9): 742-752.

176 Tang Y, Yang H, Liu P, et al. Acute myocarditis triggers coronary artery spasm: a rare association[J]. J Emerg Med, 2020, 58(6): 962-966.

177 Forman MB, Oates JA, Robertson D, et al. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm[J]. N Engl J Med, 1985, 313(18): 1138-1141.

178 Kajihara H, Kato Y, Takanashi A, et al. Periarteritis of coronary arteries with severe eosinophilic infiltration. A new pathologic entity (eosinophilic periarteritis)[J]? Pathol Res Pract, 1988, 184(1): 46-52.

179 Takano T, Ozaki K, Tanaka K, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for refractory multivessel vasospastic coronary angina with hypereosinophilia[J]. Intern Med, 2018, 57(21): 3111-3115.

180 Wong CW, Luis S, Zeng I, et al Eosinophilia and coronary artery vasospasm[J]. Heart Lung Circ, 2008, 17(6): 488-496.

181 Lüscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system[J]. Heart, 2000, 84 Suppl 1: i20-2; discussion i50.

182 Sakamoto T, Shintomi Y, Yoshimura M, et al. Successful treatment of refractory angina pectoris due to multivessel coronary spasm with valsartan[J]. Internal Medicine, 2007, 46(17): 1425-1429.

183 Hirai N, Kawano H, Yasue H, et al. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina[J]. Circulation, 2003, 108(12): 1446-1450.

184 Choi BG, Jeon SY, Rha SW, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): e003217.

185 Ohbuchi M, Kimura T, Nishikawa T, et al. Neuroprotective effects of fasudil a rho-kinase inhibitor after spinal cord ischemia and reperfusion in rats[J]. Anesth Analg, 2018, 126(3): 815-823.

186 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.

187 Arakawa K, Himeno H, Gondo T, et al. Refractory vasospasms of the coronary arteries due to multiple factors: an autopsy case[J]. Intern Med, 2014, 53(9): 963-967.

188 Fujita A, Kurazumi H, Suzuki R, et al. Relief of vasospasm with fasudil after off-pump coronary artery bypass grafting: a case study[J]. Surg case Rep, 2018, 4(1): 82.

189 Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, et al. Usefulness of fasudil a rho-kinase inhibitor to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 44(3): 275-277.

190 Takagi T, Okamoto Y, Tomita S, et al. Intraradial administration of fasudil inhibits augmented Rho kinase activity to effectively dilate the spastic radial artery during coronary artery bypass grafting surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(2): e59-e65.

191 Komiyama K, Tejima T, Tanabe Y, et al. The impact of Rho-kinase inhibitor "Fasudil" intracoronary bolus administration to improve refractory coronary vasospasm[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2011, 26(3): 281-285.

192 Ooshiro D, Yamaguchi S, Kakazu M, et al. Effectiveness of continuous low-dose fasudil on refractory coronary vasospasm subsequent to cardiopulmonary arrest[J]. Clin case Rep, 2017, 5(8): 1207-1209.

193 Xie LN, Zeng DY, Zhang HS, et al. Effect of tongxinluo on vasoconstriction induced by the chronic injury of the adventitia in the rat carotid artery[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(2): 300-305.

194 Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment[J]. Am J Cardiol, 1999, 84(1): 96-8, a8.

195 Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(7): 1120-1126.

196 Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(2): 137-145.

197 Sasaki S, Tomita H, Shibutani S, et al. Usefulness of the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death[J]. Circ J, 2014, 78(12): 2987-2989.

(2024-12-17 收稿)