

## • 专家共识 •

# 冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗 中国专家共识

向定成 曾定尹 霍勇

代表《冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识》专家组

【关键词】 冠状动脉痉挛综合征； 诊断与治疗； 专家共识

【中图分类号】 R543.3

早在 1845 年 Latham 提出冠状动脉痉挛 (coronary artery spasm, CAS) 可导致心绞痛。1959 年 Prinzmetal 等<sup>[1]</sup> 首先观察到一组与劳力性心绞痛不同的心绞痛患者, 常于静息状态下发作, 伴有心电图 ST 段抬高, 命名为变异型心绞痛。此类患者不伴有心肌耗氧量的增加, 是由于冠状动脉紧张度增加引起心肌供血不足所致, 从而提出了 CAS 的概念。该假说被后来的冠状动脉造影所证实<sup>[2]</sup>。CAS 是一种病理生理状态, 因发生痉挛的部位、严重程度以及有无侧支循环等差异而表现为不同的临床类型, 包括 CAS 引起的典型变异型心绞痛、非典型 CAS 性心绞痛、急性心肌梗死 (AMI)、猝死、各类心律失常、心力衰竭和无症状性心肌缺血等, 统称为冠状动脉痉挛综合征 (coronary artery spasm syndrome, CASS)。CASS 在我国并非少见, 但我国在该领域的研究较少, 缺乏临床实践的指导。本共识旨在为临床医师提供实践参考, 并为广泛开展该领域里的研究起到推动作用。

## 1 流行病学

目前缺乏总体人群的流行病学资料, 现有资料均来自临床因胸痛怀疑 CASS 的高危人群。日本一项多中心大型调查研究结果显示, 在冠状动脉造影显示粥样硬化的胸痛患者中进行乙酰胆碱激发试验, 阳性率达到 43%<sup>[3]</sup>。另一项韩国研究对冠状动脉造影显示无显著血管狭窄的胸痛患者进行乙酰胆碱激发试验, 其阳性率为 48%<sup>[4]</sup>。国内报道在静息性胸痛且冠状动脉造影狭窄 <50% 的小样本人群中行乙酰胆碱激发试验, 阳性率为 75%<sup>[5]</sup>, 提示我国可能是 CASS 的高发地区。而近期发表的临床基本特征相似的 921 例高加索人的阳性率为 33.4%<sup>[6]</sup>。上述 4 项研究的阳性率差异较大, 其原因可能主要与入选人群的基本特征略有差异相关。日本研究入选了所有胸痛患者, 而韩国和中国研究则排除了劳力性胸痛患者, 入选对象均为静息性胸闷、胸痛患者,

属于 CASS 的高发人群, 所以阳性率更高。

## 2 危险因素及发病机制

CASS 的病因和发病机制尚未明确。目前仅阐明了相关的危险因素, 其中肯定的危险因素包括吸烟和血脂代谢紊乱, 可分别使 CASS 风险增加 3.2 倍和 1.3 倍<sup>[7-8]</sup>; 使用含可卡因的毒品、酗酒亦是诱发 CASS 的重要危险因素<sup>[3]</sup>; 冠状动脉粥样硬化和心肌桥<sup>[9]</sup> 等则是 CASS 的易患因素, 但冠状动脉粥样硬化相关的其他危险因素, 如高血压、糖尿病, 则在多数临床研究中未发现与 CASS 存在相关性<sup>[7-8]</sup>。

目前研究提示, CASS 的发生可能与以下机制相关。(1) 血管内皮细胞结构和功能紊乱, 主要表现为氧化氮储备能力降低, 使内皮素/氧化氮比值升高, 导致基础血管紧张度增高, 在应激性刺激时, 内皮素分泌水平显著占优而诱发 CASS<sup>[10]</sup>。氧化应激<sup>[11]</sup>、炎症<sup>[12]</sup> 等因素通过不同机制影响内皮细胞的结构和功能而参与 CASS 发生。(2) 血管平滑肌细胞的收缩反应性增高, 在收缩性刺激因子作用下出现过收缩, Rho 激酶是主要的信号传导途径<sup>[13-14]</sup>。(3) 自主神经功能障碍, 目前倾向于认为 CASS 患者在非痉挛发作的基础情况下处于迷走神经活动减弱、交感神经活性相对较高的状态, 从而使痉挛易感性增加。亦有研究认为, 痉挛发生前交感和迷走神经的活性发生了逆转, 迷走神经活性显著占优而诱发 CASS<sup>[15]</sup>。(4) 遗传易感性<sup>[16-19]</sup>, 东亚 CASS 发病率远高于欧美, 提示可能与遗传相关, 已经明确与 CASS 相关的基因型变异包括内皮型氧化氮合成酶的 Glu298Asp、786T/C、894G/T、eNOS 内含子 4b/a、内皮素-1 及酯酶 C-δ1 蛋白相关基因等。

## 3 临床表现

依据临床表现的不同, CASS 分为以下几种临床类型。

### 3.1 典型 CAS 性心绞痛 (即变异型心绞痛)

其病理基础是 CAS 导致冠状动脉完全或近乎完全闭塞, 心绞痛发作具有显著的时间规律性, 多在后半夜至上午时段发作, 但也可发生于其他时间。常表现为胸前区

DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2015.04.001

通信作者: 向定成, Email: dxiang@foxmail.com; 曾定尹, Email: zenghetao@hotmail.com; 霍勇, Email: drhuoyong@163.com

或胸骨后压榨性或紧缩样疼痛,伴有呼吸困难及濒死感,持续数分钟甚至更长时间,含服硝酸甘油可缓解。严重者可伴有血压降低,可听到房性奔马律及二尖瓣听诊区收缩期杂音。患者运动耐量有明显的昼夜变化,清晨轻微劳力即可诱发,但午后即使剧烈的体力活动也不会诱发<sup>[8,19]</sup>。发作时心电图呈一过性 ST 段抬高, T 波高耸,或 T 波假性正常化。冠状动脉造影多可见动脉硬化斑块,激发试验多诱发出局限性或节段性痉挛。该类患者可反复发作且可转变为其他临床类型。

### 3.2 非典型 CAS 性心绞痛<sup>[19]</sup>

病理基础为冠状动脉痉挛导致不完全闭塞、或弥漫性痉挛、或完全闭塞但有侧支循环形成,产生非透壁性心肌缺血。临床表现为在静息状态、尤其是空气不流通的环境下容易发作的轻度胸闷,伴有心电图 ST 段下移和(或) T 波倒置,多数持续时间相对较长且容易被呼吸新鲜空气、轻度体力活动等兴奋交感神经的动作减轻。冠状动脉造影常无显著狭窄,乙酰胆碱激发试验可诱发弥漫性 CAS,少数为局限性痉挛。

### 3.3 CAS 诱发 AMI

完全闭塞性痉挛持续不能缓解即导致 AMI,多数在夜间或静息状态下发作,部分年轻患者常有精神创伤、过度劳累、大量主动或被动吸烟、吸毒或大量饮酒等病史<sup>[3,20]</sup>,临床表现类似 ST 段抬高 AMI。在症状缓解后或在冠状动脉内注射硝酸甘油后,造影显示无显著狭窄,若痉挛持续时间长可继发出血栓形成,但抽吸血栓后多无显著残余狭窄。

### 3.4 CAS 诱发心律失常<sup>[21-22]</sup>

严重而持久的 CAS 可诱发各种心律失常,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、窦性停搏或完全性房室传导阻滞。若猝死前有大量吸烟、吸毒或大量饮酒病史,更应高度怀疑 CAS 诱发严重心律失常所致。

### 3.5 CAS 诱发心力衰竭

反复发作的弥漫性 CAS 可导致缺血性心肌病,临床表现为进展性的胸闷及呼吸困难,超声显示心脏扩大、弥漫性或节段性室壁运动减弱及射血分数降低,部分患者可能有绞窄性或 AMI 病史,但多数患者缺乏明确的胸痛、胸闷症状<sup>[23]</sup>,可能与长期反复发作的多支血管弥漫性痉挛相关。与一般心力衰竭患者不同的是,钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB) 在改善症状的同时能显著逆转心功能及室壁运动<sup>[24]</sup>。

### 3.6 CAS 诱发无症状性心肌缺血

CAS 所引起的无症状性心肌缺血较常见<sup>[21-23]</sup>,动态心电图监测可表现为 ST 段抬高或压低而无明显症状。

## 4 辅助检查

### 4.1 心电图或动态心电图

记录发作时心电图是诊断 CASS 的重要依据,在不能捕

捉到发作心电图时应进行 24 ~ 48 h 的动态 (12 导联) 心电图记录。但即使在急性期记录 48 h 长程心电图,能捕捉到发作的概率仅为 20% ~ 30%。CASS 发作时的心电图表现: (1) 变异型心绞痛患者表现为一过性 ST 段抬高 0.1 mV 和(或) T 波高耸 (包括 T 波假性正常化),伴对应导联 ST 段压低,发作后完全恢复正常<sup>[25]</sup>。持续不缓解者可发展为 AMI。 (2) 非典型 CAS 性心绞痛患者常表现为 ST 段压低,部分患者甚至无 ST 段改变而仅有 T 波倒置<sup>[19,26]</sup>。 (3) 无症状性心肌缺血患者仅有上述 ST-T 改变而无胸痛症状<sup>[26]</sup>。 (4) 伴随上述缺血性 ST-T 改变可出现各种类型心律失常。

### 4.2 心电图运动试验

疑似 CASS 的患者在病情稳定的前提下,若无禁忌证,应尽可能进行心电图运动试验。单纯运动诱发的心电图缺血性 ST-T 改变并不能诊断 CASS,必须结合临床情况综合考虑。CASS 患者心电图运动试验的显著特点是,清晨易诱发缺血而午后 (11 点以后) 不易诱发。且缺血性 ST-T 改变常在运动之后的恢复期而不是运动过程中,这是 CASS 的特征性表现<sup>[27]</sup>。

### 4.3 联合负荷试验诊断方案

近年来国内研究发现,核素灌注心肌显像负荷试验中的反向再分布可能是 CASS 的显著特征之一<sup>[8,28]</sup>。反向再分布是与心肌缺血完全相反的一种影像学表现,指患者在静息状态下进行核素灌注心肌显像时存在灌注缺损,但负荷显像时恢复正常,或原有的灌注缺损得到不同程度改善。若将临床症状、运动心电图和核素灌注心肌显像负荷试验结果综合判断,以同时具备静息性胸闷/胸痛的临床表现、运动心电图阴性或恢复期 ST 段缺血性改变以及核素灌注心肌显像呈现反向再分布三个特点为诊断 CASS 的标准,在与乙酰胆碱激发试验的对照中,其敏感性为 96%,特异性为 94%。但目前主要来自单中心的经验,尚需进一步验证。

### 4.4 非创伤性激发试验

CASS 的非创伤性激发试验包括冷加压试验、过度换气试验、清晨运动试验等,尽管特异性较高,但因敏感性太低难以满足诊断要求。近年来发现,联合应用两种激发试验有可能提高诊断价值,且在清晨进行能提高检测阳性率。在不具备创伤性药物激发试验及联合负荷试验诊断条件时,可以作为初步筛查。

**4.4.1 过度换气与冷加压试验联合<sup>[29]</sup>** 在 12 导联心电图监护下进行,有条件的医院还可用超声心动图不间断记录室壁运动,可提高诊断特异性。试验中出现典型胸痛、心电图 ST 段移位  $\geq 0.1$  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。超声心动图监测下的过度换气与冷加压联合试验诊断 CASS 的敏感性、特异性和诊断精确性分别为 91%、90% 和 91%。

**4.4.2 过度换气与运动试验联合<sup>[30]</sup>** 在造影显示冠状动脉固定狭窄  $> 75\%$  的 CASS 患者中,过度换气与运动试验联合的敏感性为 84%,而在狭窄程度  $< 50\%$  的 CASS 患者中则为 63%,特异性均接近 100%。

#### 4.5 创伤性药物激发试验

由于 CASS 的发作具有持续时间短和不可预见性特点,绝大多数患者难以获得发作时的心电图,而目前尚无公认可靠的非创伤性诊断方法,往往需要借助创伤性药物激发试验才能确诊。创伤性药物激发试验主要应用于临床症状表现为静息状态下发作胸闷或胸痛而怀疑 CASS 的患者,可以大大提高 CASS 的检出率。对于冠状动脉造影未见明显固定性狭窄的胸痛或胸闷患者,均应在造影后进行药物激发试验以明确或排除 CASS。目前国外临床较广泛应用的主要有两种,即麦角新碱激发试验和乙酰胆碱激发试验<sup>[27]</sup>。其中麦角新碱激发试验因易诱发顽固性痉挛而导致严重并发症,应用渐少;乙酰胆碱激发试验发生严重并发症的概率相对较低,因而应用更加广泛。

**4.5.1 麦角新碱激发试验<sup>[8]</sup>** (1)对左冠状动脉至少 4 个以上、右冠状动脉至少 2 个以上相互垂直的体位进行造影,确保冠状动脉无明显狭窄病变;(2)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 20~50  $\mu\text{g}$ ,先慢后快,平均速度 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  2~5 min 内注射完毕,注射过程中严密观察心电图变化和症状,一旦有心电图改变或症状发作时或达到最大剂量时立即重复冠状动脉造影;(3)若未能诱发 CASS 则在 5 min 后进行右冠状动脉激发试验,剂量和速度同左冠状动脉;(4)发生 CASS 患者应在完成冠状动脉造影后尽快冠状动脉内注射硝酸甘油 200  $\mu\text{g}$  以尽快缓解 CASS,必要时重复使用;(5)试验结束前即使未诱发 CASS,也应分别在左右冠状动脉内注射硝酸甘油 200  $\mu\text{g}$ ,以充分扩张冠状动脉后重复冠状动脉造影,以防极少数情况下出现延迟发生的 CASS。

**4.5.2 乙酰胆碱激发试验<sup>[27]</sup>** (1)对左冠状动脉至少 4 个以上、右冠状动脉至少 2 个以上相互垂直的体位进行造影,确保冠状动脉无明显狭窄病变;(2)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,按阶梯剂量分次向左冠状动脉内注射 10  $\mu\text{g}$ 、30  $\mu\text{g}$  和 60  $\mu\text{g}$ ,每次剂量均在 15 s 内注射完毕,间隔 3 min;(3)若冠状动脉造影显示局限性或节段性 CASS,狭窄达到 90% 以上,或患者出现类似平时胸痛、胸闷发作,但程度剧烈伴或不伴心电图缺血性改变者,停止注射乙酰胆碱;(4)若 3 min 内痉挛不能自行缓解,立即冠状动脉内注射硝酸甘油 150~200  $\mu\text{g}$  直至解除 CASS;间隔 5 min 后进行右冠状动脉激发试验,剂量和速度同左冠状动脉;(5)试验结束前即使未诱发 CASS,也应分别在左右冠状动脉内注射硝酸甘油 200  $\mu\text{g}$  以充分扩张冠状动脉后重复冠状动脉造影,以

防极少数情况下出现延迟发生的 CASS。

**4.5.3 创伤性药物激发试验的诊断标准<sup>[5 27]</sup>** 冠状动脉内注射麦角新碱或乙酰胆碱后发生局限性或弥漫性痉挛,使血管狭窄程度达到 90% 以上,同时出现与平时性质相同或类似的胸痛或胸闷发作,伴或不伴有心电图的缺血性改变,数分钟后自动或冠状动脉内注射硝酸甘油解除血管痉挛后症状缓解。

#### 5 临床诊断

关于诊断方法的评价和建议:除极少数患者能捕捉到发作时心电图外,创伤性药物激发试验仍是目前诊断 CASS 的“金标准”,但国内目前缺乏相应药物,临床难以开展;非创伤性激发试验有重要的辅助诊断价值,但其敏感性不理想;联合负荷试验的非激发试验诊断方法,目前单中心报告敏感性和特异性较好,但缺乏多中心应用的经验。建议在现阶段积极开展非创伤性激发试验和联合负荷试验的诊断方法,逐步积累我国的经验;有条件者可积极开展创伤性诊断方法的应用。基于现有的诊断条件,本共识提供以下诊断流程图供临床医师参考(图 1)。该流程图旨在寻找提示 CASS 的证据,而 CASS 的临床类型主要根据临床表现确立。

#### 6 治疗

##### 6.1 急性发作期的治疗

不同类型 CASS 急性发作期的处理重点略有不同,但总体原则是迅速缓解持续性 CASS 状态,及时处理并发症。主要包括以下方法。

**6.1.1 硝酸甘油** 首选舌下含服或喷雾剂口腔内喷雾,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;导管室内发生的 CASS 可直接在冠状动脉内注射硝酸甘油 200  $\mu\text{g}$ ,部分患者需要反复多次注射硝酸甘油方能解除。

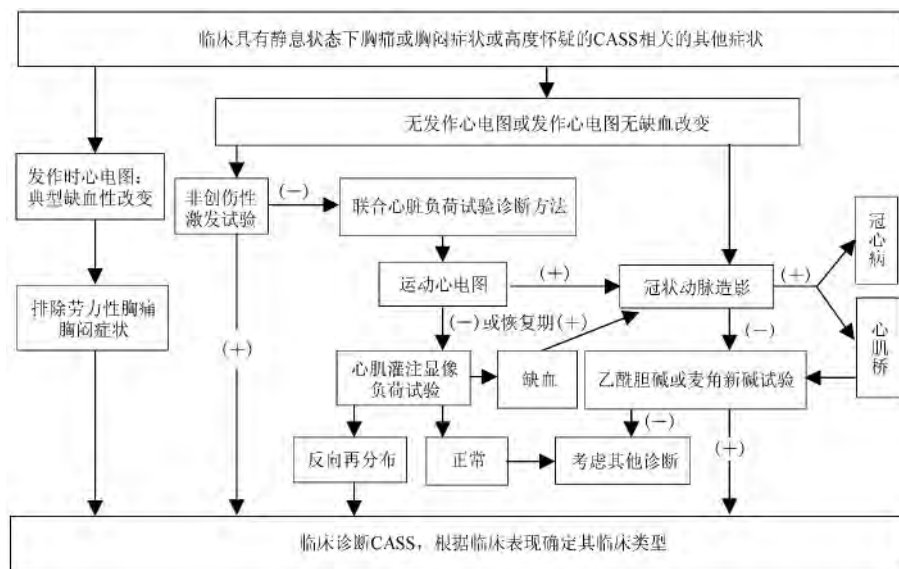


图 1 冠状动脉痉挛综合征(CASS)诊断流程图

**6.1.2 CCB** 部分顽固性 CASS 患者使用硝酸甘油无效,或可能因反复或连续使用而产生耐药,可以改用短效 CCB 或两者联合应用。特别顽固的患者可持续静脉输注或冠状动脉内注射地尔硫草。

**6.1.3 镇静镇痛药物** 可以缓解紧张情绪、降低心肌耗氧量以缓解心绞痛,但需慎用吗啡等阿片类药物,以防诱发或加重痉挛。

**6.1.4 抗血小板治疗** 持续性痉挛多发展为 AMI 或猝死,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,后续阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 常规剂量维持。

**6.1.5 并发症的处理** 以 AMI、恶性心律失常或心脏骤停为主要表现的 CASS 患者,应及时处理威胁生命的并发症。当明确为 CAS 所导致的心源性休克或低血压时,应在主动脉内球囊反搏支持下及时使用扩血管药解除 CAS 状态,不宜按照常规单独使用收缩血管的升压药;而单独使用抗心律失常药物常常也难以纠正 CAS 诱发的恶性心律失常,只有解除了 CAS 持续状态后心律失常才能得到纠正。

## 6.2 稳定期治疗

对于诊断明确的各种类型 CASS,均应坚持长期治疗,目的是防止复发,减少 CAS 性心绞痛或无症状性心肌缺血的发作,避免或降低 CAS 诱发的急性心脏事件。

**6.2.1 危险因素和诱发因素的控制** 包括戒烟酒、控制血压、维持适当的体重、纠正糖、脂代谢紊乱,避免过度劳累和减轻精神压力等。其中吸烟是我国 CASS 最重要的危险因素,应强化戒烟指导,并防止被动吸烟。

## 6.2.2 药物治疗

**6.2.2.1 CCB** CCB 是疗效最肯定且应用最广泛的防治 CASS 的药物。

(1)地尔硫草: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。

(2)硝苯地平:因有过度降低血压和增快心率作用已极少使用。硝苯地平缓释或控释制剂主要适用于心动过缓和合并高血压的 CASS 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。

(3)氨氯地平:适用于合并心功能不全、心动过缓或传导阻滞的 CASS 患者,但在与其他 CCB 的非随机对照分析中并未显示出明显的优势<sup>[31]</sup>。常规剂量 2.5~10 mg/次,每日 1 次。

(4)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,对心率无明显影响,水肿发生率相对较低,适用于各类 CASS 患者。剂量 4~8 mg/次,每日 1~2 次。荟萃研究表明,贝尼地平能改善 CASS 临床预后并降低死亡率<sup>[32]</sup>,国内研究亦显示该药在减少复发和降低心脏事件方面优于传统 CCB<sup>[33]</sup>。

**6.2.2.2 硝酸酯类药物** 其预防 CASS 复发的疗效不如 CCB,常用于不能使用 CCB 时的替代或当 CCB 疗效不佳时与之联合。由于有耐药性,硝酸酯类药物不宜采用覆盖全天的给药方式,应尽可能留下 6~8 h 的空白期以防发生耐受。

**6.2.2.3 钾通道开放剂** 目前临床应用尼可地尔<sup>[28]</sup>,在增加冠状动脉血流量的同时不影响血压、心率及心脏传导系统,无耐药性,可长期应用。由于其作用机制与当前的抗心绞痛药物不同,当疗效不佳时可与之联用。禁用于心源性休克、伴有左心室衰竭、低血压和特异性体质的患者。常用剂量 5~10 mg/次,每日 3 次。

**6.2.2.4 他汀类药物** 可以显著降低 CASS 的发作频率并改善血管内皮功能<sup>[8]</sup>,应根据 CASS 的临床类型确定胆固醇的目标值或降低幅度,坚持长期应用,但尚无充分的循证医学证据。

**6.2.2.5 抗血小板治疗** CASS 患者均应接受抗血小板治疗,长期口服阿司匹林 100 mg/d,以防发生急性冠状动脉事件。临床表现急性冠状动脉综合征时应使用双联抗血小板治疗。

**6.2.2.6  $\beta$  阻滞剂** 对于合并有冠状动脉器质性狭窄或严重心肌桥,且临床主要表现为劳力性心绞痛的患者,若 CCB 和硝酸酯类疗效不佳时可以慎重联合使用高选择性  $\beta$  阻滞剂<sup>[8]</sup>。对于冠状动脉无显著狭窄的 CASS 患者禁忌单独使用。

**6.2.2.7 中医药治疗** 有研究显示,中成药可用于治疗 CAS 性心绞痛,但尚需循证医学研究证实<sup>[31-34]</sup>。

对长期药物治疗的推荐:总体而言,CASS 的防治应从病理机制和相关危险因素入手,以控制吸烟、调整血脂、抗血小板和 CCB 为主的综合防治方案。长效 CCB 是预防 CASS 复发的主要药物,其中地尔硫草和贝尼地平可以作为首选,若效果欠佳或不能耐受,可换用不同的 CCB;若单一药物治疗控制不理想,可以联合应用 CCB 和硝酸酯类;若仍不理想可以换用 CCB 与尼可地尔联合;若 CASS 合并显著血管狭窄或心肌桥,在使用 CCB 及硝酸酯类无效的情况下,方可考虑 CCB 和(或)硝酸酯类与  $\beta$  阻滞剂的联合应用。所有 CASS 患者均不主张单用  $\beta$  阻滞剂治疗。抗血小板及调脂治疗应长期坚持应用。

## 6.2.3 非药物治疗

**6.2.3.1 经皮冠状动脉介入治疗** CASS 患者原则上不主张介入治疗,个案报告显示,中重度冠状动脉狭窄基础上合并 CAS 者可能从介入治疗中获益<sup>[35]</sup>。

**6.2.3.2 埋藏式自动除颤起搏器** 对于因 CAS 诱发的持续性室性心动过速或心室颤动等所导致的心脏骤停存活患者中,在规范药物治疗下仍反复发作者,可在进行充分评估的基础上考虑安装埋藏式自动除颤起搏器<sup>[27]</sup>。

## 7 预后

CASS 患者中绝大多数以心绞痛为主要表现,此类患者

的预后主要取决于是否能去除危险因素和坚持药物治疗,在严格戒烟、戒酒基础上坚持长期药物治疗的患者一般预后良好,日本和中国的长期随访死亡率均在 1% 左右<sup>[32-33]</sup>。需要指出的是,上述研究均是把 CASS 明确诊断前发生的 AMI 或猝死患者排除在外,而绝大多数 CASS 患者的急性心脏事件是发生在明确诊断之前或诊断后的前几个月,一旦启动并坚持规范的药物治疗,急性心脏事件发生率会明显降低。但以 AMI 或以心脏骤停为首次发病形式的 CASS 患者预后较差,若未能成功进行心肺复苏则归于猝死。此类患者无法进入研究人群,甚至猝死前的诊断亦无法明确<sup>[24]</sup>。因此,尽管目前已发表的随访资料表明 CASS 患者预后相对良好,并不代表所有 CASS 人群的真实预后,因为真正高危的患者并未进入长期随访中。

## 8 与 CAS 相关的临床问题

### 8.1 微血管性痉挛

冠状动脉微血管痉挛是 CASS 的重要组成部分。近年来该领域有一些新的进展,中华医学会心血管病学分会将另行组织编写针对微血管病变的专家共识,本共识省略此部分内容。

### 8.2 CAS 与应激性心肌病

应激性心肌病又称心肌球形综合征(Takotsubo 心肌病),有报道在急性期观察到自然发作及慢性期由激发试验诱发的典型 CAS 性心绞痛或 ST 段抬高 AMI,严重者发生心力衰竭或原发性休克,一般预后较好,数天后血流动力学和心电图恢复正常,多见于绝经期女性<sup>[36]</sup>。

### 8.3 其他相关的 CASS

**8.3.1 介入手术诱发 CASS** 包括(1)冠状动脉介入手术:最易由导管、导丝刺激所诱发,常与操作粗暴有关,支架尤其是过大的支架置入后亦可诱发痉挛。术中发生的 CASS 可以通过冠状动脉内注射硝酸甘油、硝普钠、地尔硫草、维拉帕米等药物使之缓解,少数由支架诱发的 CASS 需要长期使用 CCB 等药物治疗<sup>[37]</sup>。预防重在避免粗暴操作、减少器械对血管的刺激、导管进入冠状动脉后注射硝酸甘油、避免选择过大直径支架等措施。(2)非冠状动脉介入手术诱发 CASS:心律失常(尤其是心房颤动及左侧旁道)的射频消融<sup>[38]</sup>、房间隔缺损封堵术<sup>[39]</sup>等均可能诱发 CASS,表现为术中发生胸痛伴心电图 ST 段抬高及心动过缓,常见于下壁导联,机制可能与刺激冠状动脉及其附近组织或神经反射相关。一旦发生,应立即暂停操作、静脉注射阿托品并舌下含服硝酸甘油,伴有低血压者应快速补充血容量,必要时使用血管活性药物维持血压。应注意与心包穿孔进行鉴别。(3)迷走反射诱发 CASS:常见于经股动脉穿刺或压迫止血时,充分局部麻醉、避免大力压迫是最有效的预防措施,处理措施包括快速补充血容量、静脉注射阿托品及使用升压药物。

### 8.3.2 甲状腺功能亢进伴发 CASS 甲状腺功能亢进患者

常易伴发 CAS 性心绞痛<sup>[40]</sup>,严重时甚至发生 AMI,机制尚未阐明。文献报道中许多患者是在使用胺碘酮治疗心律失常过程中发生,应提高警惕。治疗措施主要是针对甲状腺功能亢进,在甲状腺功能未得到控制前应坚持使用 CCB 治疗。

**8.3.3 过敏反应诱发 CASS** 过敏反应诱发的 CASS 又称之为 Kounis 综合征<sup>[41]</sup>,以过敏反应伴有心电图 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征为特征,可发生于各种药物、食物等的过敏反应中。发病机制可能与过敏反应时释放的组胺、白三烯等介质诱发痉挛相关,短暂的痉挛仅表现为心绞痛,痉挛持续不缓解者则发生 AMI 或心脏骤停。治疗以糖皮质激素为主,在维持血压的同时使用硝酸甘油和 CCB 缓解 CASS 并预防再次发作。

**8.3.4 药物诱发 CASS** 常见的  $\beta$  阻滞剂、抗肿瘤药物如 5-氟尿嘧啶、羟基脲、索拉非尼(Sorafenib)、卡培他滨(capecitabine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、治疗偏头痛的舒马普坦(sumatriptan)、心脏负荷试验药物腺苷、多巴酚丁胺或多巴胺(尤其是使用  $\beta$  阻滞剂预处理后)、阿片类药物及毒品等,应引起临床高度重视。

写作组成员:向定成(广州军区广州总医院)、曾定尹(中国医科大学附属第一医院)、霍勇(北京大学第一医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈纪言(广东省人民医院)、傅向华(河北医科大学第二医院)、高炜(北京大学第三医院)、何喜民(海南省三亚市人民医院)、何作祥(中国医学科学院阜外心血管病医院)、霍勇(北京大学第一医院)、贾大林(中国医科大学附属第一医院)、李殿富(南京医科大学第一附属医院)、刘斌(吉林大学第二医院)、刘朝中(中国人民解放军空军总医院)、刘全(吉林大学第一医院)、刘同库(北华大学附属医院)、苗志林(辽宁省人民医院)、聂如琼(中山大学孙逸仙纪念医院)、阮云军(广州军区广州总医院)、沈卫峰(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、盛国太(江西省人民医院)、孙英贤(中国医学大学附属第一医院)、田文(中国医科大学附属第一医院)、田野(哈尔滨医科大学附属第一医院)、王景峰(中山大学孙逸仙纪念医院)、魏盟(上海市第六人民医院)、向定成(广州军区广州总医院)、徐明(北京大学第三医院)、杨杰孚(卫生部北京医院)、杨丽霞(成都军区昆明总医院)、曾定尹(中国医科大学附属第一医院)、周旭晨(大连医科大学附属第一医院)、周萱(广州军区广州总医院)、朱建华(浙江大学医学院附属第一医院)

## 参 考 文 献

- [1] Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. Am J Med, 1959, 27:375-388.
- [2] Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. N Engl J Med, 1973, 288:745-751.
- [3] 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. *Angiology*, 2004, 55:403-411.
- [4] Kim MH, Park EH, Yang DK, et al. Role of vasospasm in acute coronary syndrome: insights from ergonovine stress echocardiography. *Circ J*, 2005, 69:39-43.
- [5] 向定成, 洪长江, 龚志华, 等. 冠状动脉痉挛的血管造影及血管内超声特点. *中华超声影像学杂志*, 2005, 15:5-8.
- [6] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*, 2014, 129:1723-1730.
- [7] 向定成, Kleber FX. 吸烟和高脂血症是冠状动脉痉挛的重要危险因素. *中华心血管病杂志* 2002, 30:53-56.
- [8] 向定成, 易绍东. 冠状动脉痉挛的诊断与治疗. 北京:人民军医出版社 2013.
- [9] Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. *Clin Cardiol*, 2003, 26:377-383.
- [10] 谢振宏, 张金赫, 尹吉林, 等. 冠状动脉痉挛患者 201Tl 心肌灌注显像反向再分布与血管内皮功能紊乱的关系. *中国循环杂志* 2010, 25:263-266.
- [11] Keaney JJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:434-439.
- [12] Itoh T, Mizuno Y, Harada E, et al. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation. *Circ J*, 2007, 71:1074-1078.
- [13] 关启刚, 曾定尹, 孙喜琢, 等. Rho 激酶在小型猪白介素-1 $\beta$  介导的冠状动脉痉挛中的作用机制. *中华心血管病杂志*, 2006, 34:50-53.
- [14] Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, et al. Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1 beta in vivo. *Circulation*, 1996, 94:190-196.
- [15] Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28:1249-1256.
- [16] Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786 $\rightarrow$  C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*, 1999, 99:2864-2870.
- [17] 孙喜琢, 曾定尹, 周旭晨, 等. 冠状动脉痉挛与内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 突变关系的研究. *中国循环杂志* 2001, 16:35-37.
- [18] 曾菁, 易绍东, 龚志华, 等. 血浆内皮素-1 基因多态性与冠状动脉痉挛的相关性研究. *中国循环杂志* 2011, 26:194-197.
- [19] 向定成, 何建新, 洪长江, 等. 非典型性冠状动脉痉挛患者的临床特点及近期预后. *中华心血管病杂志*, 2006, 34:227-230.
- [20] Rezkalla SH, Kloner RA. Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clin Med Res* 2007, 5:172-176.
- [21] Sovari AA, Cesario D, Kocheril AG, et al. Multiple episodes of ventricular tachycardia induced by silent coronary vasospasm. *J Interv Card Electrophysiol*, 2008, 21:223-226.
- [22] 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4:295-302.
- [23] Suzuki S, Sugiyama S, Usuku H, et al. Heart failure with silent coronary artery spasm exhibiting microscopic focal myocardial necrosis and amyloid-deposition. *Intern Med*, 2004, 43:199-203.
- [24] Sueda S, Kohno H, Oshita A, et al. Vasospastic heart failure: Multiple spasm may cause transient heart failure? *J Cardiol*, 2009, 54:452-459.
- [25] 陈纪林, 寇文谔, 高润霖, 等. 变异型心绞痛 23 例的临床发病特点. *中国循环杂志*, 1986, 1:85-87.
- [26] 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 Am Coll Cardiol*, 1996, 27:38-44.
- [27] JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*, 2014, 78:2779-2801.
- [28] Xiang DC, Yin JL, He JX, et al. Resting Chest Pain, Negative Treadmill Exercise Electrocardiogram, and Reverse Redistribution in Dipyridamole Myocardial Perfusion Scintigraphy Might be the Features of Coronary Artery Spasm. *Clin Cardiol*, 2007, 30:522-526.
- [29] Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, et al. Hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001, 14:626-633.
- [30] Sueda S, Hashimoto H, Ochi N, et al. New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis. *Jpn Heart J*, 2002, 43:307-317.
- [31] 贾真, 顾复生, 薛一帆. 通心络胶囊治疗冠心病变异性心绞痛临床疗效及对内皮功能的影响. *中国中医药资讯*, 2011, 03:101-101.
- [32] Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. *Circ J*, 2010, 74:1943-1950.
- [33] 向定成, 郝鹏, 何喜民, 等. 不同钙拮抗剂对冠状动脉痉挛患者疗效的比较. *临床心血管病杂志*, 2008, 24:790-791.
- [34] 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 Ethnopharmacol* 2010, 131:300-305.
- [35] Chu G, Zhang G, Zhang Z, et al. Clinical outcome of coronary stenting in patients with variant angina refractory to medical treatment: a consecutive single-center analysis. *Med Princ Pract*, 2013, 22:583-587.
- [36] Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Card Care*, 2014, 16:15-22.
- [37] Katoh D, Mizuno Y, Harada E, et al. High incidence of provoked coronary spasm in the presence of a stent after myocardial infarction: therapeutic and prognostic implications. *Coron Artery Dis*, 2012, 23:141-145.
- [38] Risius T, Lewalter T, Luderitz B, et al. Transient ST-segment-elevation during pulmonary vein ablation using circumferential coiled microelectrodes in a prospective multi-centre study. *Europace*, 2006, 8:178-181.
- [39] Yokoyama M, Yamada T, Nakahara H, et al. Two cases of perioperative coronary vasospasm following ASD closure and OMC. *Kyobu Geka*, 1990, 43:891-894.
- [40] Choi YH, Chung JH, Bae SW, et al. Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism. *Coron Artery Dis*, 2005, 16:135-139.
- [41] Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther*, 2013, 35:563-571.

(收稿日期:2015-03-19)