

本文引用: 费思凡, 贾方, 张胜. 炎症在冠状动脉非阻塞性心肌梗死中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 533-538. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0533-06

· 文献综述 ·

## 炎症在冠状动脉非阻塞性心肌梗死中的作用

费思凡, 贾方, 张胜

(常州市第一人民医院 苏州大学附属第三医院心血管内科, 江苏省常州市 213000)

[摘要] 冠状动脉非阻塞性心肌梗死(MINOCA)作为一种特殊的心肌梗死,其预后与不同的病因有关。该综述总结了炎症与 MINOCA 各病因的关联,以及炎症因子如 C 反应蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比率、白细胞介素 6 与 MINOCA 预后的相关性。

[关键词] 冠状动脉非阻塞性心肌梗死; 炎症; 预后

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Role of inflammation in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

FEI Sifan, JIA Fang, ZHANG Sheng

(The First People's Hospital of Changzhou & Department of Cardiovascular Medicine, Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

[ABSTRACT] Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is a special kind of myocardial infarction, and its prognosis is related to different causes. This review summarized the correlation between inflammation and various causes of MINOCA, and the correlation between inflammatory factors such as C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, interleukin-6 and prognosis of MINOCA.

[KEY WORDS] myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; inflammation; prognosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)作为严重威胁人类生命健康的疾病之一,其中大约有 5%~6% 的患者表现为冠状动脉非阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA)<sup>[1]</sup>。根据欧洲心脏病学会(ESC)关于非阻塞性冠状动脉心肌梗死的立场文件,MINOCA 的诊断需要符合急性心肌梗死的诊断标准,并且造影显示主要心外膜血管无阻塞性病变(即无任何 1 条主要冠状动脉狭窄>50%)<sup>[2]</sup>。目前部分研究发现 MINOCA 患者再发心绞痛或心肌梗死、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)、死亡风险与冠状动脉阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with obstructive coronary arteries, MIOCA)患者相似<sup>[3-4]</sup>,但不同于 MIOCA,引起 MINOCA 的不同病因经常被低估或忽视,目前尚不能用统一的病理生理机制来解释。为此,通过查

阅现有文献发现,炎症在 MINOCA 患者的预后中起重要作用。随着炎症与 MINOCA 相关研究的推进,可能为 MINOCA 患者的治疗方向提供新的思路。

### 1 炎症与 MINOCA 的关系

炎症在 MIOCA 的发生和发展中起到重要的作用。研究表明 MINOCA 患者循环中的炎症标志物升高,提示炎症也在 MINOCA 的发生发展过程中发挥作用<sup>[5]</sup>。Hjort 等<sup>[6]</sup>通过对 MINOCA、MIOCA 患者和健康人群的血清生物标志物进行比较,发现 MINOCA 患者的炎症因子表达高于健康人群,且与 MIOCA 患者相比,P-选择素糖蛋白配体 1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)、C-X-C 基序趋化因子配体 1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)和肿瘤坏死因子相关激活诱导细胞因子(tumor

[收稿日期] 2022-05-17

[修回日期] 2022-09-01

[基金项目] 常州市科技计划资助项目(CJ20219043);2022 年度常州市卫健委科技项目(重大科技项目)(ZD202212)

[作者简介] 费思凡,硕士研究生,研究方向为心血管内科,E-mail:fsf97v@163.com。通信作者贾方,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的病理生理机制和干预治疗,E-mail:jiafangsjs@126.com。

necrosis factor-related activation-induced cytokine, TRANCE)等炎症标志物在 MINOCA 患者中表达更高,抗炎标志物白细胞介素 1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)浓度更低,表明 MINOCA 患者的慢性炎症活动程度高于 MIOCA 患者。炎症因子参与 MINOCA 的病理生理过程, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为炎症级联反应的敏感下游标志物与 MINOCA 患者 MACE 相关<sup>[5,7]</sup>。此外有研究表明, MINOCA 患者血清中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)显著升高,且与 MINOCA 长期死亡率成正相关<sup>[8]</sup>。由此可见,炎症与 MINOCA 的发生和发展存在关联,且影响了 MINOCA 患者的长期预后,需要更深入的机制研究来阐明炎症与 MINOCA 的

因果关系。

## 2 炎症与 MINOCA 缺血机制相关联

MINOCA 作为一组异质性疾病,其致心肌缺血的机制不同,预后也不尽相同。MINOCA 的常见病因包括:冠状动脉斑块破溃、冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)、冠状动脉微循环障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)、冠状动脉栓塞(coronary embolism, CE)、自发性冠状动脉夹层(spontaneous coronary artery dissection, SCAD)、氧供需失衡等<sup>[9-10]</sup>。目前研究表明炎症因子在上述病理过程中发挥重要作用(图 1)。

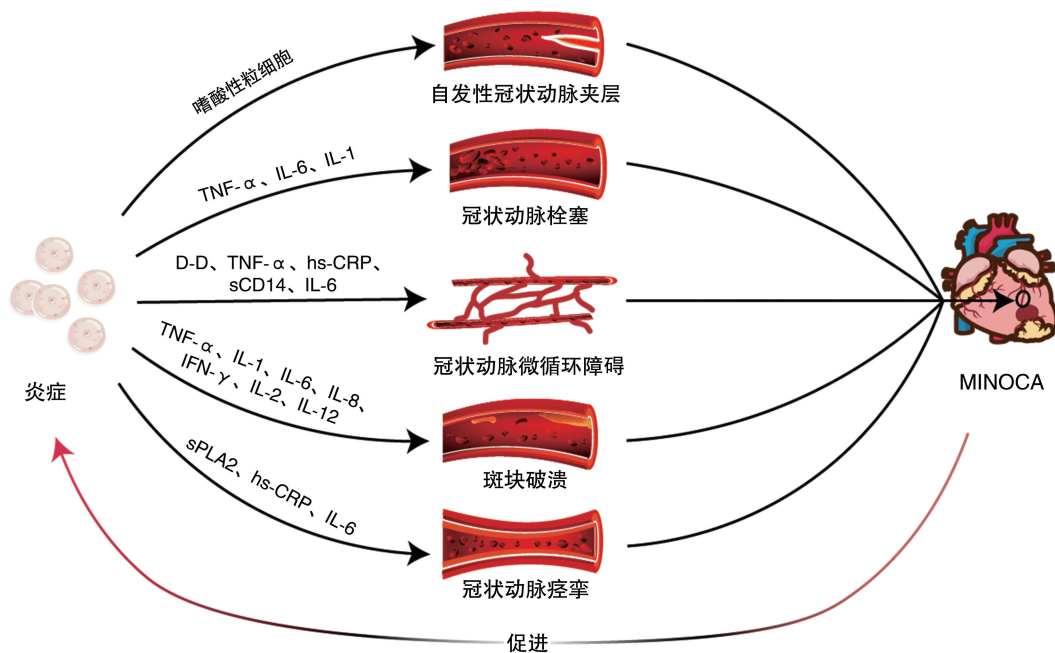


图 1. 炎症与 MINOCA 潜在病因的联系

TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; IL-6: 白细胞介素 6; IL-4: 白细胞介素 4; D-D: D-二聚体; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; sCD14: 可溶性 CD14; IL-8: 白细胞介素 8; TNF-γ: 肿瘤坏死因子 γ; IL-2: 白细胞介素 2; IL-12: 白细胞介素 12; sPLA2: 分泌型磷脂酶 A2。

Figure 1. The relationship between inflammation and the underlying etiologies of MINOCA

### 2.1 炎症与冠状动脉斑块破溃

斑块破溃包括斑块破裂、侵蚀和钙化结节,其中约有 38% ~ 40% 的 MINOCA 患者表现为斑块破裂<sup>[11]</sup>,其可能的原因是斑块破裂引起冠状动脉内血栓形成,栓子脱落堵塞冠状动脉远端,造成暂时性冠状动脉完全被血栓阻塞,随后出现自发性血栓溶解,此时造影可表现为无明显冠状动脉阻塞。破裂斑块相对于完整斑块,新生血管更多,外膜炎症更

常见,血清中 CRP、可溶性炎症因子和促炎因子,例如巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8 和 Th1 细胞分泌的 γ 干扰素 (interferon-γ, IFN-γ)、IL-2 和 IL-12 等的水平增加,致使斑块稳定性下降<sup>[12]</sup>。此外,巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 致使斑块纤维帽变薄,转化生长因子 β (transforming growth factor-β,

TGF- $\beta$ )、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  可在斑块局部诱导新生血管形成,微血管在炎症刺激下破裂出现斑块内出血,进而导致斑块不稳定<sup>[13]</sup>,对易损斑块的形成起了重要作用。综上所述,炎症在动脉斑块稳定性方面具有重要意义,炎症加剧了动脉斑块的破溃。

## 2.2 炎症与 CAS

CAS 是血管平滑肌对内源性或外源性血管收缩物质的高反应性而导致冠状动脉一过性狭窄,心肌血供突然减少,导致心绞痛、心律失常甚至 AMI 及猝死等不良心血管事件的发生。Montone 等<sup>[14]</sup>对 120 名 MINOCA 患者进行的一项前瞻性研究表明,64.2% 的患者心外膜 CAS 激发试验呈阳性,35.8% 的患者微血管痉挛呈阳性。在 ADIO-VSA 试验中已证实血管周围炎症是血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 过度收缩的基础,在 CAS 发生的病理生理机制中发挥着重要作用<sup>[15]</sup>。有研究显示高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的升高是 CAS 独立且显著的相关因素<sup>[16]</sup>。此外,国内学者对 189 名因 CAS 入院的患者血清中炎症因子的研究发现,其 hs-CRP 和 IL-6 水平升高<sup>[17]</sup>;Kugiyama 等<sup>[18]</sup>对 57 例 CAS 型心绞痛患者与稳定型心绞痛患者及正常人进行对照,发现分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2) 在 CAS 患者中升高,且其升高程度与冠状动脉收缩反应成正比,提示 sPLA2 是 CAS 独立且重要的危险因素。这些研究均提示炎症与 CAS 的发生存在关联。

## 2.3 炎症与 CMD

在 MINOCA 患者中,大约有 30% 的患者中存在 CMD<sup>[19]</sup>。研究表明,升高的 hs-CRP 与 CMD 患者的冠状动脉血流储备受损有关<sup>[20]</sup>。慢性自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎以及肥胖患者中常出现冠状动脉微血管功能障碍,冠状动脉血流储备下降与其慢性炎症活动有关<sup>[21]</sup>。血管内皮功能障碍与血管痉挛是 CMD 发病的主要机制,炎症状态和一些关键的促炎细胞因子也参与了内皮功能障碍的发展。有研究表明 D-二聚体、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、可溶性分化簇 14 (soluble cluster of differentiation 14, sCD14) 和 IL-6 等炎症因子可致微血管粥样硬化,从而使其扩张能力受限,引起局部心肌缺血、缺氧<sup>[22]</sup>。此外,Verma 等<sup>[22]</sup>报道,CRP 升高可直接抑制内皮祖细胞分化、存活和再生,影响微血管内皮的完整性,促进粥样硬化的进展,与不良心血管结局密切相关。由此可以推测炎症和内皮功能障碍是 CMD 患者的重要病理生理机制。

## 2.4 炎症与 CE

冠状动脉血栓或栓塞影响冠状动脉微循环,或心外膜冠状动脉血栓部分溶解表现为非阻塞性病变,均是导致 MINOCA 发生的原因。此外,冠状动脉血栓形成可由遗传性或获得性血栓性疾病引起,而在 MINOCA 患者中有 14% 患有遗传性血栓形成疾病<sup>[23]</sup>。血管壁内皮损伤引发局部炎症反应,促进由组织因子、黏附分子和促炎细胞因子驱动的血栓形成前状态。目前相关研究表明,促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 与斑块破裂和心肌梗死后的血栓级联反应有关<sup>[24-25]</sup>。即使在没有达到完全阻塞时,炎症因子促使冠状动脉粥样硬化斑块不稳定性增加,在血流的冲击下斑块破裂形成微小颗粒,可与血小板血栓或两者一起进入微血管中导致 CE<sup>[26]</sup>。炎症作为斑块进展、破裂的介质,促进栓塞颗粒物的形成导致微循环栓塞。

## 2.5 炎症与 SCAD

SCAD 是一种罕见病,发病率在 0.07% ~ 1.1%<sup>[27]</sup>,虽然在大多数情况下,SCAD 通常与 >50% 狭窄有关,但偶尔由于血管逐渐变细,动脉可以看起来正常或接近正常,因此,这被认为是存在 MINOCA 的可能原因。与外伤或手术操作引起的冠状动脉夹层不同的是,在 SCAD 患者尸检中发现病变冠状动脉周围存在由嗜酸性粒细胞组成的弥漫性外围和外膜周围炎症反应<sup>[28]</sup>。其中嗜酸性粒细胞脱粒的溶解物质包括蛋白酶、纤溶蛋白、溶血磷脂酶、磷脂酶、组胺酶、溶酶体、芳基硫酸酯酶和 MMP,这些物质已被证实可损伤肌细胞、I 型和 III 型胶原以及中膜平滑肌弹性组织,通过弹性纤维和胶原的紊乱和碎裂导致平滑肌变性<sup>[29]</sup>。

# 3 炎症因子与 MINOCA 预后的相关性

## 3.1 CRP 与 MINOCA

CRP 作为一种最常见的炎症指标,有研究表明其水平高低与冠状动脉病变严重程度有关<sup>[30]</sup>,从而增加 MACE 的发生风险。近期 Eggers 等<sup>[5]</sup>对 9 916 名 MINOCA 患者开展了为期 5.3 年的随访,发现入院时 CRP 明显升高的患者全因死亡率风险增加 21% ~ 23%,MACE 的风险增加 8% ~ 9%。而更早的研究通过对 Perugia 大学医院心内科收治的 150 名 MINOCA 患者进行 1 年的随访发现,高水平 CRP 是多支冠状动脉病变的重要预测因素,可作为 MACE 的独立预测因子<sup>[31]</sup>。此外, Nordenskjöld



等<sup>[7]</sup>对 SWEDEHEART 登记处(瑞典网络系统,用于加强和发展根据推荐治疗评估的心脏病循证护理)中记录的 9 092 名 MINOCA 患者进行前瞻性研究,结果发现 CRP 水平与 MINOCA 的 MACE 风险预测、长期全因死亡率及短期死亡率均相关。由此可以看出,CRP 在 MINOCA 患者病情的发展以及评估患者预后中均起着十分重要的作用。

### 3.2 NLR 与 MINOCA

NLR 是中性粒细胞和淋巴细胞水平之间的平衡,是全身炎症的指标,且已被证明可以预测急性冠状动脉综合征(特别是 ST 段抬高型心肌梗死)患者的长期死亡率<sup>[32]</sup>。由此,Gürdal 等<sup>[8]</sup>对 72 名 MINOCA 患者进行回顾性分析后发现,MINOCA 患者中 NLR 明显高于健康人群,同时入院时高水平的 NLR 与 MINOCA 死亡率增加相关。此外,当 NLR 高于 1.51 时,预测 MINOCA 的灵敏度为 88.9%,特异度为 70.6%。NLR 作为一种易获得的生物标志物,对 MINOCA 的诊断、发展和预后均起到十分重要的作用。

### 3.3 IL-6 与 MINOCA

IL-6 直接参与动脉粥样硬化过程。孟德尔随机研究表明 IL-6 受体信号通路中的基因变异与冠心病的终身风险相关,基因研究也证实了 IL-6 在动脉粥样硬化中的作用<sup>[33]</sup>。应用诸如托珠单抗(一种人源化抗 IL-6 受体抗体)等药物抑制 IL-6 改善心血管事件结局的临床试验仍在进行中。与健康对照组比较,MINOCA 患者急性发作期后 3 个月循环 IL-6 和可溶性尿激酶纤溶酶原激活物表面受体(soluble urokinase plasminogen activator surface receptor, suPAR)的浓度更高,表明 IL-6 参与了 MINOCA 的病理生理进程<sup>[6]</sup>。

此外,IL-6 被释放到急性冠状动脉综合征患者的冠状动脉循环中,血管内皮或不稳定冠状动脉斑块被认为是 IL-6 释放的主要来源,并且参与了冠状动脉血管张力的调节<sup>[34]</sup>。冠状动脉功能障碍大多与内皮功能障碍和氧化应激有关。尤其是内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)可通过合成一氧化氮从而起到调节炎症的作用,维持血管内皮微环境稳定,减少动脉粥样硬化的发生<sup>[35]</sup>。有研究表明,IL-6 作为炎症因子可能通过刺激 Caveolin-1 蛋白产生,使其结合更多的 eNOS,从而抑制 eNOS 并导致内皮功能障碍<sup>[36]</sup>。由此可以推测,IL-6 与内皮功能障碍之间存在着密切的联系,同时内皮功能障碍是 MINOCA 微循环障碍的重要影响因素,故而 IL-6 可能对 MINOCA 的预后产生影

响,需要进行随机对照试验对它们之间的关系进行更深入地研究。

## 4 针对 MINOCA 的抗炎治疗可能为未来治疗方向之一

由于 MINOCA 病因多样,预后也不尽相同,故针对病因的靶向治疗十分重要。美国心脏协会(AHA)2019 年发布的《MINOCA 患者的诊断和管理科学声明》中提出对 MINOCA 患者的治疗策略需要综合考虑:(1)急诊支持治疗;(2)持续的诊断和评估;(3)心脏保护性治疗;(4)病因靶向治疗<sup>[9]</sup>。炎症介质作为靶点的治疗是否能改善该病患者的预后需要进一步的研究和大量临床试验来验证。

MINOCA 患者因其特殊的冠状动脉造影结果,其发生 MACE 危险性常被低估<sup>[37]</sup>。Kang 等<sup>[38]</sup>证实,MINOCA 患者 12 个月的 MACE 与单血管或双血管冠状动脉疾病相关的心肌梗死患者相当。这意味着对 MINOCA 患者进行二级预防治疗是很有必要的。但目前针对 MINOCA 的二级预防大多参考 MIOCA,主要包括他汀类药物、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB)等治疗。

根据现有研究发现,他汀类药物对 MINOCA 的治疗有积极意义,能够降低 MINOCA 患者后期发生 MACE 的风险<sup>[39-40]</sup>。他汀类药物的作用除了可以下调低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)外,同时也具有改善内皮功能、抗炎及抗氧化等多效性作用。此外,ACEI/ARB 作为肾素-血管紧张素系统阻滞剂中最主要的部分,在心血管系统中发挥着重要的作用,同时对 MINOCA 患者的 MACE 和全因死亡风险有着保护作用<sup>[41]</sup>,ACEI/ARB 的保护作用与抑制巨噬细胞相关的炎症从而减少氧化应激有关<sup>[42]</sup>。综上可以推测抗炎治疗对 MINOCA 患者的二级预防治疗具有积极意义,未来仍需要相关大型前瞻性研究和临床循证证据来论证这一观点。

## 5 总 结

MINOCA 作为 AMI 的一种特殊类型,炎症参与其各常见病因的发生过程,MINOCA 患者在疾病早期体内有较高的炎症因子水平,与其较差的预后有关联。基于此,抗炎治疗可能对改善 MINOCA 的预

后具有积极意义。但目前相关研究证据仍不充分,未来还需要大规模前瞻性、随机、对照的临床试验以带来更多的循证医学证据,为 MINOCA 的临床治疗提供新的治疗方向,并同时改善 MINOCA 患者的长期预后。

#### [参考文献]

- [1] LINDAHL B, BARON T, ALBERTUCCI M, PRATI F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease [J]. *EuroIntervention*, 2021, 17(11): e875-e887.
- [2] AGEWALL S, BELTRAME J F, REYNOLDS H R, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3): 143-153.
- [3] SAFDAR B, SPATZ E S, DREYER R P, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13): e009174.
- [4] ABDU F A, MOHAMMED A Q, LIU L, et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): a review of the current position [J]. *Cardiology*, 2020, 145(9): 543-552.
- [5] EGGERS K M, BARON T, HIORT M, et al. Clinical and prognostic implications of C-reactive protein levels in myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(7): 1019-1027.
- [6] HJORT M, EGGERS K M, LINDHAGEN L, et al. Increased inflammatory activity in patients 3 months after myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(8): 1023-1030.
- [7] NORDENSKJÖLD A M, BARON T, EGGERS K M, et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 18-23.
- [8] GÜRDAL A, KESKIN K, SIĞIRCI S, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries [J]. *Angiology*, 2020, 71(9): 812-816.
- [9] TAMIS-HOLLAND J E, JNEID H, REYNOLDS H R, 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.
- [10] 李伟铭, 姜厚望, 李海燕, 等. 《AHA 冠状动脉非阻塞性心肌梗死诊断和管理科学声明》解读 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(3): 353-357.
- LI Y M, JIANG H W, LI H Y. Interpretation of “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]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2021, 19(3): 353-357.
- [11] TALEBI S, JADHAV P, TAMIS-HOLLAND J E. Myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA): a review of the present and preview of the future [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(9): 49.
- [12] SZODORAY P, TIMAR O, VERES K, et al. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines--immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease [J]. *Scand J Immunol*, 2006, 64(3): 336-344.
- [13] MORENO P R. Pathophysiology of plaque disruption and thrombosis in acute ischemic syndromes [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2001, 10(2 Pt 2): 2-9.
- [14] MONTONE R A, NICCOLI G, RUSSO M, et al. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(4): 435-443.
- [15] 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.
- [16] ITOH T, MIZUNO Y, HARADA E, et al. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation [J]. *Circ J*, 2007, 71(7): 1074-1078.
- [17] HUNG M Y, WU Y H, BAMODU O A, et al. Activation of the monocytic  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor modulates oxidative stress and inflammation-associated development of coronary artery spasm via a p38 MAP-kinase signaling-dependent pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 266-276.
- [18] KUGIYAMA K, OTA Y, KAWANO H, et al. Increase in plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary spastic angina [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(1): 159-165.
- [19] ARIBAS E, ROETERS VAN LENNEP J E, ELIAS-SMALE S E, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 763-771.
- [20] SINHA A, MA Y, SCHERZER R, et al. Role of T-cell dysfunction, inflammation, and coagulation in microvascular disease in HIV [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): e004243.

- [21] ZANATTA E, COLOMBO C, D'AMICO G, et al. Inflammation and coronary microvascular dysfunction in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (22): 5563.
- [22] VERMA S, KULISZEWSKI M A, LI S H, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2004, 109 (17): 2058-2067.
- [23] PASUPATHY S, AIR T, DREYER R P, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries [J]. *Circulation*, 2015, 131 (10): 861-870.
- [24] OIKONOMOU E, LEOPOULOU M, THEOFILIS P, et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: clinical and therapeutic implications [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 309: 16-26.
- [25] GERHARDT T, HAGHIKIA A, STAPMANN S P, et al. Immune mechanisms of plaque instability [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 797046.
- [26] KLEINBONGARD P, HEUSCH G. A fresh look at coronary microembolization [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (4): 265-280.
- [27] KHAN A, LAHMAR A, RIASAT M, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: an updated overview of pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Cureus*, 2022, 14 (3): e23602.
- [28] HAYES S N, KIM E S H, SAW J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the american heart association [J]. *Circulation*, 2018, 137 (19): e523-e557.
- [29] PITLIYA A, DATTA S, KALAYCI A, et al. Eosinophilic inflammation in spontaneous coronary artery dissection: a potential therapeutic target? [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 121: 91-94.
- [30] 吐尔孙阿依·依斯米提拉, 阿里米江·阿布里米提, 穆叶赛·尼加提. 急性心肌梗死患者 C 反应蛋白与白蛋白比值与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29 (10): 869-874.
- TUERSUNAYI Y, ALIMIJIAN A, MUYESAI N. Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and the degree of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (10): 869-874.
- [31] CILIBERTI G, COIRO S, TRITTO I, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA) [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 41-45.
- [32] TAMHANE U U, ANEJA S, MONTGOMERY D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (6): 653-657.
- [33] RIDKER P M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (1): 145-156.
- [34] DATE H, IMAMURA T, SUMI T, et al. Effects of interleukin-6 produced in coronary circulation on production of C-reactive protein and coronary microvascular resistance [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (7): 849-852.
- [35] DA SILVA G M, DA SILVA M C, NASCIMENTO D V G, et al. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10 (10): 1041.
- [36] HUNG M J, CHERNG W J, HUNG M Y, et al. Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized Caveolin-1 in human vascular endothelial cells [J]. *J Hypertens*, 2010, 28 (5): 940-951.
- [37] ABDU F A, LIU L, MOHAMMED A Q, et al. Effect of secondary prevention medication on the prognosis in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76 (6): 678-683.
- [38] KANG W Y, JEONG M H, AHN Y K, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146 (2): 207-212.
- [39] EGGERS K M, HADZIOSMANOVIC N, BARON T, et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: the importance of achieving secondary prevention targets [J]. *Am J Med*, 2018, 131 (5): 524-531.
- [40] SLUCHINSKI S L, PITUSKIN E, BAINEY K R, et al. A review of the evidence for treatment of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [J]. *CJC Open*, 2020, 2 (5): 395-401.
- [41] PAOLISSO P, BERGAMASCHI L, SATURI G, et al. Secondary prevention medical therapy and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1606.
- [42] BRYNIARSKI P, NAZIMEK K, MARCINKIEWICZ J. Immunomodulatory activity of the most commonly used antihypertensive drugs-angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1772.

(此文编辑 曾学清)