

索揪针以及五运六气法在治疗其他疾病方面的机制,为揪针疗法在临床应用提供理论依据。

参考文献:

[1] 祝光礼.高血压病中西医结合诊治新进展[C].杭州:浙江省中西医结合学会心血管病专业委员会第六次学术年会暨省级继续教育学习班资料汇编,2006:19.
 [2] 王兰香.中西医结合治疗阴虚阳亢型老年高血压的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
 [3] 李为民,刘巍.高血压药物治疗的最佳选择[J].中国实用内科杂志,2006,26(6):417-418.
 [4] 王仁和.中西医结合辨证治疗高血压病[D].大连:大连医科大学,2015.
 [5] 王儒.重视高血压的非药物治疗[J].江苏卫生保健,2015,17(11):16.
 [6] 周红梅.加味半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型高血压病的临床观察[J].北京中医药,2008,27(5):363-365.

[7] 刘力生.中国高血压防治指南 2010[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(5):42-93.
 [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:1.
 [9] 钱俐俐,张洪斌.影响高血压病中医证型相关因素的研究[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(5):133-134.
 [10] 吕志杰,田乃庚.降压延寿汤治疗高血压病 87 例临床观察[J].新中医,1990(11):22-24.
 [11] 安圣桓.针刺配合耳穴治疗心脾两虚型失眠病的临床观察[D].南京:南京中医药大学,2015.
 [12] 殷之放,汪司右,肖达.项针疗法治疗高血压病临床观察[J].上海针灸杂志,2002,21(5):10-11.
 [13] 周岩芬,杜玉花.难治性高血压左心室肥厚与交感神经兴奋性关系的临床研究[J].国际心血管病杂志,2017,44(1):53-55.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:郭怀印)

冠状动脉痉挛变异型心绞痛发作与预后的多因素分析



靳春荣¹, 彭黎², 侯清瀨³, 吴琼³, 白雪琦³, 范春雨¹, 贾永平¹

摘要:目的 探讨冠状动脉痉挛变异型心绞痛发作与预后的影响因素。方法 回顾分析 2000 年 1 月—2017 年 12 月山西医科大学第一医院心内科确诊为变异型心绞痛病人 73 例,依冠状动脉造影和心电图结果分为狭窄组与无狭窄组,并根据随访结果分为无不良事件组与不良事件组,收集相关资料,分析研究影响变异型心绞痛病人发作与预后的相关因素。结果 73 例病人完成随访 64 例(87.7%),失访 9 例(12.3%);无冠状动脉狭窄 49 例,冠状动脉狭窄 24 例;未发生主要不良心血管事件(MACE)40 例,发生 MACE 事件 24 例。男性、吸烟、饮酒、既往合并高脂血症者易发生血管痉挛;狭窄组年龄、吸烟比例、家族史比例、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、脂蛋白(a)[Lp(a)]高于无狭窄组($P < 0.05$);不良事件组年龄、男性比例、家族史比例、吸烟比例、冠状动脉狭窄比例、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TC、Lp(a)高于无不良事件组($P < 0.05$);二元 Logistic 回归分析结果显示:吸烟、高胆固醇、长期服用硝酸酯类药物是冠状动脉痉挛变异型心绞痛病人发生心血管不良事件的独立危险因素。结论 年老、有吸烟史、有心血管家族史、高三酰甘油、高胆固醇、高 Lp(a)者易出现冠状动脉狭窄;年老、男性、有心血管病家族史、吸烟、高胆固醇、高低密度脂蛋白胆固醇、冠状动脉管腔有狭窄者易发生不良事件。变异型心绞痛病人应积极改善生活方式(如戒烟、限酒等)、调脂,减少服用硝酸酯类药物,以减少不良事件发生,改善病人预后。

关键词: 冠状动脉痉挛;变异型心绞痛;冠状动脉管腔狭窄;预后

中图分类号:R541.4 R256.2 文献标识码:A doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.13.003

Multivariate Analysis of the Prevalence and Prognosis of Coronary Artery Spasm Variant Angina Pectoris

JIN Chunrong, PENG Li, HOU Qingbin, WU Qiong, BAI Xueqi, FAN Chunyu, JIA Yongping

First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

基金项目 山西省卫生健康科研课题(No.2018035)

作者单位 1.山西医科大学第一医院(太原 030001), E-mail: jinchunrong525@sina.com; 2.内蒙古自治区人民医院; 3.山西医科大学第一临床医学院

引用信息 靳春荣, 彭黎, 侯清瀨, 等. 冠状动脉痉挛变异型心绞痛发作与预后的多因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(13): 1929-1933.

Abstract: Objective To investigate the prevalence and prognosis influencing factors of coronary artery spasm variant angina pectoris.

Methods A total of seventy-three patients suffering variant angina pectoris to receive treatment in the First Hospital of Shanxi Medical University from January 2000 to December 2017 were selected and divided into two groups according to the results of coronary angiograph and electrocardiogram: stenosis group and non-stenosis group. And we also divided all the selected patients into no MACE event group and MACE event group according to the follow-up results. Relevant clinical data was collected. To analysis the incidence and prognosis influencing factors of coronary artery spasm variant angina pectoris. **Results** In 73 cases, 64 (87.7%) cases completed the clinical follow-up and 9 (12.3%) cases losses to follow-up. There were 49 cases of coronary artery stenosis, 24 cases of non-coronary artery stenosis, 24 cases with MACEs and 40 cases with non-MACEs. Young males, smoking, drinking, and previous hyperlipidemia were prone to vasospasm. Age, the proportion of smoking and family history of cardiovascular disease, triglycerides level, total cholesterol (TC) level and Lp (a) level in the stenosis group were higher than those in the non-stenosis group ($P < 0.05$). Age, the proportion of male, family history of cardiovascular disease, coronary artery stenosis, LDL-C level, TC level, and Lp(a) level were higher in the MACE event group than those in the no MACE event group. The results of binary Logistic regression analysis showed that smoking, high cholesterol and long-term use of nitrates were independent risk factors for cardiovascular adverse events in patients with coronary spasm variant angina pectoris. **Conclusion** Patients with advanced age, smoking history, family history of cardiovascular disease, high triglycerides, cholesterol, and Lp(a) were prone to be suffered with coronary artery stenosis. Patients with advanced age, history of cardiovascular disease, smoking history, high cholesterol, high LDL-C, coronary artery stenosis, and male were prone to be suffered with MACEs. Patients with variant angina pectoris should actively improve their lifestyle (such as smoking cessation, alcohol restriction, etc.), regulate fat, reduce the use of nitrates in order to reduce the occurrence of adverse events and improve the prognosis of patients.

Keywords: coronary spasm; variant angina pectoris; coronary stenosis; prognosis

变异型心绞痛是冠状动脉痉挛综合征的典型临床类型,近年研究发现其病理生理机制与动脉粥样硬化性疾病不同,因此影响其发作及预后的危险因素亦存在众多差异^[1]。地尔硫卓、硝酸酯类等扩血管药物一致被认为是缓解变异型心绞痛症状、改善预后的一线药物,但近年来发现其疗效存在一定局限性^[2-4]。本研究回顾性分析变异型心绞痛病人的相关资料,研究其好发人群、发病特点、冠状动脉情况及主要不良心血管事件(MACE)发生情况,以期阐明影响变异型心绞痛病人发作及预后的危险因素,为临床提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2000年1月—2017年12月因心绞痛就诊于山西医科大学第一医院心内科并确诊为变异型心绞痛的病人73例,其中男49例,女24例,年龄35~72(49.68±7.89)岁。

1.2 纳入标准 参考《2015冠状动脉痉挛综合征诊断和治疗中国专家共识》、《内科学》(第8版)、《冠状动脉痉挛的诊断与治疗》中关于变异型心绞痛的诊断标准。

1.3 排除标准 ①不符合变异型心绞痛诊断标准者;②生命体征不平稳者;③存在精神疾病不能合作者;④对造影剂过敏者;⑤肾功能异常、肺部疾患;⑥未签署知情同意者。

1.4 分组方法 ①根据冠状动脉造影和心电图结果,若发生痉挛的冠状动脉与狭窄的血管同为一支即为管腔狭窄,若不是同一支,即使其余冠状动脉管腔有狭窄,亦为无管腔狭窄,因此分为狭窄组和无狭窄组;②按照随访期间病人发生MACE的情况,分为无不良事

件组和不良事件组。

1.5 收集资料 ①临床特征:年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟、饮酒、家族史等;②实验室指标:空腹血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、脂蛋白(a)[LP(a)]、血常规、血生化、凝血系列等;③影像学检查资料:超声心动图、心电图;⑤治疗情况:药物治疗、经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗。

1.6 随访 通过电话或短信随访,内容包括发生MACE情况与目前治疗情况。

1.7 统计学处理 应用SPSS24.0软件分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若符合正态分布采用 t 检验,若不符合则用非参数检验;计数资料采用频数或百分比表示,采用 χ^2 检验。采用多因素逐步二元Logistic回归分析影响病人发生不良事件的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象随访情况 73例研究对象,完成随访64例(87.7%),失访9例(12.3%);无冠状动脉狭窄49例,冠状动脉狭窄24例;未发生MACE事件40例,发生MACE事件24例。不良事件发生情况:无狭窄组9例(20.9%),均为复发心绞痛;狭窄组15例(71.4%),其中死亡2例,严重心力衰竭4例,心肌梗死再住院3例,严重心律失常3例,复发心绞痛3例。

2.2 研究对象临床情况分析比较

2.2.1 入组病人临床资料(见表1) 资料显示:男性、吸烟、饮酒、既往合并高脂血症者易发生血管痉挛。

表 1 73 例研究对象的临床资料

项目	结果
性别(例) 男	49
女	24
吸烟史[例(%)]	40(54.8)
饮酒史[例(%)]	34(46.6)
家族史[例(%)]	28(38.4)
高脂血症[例(%)]	44(60.3)
高血压[例(%)]	22(30.1)
糖尿病[例(%)]	10(13.7)
高尿酸[例(%)]	13(17.8)
冠状动脉狭窄[例(%)]	24(32.9)
BMI(kg/m ²)	22.99±1.66
年龄(岁)	49.68±7.89
TC(mmol/L)	4.31±0.99
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.40
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.05
Lp(a)(mg/L)	234.71±33.28
TG(mmol/L)	1.84±0.10
空腹血糖(mmol/L)	4.75±0.08
尿酸(μmol/L)	329.42±17.34

2.2.2 狭窄组与无狭窄组临床资料比较(见表 2) 狭窄组年龄、吸烟比例、家族史比例、TG、TC、Lp(a)高于无狭窄组($P < 0.05$),提示年老、有吸烟史、有心血管家族史、高三酰甘油、高胆固醇、高 Lp(a)者易出现冠状动脉狭窄。

2.2.3 不良事件组与无不良事件组临床资料比较(见表 3) 不良事件组年龄、男性比例、吸烟比例、家族史比例、冠状动脉狭窄比例、LDL-C、TC、Lp(a)高于无不良事件组($P < 0.05$),提示年老、男性、有心血管病家族史、吸烟、高胆固醇、高低密度脂蛋白胆固醇、冠状动脉管腔有狭窄者易发生 MACE 事件。

2.2.4 不良事件组与无不良事件组院外药物治疗情况比较(见表 4) 硝酸酯类药物的应用有可能增加病人的不良事件。

2.3 研究对象预后影响因素分析比较(见表 5) 将年龄、性别、有心血管病家族史、吸烟、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、冠状动脉管腔有狭窄、硝酸酯类药物的应用 8 个危险因素进行逐步二元 Logistic 回归分析,其中吸烟、高胆固醇、硝酸酯类药物应用是冠状动脉痉挛变异型心绞痛病人发生心血管不良事件的独立危险因素。

3 讨论

变异型心绞痛是因为冠状动脉管腔发生痉挛从而引起完全或不完全闭塞,临床主要表现为心前区疼痛及心电图 ST-T 改变。随着诊疗技术的不断进步,其发病率较既往明显升高,但相关研究尚少,对临床实践缺乏指导。

变异型心绞痛可存在于冠状动脉管腔严重狭窄亦或造影提示血管无明显狭窄的病人,众多研究提示其危险因素与传统的冠心病危险因素存在众多差异^[5-6]。高血压、糖尿病等一致被认为冠心病的等危症,但目前尚无研究论证其亦是诱发变异型心绞痛发生的重要因素。吸烟和血脂紊乱作为动脉硬化的重要危险因素,众多研究证明其亦是变异型心绞痛的重要危险因素^[7-9],本研究发现变异型心绞痛尤以男性病人多见,既往存在吸烟史、血脂代谢紊乱的变异型心绞痛病人更易发生冠状动脉狭窄,尤以合并高 TC、高 TG、高 LP(a)为著,这与国内外多数研究一致。LDL-C 一致被认为是导致动脉硬化发生发展的最重要因素,但在本研究中,合并冠状动脉狭窄病人 LDL-C 水平较未合并冠状动脉狭窄病人无显著升高,就其原因可能与入组样本量偏少及高 LDL-C 者较少有关,还需扩大样本量进一步深入探讨。目前尚无大型研究证明饮酒为冠状动脉狭窄的危险因素, Mizuno 等^[10]研究证实酒精摄入是冠状动脉痉挛综合征的危险因素,本研究亦与该研究结果一致。除此之外,变异型心绞痛发生与遗传因素是否相关,目前相关研究较少,本研究发现有心血管病家族史者容易发生冠状动脉狭窄。

关于影响变异型心绞痛预后的影响因素, Kim 等^[11]研究发现,年龄增长、高血压、糖尿病、服药依从性差及低收入家庭是全因死亡率的独立预测因子。也有研究发现变异型心绞痛发生不良事件与吸烟有关,且年龄可能是其复发的独立危险因素^[12-13]。至于血脂, Miwa 等^[14]研究发现变异型心绞痛病人发生 MACE 事件主要与低 HDL-C 呈正相关,与 TG、LDL-C 相关性较小。本研究发现吸烟史、高 TC 是变异型心绞痛病人 MACE 事件的独立危险因素,与上述研究有众多相同之处。

硝酸酯类药物目前已经成为应用最广泛的抗缺血药物之一,因此亦可治疗变异型心绞痛,但随着近些年众多学者的深入研究发现其有一定局限性,众多研究发现长期使用硝酸酯类药物,非但不能很好地缓解症状,还可能导致心血管不良事件发生的大大增加^[15-17],本研究结论与此类似,这可能与硝酸盐耐受、氧化应激、神经激素激活、内皮功能障碍等机制有关,长期应用硝酸酯类药物导致机体对其反应性降低,扩血管作用明显减弱,同时还可能与其他内皮依赖性或非内皮依赖性血管扩张剂产生交互耐受,或在停用硝酸盐的期间血管收缩敏感性增加,导致心绞痛反复发作^[18-20],具体作用机制目前尚无统一定论,尚需进一步深入研究。

表 2 狭窄组与无狭窄组临床资料比较 (n = 73)

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	BMI (kg/m ²)	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	家族史 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高血脂症 [例(%)]	高尿酸 [例(%)]
无狭窄组	49	46.37±6.00	29(59.2)	22.93±1.71	16(32.7)	21(42.9)	12(24.5)	12(24.5)	5(10.2)	26(53.1)	8(16.3)
狭窄组	24	56.46±6.92	20(83.3)	23.09±1.58	24(100.0)	13(54.2)	16(66.7)	10(41.7)	5(20.8)	18(75.0)	5(20.8)
统计值		t = -6.409	χ ² = 3.233	t = -0.377	χ ² = 29.498	χ ² = 0.828	12.120	χ ² = 2.257	χ ² = 0.772	χ ² = 3.238	χ ² = 0.022
P		0.000	0.072	0.707	0.000	0.363	0.000	0.133	0.380	0.072	0.883
组别	血糖 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	Lp(a) (mg/L)	HDL-C (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)				
无狭窄组	4.73±0.08	2.42±0.42	1.80±0.09	4.06±0.96	225.51±26.01	1.05±0.05	328.88±17.15				
狭窄组	4.76±0.06	2.60±0.35	1.91±0.09	4.82±0.87	253.50±38.81	1.06±0.06	330.54±18.05				
统计值	t = -1.882	t = -1.824	t = -5.401	t = -3.268	t = -3.199	t = -0.612	t = -0.383				
P	0.065	0.072	0.000	0.002	0.003	0.542	0.703				

表 3 不良事件组与无不良事件组临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	男性		BMI(kg/m ²)	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	家族史 [例(%)]	高血脂症 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]
			例数	年龄(岁)						
无不良事件组	40	47.83±8.87	22(55.0)	22.74±1.61	16(40.0)	22(55.0)	13(32.5)	24(60.0)	7(17.5)	
不良事件组	24	51.83±3.69	22(91.7)	23.40±1.92	21(87.5)	9(37.5)	14(58.3)	18(75.0)	3(12.5)	
统计值		t = -2.517	χ ² = 9.387	t = -1.475	χ ² = 13.876	χ ² = 1.839	χ ² = 4.104	χ ² = 1.496	χ ² = 0.032	
P		0.015	0.002	0.145	0.000	0.175	0.043	0.221	0.859	
组别	高尿酸血症 [例(%)]	高血压 [例(%)]	空腹血糖 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	Lp(a) (mg/L)			
无不良事件组	7(17.5)	8(20.0)	4.74±0.08	2.35±0.36	1.82±0.12	4.10±0.93	230.00±30.89			
不良事件组	5(20.8)	8(33.3)	4.75±0.07	2.75±0.41	1.87±0.10	4.83±0.75	238.54±35.98			
统计值	χ ² = 0.000	χ ² = 1.422	t = -0.549	t = -4.114	t = -1.775	t = -3.279	t = -1.007			
P	1.000	0.233	0.585	0.000	0.081	0.002	0.318			
组别	HDL-C (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)	左室射血分数 (%)	冠状动脉狭窄 [例(%)]	PCI 治疗 [例(%)]					
无不良事件组	1.06±0.05	328.63±17.98	63.10±7.64	6(15.0)	8(20.0)					
不良事件组	1.06±0.06	330.75±16.63	61.46±7.52	15(62.5)	10(41.7)					
统计值	t = 0.093	t = -0.471	t = 0.837	χ ² = 15.351	χ ² = 3.483					
P	0.926	0.640	0.406	0.000	0.062					

表 4 不良事件组与无不良事件组院外药物治疗情况比较

例(%)

组别	例数	钙离子拮抗剂	抗血小板	硝酸酯类	他汀类
无不良事件组	40	28(70.0)	31(77.5)	10(25.0)	28(70.0)
不良事件组	24	18(75.0)	16(66.7)	22(91.7)	13(54.2)
χ^2 值		0.186	0.902	26.667	1.633
<i>P</i>		0.667	0.342	0.000	0.201

表 5 冠状动脉痉挛综合征病人发生 MACE 的多因素分析结果

变量	偏回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i>	OR 值	95% <i>CI</i>
吸烟(否=0,是=1)	4.938	1.669	8.757	0.003	139.497	[5.298, 3 672.745]
TC	1.916	0.684	7.844	0.005	6.792	[1.777, 25.956]
硝酸酯药物使用(否=0,是=1)	5.968	1.776	11.291	0.001	390.652	[12.024, 12 691.538]
常数项	-16.151	4.883	10.940	0.001	0.000	

综上所述,变异型心绞痛病人在接受规律药物治疗时应注意避免使用硝酸酯类,同时,应积极改善生活方式(如戒烟、限酒等)、调脂,以缓解病人症状、减少发作频率、改善预后。此外,由于本研究样本量较少,且主要根据心电图结果诊断,对病人行冠状动脉造影检查时未行乙酰胆碱或麦角新碱激发试验,因此今后尚需进一步深入研究,以分析冠状动脉痉挛变异型心绞痛发作与预后的关系。

参考文献:

[1] LANZA G A,CARERI G,CREA F.Mechanisms of coronary artery spasm[J].Circulation,2011,124(16):1774-1782.

[2] NISHIZAWA S,SHIRAIISHI J,TORII S, et al .Intermediate fixed coronary artery stenosis at the site of ergonovine-provoked spasm as a predictor of long-term major adverse cardiac events of patients with coronary spastic angina[J].Circ J,2009,73(4):699-704.

[3] SCHACHINGER V,BRITTEN M B,ZEIHNER A M.Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease[J].Circulation,2000,101(16):1899-1906.

[4] 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.

[5] 向定成,曾定尹,霍勇.冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(1):181-186.

[6] 邝志辉,顾晓龙,向定成.冠状动脉痉挛综合征危险因素的研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(9):1568-1570.

[7] 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.

[8] CHOI B G,RHA S W,PARK T, et al .Impact of cigarette smoking:a 3-year clinical outcome of vasospastic angina patients[J].Korean Circulation J,2016,46(5):632-638.

[9] 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):1-12.

[10] 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.

[11] KIM H L,KIM J,KIM H J, et al .Incidence and factors associated with mortality in 2,476 patients with variant angina in Korea[J].Sci Rep,2017,7(1):46031.

[12] FIGUERAS J,DOMINGO E,FERREIRA I, et al .Persistent angina pectoris,cardiac mortality and myocardial infarction during a 12 year follow-up in 273 variant angina patients without significant fixed coronary stenosis[J].Am J Cardio,2012,110(9):1249-1255.

[13] KIM H L,LEE S H,KIM J, et al .Incidence and risk factors associated with hospitalization for variant angina in Korea[J].Medicine (Baltimore),2016,95(13):1-6.

[14] MIWA K,FUJITA M,MIYAGI Y, et al .High-density lipoprotein cholesterol level and smoking modify the prognosis of patients with coronary vasospasm[J].Clin Cardiol,1995,18(5):267-272.

[15] KIM C H,PARKT K,CHOS W, et al .Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospasticangina:a propensity score-matched analysis[J].Int J Cardiol,2018,252:1-5.

[16] PARK T,PARK J Y,RHA S W, et al .Nitrate on five-year clinical outcomes in patients with significant coronary artery spasm[J].Yonsei Med J,2017,58(1):90-98.

[17] TAKAHASHI J,NIHEI T,TAKAGI Y, et al .Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina:multicenterregistry study of the Japanese Coronary Spasm Association [J].Eur Heart J,2015,36(4):228-237.

[18] MÜNZEL T,SAYEGH H,FREEMAN B A, et al .Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance.A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance[J].J Clin Invest,1995,95(1):187-194.

[19] THOMAS G R,DIFABIO J M,GORI T, et al .Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans:evidence of a free-radical-mediated mechanism [J].J Am Coll Cardio,2007,49(12):1289-1295.

[20] 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.

(收稿日期:2018-12-16)
(本文编辑 郭怀印)