

非阻塞性心肌梗死病因诊断及治疗的研究进展

黄超, 王凌鹏*

新疆医科大学第一附属医院心力衰竭科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月3日

摘要

急性心肌梗死患者中一部分患者血管狭窄不明显, 但却存在心肌缺血症状及实验室检查, MINOCA适用于这部分患者的过渡性诊断, 并且现有研究预后不佳, 因此在该文献中着重于结合现有研究总结叙述, 以帮助临床医师更好地分析并治疗。

关键词

非阻塞性心肌梗死, 急性心肌梗死, 冠状动脉斑块破裂

Etiological Diagnosis and Treatment Progression of Non-Obstructive Myocardial Infarction

Chao Huang, Lingpeng Wang*

Department of Heart Failure, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 1st, 2023; accepted: Feb. 25th, 2023; published: Mar. 3rd, 2023

Abstract

In some patients with acute myocardial infarction, vascular stenosis is not obvious, but there are symptoms of myocardial ischemia and laboratory tests. MINOCA applies to the transitional diagnosis of these patients, and the prognosis of existing research is poor. Therefore, in this literature, we focus on summarizing and describing existing research to help clinicians better analyze and treat.

*通讯作者。

Keywords

Non-Obstructive Coronary Arteries, Acute Myocardial Infarction, Rupture of Coronary Plaque

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉非阻塞性心肌梗死是一种多病因的临床综合征(简称 MINOCA), 是指由于不同原因导致的急性心肌梗死, 冠脉造影示血管狭窄程度 < 50%或血管完全正常。在既往临床医生对于其诊断率较低, 近些年在全国各地胸痛中心建立, 临床遇见的病例越来越多, 对疾病的研究有了更深入的了解, 由于在其病理生理、管理与预后方面仍存在不确定性, 因此本文主要介绍 MINOCA 患者的流行病学、病因、治疗、预后。

MINOCA 的首次尸检描述可以追溯到 1939 年。早期被认为是一种良性血管病变, 随着认识的深入, 现在有研究认为预后不佳, 故在 2015 年欧洲心脏病学会定义为“MINOCA”, 对应于急性冠脉综合征患者在造影中无明显冠脉狭窄的短暂诊断。MINOCA 目前推测最常见于斑块破裂后自发性溶栓[1] [2], 这是典型的 1 型心肌梗死类型, 以及冠状动脉痉挛、自发性夹层、血栓栓塞疾病、微血管功能障碍等 2 型心肌梗死均属于 MINOCA 的病因[3]。

2. 流行病学

MINOCA 患者的发病率总体呈现上升趋势, 这很可能是冠脉介入诊疗的普及以及人们对 MINOCA 认识的提高、循证疗法的应用。根据 Pasupathy 对 28 篇文章的荟萃分析示 MINOCA 在国外急性心肌梗死患者中占比约为 6% [4], 不同地区、国家检出率有一定差异。国内大连、北京、山东所报道 MINOCA 发病率为 2.5%、5.4%、5.4% [5] [6] [7]。在考虑 AMI 猝死患者尸体解剖中, 约为 1.9% [8]。

3. 临床特点

大部分 MINOCA 患者表现为稳定或不稳定型心绞痛、血管痉挛性心绞痛相关的急性冠脉综合征, 病因考虑为斑块破裂或糜烂、冠状动脉痉挛、微血管功能障碍、自发性夹层、血栓栓塞疾病、心肌病等, 需要认真鉴别, 以达到治疗原发病。按照传统冠心病危险因素的患者率和临床特征在 MINOCA 和 AMI-CAD 患者中也有所不同。在 Pasupathy 的荟萃分析中, MINOCA 患者相比 AMI-CAD 患者更年轻, 女性多见, 血脂异常患病率更低[4]。冠心病危险因素, 如高血压、糖尿病、烟草滥用和心肌梗死家族史, 在 MINOCA 患者中发生率较低。老年、男性、肥胖、吸烟和糖尿病是 MINOCA 的负相关性, 外周血管疾病、脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病和恶性肿瘤被确定为正相关性[9]。

4. 病因和诊断评估

根据 2019 年美国心脏病协会一项声明表示心肌梗死主要源于缺血机制(如斑块破裂或供需失调), MINOCA 这一词适用于临床表现有缺血性基础, 再根据其原发病不同、机制不同分类, 主要包括以下几个方面:

4.1. 动脉粥样硬化型

冠状动脉粥样硬化斑块破裂

冠状动脉斑块破裂包括斑块破裂、钙化结节、斑块侵蚀,它通过血栓形成和短暂性动脉完全闭塞并自发性溶栓或远端闭塞导致心肌梗死。在 MINOCA 中报道的斑块特征是血栓叠加在有完整纤维帽或没有纤维帽的斑块上;根据 Amhadi 等研究显示 MINOCA 患者的死亡率与动脉粥样硬化斑块的类型相关,钙化斑块为 1.4%、混合斑块为 3.3%、非钙化斑块 9.6% [10]。冠脉造影能够提示明显斑块破裂征象,对于斑块不明显患者,需要考虑 OCT (光学相干断层扫描)和 IVUS (血管内超声)进行评估。根据 Pelliccia 的荟萃分析,1449 名 MINOCA 患者通过 IVUS 检查估计斑块破裂在 38% [11]。Opolski 的前瞻性 OCT 研究中显示,38 例 MINOCA 患者中斑块破裂和冠状动脉血栓形成分别为 9 例(24%)和 7 例(18%) [12]。Reynolds 关于 145 名女性 MINOCA 患者的研究 OCT 提示 46.2%为斑块破裂[2]。我国目前对于 MINOCA 患者进行 IVUS、OCT 报道目前相对较少,因此这部分患者存在一定程度的漏诊,干预的危险因素不恰当可能。

4.2. 2 型心肌梗死(非动脉粥样硬化型)

4.2.1. 冠状动脉痉挛(CAS)

冠状动脉痉挛常见于夜间以胸痛时对硝酸盐有反应的短暂性 ST 改变为特征,是一过性冠状动脉阻塞所致。CAS 在 MINOCA 患者中较为常见,在既往单中心研究报告中可见心肌炎一度被考虑为最常见的病因,但在 Pasupathy 荟萃分析中 MINOCA 患者进行激发性试验,只有 28%的患者出现诱导性血管痉挛 [3]。而 Opolski 研究当中 80 例 MINOCA 患者进行激发性试验,46.2%的患者有血管痉挛[12]。而我国目前统计显示发生 MINOCA 的患者中,冠脉痉挛的发生率为 6.5% [5],发病率如此大的差异性,考虑与不同地区对于痉挛的定义、判断以及人种相关性均有关联。冠脉痉挛的发生机制尚未明确,目前认为可能与血管平滑肌细胞的收缩反应性增高、血管内皮结构和功能障碍、自主神经功能障碍等有关。临床上冠脉痉挛的诊断主要依靠乙酰胆碱或麦角新碱进行试验,如果冠脉直径收缩 > 75%则诊断明确,由于普遍认为急性冠脉综合征患者完善激发性试验有潜在的医疗风险,包括室性心动过速、室颤、慢性心律失常等,因此急诊手术期间进行激发性痉挛试验的患者很少,但根据 Opolski 的研究激发性试验中出现心律失常的发生率为 5.4%,若在高度怀疑冠脉痉挛的情况下可考虑为初步诊断为 MINOCA 患者完善检查明确病因。

4.2.2. 冠状动脉微循环功能障碍(Coronary Microcirculation Dysfunction, CMD)

冠状动脉微循环是指心脏中由微动脉、毛细血管和尾静脉组成的微循环系统,在整个冠脉循环系统中占 80%,因此微血管阻力局部显著性增加可以导致心肌区域灌注不足,出现临床心绞痛症状。临床上可以通过各种有创或者无创方式进行评估,较为常见的是心脏核磁、正电子发射断层扫描(PET)或者通过冠脉造影评估冠状动脉 TIMI 血流分级、经胸超声评估冠脉血流储备(CFR)等方式;评估 CMD 具有较高的灵敏度和特异度的一项新技术是心肌声学造影,但是目前临床应用较少。冠脉微血管功能或者结构被改变都会使 CMD 形成,例如,一些血管外的压迫、组织水肿和微循环障碍等。在 Widmer 的研究中,对 1439 名 MINOCA 患者进行冠状动脉内多普勒导管评估微血管功能中发现,有 64%的患者微血管功能发生内皮依赖性改变,66%的女性、60%的男性出现可诱导的心肌灌注异常,表明这些患者可能存在冠脉微循环障碍,也可能与其他病因并存,因此需要进一步的研究[13]。

4.2.3. 冠状动脉血栓形成及栓塞

冠状动脉血栓形成及栓塞其可能源于获得性或遗传性血栓栓塞性疾病引起,冠状动脉或者全身动脉血栓形成都可能导致冠状动脉栓塞。获得性血栓栓塞性疾病包括心房颤动、左心室血栓、瓣膜性心脏病、恶性肿瘤相关的血栓形成、抗磷脂综合征等。遗传性血栓栓塞性疾病的原因有因子 V Leiden、蛋白 C 或

s 缺乏、抗凝血酶缺乏或高同型半胱氨酸血症等。在 Opolski 研究中 OCT 在 MINOCA 患者检测出血栓率为 18% [12]。根据 Pasupathy 荟萃分析, 接受遗传血栓性疾病筛查的 378 名 MINOCA 患者中, 发现约 14% 的患者有遗传性血栓性疾病的证据, 其中最常见的是因子 V Leiden 或活化蛋白 C 抵抗[3], 这部分患者有反复血栓事件的可能性, 需要密切随访。

4.2.4. 自发性冠状动脉夹层(SCAD)

SCAD 定义指心外膜冠状动脉夹层, 与粥样硬化或创伤无关非医源性。其导致心肌损伤的机制是由壁内血肿压迫真腔或内膜破坏引起的冠状动脉阻塞, 而不是动脉粥样硬化斑块破裂, 其发病多见于年轻女性当中, 很少合并冠心病相关的危险因素, 严重者可导致猝死。这些特征在一部分 MINOCA 的研究报告有着明显的共性。在 2018 年美国心脏病学关于 SCAD 的科学声明提示仅依靠冠脉造影 70% 的 SCAD 患者可能出现漏诊, 则需要 OCT 或(和) IVUS 进一步完善血管内评估, 其诊断率方可明显提高[14]。

4.2.5. 心肌炎

心肌炎是心肌的一种炎症性疾病, 根据病因不同分为感染性和非感染性, 感染性常由病毒(柯萨奇病毒 B 组最常见)、细菌、真菌等引起。非感染性可由免疫/自身免疫、药物介导及有毒物质所致。急性心肌炎的临床表现差异很大, 从劳累和胸痛到心源性休克、猝死。因临床症状、冠脉造影结果类似, 心肌炎在 MINOCA 中比较普遍, 但根据 Pelliccia 的 MRI 检查 MINOCA 的荟萃分析, 5281 例 MINOCA 患者的心肌炎的患病率约为 26% [11], 通过 MRI 可发现类似 MINOCA 的心肌炎、Takotsubo 心肌病或其他非缺血性心脏病, 然而, 心脏 MRI 并没有广泛应用, 因此推荐心脏 MRI 作为诊断 MINOCA 的必要步骤是不实用的。

5. 治疗

对于 MINOCA 的治疗, 目前缺乏相应的指南推荐, 需要根据临床表现确定潜在机制后个体化治疗。患者的症状, 冠脉解剖结构、缺血程度、合并症可能影响患者的预后。药物治疗是 MINOCA 的初始治疗策略。应强调密切的临床随访和危险因素干预。如果在药物治疗情况下仍有难治性症状, 应充分考虑原发病病情进展可能, 进一步复查心脏核磁、冠脉造影检查避免漏诊。

5.1. 药物治疗

目前对于 MINOCA 患者的药物治疗, 许多研究阐述了相互矛盾的结果, 推测可能是由于无法确定原发病的患者, 未针对危险因素给予药物治疗。

他汀类药物通常被认为是可靠的, 源于其显著的降胆固醇作用和抗炎特性, 从而减少氧化应激。他汀类药物能够有效降低粥样斑块中的脂质含量, 减少血流对纤维组织产生的剪力, 从而维护保护血管内膜。根据迄今为止最大规模的二级预防药物研究中发现, 在 33,552 例 MINOCA 患者中, 使用他汀类药物, 心肌梗死的风险显著降以及所有心脏衰竭风险降低相关[15] [16]。

ACEI/ARB 类药物在研究报告[15] [16]当中都表现出降低 MINOCA 患者的 MACE 事件发生风险, 这与其抑制 RASS 系统、心肌坏死后的抗重构作用有着重要关系。

钙通道阻滞剂(CCB)、尼可地尔通过调节钙离子通道、K 离子通道改善心肌细胞松弛和心室顺应性, 常用于预防心外膜和微血管冠状动脉血管痉挛、改善微循环功能障碍, 对于考虑冠脉痉挛所致类似急性冠脉综合征患者在降低心绞痛发生率、持续时间方面最有说服力, 在 2019 年 ESC 指南确定为 CCB 类为抗心肌缺血药物首选治疗之一。

阿司匹林作、氯吡格雷为冠心病预防治疗的一线用药, 在有着明显冠状动脉粥样硬化、冠状动脉血栓、支架植入术后的治疗中有着基石作用, 但对于无明显冠脉粥样硬化的患者中使用目前无确切的预后

获益证明, 在 Bossard 研究中显示强化的双抗治疗方案与心血管死亡、心肌梗死和卒中有着显著的相关性[17]。而阿司匹林作为单抗疗法在部分回顾性研究中显示出出血风险也远大于预防 MEAC 意义[18], 虽目前缺乏随机对照实验, 但也提示由于原发病不同, 本身具有复杂性, 需对患者进行个体化医治。

β 受体阻滞剂, 在缓解心肌缺血所致心绞痛方面有着良好的循证医学证据, 对于 MINOCA 患者, 结合个体考虑冠脉痉挛可能性的患者属于禁忌症应避免使用。在瑞典的 9466 患者研究中, β 受体阻滞剂对于预后是有利的[19], 而在另一份荟萃分析显示使用 β -受体阻滞剂与不良心血管预后有着正相关[20], 这与一部分临床医师根据经验性治疗有着密切关系。

以上这些药物疗效性均属于观察性研究报告所示, 与不使用药物相比的益处尚未在大型随机临床试验来确认, 但相互悖论的研究提示个体化治疗、密切随访在 MINOCA 患者当中十分重要。

5.2. PCI 治疗

在 MINOCA 患者中根据病情评估, 可考虑是否需要行 PCI 治疗。其中冠脉斑块破裂后自溶、冠脉痉挛、心肌炎、微循环障碍暂无指南推荐支架治疗。SCAD 患者, 虽然缺乏 PCI 治疗 SCAD 的随机数据, 但是根据多项前瞻性研究均提示血流动力学稳定患者可保守治疗无需行支架植入预后良好, 同 PCI 治疗患者相比 MACE 事件无差异[21]。PCI 治疗仅限于夹层血肿导致明显冠脉血流障碍, 伴有血流动力学紊乱的患者, 这部分患者需要术中完善 IVUS 或者 OCT 评估破口、准确确定支架长度, 术后长期疗效和安全性也有待进一步评估。术后常规按照专家共识给予双抗治疗至少一年, 如有相关出血危险因素则建议单药抗血小板聚集治疗 1 年。

5.3. 特殊治疗

考虑血栓栓塞性疾病的患者, 常规治疗为抗凝治疗, 可选择华法林、新型口服抗凝药等, 同时针对原发病, 采取输注血浆、血浆置换、激素冲击或者免疫抑制剂等治疗, 改善患者症状。

6. 预后

非阻塞性冠状动脉粥样硬化的心肌梗死是一种有不同原因的综合征, 准确、系统的诊断检查对于确定每个患者 MINOCA 的病因、进行风险分层和实施最适当的治疗形式至关重要。然而, MINOCA 患者特别是那些冠状动脉造影正常的患者, 临床诊疗中通常被贴上“非心脏病患者”的标签, 因此失去了适当治疗患者的机会, 结果比以前认为的更糟糕。

既往有部分研究表明, 与 MICAD 患者相比, MINOCA 患者没有明显的临床表现特征, 12 个月的全因死亡率低, 故认为其预后良好; 但随着越来越多的研究证据表明 MINOCA 患者与 MI-CAD 患者的长期死亡率相当[22] [23], 在一篇荟萃分析研究提示 MINOCA 入院期间的全因死亡率达 0.1%~2.2%, 出院后 1 年随访期间死亡率升至 2.2%~4.7% [24]。在韩国的大规模研究报道中也有相似发现, 8510 例登记的心肌梗死患者, 其中 MINOCA 患者的死亡率为 3.1%, 与单支或双支 CAD 患者的死亡率相当, 因此 MINOCA 患者的预后应该是需要密切关注的[25]。综上, MINOCA 患者的预后并不是非常乐观, 需要临床医师仔细识别潜在原因, 建立长期并且完备的随访制度, 依据患者的病情变化调整用药, 给予适合并且有效的治疗方案, 降低患者的死亡风险。

参考文献

- [1] Agewall, S., Beltrame, J.F., Reynolds, H.R., *et al.* (2017) ESC Working Group Position Paper on Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *European Heart Journal*, **38**, 143-153.
- [2] Reynolds, H.R., Maehara, A., Kwong, R.Y., *et al.* (2021) Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Mag-

- netic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation*, **143**, 624-640. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008>
- [3] Pustjens, T.F.S., Appelman, Y., Damman, P., *et al.* (2020) Guidelines for the Management of Myocardial Infarction/Injury with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Position Paper from the Dutch ACS Working Group. *Netherlands Heart Journal*, **28**, 116-130. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>
- [4] Pasupathy, S., Air, T., Dreyer, R.P., *et al.* (2015) Systematic Review of Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*, **131**, 861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
- [5] 邹艳, 张波. 冠状动脉非阻塞型心肌梗死的临床特点及预后分析[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 546-549.
- [6] 张海华, 俞梦越. 年轻冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者的临床特点分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(10): 972-977.
- [7] Zhang, S., Zhang, X., Wu, S., *et al.* (2022) Analysis of Clinical Features and the Outcome of In-Hospital Mortality of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Chinese Journal of Cardiology*, **50**, 873-880.
- [8] Silvanto, A., de Noronha, S.V. and Sheppard, M.N. (2012) Myocardial Infarction with Normal Coronaries: An Autopsy Perspective. *Journal of Clinical Pathology*, **65**, 512-516. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200597>
- [9] Ishii, M., Kaikita, K., Sakamoto, K., *et al.* (2020) Characteristics and In-Hospital Mortality of Patients with Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease in Super-Aging Society. *International Journal of Cardiology*, **301**, 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.037>
- [10] Ahmadi, N., Nabavi, V., Hajsadeghi, F., *et al.* (2011) Mortality Incidence of Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease Diagnosed by Computed Tomography Angiography. *The American Journal of Cardiology*, **107**, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.034>
- [11] Pelliccia, F., Pepine, C.J., Berry, C., *et al.* (2021) The Role of a Comprehensive Two-Step Diagnostic Evaluation to Unravel the Pathophysiology of MINOCA: A Review. *International Journal of Cardiology*, **336**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.05.045>
- [12] Opolski, M.P., Spiewak, M., Marczak, M., *et al.* (2019) Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results from the Optical Coherence Tomography Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **12**, 2210-2221. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.022>
- [13] Sara, J.D., Widmer, R.J., Matsuzawa, Y., *et al.* (2015) Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction among Patients with Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Interventions*, **8**, 1445-1453. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>
- [14] Hayes, S.N., Kim, E.S.H., Saw, J., *et al.* (2018) Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **137**, e523-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
- [15] Øvrehus, K.A., Diederichsen, A., Grove, E.L., *et al.* (2021) Reduction of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality Associated to Statins in Patients without Obstructive CAD. *Cardiovascular Imaging*, **14**, 2400-2410. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.022>
- [16] De Filippo, O., Russo, C., Manai, R., *et al.* (2022) Impact of Secondary Prevention Medical Therapies on Outcomes of Patients Suffering from Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): A Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, **368**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.034>
- [17] Bossard, M., Yusuf, S., Tanguay, J.F., *et al.* (2019) 2387 Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in Relation to Antiplatelet Therapy in Patients with Myocardial Infarction without Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA). *European Heart Journal*, **40**, ehz748.0145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0145>
- [18] Ciliberti, G., Verdoia, M., Merlo, M., *et al.* (2021) Pharmacological Therapy for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructed Coronary Arteries (MINOCA): Insights from a Multicentre National Registry. *International Journal of Cardiology*, **327**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.040>
- [19] Lindahl, B., Baron, T., Erlinge, D., *et al.* (2017) Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*, **135**, 1481-1489. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>
- [20] Pelliccia, F., Pasceri, V., Niccoli, G., *et al.* (2020) Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *The American Journal of Medicine*, **133**, 73-83.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.048>
- [21] Chou, A.Y., Sedlak, T., Aymong, E., *et al.* (2015) Spontaneous Coronary Artery Dissection Misdiagnosed as Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series. *Canadian Journal of Cardiology*, **31**, 1073.e5-1073.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.018>

-
- [22] Nordenskjöld, A.M., Baron, T., Eggers, K.M., *et al.* (2018) Predictors of Adverse Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery (MINOCA) Disease. *International Journal of Cardiology*, **261**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.056>
- [23] Choo, E.H., Chang, K., Lee, K.Y., *et al.* (2019) Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e011990. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011990>
- [24] Elesber, A.A., Prasad, A., Lennon, R.J., *et al.* (2007) Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 448-452. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.050>
- [25] Niccoli, G., Scalone, G. and Crea, F. (2015) Acute Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Atherosclerosis: Mechanisms and Management. *European Heart Journal*, **36**, 475-481. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>