

• 述 评 •

心血管疾病中的性别差异:当前亟需关注的几个问题

吴海云 王士雯

虽然医学自其产生之始,即已注意到妇女在生理病理上的特殊性,但直至近30余年,医学中与性别有关的差异研究,包括基于社会、经济、文化等因素而引起的差异,即“gender difference”,以及基于两性间生物学因素差异,即“sex difference”,才引起了研究者的广泛重视。性别对人类生物学和疾病过程有着广泛的影响。男女两性间在基因,包括性染色体和常染色体上的基因表达上均存在差异,在中枢神经系统功能、药物代谢以及多种疾病,如老年性痴呆、糖尿病、自身免疫性疾病、骨质疏松、心理疾病等的发病学、临床表现和对治疗的反应等方面亦存在着基于生物学因素差异^[1]。迄今对医学相关的性别差异,研究得最为广泛者,仍属心血管领域。在此就几个相关的主要问题作简要论述。

1 心血管系统解剖生理学性别差异

国外以高加索人为主的研究显示,女性左室容积较男性为小,而左室质量更是明显低于男性。例如 Framingham 研究显示,男性左室质量平均为177g,而女性则为118g。以体表面积标准化后,男性左室质量指数平均值为92g/m²,而女性则为72g/m²,男性较女性高20%^[2]。其他多项研究亦发现了类似的差异。Framingham 研究还显示了男女两性心脏质量随增龄而出现的不同变化趋势。在无心血管疾病(无高血压和其他心脏病)的人群中,男性在20~70岁间其心脏质量有轻度下降(约下降6%),而女性则有轻度增加(约增加15%)^[2]。遗憾的是,尚未见有关亚洲人左室形态性别差异的研究资料。

在心脏功能的性别差异方面,早期曾有研究者采用心冲击描记图(ballistocardiography)及记录颈动脉搏动的方法,检测女性颈动脉血流的加速度,认为男性心脏本身的收缩功能高于女性。其后亦有多项研究证实,男性左室收缩功能较女性强,表现为

左室射血时间与QT间期比值较高;但女性心脏顺应性高于男性,表现为E/A比值较高,但若以体表面积标准化,则男女心室收缩功能的各种指标均无差异^[3,4]。综合这些研究,似乎提示,总的来说男性心脏收缩功能强些,而女性舒张功能更佳。但由于难以控制像血流动力学这些影响心功能的因素,其结果的可靠性很有限。

2 我国心血管疾病流行病学的性别差异

风湿性心脏病曾是影响我国人群健康的主要心脏病。1984—1987年我国海南省调查了6岁以上人群平均风湿性心脏病患病率为2.04%。其中女性患病率为2.96%,显著高于男性的1.27%^[1]。但我国“七五”和“八五”期间的二次全国抽样性调查,男女两性风湿性心脏病的患病率(分别为0.62%、0.58%和0.24%、0.20%)差异不显著。1994年世界卫生组织统计年鉴报告我国人群1987—1992年风湿性心脏病病死率,城市男性为6.4~7.1/10万,女性为11.4~14.4/10万,农村则分别为8.1~11.9/10万和12.4~17.4/10万^[5]。女性病死率明显高于男性,提示女性风湿性心脏病预后较男性差。

近20余年来,冠心病已成为引起我国人群死亡的主要心脏疾病,但相关的流行病学资料亦不够全面和准确。上世纪60~80年代初的研究,多数显示女性冠心病患病率高于男性,可能是由于主要采用心电图作为诊断方法引起的偏差^[6]。中国MONICA部分监测人群1984—1997年资料表明,我国人群冠心病标准化发病率男性高于女性,男女发病率比例波动在1.3~2.7之间。其中,北京地区1984—1998年冠心病标准化病死率男女两性均呈增加的趋势,但男性增加52%,而女性只增加10%^[6]。但据中国卫生部全国卫生统计年报资料,在中国大城市冠心病病死率1990年男性为54.11/10万,女

收稿日期:2008-11-26

作者单位:100853北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:吴海云,男,1965年1月生,江西余干人,医学博士,副主任医师

通讯作者:王士雯, Tel:010-66936761

性为 49.44/10 万;1995 年则男性为 67.67/10 万,女性为 64.63/10 万,女性病死率较男性增加幅度大^[6]。较新近些的资料来自 InterASIA 研究于 2000—2001 年在中国 35~74 岁人群中进行的横断面调查,结果显示我国心肌梗死患病率男性约 0.7%,女性约 0.5%^[7]。总的来说,我国现有的流行病学资料提示,女性冠心病患病率和病死率可能仍低于男性,但迄今尚缺乏完整的资料^[8],特别是不同年龄段人群的资料,从而难以得出较明确的结论。

我国人群心力衰竭的流行病学资料更少。较可靠的数据亦来自 2000 年进行的 InterASIA 研究。该研究发现我国 35~74 岁城乡居民中,女性心力衰竭患病率为 1.0%,而男性为 0.7%,各年龄段女性患病率均高于男性^[9]。我国人群心力衰竭患病率的这种性别差异,值得采用更可靠的诊断方法深入研究。

相对而言,我国高血压的流行病学研究资料较丰富。2002 年进行的第 4 次全国高血压调查显示,我国 18 岁以上人群高血压标准化患病率〔SBP \geq 140 和(或)DBP \geq 90mmHg 和(或)2 周内服降压药〕为 18.8%,其中男性患病率为 20.2%,女性患病率为 18.0%。青年(18~44 岁)女性高血压患病率总体低于男性(6.7%比 12.7%);但 45 岁以上及 60 岁以上组,女性高血压患病率高于男性(30.0%比 28.6%;50.2%比 48.1%)^[10]。

3 冠心病临床表现和预后的性别差异

冠心病在女性较男性平均迟发 10~15 年。女性冠心病的发病率在绝经前仅及男性的 1/10~3/10,绝经后则迅速增高,55~70 岁逐渐达到高峰,而与男性无明显差异^[11]。2/3 的男性冠心病患者急性心肌梗死或猝死为初发表现,而女性则半数以上以心绞痛为首发症状。女性患者不稳定性心绞痛所占比例高于男性,而 ST 段抬高性急性心肌梗死的比例低于男性。通常,女性患者年龄更大,合并的冠心病危险因素较多。非高龄(<75 岁)的女性急性心肌梗死患者其临床表现往往较同龄男性患者更为严重,心动过速、肺部啰音、心脏传导阻滞更为常见,入院时患者 Killip 分级更高。因心肌梗死住院的女性患者其住院期间的并发症,包括出血、中风、休克、心脏破裂及反复胸痛等的发生率高于男性,但这种差异在校正年龄及合并疾病等因素后则消失。急性心肌梗死患者的早期和住院期间死亡率,女性高于男性,如 50 岁以下的女性急性心肌梗死患者,其早期

死亡率是同龄男性患者的 2 倍。但这种差异随年龄增加而缩小^[11,12]。国内 GRACE 研究亦发现,因急性冠脉综合征入院的患者中,女性患者年龄较大,更常合并有心绞痛、心力衰竭、糖尿病及高血压。女性患者较少接受再灌注治疗。但男女两性患者住院死亡率无显著差异^[13]。我国另一项单个医院对因急性心肌梗死住院患者的回顾性分析中,女性急性心肌梗死患者住院死亡率为 11.7%,显著高于男性(6.3%)。但多因素分析显示,造成这一差异的原因,在于女性患者年龄大、伴随危险因素多、急性再灌注治疗率和 β 受体阻滞剂的使用率明低于男性,而性别本身无显著影响^[14]。

对急性冠脉综合征患者远期预后的两性差异研究资料相对较少。近年一项研究显示,经冠脉成形术治疗后的男女两性患者,其未经校正的 5 年存活率相似,若考虑到男女两性患者的基础临床指标的差异,女性患者似乎较临床状况相同的男性患者远期预后更佳^[15]。

4 心脏电生理和心律失常临床表现的性别差异

很早以前即已发现,女性心率较男性为快,但对其机制目前尚无满意的解释。女性 QTc 间期较男性长,但其病理生理学意义还不清楚。在心律失常方面,大量研究证实,男女两性室上性心动过速类型不同。房室折返性室上速以女性多见,而房室折返性室上速则以男性为主。不适当性窦性心动过速是一种相对少见的心律失常,几乎均发生在女性^[16]。

Framingham 研究显示男性发生心房纤颤的风险高于女性,且男性心房纤颤的发病率随年龄增加而上升,而女性则无此趋势^[16]。新近 Euro Heart Survey 心房纤颤研究比较了男女两性患者的临床表现,其结果进一步显示,与男性房颤患者比较,女性患者年龄较大,合并症较多,症状更重,生活质量更低。女性患者 1 年卒中中发生率为 2.2%,显著高于男性(1.2%)^[17]。

5 心血管病药物治疗的性别差异

与男性相比,女性平均体重较轻,体重指数(BMI)较小,各器官包括心脏的体积亦较小,因此,总体上女性的药物分布容积小于男性。然而,由于女性身体脂肪所占比例高于男性,对一些亲脂性的药物而言,女性分布容积可大于男性。由于雌激素具有水钠潴留作用,故女性在一个月经周期期间,其组

织内水含量可有波动。另外,女性肾小球滤过率较男性低。男性因睾酮的作用,肌肉代谢活动增高,其肌酐清除率亦较高。由于两性生理上的差异,也使两性在药动学和药效学方面产生差异,但目前研究较多的是药动学方面。有研究显示,男性 CYP450 同功酶 CYP1A2、CYP2D6 活性较高,而女性 CYP3A4 活性较高。肝活检组织中,女性 CYP3A4 mRNA 表达高于男性,CYP3A4 水平为男性的 2 倍。由 CYP3A4 所代谢的主要心血管药物包括:阿托伐他汀、地尔硫䓬、雌二醇、洛伐他汀、尼莫地平、奎尼丁、维拉帕米及辛伐他汀等。研究 CYP450 系统活性的性别差异,对一些安全范围较小的药物,例如抗心律失常药的临床应用有其临床意义。另外,与男性相比,女性更容易发生药物不良反应。例如,在使用抗心律失常药物时,即使在相同药物浓度下,女性更容易发生 QT 间期延长。有统计显示,女性药物不良反应的发生率较男性高 50%~70%。造成这种差异的原因尚不完全清楚。激素水平、免疫因素,以及两性间药动学和药效学的差异均可能与之有关^[18]。

近年有很多研究比较了多种心血管病药物治疗效果的性别差异。对 β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂类对心肌梗死的二级预防及心力衰竭治疗、钙通道阻滞剂治疗高血压的性别差异研究未能得出一致的结果^[19]。DIG 研究的事后分析发现,与男性心力衰竭患者不同,女性心力衰竭患者,地高辛组的死亡率显著高于安慰剂组(分别为 33.1% 和 28.9%)^[19]。阿司匹林在在男性心血管疾病一级预防中的作用已有充分的依据支持,但在女性中的作用目前尚不明确^[20]。

心血管疾病的性别差异研究,是一个非常广阔的领域。随着分子生物学、基因组学、蛋白组学等生物学技术和理论的飞速发展,其研究内容也将愈来愈深入。上面所述及的几个问题,主要是从临床角度出发,提出我国临床医务工作者当前亟需关注的几个研究方向。随着我国人口老龄化及人群生活方式的急剧变化,心血管疾病将成为危害我国男女两性人群健康的主要疾病。本期我们邀请几位国内心血管及妇产科领域的知名专家,就妇女心脏病学几个热点问题进行专题笔谈,主要是希望有更多的心血管界医务工作能更加关注女性的健康,关注妇女心血管疾病的防治。同时我们也希望在不久的将来,看到我们国家在妇女心脏病学研究领域取得更多更好的成绩。

参考文献

- [1] Wizemann TM, Pardue ML. Exploring the biological contributions to human health; does sex matter? Washington, DC: National Academies Press, 2001.
- [2] Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007, 49:241-251.
- [3] Shub C, Klein AL, Zachariah PK, et al. Determination of left ventricular mass by echocardiography in a normal population; effect of age and sex in addition to body size. *Mayo Clin Proc*, 1994, 69: 205-211.
- [4] Bella JN, Palmieri V, Kitzman DW, et al. Gender difference in diastolic function in hypertension (the HyperGEN study). *Am J Cardiol*, 2002, 89: 1052-1056.
- [5] 吴锡桂. 风湿性心脏病流行概况. 见:吴锡桂,顾东风,主编. 预防心脏病学. 济南:山东科学技术出版社, 2001. 27-29.
- [6] 赵建功,吴锡桂. 女性冠心病的流行病学. 见:王士雯,主编. 妇女心脏病学. 北京:人民军医出版社,2008. 18-25.
- [7] Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation*, 2004, 110: 1236-1244.
- [8] Zhang XH, Lu ZL, Liu L. Coronary heart disease in China. *Heart*, 2008, 94:1126-1131.
- [9] 顾东风,黄广勇,何江,等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率. *中华心血管病杂志*, 2003, 1:3-6.
- [10] Gu D, Wildman RP, Wu X, et al. Incidence and predictors of hypertension over 8 years among Chinese men and women. *J Hypertens*, 2007, 25: 517-523.
- [11] Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, et al. Patient-reported health status in coronary heart disease in the United States; age, sex, racial, and ethnic differences. *Circulation*, 2008, 118:491-497.
- [12] Jani SM, Montoyo C, Mehta R, et al. Sex differences in the application of evidence-based therapies for the treatment of acute myocardial infarction; the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice projects in Michigan. *Arch Intern Med*, 2006, 166:1164-1170.
- [13] Song XT, Chen YD, Pan WQ, et al. Gender based differences in patients with acute coronary syndrome: findings from Chinese Registry of Acute Coronary Events (CRACE). *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120: 1063-1067.
- [14] 蒋世亮,季晓平,王勇,等. 性别对急性心肌梗死患者住院预后的影响. *中华心血管病杂志*, 2008, 36:590-

- 593.
- [15] Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention; a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic registry. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:1608-1614.
- [16] Yarnoz MJ, Curtis AB. More reasons why men and women are not the same (gender differences in electrophysiology and arrhythmias). *Am J Cardiol*, 2008, 101:1291-1296.
- [17] Dagnes N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:572-577.
- [18] Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2005, 26:1585-1595.
- [19] Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*, 2002, 347:1403-1411.
- [20] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005, 352:1293-1304.

• 会议纪要 •

第九届亚太灾难医学大会在韩国首尔举行 我国王一镗、刘中民教授应邀在大会上作报告

本刊讯 2008年11月2~4日,第九届亚太灾难医学学术会议在韩国首尔举行,会议就如何建立健全世界灾难医学救治体系、如何加强国际及区域间合作进行了深入广泛的研讨,为我国更好地开展灾难医学救治提供了政府和医疗界共同交流发展的平台。

南京医科大学王一镗教授在大会作了有关“如何建立灾难医学教育体系”的讲座,他指出当今世界,我们时时刻刻都面临着灾难和事故,通过今年的汶川地震,政府和民众进一步认识到了灾难医学的重要性,但是灾难医学体系的建立却大大滞后,王教授指出必须花大力气去普及与加强灾难医学体系;应该在尽可能广泛的人群中进一步推广基础生命支持技能的培训;并建议加强医学生与住院医生灾难医学的专业教育与培训;提出灾难医学体系必须建立于新的理念的基础之上。王一镗教授再一次强调了灾难医学的基本原则:先救命,再治伤;时间就是生命;加强城市的EMSS等。同济大学附属东方医院刘中民教授在大会作了“四川地震经验与反思”的主旨演讲,他首先用一段视频录像介绍了四川地震、抗震救灾以及灾后重建的简要情况,他指出在灾害发生时,所有的政府部门必须服从于一个统一的指挥,同时他建议建立一支专业的灾难医学救援与管理队伍,而这支队伍的建立必须基于灾难医学教育体系的不断完善,这支队伍的人员需要有扎实且广泛的医学理论知识,丰富的临床工作经验,处理多学科急危重情况的能力,同时具有在复杂环境下开展工作、协调与领导能力。目前同济大学医学院临床三系在灾难医学专科教育上做了尝试。

在会议期间,举行了亚太地区灾难医学学会理事会会议,刘中民教授当选为理事会副主席,并率先成立了急诊与灾难医学系。最后,刘中民教授还向在此次地震中无私提供援助的日本及韩国等政府表达了感谢,与会的各位专家被刘中民教授的演讲深深地打动,对四川地震的灾后重建工作表示了极大的关注,纷纷表示愿意为四川地震的后续医疗及备灾工作提供协助。