

- [22] 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 Eng J Med*, 2005, 352:1293-1304.
- [23] U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease; U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2009, 150:396-404.
- [24] Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285:2486-2497.
- [25] Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure; a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006, 368:581-588.
- [26] Gleiter CH, Morike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41:7-17.
- [27] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 348:1309-1321.
- [28] Kang D, Verotta D, Krecic Shepard ME, et al. Population analysis of sustained release verapamil in patients; effects of sex, race, and smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 31-40.
- [29] Doval HC. Class III antiarrhythmic agents in cardiac failure; lessons from clinical trials with a focus on the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Am J Cardiol*, 1999, 84(9A):109R-114R.
- [30] Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women; 2007 update. *Circulation*, 2007, 115: 1481-1501.
- [31] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51: 564-580.

• 妇女心血管病专栏 •

关注临床用药中的性别差异

黄若文 吕卓人

自从2005年欧洲心脏协会(ESC)倡导全球要重视女性心脏健康以来^[1],越来越多的学者关注性别差异在心血管疾病的发生、发展、预后等多方面的变化。总结近些年来各项研究,研究者纷纷作了有关性别的亚组分析,发现由于生理上具有的某些特殊性,女性药物疗效评定明显受绝经、妊娠等生理变化的影响,较男性更易出现药物不良反应。临床用药的性别差异已成为新的研究热点之一。

1 生理学及药代动力学的性别差异

其主要性别差异有三:(1)女性生理上最突出的特点是具有月经周期,月经来潮时心动周期、QT间期会随之延长,窦房结复律时间缩短。这种周期变化受自主神经的调控^[2]。(2)女性另一个突出的生

理变化就是体重指数与内脏容量小于男性,相反脂肪堆积明显,这就使得药物进入体内容积发生较大变化,脂溶性药物容易蓄积;此外,女性肾小球滤过率以及肌酐清除率低于男性,药物排泄减少,体内发生蓄积中毒的风险高于男性50%~70%。(3)血浆中与药物代谢相关的酶含量也存在性别差异。许多药物代谢都会通过细胞色素P450(CYP)系统,而这一系统存在明显性别差异。男性的CYP1A2、CYP2D6或是CYP3A4亚型有较高的活性;女性CYP3A4 mRNA表达高于男性2倍,并参与一半以上的心血管药物代谢^[3]。如:阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、奎尼丁、苯妥英钠、尼莫地平、维拉帕米等。口服避孕药与雌激素替代治疗,可通过CYP辅酶或增加药物的小球滤过率而影响心血管药物的代谢。

收稿日期:2009-04-07

作者单位:710061 西安市,西安交通大学医学院第一附属医院老年内科

作者简介:黄若文,女,1957年8月生,浙江省瑞安市人,医学硕士,副主任医师,科主任。E-mail:leiyouwen@163.com, Tel:029-85324042

2 性别对心血管病药物疗效的影响

2.1 钙通道阻滞剂 研究^[3]发现,由于 CYP3A4 在女性中活性高于男性,部分钙通道阻滞剂的代谢与该酶关系密切,所以女性高血压患者服用后疗效优于男性,如:非洛地平缓释片与苯磺酸氨氯地平片。

2.2 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) Harvey 等^[4]研究发现,雌激素在肾素-血管紧张素-醛固酮系统中有特殊作用,可以提高血浆中血管紧张素 II 的水平,并通过负反馈调节持续降低血管紧张素转换酶、肾素活性,以及 AT₁ 受体的表达。在 Vree 等^[5]的研究中显示,女性志愿者在服用雷米普利后检测血中浓度高于男性。然而另外一些实验发现不同的 ACEI 在降压疗效方面并无性别差异。另有一项研究^[6]汇总了 30 项临床研究的荟萃分析资料显示,ACEI 在减少死亡率与再住院率方面男性优于女性(37% vs 22%)。有关副作用方面,ACEI 在女性患者咳嗽发生率较高,但目前尚无发生血管神经性水肿和荨麻疹性别差异的报道。

2.3 β 受体阻滞剂 有关心肌梗死二级预防的多项大型临床试验汇总分析,结果显示,在所有 5474 例患者(男性 4353 例,女性 1121 例)中,美托洛尔在降低致死性心肌梗死等 5 项终点及观察指标女性优于男性。在综合分析心力衰竭临床试验也得出同样的结论。包括 MERIT-HF、COPERNICUS、CIBIS II 3 项试验的荟萃分析(包括女性患者 8900 例以上),女性病死率显著低于男性。目前,有关 β 受体阻滞剂性别差异的机制尚不很清楚。Kam 等^[7]研究发现,雌激素可使心脏交感神经系统整体活性下降,体内水平的减少可使 β_1 受体上调,黄体酮与雌激素的补充治疗可以预防这种上调。选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔有证据显示,男性这种酶的活性高,清除快,耐受剂量大于女性;标准体重下,女性对美托洛尔的容积分布较男性明显要小,血浆浓度显著升高,最大者可达男性的 2 倍。而非选择性的普萘洛尔,女性血药浓度高出男性 80%。临床上使用同等剂量的 β 受体阻滞剂,女性的心率与血压下降幅度较男性明显。

2.4 洋地黄类制剂 研究^[8]发现,地高辛存在性别间药效差异。与男性相比,女性使用地高辛死亡率高于安慰剂(33.1% vs 28.9%)。分析其原因,研究者归咎于药物剂量较大。尽管女性用药剂量偏小,但其血药浓度仍高于男性,心律失常发生率明显升高。Blaustein 等^[9]报告,红细胞内 Na⁺ 水平与钠泵

活性女性均低于男性,而心力衰竭的女性骨骼肌细胞的钠泵数目也较少,推测女性心衰患者发生致死性心律失常较多的原因可能与心肌细胞膜上钠泵活性降低有关。

2.5 水杨酸类 早年的研究就已发现阿司匹林的药代动力学存在性别差异。女性患者此类药的清除率低,半衰期长,但未得到临床试验的证实。近几年多项研究结果不完全一致。在 HOT 研究中,服用 100mg 阿司匹林的高血压患者,男性心肌梗死发生人数显著低于安慰剂组(2.9 vs 5.0; $P < 0.001$),而女性无变化(1.7 vs 2.1, $P = 0.38$)。在 2005 年 ACC 会上公布了"小剂量阿司匹林用于心血管疾病一级预防随机试验:女性健康研究"^[10],入选 39 876 名女性,年龄 ≥ 45 岁,无冠心病、脑血管疾病或肿瘤病史,平均随访 10 年。结果显示,与安慰剂组相比,两组心肌梗死发生率或心血管死亡率无差异;阿司匹林组虽然出血性卒中风险有增高趋势,但由于缺血性卒中发生率降低,因此,总的卒中中发生率下降 17% ($P = 0.04$),短暂性缺血发作减少 22%;65 岁以上女性心肌梗死发生率减少 34%。与在男性中进行的小剂量阿司匹林心血管疾病一级预防随机试验的结果明显不同,阿司匹林可使男性患者心肌梗死减少 44%,但却不能预防脑卒中。

2.6 抗心律失常药 早期研究就已发现,青春期后随着雄激素水平的提高,男性的 QT 间期变短,因此,长 QT 综合征多见女性。I 类与 III 类抗心律失常药物可造成 QT 间期延长,女性患者使用后发生尖端扭转型室性心动过速的机率明显高于男性。一项在健康人群中使用 III 类抗心律失常药物的试验中^[11],女性 QT 间期延长比男性明显,在排卵期与月经期尤其显著。近年来有关雌激素对离子通道的修饰作用成为心血管界研究热点,主要是探讨心肌上是否存在钾离子通道的性别差异,是否与延长 QT 间期药物副作用有关。

2.7 他汀类 凡经 CYP 系统代谢的他汀类药物^[12],如氟伐他汀,通常女性血药浓度高于男性,同剂量下女性的不良反应大于男性。一项汇总分析包括了 10 项研究,共 79 494 名患者,结果显示^[13],他汀类可减少男性 27% 和女性 23% 发生严重的冠状动脉事件的相对危险,而一、二级心血管疾病预防中女性获益常小于男性。

性别差异对于药代动力学和药效学的影响具有一定的临床意义,但到目前为止,对心血管药物的性别差异研究甚少,与临床试验中女性样本量过少有关。今后为了使研究更具说服力,研究在设计与分

析等方面应考虑适当提高女性样本量^[14]。妇女心脏病虽然不是新的问题,但各类药物的性别差异是显而易见的,这将开辟研究心血管疾病的一个崭新的领域,必将带来概念的转变、学科的发展以及诊疗水平的提高。

参考文献

- [1] ESC Congress 2005; The European society of cardiology launches women at heart. Published online. (2005-03-17). <http://www.Medicalnewstoday.com>
- [2] Villareal RP, Woodruff AL, Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J*, 2001, 28: 265-275.
- [3] Cotreau MM, Von Moltke LL, Greenblatt DJ, et al. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 33-60.
- [4] Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, et al. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy post-menopausal women. *Hypertension*, 2005, 45:399-405.
- [5] Vree TB, Dammers E, Ulc I, et al. Lack of male-female differences in disposition and esterase hydrolysis of ramipril in healthy volunteers after a single oral dose. *Sci World J*, 2003, 3:1332-1343.
- [6] Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*, 2003,41:1529-1538.
- [7] Kam KW, Qi JS, Chen M, et al. Estrogen reduces cardiac injury and expression of β_1 -adrenoceptor upon ischemic insult in the rat heart. *Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309:8-15.
- [8] 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.
- [9] Blaustein MP, Robinson SW, Gottlieb SS, et al. Sex, digitalis, and the sodium pump. *Mol Interv*, 2003,3: 68-72.
- [10] 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 Eng J Med*, 2005,3529: 1293-1304.
- [11] Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA*, 2001,285:1322-1326.
- [12] Martin PD, Dane AL, Nwos OM, et al. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin; a new HMA-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*, 2002,42: 1116-1121.
- [13] Chung BMY, Lauder IJ, Lau CP, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*, 2004,57:640-651.
- [14] Nicoline J, Karl S, Edeltraut G, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2005,26: 1585-1595.

• 妇女心血管病专栏 •

浅谈老年妇女心脏相关疾病

何争

中国老年女性具有其自身的特点。她们吃苦耐劳,不太注重身体保养,饮食结构不科学,缺乏身体锻炼;由于在家庭经济收入中多数处于从属地位,对自身的健康关注少,当疾病缠身时,过多考虑家中经济条件,不愿在自己身上花费过多经费治疗;且社会

交流少,自动知识学习少,对疾病认识不足,心理负担重。再加上老年女性均已绝经,这一重要的生理变化使体内性激素水平发生很大变化,从而影响机体代谢。

随着中国社会经济的飞速发展,人民生活水平

收稿日期:2009-04-09

作者单位:710032 西安市,第四军医大学西京医院心内科

作者简介:何争,男,1963年3月生,医学博士,副主任医师,副教授。E-mail:he.zheng@tom.com