

• 专题笔谈 •

女性冠心病防治的新观点

卢永昕

1 女性冠心病的概况及危险因素

来自国外的资料显示,女性在第5个十年间冠心病的发生率低于男性,第6个十年,与男性相当,第7个十年,高于男性^[1]。根据2007年世界卫生组织和高血压联盟的调查报告,我国女性心血管疾病的危险总体略低于男性,在60~69岁组:女性10年发生心血管事件的危险<10%占72.7%;危险在20%~29.9%占13%;余分布在危险10%~20%和30%以上。而男性60~69岁组,危险<10%只占50%^[2]。

常见的冠心病危险因素中,以糖尿病在两性中的差别最为突出,女性风险比(hazard ratio, HR)4.26,男性2.67。高血压的发病率,中国女性高血压27%,男性30%。对冠心病的HR分别是1.98和2.12。来自妇女缺血综合评估研究(WISE)的资料表明,高的脉压伴有较高的心血管死亡率和负性心血管事件。多变量回归显示,脉压和收缩压与负性心血管事件相关,仅脉压与心血管死亡率有关,脉压是一个独立的心血管事件预测因子^[3]。

关于吸烟与心脏病的关系,1996年的资料,中国男性27%心脏病与吸烟有关,女性仅2%。2008年的资料显示,中国女性的被动吸烟率高达39.5%,这些被动吸烟者冠心病、缺血性卒中和外周血管疾病的发生明显增加,比值比(odds ratio, OR)分别为1.6, 1.56,和1.47~1.87^[4]。

UK-TIA和Oxford-TIA研究发现,在有一过性脑缺血或卒中史的患者中,高尿酸血症是独立的急性冠脉事件的危险因素,女性HR为4.23,男性为1.09^[5]。因此,高尿酸血症是女性急性冠脉事件的预测因子。

绝经后的妇女冠心病患病率增加主要因为血脂的异常,总胆固醇水平绝经后明显高于男性,高密度脂蛋白明显降低,此外,胰岛素敏感性下降,血管反应性异常也是重要因素。

2 女性冠心病的临床评估

女性冠心病的临床表现与男性有所不同,冠心病发病率越低的女性患者中,致命性心肌梗死的发病率越高。不典型胸痛在女性更多见,如:乏力,肩胛骨不适,气促等。即使表现为典型的心绞痛症状,冠脉造影证实的冠心病也仅21%~60%。女性胸痛与男性比较,更多见于非心源性胸痛,更多非动脉粥样硬化,更多血管痉挛。女性心肌梗死被忽略的情况明显高于男性,漏诊率高达35%~45%。心电图较少ST段抬高,如果出现ST段抬高,预后比男性差。女性急性冠脉综合征的预后差,更多并发症,更高死亡率,冠脉搭桥术后并发症多,经皮冠状动脉介入的疗效不及男性。女性冠心病患者中抑郁或焦虑的症状更为常见。

女性的胸痛需要与其他疾病相鉴别,例如:更年期综合征、胆道疾病、骨关节病、颈椎病、甲状腺疾病、应激性心肌病或称一过性心尖气球样变(tako-tsubo-like syndrome)等。Tako-tsubo是日本古代一种捕捉章鱼的篓子,患有这种综合征患者的左室造影显示出一种特殊心肌运动不协调,心尖部或左室中部处于低动力学或无动力学状态,基底部心肌收缩增强,外形类似于这种章鱼篓,故命名为“Tako-tsubo心肌病”^[6]。该病多见于绝经后中老年妇女。大多数病人因精神、情绪或身体应激状态诱发,临床表现类似急性心肌梗死,可有心电图和心肌酶学改变,冠脉造影正常,一过性心肌局部收缩异常可以恢复^[7,8]。

如何看待更年期症状?新近的观察发现,绝经后妇女出现更年期症状如面部潮红,往往存在亚临床型血管异常,流量介导的血管扩张作用减弱,主动脉钙化增多^[9]。根据WHI研究,更年期出现非特异胸痛的患者未来5~7年发生冠心病的几率增加2倍^[10]。

如何发现女性冠心病高危人群?无论绝经前

收稿日期:2008-11-28

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院协和医院心内科

作者简介:卢永昕,女,1956年5月生,河南潢川人,医学硕士,主任医师,教授。Tel:027-85726840

后,颈动脉内膜的增厚是女性冠心病早期的预测因子,敏感性分别为 82.6% 和 85.2%;特异性为 69.9% 和 70.6%^[11]。由于国外 45 岁以上的女性常规每年进行乳房摄影,该检查显示的动脉钙化与冠心病或糖尿病存在相关^[12]。动脉粥样硬化与骨质疏松有关。对存在多种危险因素的女性患者,建议运动试验或运动影像试验作为初步的筛选,或者选择冠脉造影。

运动试验对女性冠心病的诊断价值有不同观点,有些学者认为运动试验对女性特异性差,假阳性率高于男性,阴性预测率价值高于男性,建议采用运动影像学方法。女性心电图静息时存在非特异性改变时,通常引起两种情况,过度关注,疑心病情严重;真正有问题,不易鉴别。此时推荐运动影像学检测,如运动 ECT,不能运动者,可行药物激发试验。静息心电图正常能够运动者,推荐运动试验。

3 冠心病防治中两性的异同

女性冠心病患者,包括稳定或不稳定心绞痛,急性冠脉综合征和急性心肌梗死,治疗均应遵循相应的指南,指南适用于男性和女性。冠心病的二级预防男女相同,治疗的反应性略有差异,抗栓治疗中,女性临床表现中更多出血并发症,糖蛋白 II b III a 抑制剂的疗效女性比男性差。女性冠心病的患者更多表现为抑郁或焦虑的状态,应提请医生给予更多的关注^[1]。

女性可以从阿司匹林中获益吗?来自妇女心脏研究,注册了 39 876 名中年女性,结果表明,低剂量阿司匹林对心血管的复合终点并无影响,对心肌梗死无预防作用,卒中的危险降低 17%,胃肠道出血增加〔相对危险度(relative risk, RR),1.4〕。目前的观点:仅对高危(10 年心血管事件的危险 > 30%)的女性患者推荐低剂量阿司匹林。同时注意权衡个体获益和出血的风险,例如:一个 60 岁患者,发生胃肠道出血的几率是 1~2/(1000·年),如果使用阿司匹林,危险增加 1 倍,而避免心肌梗死的获益也仅在 2/(1000·年)^[2]。已经存在冠心病的女性患者,依然推荐阿司匹林。

他汀类药物对冠心病的二级预防作用两性相当。新近大的荟萃分析显示,他汀类药物作为冠心病的一级预防时,无论男女均无冠心病死亡率的获益,但是明显减少男性冠心病事件;女性冠心病事件的减少接近有差异(P=0.05)^[13],敏感性分析时这种相关性消失。因此,他汀作为女性冠心病的一级预防的价值不肯定。

关于雌(黄体)激素替代治疗对心血管的影响,临床观察与大规模前瞻性随机研究结论不一致,大规模前瞻性随机研究的结果是长期雌激素和黄体激素替代治疗增加心血管疾病和癌症的危险。长期雌激素替代治疗惟一获益是减少骨折和结肠癌的发生,明显增加冠心病、静脉血栓、乳腺癌和胆道疾病,65 岁以上的女性,增加痴呆的发病率。LIFT 研究表明,替勃龙(雌、孕、雄激素)减少骨折和乳腺癌,可能还有结肠癌的风险,增加骨质疏松的老年女性患者卒中的危险^[14]。总体而言,不推荐性激素替代治疗预防冠心病。有些妇产科专家认为,年轻或中年女性,更年期症状严重,短期采用替代治疗可能不增加冠心病的发病率和死亡率,目前应用于绝经 6 年内,60 岁以前的女性,最长不超过 6 年^[15]。

参考文献

- [1] Cardiovascular Disease in woman, A textbook of cardiovascular disease. Braunwals's Heart Disease. 8th ed. 2008.
- [2] WHO. Prevention of Cardiovascular Disease, Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007.
- [3] Anderson RD, Sizemore BC, Barrow GM, et al. Pulse pressure and adverse outcomes in women: a report from the women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *Am J Hypertens*, 2008, 21:1224-1230.
- [4] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoke. *Circulation*. 2008, 118:1521-1523.
- [5] Koton S, Howard SC, Warlow CP, et al. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26:517-524.
- [6] Spedicato L, Zanuttini D, Nucifora G, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: a 4-year experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9:916-921.
- [7] 张家明,卢永昕.左室心尖部气球样变 1 例. *临床心血管病杂志*, 2005, 21:243.
- [8] 卢永昕.左室心尖部气球样变. *临床心血管病杂志*, 2005, 21:320-329.
- [9] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*, 2008, 118:1234-1240.
- [10] Robinson JG, Wallace R, Limacher M, et al. Cardio-

- vascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol*, 2008,102:693-699.
- [11] Kablak-Ziemicka A, Przewlocki T, Tracz W, et al. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*, 2008, 23:295-300.
- [12] Dale PS, Richards M, Mackie GC. Vascular calcifications on screening mammography identify women with increased risk of coronary artery disease and diabetes. *Am J Surg*, 2008,196:537-540.
- [13] Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2008, Sep 13[Epub ahead of print]
- [14] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2008,359:697-708.
- [15] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51:564-580.

• 专题笔谈 •

妇科内分泌紊乱与心血管疾病

孙爱军

妇科内分泌紊乱所导致的问题是临床工作中最常见的疾病之一,通常以月经的紊乱为主要表现,月经正常与否决定于性甾体激素水平的高低,在性激素有序的波动变化下形成了规律月经。因此,判断妇科患者内分泌是否紊乱的一个简单方法是月经正常与否,而其潜在的问题是性甾体激素的正常与否。性甾体激素的作用决定于其作用时机、水平、持续时间以及靶器官的反应性等。如果作用过早或过晚,分别会导致青春期常见的性早熟与青春发育迟缓;如果性激素水平异常,可导致功能失调性子宫出血,闭经,绝经后相关疾病等;如果持续时间与正常状态不符合,可引起子宫内膜病变,高雄激素血症,不育,绝经后相关疾病等;而靶器官或受体有异常,可引起雌激素不敏感综合征,高雄激素的表现等。

临床最常见的引起妇科内分泌紊乱的情况是雌激素的缺乏或作用过早或过多,以及雄激素的过多与持续时间长。其中,雌激素缺乏与雄激素的过多对心血管疾病有影响。雌激素缺乏通常发生于绝经后妇女,而雄激素过多通常见于多囊卵巢综合征与过渡期阶段。本文将对上述三种情况进行探讨。

1 雌激素与心血管疾病

雌激素与心血管疾病相关吗?雄激素与心血管疾病相关吗?为了回答这个问题,我们将从基础与

流行病学的证据来探讨。

1.1 基础方面 雌激素的主要作用途径是通过受体发挥生理作用,有雌激素受体(ER)分布的组织就有雌激素作用^[1-3]。有关受体的证据包括 ER α 和 ER β ,在人体许多组织均存在,如生殖系统、心脏和血管,它们与雌激素结合时被活化。ER α 和 ER β 在人血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞上均有表达。血管内皮细胞和平滑肌细胞与雌激素结合具有高度亲和力。研究者采用放射自显影法首先证实了大鼠的心房肌中存在 ER,而心室细胞则未发现。以后又相继发现兔主动脉内皮、培养中的大鼠主动脉平滑肌细胞、犬冠状动脉细胞的胞浆及胞核也有 ER。从而说明了心血管系统也是雌激素的靶器官。

女性 ER α 水平降低和冠状动脉疾病的发生有关^[4-6]。ER α 在大多数正常妇女冠状动脉的标本中有表达,但在患冠状动脉疾病妇女的冠状动脉中表达很少。与正常人动脉组织相比较,冠状动脉粥样硬化斑块内的 ER α 基因编码的甲基化增加。甲基化修饰在基因 DNA 转录水平调控基因的表达,能增加 DNA 双螺旋结构的稳定性,抑制转录,使基因失活,ER α 表达减少。ER 基因的多态性和心血管疾病有关。ER α 多态性与冠状动脉疾病的严重程度和风险相关已被证实。在 Framingham 心脏研究

收稿日期:2008-11-27

作者单位:100730 北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院妇产科

作者简介:孙爱军,男,1966年5月生,山东龙口人,医学博士,主任医师,教授。Tel:13910788525