

综 述

女性急性心肌梗死的特点研究进展

张云雁综述,吴翔审校

【摘要】 目前,女性急性心肌梗死的发病率呈逐年上升的趋势,且与男性急性心肌梗死患者相比较,在流行病学特点、心肌梗死危险因素、生理特点、诊断和病理、临床特点及其疾病基因组学等方面存在性别差异。女性急性心肌梗死已成为近年来医学领域的研究热点,随着冠状动脉介入治疗的普及,女性急性心肌梗死的死亡率有所下降。文章就如何加强对女性急性心肌梗死风险的意识教育,提高女性对急性心肌梗死的认识,以期降低女性急性心血管事件的发生进行综述。

【关键词】 急性心肌梗死;冠心病;危险因素;基因;女性

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)03-0276-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.03.013

0 引 言

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是当今社会女性死亡的主要原因^[1]。随着社会的发展,生活方式、生存环境的改变、工作压力的增加以及食品安全问题的日渐突出,AMI危险因素不断增加,尤其是绝经后女性AMI发病率更是迅速上升,且日渐呈年轻化。AMI发病突然、病程凶险、临床转归差,对女性的身体健康和生命安全造成很大的威胁,Ganto等^[2]报道仅有14.4%的AMI患者没有危险因素。女性在AMI流行病学、危险因素、预后及疾病基因组学方面与男性存在着明显性别差异。

1 女性AMI的流行病学

有调查显示,在猝死的生前无冠心病(coronary heart disease, CHD)诊断中,女性占63%,男性仅为48%,且因为各种原因导致的女性心血管疾病误诊和延误较男性多。目前,随着对心血管疾病认识的深入,女性AMI患者有许多不同于男性患者的流行病学特点,2010年我国女性心脑血管病死亡率城市女性与城市男性比较(44.27% vs 28.80%, $P < 0.05$),农村女性与农村男性相比(45.31% vs 38.36%, $P <$

0.05),女性AMI的发病率与死亡率均高于男性,而且女性AMI患病后3个月的病死率也高于男性AMI患者^[3]。随着冠状动脉再灌注治疗的逐渐普及,AMI患者的病死率已明显降低,但女性患者的病死率仍高于男性^[4]。此外,女性AMI发病率与死亡率还与AMI分型有关。据美国一项调查显示,在126 172例ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)和235 257例非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)中,女性分别有47 236例(37%)和102 081例(43%)。如果没有新的治疗方法或预防措施产生,未来30年,心血管疾病的发病率将增加26%^[5]。2014年美国心血管疾病仍是女性死亡首位原因,女性心血管疾病患病率占患病总数5.1%,其中心绞痛和AMI分别为3.2%和1.7%,死亡人数超过恶性肿瘤、慢性呼吸系统疾病、阿尔兹海默症、意外死亡的总和^[6]。

2 女性AMI的自身生理特点及危险因素

2.1 雌激素(estradion, E2)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)与动脉粥样硬化

E2具有抗动脉粥样硬化的作用,同时还能够通过血管炎性反应、血脂、血凝的影响而发挥作用。E2缺乏是女性AMI特有的危险因素,苏亚民等^[7]认为女性绝经前冠心病的发病率及病死率低于男性,而绝经后则逐渐接近男性。绝经前女性分泌E2对抗动脉粥样硬化,其机制主要有:①直接作用。通过多种途径作用于血管内皮细胞,刺激内皮细胞分泌NO,稳定血管

作者单位:226001 南通,南通大学附属医院心血管内科[张云雁(医学硕士研究生)、吴翔]

通信作者:吴翔, E-mail: wuxtdfy@163.com

内皮功能,抑制血小板聚集,抑制血管平滑肌细胞增殖,从而抑制冠状动脉粥样硬化的发生和发展;②间接作用。调节脂蛋白代谢,降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, L-DLC)、极低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG),升高高密度脂蛋白胆固醇(H-DLC),从而对心血管系统产生保护作用。对绝经后女性补充 E2 治疗仍存在争议,单纯 E2 治疗并不能降低心脑血管疾病的发病率。E2 靶细胞内存在一种能与雌激素特异性结合的成分—ER, E2 通过 ER 介导来促进血管内皮的增殖,ER 的基因 ESR1 和 ESR2 分别编码了 ERa 和 ERb, ERa 基因定位于 6 号染色体的 6q25-1 区,参与了血管舒张、心肌细胞凋亡、刺激新血管的生成。动物实验和对 ER 拮抗剂的使用等方法已经证明了心血管的保护作用是通过 ERa 的介导来发挥的,这种保护作用起到了延缓和防止冠状动脉粥样硬化的形成^[8]。冠状动脉上的 ER 在女性绝经前有防止动脉粥样硬化的作用,绝经后女性 E2 分泌减少,ERa 的对微血管的保护作用减弱。人群中的 Pvu II 和 Xba I 的酶切多态性为 ERa 基因最常见,因其位于 1 号内含子上,因而在其中发生的点突变将有可能影响到 ERa 的表达和功能,金莉子等^[9]认为 ERa 基因 Pvu II 和 Xba I 的酶切多态性明确作用于 ER 基因的表达和功能,与血清中 TC 有关,可能影响了 E2 增加 LDL-C 水平的作用,进而改变体内 E2 的最终生物学效应。但是 E2 的补充治疗仍为当前主要的治疗方法,李火银^[10]通过对围绝经期有胸闷、心悸、月经不调的非冠心病女性进行补充 E2 治疗 1 年后的研究结果显示,观察组冠心病的发生率明显低于对照组(2.77% vs 19.44%, $P < 0.05$),血脂指标、血管性能改善明显。

2.2 E2 与微血管病变 微血管病变和内皮功能紊乱是心血管疾病重要发病机制之一, WISE 研究大约一半冠脉造影的结果显示,非阻塞性冠心病女性存在微血管功能异常。White 等^[11]认为,男性冠状动脉粥样硬化与心外膜内皮功能异常更明显,通常表现是心外膜下冠状动脉阻塞,而女性表现在心血管的微血管病变上更为明显,将近 50% 无冠状动脉阻塞性胸痛的女性主要表现为冠状动脉微血管障碍。围绝经期女性 E2 水平降低可导致内脏脂肪增加, LDL 受体表达下降及肝脂肪酶活性升高,内脏

脂肪增加,导致了大量炎症性脂肪因子单核细胞趋化因子-1、肿瘤坏死因子-a(tumor necrosis factor- a, TNF-a)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等的释放,内皮依赖性血管舒张功能下降,血管通透性增加,白细胞黏附,炎症反应和氧化应激升高,使得内皮结构性损害,内皮细胞脱落、修复等,促进血管内皮受损或凋亡,影响心肌灌注,引发缺血性心脏病。E2 还可以与人体内的肾素-血管紧张素-醛固酮系统发生相互作用,减少血管的厚度和改善心室肥厚,从而起到保护心脏作用^[11]。

2.3 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) 女性会因雌激素缺乏、情绪不稳等各种原因引起机体对生理水平的胰岛素不敏感,表现为 IR。多为女性患者的胰岛素受体基因突变或受体缺陷所引起,导致胰岛素受体降解加速,胰岛素激活的受体自身磷酸化受损。如胰岛素基因的无义突变,导致胰岛素受体合成提前终止;氨基酸 879 位及等位基因 234 的无义突变,使受体 mRNA 生成减少或产生不稳定 mRNA^[12]。IR 使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的生物反应性下降,进而刺激 β 细胞分泌释放过多的胰岛素,在生长因子作用下, MAPK 及 DAG-PKC 途径被激活,使血管内膜细胞增殖、聚集、分泌合成大量的细胞外基质蛋白,例如其能使后糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)的形成增加, AGEs 与其受体 RAGE 结合,直接影响内皮细胞、巨噬细胞,并发脂肪组织的功能失衡,增加伴发 IR 个体的心血管疾病患病风险。

2.4 AMI 危险因素

2.4.1 增龄 增龄是心脑血管疾病的不可控制的重要危险因素,研究发现女性 AMI 的总发病率低于男性,平均发病年龄比男性平均晚 7~10 年,并且女性在绝经后 AMI 发病率迅速上升甚至超过同龄男性^[10,13]。在我国,男性 AMI 发病高峰年龄是 51~60 岁,女性 AMI 发病高峰年龄是 61~70 岁。在流行病学调查中, Framingham 心脏研究显示,虽然同龄女性动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险低于男性,但是女性绝经后血脂异常的发生率明显上升, ASCVD 的发病率迅速上升,与同龄非绝经女性相比,冠心病的发生率增加了 2~3 倍^[11]。60 岁是女性 AMI 患者的年龄分水岭,60 岁以前,男性 AMI 发病率远高于女性,而一旦超过 60 岁,女性 AMI 发病率及病死率

增幅明显大于男性,尤其在绝经后,女性 AMI 发病率是绝经前的 2~3 倍,且女性 AMI 并发有心力衰竭、心源性休克者多,死亡率高^[10]。这一发病特点可能与绝经后雌激素水平下降,减弱了其对手血管保护作用有关。李文文等^[13]研究数据显示住院患者 AMI 的死亡率,老年组死亡率明显低于高龄组 (5.9% vs 14.6%, $P=0.000$)。

2.4.2 高代谢指标与高血压 危险因素标准:血脂异常诊断标准符合 2007 版中国成人血脂异常防治指南,TC ≥ 6.22 mmol/L (240 mg/dl) 或 L-DLC ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl) 或 H-DLC ≤ 1.04 mmol/L (40 mg/dl) 或 TG ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dl);高血压符合中国高血压诊断治疗指南;糖尿病符合 1998 年 WHO 诊断标准;高尿酸血症符合 2010 年中国高尿酸血症与痛风临床治疗指南;男性血清尿酸 >420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dl),女性 >360 $\mu\text{mol/L}$ (6.0 mg/dl)。糖尿病是心血管病的重要伴发疾病,其加重心血管病风险的机制有:高血糖加重了细胞内糖代谢负荷,产生过量反应性氧化物,启动炎症因子,从而引起冠状动脉粥样硬化及血管内膜增生加剧,最终导致心肌缺血缺氧^[14]。在临床上,糖尿病视为冠心病的“等危症”,90%以上的糖尿病患者有并发冠心病的危险,是非糖尿病患者的 2~4 倍。糖尿病患者心脏及血管损伤较非糖尿病患者也更严重,其冠状动脉受累往往是多支病变或弥漫性病变,且常并发微血管病变及糖尿病型心肌病。在临床常见的 AMI 危险因素中,糖尿病在男女患者间的差别最为明显,女性风险比 (hazard ratio, HR) 也明显高于男性,女性 AMI 合并糖尿病住院病死率高达 12%^[15]。故而,糖尿病作为女性 AMI 的独立危险因素,对女性 AMI 患者的危险性大于男性。为何糖尿病对女性 AMI 患者的影响会大于男性,目前尚无明确机制。

2.4.3 免疫调节异常 近年也有观点认为,绝经前虽然女性雌激素分泌较高,但是也不是绝对安全,女性 AMI 的发生可能与隐匿性的免疫结缔组织疾病或血管炎症相关^[15]。胡新科等^[16]研究也发现女性 AMI 组血浆高敏 C 反应蛋白明显高于冠状动脉正常组,提示高敏 C 反应蛋白可能是女性 AMI 的生物标志物,而且与冠状动脉病变程度密切相关,可作为评估冠状动脉病变严重程度,判断病情及预后指标,也可作为急性冠脉综合症的预测因素。

2.4.4 其他 女性 AMI 的发病机制复杂,学者们在不断探索与女性有关的 AMI 相关因素,空气污染对人类健康的影响,尤其是心血管的影响近几年也逐渐受到重视,有研究表明,环境污染与心血管病死亡率,尤其是 AMI 密切相关,空气颗粒物 PM 2.5 和 PM 10 水平也被报道与女性 AMI 发病显著相关^[17-18]。另有研究结果发现颗粒污染物越严重,AMI 的病发年龄越低 ($P=0.005$),而且此相关具有性别差异,在女性中极为显著 ($P=0.003$),并且这种危害对有高血压、糖尿病既往史的患者更为严重^[19]。颗粒物可以沉积于呼吸道末端并通过肺部气血交换进入人体,对其他器官造成损伤,还可以引起血清中纤维蛋白原和凝血酶原和凝血因子含量增加,提升血液粘滞度,并同时降低血液中血红蛋白的含量,进而导致血液的供氧量下降,加重心肌缺血,但是空气污染对心血管的损伤具有可预防性及可逆性。女性的内分泌功能失调也是造成女性 AMI 发病的危险因素,比如与女性怀孕相关的高血压、代谢失衡也会造成内皮功能紊乱,增加心血管疾病的风险;卵巢刺激综合征的患者,过高的激素水平极易造成血液的高凝状态,又可损伤血管内皮细胞。此外女性普遍运动少也是构成女性 AMI 的原因之一。

3 女性 AMI 患者的诊断特点

女性冠心病患者中 65% 无典型心绞痛症状,超过 50% AMI 无梗死前胸痛症状,极易漏诊和误诊,可能与女性痛阈值提高、敏感性及反应性降低有关。根据美国 Framingham 地区研究调查报告显示,在猝死的生前无冠心病诊断史中,女性占 63%,男性仅占 48%^[7]。女性 AMI 患者被漏诊的原因主要是女性 AMI 患者的临床起病症状常不典型,将近半数的冠状动脉阻塞性心肌梗死无胸痛,其有以下特点:① 发病率高而就诊时间晚,有资料显示,老年女性的 AMI 占总 AMI 75.9%,发病至入院时间为 (60 \pm 80) h^[19];② 临床表现不典型,无胸痛或其他症状,如腹痛、发热等可达 43.7%^[20];③ 梗死范围广泛,单支病变多见。夏陵等^[20]比较了 39 例女性、69 例男性 AMI 后发现,前壁及下壁(或+右室) AMI 多见,女性占 47.4%;其中下壁(或+右室)女性占 31.5%,与男性相比 $P>0.05$;双支病变男性高于女性 ($P<0.05$);单支病变女性高于男性 ($P<0.05$);④ 并发症

多而严重,常有 2 种以上并发症。尤其是老年女性动脉粥样硬化程度重,广泛心肌缺血、纤维化、心肌收缩力减弱、心室顺应性减低、心脏储备力下降,对突然增加的负荷反应差、多支病变时较易发生心力衰竭及休克,传导系统的退行性改变如窦房结内 P 细胞减少(从 60~75 岁减少 10%)和脂肪组织增高,希氏束内纤维和脂肪组织增多以及传导系统发生淀粉样蛋白浸润等易引起心律失常,多种并发症的同时病情更重;⑤ 病死率高。

4 女性急性心肌梗死相关基因

4.1 CYP2C19 基因 对于女性 AMI 发病,尤其是 AMI 发病及治疗与其自身有着重要关系,现在越来越多的学者开始关注是否有能引起心血管病的相关基因,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者术后冠状动脉缺血仍有发生,临床中对使用氯吡格雷后仍未能达到预期抑制血小板聚集的复发性血栓事件被认为存在着氯吡格雷抵抗(clopidogrel Resistance, CR),CR 通过干扰肝细胞色素 P450 酶系代谢生成活性而发挥抗血小板效应,其中代谢相关基因 CYP2C19 基因多态性是引起氯吡格雷抵抗个体差异的最重要因素之一,与 CYP2C19 等位基因功能缺失有关^[21]。CYP2C19 基因位于人类 10 号染色体长臂,主要存在于肝微粒体内。Akasaka 等^[21]发现 CYP2C19 慢代谢基因型可能是冠状动脉微血管障碍的一个新的候选预测因子,而女性 CYP2C19 基因尤其与 CR 有关,Hokimoto 等^[22]同样发现 CYP2C19 慢代谢基因型可能是与女性冠心病发生相关的独立预测因子。杨雅薇等^[23]研究发现慢代谢型 CYP2C19 * 2 基因酶在氢氯吡格雷代谢和治疗中有重要作用,它使肝药酶活性降低,不能有效地将氢氯吡格雷在体内转化为活性代谢产物。郭环宇等^[24]研究显示,女性 AMI 患者 CYP2C19 * 2 基因突变型的患者 PCI 术后更易存在血管内皮损伤及血小板活化。

4.2 AMI 危险因素的相关基因 高血压、血脂异常、糖尿病等已被证实是动脉血管粥样硬化的重要危险因素,它们与 AMI 的发病直接有关,AMI 的危险因素高血压,血管紧张素 II 1 受体基因 T573C 多态性与原发性高血压明显相关,吴桂霞等^[25]研究显示,对原发性高血压发病原因,30%~60% 原发性高血压患者血压变化是因基因变异引起。有学者

通过对维吾尔族冠心病人群研究发现,血管紧张素 II 1 受体基因 T573C 多态性 cc 基因可能是维吾尔族人群发生原发性高血压的易感因素,而且维吾尔族女性原发性高血压中 cc 基因频率与正常对照组比较有显著性差异(0.214 vs 0.068, $P = 0.01$)。胡鸣颖等^[26]分别对中国汉族男性和女性 AMI 人群 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性及脂质水平研究后发现,AMI 人群 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性可能与 AMI 关系可能不大,在总体和男性患者中,脂质水平与 AMI 没有相关性,而女性 AMI 人群较非 AMI 具有更高的 TG 及 TC 水平(TG: 2.23 ± 1.05 vs 1.84 ± 1.03 , $P = 0.01$; TC: 4.79 ± 1.19 vs 4.36 ± 1.03 , $P = 0.01$),揭示了 AMI 的性别差异。同样,ABCG5 和 ABCG8 两者之一发生突变,均可能导致谷固醇血症,使小肠上皮细胞对植物固醇及其他固醇吸收增加,导致血浆胆固醇及植物胆固醇水平增高,引起动脉硬化和冠心病。

5 结 语

由于女性心血管疾病逐年增加及病死率居高不下,时代呼唤医学领域不仅要做到对女性心血管疾病的广泛研究和深入探索,社会大众、医务工作者和女性自身也应重视女性心血管疾病带来的健康问题,加强对心血管疾病危害的认识和普及健康知识的教育,做到尽早诊断及尽早治疗,把危害降到最低。

[参考文献]

- [1] Gupta A, Lampropulos JF, Bickdeli B, et al. Most important outcomes research papers on cardiovascular disease in women [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6: e1-e7.
- [2] Ganto JG, Kiefe GI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2011, 306(19): 2120-2127.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中国卫生年鉴 [M]. 北京: 中国协和大学出版社, 2011: 57.
- [4] 朱冰冰, 程训民, 王 璟. 急诊介入治疗高龄急性心肌梗死患者的疗效及近期安全性评估 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(11): 1172-1174.
- [5] Julia J, Johanna T, Paul F, et al. Do Flavonoids Reduce Cardiovascular Disease Incidence or Mortality in US and European Populations? [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(9): 491-508.
- [6] Co AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129: e282-292.

- [7] 苏亚民,朱健华,蔡星星,等.急性心肌梗死女性患者的临床特点及直接经皮冠状动脉介入治疗效果观察[J].南通大学学报(医学版),2015,35(3):199-202.
- [8] 许卫攀,江洪.雌激素受体 a 基因多态性与冠心病相关性的研究进展[J].海南医学院学报,2011,17(11):1433-1437.
- [9] 金莉子,马英东,黄日荷,等.雌激素受体基因 a 基因 Xba I 酶切多态性与冠心病危险因素的关系研究[J].中国社区医师,2009,15(11):216-219.
- [10] 李火银.组织选择性雌激素对围绝经期女性冠心病预防效果研究[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5088-5091.
- [11] White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [J]. 2016 Apr; 4(4):327-336.
- [12] 梁丽,刘赫.A型胰岛素抵抗综合征及其临床处理[J].实用糖尿病杂志,2014,10(4):8-9.
- [13] 李文文,马丽萍,秦永文,等.老年急性心肌梗死患者死亡及危险因素的回溯性分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2014,13(1):49-53.
- [14] Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3):439-455.
- [15] Lsayeva GS. The state of coronary arteries in perimenopausal women with chest pain[J]. *Clin Med, Res*, 2014, 6(6):451-455.
- [16] 胡新科,李佳丹,李振凤,等.绝经前女性急性心肌梗死患者临床特点分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(11):1361-1366.
- [17] Tonne C, Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution associated with survival following acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17):1306-1311.
- [18] Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular disease[J]. *Epidemiology*, 2013, 24(1):44-53.
- [19] Chen H, Burnlett RT, Copes R, et al. Ambient fine particulate matter and mortality among survivors of myocardial infarction: population-based cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(9):1421-1426.
- [20] 夏陵,刘铭雅.老年不同性别急性心肌梗死的临床和冠脉造影分析[J].中国现代医学杂志,2013,13(10):117-119.
- [21] Akasaka T, Hokimoto S, Tueta D, et al. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11):H1494-H1500.
- [22] Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphisms on development of coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(2):148-152.
- [23] 杨薇薇,顾颖,张云雁.急性心肌梗死和冠脉支架术后再狭窄患者氯吡格雷抵抗相关因素分析[J].临床军医杂志,2016,44(5):470-474.
- [24] 郭环宇,胡细连,曾文平.老年冠心病患者 PCI 术后气虚血瘀证对抗栓疗效的影响及其 CYP2C19 基因多态性的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(7):3417-3419.
- [25] 吴桂霞,买提哈斯木·吾布力艾山,卡斯木江·阿西木江,等. AT1R 基因 T573C 多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的相关性研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(11):1372-1376.
- [26] 胡鸣颖,许丽敏,王春明,等.中国汉族冠心病人群 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性及脂质水平 [J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(5):509-514.

(收稿日期:2018-03-15; 修回日期:2018-04-18)

(责任编辑:左琦)