

# 心力衰竭的性别差异

高源 郑刚 李嫣红 张鼎

**【摘要】** 心力衰竭（心衰）是各种心血管疾病的终末期临床表现。男性和女性患心衰总体风险相似。男性易患射血分数减低型心衰，女性易患射血分数保留型心衰。该文介绍了心衰特异性和非特异性病因、病理生理学、临床症状、治疗及预后的性别差异，为临床及科研工作提供个体化诊疗及研究思路。

**【关键词】** 心力衰竭；病理生理学；性别差异

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.011

心力衰竭（心衰）为心脏结构或功能受损而导致的一种严重进展性临床综合征，是多种心脏病发展的终末期阶段，临床发病率、致死率较高。研究表明，不同性别之间尽管存在相似的危险因素，但是男性易患射血分数减低心衰（HFrEF），而女性则多患射血分数保留心衰（HFpEF）<sup>[1]</sup>。男性易患大血管、冠状动脉疾病和心肌梗死等心血管疾病；而女性患者易患冠状动脉微血管功能障碍性疾病<sup>[2]</sup>。

## 1 非特异性风险因素的性别差异

心衰的非特异性风险存在显著的性别差异。肥胖是心衰发生发展的危险因素之一，体质指数（BMI）每增加 1 个标准差，患心衰的风险就增加 34%<sup>[3]</sup>。从全球范围内看，女性较男性更容易肥胖，若肥胖得不到控制，女性将会比男性更容易患心衰。肥胖相关的高血压、糖尿病等疾病会进一步加快心功能不全发生发展。长期血压控制不佳（收缩压>160/90 mmHg）的患者发生心衰的风险比血压控制正常的患者高 1.6 倍。女性患高血压的风险高于男性（59%对 39%），且女性高血压患者发生心衰的风险比男性大 2 倍<sup>[4]</sup>。研究表明，随着左室壁厚度、相对室壁厚度的增加，心衰发生率逐渐升高。相对于男性，女性糖尿病患者心室重构趋势出现时间更早，临床和生活质量更差。

吸烟是导致心衰危险因素之一，女性吸烟者较不吸烟者患心衰风险增加 88%，而男性高 45%。但与男性相比，女性吸烟率较低，在一定程度上掩盖

了女性相对较高的患心衰风险<sup>[5]</sup>。在遗传学中，男性更易患有肥厚型或扩张型心肌病、长 QT 综合征和 Brugada 综合征，这些疾病更易导致心肌渐进性不可逆性损伤，引起心室重构，加快心衰发展<sup>[6]</sup>。

## 2 特异性危险因素性别差异

围产期心肌病是导致心衰的性别特异性危险因素之一。围产期心肌病多在妊娠最后 1 个月或分娩后的几个月发生，其发病率因种族和地区存在较大差异<sup>[7]</sup>。妊娠可能通过改变重要的心脏保护信号通路，如信号转导和转录激活因子 3（STAT3）和母体心脏中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ -共激活因子-1 $\alpha$ （PGC-1 $\alpha$ ），导致围产期心肌病发生。研究发现，不平衡的氧化应激和高水平的催乳素（PRL）可导致蛋白质水解并产生血管抑制和促凋亡的 PRL 片段，PRL 片段与其他抗血管生成因子，如可溶性酪氨酸激酶-1（sFlt1）协同作用，扰乱血管生成平衡，损害心脏代谢，诱发心衰<sup>[6]</sup>。

女性心理压力对心脏的影响较男性更为突出。超过 50% 的应激性心肌病患者伴有急性或慢性神经、精神类疾病。女性在应对精神压力时，可引起心肌缺血和血小板反应性增加。虽然应激性心肌病的病理生理机制尚不清楚，但发病之前存在急性情绪或心理应激源，可诱导儿茶酚胺过度释放。儿茶酚胺的直接毒性、肾上腺素受体介导的损伤、心外膜和微血管冠状动脉收缩或痉挛以及增加的心脏负荷，可进一步加重心脏负担，诱发心衰<sup>[8]</sup>。

乳腺癌是女性最常见的癌症，流行病学研究发现，晚期心血管疾病的死亡率超过了肿瘤死亡率。且治疗乳腺癌所使用的蒽环类药物和曲妥珠单抗等化疗药物可增加心肌病和心衰的风险<sup>[9]</sup>。此外，

患有妊娠糖尿病的女性发生心血管事件的风险较血糖正常对照组高 2 倍<sup>[10]</sup>。患有先兆子痫的妊娠者比正常妊娠者发生突发性心衰、冠心病的风险高 2~4 倍<sup>[11]</sup>。

### 3 心衰病理生理学的性别差异

#### 3.1 血管内皮炎性反应与冠状动脉微血管功能障碍

相较于女性,男性易因大血管、冠状动脉疾病和心肌梗死(心梗)等心血管疾病引起 HFrEF,而 75% 的 HFpEF 患者存在冠状动脉微血管功能障碍,并与心功能不全和脑钠肽升高的严重程度有关<sup>[12]</sup>。内皮炎性反应可导致微血管病、心肌炎、氧化应激性心肌病和心肌纤维化,加快心室重构,促进心衰发生发展。此外,研究显示内皮炎性反应和冠状动脉微血管功能障碍不仅会引起 HFpEF,还会引起微血管性心绞痛<sup>[13]</sup>。

在细胞水平上,内皮微血管炎性反应可引起一氧化氮(NO)信号改变。NO 由 NO 合成酶(NOS)产生,NOS 具有 3 种亚型,包括 2 种钙依赖性和组成性表达的内皮型一氧化氮合酶(eNOS 或 NOS3)、神经元型一氧化氮合酶(nNOS 或 NOS1)和 1 种钙非依赖性和诱导型一氧化氮合酶(iNOS 或 NOS2)。在心衰病理生理中,微血管促炎状态可降低冠状动脉内皮细胞的 eNOS 活性,限制心肌细胞的 NO 生物利用度,导致左室舒张功能障碍和纤维化,进一步加快心衰的发生发展<sup>[14]</sup>。女性心肌细胞通常表现出更高的促炎性细胞因子、活化的炎性 T 细胞,以及更高水平的炎性标记物(如 C 反应蛋白),导致炎性反应加剧,并诱发心衰<sup>[15]</sup>。

心衰动物模型中 NO 信号改变同样存在性别差异。在大鼠心衰模型中,雄性更多表现为偏心性心室肥厚,而雌性表现为向心性心室肥厚,与心衰患者心室重构的性别差异表现相似。研究发现,通过横向主动脉缩窄诱导压力超负荷引起大鼠心衰后,雄性大鼠心脏 nNOS 表达迅速升高并维持稳定,而雌性大鼠则延迟表达,证明了 nNOS 调节的性别依赖性,反映了心脏对压力超负荷反应的性别差异<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 血管功能障碍与心室-血管偶联

心衰存在血管功能的改变,包括动脉硬化和血管内皮功能受损。在大动脉中,这种改变能够更早、更明显地转化为动脉波反射,导致动脉后负荷增加、血压不稳定、高血压和冠脉血流受损,最后形成舒张功能障碍<sup>[17]</sup>。与男性相比,女性动脉弹性更

大,主动脉根部直径更小,脉压差更高,主动脉弓更小更硬,波反射更早,且动脉反射波与体型和心率无关。负荷增加引起左室舒张功能损害使女性比男性更容易发生动脉硬化和早期波反射使左室舒张功能损伤。动脉僵硬度增加通常与左室收缩弹性增加相结合,以维持动脉-心室耦联比和整体心功能效率。在男性中,随着年龄的增长,动脉-心室耦联比保持不变,但在女性中,随着年龄的增长,动脉-心室耦联比降低。动脉-心室耦联比降低可能可能是女性易患心衰的原因之一<sup>[18]</sup>。

### 4 心衰临床表现的性别差异

相较女性,男性更易患大血管及冠脉疾病。研究表明,急性心肌梗死患病率男性多于女性,心衰合并急性心肌梗死的男性患者相对数量也更高。心衰合并心肌梗死的心室重构引起女性发生心室扩张的风险低于男性。从长远来看,这有助于维持左室射血分数,但短期内可增加心源性休克的风险。超声心动图研究表明,心肌梗死后合并心衰的患者中,男性比女性更容易出现 HFrEF<sup>[19-20]</sup>。

与男性相比,HFpEF 女性患者更容易出现向心性心室重构、心室舒张功能障碍、心室充盈压升高、收缩末期室壁硬度增强。1 项有创血流动力学和超声心动图同步运动的研究发现,女性的舒张储备更为受限,肺毛细血管楔压更高,进一步加快心血管相关疾病病程<sup>[21]</sup>。

女性舒张功能障碍比男性更为明显。尽管女性较高的静息心率维持着与男性相似的心输出量,但女性每搏输出量较低。女性的左室收缩和舒张弹性比男性高,且随着年龄的增长,这些差异更加突出。女性的左室弹性增加幅度比男性大,左室射血分数随年龄的增长而增加,但心脏收缩速度下降的幅度较大。在细胞水平上,出生时心肌细胞数量无显著性别差异,但绝经后女性心肌细胞数量和质量的下降低于男性,心肌细胞肥大和偏心性左室重构的趋势较男性小<sup>[22-23]</sup>。

### 5 心衰药物和器械治疗的性别差异

心衰患者在药代动力学和药效学方面存在性别差异<sup>[24]</sup>。药代动力学模型研究表明,美托洛尔的最佳疗效剂量女性低于男性,成年女性 50 mg/d 美托洛尔与成年男性 100 mg/d 美托洛尔可提供相似的药物治疗。此外,在给药剂量相似的情况下,女性患者体内几种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)和  $\beta$  受体阻滞剂的最

高血浆浓度比男性高 2.5 倍,这可能由于女性体质量和身高较低,体脂比例较高,外周血体积较小,相同剂量的药物在女性的肾小球和肝脏滤过率更低,增加药物血浆浓度。因此,应充分考虑患者性别差异对治疗的影响,制定个体化的用药方案<sup>[25-26]</sup>。

在心衰器械治疗方面也存在着明显的性别差异<sup>[27]</sup>。相较于男性,女性心衰患者更不易接受植入式心律转复除颤器(ICD)。研究显示,女性患者较少接受抗心动过速起搏治疗和 ICD,因为女性患者易发生与 ICD 植入相关的并发症,如气胸、感染、出血和栓塞等<sup>[28]</sup>。心脏再同步化治疗(CRT)可改善心功能Ⅲ~Ⅳ级心衰、左室收缩功能障碍和宽 QRS 间期患者的临床症状,降低发病率和死亡率。研究发现,女性更易接受 CRT,且女性患者临床获益更大<sup>[29-30]</sup>。

## 6 心衰预后的性别差异

尽管心衰诊断和治疗技术取得了进步,但预后仍然较差且存在性别差异。与男性相比,女性患者的生活质量较差,在几个重要的心衰试验中,即使调整了年龄和其他临床相关因素之后,女性心衰患者不仅有较大体能限制,而且焦虑和抑郁的发生率也比男性高<sup>[31]</sup>。关于心衰对男性和女性心理影响的认识尚不清楚,但有研究显示心理咨询和体能锻炼将有助于改善相关症状<sup>[32]</sup>。

然而,在国际大多数心衰研究中,女性患者纳入不足(约占 20%~25%)<sup>[33]</sup>,这会导致在性别特异性机制、女性的最佳药物剂量和器械治疗的性别特异性方面存在较大的认知差距。未来的研究需要考虑有性别差异的临床试验,为治疗心衰提供更具有临床意义的个体化方案。

## 参 考 文 献

- [1] Miller VM. Universality of sex differences in cardiovascular outcomes: where do we go from here?[J]. Eur Heart J, 2020, 41(17):1697-1699.
- [2] Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's participation in cardiovascular clinical trials from 2010 to 2017[J]. Circulation, 2020, 141(7):540-548.
- [3] Chien SC, Chandramouli C, Lo CI, et al. Associations of obesity and malnutrition with cardiac remodeling and cardiovascular outcomes in Asian adults: a cohort study[J]. PLoS Med, 2021, 18(6):e1003661.
- [4] Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(2\_suppl):46-51.
- [5] Rethy LB, McCabe ME, Kershaw KN, et al. Neighborhood poverty and incident heart failure: an analysis of electronic health records from 2005 to 2018[J]. J Gen Intern Med, 2021, 36(12):3719-3727.
- [6] Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure[J]. Eur Heart J, 2019, 40(47):3859-3868.
- [7] Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions[J]. Eur Heart J, 2020, 41(13):1357-1364.
- [8] Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy[J]. Circulation, 2019, 139(13):1581-1592.
- [9] López-Vilella R, Marqués-Sulé E, Laymito Quispe RDP, et al. The female sex confers different prognosis in heart failure: same mortality but more readmissions[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:618398.
- [10] Kwak S, Hwang IC, Park JJ, et al. Sex-specific impact of diabetes mellitus on left ventricular systolic function and prognosis in heart failure[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):11664.
- [11] Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk[J]. Circulation, 2020, 141(7):592-599.
- [12] Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(12):1455-1465.
- [13] Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group[J]. Eur Heart J, 2021, 42(44):4592-4600.
- [14] Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders[J]. Nat Med, 2019, 5(11):1657-1666.
- [15] Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, et al. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(5):775-788.
- [16] Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease[J]. Physiol Rev, 2017, 97(1):1-37.
- [17] Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: Why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2018, 138(2):198-205.
- [18] Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(5):535-542.
- [19] Cenko E, van der Schaar M, Yoon J, et al. Sex-related differences in heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(19):2379-2389.
- [20] Nicoli CD, O'Neal WT, Levitan EB, et al. Atrial fibrillation and risk of incident heart failure with reduced versus preserved



- ejection fraction[J]. *Heart*, 2022, 108(5):353-359.
- [21] Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young[J]. *Circulation*, 2018, 138(24):2763-2773.
- [22] Suthahar N, Meijers WC, Ho JE, et al. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(8):1205-1214.
- [23] Barsheshet A, Brenyo A, Goldenberg I, et al. Sex-related differences in patients' responses to heart failure therapy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(4):234-242.
- [24] Whitley HP, Smith WD. Sex-based differences in medications for heart failure[J]. *Lancet*, 2019, 394(10205):1210-1212.
- [25] Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5):834-844.
- [26] Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes[J]. *Circulation*, 2017, 135(6):593-608.
- [27] Zerbo S, Perrone G, Bilotta C, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection and new insights about correlation between pro-inflammatory markers and heart failure: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:602275.
- [28] Chatterjee NA, Borgquist R, Chang Y, et al. Increasing sex differences in the use of cardiac resynchronization therapy with or without implantable cardioverter-defibrillator[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(19):1485-1494.
- [29] Hess PL, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Sex and face/ethnicity differences in implantable cardioverter-defibrillator counseling and use among patients hospitalized with heart failure: findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure Program[J]. *Circulation*, 2016, 134(7):517-26.
- [30] Zusterzeel R, Curtis JP, Caños DA, et al. Sex-specific mortality risk by QRS morphology and duration in patients receiving CRT: results from the NCDR[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9):887-894.
- [31] Meyer S, van der Meer P, Massie BM, et al. Sex-specific acute heart failure phenotypes and outcomes from PROTECT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(12):1374-1381.
- [32] Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(12):1430-1443.
- [33] Whitelaw S, Sullivan K, Eliya Y, et al. Trial characteristics associated with under-enrolment of females in randomized controlled trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(1):15-24.
- (收稿:2021-07-10 修回:2022-01-24)
- (本文编辑:程雪艳)

=====

(上接第 98 页)

- [29] 苏文华, 霍倩, 董亮, 等. 日冕物质抛射引起地磁场变化对稳定型心绞痛患者血液流变学的影响[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(35):4383-4386.
- [30] Dimitrova S, Mustafa FR, Stoilova I, et al. Possible influence of solar extreme events and related geomagnetic disturbances on human cardio-vascular state: results of collaborative Bulgarian-Azerbaijani studies[J]. *Adv Space Res*, 2009, 43(4):641-648.
- [31] Dimitrova S, Stoilova I, Cholakov I, et al. Influence of local geomagnetic storms on arterial blood pressure[J]. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25(6):408-414.
- [32] Vencloviene J, Babarskiene RM, Dobozinskas P, et al. Effects of weather and heliophysical conditions on emergency ambulance calls for elevated arterial blood pressure[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(3):2622-2638.
- (收稿:2021-08-27 修回:2022-03-04)
- (本文编辑:丁媛媛)