

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-03-0296-04

冠状动脉临界病变患者临床特点及 病变形态学的性别差异

顾菲菲^{1,2}, 吕树铮¹, 陈韵岱³, 宋现涛¹, 苑飞¹, 吴小凡¹, 李志忠¹, 周玉杰¹, 郭丽君⁴, 陈方¹, 张抒扬⁵

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市 100029; 2. 煤炭总医院心脏中心, 北京市 100028)

3. 中国人民解放军总医院心内科, 北京市 100853; 4. 北京大学第三医院心内科, 北京市 100191;

5. 北京协和医院心内科, 北京市 100730)

[关键词] 性别; 临界病变; 冠状动脉疾病; 临床特点; 形态学

[摘要] 目的 探讨冠状动脉临界病变患者临床特点及病变形态学的性别差异。方法 连续入选北京4家三级教学医院2007年2月至2009年5月期间经冠状动脉造影证实的具有临界病变(狭窄>20%且<70%)患者1920例,分为男性组1281例,女性组639例,入选临界病变2215处,其中男性组1475处,女性组740处,进行QCA分析。结果 与男性组相比,女性组年龄较大(65.47±8.60岁比60.30±10.38岁, $P<0.001$),合并高血压和糖尿病的比例高(分别为74.34%比60.50%, $P<0.01$; 26.45%比22.25%, $P<0.05$),吸烟、既往心肌梗死史及既往经皮冠状动脉介入治疗术比例低(分别为6.42%比48.95%、4.39%比12.1%及12.21%比18.58%, $P<0.01$),女性组诊断冠状动脉粥样硬化比例高(40.69%比28.81%, $P<0.01$),而诊断急性冠状动脉综合征的比例低(40.54%比50.67%, $P<0.01$),女性组钙化病变比例高(6.36%比4.14%, $P<0.05$),斑块面积小(7.62±3.22 mm²比9.18±4.29 mm², $P<0.01$),其余病变特征均无统计学意义。结论 女性冠状动脉临界病变患者年龄大,合并危险因素多,冠状动脉病变较男性轻,钙化发生率高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Gender Differences of Clinical Characteristics and Lesion Morphology in Patients with Borderline Coronary Lesions

GU Fei-Fei^{1,2}, LV Shu-Zheng¹, CHEN Yun-Dai³, SONG Xian-Tao¹, YUAN Fei¹, WU Xiao-Fan¹, LI Zhi-Zhong¹, ZHOU Yu-Jie¹, GUO Li-Jun⁴, CHEN Fang¹, and ZHANG Shu-Yang⁵

(1. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Heart Center, Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 3. Department of Cardiology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 4. Department of Cardiology, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China; 5. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Gender; Borderline Lesion; Coronary Disease; Clinical Characteristics; Morphology

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the gender differences of clinical characteristics and lesion morphology in patients with borderline coronary lesions. **Methods** From February 2007 to May 2009, 1920 patients from 4 first-class teaching hospital of Beijing with borderline coronary lesion (stenosis resulting in > 20% and < 70% lumen diameter reduction) confirmed by coronary angiography were enrolled consecutively. A total of 2215 lesions were analyzed by Quantitative coronary angiography. **Results** A total of 639 female and 1281 male were enrolled. Female patients were older than male subjects (65.47±8.60 years old vs 60.30±10.38 years old, $P<0.01$). The incidence of hypertension and diabetes was higher in female group (74.34% vs 60.50%, $P<0.01$; 26.45% vs 22.25%, $P<0.05$), but the incidence of smoking and history of myocardial infarction (MI) and PCI were lower in female group (6.42% vs 48.95%, 4.39% vs 12.1%, 12.21% vs 18.58%, $P<0.01$). Compared with male subjects, more female patients were diagnosed as coronary atherosclerosis (40.69% vs 28.81%, $P<0.01$) and less female patients were diagnosed as acute coronary syndrome (40.54% vs 50.67%, $P<0.01$). Calcification of lesions were more frequent in female cases (6.36% vs 4.14%, $P<0.05$) and plaque area was lower than male cases (7.62±3.22 mm² vs 9.18±4.29 mm², $P<0.01$). There was no significant difference between genders with regard to other coronary lesion features. **Conclusion** Female patients with borderline coronary lesions were older than male subjects and had more concomitant diseases. However, female patients had less severe coronary lesions and higher incidence of calcification than male subjects.

[收稿日期] 2009-12-28 [修回日期] 2010-03-05

[基金项目] 北京市科技计划项目(D0906006040191)

[作者简介] 顾菲菲, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail为 guffei@yahoo.com.cn. 通讯作者吕树铮, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的早期诊断及介入治疗, E-mail为 shuzheng@medmail.com.cn. 陈韵岱, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化基础及冠心病介入治疗新技术, E-mail为 cyunda@medmail.com.cn.

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是危害人类健康的重要疾病之一,也是女性致死和致残的首要原因。女性在冠心病的流行病学、症状、发病机制及预后等方面不同于男性,与男性相比,女性冠心病患者有更高的死亡率且预后更差^[1,2]。在急性心肌梗死前近期的冠状动脉造影显示,65%的患者冠状动脉狭窄<50%,85%的患者冠状动脉狭窄<70%,因此,对于冠状动脉临界病变(直径狭窄20%~70%)的研究具有重要的临床意义。本研究对冠状动脉临界病变女性患者的临床及其冠状动脉造影特征与男性进行分析,以期更好地了解女性患者的临床特点及冠状动脉病变特征,为女性冠心病的防治提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续入选北京4家三级教学医院2007年2月至2009年5月期间临床疑诊冠心病、年龄18岁以上且80岁以下、经冠状动脉造影证实具有临界病变(至少一支冠状动脉主要分支局限狭窄>20%且<70%)的患者1920例,分为男性组1281例,女性组639例。目标血管直径QCA分析 ≥ 2.25 mm。排除标准:严重左心室功能不全(射血分数<30%);严重肾功能不全[基础血清肌酐>2.5 mg/dL(男性)或>2.0 mg/dL(女性)];肝功能不全(基础肝酶检测大于正常值的3倍);接受心脏移植患者;晚期肿瘤患者;多脏器功能衰竭患者;心肌病、风湿性心脏病、免疫性疾病所致的冠状动脉狭窄。患者必须签署经伦理委员会批准的知情同意书。

1.2 研究内容和方法

入院时详细询问并记录患者病史,按标准方法测量身高、体重、肱动脉血压。入院次日清晨抽取空腹外周静脉血,用Hitachi7600全自动生化分析仪测定肝功能、肾功能、血糖、血脂、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和血浆纤维蛋白原(FIB)浓度,检测外周血白细胞水平,并收集二维超声心动图及冠状动脉造影结果。肾小球滤过率(GFR)根据Cockcroft-Gault公式计算。

1.3 危险因素定义

高血压病诊断除既往已确诊外,依据2005年中国高血压防治指南;糖尿病诊断除既往已确诊外,依据1998年WHO糖尿病诊断标准;高脂血症诊断除既往已确诊外,符合2007年中国成人血脂异常防治指南,诊断标准为空腹血总胆固醇(TC) ≥ 5.2

mmol/L或甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L;吸烟定义为每天吸烟 ≥ 1 支,连续吸烟1年以上;冠心病家族史定义为一级亲属中,父亲55岁、母亲65岁以前患冠心病,并得到其另外2名亲属的确认。

1.4 冠状动脉造影

采用经桡动脉或股动脉途径进行冠状动脉造影,按Judkins法依次行左、右冠状动脉造影。用直径法估测左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及其大分支,以其中任一狭窄 $\geq 50\%$ (阻塞性病变)诊断为冠心病,狭窄<50%(非阻塞性病变)诊断为冠状动脉粥样硬化,对于符合入选标准的病变进行QCA分析。QCA分析采用思创科技医学影像工作站V3.1版,由两位专门的心血管专业医师完成,分析内容包括:病变长度、参考血管直径、最小血管直径、直径狭窄率、最小管腔面积、面积狭窄率、斑块面积,并观察病变的形态、管壁情况,有无血栓、溃疡、夹层及钙化等。如病变具备以下任一特点:管壁不规则;④溃疡;④夹层;血栓,则分类为复杂病变,否则为简单病变^[1,3]。

1.5 统计学方法

正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的定量资料用中位数和四分位数间距表示,定性资料用率表示。两组间均数比较采用两独立样本t检验或非参数秩和检验,率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床基线特征分析

与男性组相比,女性组年龄较大,且60岁以上患者的比例显著增高,合并高血压和糖尿病的比例高,吸烟及既往心肌梗死史及既往经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)比例低(表1)。

表1 临床基线特征比较

项目	男(n=1281)	女(n=639)	P值
年龄(岁)	60.30 \pm 10.38	65.47 \pm 8.60	<0.01
>60岁者(例)	614(47.94%)	445(69.64%)	<0.01
BMI(kg/m ²)	25.75 \pm 3.28	25.55 \pm 3.68	0.262
高血压(例)	775(60.50%)	475(74.34%)	<0.01
糖尿病(例)	285(22.25%)	169(26.45%)	<0.05
吸烟(例)	627(48.95%)	41(6.42%)	<0.01
高脂血症(例)	595(46.45%)	312(48.83%)	0.332
既往MI史(例)	155(12.1%)	28(4.39%)	<0.01
既往PCI(例)	238(18.58%)	78(12.21%)	<0.01
冠心病家族史(例)	60(4.69%)	28(4.39%)	0.818

2.2 生物化学指标及诊断比较

女性组 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) FIB 水平显著高于男性组 TG、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、FPG 及 hs-CRP 水平差异无显著性。女性组诊断冠状动脉粥样硬化比例高, 而诊断急性冠状动脉综合征的比例低, 其中心肌梗死比例也低于男性组 (表 2)。

表 2 生物化学指标及临床诊断比较

项 目	男 (n = 1281)	女 (n = 639)	P 值
GFR (mL/min)	115.85 ± 46.00	112.59 ± 40.51	0.128
TC (mmol/L)	4.46 ± 2.99	4.73 ± 2.98	0.025
TG (mmol/L)	1.86 ± 2.33	1.81 ± 1.18	0.689
LDLC (mmol/L)	2.70 ± 0.86	2.89 ± 0.91	< 0.01
HDL (mmol/L)	0.99 ± 0.25	1.08 ± 0.34	0.086
FPG (mmol/L)	5.61 ± 1.38	5.66 ± 1.36	0.529
FIB (g/L)	2.748 (1.943~3.261)	2.877 (2.026~3.493)	0.01
CRP (mg/L)	0.30	0.38	0.191
临床诊断 (例)			
冠状动脉粥样硬化	369 (28.81%)	260 (40.69%)	< 0.01
稳定型心绞痛	263 (20.53%)	120 (18.78%)	0.365
急性冠状动脉综合征	649 (50.67%)	259 (40.54%)	< 0.01
不稳定型心绞痛	586 (45.75%)	242 (37.88%)	0.01
急性心肌梗死	63 (4.92%)	17 (2.66%)	0.02

2.3 用药情况比较

女性组服用钙拮抗剂的比例高, 服用抗血小板药物、β受体阻滞剂、他汀类、硝酸酯类、ACEI/ARB 方面差异无显著性 (表 3)。

表 3 两组用药情况比较

药物类型 (例)	男 (n = 1281)	女 (n = 639)	P 值
抗血小板药物	1260 (98.36%)	629 (98.44%)	0.903
β阻滞剂	935 (72.99%)	443 (69.80%)	0.093
他汀类	1150 (89.78%)	568 (88.89%)	0.552
硝酸酯类	969 (75.65%)	486 (76.06%)	0.842
ACEI/ARB	705 (55.04%)	362 (56.66%)	0.502
钙拮抗剂	414 (32.32%)	261 (40.85%)	< 0.01

2.4 冠状动脉造影及 QCA 比较

与男性相比, 女性受累血管以左前降支最多见, 其次是右冠状动脉, 再次是回旋支; 女性组斑块面积小、钙化病变比例高, 余病变特征如病变长度、形态及复杂病变等方面差异均无统计学意义 (表 4)。

表 4 冠状动脉造影 QCA 比较

项目	男 (1475 处病变)	女 (740 处病变)	P 值
病变部位			
左前降支 (例)	576 (39.05%)	345 (46.63%)	0.01
左回旋支 (例)	316 (21.43%)	127 (17.17%)	0.018
右冠状动脉 (例)	563 (38.30%)	259 (35%)	0.130
左主干 (例)	20 (1.36%)	9 (1.22%)	0.778
病变长度 (mm)	16.09 ± 4.65	14.67 ± 3.18	0.216
病变最小直径 (mm)	2.10 ± 0.64	2.12 ± 0.63	0.388
直径狭窄率	40.15% ± 11.61%	38.18% ± 11.34%	0.180
最小管腔面积 (mm ²)	3.88 ± 2.82	3.82 ± 2.16	0.558
斑块面积 (mm ²)	9.18 ± 4.29	7.62 ± 3.22	0.003
偏心病变 (例)	1067 (72.34%)	560 (75.68%)	0.093
病变钙化 (例)	61 (4.14%)	47 (6.36%)	0.022
复杂病变 (例)	753 (51.05%)	362 (48.92%)	0.104
管壁不规则 (例)	724 (49.09%)	343 (46.36%)	0.225
血栓 (例)	18 (1.22%)	6 (0.81%)	0.380
夹层 (例)	10 (0.7%)	4 (0.54%)	0.700
溃疡 (例)	31 (2.11%)	19 (2.57%)	0.486

3 讨论

心血管疾病占全世界女性死亡原因的 1/3, 但多年来, 女性心血管病的研究一直没有受到应有的重视。近 10 年来, 男性冠心病死亡率逐年下降, 而在女性却观察不到这种趋势, 与两性在文化、行为、心理及社会经济状况等方面存在不同程度的差异有关^[4], 冠心病的性别差异正日益受到重视。近来研究发现, 急性冠状动脉综合征 (ACS) 多发生于冠状动脉轻度至中度狭窄的患者, 急性心血管事件的发生和冠状动脉狭窄程度并非一致, 因此对于临界病变的患者、特别是女性患者的临床特点及病变特征的研究具有重要意义。

本研究中, 临界病变的女性患者在危险因素方面与男性存在明显差异, 女性患者年龄较大, 特别是 60 岁以上患者比例显著高于男性, 而且合并高血压、糖尿病的比例高于男性。女性冠心病患者的发病较男性晚 10 年, 直至 60~65 岁发病率才与男性相当; 同时, 女性冠心病的发病率低且预后较好的观念可导致医疗服务对女性患者关注度不够, 使女性患者存在延迟治疗的现象。Wolfmaier 等^[5]对人群调查显示, 中青年人群高血压发病率在男性高于女性, 但在 60 岁以后, 高血压的发病率在女性高于男性, 机制可能与性激素对血压作用的性别差异有关。Steinberg 等^[6]研究发现糖尿病的进展与内皮依赖性血管舒张功能异常有关, 而在女性血管舒张功能下降更显著, 认为糖尿病与性别因素独特的相互作用

使女性更易发生内皮功能不全。吸烟的有害作用包括造成内皮功能紊乱、脂质代谢异常、FIB水平升高及促进血小板聚集,从而促进ACS的发生。在发展中国家,吸烟率在男性大大高于女性,本研究中亦发现女性临界病变患者吸烟比例显著低于男性。有关吸烟与心血管病相关性的性别差异机制的研究较少,可能是吸烟通过对抗雌激素的效应增加女性心血管病的风险^[7]。50岁以后男性LDLC水平趋于平稳,而女性LDLC水平在40~60岁间平均每年升高0.05 mmol/L,绝经后的这种变化部分是由于年龄的增长及雌激素水平下降^[4]。血浆FIB水平升高与急性心肌梗死和卒中风险增加独立相关^[8]。虽然FIB水平升高的男性和女性发生心血管病的风险相似,但FIB水平在绝经后的女性高于男性^[4]。本研究中,女性临界病变患者TC、LDLC及FIB水平高于男性。

本研究中,女性患者临床诊断冠状动脉粥样硬化的比例明显高于男性,诊断ACS比例明显低于男性,而且女性组既往心肌梗死病史的比例低于男性。WISE研究显示,有胸痛症状的男性中,17%的患者经冠状动脉造影检查正常或仅发现轻微病变,而在女性,这一比例上升至50%^[9]。研究显示,在因ACS和ST段抬高性心肌梗死入院的女性患者中,10%~25%冠状动脉造影“正常”,而在男性仅为6%~10%,提示有心肌缺血证据的非阻塞性冠状动脉病变的患者在女性患者更常见^[10]。对于非阻塞性病变的女性,动态管腔变化是引起心肌缺血的原因,主要与冠状动脉血流储备下降有关。在造影正常或接近正常的女性中,50%~60%的患者血流储备异常。内皮功能不全可影响冠状动脉血流储备,在女性的缺血机制中占有相当重要的地位^[11]。

女性患者接受血运重建治疗的比例相对较少,接受PCI或CABG的患者中,仅约1/3的患者是女性^[12]。女性冠心病的低发病率是造成这种差异的原因之一,另外的原因在于医生的选择。由于女性冠状动脉非阻塞性病变的比例较高,CAG阳性率低,导致即使高度怀疑冠心病,临床医生也较少积极考虑给女性患者进行CAG检查。本研究中,既往PCI女性比例显著低于男性,入选的接受CAG的患者中女性人数显著低于男性,也反映了上述原因的存在。女性临界病变患者发生钙化的比例高于男性,斑块面积小于男性组,而在病变的形态、复杂病

变等方面无显著差异。Nicholls等^[13]发现,尽管女性合并危险因素较多,但却具有更小的斑块负荷,因此提出是否特定的危险因素或危险因素丛集存在时对不同性别患者的致动脉粥样硬化作用存在差别。

总之,具有冠状动脉临界病变的女性患者年龄大,合并高血压、糖尿病的比例高,吸烟、既往心肌梗死及既往行血运重建的比例低,冠状动脉钙化比例高于男性,虽然具有较多危险因素,但冠状动脉病变较轻,斑块负荷低。因此,对女性临界病变患者应积极控制危险因素,对于高危人群尽早干预,以减少不良事件的发生。

[参考文献]

- [1] Kruk M, Pregowski J, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasonic study of gender differences in ruptured coronary plaque morphology and its associated clinical presentation [J]. *Am J Cardiol* 2007; **100** (2): 185-189
- [2] Pepine CJ. Ischemic heart disease in women: facts and wishful thinking [J]. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** (10): 1727-730
- [3] Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate [J]. *Atherosclerosis* 2008; **198** (2): 373-380
- [4] Pilote L, Dasgupta K, Genu V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease [J]. *CMAJ* 2007; **176** (6): S1-44
- [5] Wolf MA, Kannel WB, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in European countries, Canada, and the United States [J]. *JAMA* 2003; **289** (18): 2363-369
- [6] Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women [J]. *Circulation* 2000; **101** (17): 2040-046
- [7] Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender [J]. *Cardiovasc Res* 2002; **53** (3): 568-576
- [8] Rajek M, Pajunen P, Jousilahti P, et al. Hemostatic factors as predictors of stroke and cardiovascular diseases: the FNRISK '92 Hemostasis Study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; **16** (2): 119-124
- [9] Quyyum AA. Women and ischemic heart disease: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47** (3 Suppl): S66-S71
- [10] Shaw LJ, Baier Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47** (3 Suppl): S4-S20
- [11] 邹燕, 李向平, 赵水平, 等. 内源性雌激素对血管内皮功能的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003; **11** (3): 238-241
- [12] Lansky AJ, Hochman JS, Wand PA, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for health-care professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation* 2005; **111** (7): 940-953
- [13] Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49** (14): 1546-551

(此文编辑 文玉珊)