

# 被动吸烟与女性冠心病的研究进展

方颖 综述 张冬颖 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

**【摘要】** 绝经、高血压、高血脂、吸烟等已被证实为女性冠心病的独立危险因素, 而被动吸烟与女性冠心病的关系尚无定论, 现对被动吸烟与女性冠心病关系做一综述。

**【关键词】** 被动吸烟; 冠心病; 女性; 内皮功能; 糖尿病

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.025

## Progress of Passive Smoking and Female Coronary Heart Disease

FANG Ying<sup>1</sup>, ZHANG Dongying<sup>2</sup>

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

**【Abstract】** Menopause, high blood pressure, high cholesterol, and smoking are all independent risk factors for female coronary heart disease. However the relationship between passive smoking and coronary heart disease is uncertain. This paper reviews the relationship between passive smoking and female coronary heart disease.

**【Key words】** Passive smoking; Coronary heart disease; Female; Endothelial function; Diabetes

冠心病已成为中国成人心脏病住院和死亡的第一杀手。“吸烟”作为冠心病独立危险因素已被重视, 通过积极控烟及劝导患者戒烟措施, 中国男性冠心病的发病率及病死率逐年下降。而女性冠心病近年来发病率及病死率反而呈逐年升高趋势, 已成为全世界女性首位死因。中国女性仅少部分为主动吸烟, 而大部分均有被动吸烟暴露, 近年大量研究已证明被动吸烟与女性冠心病的发病率及预后关系密切。

### 1 被动吸烟增加女性冠心病的发病率

世界卫生组织将被动吸烟定义为每周至少 1 d 吸入烟草烟雾 > 15 min, 又称二手烟。2015 年中国最新流行病学调查显示, 中国非吸烟女性二手烟暴露率城市为 60.6%, 农村为 63.4%<sup>[1]</sup>, 所占比例高。国内外研究者于 1980 年代, 在发现被动吸烟可增加肺癌发病率后开始投入到被动吸烟与冠心病关系的研究中。最早的病例对照研究均通过调查问卷获得被动吸烟

情况, 根据女性配偶每日吸烟量及暴露时间分组, 得出有二手烟暴露女性较无二手烟暴露女性发生冠心病的相对风险度 (*OR*) 均 > 1, 平均 *OR* 为 1.3<sup>[2-4]</sup>。Hirayama<sup>[5]</sup> 于 1984 年把 91 540 例日本不吸烟女性根据在家被动吸烟量分为低剂量暴露组 (1~19 支/d)、大剂量组 (>20 支/d), 低剂量组冠心病 *OR* 1.10, 大剂量组 *OR* 1.31, 首次提出被动吸烟与女性冠心病发病率存在剂量相关关系。Kawachi 等<sup>[6]</sup> 于 1997 年对美国 32 046 例非吸烟女性护士进行相同研究, 发现二者之间剂量相关关系更强, 偶尔暴露组女性患者冠心病的 *OR* 为 1.59, 每天均有被动吸烟组的 *OR* 值达 1.91; 但早期的这些研究多仅统计了家庭被动吸烟, 忽略了公共场所、工作地点等地方的暴露, 低估了被动吸烟对冠心病的影响。不少研究者也指出被动吸烟以调查问卷来区分被动吸烟作为变量可能存在主

作者简介: 方颖 (1990—), 住院医师, 硕士, 主要从事女性冠心病研究。Email: 1229241234@qq.com

通信作者: 张冬颖 (1974—), 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事心力衰竭及冠心病研究。Email: 1157386166@qq.com

观偏移、回忆偏移等影响实验结果。为了更客观、科学地评估被动吸烟情况,不少研究者开始通过测量人体血液、尿液等体液中的烟草生物代谢产物补充调查问卷方式更全面评估对象被动吸烟情况。烟草代谢物在血液、尿液中半衰期短,在头发、指甲中半衰期长。Iversen 等<sup>[7]</sup>对美国护士健康研究中 62 641 例女性的脚趾甲样本检测可替宁浓度,统计其与冠心病发病率的关系,结果发现脚趾甲可替宁浓度与冠心病发病率成明显剂量相关关系,可替宁浓度最高五分位数组较最低五分位数组的 *OR* 3.44 (95% *CI* 2.56 ~ 4.62),可替宁每增加对数转换单位,冠心病发病率可增加 42%。中国两个大型前瞻性研究提示被动吸烟与女性冠心病的密切联系,*OR* 值分别为 1.31 及 1.37<sup>[8-9]</sup>。故无论通过调查问卷定性及测定血清可替宁浓度定量均显示,被动吸烟可增加女性冠心病发病率,并且暴露时间与发病率存在剂量相关关系。2015 年最新 meta 分析(综合 10 个前瞻性研究及 8 个病例对照研究)结果显示,被动吸烟率女性冠心病发病率 *OR* 为 1.50 (95% *CI* 1.31 ~ 1.72)<sup>[10]</sup>。

## 2 被动吸烟对女性冠心病预后的影响

被动吸烟不仅增加冠心病的发病率,最新研究结果显示其还升高急性冠状动脉综合征(ACS)的病死率及 30 d 内心脏事件的发生率。2007 年希腊研究者研究被动吸烟与 ACS 患者短期预后的关系,纳入 2 172 例 ACS 患者(女性占 45%),随访 30 d,以心血管疾病死亡、再住院为研究主要终点,与无被动吸烟的患者比较,被动吸烟的患者再次出现心脏事件的概率增加 61%,而且再次出现心脏事件的概率与被动吸烟年限成正比( $r = 0.17, P < 0.001$ )<sup>[11]</sup>。同年 Pell 教授研究血清可替宁质量水平对 ACS 患者短期预后的影响,研究结果:血清可替宁质量浓度 0.1 ~ 0.3 ng/mL 组人群较可替宁值 < 0.05 ng/mL 组人群 30 d 内再出现心血管事件发生率升高 1.66 倍,而可替宁 > 0.9 ng/mL 的人群则升高 3.79 倍,有统计学意义,均提示被动吸烟增加 ACS 患者的病死率<sup>[12]</sup>,增加 ACS 患者病死率的机制目前尚不明确,可能与增加 ACS 近期的心室重塑<sup>[13]</sup>,大量氧自由基影响心肌组织修复有关。

## 3 被动吸烟增加冠心病发病风险及病死率的机制

吸烟所散发的烟雾,可分为主流烟(即吸烟者吸入口内的烟)和支流烟(即烟草点燃外冒的烟,若支流烟被人吸入即为被动吸烟)。支流烟较主流烟所含有害成分更多,其中一氧化碳、焦油、烟碱、氨、亚硝酸胺分别是主流烟的 5、3、3、46、50 倍<sup>[14]</sup>。支流烟参与机体动脉粥样硬化发生发展的全过程。Zhu 等将新西兰雌

性兔置于支流烟雾中 10 周后,将其大动脉和肺动脉做切片处理后发现其动脉内膜下因脂类堆积而形成的损害面积明显升高,从病理组织学直观证明被动吸烟可使全身动脉发生粥样硬化<sup>[15]</sup>。

### 3.1 血管内皮细胞功能不全

血管内皮细胞与血流直接接触,是保持血管壁的完整、控制血管收缩和舒张功能的重要结构,被动吸烟吸入烟草烟雾中含有大量超氧自由基,直接损害内皮细胞功能,中断细胞间及血管基底膜间的连接,从而使血液中脂质物质沉积在血管壁,启动粥样斑块形成<sup>[16]</sup>。近期研究发现在被动吸烟 20 min 以后可测得血液循环中坏死内皮细胞增多,同时可测得血管内皮舒张功能下降<sup>[17]</sup>。并且 Frank 等研究发现被动吸烟明显增加冠状动脉的钙化评分<sup>[18]</sup>。

### 3.2 激活血小板功能

Burghuber 于 1986 年发现被动吸烟者血小板对前列腺素敏感性降低,而后 Sherratt 发现环境烟草烟雾导致气相及微粒物质在空气中不平衡时,血液中血栓烷水平升高,易使血栓形成<sup>[19]</sup>。Peinemann 等<sup>[20]</sup>于 2005 年研究发现 ACS 患者入院时血小板分布宽度(mean platelet volume, MVP)与经皮冠状动脉介入术后血流恢复及远期病死率相关。Huczek 等<sup>[21]</sup>2009 年研究发现被动吸烟对健康人群短期 MVP 在吸入环境烟雾 60 min、90 min、120 min 逐渐升高,而 MVP 已被多个实验证明为血小板活化指标。血小板激活后也可损伤血管内皮细胞,破坏其完整性,最终当发生斑块破裂等病理变化时可形成血小板血栓,发生 ACS。

### 3.3 影响血脂代谢

血脂代谢异常,尤其低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的升高、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的降低已公认与粥样斑块形成密切相关。成年人高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)每降低 1 mmol/L,冠心病发生风险增加 2% ~ 3%。何耀教授为研究被动吸烟对已患冠心病女性及健康女性血脂(国际质控标准的血清组分)的影响将 115 例冠心病(冠状动脉造影明确)及 208 例非冠心病女性分为被动吸烟组及无烟草暴露组,检测血脂水平,经统计分析排除混杂因素后确诊冠心病女性被动吸烟组较对照组 HDL 下降更明显。在非冠心病组女性中,被动吸烟者较非被动吸烟暴露者的 HDL-C、载脂蛋白(apo)A1 降低,而 LDL、载脂蛋白 apoB、apoB/apoA 比值、血液黏度较对照组明显升高,差异有统计学意义,证明无论生理或病理状态下,被动吸烟均可导致女性机体脂代谢紊乱<sup>[22]</sup>。综上,被动吸烟可降低女性 HDL-C,

升高 LDL,且被动吸烟时间越长,对血脂影响越大。

### 3.4 促进炎症反应,激活凝血系统

炎症学说是粥样斑块形成三大学说之一。英国研究者测试 5 029 例人群(52.3% 为女性)的血清可替宁质量浓度及与炎症、凝血指标。结果显示在不吸烟人群中血清可替宁质量浓度与 C 反应蛋白、Ⅷ因子成正相关<sup>[23]</sup>。进一步研究发现尼古丁提高白细胞和血小板之间的相互作用,促进白细胞黏附,增加白介素-12 分泌,刺激 T 细胞增殖和细胞因子的释放,提示被动吸烟使机体处于炎症状态<sup>[24]</sup>,而炎症与动脉粥样硬化密切相关。综上,被动吸烟与炎症及凝血系统激活关系密切。

### 3.5 增加 2 型糖尿病的发生率

被动的吸烟可导致女性 2 型糖尿病发病率升高。被动吸烟使机体处于大量氧自由基及炎症因子中,进而对胰岛素抵抗,研究证实尼古丁诱导肺合成白介素-1 $\beta$  导致胰腺慢性炎症、胰岛素合成减少,引起高胰岛素血症和胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。研究者对参与 E3N-EPIC 研究的 37 343 例法国女性(排除已患糖尿病、肿瘤等)进行 15 年随访,在综合家族史、身体质量指数、运动量、血压、血脂等混杂因素后结果显示儿童期有一个父母为吸烟者的女性较无被动吸烟暴露的女性糖尿病发病率升高 18%,OR 值 1.18 (95% CI 1.02 ~ 1.36),成年后被动吸烟暴露(4 h/d)女性与无被动吸烟暴露女性患糖尿病的 OR 为 1.36 (95% CI 1.05 ~ 1.77),结论:儿童期及成年后被动吸烟均导致女性糖尿病发病率升高<sup>[26]</sup>。综上,被动吸烟会增加女性 2 型糖尿病发病率,成年后配偶吸烟对女性影响更大。

### 3.6 降低女性交感神经系统的调节性

被动吸烟可使女性交感神经系统变异性降低,大量实验已证明交感神经系统变异性降低与心血管事件密切相关。正常女性的交感神经活性随着月经周期不断变化,在卵泡期交感神经活性降低,在黄体期交感活性升高。而 Middlekauff 等<sup>[27]</sup>发现被动吸烟及主动吸烟均可造成女性交感神经活动的调节性降低。研究者将测试对象分为被动吸烟女性组、主动吸烟女性组及无烟草暴露女性组,研究月经周期内的血压、心率、心电图、神经肌肉电活动等数据,并测量在进行药物压力反射、冷实验反射等试验时上述指标的变化,发现被动吸烟组及主动吸烟组女性上述指标变化幅度较无烟草暴露组明显下降,24 小时动态血压监测被动吸烟组女性夜间血压无“沉落”现象。被动吸烟与主动吸烟对女性交感神经系统作用等同,使交感神经系统维持在较高水平,调节性降低,增加心血管事

件的发生。

## 4 总结与展望

从 1980 年开始经大量病例对照、队列研究及 meta 研究表明,被动吸烟使冠心病的发生率增加 25% ~ 30%<sup>[28]</sup>,并且影响 ACS 患者的病死率及 30 d 内心血管事件再发生率,具体机制与内皮功能障碍、血小板激活、血脂异常等多因素有关;但因不同研究对被动吸烟统计和分组方法差距较大,故影响不同试验结果的横向比较,寻找更为统一、精确、全面、简单的被动吸烟暴露计量指标将更好地利于研究。被动吸烟作为女性冠心病高危因素而可控制,数据表明通过强力实施全公共场所禁烟法律法规可显著减少急性心肌梗死的发生率,并且控烟时间越长,社会获益越多。

### [参考文献]

- [1] 马冠生,孔林芝,栾德春,等.中国居民吸烟行为的现状分析[J].中国慢性病预防和控制,2015,13(5):195-199.
- [2] Humble C, Croft J, Gerber A, et al. Passive smoking and 20-year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives[J]. Am J Public Health, 1990, 80:599-601.
- [3] Hole DJ, Gillis CR, Chopra C, et al. Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland[J]. BMJ, 1989, 299: 423-427.
- [4] Helsing KJ, Sandler DP, Comstock GW, et al. Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers[J]. Am J Public Health, 1989, 79:163-167.
- [5] Hirayama T. Lung cancer in Japan: effects of nutrition and passive smoking[J]. Verlag Chem Int, 1984, 12:235-238.
- [6] Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease[J]. Circulation, 1997, 95:2374-2379.
- [7] Iversen B, Jacobsen BK, Løchen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study [J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28:659-667.
- [8] Ding D, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, et al. Effect of household passive smoking exposure on the risk of ischaemic heart disease in never-smoke female patients in Hong Kong[J]. Tob Control, 2009, 18(5):354-357.
- [9] Chan-Yeung M, Ho AS, Cheung A, et al. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease in Chinese patients in Hong Kong[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(5):502-507.
- [10] Fisher F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke[J]. BMC Public Health, 2015, 15:1202.
- [11] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Chronic exposure to second hand smoke and 30-day prognosis of patients hospitalised with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes[J]. Heart, 2007, 93:309-312.
- [12] Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Secondhand smoke exposure and survival following acute coronary syndrome: prospective cohort study of 1 261 consecutive admissions among never-smokers[J]. Heart, 2009, 95:1415-1418.
- [13] Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SA, et al. Cardiovascular Remodeling Induced by Passive Smoking[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009, 8:334-339.
- [14] Zornoff LA, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction[J]. Arq Bras Cardiol, 2006, 86:276-282.

- [15] Chen Y, Li WX, Yu SZ, et al. Chang-Ning epidemiological study of children's health: passive smoking and children's respiratory diseases[J]. *Int J Epidemiol*, 1998, 17:348-355.
- [16] Landrigan PJ, Carlson JE, Bearer CF, et al. Children's health and environment: a new agenda for prevention research[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 3):787-794.
- [17] Argacha JF, Fontain D, Adamopoulos D, et al. Acute effect of sidestream cigarette smoke extract on vascular endothelial function[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(3):262-267.
- [18] Burghuber OC, Punzengruber C, Sinzinger H, et al. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers[J]. *Chest*, 2015, 90:34-38.
- [19] Sinzinger H, Kefalides A. Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins[J]. *Lancet*, 1982, 2:392-393.
- [20] Peinemann F, Moebus S, Dragano N, et al. Secondhand smoke exposure and coronary artery calcification among nonsmoking participants of a population-based cohort[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 11:1556-1560.
- [21] Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2):284-290.
- [22] Yarlioglues M, Ardic I, Dogdu O, et al. The acute effects of passive smoking on mean platelet volume in healthy volunteers[J]. *Angiology*, 2012, 63(5):353-357.
- [23] He Y, Jiang B, Wan ZH, et al. Study on the relationship of passive smoking and blood lipids, fibrinogen, viscosity among women who never smoke[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 28(12):1167-1170.
- [24] Adams T, Wan E, Wei Y, et al. Secondhand smoking is associated with vascular inflammation[J]. *Chest*, 2015, 148(1):112-119.
- [25] Oba S, Suzuki E, Yamamoto M. Active and passive exposure to tobacco smoke in relation to insulin sensitivity and pancreatic  $\beta$ -cell function in Japanese subjects[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(2):160-167.
- [26] Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36:2720-2725.
- [27] Middlekauff HR, Park J, Agrawal H, et al. Abnormal sympathetic nerve activity in women exposed to cigarette smoke: a potential mechanism to explain increased cardiac risk[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(10):1560-1567.
- [28] Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review[J]. *Cardiol Rev*, 2013, 21(2):94-100.

收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-01

## 血管内皮功能的评价及其临床价值

刘欢<sup>1</sup> 刘润冬<sup>2</sup> 综述 王宏宇<sup>1</sup> 审校

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学人民医院, 北京 100044)

**【摘要】**内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动环节,并参与动脉粥样硬化的进展,还可增加心脑血管疾病风险导致心血管事件,并且相对于传统的危险因素,其对于未来心血管事件具有附加的预测价值。此外,内皮功能参与动脉粥样硬化的各个阶段,从起始到动脉粥样硬化血栓形成的并发症都起关键作用,并且在各个阶段都具有可逆性,内皮功能检查可揭示动脉粥样硬化的最早改变之一,其指导的治疗在心血管疾病的临床实践中有效可行,将内皮功能检查引入临床实践能够创新个体化心血管医疗。因此,应用确定有效的方法来评估内皮功能以监测血管健康及评估预后疗效具有重要的临床意义。目前许多方法用于评估内皮功能障碍的程度,应用药理学和/或生理刺激一氧化氮和其他来自于血管内皮细胞的血管活性物质的释放,包括有创性的检查比如冠状动脉内注入乙酰胆碱、无创性的检查比如血流介导的血管舒张功能和外周动脉张力检测以及生物标志物检查。

**【关键词】**血管内皮功能;动脉粥样硬化;血流介导的血管舒张功能;外周动脉张力检测;生物标志物

**【中图分类号】**R543

**【文献标志码】**A

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.026

## Evaluation of Vascular Endothelial Function and Its Clinical Value

LIU Huan<sup>1</sup>, LIU Rundong<sup>2</sup>, WANG Hongyu<sup>1</sup>

(1. Vascular Medicine Center, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**作者简介:**刘欢(1989—),在读硕士,主要从事血管病变检测的临床工作及研究。Email:sgliuhuan@163.com

**通信作者:**王宏宇(1967—),主任医师,博士,主要从事血管病变检测的临床工作及研究。Email:hongyuwang@188.com