

## 性别在射血分数保留性心力衰竭中的差异及相关机制

邓哲 梁凤楚 吴爵非

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东 广州 510515)

**【摘要】**射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是一个日益增长的公共卫生问题,已成为心力衰竭的主要类型。流行病学数据表明,女性 HFpEF 的比例高于男性,并且在预后方面,男女性也存在很大的差异,有证据表明 HFpEF 女性患者的心血管事件死亡风险和住院率更低。但女性常常生活质量较差,心力衰竭所引起功能障碍更严重。现拟通过分析男女性在病理生理上的差异、高危因素的不同,以及预后的异同,为实践最佳个体化治疗、改善 HFpEF 患者的预后提供基础。

**【关键词】**心血管疾病;射血分数保留性心力衰竭;性别;预后;沙库巴曲缬沙坦钠

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.008

## Gender Difference in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Related Mechanisms

DENG Zhe, LIANG Fengchu, WU Juefei

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

**【Abstract】** Heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF) is a growing public health issue, and has become the primary type of heart failure(HF). Epidemiological data indicate that the prevalence of HFpEF is higher in women than in men, and there are significant differences in prognosis between men and women. There are evidences that compared to men, women with HFpEF have a lower risk of cardiovascular death and lower rates of hospitalization, yet would typically have worse quality of life and more severe dysfunction associated with HF. This paper attempts to analyze the pathophysiological differences, the differences in risk factors, and the similarities and differences in prognosis between men and women with HFpEF, so as to provide the basis for practicing optimal individualized treatment and improving the prognosis of patients with HFpEF.

**【Key Words】** Cardiovascular disease; Heart failure with preserved ejection fraction; Gender; Prognosis; Sacubitril/Valsartan

射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是一个日益增长的公共卫生问题,约占所有心力衰竭(heart failure, HF)的50%,已成为HF的主要类型,而且随着人口老龄化和人类疾病谱的演化,其趋势还在进一步加剧<sup>[1]</sup>。HFpEF的发病机制是多因素的,可能与微血管功能障碍、心脏功能、动脉血液动力学异常、动脉异常扩张、炎症、肺动脉高压和神经内分泌激素异常等有关<sup>[2]</sup>。男性患射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的风险比女性高,男性约占HFrEF患者的60%,而在HFpEF患者中,女性

与男性占比约为2:1<sup>[3-4]</sup>。在诸多研究中发现,患HFpEF的女性通常年龄更大,更容易合并肥胖和糖尿病,舒张功能障碍更明显。但在HFpEF的治疗上,相对于男性患者来说,女性患者心血管事件死亡风险和住院率往往更低。故文章分析了男女性在病理生理、高危因素、治疗和预后上的差异,以明确HFpEF在性别上的差异个性化治疗。

### 1 HFpEF的发病机制

HFpEF的发病机制可能是多因素的,心脏以及外周因素都可能与HFpEF发病相关。

基金项目:广东省自然科学基金(2016A030306028)

通信作者:吴爵非, E-mail: juefeiwu82@smu.edu.cn

### 1.1 心脏结构与功能(舒张功能障碍、向心性重构)

健康的女性和男性有明显不同的左心室尺寸和功能,即使在综合了体表面积也是如此。女性的左心室腔较小,左心室每搏量较低,变时性功能不全可能是导致女性比男性 HFpEF 患者峰值耗氧量减少的关键因素。女性的收缩期和舒张期左心室硬度也比男性高,这些差异随着年龄的增长而加剧<sup>[5]</sup>。在运动时,女性左心室舒张期硬度增强,变时性和收缩储备减少,导致运动不耐受。尽管女性的整体射血分数较高,但随着年龄的增长,其收缩期长轴收缩速度减慢更快,更易发生舒张功能障碍。

### 1.2 体循环(动脉-心室偶联、微循环障碍)

HFpEF 患者的全身血管系统存在着性别差异,女性动脉顺应性较低,动脉硬化更高,脉压更高<sup>[5]</sup>。动脉硬化通常伴随着左心室收缩硬度的增加而增加,以维持动脉-心室偶联比和整体心脏效率。男性的动脉-心室偶联功能随年龄的增长而不变,女性随着年龄的增长而下降<sup>[3]</sup>;这可能是老年女性对 HFpEF 易感的原因,因为运动时失去动脉-心室偶联储备是 HFpEF 的一个显著特征。此外,75%的 HFpEF 患者存在冠状动脉微血管功能障碍,女性有更高的冠状动脉微血管疾病患病率,这不仅会造成全身血管阻力增加,还可能直接导致心肌肥大和纤维化,并影响肺毛细血管楔压<sup>[6]</sup>。

### 1.3 肺动脉高压

肺动脉高压是 HFpEF 的重要病理生理和临床特征。女性更易患特发性肺动脉高压,患病率是男性的 4 倍。在一项实验中发现<sup>[7]</sup>,快速生理盐水负荷期间,老年女性的肺毛细血管楔压比男性增加得更多,其与右房压力的增加有关,这可能表明女性的左心室舒张功能相对受损,血流介导的肺动脉扩张储备较小。表明在肺血管重塑和反应性方面存在潜在的性别差异。

## 2 HFpEF 的高危因素

### 2.1 糖尿病与肥胖

糖尿病在 HFpEF 中的患病率约为 45%<sup>[8]</sup>,糖尿病不仅是 HF 常见而重要的共病,而且还会引起不良的心血管效应,如促进冠状动脉粥样硬化、心肌重构、冠状动脉微循环障碍和内皮功能障碍等。在 Framingham Study 中<sup>[9]</sup>,相对于男性来说,糖尿病是女性发生 HF 的一个更重要的危险因素,使女性 HF 风险增加 4 倍,男性增加 2 倍。

肥胖是 HFpEF 更强的风险因素,而且在女性中更

明显。中心性肥胖(内脏肥胖症)在绝经后的女性中更为普遍,体质量指数每增加一个标准差,发生 HFpEF 的风险就会增加 34%。肥胖和代谢综合征更易导致女性舒张功能障碍。

### 2.2 高血压

中国 HF 的病因中,原发性高血压比重逐渐升高<sup>[10]</sup>。在一项队列研究中,高血压女性患 HF 的风险比男性高(女性升高三倍,男性升高两倍)<sup>[11]</sup>。女性的外周和中心血压比男性更高,这导致了包括左心室肥厚在内的更大的终末器官损害,女性向心性肥厚更多。

### 2.3 缺铁与贫血

缺铁与贫血在 HF 中很常见,缺铁会影响免疫反应、心肌细胞新陈代谢和氧化应激,并且与 HF 患者的症状和预后相关。在一项 1 197 例 HF 患者的研究中<sup>[12]</sup>,缺铁的总患病率为 53%,缺铁的患者出现 HF 住院的风险和全因死亡率显著更高。贫血与较高的住院和长期死亡率以及 HF 患者的生活质量下降有关。在 COACH 研究的亚分析中,女性贫血的发生率是男性的两倍多(56% vs 26%)<sup>[13]</sup>;在一项前瞻性观察研究中,女性是缺铁的独立预测因子<sup>[14]</sup>。

### 2.4 免疫功能与炎症

HFpEF 患者表现出慢性心肌炎症的迹象,而炎症被认为是 HFpEF 重要病理生理改变,血清炎症因子的升高预示着临床预后的恶化<sup>[15]</sup>。已有大量研究表明炎症与人类舒张功能障碍和 HFpEF 相关。在自身免疫性疾病中,特别是类风湿性关节炎中可发现免疫反应增强与 HFpEF 易感性有关。此外,女性能建立更强的免疫反应,其缺点是女性的促炎基因表达较高,炎性细胞因子水平较高,总体上全身炎症加剧,女性的 C 反应蛋白水平高于男性<sup>[16]</sup>。此外,大量偏向于女性的基因编码心脏组织中的炎症反应,导致女性心肌中炎症途径的增强。

### 2.5 性激素

女性绝经后,雌二醇和性激素结合球蛋白突然下降,睾酮下降较为缓慢。较高的睾酮/雌二醇比值与发生心血管疾病、冠心病和 HF 事件的风险增加相关<sup>[16-17]</sup>。在一项随访 9 年的研究中发现<sup>[18]</sup>,雄激素水平越高,左心室质量增加越多,女性的质量体积比增加更多[左心室结构的改变,如左心室向心性重构(即质量体积比增加),是发生 HFpEF 的危险标志]。雌二醇可拮抗雄激素所引起的向心性重构,因此绝经时

雌二醇的突然丢失可能是老年女性左心室向心性重构和增加 HFpEF 风险的重要因素。

## 2.6 女性特殊疾病

女性还面临着独特的生理挑战,特别是怀孕,这会影响心肌的结构和功能。怀孕是一种心血管系统的“压力测试”,既可能暴露潜在的心血管疾病,也可能改变女性的心血管系统、内皮功能和炎症状况,从而更容易发生 HF。在对 710 例妇女进行的多变量 logistic 回归分析中,生育次数与舒张功能障碍之间存在相关性,当生育次数>4 胎,左心室舒张功能不全发生率是未生育组的 21 倍<sup>[18]</sup>。这一证据可能提示,反复妊娠后心肌或动脉重构的内在因素可能易导致未来的舒张功能障碍。

子痫前期与重大的长期心血管疾病有关,特别是会使未来的 HF 风险增加 4 倍<sup>[19]</sup>。左心室重塑和舒张功能障碍是先兆子痫的公认特征。产后 6~12 个月可持续左心室重塑和舒张功能障碍,会使随后 2 年内发展为高血压的风险增加 15 倍<sup>[20]</sup>。

## 3 治疗与预后

在药代动力学和药效学方面存在重要的性别差异,导致药物对 HF 的治疗存在不同反应。药理学研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂和  $\beta$  受体阻滞剂的最大血浆浓度在女性中可高达男性的 2.5 倍。女性较高血浆浓度的药代动力学性别差异可能与身体成分的差异有关,体脂比例较高和体表面积较小导致较低的肾小球和肝脏滤过率,这会减缓药物清除,并进一步提高血浆浓度<sup>[21]</sup>。药代动力学性别差异不仅导致女性血药浓度升高,而且在药效学参数上也可观察到临床效果的不同,如在  $\beta$  受体阻滞剂的研究中,即使男性和女性使用相似的剂量,女性的心率和血压的下降幅度也更大<sup>[22]</sup>。

在 HFpEF 患者中,结合 CHARM-Preserved、I-PRESERVE 和 TOPICA T-Americas 研究发现<sup>[23]</sup>,女性年龄较大,肥胖和高血压较多,女性的充血症状更多,生活质量更差。尽管如此,女性的主要结果风险较低,心血管死亡风险也较低,但 HF 首次住院率无差异。

目前规模最大的 HFpEF 试验 PARAGON-HF 试验结果表明在射血分数 $\geq 45\%$ 的 HF 患者中,沙库巴曲缬沙坦钠[一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ANRI)]并不能显著降低因 HF 和心血管原因死亡的总住院率<sup>[24]</sup>。

但在亚组分析中<sup>[25]</sup>,女性比男性受益更大,女性心血管病死亡的可能性和因 HF 住院的总人数减少了 27%,但对男性无影响。对于主要结果,女性的主要结果风险较低(女性:  $HR = 0.73$ , 95%  $CI$  0.59~0.90; 男性:  $HR = 1.03$ , 95%  $CI$  0.84~1.25),总住院率也较低(女性:  $HR = 0.67$ , 95%  $CI$  0.53~0.85; 男性:  $HR = 1.07$ , 95%  $CI$  0.85~1.34)。ANRI 的益处是 HF 住院时间的减少。ANRI 和缬沙坦之间的不良事件在女性和男性中的差异是相似的。与缬沙坦相比,ANRI 似乎更能降低女性 HF 住院的风险。即使在调整了包括左室射血分数在内的其他因素后,也存在性别差异。其原因可能如下。

(1)在药代动力学上,存在着性别差异。已有药物研究表明,女性给药剂量相似时,药理作用可能更明显,不能排除是否因为药物浓度及药物作用的差异致使女性对治疗更敏感,但 ANRI 引起的不良事件在女性和男性中的差异是相似的。

(2)女性容易出现微循环障碍,合并肥胖、糖尿病和高血压较多。脑啡肽酶抑制剂可防止许多血管活性肽的降解,利钠肽可刺激利尿,促进血管扩张,可能有抗纤维化的作用,除可引起血压降低外,还可减少容量负荷和肺动脉压。此外,脑啡肽酶抑制剂还包括减少胰高血糖素降解的作用,其对糖尿病具有有益影响。

(3)在相同年龄,女性的收缩期和舒张期左心室硬度也比男性高。在运动时,女性左心室舒张期硬度、变时性和收缩储备减少,女性 HFpEF 患者可能左心室收缩期功能障碍更明显,而 ANRI 已被证实对 HFpEF 患者有效,特别是射血分数在两种性别中都随着年龄的增长而增加,女性表现得更为明显,女性 HFpEF 的诊断标准是否应该和男性一样定义为射血分数 $\geq 50\%$ 也存在争议。

(4)女性 HFpEF 患者肾小球滤过率和 N 末端脑钠肽前体较男性低。沙库巴曲代谢为活性产物 LBQ657 抑制脑啡肽酶,增加利钠肽水平,从而起到治疗作用,而 52%~68%沙库巴曲(主要作为 LBQ657)经尿液排出,女性 HFpEF 患者肾小球滤过率较低,与轻度肾功能损伤相比,中度和重度的 LBQ657 暴露量分别为 1.4 和 2.2 倍,这可能会导致女性治疗效果更好。沙库巴曲可增加利钠肽水平,使得作用效果更好,但这需进一步研究。

#### 4 总结

HFpEF 表现出明显的性别差异,不仅体现在流行病学上,在危险因素以及治疗上常表现出更明显的差异。在诊断 HFpEF 上,女性射血分数是否应界定于  $\geq 50\%$ ,也是值得探讨的,老年女性常常有更高的射血分数。女性患 HFpEF 几率更高,由于心脏结构和功能、外周血管、内分泌激素、怀孕和子痫等因素,使得女性患 HFpEF 年龄更大(绝经后),肥胖、高血压和缺铁较多。女性主要表现在微循环的改变、舒张功能障碍上,并且女性的充血症状更多,生活质量更差。但在 HFpEF 治疗上,女性表现出更好的预后,心血管死亡和再住院率明显低于男性患者。HFpEF 的有效治疗尚不明确,而现在很多关于 HF 的研究中,常常忽略性别对于治疗效果的影响,女性的代表性不足,所以使得在 HF 患者的管理和治疗上往往不如人意。

#### 参考文献

- [1] Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(6): 670-679.
- [2] Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, et al. Heart failure preserved ejection fraction(HFpEF): an integrated and strategic review[J]. *Heart Fail Rev*, 2015; 20(6): 643-653.
- [3] Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1734-1741.
- [4] Masoudi F A, Havranek E P, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(2): 217-223.
- [5] Beale AL, Nanayakkara S, Kaye DM. Impact of sex on ventricular-vascular stiffness and long-term outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: TOPCAT trial substudy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e012190.
- [6] Crea F, Bairey MC, Beltrame JF, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7): 473-477.
- [7] Naoki F, Barry AB, Gregory DL, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 55-62.
- [8] McHugh K, DeVore AD, Wu J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5): 602-611.
- [9] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study[J]. *Am J Cardiol*, 1974, 34(1): 29-34.
- [10] Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(8): 543-551.
- [11] Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Acta Cardiol*, 2018, 73(2): 115-123.
- [12] Ewa AJ, Piotr R, Agnieszka W, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1872-1880.
- [13] Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure(COACH)[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(3): 316-324.
- [14] Abernethy A, Raza S, Sun JL, et al. Pro-inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8): e007385.
- [15] Sabra LK, Katie LF. Sex differences in immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 626-638.
- [16] Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(22): 2555-2566.
- [17] Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, et al. Sex hormone levels and change in left ventricular structure among men and post-menopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA)[J]. *Maturitas*, 2018, 108: 37-44.
- [18] Keskin M, Avşar Ş, Hayıroğlu Mİ, et al. Relation of the number of parity to left ventricular diastolic function in pregnancy[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1): 154-159.
- [19] Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017, 10(2): e003497.
- [20] Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview[J]. *Circulation*, 2014, 130(8): 703-714.
- [21] Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2677-2680.
- [22] Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(16): 1585-1595.
- [23] Dewan P, Rørth R, Raparelli V, et al. Sex-related differences in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(12): e006539.
- [24] Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 352-361.
- [25] McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 338-351.

收稿日期: 2020-12-29