

# 青年女性患者冠脉严重病变影响因素的研究进展

赵 丽<sup>1,2</sup>, 魏子秀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月24日; 录用日期: 2022年8月19日; 发布日期: 2022年8月26日

## 摘 要

随着生活方式的改变, 心血管疾病危险因素暴露增加, 青年女性人群中冠心病的发病率及病死率逐年上升。本文旨在探讨45岁以下女性严重冠脉病变患者的危险因素研究进展, 包括传统危险因素血脂异常、糖尿病、冠心病家族史、二手烟, 以及新型高危因素如同型半胱氨酸、高尿酸、低胆红素、一些炎症因子等。为规避及降低青年女性罹患严重冠脉病变的风险, 需对高危人群进行早期筛查, 对已产生冠脉严重病变的患者及时干预, 对改善预后具有重要意义。

## 关键词

青年女性, 冠心病, 肥胖, 糖尿病, 血脂异常, 低胆红素, 高同型半胱氨酸, 高尿酸

# Research Progress on Risk Factors for Severe Coronary Artery Disease in Young Female Patients

Li Zhao<sup>1,2</sup>, Zixiu Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jining Shandong

<sup>2</sup>Jining First People's Hospital Affiliated to Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Jul. 24<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 19<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 26<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

With the change of lifestyle and the increased exposure to cardiovascular disease risk factors, the

incidence and mortality of coronary heart disease (CHD) in young women have increased year by year. The purpose of this study was to explore the research progress of risk factors for severe coronary heart disease in women under 45 years old, including the traditional risk factors such as dyslipidemia, diabetes, family history of CHD, second-hand smoke, and the new risk factors such as high homocysteine, high uric acid, high fibrinogen, and inflammatory cytokines. In order to avoid and reduce the risk of severe coronary heart disease in young women, early screening should be carried out in high-risk groups, and timely intervention should be conducted in patients with severe coronary artery disease.

## Keywords

Young Women, Coronary Heart Disease, Obesity, Diabetes, Dyslipidemia, Low Bilirubin, High Homocysteine, High Uric Acid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

冠心病(coronary heart disease, CHD)是指冠状动脉发生粥样硬化病变引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。冠心病是一种极多因素的疾病,受复杂的遗传因素和多种环境因素及其相互作用的影响[1][2]。随着生活方式的改变,心血管疾病危险因素暴露增加,使心血管疾病的发病率及病死率不断上升[3]。近年研究发现,女性人群中冠心病的发病率逐年上升,并呈现年轻化的趋势[4],而青年女性冠心病患者前降支近段受累较常见,侵犯的冠状动脉供应大面积心肌,故临床症状凶险[5]。青年女性无症状性冠脉严重病变包括无症状性急性心肌梗死及非ST段抬高型心肌梗死比例更高,多为隐匿性发病,导致就诊延迟,存在低就诊率、高漏诊率和高死亡率的特点,而相对于男性而言,青年女性冠心病患者病情进展更快,程度更重[6]。

既往普遍认为由于雌激素对心血管的保护,青年女性是冠心病的低危人群[7]。因此,对于青年女性冠心病患者的相关研究显得尤为重要。

本文就青年女性冠状动脉(简称冠脉)严重病变的危险因素进行简单总结,为临床早期青年女性冠心病的预防、诊断、治疗及高危患者识别提供参考依据。

## 2. 一般传统危险因素

青年女性冠脉严重病变的危险因素与男性冠心病患者相似又不尽相同,包括肥胖、糖尿病、CHD家族史、血脂异常、雌激素水平低下、吸烟及二手烟、情绪障碍等

### 2.1. 糖尿病

糖尿病患者冠心病发病率极高[8]。在女性患者的临床因素中,因女性肥胖率增高[9]、遗传因素等相关原因,致胰岛素抵抗或胰岛素敏感性下降[10],糖尿病患病率升高[11]。女性糖尿病发病率较男性更高,青年女性糖尿病发病率也呈现逐年上升趋势[12],国外一项研究证实,糖尿病和胰岛素抵抗可作为早发冠心病的主要决定因素[13]。目前认为血糖升高的患者常有凝血第八因子增高及血小板功能增强,会加速动脉粥样硬化血栓形成和引起动脉管腔的闭塞[14];血糖升高还可伴有高甘油三酯血症或高胆固醇血症,这

两种因素都可以使动脉粥样硬化的发病率明显增加;同时血糖升高,对心脏微血管病变和心肌代谢紊乱也会产生影响,可以诱发出心力衰竭,心律失常,心源性休克和猝死,可与其他心脏病共存,预后更差[15]。国内外相关研究证实,糖尿病患者冠状动脉病变进展的严重程度有一个独立预测因子糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)[16],且HbA1c < 6.5%糖尿病患者的非靶病变进展风险低于糖尿病患者[17][18]。因此预防青年女性冠心病发病率对于青年女性糖尿病患者要进行积极干预,控制血糖,把HbA1c控制在合理范围内,从而延缓冠状动脉病变进展,预防不良心血管事件。

## 2.2. CHD 家族史

遗传是冠心病的高危因素,既往研究结果显示,有冠心病家族史的冠心病风险是无家族史的2倍[19],家族史在增加冠心病风险方面的作用在年轻人群中尤其明显,且有关研究认为一个家族的CHD历史与女性亚临床冠状动脉粥样硬化患病率较高相关[20]。家族性过早心肌梗死家族史与女性冠心病独立相关[20][21]。且动脉粥样硬化的自然史研究表明,父母有过早冠心病病史的女性患者的脂蛋白和同型半胱氨酸的血清浓度更高,血压也更高,冠心病风险较无家族史的同龄人更高,且对具有家族冠心病史的青年女性而言,她们的后代冠心病罹患风险显著增加[22],因此青年女性早期预防冠心病的发展显得尤为重要,应对冠心病家族史人群早期预防、早期诊断、早期干预,建设恶性事件发生率,预防不良事件。

## 2.3. 血脂异常

血脂异常与冠心病的发生、发展密切相关,血脂异常可占冠心病人群归因风险的50%左右,是冠心病一个突出的风险因素。女性多由于雌激素水平下降导致内分泌、自主交感神经、免疫功能等异常,出现相应身体及心理状况,表现为易怒易激、面红心悸、月经失调等。围绝经期女性机体雌激素水平降低,黄体生成素及尿促卵泡激素水平升高等一系列因素致血脂代谢紊乱、冠状动脉粥样硬化等。中国成人血脂异常患病率为34.7%,其中不乏青年女性患者。在血脂异常的成分中,低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可直接沉积在血管壁上形成动脉粥样硬化斑块;高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)对预防动脉粥样硬化至关重要,它介导巨噬细胞的胆固醇流出,反向胆固醇从外周组织运输到肝脏[23],抑制低密度脂蛋白胆固醇氧化,抑制泡沫细胞的形成,修复和保护内皮功能障碍,稳定前列环素的生成,防止LDL-C氧化。甘油三酯(triglycerides, TG)水平升高也是冠心病的独立危险因素, TG通过增加血浆凝血作用对冠心病产生影响。血浆胆固醇和TG水平受多种因素影响,其中载脂蛋白基因的遗传多态性被认为是关键因素[24],已成为过去几年研究重点。脂蛋白(a) [Lipoprotein (a), Lp(a)]是一种公认的心血管危险因素,促进动脉粥样硬化的机制主要包括可以在动脉粥样硬化斑块处聚集,与载脂蛋白B结合,被泡沫细胞摄取,也可通过促进内皮细胞粘附分子的产生,形成泡沫细胞,迁移平滑肌细胞,加速动脉粥样硬化进程[25]。且该物质同纤溶酶结构同源,能通过与其竞争纤维蛋白结合位点来阻止血块溶解,并可形成Lp(a)纤维蛋白复合物沉积在血管壁,诱导血栓形成及抗纤溶来加速冠状动脉粥样硬化进程[26]。此外, Lp(a)升高可能显著影响冠状动脉疾病患者的剩余心血管风险和最佳的LDL-C水平。因此有效控制血脂水平对青年女性冠心病的预防也显得尤为重要。

## 2.4. 雌激素水平低下

由于绝经前女性激素尤其是雌激素的保护作用。女性心脏疾病的发生年龄比男性大约晚10年,既往研究证明:雌激素对脂代谢有潜在益处,如降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);雌激素能降低细胞黏附分子-1 (Estrogen reduces cell adhesion molecule-1, 2Am-1),活化血管细胞黏附分子-1 (Activation of vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-选择素和高半胱氨血清水平,

从而抑制动脉硬化斑块的产生, 雌激素诱导一氧化氮(Nitric oxide, NO)释放增加可能参与心血管的保护作用, NO 是一个潜在的抗动脉硬化和抗纤维化的因素, 所以雌激素水平的降低, 上述作用的减弱. 从而发生心血管疾病[27]; 雌激素还能易化一氧化氮(NO)介导的血管舒张, 抑制血管的损伤反应和动脉粥样硬化的发展; 雌激素还能直接作用于心血管系统; 各方面研究资料表示: 随着雌激素水平的降低, 心血管疾病的危险性是增加的. 现代女性由于情绪障碍、心理压力过大、血压增高、肥胖、脂质代谢紊乱导致青年女性卵巢功能已有减退、雌激素水平一定程度的紊乱或下降[28], 或因外科手术导致过早闭经, 雌激素水平下降, 成为易患冠心病的危险因素. 因此青年女性应保持健康生活习惯以及积极生活态度来调节雌激素水平, 保护冠脉血管.

## 2.5. 吸烟及二手烟

吸烟是冠心病的强烈危险因素之一[29]. 青年女性患者中吸烟比例较男性较少, 但二手烟暴露率明显更高. 二手烟的影响是巨大且迅速的, 即使是短暂的被动吸烟(几分钟到几小时)的影响通常也几乎和长期主动吸烟一样大(平均 80%到 90%). 国外一项研究证实, 在不吸烟的中国女性中, 儿童期暴露于二手烟对于成年期流行的高脂血症和冠心病而言是一个重要风险因素[30]. 接触二手烟与冠心病的主要机制是二手烟可激活血小板活化, 增加血栓形成的风险, 损伤动脉内皮细胞, 破坏动脉内膜和影响脂质代谢, 促进动脉粥样硬化的发展. SHS 激活的血小板会损害动脉壁的重要一层内皮细胞, 二手烟也会通过抑制 NO 合酶, NO 生成减少以及内皮依赖性血管舒张导致血管扩张减少和收缩增加[31]. 二手烟可导致脂质过氧化、LDL-C 修饰和巨噬细胞中 LDL-C 的积累, 可能更容易患脂质代谢紊乱[32], 促进动脉粥样硬化的发展, 并最终导致心血管后果[33] [34]. 动物实验证明, 烟草烟雾中的芳香族胺和多环芳香族碳氢化合物可引起动脉粥样硬化病变[35] [36]. 因此, 戒烟举措应继续作为所有年龄层降低心血管风险努力的一部分. 我们要加强控烟和提高人们对吸烟及二手烟暴露对健康危害的认识, 并通过提供无烟环境来限制二手烟暴露, 提高相关政策的依从性.

## 2.6. 其他一般危险因素

虽然对于青年女性而言, 高血压发病率较老年人群低, 但对于冠心病及总心血管疾病来说, 高血压均是第一危险因素[37], 高血压是最强的致动脉粥样硬化因子之一, 损伤内皮细胞, 引发动脉粥样硬化, 加速动脉粥样硬化的进程. 肥胖也是冠心病的独立危险因素[38], 近年来, 肥胖增加对动脉粥样硬化的感染性, 同时可以导致冠心病的其他危险因素发生, 如高血压、糖尿病、高血脂. 睡眠时间不足或睡眠质量差会增加冠状动脉钙化的风险, 与瘦素、生长素、皮质醇等内分泌激素分泌节律的改变有关[39]. 而社会心理因素对冠心病的发生发展起着重要作用, 生活紧张引起的负性情绪与应激状态是冠心病诱发因素[40]. 空气污染也可能引起 CHD 发病及死亡率的增加. 日常生活中, 增强青年女性的抗压、抗打击能力, 培养绿色健康的生活方式以及生活态度, 提高个人对身体健康的重视, 积极控制血压, 有效规避冠心病的高危风险因素对青年女性冠心病的早期预防有重要作用.

## 3. 新型影响因素

### 3.1. 低胆红素(Bilirubin, BIL)水平

胆红素(BIL)是由胆绿素通过血红素分解代谢和胆绿素还原酶活性形成的. 传统上, 胆红素被认为是有毒的, 可以对神经系统造成不可逆转的损伤. 胆红素浓度可作为某些肝脏疾病的诊断指标[41]. 但有证据表明, 胆红素具有抗氧化活性, 其抗氧化作用强于胆红素  $\alpha$ -生育酚[42], 它在氧化应激疾病的发生发展中起着重要作用. 近年来, 对 BIL 作为一种重要的内源性抗炎抗氧化分子的认识不断提高, 逐渐认识



到 BIL 通过影响低密度脂蛋白氧化、血管平滑肌增殖和内皮功能紊乱等多种抑制机制影响动脉粥样硬化, 既往研究认为总 BIL 水平与动脉粥样硬化风险呈负相关, 低 BIL 水平是青年女性冠心病危险因素。最新研究证实, 胆红素对冠心病的保护作用并不是简单的线性关系, 而是呈 u 型关系, 胆红素水平的变化在冠心病的发生发展中起着重要的作用。一方面, 胆红素可以消除氧化应激过程中产生的活性氧, 抑制炎症细胞聚集, 提高一氧化氮(NO)的生物利用度, 对心脏起到保护作用[43]。然而, 超过生理范围的胆红素增加可能提示潜在的肝损伤, 肝损伤释放的 ALP、ALT 和 GGT 与冠心病风险增加相关。另一方面, 我们要注意的是, 胆红素也具有细胞毒性。在动物实验中已经证实, 当胆红素在细胞中积累到一定阈值时, 氧化会转变为细胞毒性。因此, 胆红素与冠心病之间的 u 型关系可能是抗氧化、肝毒性或细胞毒性的综合作用。当胆红素水平在 3.42~13  $\mu\text{mol/L}$  范围内时, 随着胆红素水平的升高, 胆红素对冠心病的保护作用增强。当胆红素水平超过 13  $\mu\text{mol/L}$  时, 胆红素的保护作用减弱, 随着胆红素水平的进一步升高, 危险作用逐渐出现。因此关注 BIL 水平, 是胆红素水平保持在合适水平, 有助于降低青年女性冠心病的相关风险。

### 3.2. 谷胱甘肽-s-转移酶(Glutathione S-Transferas, GST)

氧化应激参与冠心病的发病机制。谷胱甘肽-s-转移酶(GST)酶在抗氧化防御中发挥重要作用, 可能影响冠心病的风险。谷胱甘肽 s-转移酶 M1 (Glutathione S-transferase M1, GSTM1) null 基因型与冠心病高风险相关, 且可能受吸烟及二手烟的状况影响。谷胱甘肽 s-转移酶(GSTs)是一个重要的 II 相同工酶家族, 它可以解毒吸烟产生的亲电化合物, 包括毒素、DNA 加合物和致癌物, 主要是通过谷胱甘肽偶联将这些化合物转变为无害的产物。此外, GSTs 还可以调节其他对细胞功能重要的蛋白质和酶的诱导, 如 DNA 修复。人细胞质 GST 酶由多种同工酶组成, 可分为 8 类: GSTM ( $\mu$ )、GSTP ( $\pi$ )、GSTT ( $\theta$ )、GSTA ( $\alpha$ )、GSTK ( $\kappa$ )、GSTO ( $\omega$ )、GSTS ( $\sigma$ )和 GSTZ ( $\zeta$ ) [44]。GSTsv 的 Mu 类由谷胱甘肽 s-转移酶 M1 (GSTM1)基因编码, GSTM1 基因位点纯合缺失的人不具有酶功能活性, 易受细胞遗传损伤, 与冠心病风险有关。吸烟状态和 GSTM1 基因型 null 与冠心病风险之间存在正增殖作用(即 OR > 1)。GSTs 通过减少 ROS 构成对抗氧化应激的主要防御性抗氧化系统, 解毒细胞内氧化应激和 DNA 损伤产生的代谢物, 保护细胞免受损伤。GSTM1 基因座的纯合缺失(0/0)或空基因型与酶功能缺失相关, 可能与冠心病易感性相关。因此, GSTM1 基因 null 型与冠心病风险的相关性有生物学证据。GSTM1 空基因多态性与吸烟状态的相互作用表明, 携带 GSTM1 空基因型的人吸烟及吸入二手烟更有害。青年女性是二手烟的高暴露人群, 携带 GSTM1 空基因型的青年女性, 冠心病风险更高。

### 3.3. 高血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)

血清同型半胱氨酸(Hcy)是细胞内蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要的中间产物, 是一种含硫氨基酸。正常情况下, Hcy 在人体内的水平很低, 其浓度受环境和遗传因素的影响。目前各种原发和继发因素引起人体 Hcy 代谢异常, 致人血 Hcy 水平升高[44]。过量的 Hcy 对血管内皮细胞具有一定的毒性作用, 促进超氧化物的释放, 抑制抗氧化酶的产生, 过量的氧化应激反应引起内皮细胞损伤和功能障碍, 并抑制内皮细胞增殖; 同时高水平 Hcy 增加血小板活性、促进血小板的粘附和聚集, 破坏凝血和纤溶的平衡, 使血凝块的形成增加, 使机体处于血栓形成前状态[45]。且 Hcy 可与多种蛋白结合成复合物, 免疫细胞吞噬这些复合物形成泡沫细胞, 堆积在血管内壁形成脂质斑块, 引起冠脉粥样硬化, 加速冠状动脉粥样硬化的进展。越来越多研究证实, 高 Hcy 与冠心病密切相关, 可作为冠心病的独立危险因素。青年女性中, 不乏因各种原发或继发因素导致高 Hcy, 所以对于青年女性人群, 及时查验血 Hcy 指标, 明确冠心病风险显得尤为重要。且目前已证实, 及时补充叶酸可有效预防高 Hcy 的发生, 有效降低冠心病风险。

### 3.4. 高尿酸

高尿酸血症已被证明可增加冠心病和心肌梗死等相关事件的风险,从而导致更高的死亡率。Barbieri 等人[46]的研究表明,男性的尿酸水平显著高于女性,而高尿酸水平仅与女性的严重 CHD 相关,高尿酸血症会使女性患冠心病的风险增加约 70%,而男性不会。尿酸引发动脉粥样硬化的机制包括:可溶性尿酸对血管的直接损伤,促进低密度脂蛋白氧化和脂质过氧化,通过促进氧自由基的增加而促进炎症反应,通过嘌呤代谢促进血小板聚集促进血栓形成等。另外尿酸可结晶形成尿酸钠单晶,通过炎症反应过程导致组织损伤,参与 CHD 的发生。且最新研究发现升高的血清 UA 水平能够影响 HDL-C 在冠状动脉粥样硬化中的作用,导致冠脉硬化。因此应关注青年女性血尿酸水平,升高时给予积极控制,为青年女性冠脉严重病变起到早期干预,降低风险。

### 3.5. 血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid A, SAA)

既往研究表明,血清淀粉样蛋白 A (SAA)可促进炎症因子如白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 在内皮细胞中的表达,聚合中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞参与炎症反应,从而起到炎症前导和免疫刺激的作用,增加斑块炎症细胞浸润。同时, SAA 通过取代载脂蛋白-1 对 HDL 的作用,抑制卵磷脂胆固醇酰基转移酶的活性,增加病变的脂质沉积。另外, Xie 等[47]报道过量的 SAA 与 HDL 相结合,形成 SAA/HDL 复合物,促进单核巨噬细胞趋化和粘附,增加脂质合成,导致斑块不稳定和斑块破裂。高水平的 SAA 可能通过升高 CRP、纤维蛋白原和 IL-6 水平增加冠心病的风险。且 Sjöholm 等[48]的研究表明, SAA 水平与 BMI 呈正相关,女性的 SAA 水平高于男性,其浓度随着冠心病的严重程度而增加。由此可见, SAA 水平可为青年女性冠脉严重病变提供一些预测价值,应有效控制 SAA 水平,积极预防青年女性严重冠脉病变。

### 3.6. 炎症介质

有关研究表明,多种炎症性生物标志物与冠心病的正相关关系,37GlycA、细胞间黏附分子 1 和纤维蛋白原与过早冠心病的相关性更强,伴随过度肥胖状态的炎症,如糖尿病和胰岛素抵抗,可能更容易致青年女性冠心病[49]。CRP 可能通过激活补体系统直接与动脉粥样硬化血管或缺血心肌相互作用,从而促进炎症和血栓形成。TNF- $\alpha$  是炎症的中心介质,位于动脉粥样硬化病变中,可能促进斑块的触发、进展和破裂。纤维蛋白原,是一种血小板激活的介质和与心脏病高风险相关的炎症标志物。因此,临床应早期筛查具有相关危险因素的高危人群,有效降低冠心病的发病率。

### 3.7. CTRP9

CTRP9 是一种旁链蛋白,其结构最接近脂联素结构,可减少肝细胞内脂质积聚,调节基础和胰岛素介导的葡萄糖摄取,降低正常或胰岛素抵抗血糖水平,改善代谢。CTRP9 可降低血小板源性生长因子诱导的血管平滑肌细胞的增殖和趋化,抑制血小板源性生长因子刺激的细胞外信号调节激酶的磷酸化,减少血小板的产生[50]。因此,CTRP9 在评价冠状动脉斑块稳定性方面可能具有重要意义。下一步可针对 CTRP9 展开进一步的研究,对规避青年女性冠心病的风险,早期预防提供相关知识。

## 4. 总结

冠心病已成为是青年女性死亡的一大原因。生活方式干预对降低冠心病的风险发挥着重要作用。加强冠心病影响因素的健康教育等预防策略,对于规避冠心病高风险因素,减轻疾病负担,提高生活质量,都是至关重要的。要积极加强对具有冠心病家族史、高血压疾病史、糖尿病疾病史、肥胖人群、高危风险人群乃至全社会人群开展健康管理教育,降低高危人群冠心病发病率。

## 参考文献

- [1] Wang, C., Ye, D., Xie, Z., Huang, X., Wang, Z., Shangguan, H., Zhu, W. and Wang, S. (2021) Assessment of Cardiovascular Risk Factors and Their Interactions in the Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes with Different Weight Levels, 2013-2018. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 4253-4262. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S335017>
- [2] Song, Y., Liu, X., Luo, C., Chen, L., Gong, L., Yu, H., Wang, B., Liu, E., Xu, H. and Liang, J. (2021) Association of *GSTP1* Ile105Val Polymorphism with the Risk of Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **16**, Article ID: e0254738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254738>
- [3] Gupta, A., Wang, Y., Spertus, J.A., Geda, M., Lorenze, N., Nkonde-Price, C., et al. (2014) Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 337-345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.054>
- [4] Bairey, M.C.N., Andersen, H., Sprague, E., Burns, A., Keida, M., Walsh, M.N., et al. (2017) Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.024>
- [5] 苏静静, 冯晓敏, 刘玉薇, 栾亮. 青年女性冠心病患者的临床特点及冠状动脉病变特征分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2459-2461+2464.
- [6] Richelsen, B., Pedersen, S.B., Moddler-Pedersen, T. and Bak, J.F. (1991) Regional Differences in Triglyceride Breakdown in Human Adipose Tissue: Effects of Catecholamines, Insulin, and Prostaglandin E2. *Metabolism*, **40**, 990-996. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90078-B](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90078-B)
- [7] Vohl, M.C., Sladek, R., Robitaille, J., Gurd, S., Marceau, P., Richard, D., et al. (2004) A Survey of Genes Differentially Expressed in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Men. *Obesity Research*, **12**, 1217-1222. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.153>
- [8] Hammer, M.D., Andersen, A.J., Larsen, S.C., Simonsen, M.K. and Heitmann, B.L. (2022) The Association between General and Central Obesity and the Risks of Coronary Heart Disease in Women with and without a Familial Predisposition to Obesity: Findings from the Danish Nurse Cohort. *International Journal of Obesity*, **46**, 433-436. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00990-4>
- [9] 李苏宁, 张林峰, 王馨, 陈祚, 董莹, 郑聪毅, 王佳丽, 亢玉婷, 王增武, 朱曼璐, 高润霖. 2012~2015 年我国≥35 岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 681-687.
- [10] Bansal, S., Buring, J.E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F.M. and Ridker, P.M. (2007) Fasting Compared with Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *JAMA*, **298**, 309-316. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.309>
- [11] Harshfield, E.L., Koulman, A., Ziemek, D., Marney, L., Fauman, E.B., Paul, D.S., et al. (2019) An Unbiased Lipid Phenotyping Approach To Study the Genetic Determinants of Lipids and Their Association with Coronary Heart Disease Risk Factors. *Journal of Proteome Research*, **18**, 2397-2410. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00786>
- [12] Pearson, G.J., Thanassoulis, G., Anderson, T., Barry, A.R., Couture, P., Dayan, N., et al. (2021) 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1129-1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- [13] Ferretti, G., Bacchetti, T., Johnston, T.P., Banach, M., Pirro, M. and Sahebkar, A. (2018) Lipoprotein(a): A missing Culprit in the Management of Athero-Thrombosis? *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2966-2981. <https://doi.org/10.1002/jcp.26050>
- [14] Cesaro, A., Schiavo, A., Moscarella, E., Coletta, S., Conte, M., Gragnano, F., et al. (2021) Lipoprotein(a): A Genetic Marker for Cardiovascular Disease and Target for Emerging Therapies. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **22**, 151-161. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001077>
- [15] US Preventive Services Task Force (2020) Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults with Cardiovascular Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **324**, 2069-2075. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21749>
- [16] Wang, K., Wang, Y., Zhao, R., Gong, L., Wang, L., He, Q., et al. (2021) Relationship between Childhood Secondhand Smoke Exposure and the Occurrence of Hyperlipidaemia and Coronary Heart Disease among Chinese Non-Smoking Women: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **11**, Article ID: e048590. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048590>
- [17] Manandhar, B., Cochran, B.J. and Rye, K.-A. (2020) Role of High-Density Lipoproteins in Cholesterol Homeostasis and Glycemic Control. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e013531.
- [18] Sansone, G., Fong, G.T., Yan, M., Meng, G., Craig, L., Xu, S.S., et al. (2019) Secondhand Smoke Exposure and Support for Smoke-Free Policies in Cities and Rural Areas of China from 2009 to 2015: A Population-Based Cohort Study (The ITC China Survey). *BMJ Open*, **9**, Article ID: e031891. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031891>

- [19] Chinese Center for Disease Control and Prevention (2015) Chinese Center for Disease Control and Prevention Released 2019 China Adolescent Tobacco Survey Report. [http://www.chinacdc.cn/jkzt/sthd\\_3844/slhd\\_4156/202005/t20200531\\_216942.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/sthd_3844/slhd_4156/202005/t20200531_216942.html)
- [20] Thomson, B., Rojas, N.A., Lacey, B., Burrett, J.A., Varona-Pérez, P., Martínez, M.C., *et al.* (2020) Association of Childhood Smoking and Adult Mortality: Prospective Study of 120 000 Cuban Adults. *Lancet Global Health*, **8**, e850-e857. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30221-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30221-7)
- [21] 张虹, 孙帅. 吸烟——心血管疾病不可忽视的危险因素[J]. 中国心血管研究, 2013, 11(3): 223-226.
- [22] 杨天云. 青年女性冠心病 60 例临床特点分析[J]. 现代预防医学, 2007, 34(12): 封 3. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8507.2007.12.102>
- [23] 吴洪敏, 娄培安, 陈培培, 余加席, 张盼, 陈娜. 睡眠时间与高血压、糖尿病和冠心病关系的现况研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(9): 1438-1439.
- [24] 董彬. 睡眠时间能否预测心血管疾病风险相关前瞻性研究的系统综述与 Meta 分析[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(8): 725.
- [25] 于明, 张凯博, 郑春秀, 马洪杰, 王向党, 袁红. 心理社会因素与冠心病的相关性分析[J]. 中华保健医学杂志, 2009, 11(3): 214-215.
- [26] 何晓生. 空气污染物及其组分与心肺疾病死亡、冠心病发生的流行病学研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [27] 钱旭君, 李国星, 贺天锋, 李辉, 黄婧, 许国章, 等. 宁波市大气污染物一氧化碳及臭氧对人群心肌梗死死亡的急性效应研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(3): 297-302.
- [28] 许斌, 王进援, 朱惠莲. 烹调油烟对职业接触人群血脂水平影响的研究[J]. 中国公共卫生管理, 2005, 21(3): 256-258.
- [29] 段云喜. 血浆骨桥蛋白、血清脂蛋白 a、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 与冠脉粥样硬化病变程度的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [30] Gbandi, E., Goulas, A., Sevastianos, V., Hadziyannis, S., Panderi, A., Koskinas, J., *et al.* (2016) Common ABCB1 Polymorphisms in Greek Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Comparison with Hyperlipidemic Patients and the General Population. *Pharmacological Reports*, **68**, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.10.009>
- [31] Mladenovska, K., Grapci, A.D., Vavlukis, M., Kapedanovska, A., Eftimov, A., Geshkovska, N.M., *et al.* (2017) Influence of SLCO1B1 Polymorphisms on Atorvastatin Efficacy and Safety in Macedonian Subjects. *Pharmazie*, **72**, 288-295.
- [32] Shah, S.H., Kraus, W.E. and Newgard, C.B. (2012) Metabolomic Profiling for the Identification of Novel Biomarkers and Mechanisms Related to Common Cardiovascular Diseases: Form and Function. *Circulation*, **126**, 1110-1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368>
- [33] Stegemann, C., Pechlaner, R., Willeit, P., Langley, S.R., Mangino, M., Mayr, U., *et al.* (2014) Lipidomics Profiling and Risk of Cardiovascular Disease in the Prospective Population-Based Bruneck Study. *Circulation*, **129**, 1821-1831. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500>
- [34] Pechlaner, R., Kiechl, S. and Mayr, M. (2016) Potential and Caveats of Lipidomics for Cardiovascular Disease. *Circulation*, **134**, 1651-1654. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025092>
- [35] Santos, H.O., Earnest, C.P., Tinsley, G.M., Izidoro, L.F.M. and Macedo, R.C.O. (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (sdLDL-C): Analysis, Effects on Cardiovascular Endpoints and Dietary Strategies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.009>
- [36] World Health Organization (2021) Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [37] Wang, T., Zhang, L., Shi, C., Wei, R. and Yin, C. (2019) Interaction of the Homer1 EVH1 Domain and Skeletal Muscle Ryanodine Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **514**, 720-725. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.199>
- [38] 李毓龙, 朱紫衣, 付霞, 余剑波, 钟原胜. 血浆 S-腺苷同型半胱氨酸水平检测与冠状动脉狭窄程度的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 92-96.
- [39] 熊少敏, 管玉珍, 陆真. 血清成纤维细胞生长因子 23 和胎盘生长因子水平变化对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后并发心力衰竭的预测价[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(12): 135-139.
- [40] 迟洁, 宫艳艳, 郑霄, 杨娜, 姚筱. HCY 及 MTHFR 多态性与冠心病易感性的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(8) 1148-1151.
- [41] Zhu, X.S., Ma, K.Z., Zhou, H.Y., *et al.* (2020) Study on the Correlation between Blood Homocysteine, High Mobility



- Group Protein B1 and the Occurrence and Severity of Coronary Heart Disease. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, **18**, 68-71.
- [42] 董素娟, 汪凜, 杨广龙. 血清成纤维细胞生长因子 23 对经皮冠状动脉介入治疗后心血管不良事件的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(2): 107-112.
- [43] Tao, W.W., Bai, J., Zhang, Y.X., *et al.* (2020) Correlation between Fibroblast Growth Factor 23 and Inflammatory Response in Patients with Coronary Heart Disease. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, **36**, 393-396.
- [44] Yan, J., Yao, Y., Yan, S., Gao, R., Lu, W. and He, W. (2020) Chiral Protein Supraparticles for Tumor Suppression and Synergistic Immunotherapy: An Enabling Strategy for Bioactive Supramolecular Chirality Construction. *Nano Letters*, **20**, 5844-5852. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01757>
- [45] Liu, Z., Lang, L., Li, L., Zhao, Y. and Shi, L. (2021) Evolutionary Game Analysis on the Recycling Strategy of Household Medical Device Enterprises under Government Dynamic Rewards and Punishments. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **18**, 6434-6451.
- [46] Jin, K., Yan, Y., Chen, M., Wang, J., Pan, X., Liu, X., *et al.* (2022) Multimodal Deep Learning with Feature Level Fusion for Identification of Choroidal Neovascularization Activity in Age-Related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmologica*, **100**, 512-520. <https://doi.org/10.1111/aos.14928>
- [47] Zong, X., Xiao, X., Shen, B., Jiang, Q., Wang, H., Lu, Z., *et al.* (2021) The N<sup>6</sup>-Methyladenosine RNA-Binding Protein YTHDF1 Modulates the Translation of *TRAF6* to Mediate the Intestinal Immune Response. *Nucleic Acids Research*, **49**, 5537-5552. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab343>
- [48] Rong, H., Wang, Z., Jiang, H., Zhu, X. and Zeng, F. (2019) Energy-Aware Clustering and Routing in Infrastructure Failure Areas with D2D Communication. *IEEE Internet of Things Journal*, **6**, 8645-8657. <https://doi.org/10.1109/JIOT.2019.2922202>
- [49] Dong, L., Satpute, M.N., Wu, W. and Du, D.-Z. (2021) Two-Phase Multidocument Summarization through Content-Attention-Based Subtopic Detection. *IEEE Transactions on Computational Social Systems*, **8**, 1379-1392. <https://doi.org/10.1109/TCSS.2021.3079206>
- [50] Shu, W., Cai, K. and Xiong, N.N. (2021) A Short-Term Traffic Flow Prediction Model Based on an Improved Gate Recurrent Unit Neural Network. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, **PP**, 1-12. <https://doi.org/10.1109/TITS.2021.3094659>