

• 综述 •

## 扩张型心肌病性别差异的机制与精准治疗研究进展

印芷睿<sup>1</sup>, 崔 畅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 211166; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)存在显著的性别差异, 男性发病率约为女性的2~3倍, 且往往临床表型更严重、预后更差。作为DCM的相关致病基因, X染色体连锁基因(如DMD, 受X染色体失活调控)、Y染色体相关基因(如SRY和SOX家族)以及部分常染色体基因(如TTN、RBM20、LMNA)在男性中具有更高的外显率或致病性。在分子机制层面, 雌激素通过激活雌激素受体(estrogen receptor, ER)α/ERβ及其下游PI3K/Akt通路, 发挥心脏保护作用; 而雄激素则通过雄激素受体(androgen receptor, AR)介导, 促进心肌纤维化和不良重构。男性患者还表现出更明显的线粒体功能障碍和更强的慢性炎症反应。基于这些性别相关的分子机制, 研究人员提出并开发了一系列“性别精准”诊疗策略, 以期DCM的个体化治疗提供新方向。

**[关键词]** 扩张型心肌病; 性别差异; 性染色体; 性激素; 分子机制; 精准医疗

**[中图分类号]** R542.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)12-1845-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250943

## Research progress on the mechanisms of gender differences in dilated cardiomyopathy and precision treatment

YIN Zhirui<sup>1</sup>, CUI Chang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; <sup>2</sup>Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Dilated cardiomyopathy (DCM) exhibits significant gender differences, the incidence is approximately 2–3 times higher in males than in females, and male patients often present with more severe clinical phenotypes and poorer prognoses. As pathogenic genes related to DCM, X chromosome-linked genes (such as DMD, regulated by X chromosome inactivation), Y chromosome-related genes (such as SRY and SOX families), and some autosomal genes (such as TTN, RBM20, LMNA) have higher penetrance or pathogenicity in males. At the molecular level, estrogen exerts cardioprotective effects mainly through estrogen receptor (ER) α/ERβ-mediated activation of the PI3K/Akt signaling pathway, while testosterone, via androgen receptor (AR) signaling, promotes fibrosis and maladaptive cardiac remodeling. Additionally, male patients tend to exhibit greater mitochondrial dysfunction and heightened inflammatory responses. Based on these gender-related molecular mechanisms, researchers have proposed and developed a series of gender-tailored precision therapies, with the aim of providing new approaches for individualized treatment of DCM.

**[Key words]** dilated cardiomyopathy; gender difference; sex chromosome; sex hormone; molecular mechanism; precision medicine

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(12): 1845-1852]

心肌病是指一组以心肌结构和功能异常为主要特征的心肌疾病, 其病因不包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压心脏病、心脏瓣膜病等。心肌

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82370322)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: cuichang@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5349-6295)

病的主要类型包括扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)和限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)等。其中, DCM以单侧或双侧心室扩大伴有收缩功能障碍为特征, 是导致心力衰竭和源性猝死的主要原因之一。

## 1 临床上DCM的性别差异概述

### 1.1 DCM发病的性别差异性

根据2022年的流行病学统计数据,美国DCM的年发病率为5/10万~8/10万<sup>[1]</sup>,总患病率估计达40/10万<sup>[2]</sup>。值得注意的是,多项研究一致表明女性DCM的发病率显著低于男性<sup>[3]</sup>。以在美国奥姆斯特德县的一项研究为例,男性的DCM发病率可达女性的2~3倍<sup>[4]</sup>。

近年来,随着心血管领域对性别差异研究的深入,越来越多的证据表明,DCM在发病机制、临床表现和预后等方面存在显著的性别差异。然而,不同研究方法得出的男女患病比例存在较大差异。在英国生物样本库( $n=47\ 549$ )基于国际疾病分类第10版编码定义的DCM患者中,男女比例为4.5:1。而Bergan等<sup>[5]</sup>对99项研究共37 525例DCM患者的系统分析显示,总队列中女性占比为0.30(95%CI: 0.28~0.32),对应男女比例为2.38:1。值得注意的是,当采用性别特异性影像优先和基因型优先的诊断方法后,英国生物样本库中原本4.5:1的男女比例分别降至1.7:1和2.3:1,这一变化提示性别特异性的诊断策略有助于准确识别女性患者,从而使观察到的性别比例更接近真实分布。

### 1.2 DCM预后的性别差异性

#### 1.2.1 流行病学分析

DCM是一种以心脏逐渐扩大、心室壁变薄、心律失常、心力衰竭、血栓栓塞和心脏性猝死为表现的混合型心肌病。作为最常见的一种心肌病,DCM预后表现不佳,具有极高的死亡率。Long等<sup>[6]</sup>对5项共计5 063例DCM患者的队列研究进行了多因素分析,结果显示男性患者在随访期间全因死亡、心血管事件死亡率和心脏性猝死风险增加,而女性患者预后风险低于男性。

McNamara等<sup>[7]</sup>对近期发作的DCM预后进行分析发现,女性患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)相比男性患者更高,尤其在6个月后更加显著,且女性的无移植生存率更高。该研究对心肌内基因表达的分析表明,细胞凋亡途径的激活与心肌的恢复程度呈负相关,女性雌激素等多种因素对细胞凋亡有抑制作用,一定程度上促进了心肌的恢复,减少了恶性心血管事件的发生与进展。

#### 1.2.2 女性DCM患者妊娠期预后

尽管多数心血管疾病的研究认为女性患者较男性有更好的预后,但部分DCM女性患者在妊娠期

由于激素异常和停止服用DCM药物等因素而导致DCM的进展和恶性心血管事件的发生。

DCM患者通常会存在心室扩大和收缩功能下降等现象,而妊娠期的体液超负荷和心输出量升高可能导致心脏并发症,从而导致心脏重塑和心力衰竭等不良预后。Yokouchi-Konishi等<sup>[8]</sup>对20年内的30例怀孕前患有DCM的妇女进行了妊娠分析,研究者认为大部分DCM女性患者对妊娠有较好的耐受性,但纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅱ级、舒张功能障碍更晚期的女性和怀孕前接受血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂和利尿剂以及妊娠期间利尿剂的女性,在妊娠期间可能会存在更高的风险,更易发生不良心血管事件。

虽然女性通常状况下预后风险更小,且未孕DCM女性患者数量较少,但此类患者在妊娠期可能面临更高概率的围产期心血管事件和产科意外的发生<sup>[9]</sup>。对于此类患者,尤其是发生过围产期心脏事件的患者,需要在孕前、妊娠期和妊娠后进行持续的密切监测。

本综述旨在系统探讨DCM性别差异所涉及的基因基础、内分泌因素以及线粒体和炎症因子等作用因素,并综合基础和临床研究的最新发现,分析性别差异如何影响治疗策略的制定及不同性别患者的预后情况(图1),以期推动性别精准医疗的发展,并为DCM个体化治疗策略的制定提供科学依据。

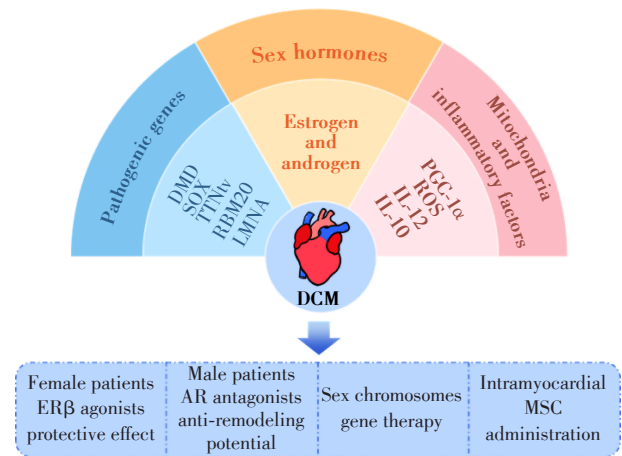


图1 DCM性别差异的因素和治疗方法

Figure 1 Factors and treatment strategies for sex differences in DCM

## 2 DCM性别差异相关的致病基因

### 2.1 致病基因概述

DCM的分子遗传学诊断遵循美国医学遗传学

与基因组学学会的临床分类标准,将基因变异分为致病性(pathogenic, P)、可能致病性(likely pathogenic, LP)、意义未明(variant of uncertain significance, VUS)、可能良性(likely benign)和良性(benign) 5类。而由于公开的临床队列数据不足,DCM 相关基因中有1 142种变异被归于VUS<sup>[10]</sup>。

目前,应用新一代测序技术已鉴定出超过60种核编码或线粒体基因异常与人类DCM发病相关。最具有代表性的致病基因包括TTN、LMNA、PLN、RBM20、MYBPC3、MYH7、TNNT2和TNNI3等<sup>[11]</sup>。其中,TTNtv在大约20%的家族性DCM和约15%的散发病例中被发现,是DCM最常见的单基因突变致病原因<sup>[12]</sup>。

## 2.2 杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)基因在DCM发病中的性别差异

DMD基因位于X染色体(Xp21),包含79个外显子,编码抗肌萎缩蛋白,该基因突变主要导致DMD。研究发现此基因与X连锁DCM的发病也有着密切联系。Berko和Swift于1987年首次将X连锁型DCM描述为一种快速进展的DCM,常累及30岁及以下的男性,而在携带致病基因的女性中常表现为症状较轻或迟发现象。

DMD突变导致抗肌萎缩蛋白缺乏的主要缺陷是细胞膜脆性增加。实验室检查可见血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶等指标升高,提示进行性肌膜损伤。DMD基因异常导致DCM的病理生理机制涉及多种因素的协同作用,包括心肌细胞膜不稳定性、钙超载和氧化应激反应。这些因素共同导致心肌收缩功能下降,激活心肌细胞死亡通路,最终引发心肌纤维化、功能障碍和心室扩张<sup>[13]</sup>。

DMD基因突变而导致的相关疾病为X染色体连锁隐性遗传病,女性因具有2条X染色体,需2条染色体均携带致病突变(纯合或复合杂合)方可完全发病,概率较低。Viggiano等<sup>[14]</sup>的分析显示,显性携带者呈现非随机的X染色体失活模式,而非显性携带者和健康女性呈现随机X失活模式,支持了DMD携带者的临床表现是由X染色体随机失活(X-chromosome inactivation, XCI)存在偏倚引起的,导致野生型基因表达减少的假说,但其临床表现通常仍较男性患者为轻,一定程度上解释了DMD相关DCM在临床表型和预后等方面存在的显著性别差异。

## 2.3 SOX(SRY-related HMG-box)家族成员在DCM发病中的性别差异

SOX转录因子家族,特别是Y染色体连锁的

SRY基因编码的性别决定区Y蛋白,作为性别二态性转录因子,其在心血管疾病中的病理生理功能日益受到关注。

Trogisch等<sup>[15]</sup>通过构建小鼠心肌纤维化模型进行机制研究,结果显示血管内皮细胞中SOX9转录活性显著增强。而在Liu等<sup>[16]</sup>的样本分析中显示,在DCM和HCM患者的左心室组织中,SOX4和SOX8蛋白水平升高。Liu等<sup>[17]</sup>对小鼠进行阿霉素注射诱导建立DCM模型。相比假手术组,DCM组小鼠心肌组织中SOX5和Wnt-1的表达水平升高,实验结果在DCM患者心脏组织切片中得到验证,提示SOX5可能通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin通路参与DCM发展过程中的急性炎症、细胞凋亡、胶原沉积和心室重塑等过程。以上实验结果共同表明,SOX转录因子家族成员(如SOX4、SOX5、SOX8、SOX9)可能通过促进心肌纤维化,在DCM的病理进程中发挥重要作用。

鉴于SOX家族部分成员(如SRY)特异性定位于Y染色体的短臂11.2区域(Yp11.2),其促纤维化效应在性别维度呈现出显著差异,这一发现或许可以为DCM发病机制的性别差异提供新的分子解释。然而,SOX家族在DCM中的具体作用机制尚未完全阐明,仍需深入研究。

## 2.4 其他相关致病基因在DCM发病中的性别差异

除DMD基因之外,还有部分基因在临床队列研究中显示出了明显的性别差异。Vissing等<sup>[18]</sup>对115例携带异常TTNtv基因的DCM患者队列分析发现,男性TTNtv携带者表现有更严重的临床表型,DCM发病年龄更早,预后更差。虽然该基因出现遗传性别偏倚的具体分子机制还未阐明,但队列分析提示次级遗传因素、转录后调控、环境因素或性激素影响可能共同导致TTNtv相关DCM发病的性别差异,既往研究支持存在疾病修饰因子的概念。

Hey等<sup>[19]</sup>对80例RBM20致病基因的携带者队列分析显示,60%的男性携带者在40岁前经历了重大心血管事件,而这种情况在女性中的发生率低于5%。此外,在对发病患者的分析中,男性RBM20相关DCM的病情进展速度远超女性,且仅男性携带者发展为终末期心力衰竭,需要心脏移植。研究者认为这种性别差异在排除生活习惯和性激素差异后,可以用尚未确定的修饰遗传变异来解释,具体的遗传机制尚未阐明。

Van Rijsingen等<sup>[20]</sup>对269例LMNA突变携带者的多中心队列分析表明,男性携带者恶性室性心律

失常和终末期心力衰竭的发生率及病死率均显著高于女性。推测男性和女性主要心脏事件的差异可能与性激素的影响以及对心肌炎不同的易感性有关。此外,心脏病的进展和结果可能受到环境因素和生活方式的影响。有研究提出,非错义突变(如插入/缺失、截断突变或影响剪接的突变)可能导致单倍体剂量不足,从而导致更严重的表型<sup>[21]</sup>。

### 3 性激素调控DCM性别差异的分子通路

#### 3.1 雌激素的双向作用

目前关于雌激素对DCM的直接抑制作用尚未完全阐明。但现有研究表明,雌激素作为类固醇激素,可通过与心肌细胞膜表面雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ )及雌激素受体 $\beta$ (estrogen receptor beta, ER $\beta$ )的特异性结合,激活PI3K/Akt信号轴与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路(包括ERK1/2、JNK及p38亚型),发挥抗心肌细胞凋亡效应,对心肌产生一定的保护作用<sup>[22-24]</sup>,这可能是育龄期女性DCM发病率较低的原因之一。

目前,雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)在心血管疾病中的临床价值仍存争议。基础研究揭示ER信号通路具有显著的性别二态性特征,其在不同性别不同个体中对心肌重塑的调控存在差异性表达<sup>[25]</sup>。Canonica等<sup>[26]</sup>报道了绝经后妇女进行口服雌激素治疗会增加患静脉血栓栓塞(venous thrombosis embolism, VTE)的风险。研究表明,雌激素E2可能通过增加促凝血因子(因子VII、X、VII和VIII)和减少抗凝因子(蛋白S和抗凝血酶)的双向作用起到促进血栓形成的作用。临床研究提示,ERT可能与绝经后女性血栓栓塞、某些癌症的进展和心律失常风险增加相关<sup>[27]</sup>,这种复杂性限制了其临床应用转化。

Lasheras等<sup>[28]</sup>通过构建心肌特异性过表达雌激素相关受体 $\gamma$ (estrogen-related receptor  $\gamma$ , ERR $\gamma$ )的转基因小鼠模型,发现该受体过度表达可导致严重收缩功能障碍及致死性DCM表型,其病理特征表现为心肌细胞代偿性肥大、线粒体依赖性凋亡通路激活及间质纤维化加剧。提示ERR $\gamma$ 可能作为ER信号通路的负性调节因子,通过影响能量代谢重编程参与DCM的病理进程。

#### 3.2 雄激素的激活效应

通常认为,雄激素能够通过雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路促进心肌肥厚和纤维化。然而, Jiang等<sup>[29]</sup>的研究显示,低血清睾酮水平与男性

心血管疾病患者的全因死亡率升高相关,提示雄激素可能对心肌存在复杂的阈值效应或“U”型曲线关系。其分子机制可能涉及雄激素对转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ /Smad3通路活化的性别差异性调控。

Arimura等<sup>[30]</sup>的研究表明,LMNA基因突变相关DCM的性别差异性表型可能与雄激素信号通路异常激活相关。研究者在一个呈现显著性别差异的DCM家系中通过全外显子组测序鉴定出LMNA突变位点(p.R225X)。致病机制研究显示,该突变型LMNA蛋白可诱导AR在心肌细胞核内异常聚集。同时,研究者在Lmna p.H222P/H222P小鼠模型的研究中进一步发现,SRF和FHL2在人LMNA突变型DCM患者和Lmna p.H222P/H222P小鼠的心肌细胞中同时存在核积累,SRF和FHL2作为AR依赖性转录的共激活因子,与AR形成复合物,促进心肌重塑<sup>[31-32]</sup>,且高浓度睾酮的存在可以通过增强AR信号转导而促进心室重构和纤维化病理进程。

### 4 线粒体代谢活性差异和炎症因子的性别特异性作用

衰老是心血管疾病的重要危险因素,其对心室功能具有负面影响,在一定程度上影响DCM的进程。分子水平研究发现,衰老通常伴随着能量稳态紊乱、线粒体功能障碍和炎症反应增强等现象。其中,线粒体代谢活性和炎症因子的表达存在一定的性别差异,从而引起了DCM患者的性别偏倚。

#### 4.1 线粒体代谢的性别差异

线粒体作为生物的动力源,通过三羧酸循环和氧化磷酸化参与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成途径,参与调节如类固醇激素合成、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、细胞衰老等多种生命活动。Ventura-Clapier等<sup>[33]</sup>的研究发现,线粒体在氧化能力、钙处理和抗氧化应激抵抗力等方面具有显著的性别二态性,从而导致包括心血管疾病在内的多种疾病的性别差异。

对于线粒体产生明显性别二态性的原因,目前主要观点是由于其母系遗传特性,线粒体基因组中的遗传物质在哺乳动物中是不对称遗传的,且在子代雌性和雄性个体中发挥着不同的作用。Rand等<sup>[34]</sup>对果蝇的遗传学分析研究显示,作用于线粒体基因组的自然选择和线粒体基因组-核基因组相互作用仅对女性有效,使得女性的线粒体功能优于男性<sup>[35]</sup>,可能对心血管疾病有一定的缓解作用。

线粒体的生物发生和氧化磷酸化过程均受到过氧化物酶体增殖体激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ )的调节,其下调已被证实可导致心肌肥大和心力衰竭,一定程度上作用于DCM的发展进程。女性绝经前雌二醇(estradiol, E2)的血清含量远高于男性,可通过PGC-1 $\alpha$ 途径减缓心室重塑的发生,保护女性免受心衰的危害。

不同性别个体的线粒体产生ROS的差异也可能是导致DCM等心血管疾病以性别特异性方式发生的重要机制。在果蝇、小鼠等动物实验中发现,雌性个体中线粒体的氧化能力比雄性个体更强,使得雌性个体内线粒体氧化应激产生的ROS量减少。目前研究提示,线粒体的氧化应激与DCM、动脉粥样硬化等在内的多种常见心血管疾病有关,女性患者线粒体具有更高的氧化效率,产生ROS的量远低于同龄男性,使得绝经前女性DCM的发病率低于男性。

#### 4.2 炎症因子表达和作用的性别差异

研究表明,在DCM进展为慢性心力衰竭的进程中,心肌内炎症因子的表达会加速心室重构的进程,检验医学数据显示,心脏结构重构的程度与心肌细胞内炎症反应的程度和炎症因子的血清学浓度呈正相关。

Barcena等<sup>[36]</sup>的研究显示,炎症因子如白介素(interleukin, IL)-12的mRNA表达仅在老年男性心脏中显著升高,同时伴随有抗炎细胞因子IL-10的mRNA在老年男性和女性心脏中表达减少。研究者对IL-12/IL-10的比例进行进一步分析显示,与对照组男性或女性心脏比例(1.0)相比,老年男性和女性DCM心脏的比例(4.2和2.3)显著增高。此项研究提示,炎症与衰老有着密切的关联,炎症标志物在老年、衰竭的心脏中表达增加,且在男性中表现出更强的促炎反应,提示与年龄和性别相关的炎症反应增加在男性DCM患者中更为显著。

### 5 DCM的性别差异性诊治

目前我国DCM治疗以普适性的病因治疗为主,主要分为药物治疗,心衰的心脏再同步化(cardiac resynchronization therapy, CRT)治疗,心律失常、猝死和栓塞的防治,免疫学治疗,心衰的超滤治疗以及心脏移植等。基于以上国内基本治疗方法和分子生物学领域的最新研究进展,文章提出目前对于DCM的部分精准治疗药物试验及其相关欠缺部分,

以及针对DCM特殊的性别差异性和未来可能的相关治疗手段。

#### 5.1 女性患者:ER $\beta$ 激动剂的保护作用

女性绝经前DCM发病率低于男性,提示雌激素具有心脏保护作用。ER $\beta$ 作为核受体家族成员,在心肌细胞中高表达,可调控线粒体生物合成相关因子(如PGC-1 $\alpha$ )、抗氧化酶(超氧化物歧化酶2)及抗纤维化因子(如miR-29)的表达。Rosenzweig等<sup>[37]</sup>的研究显示,ER $\beta$ 激动剂(OSU-ERb-012)可以通过拮抗ER $\alpha$ ,抑制T细胞和减弱左心室重塑,从而降低恶性心脏事件的发生。Pedram等<sup>[38]</sup>的动物实验表明,E2等ER $\beta$ 激动剂可以通过抑制小鼠心肌纤维化过程而起到心脏保护作用。然而,目前大部分ER $\beta$ 激动剂主要应用于癌症的相关治疗,对于DCM治疗的安全性试验不足,需进一步验证其在DCM患者中的疗效及长期安全性。

#### 5.2 男性患者:AR拮抗剂的抗重塑潜力

雄激素通过激活AR通路促进心肌肥厚(激活mTORC1)并诱导纤维化(上调结缔组织生长因子等)。Chen等<sup>[39]</sup>的动物研究表明,mTOR抑制剂(如雷帕霉素)可以消除睾酮诱导的心肌细胞肥大,证明AR拮抗剂在降低心肌肥厚及纤维化面积等方面具有潜在价值。目前,AR拮抗剂的使用局限于前列腺癌的相关治疗中,且使用时需定时监测性腺功能减退及疲劳等不良反应,这些不良反应可能限制其在DCM治疗中的应用。

#### 5.3 性染色体相关基因治疗

女性因X染色体失活不完全,部分X连锁基因(如TAZ、DMD)可能发生“逃逸失活”导致双等位基因表达,进而引起线粒体功能障碍或肌节结构异常。利用CRISPR-dCas9系统靶向递送X失活特异性转录本(X-inactive specific transcript, XIST) RNA至特定X染色体,可重新沉默逃逸的致病等位基因,为女性X连锁DCM携带者提供潜在治疗策略。

鉴于睾酮在男性DCM进展中被证实具有一定促进作用<sup>[40]</sup>,靶向心肌细胞AR(如通过基因编辑技术特异性敲除心肌上的AR)可能有效减轻睾酮诱导的心肌纤维化并且减少全身不良反应,从而在延缓DCM进程的同时实现靶向精准医疗。

#### 5.4 心肌内间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)给药

MSC具有多向分化潜能、自我更新能力、免疫调节和组织修复能力,多项基础和临床实验证明其旁分泌效应能够显著改善心肌梗死后的心功能修

复<sup>[41]</sup>,在心血管疾病的治疗中具有极大的潜力。Crisostomo等<sup>[42]</sup>对小鼠进行造模研究,提出雌性小鼠活化的MSC相比雄性小鼠表现出细胞凋亡减少、肿瘤坏死因子降低、IL-6降低和血管内皮生长因子表达增加等现象,意味着雌性小鼠干细胞可能具有更强的抗损伤能力,研究者认为动物实验一定程度上说明了女性患者在心肌内MSC给药方面可能存在治疗优势。

但针对MSC给药的性别优势目前仍存在争议,Florea等<sup>[43]</sup>对DCM队列中通过经心内膜注射接受MSC的24例男性和10例女性患者进行了12个月的跟踪研究,结果显示女性在12个月时的左心室功能和结构参数更好。在补充实验中,女性舒张末期内径和收缩末期内径显著小于男性,可能与雌激素对于MSC的保护作用相关。但是,使用MSC会增加女性患者射血分数恢复的心力衰竭(heart failure with recovered ejection fraction, HFrecEF)的发生概率,此不良反应应当纳入MSC治疗的考虑范畴内;研究者认为尽管多项心血管实验提示女性在MSC中存在性别优势,可能是因为女性患者的样本量不足,但MSC同样也可以促进男性DCM患者的功能恢复。

MSC目前仍然处于发展之中,不同实验室对于性别差异的看法仍有不同,实验数据面临样本量不足、分析方向局限等问题,在DCM治疗中是否存在性别预后差异需要更多的样本和临床队列进行分析,以验证实验结果的普遍性。

## 6 总结与展望

DCM在遗传基础、分子机制、临床表型和治疗效果等方面表现出显著的性别差异性。根据临床流行病学统计,女性在绝经前DCM的发病率低于男性,且男性患者往往呈现更严重的DCM表型和更加不良的预后。这一差异不仅源于性激素(雌激素、雄激素)的差异及其调控的相关信号通路存在性别二态性,还与性染色体上的基因(如X连锁的DMD、Y连锁的SRY及调控的SOX家族)在不同性别中的表达程度差异,以及线粒体代谢和炎症反应的性别特异性紊乱密切相关。

不可忽略的是,目前有研究发现一些致病因素仅作用于女性的DCM进程。例如,Emerson等<sup>[44]</sup>的最新研究显示,糖蛋白A1BG的缺失将导致雌性小鼠出现左心室的结构和功能改变,提示DCM的发生与进展,而雄性小鼠则不会出现相应症状。实验结果说明导致DCM的性别差异性因素并非简单的

雄性偏向性,仍然有部分因素,例如糖蛋白A1BG和妊娠期等,仅存在于女性DCM患者的发展与进程中。对于女性患者的诊治可能需要以此类雌性特异性影响因素为指导,推动性别特异性诊疗的发展。

目前性别导向的DCM精准医疗的临床转化仍然面临多重挑战。首先是很多DCM相关致病基因的分子机制仍未阐明:如TTNtv的患病情况在男性中表型更重,但其背后的性别差异机制并未完全阐明,部分研究者认为这可能与性激素修饰的剪接因子相互作用相关,有待基础临床实验的进一步探索。其次是基因治疗中的递送技术和药物使用存在限制,lncRNA XIST的研究目前更多局限于X染色体的失活,薛松妍等<sup>[45]</sup>在DCM大鼠上进行的药物试验提示部分药物可能通过抑制lncRNA XIST而减缓DCM的进程,但相关药物的临床安全性仍未阐明,且CRISPR系统的心肌靶向性仍需优化,以进一步降低脱靶风险。最后是针对DCM性别偏倚的临床队列设计存在缺陷,既往研究多未进行性别分层分析,且女性患者计入统计的数据量较少,导致关于性别差异的数据不足,无法建立应用于性别差异分析的特异性数据库,此类心血管疾病的潜在病因和治疗信号被掩盖。未来希望能推动多中心性别特异性临床队列分析,并实时监测性别特异性治疗方式的疗效,从而进一步推动性别导向的精准医疗发展。

DCM性别差异的研究为突破DCM传统“一刀切”的治疗模式提供了重要契机和方法。然而,其成功转化仍需要依赖遗传学、分子生物学、内分泌学、基因组学、临床心血管疾病诊疗等多学科的紧密协作,在追求精准治疗效果的同时需审慎权衡伦理风险,最终推动心血管疾病诊疗向“性别精准”的转变。

### 利益冲突声明:

所有作者均无相关利益冲突。

### Conflict of Interests:

All authors disclosed no relevant conflict of interests.

### 作者贡献声明:

印芷睿负责文献检索、初稿撰写;崔畅负责选题设计、稿件的审阅和修改。

### Author's Contributions:

YIN Zhirui was responsible for the literature searching and writing of the original draft; CUI Chang was responsible for the conceptualization, review, and editing of the manuscript.

[参考文献]

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics - 2022 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639
- [2] SCHULTHEISS H P, FAIRWEATHER D, CAFORIO A L P, et al. Dilated cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 32
- [3] ARGIRÒ A, HO C, DAY S M, et al. Sex-related differences in genetic cardiomyopathies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(9): e024947
- [4] CODD M B, SUGRUE D D, GERSH B J, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984[J]. *Circulation*, 1989, 80(3): 564-572
- [5] BERGAN N, PRACHEE I, CURRAN L, et al. Systematic review, meta-analysis, and population study to determine the biologic sex ratio in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2025, 151(7): 442-459
- [6] LONG C Y, LIU X, XIONG Q M, et al. Sex differences in dilated cardiomyopathy prognosis[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(1): 36-42
- [7] MCNAMARA D M, STARLING R C, COOPER L T, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) - 2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1112-1118
- [8] YOKOUCHI-KONISHI T, KAMIYA C A, SHIONOIRI T, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy: peripartum cardiovascular events predict post delivery prognosis[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(3): 217-223
- [9] BANGI E F, MAIKAWA N, KAUR A, et al. Pregnancy in women with dilated cardiomyopathy[J]. *Future Cardiol*, 2022, 18(8): 661-667
- [10] HERSHBERGER R E, COWAN J, JORDAN E, et al. The complex and diverse genetic architecture of dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1514-1532
- [11] KAYVANPOUR E, SEDAGHAT-HAMEDANI F, AMR A, et al. Genotype - phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(2): 127-139
- [12] KELLERMAYER D, SMITH J E 3rd, GRANZIER H. Titin mutations and muscle disease[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(5): 673-682
- [13] FLORCZYK-SOLUCH U, POLAK K, DULAK J. The multifaceted view of heart problem in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(14): 5447-5468
- [14] VIGGIANO E, PICILLO E, CIRILLO A, et al. Comparison of X-chromosome inactivation in Duchenne muscle/myocardium-manifesting carriers, non-manifesting carriers and related daughters[J]. *Clin Genet*, 2013, 84(3): 265-270
- [15] TROGISCH F A, ABOUISSA A, KELES M, et al. Endothelial cells drive organ fibrosis in mice by inducing expression of the transcription factor SOX9 [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(736): eabq4581
- [16] LIU C F, NI Y, THACHIL V, et al. Differential expression of members of SOX family of transcription factors in failing human hearts[J]. *Transl Res*, 2022, 242: 66-78
- [17] LIU Y F, JIANG B, CAO Y D, et al. High expression levels and localization of Sox5 in dilated cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 948-956
- [18] VISSING C R, RASMUSSEN T B, DYBRO A M, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences [J]. *J Med Genet*, 2021, 58(12): 832-841
- [19] HEY T M, RASMUSSEN T B, MADSEN T, et al. Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression in male patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(3): e005700
- [20] VAN RIJSINGEN I A W, NANNENBERG E A, ARBUS-TINI E, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(4): 376-384
- [21] WOLF C M, WANG L B, ALCALAI R, et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(2): 293-303
- [22] PEI H, WANG W, ZHAO D, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy via the regulation of PI3K-Akt-mTOR signalling and autophagy[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 81-92
- [23] WANG M J, WANG Y, WEIL B, et al. Estrogen receptor beta mediates increased activation of PI3K/Akt signaling and improved myocardial function in female hearts following acute ischemia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(4): R972-R978
- [24] YU H P, HSIEH Y C, SUZUKI T, et al. The PI3K/Akt pathway mediates the nongenomic cardioprotective effects of estrogen following trauma-hemorrhage [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6): 971-977
- [25] IORGA A, CUNNINGHAM C M, MOAZENI S, et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estro-

- gen therapy[J]. *Biol Sex Differ*, 2017, 8(1): 33
- [26] CANONICO M, OGER E, PLU - BUREAU G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study[J]. *Circulation*, 2007, 115(7): 840-845
- [27] SVORONOS N, PERALES-PUCHALT A, ALLEGREZZA M J, et al. Tumor cell - independent estrogen signaling drives disease progression through mobilization of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1): 72-85
- [28] LASHERAS J, PARDO R, VELILLA M, et al. Cardiac-specific overexpression of ERR $\gamma$  in mice induces severe heart dysfunction and early lethality[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8047
- [29] JIANG R, WANG Y C. Association between low serum testosterone levels and all - cause mortality in patients with cardiovascular disease: a study based on the NHANES database[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2025, 25(4): 604-613
- [30] ARIMURA T, ONOUE K, TAKAHASHI-TANAKA Y, et al. Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(3): 382-394
- [31] MÜLLER J M, ISELE U, METZGER E, et al. FHL2, a novel tissue-specific coactivator of the androgen receptor[J]. *EMBO J*, 2000, 19(3): 359-369
- [32] VLAHOPOULOS S, ZIMMER W E, JENSTER G, et al. Recruitment of the androgen receptor *via* serum response factor facilitates expression of a myogenic gene[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9): 7786-7792
- [33] VENTURA-CLAPIER R, MOULIN M, PIQUEREAU J, et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(9): 803-822
- [34] RAND D M, FRY A, SHELDAHL L. Nuclear-mitochondrial epistasis and *Drosophila* aging: introgression of *Drosophila simulans* mtDNA modifies longevity in *D. Melanogaster* nuclear backgrounds [J]. *Genetics*, 2006, 172(1): 329-341
- [35] TOWER J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis [J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(9): 705-718
- [36] BARCENA M L, POZDNIAKOVA S, HARITONOW N, et al. Dilated cardiomyopathy impairs mitochondrial biogenesis and promotes inflammation in an age- and sex-dependent manner[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 24117-24133
- [37] ROSENZWEIG R, KUMAR V, GUPTA S, et al. Estrogen receptor -  $\beta$  agonists modulate T - lymphocyte activation and ameliorate left ventricular remodeling during chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(7): e008997
- [38] PEDRAM A, RAZANDI M, O' MAHONY F, et al. Estrogen receptor-beta prevents cardiac fibrosis[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(11): 2152-2165
- [39] CHEN J S, YU J, YUAN R W, et al. mTOR inhibitor improves testosterone-induced myocardial hypertrophy in hypertensive rats[J]. *J Endocrinol*, 2022, 252(3): 179-193
- [40] CHENG H Y, WANG X R, QIAN S C, et al. Deep phenotyping of testosterone-prompted fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using iPSC - derived engineered cardiac spheroids[J]. *Bio Des Manuf*, 2025, 8(1): 20-35
- [41] 杨佳炜, 王宪云, 王 乐, 等. 间充质干细胞移植治疗心肌梗死的研究现状及优化策略[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(7): 1424-1432
- YANG J W, WANG X Y, WANG L, et al. The research status and optimizing strategy of mesenchymal stem cells therapy for myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2022, 44(7): 1424-1432
- [42] CRISOSTOMO P R, WANG M J, HERRING C M, et al. Gender differences in injury induced mesenchymal stem cell apoptosis and VEGF, TNF, IL-6 expression: role of the 55 kDa TNF receptor (TNFR1)[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1): 142-149
- [43] FLOREA V, RIEGER A C, NATSUMEDA M, et al. The impact of patient sex on the response to intramyocardial mesenchymal stem cell administration in patients with non - ischaemic dilated cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(13): 2131-2141
- [44] EMERSON J I, SHI W, CONLON F L. Sex-specific response to A1BG loss results in female dilated cardiomyopathy[J]. *Biol Sex Differ*, 2025, 16(1): 27
- [45] 薛松妍, 薛 强, 余楠楠, 等. 芪丹通脉片对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠 lncRNA XIST 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 211-218
- XUE S Y, XUE Q, YU N N, et al. Effect of Qidantongmai tablet on lncRNA XIST expression in rats with Adriamycin induced dilated cardiomyopathy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2024, 24(2): 211-218

[收稿日期] 2025-08-25

(本文编辑: 蒋 莉)