

女性一生中的生殖里程碑与心血管疾病风险

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

翻译者(translators): 程姣姣, 阮祥燕(Cheng Jiaojiao,Ruan Xiang yan

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院内分泌科

Department of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital ,Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Hospital

关键词: 心血管疾病风险; 生殖期; 不良妊娠结局; 绝经; 雌激素

通讯

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; castuenkel@health.ucsd.ed

摘要

心血管疾病（Cardiovascular disease, CVD）是发达国家和发展中国家女性死亡的主要原因。除了传统的心血管风险因素之外，还认识了一些生殖里程碑。本白皮书由国际绝经学会结合 2023 年世界更年期关怀日发布，旨在强调女性在潜在心血管风险方面的生殖里程碑，并审查将该风险降至最低的推荐。讨论的主要里程碑与月经周期、不良妊娠结局、乳腺癌治疗和绝经有关。这些类别中的每一个都有许多排列，这些排列在观察性研究中显示与心血管风险增加相关。在当前的临床保健中，鼓励对这些生殖里程碑的认识，以便患者可以被告知并被激励在其生命过程的早期参与心血管疾病的一级预防，而不是在生命的后期进行回顾。专家团队的特定目标保健方法旨在提高 CVD 风险识别、筛查和可能检测的成功率，以及最佳的 CVD 一级或二级预防。促进女性心血管健康对她们自己、家庭和后代都有深远的影响。是时候把女性心血管健康放在首位。

前言

尽管在诊断和治疗方面取得了进步，心血管疾病（Cardiovascular disease, CVD）仍然是发达国家和发展中国家女性死亡的头号原因。根据世界心脏联合会（World Heart Federation, WHF）的数据，包括心脏病和中风在内的 CVD 是全球最常见的非传染性疾病，导致近 2050 万人死亡，其中超过四分之三发生在中低收入国家¹。CVD 导致每年 35% 的女性死亡，是乳腺癌死亡率的 13 倍以上，超过所有癌症的总和²。

2021 年，《柳叶刀》女性和心血管病委员会设定了到 2030 年减轻全球女性 CVD 负担的任务³。这个国际团队强调，“心血管疾病仍然研究不足、认识不足、诊断不足和治疗不足”。他们的目标之一是激发全球对 CVD 中与性别相关的差异的认识³。在接下来的一年里，美国心脏协会（American Heart Association, AHA）发出了一项行动呼吁，以提高女性对心血管疾病的认识⁴。两组人的主要担忧是，在过去四十年中观察到的 CVD 死亡率（包括冠心病（coronary heart disease, CHD）和中风）的良好下降的速度减慢了^{3,4}。

需要提高认识

女性对风险的认知（与 CVD 预防建议依从性相关的主要因素^{5,6}）有所下降。与十年前相比，2019 年，女性将心脏病确定为主要死亡原因的可能性降低了 74%⁷，将乳腺癌确定为主要原因的可能性是心脏病的两倍（16.5% vs.7.9%）⁷。

女性 CVD 的风险因素可分为三类：公认的风险因素、认识不足的风险因素和性别特异性风险因素³。已确立的目标是最熟悉的药物治疗和生活方式改变。它们包括医疗条件——高血压、血脂异常和糖尿病——以及与生活方式相关的问题——肥胖、不健康的饮食、久坐不动的生活方式以及吸烟或烟草。高血压是“CVD 的主要全球风险因素，也是女性最大和最被忽视的健康负担”³。与男性相比，女性患高血压、血脂异常和糖尿病相关的急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）的风险更高³。肥胖是高血压最重要的可变危险因素，也是女性死亡率的重要因素。被低估的因素包括心理社会风险因素（抑郁和焦虑）；虐待和亲密伴侣暴力（诱导慢性压力）；社会经济和文化地位、种族和贫困；健康素养差和环境风险因素（空气污染）。近年来，性别特定的风险因素受到了关注，包括过早绝经、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、早产、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome, PCOS）以及全身炎症和自身免疫性疾病³。

急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）的表现在男性和女性之间可能有所不同，尽管大多数表现为典型的胸痛或胸部不适⁸。女性出现的症状可能包括非典型胸痛、呼吸困难、虚弱、疲劳和消化不良⁸。在最近的一项调查中，很少有女性认识到这些典型症状——胸痛、麻木、下颌疼痛或胸闷——是心肌缺血和心脏病发作的常见症状⁷。否认症状，延迟识别和寻求接受保健导致差异持续存在⁴。

20 世纪 90 年代存在的保健差异（相对于男性）今天依然存在。在 ACS 患者中，年龄 <65 岁的女性不太可能在 90 分钟内达到进门-到球囊扩张的靶时间⁴。与男性有相同临床病史的女性不太可能被推荐进行心脏导管插入术⁴。在伴有阻塞性冠状动脉的心肌梗死患者中，女性死亡率较高，尤其是在年轻者⁴。最后，血运重建手术后女性的住院死亡率更高⁴。在出现缺血性中风的患者中，女性不太可能被紧急服务送往医院，不太可能在 25 分钟靶时间内接受成像，也不太可能在 2 小时靶时间内接受组织型纤溶酶原激活剂⁴。

尽管有这种需求的证据，近 20% 的研究生医学实习生报告没有或很少接受基于性别的医学概念的培训。临床教育必须强调女性特有或主要发生的风险因素。医学专家之间的跨学科合作是必要的。需要研究、社区参与以及宣传公共政策和立法干预。宣传活动必须强调预防和终生心血管健康优化的广泛益处⁴。这些都是雄心勃勃和富有挑战性的事业，并得到了全球认可³。

女性特异性风险因素

当考虑到女性寿命时，心脏病发作和中风发作历史上发生在 ≥ 70 岁。然而，之前的几十年可以被认为是识别和干预独特风险因素的“机会之窗”⁹。在过去的5年中，对CVD性别差异的兴趣不断增加，确定了越来越多的性别特异性因素，以帮助识别和评估女性CVD风险（表1）¹⁰⁻¹⁷。心脏代谢紊乱和性别特异性风险之间的遗传联系已经确定¹⁸。有必要将女性特异性风险因素纳入整个生命周期的定量风险评估⁴。

除了传统风险因素，WHF还认为妊娠期和更年期的高血压或糖尿病是CVD的风险因素²。先兆子痫和过早绝经（年龄 < 40 岁）的病史已被AHA和美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）正式认定为风险增加因素¹⁹，但性别差异风险尚未被纳入任何正式的风险评估计算。

本白皮书由国际绝经学会（International Menopause Society, IMS）在2023年世界更年期关怀日发布，旨在强调女性在潜在心血管风险方面的生殖里程碑，并审查将女性CVD风险降至最低的推荐。虽然认识到IMS白皮书传统上强调绝经过渡期和绝经后的具体问题，但选择本白皮书的重点是因为令人信服的新证据表明，女性中年及以后的心血管健康反映了其一生中的生殖事件。讨论了许多生殖里程碑，包括与月经周期、不良妊娠结局、乳腺癌治疗和绝经相关的里程碑。

月经周期

2006年，美国妇产科学院（American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG）发布了一份题为“女孩和青少年月经：采用月经周期作为生命体征”的委员会意见²⁰。本质是，一旦女孩开始来月经，临床医生应该在每次就诊时询问患者末次月经的第一天和出血模式。通过将月经周期的评估作为“生命体征”，月经在整体健康中的重要性得到了加强。青春期异常月经模式的识别可以改善潜在成人健康问题的早期识别。与心血管风险相关的月经周期特征包括月经初潮早、晚或不规则、PCOS和功能性下丘脑性闭经（functional hypothalamic amenorrhea, FHA）。也考虑基于激素避孕的风险¹¹。

月经初潮早

几乎所有关于CVD性别特异性风险因素的讨论都包括月经初潮早或过早，一些人将其定义为 < 12 岁，另一些人将其定义为 ≤ 10 岁^{10-15,17}。在护士健康研究中，月经初潮早 ≤ 10

岁的多变量校正心血管风险为 1.22 (1.09-1.36)²¹。在 33 项研究的总体综述中, 复合 CVD 的风险比 (hazard ratio, HR) 为 1.15 (95%可信区间 (confidence interval, CI) 1.02-1.28)²² (表 2)。月经初潮过早与代谢综合征的发展以及体重指数 (body mass index, BMI) 和内脏肥胖的增加有关¹⁵。

月经周期不规律

护士健康研究显示, 整个生殖期的月经周期不规律与过早死亡 (<70 岁) 有关²³。在超过 24 年的随访中, 79,505 名没有 CVD、癌症或糖尿病的绝经前妇女报告了月经周期的长度和规律。结果包括全因和特定原因过早 (≤70 岁) 死亡率。那些周期总是不规则或缺失的人因 CVD 和癌症而过早死亡 (<70 岁) 的风险增加。在多变量模型中, 当 14-17 岁报告月经不规律或无月经时, 过早死亡风险增加 (相对风险 (relative risk, RR) 1.22; $p=0.006$); 对于 18-22 岁的月经不规律, 风险进一步增加 (RR 1.39; $p=0.004$); 对于 29-46 岁的月经不规律, 过早死亡的风险最高 (RR 1.50; $p=0.001$)²³。在对 BMI、体力活动、生活方式因素进行调整, 并排除患有多毛症和明显 PCOS 女性后, 过早死亡的风险持续显著增加²³。

多囊卵巢综合征

PCOS 女性的潜在心血管风险反映了代谢综合征及其组成部分 (高雄激素血症、肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血压) 的频繁发展, 并有亚临床和临床 CVD 的证据²⁴。在队列研究的 Meta 分析中, 缺血性心脏病 OR 为 2.77 (95% CI 2.12-3.61)²⁵。然而, 2021 年美国国家心肺血液研究所 (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) 的一次研讨会发现, PCOS 和 CVD 之间独立联系的证据并不确定²⁶。相反, 《2023 年国际 PCOS 管理指南》建议, PCOS 应作为 CVD 风险因素纳入风险评估工具, PCOS 女性应被视为 CVD 风险增加和潜在的心血管死亡率增加, 应评估她们的 CVD 风险因素, 优先考虑预防策略²⁷。

功能性下丘脑性闭经

功能性下丘脑性闭经、一系列临床疾病—极度热量剥夺 (神经性厌食症)、过度能量消耗 (运动三联征) 或压力诱发的闭经—是否与 CVD 风险增加相关尚不确定^{28,29}。应激

诱导闭经的灵长类动物模型显示异常冠状动脉血管运动和过早动脉粥样硬化³⁰。女性缺血性综合征评估（Women's Ischemia Syndrome Evaluation, WISE）报告了 FHA 女性患者的内皮功能障碍³¹。需要更多的研究来确认长期 CVD 风险。

激素避孕

口服避孕药（oral contraceptives, OCs）与短期 CVD 风险（血栓形成、中风和缺血性心脏病）增加的早期关联反映了炔雌醇的剂量高于目前处方的剂量（ $<35\ \mu\text{g}$ ，通常 $<20\ \mu\text{g}$ ）¹⁵。在英国生物标本库最近的一项分析中，中风风险增加（HR 2.49；95% CI 1.44–4.30）主要是在采用的第一年观察到的³²。避免采用 OCs 的女性包括吸烟且年龄 >35 岁的女性，或患有未控制的高血压或血栓形成倾向的女性¹⁵。患有偏头痛的女性应用 OCs 时中风风险增加；血脂异常患者发生心肌梗死和中风风险较高。有妊娠期高血压病史的女性采用复方口服避孕药（combined oral contraceptives, COCs）比无高血压病史的 COC 应用者有更高的心肌梗死和静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE）风险³³。对于患有 CVD 或基线 CVD 风险高的女性，长效可逆避孕法和单纯孕激素方案是优选的。孕激素可能对血管健康有独立的影响³⁴。与含有去氧孕烯或孕二烯酮的 OCs 相比，含有炔诺酮或左炔诺孕酮的 OCs 血栓形成风险似乎较低；屈螺酮的风险可能更高³⁵。COCs 是否会带来长期心血管疾病风险或可能的益处，这一问题值得进一步研究³⁶。

不孕

在护士健康研究 II（ $n=103729$ ）的前瞻性队列研究中，27.6%的参与者报告不孕³⁷。有不孕史的患者患冠心病的风险更大（HR 1.13；95% CI 1.01-1.26），尤其是不孕年龄较早（ ≤ 25 岁）的患者（HR 1.26；95% CI 1.09-1.46）。不孕的原因主要是排卵障碍（HR 1.28；95% CI 1.05-1.55）或子宫内膜异位症（HR 1.42；95% CI 1.09-1.85）。女性是否患有 PCOS 或卵巢储备受损没有具体说明，诱导排卵的药物或炎症的存在也没有说明。在妇女健康倡议（Women's Health Initiative, WHI）的一项前瞻性随访中，基线时的不孕史与心力衰竭风险增加相关，特别是射血分数保持不变（HR 1.27； $p=0.002$ ）³⁸。这与传统的心血管风险因素无关。值得注意的是，当通过辅助生殖技术受孕时，有围产期心血管并发症（先兆子痫、心力衰竭、心律失常、中风、肺水肿和静脉血栓栓塞）的报告³⁹。

不良妊娠结局

2018年, ACOG和AHA领导层促进了在女性CVD风险识别和减少方面的合作⁴⁰。不良妊娠结局(Adverse pregnancy outcomes, APOs)-先兆子痫、妊娠期糖尿病、小于胎龄儿、低出生体重、生长迟缓和早产-在具有孕前风险因素(高血压、糖耐量异常、高脂血症和肥胖)的女性中更常见。所有APOs都预示着未来的CVD⁴¹。

一项总括性综述研究了年轻女性生殖因素与随后的CVD之间的关系²²。该综述包括24项Meta分析和8项系统综述,患者中位随访时间为8-10年,并评估了生育相关因素和不良妊娠结局与未来CVD事件(复合心血管结局、缺血性心脏病、外周动脉疾病、中风和心力衰竭)的相关性。患有复发性先兆子痫的女性经历了最高的风险-充血性心力衰竭增加了3倍。先兆子痫与包括缺血性心脏病和中风在内的复合心血管结局风险增加2倍相关。妊娠期高血压、胎盘早剥和复发性流产与1.5-1.9倍的风险增加相关。初潮早、早产和PCOS增加的风险<1.5倍。

在另一项分析中,首次妊娠的高血压疾病与CVD(冠心病或中风)风险显著增加相关(HR 1.6)⁴²。当区分为先兆子痫与妊娠期高血压时,先兆子痫与冠心病风险增加2.2倍相关,而妊娠期高血压与中风风险增加1.6倍相关⁴²。妊娠期高血压疾病与CVD之间的潜在生理机制包括内皮功能障碍和炎症¹⁴。孟德尔随机化分析发现,任何妊娠期高血压疾病都与冠心病和缺血性卒中相关⁴³。

为了进一步了解妊娠期间的风险程度,代际生命周期最近受到关注,呼吁关注母亲的经历对胎儿的妊娠期影响⁴⁴。对丹麦国家健康登记的审查显示,患有妊娠期高血压疾病的母亲所生的孩子患糖尿病的风险增加⁴⁵。

不良妊娠结局的历史构成了一个特殊的挑战。认识到心脏病专家和产科医生之间需要合作,以促进风险识别和减少CVD⁴⁰,因此建议强调孕前咨询、孕期监测、精心规划分娩以及通过适当的多学科保健进行长期产后随访^{44,46-49}。在美国,孕产妇死亡率是发达国家中最高的,一些学术中心建立了心脏产科单位来促进这些目标⁴⁶,这一措施得到了《柳叶刀》委员会的认可³。

乳腺癌

乳腺癌和心血管疾病有共同的危险因素:年龄、饮食、家族史、酒精摄入、激素替代、肥胖/超重、体育活动和吸烟⁵⁰。虽然乳腺癌本身不是生殖里程碑,但治疗往往会破

坏生殖功能，损害卵巢激素的产生。随着对癌症本身和癌症治疗的深远心血管影响的临床认识的进步，心脏肿瘤学领域已经出现。在一个来自监测、流行病学和最终结局癌症登记的队列中，包括接受局限性乳腺癌明确治疗并在初次诊断后存活 5 年的女性，非乳腺癌死亡率的累计发生率几乎比乳腺癌死亡率的累计发生率高 7 倍。心血管疾病是最常见的原因，影响 30%⁵¹。

从癌症治疗的角度来看-化疗、放疗和内分泌治疗-每种治疗对心血管风险的影响都不同。化疗会导致诱导性卵巢衰竭，而蒽环类药物和曲妥珠单抗等药物会直接导致心血管损伤，增加充血性心力衰竭的风险⁵⁰。胸壁放射治疗（Radiation therapy, RT）会增加缺血性心脏病、瓣膜和心包损伤以及心肌病^{11,50,52,53}。在女性环境癌症和辐射流行病学（Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology, WECARE）对患有乳腺癌的年轻女性（<55 岁）的研究中，与右侧 RT 相比，左侧 RT 与 CVD 事件显著增加 2.5 倍相关⁵⁴。在另一项研究中，放射治疗后十年内心力衰竭和心房颤动/扑动很常见⁵⁵。

在英国进行的一项为期 5 年的研究中，比较了开始内分泌治疗（芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors, AIs）与他莫昔芬）后的心血管事件发生率，两种治疗之间的心肌梗死或中风发生率相似，而 AIs 与他莫昔芬相比，心力衰竭发生率显著增加 86%，心血管死亡率增加 50%⁵²。在另一项分析中，血栓事件在选择性雌激素受体调节剂治疗的心血管风险中占主导地位，而在 AIs 治疗中，代谢综合征、高血压和血脂异常普遍存在，心血管事件发生率增加⁵⁶。

总之，对于接受乳腺癌治疗的女性来说，筛查和识别 CVD 风险因素以及促进健康的生活方式行为是优先事项。对于有乳腺癌治疗史的女性，这些措施应该继续。根据具体治疗、症状发展和临床表现，心脏评估转诊可能适用于心脏功能监测，这是《柳叶刀》委员会认可的一项措施^{3,50,53}。

绝经

与上面详述的一些人经历的生殖里程碑相反，绝经对于出生时有卵巢并活得足够长的有生殖能力的人来说是一个普遍事件。绝经过渡期可被视为通往后半生的门户，因此，它提供了一个重新评估生活方式、识别持续和潜在健康问题的机会，并鼓励对未来健康，特别是心血管健康采取积极主动的方法⁵⁷。绝经过渡期心脏代谢变化的复杂性最近得到了解

决^{13,16,58}。可能影响 CVD 风险的四个关键方面包括心脏代谢健康变化、更年期症状、生殖期和绝经激素治疗。

心脏代谢健康变化

代谢综合征的患病率增加发生在绝经过渡期，伴随着亚临床动脉粥样硬化的增加^{16,58}。临床上，体重增加（由于衰老）和脂肪重新分布为腹部肥胖（由于绝经），同时内脏脂肪组织也增加⁵⁸。胰岛素抵抗增加、血脂水平恶化（低密度脂蛋白和甘油三酯增加）以及骨骼肌组成和代谢改变也可能导致与绝经过渡期相关的不良心脏代谢水平^{16,58}。

血管舒缩症状

在绝经过渡期的无数症状中，心血管风险与血管舒缩症状（vasomotor symptoms, VMS）、睡眠障碍和抑郁有关。来自全国女性研究（Study of Women Across the Nation, SWAN）的前瞻性纵向证据首次揭示了绝经过渡期 VMS 的不同模式⁵⁹。VMS 的早期发作，无论是持续还是绝经后下降，都与颈动脉内膜中层厚度增加相关⁵⁹。绝经前女性中不利的 CVD 风险与早发性 VMS 的相关性已得到证实⁶⁰。患有 VMS 的女性内皮功能较差，主动脉钙化增加，冠状动脉钙化（coronary artery calcification, CAC）增加，颈动脉 IMT 和颈动脉斑块较高，心脏迷走神经控制急性下降，在超重或肥胖以及早发性 VMS（年龄 40-53 岁）中更为普遍⁶¹。多个队列报告了 VMS 和 CVD 风险之间的关联，包括 SWAN、WISE、健康女性研究、MsHeart⁶¹ 和女性生殖健康和慢性病事件生命历程方法国际合作联盟⁶²。在评估的许多协变量中，早期发生的 VMS 是亚临床 CVD 的最强预测因素之一，强于 CVD 风险因素和性类固醇激素水平⁶¹。SWAN 研究人员还发现，在持续 20 年的频繁 VMS 中，女性发生临床 CVD 事件的风险增加了近 2 倍⁶³。VMS 可能正在成为一种新的女性特有的 CVD 风险因素⁶³。与 VMS 相关的疾病包括妊娠期高血压疾病和妊娠期糖尿病病史^{64,65}。尚不清楚 VMS 的治疗是否会降低 CVD 风险。

生殖期

生殖期从月经初潮到绝经，大约持续 40 年。对于绝经年龄 <40 岁、生殖期 <30 年的女性，心血管疾病风险增加¹¹。对包括 301,438 名女性在内的五个国家的 15 项观察性研究的汇总数据进行分析后，发现绝经年龄 <40 岁的女性心血管疾病风险增加⁶⁶。事件发生率

为 4.1/1000 人-年；风险比为 1.55（95% CI 1.38–1.73），与其他研究的估计值一致^{22,67,68}。生殖期缩短与缺血性心脏病²¹、充血性心力衰竭⁶⁹和糖尿病⁷⁰的风险增加有关。这些关联是否反映了导致过早衰老的共同起源（遗传、生活方式、环境风险），或者仅仅归因于过早雌激素缺乏，这是一个积极调查和辩论的主题⁷¹⁻⁷³。

绝经激素疗法

在 20 世纪 80 年代，大量观察性研究报道了雌激素治疗对心血管风险因素、心血管风险替代标志物和临床 CVD 结局的益处⁷⁴。绝经后雌激素和孕激素干预（Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention, PEPI）试验报告称，结合雌激素（conjugated equine estrogen, CEE）和醋酸甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate, MPA）或微粒化黄体酮（micronized progesterone, MP）对 CVD 风险因素的影响从中性到有益不等⁷⁵。随后的激素治疗随机对照试验招募了年龄在 50-79 岁的女性，以评估二级（如心脏和雌激素孕激素替代研究，HERS）⁷⁶和一级（如妇女健康倡议，WHI）对 CVD 的预防^{77,78}，结果令人失望。在 WHI，风险（心脏病发作、中风、静脉血栓形成和乳腺癌）超过了预期益处（但骨折和结肠癌减少）⁷⁸。当将 CEE 单独试验的结果与联合治疗（CEE 加 MPA）试验的结果进行比较时，揭示了心血管和乳腺癌事件的不同结果（联合治疗的事件更多；单独采用 CEE 更少）⁷⁸。进一步的分析显示，单独采用 CEE 的年轻女性死亡率受益^{79,80}。最近的一项总括性综述评估了 60 项系统综述、102 项随机对照试验的 Meta 分析和 38 项观察性研究的 Meta 分析，报告了单用雌激素治疗对 CVD 死亡率的益处，但 MHT 对中风和 CVD 发病率的不利影响⁸¹。

按年龄十年和绝经后年数对 WHI 结果进行分层分析，提供了更具临床相关性的风险和益处评估^{77,78}。鉴于年轻女性（年龄 50-59 岁）更有可能出现令人烦恼的 VMS，令人欣慰的是，其风险低于年龄≥60 岁的女性⁷⁸。大多数专家小组建议进行逐步评估，以评估考虑激素治疗缓解症状的女性的适当性和安全性^{57,82-85}。这包括禁忌证的审查、CVD 和乳腺癌的标准化风险评估以及子宫状态的确认。对于愿意考虑激素治疗的女性来说，无禁忌证以及 CVD 和乳腺癌的低基线风险允许全方位的激素治疗选择。对于中度 CVD 风险的患者，如果子宫保护需要，经皮雌二醇疗法和微粒化黄体酮是首选。

雌二醇透皮制剂对凝血因子、血压、甘油三酯、C 反应蛋白和性激素结合球蛋白的影响较小，并且在较低剂量下，更适合有 VTE 风险、高血压、高甘油三酯血症、肥胖、代

谢综合征、糖尿病和胆囊疾病史的女性⁵⁷。然而，对于那些有高 CVD 风险的人，应该考虑非激素疗法来缓解 VMS 症状。口服微粒化黄体酮似乎对血脂几乎没有副作用⁷⁵。几项观察性研究（ESTHER，E3N，百万女性研究）评估了血栓形成风险，发现 MPA 风险高于其他孕激素⁸⁶⁻⁸⁸。微粒化黄体酮和孕烷衍生物被认为对血栓形成是中性的⁸⁶。

绝经激素治疗心血管疾病的风险和益处

当开始激素治疗时，目前对 CVD 风险的想法是什么？如果<60 岁或绝经开始 10 年内，益处风险比有利于症状的治疗和骨丢失和骨折的减少。据报道，如果年龄>60 岁或绝经后超过 10 年，心脏病发作、中风、血栓形成和痴呆的绝对风险更大⁸⁵。关于激素治疗对 CVD 益处的目前想法是什么？这个问题继续引起争议。

再论时间假说

针对一级和二级冠心病预防试验的负面结果，纳入了平均比正常绝经年龄至少大 10 岁的受试者，最初由 Thomas Clarkson 针对其灵长类动物研究结果提出的时间假说已被重新审视⁸⁹。他的数据最初表明，如果在基线时脉管系统健康的年轻女性绝经前开始雌激素治疗，可以预防冠心病。在 WHI，一些发现与时间假说一致。年龄在 50-59 岁的女性接受单纯雌激素治疗 7.2 年，研究结束时 MI、CAC 显著降低，血运重建率降低⁷⁸。丹麦骨质疏松症预防研究（Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS）旨在评估激素治疗对围绝经期和绝经后早期女性骨健康的影响。DOPS 的一项开放性试验提出了许多方法学上的批评，该试验报告称，在接受激素治疗的女性中，预先指定的心血管安全性结果（心肌梗死或心力衰竭的死亡或住院的复合结果）在 10 年治疗结束时降低了⁹⁰。为了进一步证实时间假说，采用 CAC 和颈动脉内膜厚度替代 CVD 终点启动了两项随机安慰剂对照试验。Kronos 早期雌激素预防研究（Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEP）评估了两种雌激素制剂，一种是比 WHI 采用的剂量更低的结合马雌激素，另一种是剂量类似于 CEE 0.625 mg 的经皮雌二醇，两者都与口服微粒化黄体酮序贯应用。在研究结束时，激素治疗组与安慰剂组的动脉粥样硬化进展没有差异⁹¹。绝经后早期与晚期雌二醇治疗（Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol, ELITE）试验评估了绝经后<6 年和>10 年的女性口服雌二醇和阴道应用孕酮。经过 5 年的随访，在绝经后<6 年开始雌激

素治疗的女性中，颈动脉内膜中层厚度没有进展到相同的程度；治疗组之间的 CAC 相似⁹²。

试验结果的不一致可能反映了受试者年龄、基线健康状况、雌激素剂量、制剂、给药方式或暴露于孕激素的差异，也劝阻了一些关于雌激素治疗用于预防心脏病的建议^{3,57,85}，尽管其他一些研究认为早期使用雌激素治疗可以提供血管益处^{13,82}。为时间假说提供证据的试验的相似之处包括，对接近绝经时间（≤6 年）的年轻女性（<60 岁）口服雌激素制剂，剂量等于或大于 CEE 0.625 mg，很少或没有孕激素暴露，持续时间≥5 年⁷⁴。基于这些发现，一些团体（包括 IMS）提到了一级预防的可能性，尽管 HT 未被批准用于该适应证⁸²。

治疗持续时间

随着女性年龄的增长，关于继续激素治疗或如果 VMS 在停药后复发，重新开始激素治疗的问题出现了⁹³。不幸的是，对于在绝经时开始激素治疗以缓解 VMS 症状的女性，缺乏关于停止和重新开始或长期继续治疗的安全性的循证指导，这挑战了提出明确建议的能力。在对预期风险和益处进行年度讨论并对个体健康状况进行重新评估后，临床共识声明允许年龄≥65 岁的健康女性在无禁忌证的情况下继续进行 MHT^{57,82-85}。常识性措施包括减少剂量和考虑经皮与口服雌激素制剂⁹³。如果新的健康考虑改变了安全性，改用非激素疗法缓解症状可能是最谨慎的方法⁹³。

绝经早期或卵巢早衰的注意事项

尽管 WHI 18 年的随访显示，任何年龄组的死亡率都没有增加⁷⁵，但激素治疗对因双侧输卵管卵巢切除（bilateral salpingo-oophorectomy, BSO）导致早绝经女性的死亡率有益处。在 50-59 岁，单独用 CEE-（子宫切除术后）和 50-59 岁 BSO 比，死亡率降低了 32%；与 BSO 年龄<45 岁的患者比，其死亡率降低了 40%⁸⁰。对早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency, POI）或早绝经的女性，普遍的建议包括-在没有禁忌证或心血管疾病或乳腺癌风险升高的情况下-在诊断后立即开始激素治疗，并持续到预期的自然绝经年龄，此时可以重新评估继续治疗的合理性^{57,83,85,94-99}。

大多数研究发现 POI 与中年心血管疾病风险相关^{22,68,100,101}。在加拿大关于衰老的纵向研究中，POI 女性的 10 年 Framingham 风险评分高于预期年龄自然绝经的女性，与手术

绝经的女性相当¹⁰²。大多数人，但不是全部，支持 POI 女性心血管疾病风险升高的发现¹⁰³。一项孟德尔随机化研究发现，首次分娩年龄、活产数量和初潮年龄越早，CVD（房颤、冠状动脉疾病、心力衰竭和中风）的风险越高，但与绝经年龄无关¹⁰⁴。这些报告具有挑衅性，强调需要更多的研究来确定 CVD 风险并确认实践建议。

心血管疾病的一级预防

在过去的 5 年中，女性心血管疾病一级预防的最新建议强调了性别特异性风险因素的筛查^{11,105,106}。采用生命过程的观点，关注 IMS 白皮书中概述的女性生殖里程碑，将对临床医生有益。在未来，性别特异性风险将有望被纳入标准化的 CVD 风险评估计算。密切监测和早期改变公认的心脏代谢因素是关键策略，至少可以部分减轻这些生殖因素增加的心血管风险。

从生活方式（锻炼、饮食、体重控制和戒烟）的角度来看，预防建议是普遍的。除了这些措施之外，以解决所有民族/族裔问题为使命的 WHF 也建议避免饮酒和压力。从评估和管理血压、血糖和血液胆固醇的角度来看，WHF 的建议与美国和其他发达国家的建议相同。

一个公认的策略包括鼓励五种健康行为（吃得更好、更积极、戒烟、获得健康睡眠和控制体重）以及控制三种风险因素的建议：血脂、血糖和血压¹⁰⁷。“理想心血管健康”的概念包括实现所有这些目标¹⁰⁷。然而，在美国，理想心血管健康的患病率<1%。理想水平指标≥5 的人数随着年龄的增长而下降：对于青少年，青春期为 45%；在 20-39 岁时，生育高峰期仅为 32%，在 40-59 岁时，绝经过渡期仅为 11%，到≥60 岁时，当出现 CVD 表现时，仅 4%达到该目标¹⁰⁷。努力实现理想心血管健康的益处已得到充分确立。除了显著降低 CVD 事件和死亡率的风险外，证据支持癌症、痴呆、终末期肾病和慢性阻塞性肺病的风险也有所降低，人民可以预料到更好的认知功能和生活质量，更长的健康寿命，更低的医疗保健费用¹⁰⁷。

从全球角度来看，实现所有人的心血管疾病预防仍然面临着严峻的挑战。必须解决导致医疗保健、健康促进资源和心血管健康不平等的心理、种族、民族、社会经济、地理和环境条件³。《柳叶刀》委员会概述了在确定和实施预防策略时，在选定的全球地理区域需要考虑的具体条件³。临床医生对本国心血管风险因素和预防治疗的种族和民族差异的认识是有效护理的重要一步¹⁰⁸。

《柳叶刀》委员会的最终底线推荐包括：

- (1) 通过适当的临床试验和健康监测系统缩小知识差距；
- (2) 通过教育提高女性对心血管疾病的认识；
- (3) 通过筛查、检测和早期干预，针对公认的、性别特异性的和认识不足的风险因素；
- (4) 加强保健系统，让保健专业人员参与进来。

要点

- 越来越多的生殖里程碑与女性心血管疾病风险增加。
- 制定与心血管疾病风险增加相关的生殖里程碑核对表，将有助于从业者了解患者的相关病史，加强对传统心血管疾病风险的监测，并建议适当的预防措施。
- 采用按性别划分的里程碑作为正式风险评估计算包括的心血管疾病风险，将提高普遍认识并确认其重要性。
- 在最初确定生殖里程碑时及早制定预防措施，有望改善心血管疾病结局。
- 在每次临床就诊时加强预防措施将提高女性对心血管疾病的认识并鼓励预防工作。

潜在的利益冲突

作者代表 Mithra 制药公司在 ICON 临床研究数据和安全监测委员会任职。

作者独自对论文的内容和写作负责。

资金来源：无

参考文献

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.

11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.

20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.
30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.

31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion](#). Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlundla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.

40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.

47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The

- WECARE Study. *JACC CardioOncol.* 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
 56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
 57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
 58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
 59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause.* 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
 60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
 61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.

62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.

72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol.* 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine.* 2021;18(8): e1003731.

82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause—Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. 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. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.

93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.

104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

表 1 导致女性心血管疾病风险的生殖因素

月经周期

月经周期/不规律

初潮早

多囊卵巢综合征

功能性下丘脑性闭经

激素避孕

不孕症/生育治疗

不良妊娠结局

子痫

妊娠期高血压

妊娠期糖尿病

流产

死胎

胎盘早剥

早产

低出生体重

小于胎龄儿

胎次 (<1 或 ≥5)

乳腺癌

化疗药物

放射疗法

内分泌疗法

绝经

代谢综合征

血管舒缩症状

生殖期缩短

早绝经和早发性卵巢功能不全

绝经激素疗法

表二 女性生殖里程碑和心血管疾病风险

风险增加	复合心血管结局	缺血性心脏病	中风	心力衰竭
三倍	-	-	-	复发性先兆子痫
2 倍	先兆子痫，死 产，早产	先兆子痫，复发 性先兆子痫，早 产，妊娠期糖尿 病	COCs，先兆子 痫，复发性先兆 子痫	
1.5-1.9 倍	妊娠期高血压， 胎 盘 早 剥 ， POI，妊娠期糖 尿病	COCs，早期绝 经 复发性流产	COCs，复发性 先兆子痫，早 产，妊娠期糖尿 病	
<1.5 倍	初潮早，多囊卵 巢综合征，绝经 早期	流产，多囊卵巢 综合征，早产， 更年期症状	多囊卵巢综合征	
减少的	长时间母乳喂养			

COCs，复方口服避孕药；POI，早发性卵巢功能不全；PCOS，多囊卵巢综合征

数据取自 Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, 表 1, 总结调查结果和正文²²