

女性一生中的生殖重大事件與心血管疾病風險

C. A. Stuenkel

加州大學聖地牙哥分校醫學院醫學系，內分泌與代謝科。

學校地址：拉荷亞，加州，美國

關鍵字：血管疾病風險；生殖壽命；不良妊娠結果；停經； 雌激素

聯絡

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

摘要

心血管疾病是已開發和開發中世界婦女的主要死因。除了傳統的心血管風險因素外，還有一些生殖重大事件已被認定是風險。這份由國際更年期醫學會配合 2023 年世界更年期日發布的白皮書，目標是突顯在女性生殖年齡中的各種重要事件和變化都潛伏著心血管的風險，並審查降低該風險的建議。討論的主要議題涉及月經週期、不良懷孕結果、乳癌治療和停經。所有這些議題都在觀察性研究中顯示，這些變化與心血管疾病的風險增加相關。在目前的臨床照護中，一直鼓勵認知這些生殖節點，以便患者可以被告知並驅使在他們的生活早期就開始進行心血管疾病的初級預防，而不是事後在晚年進行回顧性的預防。由專家團隊定制的專業照顧旨在提高風險辨識、篩檢和早期心血管疾病偵測的成功率，並在最佳情況下進行對心血管疾病做初級或次級預防。促進婦女的心血管健康對她們自己、家庭和後代都具有深遠的影響。是時候將婦女的心血管健康置於優先位置了。

前言

儘管在診斷和治療方面取得了進展，心血管疾病（CVD）仍然是已開發和開發中世界婦女的頭號死因。根據世界心臟聯盟（WHA）的數據，CVD，心臟病和中風兩者合併，在全球最常見的非傳染性疾病，每年導致近 2050 萬人死亡，其中超過四分之三發生在低收入和中等收入國家¹。全世界每年死亡的女性有 35% 是死於心血管疾病，這一比率超過乳癌所造成死亡人數比率的 13 倍，甚至超過所有癌症的造成死亡的總合²。

2021 年，柳葉刀(Lancet)婦女與心血管疾病委員會制定了在 2030 年前減少全球婦女心血管疾病這個重擔的任務³。這個國際團隊強調了“心血管疾病仍然有研究不足，認知不足，診斷不足，治療不足”的問題³。他們的目標之一是喚起全球對心血管疾病在生理性別和社會性別差異的注意³。在接下來的一年裡，美國心臟協會（AHA）呼籲採取行動來提高女性對心血管疾病的認識意識⁴。這

兩個團體主要關心的是在過去四十年來，心血管疾病的死亡率，包括冠心病（CHD）和中風的良性下降趨勢，有減緩的現象^{3,4}。

提升認知意識的必要性

風險認知乃是否會遵循預防心血管疾病建議的主要因素^{5,6}，但這一風險認知因素在婦女中已經下降。與十年前相比，2019 年的婦女知道心臟病是導致死亡主因之一的人少了 74%⁷，而將乳癌與心臟病相比，認為乳癌是主要死因的則增加了一倍（從 7.9% 增加到 16.5%）⁷。

婦女的心血管疾病風險因素可以分為三類：廣泛認知的風險因素、被低估的風險因素、與特定性別相關的風險因素³。廣泛認知的風險因素最為人所熟悉，也是醫學治療和生活型態調整的主要目標。廣泛認知的風險因素包括在醫療方面如 - 高血壓、血脂異常和糖尿病 - 以及與生活型態相關的問題如 - 肥胖、不健康的飲食、久坐的生活方式，以及吸煙或使用煙草。高血壓是全球心血管疾病的主要風險因素，也是女性最常、最被忽視的健康負擔³。當女性罹患高血壓、血脂異常和糖尿病時，發生急性心肌梗塞（AMI）的風險比男性高³。肥胖是造成高血壓的最重要但可調整的風險因素，肥胖與女性的死亡率密不可分。被低估的風險因素包括心理社會風險因素（憂鬱和焦慮）；虐待和親密伴侶施暴（引發慢性壓力）；社經地位與文化狀態、種族和貧窮；健康狀況不佳；以及環境風險因素（空氣污染）。特定性別相關的風險因素近年來特別受到關注。它們包括早發性停經、妊娠糖尿病、妊娠高血壓疾病、早產、多囊性卵巢綜合症以及全身性炎症和自體免疫性疾病³。

急性冠狀動脈症候群的表現在男性和女性之間可能有所不同，儘管大多數人都會出現典型的胸痛或胸部不適⁸。女性的表現症狀可能包括非典型的胸痛、呼吸困難、虛弱、疲勞和消化不良⁸。根據最近的一項調查，較少的女性認知到這些典型的症狀如胸痛、麻木、下巴疼痛或胸部緊迫感是心肌缺血和心臟病發作的常見徵兆⁷。拒絕承認症狀和延遲尋求及接受治療造成了持續性的差異⁴。

這種照護差異（相對於男性）始於 1990 年代並持續至今。在急性冠狀動脈症候群症狀（ACS）的患者中，65 歲以下的女性比較不可能在 90 分鐘內達到緊急介入性心導管治療的目標⁴。與男性有相同臨床病史的女性也比較少會被轉介進行心導管術⁴。在有阻塞性冠狀動脈的心肌梗塞患者中，女性的死亡率較高，尤其是在較年輕的族群⁴。最後，在進行血管再通術後，女性的住院死亡率也較高⁴。在出現缺血性中風的患者中，女性也比較少由緊急服務送到醫院，較少在 25 分鐘內接受影像檢查和在 2 小時內就接受組織纖維蛋白溶酶原激酶的治療⁴。

儘管有這些需要的證明，近 20% 的醫學實習生說，他們在性別醫學概念方面沒有或幾乎沒有接受培訓。臨床教育必須強調特定或主要發生在女性的風險因素。醫學專家之間的跨學科合作是必要的。研究、社區參與以及倡導公共政策和立法干預都是必須的。宣傳活動必須突顯預防和終身心血管健康優化的廣泛好處⁴。這些都是得到全球共同體認，志向遠大且具有挑戰性的事業³。

女性的性別特定風險因素

在考慮女性壽命時，心臟病發作和中風的發生通常發生在 70 歲以上。然而，在此之前的數十年可以被視為是對獨特風險因素進行辨識和干預的“機會之窗”⁹。在過去的 5 年中，對心血管疾病在性別差異的關注不斷增加，可辨識和評估女性心血管疾病風險的性別特定因素也不斷成長（表 1）¹⁰⁻¹⁷。心臟代謝性疾病和性別特定風險之間的基因連結已經確立¹⁸。將女性特定風險因子導入跨越一生的量化風險評估是必要的⁴。除了傳統的風險因素外，世界心臟聯盟（WHF）也將懷孕期間高血壓或糖尿病和更年期當成是心血管疾病的風險因素²。美國心臟協會（AHA）和美國心臟病學會（ACC）也正式確認曾罹患孕子癟前症和早發性停經（年齡小於 40 歲）會進一步增加風險¹⁹，但性別特定風險則尚未納入任何正式風險評估的計算器中。

這份由國際更年期醫學會（IMS）於 2023 年世界更年期日發布的白皮書，旨

在突顯女性的生殖重大事件都潛在對心血管疾病的風險，並審查降低該風險的建議。儘管傳統上國際更年期醫學會的白皮書都側重于停經前後和停經後的相關問題，惟本白皮書的出現是由于令人相信且不斷出現的證據顯示，女性中年及中年以後的心血管健康反映了她們一生中種種生殖事件。本白皮書討論了許多與月經周期、不良懷孕結果、乳癌治療和停經等相關重要議題。

月經周期性

在 2006 年，美國婦產科學會（ACOG）發布了一份委員會意見，題為“女孩和青少女的月經：將月經周期視為重要健康指標²⁰”。其要旨是，一旦女孩開始有月經，醫生應該在每次看診中詢問病人最近一次月經的第一天和經血型式。藉著將月經周期的評估納入“重要健康指標”的範圍，再次強調了月經對整體健康的重要性。識別在青春期的異常月經模式可能有助於早期識別潛在的成年健康問題。與心臟血管風險相關的月經周期特徵包括早發性初經、初經延遲或不規則的初經，多囊性卵巢症候群和功能性下視丘無月經。此外，使用荷爾蒙的避孕風險也同時需被考量¹¹。

早發性初經

幾乎所有關於心血管疾病風險和性別特定風險因素的討論都包括早發或過早的初經來潮，有些人將其定義為小於 12 歲，也有人將其定義為小於或等於 10 歲^{10-15,17}。在護士的健康研究中，早發性初經（小於或等於 10 歲）的多變數調整心血管風險為 1.22 (1.09–1.36)²¹。在一項包括 33 個研究的綜述中，綜合心血管疾病的危險比 (HR) 為 1.15 (95% 信賴區間 (CI) 1.02–1.28)²² (表 2)。早發性初經與代謝綜合症的發生及體重指數 (BMI) 的增加、內臟脂肪增加相關

月經週期不規則

生育年齡的月經週期不規則已經在護士的健康研究中被證實與早逝（小於 70 歲）相關²³。在超過 24 年的追蹤中，79,505 名未曾罹患心血管疾病、癌症或糖尿病的停經前婦女提供了月經週期的時間和規律性。結果包括全因和特定原因的早逝（小於 70 歲）。那些月經週期一直不規則或缺失的人因心血管疾病、癌症的早逝風險增加。在 14-17 歲中仍有月經不規則或無月經的人，在多變量模型中早逝的風險增加（相對危險度（RR）1.22； $p = 0.006$ ）；在 18-22 歲仍有月經不規則的人，風險進一步增加（RR 1.39； $p = 0.004$ ）；而在 29-46 歲還有月經不規則的人，早逝的風險最高（RR 1.50； $p = 0.001$ ）²³。在調整了身體質量指數、身體活動、生活型態因素，並排除了具有多毛症和明顯多囊性卵巢症候群（PCOS）徵兆的女性後，早逝的風險仍然明顯增加²³。

多囊性卵巢症候群

患有多囊性卵巢症候群的女性在心血管方面的潛在風險表現是常出現的代謝綜合症及其組成因子（雄性素過高、肥胖、胰島素耐受性、血脂異常和高血壓）所帶來的沒有和有臨床症狀的心血管疾病²⁴。在一項世代研究的統合分析中，缺血性心臟病的勝算比為 2.77（95% 信賴區間（CI）2.12–3.61）²⁵。然而，在 2021 年一個國家心臟，肺部和血液研究所（NHLBI）的研討會發現，多囊性卵巢症候群與心血管疾病之間的獨立聯繫的證據尚不確定²⁶。相反的，2023 年的多囊性卵巢症候群的管理國際指南中建議，在心血管疾病的風險評估工具中應將多囊性卵巢症候群納入其中，患有多囊性卵巢症候群的女性應被視為罹患心血管疾病的風險增加、因心血管疾病死亡的潛在風險增加，並應評估其心血管疾病風險、優先考慮預防策略²⁷。

功能性下視丘無月經

功能性下視丘無月經(FHA) 是否是代表一系列的臨床疾病，包括極端的熱量

匱乏（神經性厭食症）、過度的能量消耗（運動三聯症）或壓力引發的無月經，並進而增加心血管疾病目前尚不確定^{28,29}。靈長類動物模型顯示壓力誘發的無月經會引起冠狀血管異常的血流運動和早發性動脈粥樣硬化³⁰。在女性缺血症狀評估（WISE）中也發現功能性下視丘無月經(FHA) 的女性會有血管內皮功能障礙³¹。需要更多的研究來確認長期心血管疾病風險。

使用荷爾蒙的避孕

早期口服避孕藥會增加心血管疾病的短期風險（血栓形成，中風和缺血性心臟病）是由於使用比目前處方（< 35 µg，通常< 20 µg）更高劑量的乙炔雌二醇¹⁵。根據來自英國生物資料庫的最新分析，中風風險的增加（HR 2.49；95%CI 1.44–4.30）主要出現在使用的第一年³²。建議吸煙且年齡超過 35 歲的女性，或者有未受控制的高血壓或有血栓傾向的女性應避免使用口服避孕藥¹⁵。患有偏頭痛的女性在使用口服避孕藥時，中風風險會增加；患有血脂異常的女性心肌梗塞和中風的風險也會增加²²。懷孕時曾罹患高血壓的女性，再使用複合式口服避孕藥時心肌梗塞和靜脈血栓栓塞風險高於沒有該病史的複合式口服避孕藥使用者³³。對於已經患有心血管疾病或具有高基線心血管疾病風險的女性，長效可逆性避孕方法和使用單一黃體素避孕藥是更好的選擇¹⁴。黃體素可能對血管健康有單獨的影響³⁴。與含有去氧孕烯（desogestrel）或孕二烯酮（gestodene）的口服避孕藥相比，含有諾孕酮（norgestrel）或左炔諾孕酮（levonorgestrel）的口服避孕藥的血栓形成風險似乎較低；使用含酮炔雌醇（drospirenone）的口服避孕藥可能風險高些³⁵。至於口服避孕藥是否具有長期心血管疾病風險或可能的好處則需進一步的研究³⁶。

不孕

在第二期的護士健康試驗中（n = 103,729）的一個世代研究報告裏，有 27.6% 的參與者通報了不孕³⁷。那些有不孕病史的人罹患冠心病的風險較高（HR

1.13；95%CI 1.01–1.26），尤其是在很年輕就罹患不孕（≤ 25 歲）的情況下（HR 1.26；95%CI 1.09–1.46）。不孕的原因主要是排卵障礙（HR 1.28；95%CI 1.05–1.55）或子宮內膜異位（HR 1.42；95%CI 1.09–1.85）。至於婦女是否患有多囊性卵巢症候群或卵巢儲備受損並未指明，也未指明是否有接受排卵誘導藥物或有發炎現象的存在。在婦女健康關懷研究（WHI）的一個前瞻性追蹤中，有不孕症病史的人心臟衰竭風險增加，尤其是具正常收縮分率的心臟衰竭（HR 1.27； $p = 0.002$ ）³⁸。這與傳統心血管風險因素無關。值得注意的是，透過人工生殖技術懷孕，被認為會增加生產前後心血管疾病的併發症（子癲前症、心衰竭、心律不整、中風、肺水腫和靜脈栓塞）³⁹。

不良懷孕結果

2018 年，美國婦產科學會（ACOG）和美國心臟協會(AHA)進行了識別和降低婦女心血管疾病風險的合作計畫⁴⁰。不良懷孕結果（APOs）比如子癲前症、妊娠糖尿病、胎兒小於妊娠年齡、低出生體重、生長遲緩和早產在有孕前風險因素的女性，比如高血壓、葡萄糖耐受不良、高血脂和肥胖中更常見。所有的不良懷孕結果都預示著未來可能發生的心血管疾病⁴¹。

一項傘型回顧分析了年輕女性的生殖因素和後續心血管疾病的相關性。該回顧包括 24 個統合分析和八個系統回顧，患者平均追蹤時間為 8-10 年，評估了與生育相關的因素以及不良懷孕結果與未來心血管疾病之間的關聯（綜合心血管結果、缺血性心臟病、周邊動脈疾病、中風和心臟衰竭）²²。有反覆發作的子癲前症的婦女風險最高，其充血性心衰風險增加 3 倍。有子癲前症者，其綜合心血管結果，包括缺血性心臟病和中風，風險增加 2 倍。有妊娠性高血壓、胎盤早期剝離和反覆性流產者，其風險增加 1.5-1.9 倍。有初經過早、早產和多囊卵巢綜合症者，其增加的風險小於 1.5 倍。

在另一項分析中，首次懷孕的高血壓疾病與心血管疾病（冠心病或中風）風險

明顯增加有關 (HR 1.6)⁴²。當區分為子癲前症和妊娠性高血壓時，子癲前症增加冠心病風險 2.2 倍，而妊娠性高血壓增加中風風險 1.6 倍⁴²。聯結懷孕高血壓疾病與心血管疾病之間的潛在生理機制包括血管內皮功能障礙和發炎¹⁴。一項遺傳性隨機化分析發現，任何懷孕高血壓疾病都與冠心病和缺血性中風有關⁴³。為了更進一步了解懷孕對風險程度到底有多大，最近的聚焦是在世代生命週期，關注在母親懷孕時的經驗對胎兒的影響⁴⁴。一項來自丹麥的國家衛生登錄回顧發現，懷孕時罹患高血壓疾病的母親所生的小孩，日後罹患糖尿病的風險較高⁴⁵。有不良懷孕結果的病史構成了一個特殊的挑戰。體會到心臟科醫師和婦產科醫師之間的合作來促使早期發現並降低心血管疾病的必要性⁴⁰，一個強調孕前諮詢、孕期監測、規劃周全的生產以及延長產後追蹤的多學科護理照顧已被提出^{44,46-49}。美國，這個在已開發國家中孕婦死亡率名列前茅之一的國家，一些學術中心已經設立了心臟科-產科單位，以促使這些目標的實現⁴⁶，這是《柳葉刀委員會》所支持的措施³。

乳癌

乳癌和心血管疾病共享風險因素：年齡、飲食、家族病史、酒精攝入、荷爾蒙替代療法、肥胖/超重、身體活動和煙草使用⁵⁰。雖然乳腺癌本身不算是生殖的重要節點，但乳癌治療通常會干擾生殖功能並損害卵巢荷爾蒙產生。心臟-腫瘤學的出現就是在臨床上體認的癌症本身和癌症治療的對心血管的影響。一個結合了監測、流行病學和最終結果的癌症登錄，其中包括確定接受治療的局部乳癌患者和在初次診斷後 5 年仍然活著的婦女，其因非因乳癌導致死亡的累積發生率幾乎是因乳癌導致死亡的累積發生率的七倍多。其中心血管疾病是最常見的原因，大約占 30%⁵¹。

從癌症治療的角度來看- 化療、放射療法和內分泌療法- 每種治療對心血管疾病風險的影響都不同。化療會誘發卵巢功能衰竭，而諸如蔥環類藥物和曲妥珠單抗等藥物則直接導致心血管損傷，增加了鬱血性心臟衰竭的風險⁵⁰。胸部放

射治療（RT）增加了缺血性心臟病、瓣膜和心包損傷以及心肌病的風險^{11,50,52,53}。在對罹患乳癌的年輕婦女（<55 歲）進行的婦女環境癌症和輻射流行病學（WECARE）研究中，接受左側放射治療比接受右側放射治療，其心血管疾病風險增加了 2.5 倍⁵⁴。在另一項研究中，心臟衰竭和心房顫動/撲動在照射後的十年內很常見⁵⁵。

在一項來自英國的 5 年研究中，比較了開始使用內分泌療法（芳香酶抑制劑（AIs）與 泰莫西芬）後的心血管事件發生率。心肌梗塞或中風的發生率在兩種治療之間相似，而與泰莫西芬相比，芳香酶抑制劑在心臟衰竭的發生率增加了 86%，心血管死亡率增加了 50%。一項獨立分析則發現使用選擇性雌激素受體調節劑療法會增加以血栓事件為主的心血管風險，而使用芳香酶抑制劑則伴隨著代謝綜合症、高血壓和血脂異常的高發生率和心血管事件的增加⁵⁶。總之，對於正在接受乳癌治療的婦女來說，篩檢和找出心血管疾病的風險因素以及促進健康的生活方式行為是優先事項。對於曾經有接受過乳癌治療病史的婦女，這些措施應繼續保持。《柳葉刀委員會》建議，根據特定治療、症狀發展和臨床表現，轉介到心血管科進行心功能評估是合宜的^{3,50,53}。

停經

不同上述所論的生殖重大事件可能只發生在部分婦女，停經對於擁有卵巢、且壽命足夠長的所有婦女來說是一種必然的事件。停經前後的過渡期可以被視為通向生命下半部的入口，也是提供重新評估生活方式、認識持續和潛在的健康問題，並鼓勵積極應對未來健康，特別是心血管健康的機會⁵⁷。最近，對停經前後這段過渡期，心血管代謝變化的複雜性不斷地被提起^{13,16,58}。可能影響心血管疾病風險的四個關鍵方面包括心血管代謝健康變化、停經的症狀、生殖年限和停經後荷爾蒙治療。

心臟代謝健康變化

在停經前後這段過渡期，代謝症候群的罹病率增加且伴隨著無症狀的動脈粥狀硬化^{16,58}。臨床上，體重增加（由於衰老）和脂肪分布重新分配為腹部肥胖（由於停經）容易發生，同時內臟脂肪組織也增加⁵⁸。胰島素賴受性的增加、脂肪組合惡化（低密度脂蛋白和三酸甘油脂增加），以及骨骼肌組成和代謝的改變，也可能與停經前後這段過渡時期不良的心臟代謝組合相關^{16,58}。

血管舒縮症狀

在停經前後這段過渡時期的眾多症狀中，心血管風險與血管舒縮症狀(VMS)、睡眠障礙和沮喪有關。來自“全國婦女研究”(SWAN)的前瞻性縱向分析結果首次證實了在停經前後這段過渡時期存在有不同形態的血管舒縮症狀(VMS)⁵⁹。早期的血管舒縮症狀(VMS)，無論在停經後是否持續或減輕，都與頸動脈內膜-中層厚度的增加有關⁵⁹。在停經前就有早發血管舒縮症狀(VMS)與負面的心血管疾病風險相關⁶⁰。有證據顯示，患有血管舒縮症狀(VMS)的女性其血管內皮功能較差，主動脈鈣化增加，冠狀動脈鈣化增加(CAC)，頸動脈內膜-中層厚度(IMT)較厚和頸動脈斑塊較多，心臟迷走神經控制急速下降，超重或肥胖更為普遍，早發性血管舒縮症狀(VMS)(年齡40–53歲)更為普遍⁶¹。血管舒縮症狀與心血管疾病風險的關聯已發表在於多篇世代研究中，包括SWAN、WISE、健康女性研究、MsHeart⁶¹以及國際合作，以生命過程為方法，研究婦女的生殖健康和慢性疾病事件聯盟⁶²。早發性血管舒縮症狀是評估的無症狀心血管疾病最強預測因子之一，比心血管疾病風險因子和固醇類性荷爾蒙濃度更強⁶¹。SWAN的研究人員還識別出，經常出現血管舒縮症狀的女性罹患臨床心血管疾病的風險幾乎增加了兩倍，且會持續二十年⁶³。血管舒縮症狀可能正在成為一種新的、女性特定的心血管疾病風險因子⁶³。與血管舒縮症狀相關的因素包括懷孕時曾罹患高血壓和妊娠期糖尿病^{64,65}。目前尚不清楚治療血管舒縮症狀是否會降低心血管疾病風險。

生育年限

生育年限從初經到停經，大約 40 年。對於在 40 歲以下就停經，生育年限少於 30 年的女性，心血管疾病風險增加¹¹。來自五個國家的 15 項觀察性研究，包括 301,438 名女性的匯總數據分析顯示，在 40 歲以下就停經的女性，心血管疾病風險增加⁶⁶。事件發生率為每年每 1000 人中有 4.1 人；風險比 1.55 (95% 信賴區間 1.38–1.73)，與其他研究的估計結果一致^{22,67,68}。縮短的生育年限與缺血性心臟病²¹、鬱血性心衰竭⁶⁹ 和糖尿病⁷⁰ 的風險增加相關聯。這些關聯是否反映了共同的起因（遺傳、生活方式、環境風險）導致早衰，還是僅僅是由於早發性雌激素缺乏引起，是一個正在積極研究和辯論的話題^{71–73}

更年期激素療法

在 1980 年代，許多觀察性研究報告了雌激素療法對心血管風險因素、心血管風險的替代標誌和臨床心血管疾病結果的益處⁷⁴。在停經後雌激素和黃體素干預 (PEPI) 試驗中指出，妊馬雌酮 (CEE) 和醋酸甲羥孕酮 (MPA) 或微粒孕酮 (MP) 對心血管疾病風險因素的影響從持平到有益⁷⁵。隨後的隨機對照試驗招募了 50–79 歲的女性，評估了對心血管疾病的二級預防（例如心臟和雌激素黃體製劑替代療法試驗，HERS）⁷⁶ 和初級預防（例如婦女健康關懷研究，WHI）^{77,78}，但結果令人失望。在婦女健康關懷研究(WHI)中，風險（心臟病發作、中風、靜脈血栓和乳腺癌）超過了預防益處（骨折和結腸癌減少）⁷⁸。當單獨給予妊馬雌酮和合併給予妊馬雌酮和醋酸甲羥孕酮的試驗結果進行比較時，發現對心血管和乳癌有不同的結果（聯合療法案例變多；單獨給予妊馬雌酮案例變少）⁷⁸。進一步的分析顯示，較年輕的女性單獨服用妊馬雌酮可以降低死亡風險^{79,80}。最近的傘型文獻回顧評估了 60 個系統回顧、102 個隨機對照試驗的綜合分析和 38 個觀察性研究的綜合分析，提出了單獨使用雌激素治療對降低心血管疾病的死亡有益，但對中風和心血管疾病發生率有不良影響⁸¹。根據每隔十年和停經後的時間對婦女健康關懷研究分析進行分層分析提供了更

具臨床意義的風險和益處評估^{77,78}。鑑於年輕女性（50-59 歲）更有可能出現令人困擾的潮熱症狀，我們確信其風險是低於 60 歲以上的女性）⁷⁸。對考慮使用荷爾蒙療法緩解症狀的女性大多數專家團體建議進行逐步評估，以評估適當性和安全性^{57,82-85}。這包括審查禁忌症、對心血管疾病和乳癌的標準化風險評估，以及子宮狀態的確認。對於願意考慮荷爾蒙療法的女性，在沒有禁忌使用和低風險心血管疾病和乳癌的婦女，可以選擇完整的荷爾蒙療法。對於那些有中度心血管疾病風險的人，如果需要子宮保護，使用經皮吸收雌激素治療和微粒孕酮是首選。經皮吸收雌激素製劑對凝血因子、血壓、三酸甘油酯、C-反應蛋白和性荷爾蒙結合球蛋白的影響較小，且在較低劑量下，對於存在靜脈栓塞風險、高血壓、高三酸甘油酯、肥胖、代謝綜合症、糖尿病和膽囊疾病病史的女性更為適用⁵⁷。然而，對於那些存在高心血管疾病風險的人，應考慮非荷爾蒙選擇來緩解潮熱症狀。口服微粒孕酮似乎對脂質沒有或僅有很少的不良影響⁷⁵。一些觀察性研究（ESTHER、E3N、Million Women Study）評估了血栓風險，發現醋酸甲羥孕酮（MPA）比其他黃體製劑風險更高⁸⁶⁻⁸⁸。微粒孕酮和孕烷衍生物被認為在血栓方面的影響是持平的⁸⁶。

更年期荷爾蒙療法的心血管疾病風險和益處

對何時開始使用荷爾蒙療法對心血管疾病（CVD）風險的當前看法是什麼？如果年齡小於 60 歲或距離停經不到 10 年就使用，則對治療症狀和減少骨質流失和降低骨折的風險利益比是有益的。如果年齡大於 60 歲或距停經超過 10 年才使用，則對心臟病發作、中風、血栓和癡呆有絕對的風險⁸⁵。有關荷爾蒙療法對心血管疾病（CVD）益處的當前看法如何？這個問題仍然存在爭議。

重新審視擇時假說

為回應由於參與研究者平均年齡至少比正常停經年齡大十年的所帶來對冠心病初級和二級預防的負面結果，最初由托馬斯·克拉克森提出，根據他在靈長類動

物研究中的發現的擇時假說，已被重新審視⁸⁹。他的數據最初顯示，如果剛停經的年輕女性且擁有健康的血管，此時開始使用雌激素治療，是可以預防冠心病。在婦女健康關懷研究(WHI)中，一些發現與擇時假說一致。比如接受雌激素治療 7.2 年的 50-59 歲女性在研究結束時中顯示心肌梗塞、冠狀動脈鈣化明顯減少，需要再接受血管重建治療的比率降低⁷⁸。丹麥骨質疏鬆預防研究(DOPS)旨在評估荷爾蒙治療對停經前後和剛停經婦女的骨骼健康的效果。DOPS 是一個在多個方法學上被批評的開放性試驗，該試驗報告，在經過 10 年的研究後，接受荷爾蒙治療的女性因心肌梗塞或心衰竭住院或住院是減少的⁹⁰。為了進一步確認擇時假說，也進行了兩個隨機安慰劑對照試驗，使用了心血管疾病的替代結果，即冠狀動脈鈣化和頸動脈內膜厚度做為評估結果。在 Kronos 早期雌激素預防研究 (KEEPS) 中評估了兩種雌激素制劑，一種口服制劑的劑量低於 WHI 中使用的妊馬雌酮 (CEE)，另一種經皮吸收制劑使用的劑量與 WHI 中使用的妊馬雌酮 (CEE) 劑量相同 0.625 毫克，兩種都與口服微粒黃體素一起週期使用。在研究結束時，動脈粥樣硬化的程度在荷爾蒙治療組與安慰劑組之間無顯著差異⁹¹。在早期停經和晚期停經女性 (ELITE) 試驗中，評估了在停經<6 年和>10 年接受口服雌激素和陰道黃體素的婦女。經過 5 年的追蹤，頸動脈內膜厚度在停經<6 年這一組增厚程度較低；在冠狀動脈鈣化方面則兩組是相似的。⁹²

試驗結果的不一致可能反映了受試者的年齡、基本健康狀況、雌激素劑量、製劑類型、給藥方式或黃體素的差異，這些差異使一些人不建議使用雌激素來預防冠心病^{3,57,85}，而其他人則認為早期使用雌激素治療可能提供血管益處^{13,82}。支持擇時假說的試驗的相似之處包括使用等於或大於 0.625 mg 的口服妊馬雌酮，幾乎沒有使用黃體製劑，持續時間≥5 年，對於年紀較輕 (<60 歲)，離停經較近 (≤6 年) 的時間⁷⁴。基於這些發現，包括國際更年期醫學會 IMS 在內的一些團體提到了盡管荷爾蒙治療未獲批准用於這個適應症，但仍存在初級預防的可能性⁸²。

治療的持續時間

問題隨著女性年齡增長是否應繼續荷爾蒙治療或者在停藥後血管舒縮症狀（VMS）又復發時是否再重新開始荷爾蒙治療而來⁹³。不幸的是，基於有證據的指南不足，關於停止後再重新開始荷爾蒙治療，或者是在停經時為了緩解VMS症狀，就開始荷爾蒙治療的女性，再延長其治療時間的安全性，無法提出確定的建議。根據臨床共識聲明，年齡≥65歲的健康女性，在無禁忌症的情況，且每年討論可預期的風險和益處，並重新評估個人健康狀況下是可以繼續接受停經後荷爾蒙治療的^{57,82-85}。符合常識的措施包括減少劑量並考慮使用經皮吸收而不是口服雌激素制劑⁹³。如果新的健康考慮改變了安全概況，則轉用非荷爾蒙療法以緩解症狀可能是最明智的方法⁹³。

提早停經或早發性卵巢功能不足的考量

盡管對婦女健康關懷研究(WHI)的18年追蹤未發現任何年齡組別的死亡率增加⁷⁵，但對於因接受雙側輸卵管和卵巢切除術（BSO）導致早期停經的婦女，是可以降低死亡率的。50-59歲期間的女性，接受雙側輸卵管卵巢切除術（BSO），單獨使用CEE(子宮已切除)，死亡率降低了32%；對於在<45歲就接受雙側輸卵管卵巢切除術（BSO）的人，死亡率降低了40%⁸⁰。對於早發卵巢功能不足（POI）或提早停經的婦女，共同的建議是在沒有禁忌症或存在心血管疾病、乳癌風險，且繼續的可行性可以重新評估的情況下，確診後立即開始荷爾蒙治療並繼續治療，直到預期的自然停經年齡^{57,83,85,94-99}。

大多數研究發現POI與中年時心血管疾病風險存在相關性^{22,68,100,101}。在加拿大老年的長期研究中，POI的女性在預期年齡時10年的弗萊明漢姆風險分數比自然停經的女性高，與接受手術停經的女性相當¹⁰²。絕大但不是全部研究支持POI女性心血管疾病風險升高¹⁰³。一項孟德爾隨機化研究發現，初胎年齡較低、活產數量和初經年齡較低開始年齡的增加與心血管疾病（心房震顫、冠狀

動脈疾病、心衰竭和中風）的風險增加有關，但與停經年齡無關¹⁰⁴。這些報告具有挑釁性，並強調需要進行更多研究以確定心血管疾病風險並確認施行建議。

心血管疾病的初級預防

在過去的 5 年中，關於婦女心血管疾病初級預防的最新建議強調了對性別特定風險因素的篩查^{11,105,106}。採用一個生命歷程的角度，關注本 IMS 白皮書中概述的婦女生殖重大事件，對於臨床醫生是有益的。未來，希望能將性別特定的風險納入標準化的心血管疾病風險計算器中。密切監測並及早修正已知的心臟代謝因素是至少能部分減少這些生殖因素帶來的心血管風險的關鍵策略。

從生活型態的角度來看（運動、飲食、體重控制和戒煙），預防建議是普遍的。除了這些措施之外，致力於解決所有國家/民族問題的世界衛生組織也建議避免飲酒和壓力。從血壓、血糖和血脂的評估和管理的角度來看，世界衛生組織的建議與美國和其他發達國家的建議相同。

一個被接受的策略包括鼓勵五種健康行為（改善飲食、增加體育活動、戒煙、獲得健康的睡眠以及管理體重），以及控制三個風險因素的建議：血脂、血糖和血壓¹⁰⁷。“理想心血管健康”的概念包括達到所有這些目標¹⁰⁷。然而，在美國，理想心血管健康的普遍性低於 1%。具有 ≥ 5 項理想水準指標的人隨著年齡的增長而下降：青少年期間，在青春期時為 45%；在 20-39 歲，嬰兒生育的高峰時期，僅為 32%；在 40-59 歲，停經過渡期時，僅有 11%；而在 ≥ 60 歲，心血管疾病表現出現時，只有 4% 達到此目標¹⁰⁷。追求理想的心血管健康的好處已得到充分確立。除了大幅降低心血管事件和死亡風險外，證據還支持降低癌症、痴呆、末期腎臟疾病和慢性阻塞性肺病的風險。人們可以期待更好的認知功能和生活質量，更長的健康壽命以及更低的醫療成本¹⁰⁷。

從全球的角度來看，實現全面心血管疾病預防仍然存在著引人注目的挑戰。必須解決導致醫療保健、促進健康資源和心血管健康不平等的心理、種族、民

族、經濟、地理和環境條件³。《柳葉刀委員會》提供了在特定的全球地理區域、特定的情況下確認和實施預防策略時應考慮的概述³。臨床醫生應了解自己國家的心血管風險因素和預防治療中的種族和民族差異，這是有效護理的重要一步¹⁰⁸。

《柳葉刀委員會》的最終底線建議包括：

- (1) 通過適當規模的臨床試驗和健康監測系統來填補知識差距；
- (2) 通過教育來提高婦女對心血管疾病的認識；
- (3) 通過篩查、檢測和早期干預來面對已被確認、性別特異以及未被充分認知的風險因素。
- (4) 強化醫療照護系統並聘請醫療照護專業人員。

重點

- 越來越多的生殖重大事件與女性心血管疾病風險增加相關。
- 制定一個與心血管疾病風險增加的生殖重大事件檢清單，該清單將有助於醫師從患者那裡獲取相關的歷史信息，提高對傳統心血管疾病風險的監測，並推薦適當的預防措施。
- 將與特定性別的心血管風險納入正式的風險計算器中，將增加大眾的認知，並突顯它們的重要性。
- 當識別出出現重大事件時，即採取早期預防措施將改善心血管疾病結果。
- 在每次臨床就診時強化預防措施將增強婦女對心血管疾病的認識，鼓勵預防工作。

潛在利益衝突：作者報告代表 Mithra Pharmaceuticals 參加 ICON Clinical Research 的數據和安全監控委員會。

作者獨自負責本文的內容和撰寫

Source of funding Nil.

References

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 AH^{EM}, 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, Tokgözoglu 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/PCN A 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.000000000000625. 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, Dludla 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.jaccao.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, Elgendi 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.

表一.促成女性心血管疾病風險的生殖因素

月經週期

月經週期性/不規則

初經過早

多囊性卵巢症候群

功能性下視丘無月經

使用荷爾蒙製劑避孕

不孕/生育治療

不良妊娠結果

子癟前症

妊娠高血壓

妊娠糖尿病

流產

胎死腹中

胎盤早期剝離

早產

低出生體重

胎兒小於妊娠年齡

最終產次 (< 1 or ≥ 5)

乳腺癌

化療

放射治療

內分泌療法

停經

代謝綜合症

血管舒縮症狀

生殖壽命縮短

提早停經和早發性卵巢功能不足

更年期荷爾蒙治療

Table 2. 生殖重要節點與女性心血管疾病風險

風險增加	綜合心血管結果	缺血性心臟病	中風	心衰竭
3 倍	—	—	—	反覆性子癟前症
2 倍	子癟前症、胎死腹中、早產	子癟前症、反覆性子癟前症、早產、妊娠糖尿病	複合口服避孕藥、子癟前症、反覆性子癟前症	
1.5–1.9-倍	妊娠高血壓胎盤早期剝離、早發性卵巢功能不足、妊娠糖尿病	複合口服避孕藥、提早停經 早發性卵巢功能不足、反覆性流產	複合口服避孕藥、反覆性子癟前症、早產、妊娠糖尿病	
< 1.5 倍	初經過早、多囊性卵巢症候群、提早停經	流產、多囊性卵巢症候群、早產停經症候群	多囊性卵巢症候群	
降低	哺乳時間長			

Data taken from Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Table 1, Summary Findings and text²²