

女性心血管疾病之診斷與治療

朱益增^{1,2} 蔡翰林^{1,2} 洪培豪^{1,3,4} 陳宗賢¹ 張瑞月^{1,2,5,6}

戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院¹ 內科部² 心臟血管科³ 腎臟內科

⁴ 嘉南藥理大學 生活應用與保健系

⁵ 崇仁醫護管理專科學校 護理科

⁶ 敏惠醫護管理專科學校 美容保健科

摘 要

心血管疾病是全世界最常見的死亡原因之一，但許多女性患者及其臨床醫生忽略了其風險。女性心血管疾病的發病機制、症狀與診斷不同於男性，常造成女性患者得不到即時之診治。女性心肌缺血患者之徵兆與症狀，較男性患者更大的症狀耐受性與更高的非阻塞性冠狀動脈疾病之患病率。本文，我們探討缺血性心臟病於女性之臨床表現與治療差異。從性別角度改善女性危險分層、診斷和治療，以增加女性缺血性心臟病的預後的存活率。

關鍵詞：女性 (Women)
缺血性心臟病 (Ischemic heart disease)
診斷 (Diagnosis)
治療 (Treatment)

前 言

2017年世界衛生組織的統計報告指出，心血管疾病是目前全世界之主要死亡原因，2015年約有1770萬人死於心血管疾病，佔全球死亡人數的31%。心血管疾病包括：缺血性心臟病 (ischemic heart disease)、中風 (stroke)、周邊血管疾病 (peripheral vascular disease)、高血壓 (hypertension) 和充血性心臟衰竭 (congestive heart failure) 等，在發生心血管疾病時常伴隨有併發症發生。其中2015年全世界因缺血性心臟病死亡之估計有740萬人，呈現急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome) 或猝死的缺血性心臟病，約佔心血管疾病死亡率的50%。

我國衛生福利部統計國人2016年死亡原因顯示，心臟病是國人死亡的第二位主要原因 (死亡率為每10萬人口88.5人)，亦是女性死亡的第二位主要原因 (死亡率為每10萬人口72.7人)。而心血管疾病是美國的第一位主要死亡原因，亦是美國女性死亡的首因，超過所有癌症的總和¹。然而，自1980年以來美國由於預防保健與臨床治療之進展下，心血管疾病的男女性總體死亡率有所下降，但是女性的下降率較男性低、非裔女性的下降率較白人女性低；此外，老年女性之發生率下降，而年輕女性之發生率卻上升²。在55歲以上的女性患者中，缺血性心臟病的死亡率下降速度平緩³，於2000至2002年間，35至44歲女性的缺血性心臟病

死亡率卻略有上升⁴。

女性心血管系統之天生特異性(表一),導致心血管疾病罹患風險、表徵、診斷、發病率、死亡率與治療方面皆略有差異。這些性別相關之天生特異性與心肌缺血時性別特異性之病理生理學又有密切相關,如:冠狀動脈微血管功能障礙(coronary microvascular dysfunction)等。在解剖學研究證實缺血性心臟病之男性患者有高比例是血塊或粥樣物結成團塊阻塞住冠狀動脈管腔,而女性患者大部分是粥狀物均衡地附著在血管腔內壁,而逐漸造成管腔狹窄、腐蝕、破裂,而失去機能,造成女性較男性患者延遲約10年才進行診斷與治療,因而引發更多的併發症^{2,14}。但至今心血管疾病在臨床診療上仍常沒有考慮到性別之差異性,包括:心臟衰竭、心房顫動、周邊血管疾病和腦血管疾病等。當女性心血管疾病患者於發病時,症狀的表徵常較不典型,易造成診斷上的延誤,而導致錯過最佳就醫的時機。此外,女性心電圖之波形較多變複雜,易造成臨床醫師診斷上之困擾。而且女性平均體重較男性輕,天生藥物動力學之反應差異,於治療時更易有併發症之發生,有時就會有無法挽回的遺憾。因此,本文將著重於探討女性之心血管疾病於診療上的特異性。

危險因子

缺血性心臟病的危險因子可分為傳統危險因子與非傳統風險因子。傳統危險因子包含:高血壓、糖尿病、高血脂、抽菸、肥胖、早發性冠狀動脈疾病的家族史(男性<55歲;女性<65歲)、年紀(男性冠狀動脈心臟病風險增加始於45歲,而女性始於55歲)、缺乏體力活動(physical inactivity;身體不活動會加重冠狀動脈心臟病的其他危險因素,如:高血壓、糖尿病、高膽固醇血症、超重或肥胖)。超過80%的中年女性有一個或更多傳統危險因子¹⁵。當傳統危險因子增加二個或更多因子時,造成低風險患者的死亡率增加1.5%、高風險患者增加9%¹⁶。

INTERHEART 臨床統計證實抽菸、血脂、

高血壓、糖尿病、肥胖、飲食、運動、飲酒和社會心理因素等危險因素,佔急性心肌梗塞風險的90%以上,而動脈粥樣硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease)罹患風險於男、女性患者相似,但女性之影響風險更大¹⁷。與急性冠狀動脈症候群的男性相比,女性有更頻繁的肥胖、高血壓、憂鬱、抽菸與慢性腎臟疾病^{18,19}。這些合併症在小於55歲的婦女更為常見,而隨著年齡的增長,這些差異就不那麼顯著^{19,20}。

女性缺血性心臟病的危險因子包含:

一、抽菸

抽菸是心血管疾病與腦血管疾病的一個高風險因素,男性抽菸率較高(42.7比14.8%),導致男性患病風險高於女性¹⁷。年輕抽菸者會提早13至14年死亡²¹,其中35至40%與心血管疾病有關²²。2001年時,我國15歲以上女性抽菸率4.2%,35至64歲因抽菸發生缺血性心臟病的相對風險為3.58(95% CI 1.09至11.8)、菸害相關致命比率(smoking attributable mortality)約為3%(含抽菸、戒菸及二手菸者)^{23,24}。在INTERHEART研究中,年輕女性抽菸會比年長女性更易罹患缺血性心臟病¹⁷。抽菸導致缺血性心臟病的危險係數,中年女性比中年男性來得強^{25,26}。戒菸所降低女性缺血性心臟病死亡率與男性相似^{27,28}。

二、血脂異常

血脂異常已為心血管疾病之可治療危險因子。在病理生理學上,循環載脂蛋白的變異直接促進冠狀動脈粥狀硬化之形成。我國1990年開始的金山社區心血管研究計畫(The Chin-Shan Cardiovascular Cohort Study)發現女性罹患高膽固醇血症者,若以總膽固醇>240mg/dL時為20.3%,而若以低密度脂蛋白 \geq 160mg/dL時為31.3%;女性高三酸甘油酯血症(\geq 200mg/dL)是23.6%;女性高密度脂蛋白較低者(<35mg/dL)是14.0%²⁹。此外,我國於1993至1996年間女性高血脂症(總膽固醇>240mg/dL)盛行率為13.6%(分別於19至44歲為4.8%、44至65

表一：女性心血管系統中之特異性

		差異		參考文獻
		成年女性	成年男性	P Value
解剖學	左心室質量	158.2 ± 3.9 克	183.8 ± 1.9 克	$p < 0.0001$
		成年女性比成年男性少 25 至 38%		
	間隔厚度	9.3 ± 1.04mm	9.9 ± 0.94mm	$p < 0.0001$
	後壁厚度	8.7 ± 0.93mm	9.3 ± 0.88mm	$p < 0.0001$
	左心室直徑	48.0 ± 4.51mm	52.1 ± 3.98mm	$p < 0.0001$
	舒張期	68 ml	95 ml	$p < 0.001$
	容積	4.2 ± 0.5cm	4.5 ± 0.4cm	$p = 0.0087$
	末期	4.2 ± 0.4cm	4.5 ± 0.5cm	$p = 0.0015$
	左心房直徑	3.2 ± 0.4mm	3.7 ± 0.5mm	$p < 0.001$
	冠狀動脈			
生理	女性減少交感神經活性與增強副交感神經活性			Himajosa-Laborde et al., 1999 ¹⁰
荷爾蒙	女性血漿去甲腎上腺素濃度較低			Huxley, 2007 ¹¹
	性荷爾蒙	雌激素與黃體酮	睪固酮	Huxley, 2007 ¹¹
	月經可影響血液學指標與心电图診斷			
心血管功能	脈率 (次 / 分鐘)	89.8 ± 9.7	85.0 ± 12.1	$p = 0.007$
	左心室射血分數	66.24%	58.7%	$p = 0.001$
	中風：成年女性比成年男性發病率少 33%、患病率少 41%			Appelros et al., 2009 ¹³
心血管適應	女性應對壓力時，脈率增加，導致心輸出量增加；男性則增加血管阻力，導致血壓升高			Huxley, 2007 ¹¹
	女性對海拔高度或體位變化更為敏感，較多的直立性低血壓與暈厥			
血液學	每單位體積血漿中的循環紅血球數量較少			Huxley, 2007 ¹¹
	血色素較低，攜氧能力較低			
心电图和電生理指標	平均 QT 間期更長			Huxley, 2007 ¹¹
	竇房結恢復時間更短			
	常見因藥物引起的多型性心室頻脈			
	心臟猝死和心房顫動的發生率較低			
間隔厚度 (interventricular septum thickness)；後壁厚度 (posterior wall thickness)；左心室直徑 (left ventricular diameter)；左心房舒張末期直徑 (left atrial end diastolic diameter)。				

歲為 28.8%、超過 65 歲為 33.9%)²³。男性患者血脂異常稍為普遍，而年輕女性則較少有高密度脂蛋白 <40mg/dL 之情況。而 50 歲後，女性比男性有較高的總膽固醇。

血脂異常的女性患者經藥物治療，國人女性患者不易達到血脂控制的目標³⁰，或只有三分之一可達到血脂控制的目標³¹。依 Framingham 研究統計結果顯示，當女性患者有三酸甘油酯偏高時，發生缺血性心臟病之潛在風險與獨立危險因子強度大於男性³²。但我國女性罹患心肌梗塞與冠狀動脈疾病之三酸甘油酯與男性患者則無顯著差異 ($144.1 \pm 101.4\text{mg/dL}$ 與 $141.0 \pm 98.3\text{mg/dL}$)³⁰。此外，當女性患者的三酸甘油酯 > 400mg/dL 時，而總膽固醇和高密度脂蛋白比值為 ≥ 3.2 時，發生冠狀動脈疾病的風險會增加³³。

於我國心肌梗塞與冠狀動脈疾病患者，女性患者之總膽固醇、高密度脂蛋白 ($178.9 \pm 43.5\text{mg/dL}$ 、 $50.4 \pm 16.7\text{mg/dL}$) 顯著高於男性患者 ($167.8 \pm 39.2\text{mg/dL}$ 、 $43.1 \pm 12.6\text{mg/dL}$ ， $p < 0.0001$)；女性患者之低密度脂蛋白 ($101.5 \pm 36.0\text{mg/dL}$) 亦高於男性患者 ($97.4 \pm 33.4\text{mg/dL}$ ， $p = 0.04$)³⁰。女性在停經期與停經後之高密度脂蛋白會下降而低密度脂蛋白會上升。停經後之我國女性冠狀動脈疾病患者，應更積極控制低密度脂蛋白濃度³⁰。因此，我國冠狀動脈疾病高危險群之 2017 年最新血脂控制建議為，低密度脂蛋白 <70mg/dL；但患者三酸甘油酯 >200mg/dL 時，則非高密度脂蛋白 <100mg/dL；而若同時罹患糖尿病則可考慮低密度脂蛋白 <55mg/dL 等控制標準³⁴。

三、高血壓

我國於 1993 至 1996 年間之成年女性高血壓發生率 (收縮壓 > 140mmHg 與 / 或舒張壓 > 90mmHg) 是 19.6% (分別於 19 至 44 歲是 8%、44 至 65 歲是 33.4%、超過 65 歲是 62%)²³。高血壓在 INTERHEART 研究中證實，患者因心肌梗塞而死亡具有重要的相關性，與動脈粥樣硬化斑塊形成及破裂有關，患者經治療控制可降低患者死亡率³⁵⁻³⁷。美國女性 40 歲以下約 10%

有高血壓，但 60 歲以下則達 80%³⁸，與我國國人之統計資料略有差異。女性較男性更少控制自己的高血壓 (29.6% 與 32.6%)^{19,38}。年齡在 18 至 64 歲女性對男性的高血壓控制率相當，只有年齡在 64 歲至 80 歲 (53.4 至 64.2%) 的患者才有差異³⁹。我國冠狀動脈疾病高危險群之 2017 年血壓控制建議標準，若以傳統診間測量方式：收縮壓 < 130mmHg (診間自動測量血壓標準則為 < 120mmHg) 與舒張壓 < 80 mmHg，較早期建議標準更趨嚴苛⁴⁰。

四、糖尿病

糖尿病經由多種機制加速動脈粥樣硬化，對缺血性心臟病風險與 15 年老化風險相似^{39,41}。女性罹患第二型糖尿病而發生缺血性心臟病的風險高於男性⁴²。依我國國民健康署 2013 至 2015 年「國民營養健康狀況變遷調查」發現，18 歲以上國人糖尿病盛行率為 11.8% (男性 13.1%；女性 10.5%)。在 INTERHEART 研究中顯示，婦女有無罹患糖尿病發生心肌梗塞的機率差異是 4.3 倍，而男性有無糖尿病發生心肌梗塞的機率差異則是 2.7 倍⁴³。在急性冠狀動脈心臟病的年輕女性患者中，同時罹患糖尿病則非常普遍。與年長女性相比，糖尿病的存在更能預測缺血性心臟病¹⁷。此外，腎臟功能輕度降低也與女性冠狀動脈疾病的風險增加相關，當腎小球濾過率每降低 10 mL/min 時，發生風險增加 5%⁴⁴。糖尿病的早期發現、治療和控制至關重要，可降低缺血性心臟病的發病率和死亡率。

五、代謝症候群

肥胖在 1/3 的女性可見，當 BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ 時會增加患者之死亡率^{45,46}。我國女性 BMI 目標值為 18.5 至 24、理想腰圍為 < 80 公分；較美國心臟協會建議的 BMI 目標值 18.5 至 24.9、理想腰圍為 < 88 公分嚴苛。我國於 1993 至 1996 年間成年女性肥胖發生率 (BMI ≥ 28.6) 為 19.6%，女性過重比率 (BMI ≥ 24.2) 分別是 19 至 44 歲為 21.7%、44 至 65 歲為 51.7%、超過 65 歲為 49.2%²³。在 INTERHEART 研究中，代謝症候群在所有性別與年齡層中都具有極高風

險，尤其是在 55 歲以下女性為最高，常見於停經後婦女⁴⁷。代謝異常包括：腹部肥胖、血糖升高、血脂異常和血壓升高，與缺血性心臟病的風險增加有關³⁹。腹部肥胖會增加女性缺血性心臟病的風險。代謝異常所造成的女性風險較男性高 (3.53 vs. 2.37)，而且年輕女性高於成年女性 (3.53 vs. 3.23)⁴⁸。

六、內分泌疾病

女性內分泌疾病中以甲狀腺異常最多，甲狀腺激素直接或間接影響心率和心肌收縮力。甲狀腺功能亢進症 (hyperthyroidism) 會增加患者總膽固醇、冠狀動脈疾病死亡率與心房顫動等房性心律失常之風險，該患者之總死亡率為 41.5%⁴⁹。甲狀腺功能低下症 (hypothyroidism) 易引起高血脂症，導致動脈粥樣硬化，增加罹患心血管疾病的發病率。甲狀腺功能低下症造成患者總膽固醇及低密度脂蛋白升高、第二型糖尿病、腎小球濾過率降低 (導致 tHcy 濃度顯著升高 4 至 5 μ mol/L)、同胱胺酸 (homocysteine) 增加、及內皮功能障礙等相關，適合進行二級預防性治療⁵⁰。當甲狀腺促激素 (thyrotropin) 濃度低於 0.10 mIU/L 時，患者冠狀動脈疾病死亡率與心房顫動高於甲狀腺促激素 0.10 至 0.44mIU/L 間⁴⁹。甲狀腺功能異常時進行適度的治療，可改善甲狀腺異常所引起的心血管病變。

七、荷爾蒙

由於荷爾蒙因素，使女性發生急性冠狀動脈症候群比男性約晚 10 年⁵¹。在停經前的女性，若雌激素 (estrogen) 缺乏、下視丘功能障礙或不規則的月經週期，會增加罹患冠狀動脈粥樣硬化與心血管異常的風險^{52,53}。停經後的女性喪失內源性雌激素對血管內皮保護作用，造成罹患冠狀動脈疾病的風險增加⁵⁴。女性服用避孕藥會使血液中的膽固醇增加、凝血因子及血小板功能異常，而容易誘發冠狀動脈疾病。荷爾蒙改變伴隨著缺血性心臟病與心臟異常之高風險^{47,55}。此外，在女性有 10 至 13% 罹患多囊卵巢症候群，若伴隨糖尿病、肥胖與代謝症候群將導致缺血性心臟病的風險增加¹⁵。

然而在 HEPS 與 WHI 兩個研究報告指出，在雌激素合併黃體激素 (progesterone) 的治療不但無法下降罹患心臟血管疾病的風險，反而有較高罹患心臟血管疾病、中風、肺栓塞與乳癌的絕對風險^{56,57}。使用賀爾蒙替代療法並沒有減少女性罹患冠狀動脈疾病的風險^{58,59}。所以不建議在停經後使用合併荷爾蒙療法做為冠狀動脈疾病的初級或二級預防，且若女性有急性冠狀動脈症候群必須停止使用⁵¹。

八、妊娠

妊娠孕婦的冠狀動脈心臟病的發生率高於同齡非妊娠女性的 3 至 4 倍⁶⁰。孕婦妊娠期急性冠狀動脈症候群的發病率為萬分之一，但 40 歲以上的孕婦則增加為萬分之三⁶⁰。動脈粥樣硬化是產前期急性冠狀動脈症候群的主要病因，冠狀動脈剝離 (coronary artery dissection) 是產後期的主要病因⁶¹。隨著孕婦年齡的增加，妊娠穩定型缺血性心臟病 (stable ischemic heart disease) 發生率可能會增加。此外，孕婦有子癲前症 (pre-eclampsia) 與妊娠糖尿病 (gestational diabetes) 是缺血性心臟病的危險因子⁶²，這些會增加罹患心臟血管疾病 2 倍的風險⁶³。

九、不孕症治療

不孕症女性越來越多地接受不孕症治療，包括：口服或是注射刺激卵巢內濾泡發育的藥物、手術治療、人工生殖技術 (assisted reproductive technology) 等。藥物治療包括：促進下視丘釋放 GnRH、促性腺素 (gonadotropin)、濾泡刺激素 (FSH)、人類絨毛膜促性腺素 (human chorionic gonadotropin)、黃體生成激素 (LH) 等與生殖相關荷爾蒙。荷爾蒙改變可能伴隨著罹患心臟病之風險，且若過度誘導刺激卵巢，可能會引起血管損傷，誘導靜脈血栓形成^{64,65}。如不孕症治療失敗後的數年時間，女性罹患心血管疾病的發生率高出 19% ($p < 0.001$)，相當於相對 21% 年增率 (95%CI 13 至 30%)；而心血管疾病的發生率與生育治療週期間沒有關聯性⁶⁶。但另一個薈萃分析研究結果指出，不孕症治療後沒有增加女性發生急性心臟病的風險，而增

加中風的風險⁶⁷。由於迄今不孕症治療與後續罹患心血管疾病之臨床研究資料較貧乏，而且每個研究間存在顯著之異質性差異，故不孕症治療是否為女性罹患心血管疾病之單獨危險因子，仍有待相關研究證實。

十、精神壓力與社會心理因素

急性精神壓力與患者因心臟血管疾病而死亡具關聯性⁶⁸。情緒壓力會導致患者腎上腺素分泌增加、加速呼吸和心跳，而使血壓與血糖值上升，腎上腺素促使血小板濃度增加，並釋放更多的游離脂肪酸到血管，而引發心臟病。Shah 等人的研究報告指示，抑鬱症狀 (depressive symptoms) 可預測冠狀動脈疾病的發生，且在小於 55 歲女性會增加死亡風險⁵¹。在患有急性冠狀動脈症候群合併有抑鬱症狀是所有原因死亡率和心臟死亡率的一個危險因子⁶⁹。超過 80% 的壓力性心肌病變 (takotubo cardiomyopathy) 是女性，而這些人有較高精神病史⁷⁰。此外，心理社會危險因子 (psychosocial risk factors)，如：敵意 (hostility) 為影響心血管疾病發生與預後；憂鬱 (depression)、焦慮 (anxiety)、與 D 型人格 (type D personality) 等亦會影響患者之死亡率⁷¹。

十一、自體免疫性疾病

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 和系統性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 與罹患冠狀動脈疾病的風險顯著增加有關⁷²。34 歲至 44 歲有系統性紅斑狼瘡患者發生急性心肌梗塞的機率會增加 50 倍⁷³。

十二、慢性發炎

慢性發炎在冠狀動脈粥樣硬化的形成過程中都扮演著重要角色，發炎指標是評估心血管疾病風險之重要因子。女性有較高發炎指標的 C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)，而兩性的差異大約於青春期開始顯現⁷⁴。在發炎調節自體免疫疾病的女性 CRP 值，較男性增加 2 至 50 倍的發生機率，表示發炎反應於女性缺血性心臟病有較重要地位⁷⁵。高敏感度分析法所測

得血清 CRP 值 (high sensitivity CRP) 上升與未來發生缺血性心臟病的相對風險增加相關，而併有其他危險因子將對女性加速發生缺血性心臟病^{75,76}。近期臨床研究發現心臟炎症反應相關蛋白，如：C-反應蛋白、介白素 -6 (interleukin-6, IL-6)、血清類澱粉 A (serum amyloid A) 等濃度增加時，女性發生心臟病或五年內死亡的機率明顯增加，但發生冠狀動脈阻塞的機率卻僅略為增加^{75,77}。

十三、惡性腫瘤及腫瘤治療

罹患乳腺癌的女性與心血管疾病相關的死亡風險較高，而乳腺癌倖存者是冠狀動脈疾病的高危險人群，在診斷後約 7 年會增加罹患風險⁷⁸。癌症檢測及治療使患者死亡率與發病率有顯著的降低。但在二十世紀後期，大多數罹患血癌之兒童經由癌症藥物治療與放射線治療而治癒，隨著年齡的增長，許多患者產生了嚴重的副作用，包括心臟問題與第二種癌症。大約 12.4% 的女性在一生中的某個時候會發展為乳腺癌⁷⁹。早期發現與治療乳腺癌，卻導致越來越多的乳腺癌倖存者，處於長期心臟併發症風險⁸⁰。特別是 65 歲以上乳腺癌倖存者，更可能死於心血管疾病，而非乳腺癌⁸⁰。心血管疾病和乳腺癌有幾個重疊的風險因素，如：肥胖、高齡、不良飲食、家族史、缺乏運動和吸煙等。

癌症治療有許多種類，包括：手術、放射性治療、化療、免疫治療、標靶治療、激素治療、幹細胞移植等。乳腺癌婦女通常會根據癌症的階段進行手術、化療或放射性治療等組合。然而，常規的乳腺癌化療藥物與抑制劑，例如：cisplatin、anthracyclines、adriamycin、doxorubicin、trastuzumab、herceptin、paclitaxel、cyclophosphamide 等，造成心血管副作用的實質性風險，包括：患者心肌細胞損傷、冠狀動脈痙攣 (vasospasm)、血栓性缺氧、心律不整 (arrhythmia)、QT 間期延長、左心室功能障礙、心臟衰竭等^{81,82}。乳腺癌患者使用如 herceptin 等引起的心臟損傷可能是暫時性的，停止治療或添加心臟藥物可以改善心臟功能，但如

anthracyclines 則可能造成永久性的心肌損傷與心臟衰竭。而患者利用 adriamycin 治療後三到五年，可能會出現的充血性心臟衰竭症狀。當患者分次施用而不是一次全部使用 adriamycin，可降低心臟損害衰竭的風險。

乳腺癌的放射治療往往涉及心臟偶然暴露於游離輻射。乳腺癌放射治療與罹患冠狀動脈疾病的絕對風險增加為 76.4 (95%CI 36.8 至 130.5)、因心源性死亡的絕對風險增加為 125.5 (95%CI 98.8 至 157.9)⁸³。放射治療乳腺癌期間將心臟暴露於平均輻射劑量，在暴露後幾年內開始並持續至少 20 年，每增加一個單位就增加 7.4% 的缺血性心臟病的發生率⁸⁴。左胸乳腺癌患者的冠狀動脈疾病發生率高於接受右胸乳腺癌放射性治療的女性^{83,84}，而併用含 anthracycline 類的化療患者，風險更大⁸⁵。因此，乳腺癌患者與他們的醫生在決定採取何種治療時，應同時考慮心臟風險，降低治療的副作用。在乳腺癌治療過程中，並監測心臟健康狀況，預防或減少損害。

十四、種族之差異

種族之差異歸因於其他危險因子之差異。高血壓是婦女的一個主要危險因子，隨著年齡的增長而變得更為普遍，在黑人婦女中尤其普遍⁸⁶。黑人女性的主要危險因子為高血壓、糖尿病、過重或過胖，及缺乏體力活動；而白人女性則是抽菸與高膽固醇⁸⁶。

因女性罹患心血管疾病的終生風險非常高，接近 1/2^{87,88}，考量心血管疾病風險因子、家族史、Framingham 風險函數、種族等風險因子，美國心臟協會 (American Heart Association) 將女性患者分類為高風險、有一定高風險或一般風險，來協助醫療從業人員評估女性的心血管疾病風險，已利於及早實施預防措施。

女性患者之心臟病症狀

女性急性心肌梗塞前 1 個月最常見的前驅症狀是異常疲勞 (unusual fatigue, 70.7%)、睡眠障礙 (sleep disturbance, 47.8%) 與呼吸困難 (shortness of breath, 42.1%)，只有 29.7% 胸部不

適 (chest discomfort, 此為男性的指標性症狀)。女性患者 50 歲以下的心肌梗塞發生率較低，但死亡率高於同年齡的男性⁸⁹。

在急性冠狀動脈症候群患者中，女性比男性更容易出現非典型症狀，包括：疲勞、虛弱、呼吸困難、噁心、心悸或胸中後部疼痛、頭暈、下胸部不適、上腹部壓迫或不適，感覺像消化不良，和上背部疼痛等⁹⁰。女性 ≥ 60 歲可能因心肌梗塞無胸痛而沒被發現⁹¹，64% 死於心臟病的女性未曾出現過心臟病的症狀^{2,20}。通常，女性患者沒留意這些症狀是心臟問題的一個跡象，而歸咎於胃灼熱或消化不良、關節炎或壓力、身體狀況不佳、過度勞累或疲倦等。常見的女性心臟病發作的症狀有：呼吸短促 (hortness of breath, 57.9%)、無力 (weakness, 54.8%)、不尋常的疲勞 (fatigue, 42.9%)，而有 43% 沒有“急性胸痛 (acute chest pain)”。

婦女經歷不同心臟徵兆與症狀，最終導致心肌梗塞，包括：

一、前驅和急性疼痛症狀

女性歷經心臟病前期的前驅表現與症狀，具顯著相關性⁹²。女性患者描述心臟疼痛，如：胸部不適和 / 或左乳房疼痛、極度疲勞、肩胛骨不適、手臂沉重和 / 或疼痛、及胸部有沉重、壓力、心悸等感覺⁹²⁻⁹⁴。而急性心臟疼痛被描述為胸部疼痛、感覺熱或潮紅的心肺表徵、大量出汗^{93,94}、增加或突然氣短⁹²⁻⁹⁶、及噁心和 / 或嘔吐的胃腸疾病⁹²⁻⁹⁴。只有少數患者無胸痛感覺，但當進一步檢查時，他們有前驅症狀，如：疲勞與呼吸急促增加等^{93,94}。

二、缺乏對心臟疼痛與危險因子的認知

多數女性患者並沒有將體驗到的體徵與症狀作為一個警訊，或立即進行醫療診斷或治療的動機。女性患者較難區分心臟疼痛與其他慢性疾病⁹³，與意識到冠狀動脈心臟病與肥胖、膽固醇升高、久坐的生活方式和 / 或高血壓等累積心臟危險因子⁹⁵。女性患者意識到心臟病症狀到尋求診治所花費的時間，其中 30% 在 1 個小時內、20% 等待 1 到 23 小時、15% 等待 1 到

3天、15%等待2到5天、剩下的20%等待5天以上⁹²。這些延遲就醫的因素有很多，但花了長時間才意識到症狀的嚴重性^{92,94}，導致延遲獲得即時的醫療援助。

在女性患者沒有意識到心臟疼痛的症狀，並在確診前並不認為有冠狀動脈心臟病時，易將疲勞等體徵及症狀與年齡或壓力等做聯結，利用否認而導致延誤就醫，並視症狀或自我治療⁹⁶。而只有當女性患者意識到當下的痛苦遠超過之前的任何其他痛苦時，才會意識到疼痛。此外，女性的角色、缺乏運動、經濟因素、時間因素與家庭照護責任等，皆會造成女性患者的延誤就醫^{97,98}。診斷延誤而造成延誤治療，這可能部分造成女性缺血性心臟病死亡率較高的原因。

臨床診斷之差異

女性缺血性心臟病的死亡率偏高，部分歸因於不易鑑別年輕女性患有急性冠狀動脈症候群。年齡 ≥ 55 歲的女性最有可能從急診室出院，卻漏診急性冠狀動脈症候群的比例高於任何其他年齡或性別。冠狀動脈攝影在疑似有缺血性心臟病的女性患者中，有50%判定為正常或無梗塞的心外膜冠狀動脈症候群⁹⁹，在評估心肌缺血症狀與體徵時，女性有更大的症狀耐受性、更多的功能障礙與更高的無阻塞性冠狀動脈症候群患病率¹⁰⁰。

冠狀動脈微血管病變 (coronary microvascular disease) 是缺血性心臟病症狀之主因，可利用正子斷層掃描 (positron emission tomography)、心臟超音波 (echocardiography) 和心血管磁共振攝影 (cardiovascular magnetic resonance) 等進行診斷。評估血管內皮功能、微血管阻力 (microvascular resistance)、冠狀動脈血流儲備 (coronary flow reserve) 與血流儲備分數 (fractional flow reserve)，對非阻塞性冠狀動脈疾病女性患者，提供冠狀動脈異常治療與預後之重要診斷信息外¹⁰¹，女性較男性有更高比例的血管斑塊侵蝕與冠狀動脈微血管功能障礙相關之急性冠狀動脈疾病，可利用冠狀動脈電腦斷層血管攝影 (coronary computed tomographic angiography) 與

侵入性冠狀動脈血管攝影 (coronary arteriography) 等進行診斷。

一、分子檢驗

當患者心肌缺氧時，在0至6小時內血液中的 creatine phosphokinase 會升高、缺氧6至12小時內 aspartate aminotransferase (AST) 與 lactate dehydrogenase (LDH) 上升，此為臨床常使用的缺血性心臟病之分子檢驗診斷。

心肌肌鈣蛋白 (cardiac troponin I, cTnI) 是心肌細胞損傷之特異指標，cTnI 值升高與患者死亡率及復發性心肌梗塞的增加有關¹⁰²，由於女性心臟重量較小，因此女性的 cTnI 基準值低於男性¹⁰³。但是，目前所使用的 cTnI 標準值診斷急性冠狀動脈症候群，是沒有區分性別之差異。利用高靈敏度分析心肌肌鈣蛋白 (high-sensitivity assays for cardiac troponin, hsTnI)，亦發現女性 hsTnI 基準值比男性低。利用區分性別的 hsTnI 標準值 (男性 34 ng/L、女性 16 ng/L) 診斷急性冠狀動脈症候群患者時，女性患者之診斷敏感性明顯改善，不會被男性患者之特異性降低所抵消¹⁰⁴。Proneurotensin 等新型生物標誌 (biomarker)，已被證明可預測女性心血管疾病¹⁰³。此外，分析冠狀動脈疾病的不同病理機轉之生物標誌，男、女性在肥胖、內皮功能障礙、炎症細胞聚集與心臟壓力及損傷皆有顯著不同¹⁰⁵。

二、心電圖

心肌梗塞的患者之心電圖 (electrocardiography) 上常見 T 波反轉、明顯 Q 波、ST 節段上升或下降達 2.0 mm。利用 1.0 mm ST 節段上升或下降的閾值來定義阻塞性冠狀動脈疾病，女性患者之診斷準確性 (敏感性和特異性為 60 至 70%) 較男性 (約 80%) 低¹⁰⁶。但不論非 ST 節段上升或 ST 節段上升之心肌梗塞，女性冠狀動脈診斷為正常之比率卻增加 2 倍¹⁰⁷。因雌激素會使 QT 間期延長，QT 間期延長增加藥物敏感度，例如：Antiarrhythmic drugs、Amiodarone、Quinidine、Procainamide、Disopromide 等會造成 QT 間期更延長，QT 間期延長增加心室頻脈

(ventricular tachyarrhythmia)^{108,109}。而女性左束支阻滯患者同步治療時，QRS 持續時間短於男性患者等¹⁴。

此外，女性狹心症 (angina pectoris) 患者，靜態心電圖常見正常結果，但經不同程度之運動負荷時，運動心電圖即會出現氧氣不足的結果。因此，運動心電圖是用於診斷女性冠狀動脈心臟病最常用的方法，對於女性患者有中等風險及症狀，靜態心電圖結果卻正常時，運動心電圖應在初始診斷時即進行測試 (class I 推薦)¹¹⁰。但是，對於阻塞性冠狀動脈疾病診斷，女性運動心電圖的敏感性與特異性較男性低；然而，運動心電圖測試結合 Duke Treadmill 評分，女性缺血性心臟病的診斷即非常準確^{15,111,112}。此外，月經週期、雌激素 (結構上與毛地黃類似) 等因素，會影響 ST 節段之異常，降低運動心電圖鑑別女性冠狀動脈心臟病之準確性。

三、超音波

利用超音波可分析心臟結構、心臟收縮與舒張功能等，可用以診斷心臟疾病，如：先天性心臟病、瓣膜閉鎖不全或狹窄、及心包膜積液等。將超音波合併患者運動或藥物刺激 (如：dobutamine) 之負荷式心臟超音波 (stress echocardiography)，可根據心肌收縮的程度，診斷是否有冠狀動脈心臟病 (class I 建議)，及高準確的診斷女性缺血性心臟病 (靈敏度為 85%、特異度為 75%)¹¹³⁻¹¹⁵。負荷式心臟超音波和負荷心肌灌注影像 (myocardial perfusion imaging) 的整體診斷準確性與預後評估結果非常相似¹¹⁶。

四、核子醫學影像

核子成像可以結合患者運動或藥物刺激，如：dobutamine、dipyridamole 或 adenosine 等進行心臟疾病之診斷。鉍-201 (Tl-201) 是廣泛使用的低能量放射性同位素，但卻易被密集纖維化或乳房組織等軟組織散射與衰減¹¹⁷。乳腺組織偽影會降低女性單光子射出電腦斷層掃描 (single-photon emission computerized tomography) 的心肌灌注顯像的特異性 (男性 94%、女性

74%)^{118,119}。然而，使用衰減校正、俯臥位成像、評估左心室射出率 (left ventricular ejection fraction) 和室壁運動等，可提升診斷女性患者之準確性¹¹⁰。

負荷心肌灌注顯像的正子斷層掃描可提高圖像鑑別率及質量，提升診斷肥胖女性患者之阻塞性冠狀動脈疾病的準確性¹²⁰。除灌注成像外，正子斷層掃描可評估冠狀動脈血流量與心肌血流儲備 (myocardial flow reserve)，為主要不良心臟事件 (major adverse cardiac events) 之惡化因子 (冠狀動脈血流儲備每增加 10%，危險比為 0.80)¹²¹。心肌血流儲備的降低 (定義為 1.9 至 2.0)，顯示血管異常與微血管功能障礙，在非阻塞性冠狀動脈疾病患者，81% 患者在攝影時有正常或狹窄 <50% 的數據¹²²。此外，冠狀動脈血流儲備 <2.32 是死亡、非致命性心肌梗塞、非致死性中風與需要住院的心臟衰竭之最佳預測因子¹²³。

心血管磁共振攝影可診斷結構性與缺血性心臟病 (靈敏度為 0.91、特異性為 0.81)¹²⁴。注射 dobutamine 後可評估心壁運動、心肌活力與缺血情況¹²⁵。心臟磁共振攝影的壁運動異常較冠狀動脈攝影的診斷力略差 (敏感性為 83%、特異性為 86%)¹²⁴。但心血管磁共振攝影有較高的空間鑑別力，利用顯影劑延遲增強 (late gadolinium enhancement) 影像可以顯示出心肌梗塞 (如：左心室血栓、右心室心肌梗塞、乳頭肌梗塞等)、非缺血性心肌纖維化疾病、及辨別與量化病灶的區域¹²⁶。缺血性心臟病除左心室射血分數與常規臨床分子標誌等做為臨床診斷外，心血管磁共振攝影亦是另一種重要診斷方法。

五、斷層掃描血管攝影

女性與男性之冠狀動脈電腦斷層血管攝影的診斷準確性相似 (敏感性為 85 至 99%、特異性為 64 至 90%)¹²⁷。依據冠狀動脈電腦斷層血管攝影所診斷之阻塞性冠狀動脈疾病患者的嚴重程度差異後，同程度之男、女性患者其總體預後結果相似¹²⁸。經冠狀動脈電腦斷層血管攝影診斷為輕度非阻塞性冠狀動脈疾病患者，其死亡危險性升高 1.7 倍，而多支血管病變與女性

患者之風險增加 3 至 4 倍¹²⁹。此外，冠狀動脈鈣化 (coronary artery calcium) 可用於診斷女性梗塞性冠狀動脈疾病 (敏感性為 96 至 100%、特異性為 40 至 66%)¹³⁰。光學同調電腦斷層掃描 (optic coherence tomography) 亦可診斷非 ST 節段上升 - 急性冠狀動脈症候群 (NSTE-ACS) 之年輕患者的斑塊侵蝕等¹³¹。因此，冠狀動脈電腦斷層血管攝影可運用於中度缺血性心臟病之女性患者，有不明確的臨床症狀或運動心電圖結果時候。但在停經前的女性中，應考慮輻射劑量降低至 3 mSv⁶¹。

預防與治療

女性冠狀動脈疾病之早期篩檢與完整風險評估，預防女性心臟病指南的編撰與實施，

可有效降低女性心血管疾病的發病率和死亡率^{62,132,133}。女性預防冠狀動脈疾病之生活方式，如：日常運動、體重減輕與飲食限制 (減少飽和脂肪、反式脂肪酸和膽固醇等)、維持標準體重指數 (<24kg/m²)、戒菸降低冠狀動脈異常風險、與不超量飲用酒類等¹³³⁻¹³⁵；及控制女性心血管的致病因子，與符合冠狀動脈疾病高危險群之血壓與血脂之建議標準等，降低罹患缺血性心臟病的風險 (表二)。此外，女性有缺血性心臟病之中、高危險性風險時，應開始阿斯匹靈或中度至高劑量的 Statins 類藥物等治療 (表三)。

一、阿斯匹靈

阿斯匹靈 (aspirin) 在男性和女性的心血管

表二：控制女性心血管疾病風險因子

因素	目標	篩選	建議
血壓	控制在 140/90，最佳 120/80。 控制孕婦高血壓，並避免危及胎兒健康。	常規測量血壓。 篩檢既往病史、症狀、其他危險因素等。 高血壓孕婦應評估子癩前症。	體重控制、運動、飲酒適量和適度鈉。 若血壓 \geq 140/90，或收縮壓為 160 或舒張壓為 100 時，應進行治療。 控制孕婦舒張壓為 90 至 100。
脂蛋白	無心血管疾病 < 2 個 RF：LDL < 160、最佳為 < 130 > 2 個 RF：LDL < 130 心血管疾病患者 LDL \leq 100 目標為 HDL > 35、TG < 200 (TG \leq 150 和 HDL \geq 45 為最佳)。	空腹脂蛋白分析時機 無心血管疾病 TC < 200、HDL \geq 45，5 年；TC < 200、HDL < 45，隨時；TC=200 至 239、HDL < 45 及 < 2 個 RF，1 至 2 年；TC=200 至 239，HDL < 45 或 \geq 2 個 RF，隨時；TC > 240，隨時。 心血管疾病異常或導管手術後 4 至 6 週。	低風險者：停經前 LDL 為 \geq 220；停經 < 2 個 RF LDL \geq 190、停經 \geq 2 個 RF LDL \geq 160，以 TG 為基準進行治療 (TG < 200 Statin、Resin、Niacin；TG = 200 至 400 Statin、Niacin；TG > 400 使用 statin、niacin、fibrate 或聯合治療)。
糖尿病	對於糖尿病患者： 維持血糖：餐前 80 至 120、睡前 =100 至 140。 維持糖化血色素 < 7%。 LDL < 130，有心血管疾病則 LDL < 70。 TG < 150。血壓控制。	監測血糖和糖化血色素。 篩檢糖尿病 (空腹血糖 \geq 126；或口服葡萄糖耐測試 \geq 200)。	採用 < 30% 脂肪、< 10% 飽和脂肪、6 至 8% 多不飽和脂肪、每天膽固醇 < 300 毫克。 低熱量飲食。 定期運動。 口服藥物或胰島素治療。
體重管理	維持理想體重。 BMI 目標值在 18.5 至 24。 患者 BMI 為 25 至 34.9 時，理想腰圍為 < 80 公分。	計算 BMI，並測量腰圍作為定期評估。	超過理想體重者應逐漸減肥。 高血壓、高血脂或高血糖者應做營養諮詢。 患者孕前體重正常，懷孕期間體重增加 25 至 35 磅。

TC：total cholesterol、TG：triglycerides、LDL：low-density lipoprotein、HDL：high-density lipoprotein、RF：Risk factors (風險因素)。血糖值、HDL、LDL、TG 以 mg/dL 為單位、血壓以 mmHg 為單位。BMI (body mass index)：體重公斤數除以身高的平方米，單位為 kg/m²。參閱 Guide to Preventive Cardiology for Women¹³³；2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients³⁴ 及 2015 糖尿病臨床照護指引摘要。

疾病二級預防與急性心肌梗塞治療中均有效。WHS 研究統計近 4 萬名年齡在 45 歲以上的健康女性，在服用低劑量阿斯匹靈（每隔一天 100 mg）者，發生冠狀動脈異常的風險降低 9%、中風風險降低 17% 與缺血性中風降低 24%，但沒有降低心肌梗塞或心血管死亡風險¹³⁶。而 65 歲以上的女性，服用阿斯匹靈者明顯降低缺血性中風與心肌梗塞風險¹³⁷。

在預防女性心血管疾病指南中，若阿斯匹靈對於中風與心肌梗塞預防的效益，超過消化道出血與出血性中風的風險時，≥65 歲的女性可每日服用 81 mg 或隔日服用 100 mg 阿斯匹靈 (class IIa)。但成年人消化道有出血高風險時，則不建議使用阿斯匹靈。但是，利用阿斯匹靈預防糖尿病女性患者罹患冠狀動脈粥樣硬化是有爭議的，在大多數薈萃分析結果並沒有顯示阿斯匹靈具有預防的效益¹³⁷⁻¹⁴⁰。當糖尿病患者有 10 年心血管疾病風險 ≥ 10% 者，應考慮低劑量阿斯匹靈 (75 至 162mg/ 天)；而對於低風險糖尿病 (男性 <50 歲、女性 <60 歲，無其他心血管疾病風險因素) 的患者，則不建議使用阿斯匹靈¹⁴¹。

二、Statins 類藥物

利用 Statins 類藥物治療女性與男性的原發性冠狀動脈疾病之二級預防具有同樣效果¹⁴²。Statins 類藥物除降低血脂外，亦可改善內皮功能障礙^{143,144}，有助於冠狀動脈的微循環¹⁴⁵。

在降低成人原發性冠狀動脈疾病的膽固醇治療新指南中，建議 40 至 75 歲且無心血管疾病史的成年人，但有 LDL>189mg/dL、LDL 為 70 至 189 mg/dL (有糖尿病)、或估計 10 年原發性冠狀動脈疾病風險 ≥7.5% 等患者，使用 Statins 類藥物¹⁴⁶。Statins 類藥物降低冠狀動脈疾病的益處，超過男性與女性糖尿病之風險¹⁴⁷。此外，在我國女性冠狀動脈疾病患者中，利用 Statins 類藥物治療，其臨床效益與男性患者相較下具有顯著差異³⁰。因此，控制血脂異常的策略應考慮性別差異。

三、治療

女性心絞痛患者，應考慮血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) / 血管收縮素受體阻滯劑 (angiotensin-receptor blockers)、乙型阻滯劑、阿斯匹靈和 Statins 類藥物等藥物治療，適當藥物治療與急性冠狀動脈症候群復發之主要不良心臟事件顯著降低有關^{133,148-150}。

乙型阻滯劑對改善胸痛症狀是有效的，可作為穩定型缺血性心臟病患者症狀緩解之初始治療。長期接受乙型阻滯劑治療，可降低穩定型缺血性心臟病患者的缺血負荷和閾值，並改善左心室功能不全或增加心肌梗塞患者預後的存活率¹⁵¹⁻¹⁵³。使用乙型阻滯劑的患者，比使用鈣通道阻滯劑患者平均每週心絞痛發作少 0.31 次數，且較少因不良反應而停藥。但當患

表三：減少婦女風險藥物治療

療法	目標	篩選	建議
抗血小板藥 / 抗凝劑	患者需預防血栓。	心血管異常發生時是否有禁忌症。 評估合宜性、風險與副作用。	無禁忌證者，冠狀動脈粥樣硬化性患者，每天使用阿司匹靈 80-325 mg。 阿司匹靈的禁忌症可改用 thiopyridine、derivatives 等。
乙型阻滯劑	降低心肌梗塞後之再梗塞率、猝死發生率和總死亡率。	是否存在禁忌症。 持續評估合宜性、風險和副作用。	無禁忌症下，患者住院的幾小時內開始使用。
ACE 抑制劑	降低心肌梗塞和左心室功能障礙的患者發病率和死亡率。	是否存在禁忌症。 持續評估合宜性、風險和副作用。	住院期間儘早開始投藥，除非有低血壓或禁忌症。 除左心室功能障礙 (射血分數 ≤ 40%) 或充血性心臟衰竭症狀持續投藥外，6 週後停止投藥。 若懷孕，停止使用 ACE 抑制劑。

FSH, follicle-stimulating hormone ; ACE, angiotensin-converting-enzyme , 參閱 Guide to Preventive Cardiology for Women¹³³。

表四：女性心血管藥物動力學反應之差異

吸收效率	分布	代謝效率	排除
verapamil 增加 25%。 阿斯匹靈增加 40%。	體內脂肪含量較高，使親脂性藥物之血清濃度降低。體內水分、血管內容量和肌肉質量較少，導致較高的親水性藥物之血清濃度。	amiodarone、amlodipine、atorvastatin、simvastatin、gemfibrozil、verapamil 等 CYP3A4 藥物，代謝快 20 至 40%。 carvedilol、metoprolol、losartan、irbesartan、warfarin、rosuvastatin 等藥物代謝受性別特異性影響。藥物的葡萄糖醛酸化快於男性，加速腎上腺素、去甲腎上腺素和多巴胺的失活。	女性腎小球濾過率約少 20%。

參閱 Spencer and Wingate, 2005¹⁵⁸。

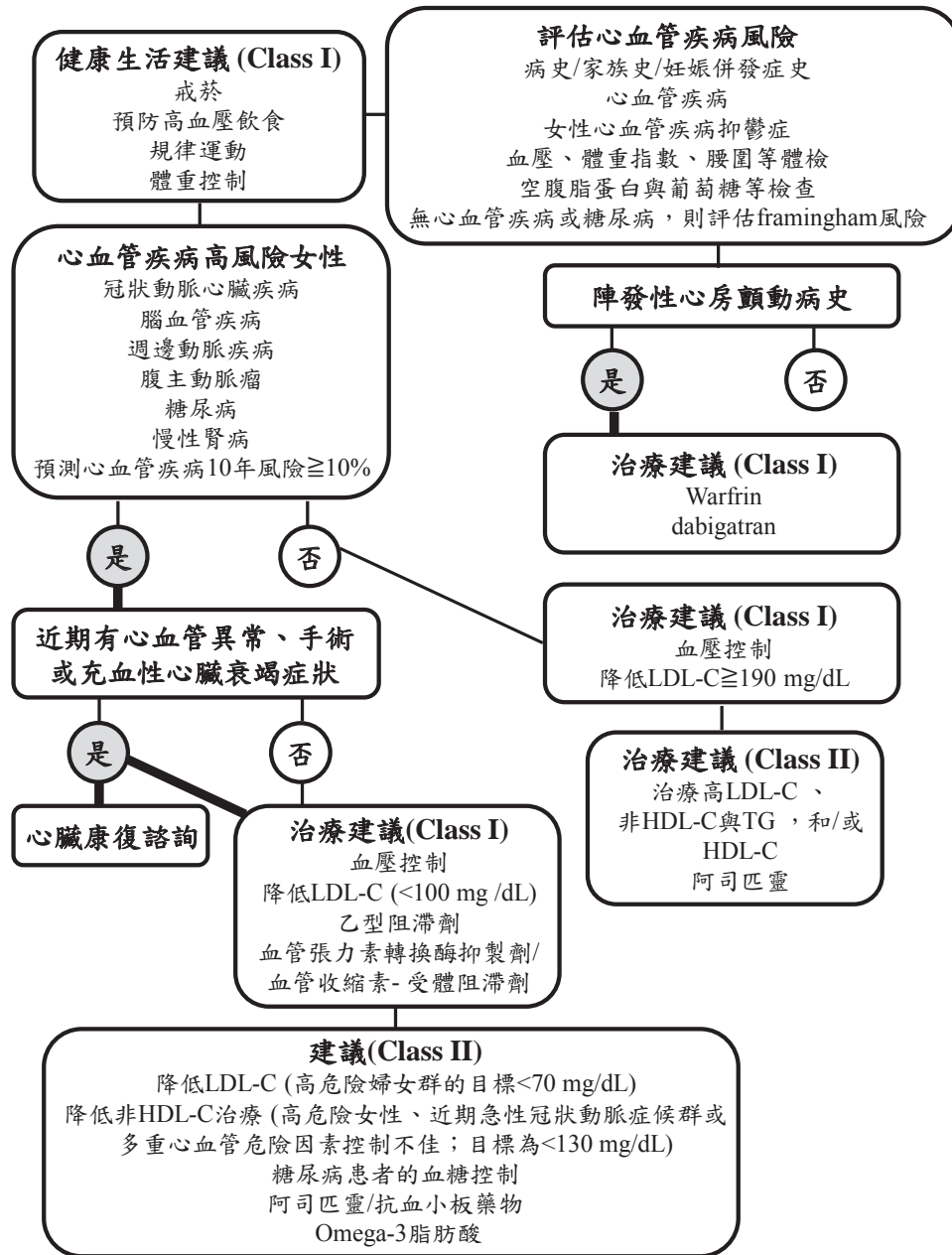
者已使用乙型阻滯劑的最大耐受劑量時，仍持續有心絞痛症狀時，則應使用其他抗心肌缺血藥物的附加療法¹⁵⁴。患者對乙型阻滯劑有禁忌症或引起副作用時，可使用鈣通道阻滯劑、長效硝酸鹽或 Ranolazine 等抗缺血劑緩解症狀。Ranolazine 經由抑制心臟動作電位的晚期鈉電流，改善心肌灌注的心肌舒張。但目前還沒有關於硝酸鹽對女性臨床結局影響之研究。

Statins 類藥物和 ACEI 對非阻塞性冠狀動脈心臟病的患者可能有益^{143,144,155}，增加冠狀動脈之微循環¹⁴³。患者運動訓練時，會促進腎上腺素調節機制而增加效益¹⁵⁶。非 ST 節段升高之心肌梗塞患者出院時，女性較男性約少 3% 接受阿斯匹靈與乙型阻滯劑治療，及約少 13% 接受 Statins 類藥物治療¹⁵²。Ivabradine 是一種選擇性的 If 通道阻斷劑，通過降低竇房結起搏細胞的起搏率而起作用，而不影響動作電位的持續時間，心率的降低導致左心室舒張末期壓力的降低，並且由舒張期的延長增加了對冠狀動脈流動的時間，為治療缺血性心臟病的新藥物¹⁵⁷。在常用於治療女性心血管疾病的藥物，特別是抗血栓藥物與抗心律失常等藥物，在女性患者體內的代謝方式效率不同，而增加潛在不良反應風險中（表四）。

此外，賀爾蒙替代療法可減少停經後女性的停經期周邊症狀與骨質疏鬆症等，但卻沒有降低心血管風險或改善臨床效益^{159,160}。賀爾蒙替代療法包括：選擇性雌激素受體調節劑、抗氧化維生素（維生素 C 和 E，β-胡蘿蔔素）和葉酸等。在停經後女性，利用聯合持續賀爾蒙治療（combined continuous hormone therapy）會增加冠狀動脈異常、靜脈血栓與中風風險；單純雌激素治療會增加靜脈血栓和中風的風險，但未增加冠狀動脈異常的風險¹⁶¹。

結語

目前在女性缺血性心臟病的診斷和治療並不理想，因女性常得不到即時與正確的診斷與治療。當評估女性患者心肌缺血的體徵與症狀時，出現更多型態的症狀、心血管功能障礙、與非阻塞性冠狀動脈心臟病的高發病率。女性缺血性心臟病、冠狀動脈微血管功能障礙等亦與性別特異性病理生理學有關。除日常生活中預防保健外，應提升女性對心臟病的自我認知，若有異常即應及早進行心臟的檢查（圖一），及早進行治療心絞痛、動脈粥樣硬化、缺血性心臟病與非阻塞性冠狀動脈疾病等，增加女性缺血性心臟病的預後結果。



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides.

圖一：女性心血管疾病預防保健流程圖。

參閱 Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update⁴⁶。

參考文獻

1. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, et al. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation* 2013; 127: 1254-63.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics -2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-292.
3. Capewell S, Hayes DK, Ford ES, et al. Life-years gained among US adults from modern treatments and changes in the prevalence of 6 coronary heart disease risk factors between 1980 and 2000. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 229-36.

4. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128-32.
5. Vriz O, Lu H, Visentin P, Nicolosi L, Mos L, Palatini P. Gender differences in the relationship between left ventricular size and ambulatory blood pressure in borderline hypertension. The HARVEST Study. *Eur Heart J* 1997; 18: 664-70.
6. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995; 26: 979-83.
7. Yamada AT, Campos Neto Gde C, Soares J, Jr., et al. Gender differences in ventricular volumes and left ventricle ejection fraction estimated by myocardial perfusion imaging: comparison of Quantitative Gated SPECT (QGS) and Segami software programs. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 285-90.
8. Sievers B, Kirchberg S, Franken U, et al. Determination of normal gender-specific left atrial dimensions by cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 677-83.
9. Yang F, Minutello RM, Bhagan S, Sharma A, Wong SC. The impact of gender on vessel size in patients with angiographically normal coronary arteries. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 340-4.
10. Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, Haywood JR. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 122-6.
11. Huxley VH. Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 17-22.
12. Lutfi MF, Sukkar MY. The effect of gender on heart rate variability in asthmatic and normal healthy adults. *Int J Health Sci (Qassim)* 2011; 5: 146-54.
13. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-90.
14. Bairey Merz CN. Sex, death, and the diagnosis gap. *Circulation* 2014; 130: 740-2.
15. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1561-75.
16. Daviglus ML, Stamler J, Pirezada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA* 2004; 292: 1588-92.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
18. Leung Yinko SS, Maheswaran J, Pelletier R, et al. Sex differences in health behavior change after premature acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2015; 170: 242-8.
19. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 648-55.
20. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012; 307: 813-22.
21. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-215.
22. Gneocchi M, He H, Liang OD, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med* 2005; 11: 367-8.
23. 行政院主計處。健康之危險因素探討。 <https://www.stat.gov.tw/public/Data/66911235071.pdf>。
24. Wen CP, Tsai SP, Chen CJ, Cheng TY, Tsai MC, Levy DT. Smoking attributable mortality for Taiwan and its projection to 2020 under different smoking scenarios. *Tob Control* 2005; 14 (Suppl 1): i76-80.
25. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011; 378: 1297-305.
26. Steliga MA, Dresler CM. Smoking cessation: crucial to target women as well as men. *Lancet* 2011; 378: 1278-9.
27. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 994-1001.
28. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
29. Lee Y, Lin RS, Sung FC, et al. Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort in Taiwan-baseline data and five-year follow-up morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 838-46.
30. Chen CY, Chuang SY, Fang CC, et al., Gender Difference in Statin Intervention on Blood Lipid Control among Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Gerontol* 2013; 7: 116-21.
31. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
32. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
33. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
34. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 217-48.
35. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.
36. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.

37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
38. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
39. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011; 19: 60-5.
40. Chiang CE, Wang TD, Lin TH, et al. The 2017 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the Management of Hypertension, *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 213-25.
41. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.
42. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265: 627-31.
43. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-40.
44. Reis SE, Olson MB, Fried L, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation* 2002; 105: 2826-9.
45. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
46. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296: 79-86.
47. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol* 2012; 35: 141-8.
48. Mentz A, Yusuf S, Islam S, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2390-8.
49. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 799-809.
50. Mayer O Jr, Simon J, Filipovsky J, Plaskova M, Pikner R. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 499-506.
51. Shah AJ, Ghasemzadeh N, Zaragoza-Macias E, et al. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000741.
52. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 413-9.
53. Tannenbaum C, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Platt RW. A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 717-25.
54. Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol* 2014; 30: 705-12.
55. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012; 307: 1273-83.
56. 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; 280: 605-13.
57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
58. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
59. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
60. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Branciazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-71.
61. Samad F, Agarwal A, Samad Z. Stable ischemic heart disease in women: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9: 701-9.
62. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243-62.
63. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797-803.
64. Hassan E, Creatas G, Mastorakos G, Michalas S. Clinical implications of the ovarian/endometrial renin-angiotensin-aldosterone system. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 107-18.
65. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014; 29: 611-7.
66. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Failure of fertility therapy and subsequent adverse cardiovascular events. *CMAJ* 2017; 189: E391-7.
67. Dayan N, Filion KB, Okano M, et al. Cardiovascular Risk Following Fertility Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1203-13.
68. Mehta PK, Wei J, Wenger NK. Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25: 140-51.
69. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depres-

- sion as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1350-69.
70. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929-38.
 71. 翁嘉英、林庭光、陳志暉、林俊龍、張弘儒。心理社會危險因子與心血管疾病。 *內科學誌* 2015 ; 26 : 1-12。
 72. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008; 121: S3-8.
 73. Sharma K, Gulati M. Coronary artery disease in women: a 2013 update. *Glob Heart* 2013; 8: 105-12.
 74. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001; 4: 109-14.
 75. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
 76. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 726-32.
 77. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
 78. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* 2016; 27: 6-13.
 79. U.S. Breast Cancer Statistics. http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics. Last modified on Jan 9, 2018.
 80. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018 2018; 137: 00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
 81. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34: 1102-11.
 82. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast cancer* 2015; 7: 21-35.
 83. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005633.
 84. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987-98.
 85. Rehammar JC, Jensen MB, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiother Oncol* 2017; 123: 299-305.
 86. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29-322.
 87. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92.
 88. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-8.
 89. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-25.
 90. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men. *Am J Crit Care* 2008; 17: 14-24.
 91. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2405-13.
 92. McSweeney J. Woman's narratives: Evolving symptoms of myocardial infarction. *J Women Aging* 1998; 10: 67-83.
 93. MacInnes JD. The illness perceptions of women following symptoms of acute myocardial infarction: a self-regulatory approach. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006; 5: 280-8.
 94. McSweeney JC, Crane PB. Challenging the rules: women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction. *Res Nurs Health* 2000; 23: 135-46.
 95. Gassner LA, Dunn S, Piller N. Patients' interpretation of the symptoms of myocardial infarction: implications for cardiac rehabilitation. *Intensive Crit Care Nurs* 2002; 18: 342-54.
 96. Lockyer L. Women's interpretation of their coronary heart disease symptoms. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005; 4: 29-35.
 97. King KB, Quinn JR, Delehanty JM, et al. Perception of risk for coronary heart disease in women undergoing coronary angiography. *Heart Lung* 2002; 31: 246-52.
 98. Oliver-Mcneil S, Artinian NT. Women's perceptions of personal cardiovascular risk and their risk-reducing behaviors. *Am J Crit Care* 2002; 11: 221-7.
 99. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol* 2001; 87: 937-41.
 100. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117: 1787-801.
 101. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131: 1054-60.
 102. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative

- Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) sub-study. *Circulation* 2004; 109: 580-6.
103. Daniels LB, Maisel AS. Cardiovascular biomarkers and sex: the case for women. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 588-96.
104. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2481-8.
105. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation* 2017; 135: 544-55.
106. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883-92.
107. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
108. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CN. Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21: 933-41.
109. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3: 241-53.
110. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 350-79.
111. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1657-64.
112. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ, et al. Prognostic value of the duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 369-75.
113. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-62.
114. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S36-43.
115. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 682-96.
116. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789-800.
117. Miller DD. Evaluation of coronary artery disease in women. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 447-53.
118. Bokhari S, Shahzad A, Bergmann SR. Superiority of exercise myocardial perfusion imaging compared with the exercise ECG in the diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 399-404.
119. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005; 26: 447-56.
120. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 24-33.
121. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014; 129: 2518-27.
122. Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 1026-43.
123. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-32.
124. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1343-53.
125. Steg PG, Kerner A, Mancini GB, et al. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: a report from the randomized occluded artery trial. *Circulation* 2010; 121: 2724-30.
126. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004; 110: 732-7.
127. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-36.
128. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 510-9.
129. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International

- Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 849-60.
130. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-23.
131. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1748-58.
132. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
133. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. *AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. Circulation* 1999; 99: 2480-4.
134. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-7.
135. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
136. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
137. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1336-44.
138. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 211-8.
139. Younis N, Williams S, Ammori B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1459-66.
140. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
141. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 2694-701.
142. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-52.
143. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109: 53-8.
144. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003; 24: 1999-2005.
145. Manfrini O, Pizzi C, Morgagni G, Fontana F, Bugiardini R. Effect of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1391-3.
146. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
147. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 2016; 118: 1273-93.
148. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation* 2006; 114: 1380-7.
149. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 293: 349-57.
150. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344-426.
151. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000; 343: 8-15.
152. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832-7.
153. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1773-9.
154. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014; 130: 1749-67.
155. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial

- nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002; 90: 974-82.
156. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1619-25.
157. Cacciapuoli F. Ranolazine and Ivabradine: two different modalities to act against ischemic heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10: 98-102.
158. Spencer AP, Wingate S. Cardiovascular drug therapy in women. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 408-17.
159. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2432-46.
160. Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, et al. ACCF proposed method for evaluating the appropriateness of cardiovascular imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1606-13.
161. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD004143.

Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease in Women

I-Tseng Chu^{1,3}, Han-Lin Tsai^{1,3}, Peir-Haur Hung^{2,3,4},
Tsung-Hsien Chen³, and Rei-Yeuh Chang^{1,3,5,6}

¹Division of Cardiology, ²Division of Nephrology, ³Department of Internal Medicine,
Ditmanson Medical Foundation Chiayi Christian Hospital, Chiayi;

⁴Department of Applied Life Science and Health,
Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan;

⁵Department of Nursing, Chung Jen Junior College of Nursing,
Health Sciences and Management, Chiayi;

⁶Department of Beauty and Health Care,
Min-Hwei Junior College of Health Care Management, Tainan, Taiwan

Cardiovascular diseases is one of the most frequent cause of death worldwide, however, it has been underestimated in physicians and patients. Due to the difference of pathogenesis, presentation and diagnosis of cardiovascular diseases in women, they tend to be under treatment of these diseases. Female patients present with higher prevalence of non-obstructive coronary artery diseases and a greater burden of risk factor than male patients in general. Therefore, in this review, we investigate the gender-related differences in clinical presentation, treatment, and ischaemic heart disease burdens. A better understanding of the gender difference is likely to open ways to improve survival rate of ischemic heart disease in women. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 191-209)