

台灣腦中風學會女性腦中風實證聲明

傅維仁¹、林雅如¹、崔百青¹、吳俞萱²、蔡欣熹³、葉馨喬³、宋碧姍⁴、
鍾芷萍⁵、紀乃方⁵、黃虹瑜⁶、林鈺凱⁷、唐志威⁸、謝孟倉⁹、陳嘉泓¹⁰、
許弘毅¹¹、李怡慧⁵、連立明¹²、李俊泰⁷、鄭建興³、蔡力凱^{3, 13}、
台灣腦中風學會女性腦中風實證聲明小組

¹馬偕紀念醫院神經科暨腦中風中心

²台中榮民總醫院神經科

³台大醫院神經部暨腦中風中心

⁴成大醫院神經部

⁵台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

⁶中國醫藥大學附設醫院神經部

⁷三軍總醫院神經部

⁸亞東紀念醫院神經科

⁹義大醫院神經科

¹⁰雙和醫院神經科

¹¹童綜合醫院神經內科

¹²新光醫院神經科

¹³新竹台大分院神經部

1. 前言

中風是開發中國家和開發國家的主要公共衛生問題。台灣衛生福利部公布的2022年十大死因排名中，中風分別是女性和男性十大死因的第六和第五位，並且是男女殘疾的第一大原因。由於與男性相比有許多的差異，女性中風可被視為一個獨特的實體。目前研究顯示，女性和男性患者中風症狀的表現有顯著的性別差異，女性的非傳統中風症狀表現可能會被誤診，從而導致不恰當的檢傷分類和嚴重的治療延誤，同時在急性中風時的治療方式以及對治療的反應也存在差異。預防女性中風亦具有挑戰性，主要是因為女性中風患者對風險的認知不夠，比起男性患者有更差的功能性預後和更

高的死亡率，因此確定和了解女性特有的風險因子、針對特定性別的預防和治療策略至關重要。

急性缺血性中風的治療在過去10年中已經有大幅的進步，尤其是血管內治療(endovascular therapy)的發展。然而，在大多數隨機對照臨床試驗中，女性的代表性不足，可能導致次優的結論，包括靜脈血栓溶解劑治療、機械血栓移除治療、頸動脈狹窄血管重建和缺血性中風次級預防等等。因此，本實證聲明探討了男性和女性在中風的差異，包括流行病學、臨床表徵和預後、中風類型、危險因子、中風評估和治療，並強調性別的重要性，以幫助臨床醫師制定每位女性患者的整體處置方針。

通訊作者：傅維仁醫師，馬偕紀念醫院神經科暨腦中風中心
E-mail: hlp.4129@mmh.org.tw

DOI: 10.6318/FJS.202306_5(2).0001

2. 流行病學

2.1 簡介

一般而言，各年齡層男性患者中風風險高於女性，而年紀越大，中風發生率亦隨之提高。但由於女性平均壽命較長，80歲以上女性中風的比率超過男性。隨著全球人口老化的趨勢，許多統計資料顯示每年新增的中風個案超過一半以上(53.1%)都是女性¹。也因為女性中風患者年紀較長，相對共病較多(尤其是心房顫動〔atrial fibrillation, AF〕比例增加)，中風嚴重度及死亡率較男性為高。以下將就15年以來的各國統計數據分析做進一步討論。要注意的一點是性別議題中，英文以Sex來表示的，通常意指生物學上的女性，在生理上與男性就有極大的差異，包含女性荷爾蒙對心血管的保護及懷孕相關的生理改變、妊娠高血壓和糖尿病等併發症對後來女性中風的影響及相對較高比例的自體免疫疾病與AF等，都有其特別之處；而以gender一詞來分析性別差異時，將會包含生活型態、就醫模式及社經地位的考量。傳統上，男性中風患者就醫時間較為快速，得到的家庭照顧較多，相對預後較好；而女性患者常因寡居及就醫不便，臨床症狀較不典型而延誤治療時機，進而影響女性中風患者的預後²。

2.2 近年來各國與台灣大型流行病學研究及統合分析資料彙整

2.2.1 中風死亡率與預後的性別差異

約自2003年開始，藉由Get-With-The-Guidelines-Stroke (GWTG)中風登錄計畫的推動，逐漸發現男女患者中風的臨床表現及預後有相當大的不同後，Reeves等學者首先蒐集分析1999~2004年美國Centers for Disease Control and Prevention WONDER資料庫的大數據，於2008年發表³，其中關於中風後死亡率的主要發現是在45歲以下男女的死亡率相當，但45-74

歲的族群中，女性死亡率明顯低於男性，其中黑人女性比男性低25-35%，白人女性則約低20%；但隨著年紀增長，這個趨勢逐漸改變，到85歲以上時，女性患者中風死亡率反比男性增加12-14%。由於人口男女比例隨著年齡增長而改變，若依Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS)研究來推估，到2050年女性中風死亡率將大幅增加(2000年粗估女性中風死亡個案數較男性多32,000例，2050年將可能多68,000例)。

Appelros等人於2009年發表⁴，涵蓋五大洲、19個國家的中風流行病學性別差異的統合分析研究中則發現女性中風嚴重度較高，其中中風30天內的死亡率，女性為24.7%，男性為19.7%。另一個發表於2010年的澳洲本土研究⁵，得到的結論大約與2009發表的統合分析相同；也是女性較老(76歲比72歲)、嚴重度較高(NIHSS 6分比5分)、較少使用降血脂藥物、較少做檢查、30天死亡率較高。但若依其年紀，共病及中風嚴重度調整後，男女死亡率差不多。

依照Dehlendorff等人2015年發表，利用丹麥中風登錄資料(2003-2012)的分析結果卻發現⁶，雖然年紀大的女性中風嚴重度高，但存活率也較男性好。其中在75歲以上的患者中，因中風而在一周內或30天內死亡的比例，男性反而比女性高約15%。差不多同時期發表的日本福岡中風登錄資料(1999-2013)則是發現70歲以上的女性中風嚴重度較高，且出院時的預後較差⁷。

早期(2005-2007)在瑞典與英國的研究中發現^{8,9}，在個案死亡率(case fatality rate)方面，28天至6個月的粗死亡率男女比例相當或女性稍高，但如將年齡、中風嚴重度及中風類型等因素校正後，反而女性稍低10-17%。近期另一個瑞典南部的登錄研究也有類似發現¹⁰，但首次中風女性的28天死亡率高於男性，尤其是年齡>75歲者。但是在法國的登錄研究中卻發現相反的結果¹¹，其1年內死亡的比例男性較高。

由於中風專門病房的照顧及中風預防的推動與及時有效的治療，近年來中風的死亡率是下降的。但終生中風的風險女性還是稍高於男性的。

而在涵蓋中國31省155個城市進行約48萬人的全國腦中風流行病學調查研究(National epidemiology survey of stroke in China, NESS-C)中發現^{12, 13}，大於40歲以上的男性中風盛行率高於女性，農村地區的中風發生率、致殘率及死亡率均高於都會區，尤其是中國東北及華中地區，其中45-49歲區間及大於80歲以上的女性中風患者死亡率高於男性。另外根據全球疾病負擔研究(Global Burden of Disease Study 2015)的結果分析東南亞地區性別差異對中風死亡率的影響則發現¹⁴，東南亞國家的女性中風發生率和死亡率均低於男性，其中越南及緬甸的男女差距最大，印尼也發現女性死亡率明顯低於男性，其可能原因是女性患者近年來中風照顧指標明顯的進步有關。

台灣本土資料中關於中風後死亡率及預後的性別差異研究結果有些歧異。嘉義基督教醫院於2017年發表，分析2007-2014年間，該院因中風住院的4,278位患者資料¹⁵，其中女性佔41.1%；不論是死亡率(3.3%比2.5%)，較好預後的比例(出院35.4%比45.2%及6個月47.4%比62.2%)都是女性較差。其中相關的風險因子以AF及高血壓最為重要。另一個基隆長庚醫院2019年發表的本土研究則顯示¹⁶，女性有較高比例的高血壓及糖尿病，抽菸則男性較多。在5年的追蹤，併有頸動脈嚴重狹窄的男性，再中風的比例明顯增加，但男女死亡率沒有差別。輔大醫學院團隊2022年發表的研究則是利用台灣健保資料庫分析2004-2011年中風發生率及其類型與性別的差異¹⁷，發現中風發生率降低16% (由10萬人251降至201)，各年齡層男性發生率均高於女性。其中出血性中風的比例大幅下降26%，缺血性中風則小幅下降8%，而女性缺血性中風降低的比例比男性明顯。中風後1個月內的死亡率亦逐年下降，男女皆同。

以各國十大死因的統計來看，依2019年美國死亡率的統計，中風是女性死亡第三大原因，但是在男性則排第五²；中風是中國十大死因之首，男女皆然¹³。而依照台灣衛生福利部公布的2021十大死因排名中，中風是男性死因第四位(60.9/10⁵)，女性則是第五位(43.1/10⁵)。

除了年紀及不同的風險因子考量之外，中國流行病學研究(NESS-C)發現明顯城鄉差距，世界衛生組織中婦女差異工作小組也曾針對176個國家2008年的中風死亡率做調查，於2017年發表在World Stroke Organization的官方期刊¹⁸，發現46個國家的女性中風死亡率高於男性，其中26 (63%)個國家是位在撒哈拉沙漠以南的非洲地區，又這些女性中風死亡率相對較高的地區，性別不平等指數高，明顯女權不足。在2019年全球疾病負擔研究也發現¹⁹，世界銀行低收入國家中風死亡率約是高收入組的3.6倍。顯見婦女權利的低下及經濟生活的落後將影響婦女中風後的照護與死亡率。

2.2.2 中風發生率與盛行率之性別差異

在Reeves等人的研究中³，基本上中風發生率和死亡率的趨勢相當，除了在小於34歲和大於75的族群是女高於男之外，整體而言女性低於男性。但因這個研究族群以白人為主，結果也許與實際不相符。在瑞典與英國的研究中發現^{8, 9}，55-64歲的族群，女性中風發生率比男性低60%；但年紀大於75歲的女性，中風發生率比男性高50%。至於中風的盛行率，2005年的數據顯示女性是2.5%，男性是2.7%，沒有顯著差異。同樣的，依REGARD study²⁰，當年紀大於85歲以上時，中風的比例在黑人女性將會增加3倍，白人則是增加兩倍。

Appelros等人的統合分析中⁴，發生第一次中風的平均年紀，女性是72.9歲，男性是68.2歲。男性中風的發生率比女性高33%，盛行率則高約41%，但是年紀和種族間有很大的差異。基本上缺血性中風和出血性中風都是男

性較多，但是蜘蛛網膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)則以女性較為常見(與女性較多血管瘤或許相關)。這個趨勢在台灣中風登錄研究中亦有相同的發現²¹。同樣也是發表在2009年的Framingham heart study²²，由原始的參與者(n = 5119, 2829是女性)及其後代(n = 4957, 2565是女性)為對象，追蹤56年之久，發現女性發生第一次中風的年紀明顯比男性老(75.1歲比71.1歲)，女性中風發生率僅在85歲以上時高於男性，但在其他各年齡層均較低，但終生中風的風險(life time risk of stroke)女性較高。在中風的類型，嚴重度及死亡率比較上，男女無異。但是不管在中風前，中風的急性期或3-6個月後，失能比例女性明顯比男性高，而女性多寡居，並且比男性高3.5倍的機會需在機構中被照顧。

2009年亞東醫院也曾發表了一篇關於不同性別糖尿病患者缺血性中風與出血性中風發生率是否不同的本土資料²³。從健保資料庫中約各50萬人的資料去比對。其中發現，糖尿病的女性出血性中風的發生率較有糖尿病的男性低，但是缺血性中風的比例較高，且女性年紀較輕者(<35歲)比例更高。2015年陽明大學發表的社區研究(石碑計畫)資料中²⁴，也發現了糖尿病及高血壓的加成效應明顯增加女性中風風險；而家族病史，體重過重及抽菸對男性影響較大。

2014年AHA/ASA的Guidelines for prevention of stroke in women¹中就提到，高齡大概是女性中風發生率增加且新個案與死亡率增加的主要原因，雖然近年來的中風比率逐年下降，但女性降低比率並不多。尤其是>85歲的女性。同樣的SAH在50歲以上的女性也比男性多(但年輕的SAH還是以男性較多)，不管是出血性中風或缺血性中風，發生率改變的轉折點似乎落在65歲。而女性與男性中風嚴重度的部分差異可能在於就醫時間的延遲及警覺性較低。2019年發表的Heart disease and stroke statistics大概也是類似的發現²⁵，大於80歲以上

女性中風比例明顯增加(13.4%比11.5%)。但在東南亞地區的研究中發現¹⁴，在高收入國(如新加坡)、年輕女性(30-34歲)，不管是缺血性中風或出血性中風的比例都比男性高。而法國學者發表在2021年的系統性回顧文章中也提及²⁶，不管是以人群為基礎或是大數據的研究中均發現，男性中風的發生率與盛行率高於女性(缺血性和出血性中風皆然)，直到75歲出現轉折點，大於75歲女性中風的風險高於男性。但是年輕女性出現SAH的比例較高。近年內的缺血性中風盛行率持平，但是出血性中風略升。而在存活率進步又平均餘命延長的情況下，預期中風盛行率也會升高。

Rexrode等人針對中風男女性別差異的議題於2022年發表中提到²，女性患者平均中風年紀大約比男性大4-6歲且中風前的自主生活能力較男性差，多為獨居或鰥寡、乏人照顧。另外種族與地域不同也會明顯影響中風的發生率，其中以東歐(36.5%)及東亞(36.3%)中風發生率較高。以55歲的美國人為例，女性終生中風的風險約20%-21%，但男性約14%-17%。但在中國的統計中¹²，男性終生中風的機率高達41%，女性則是36.3%。中風常是女性心血管疾病的初始表現，但男性則以冠心病較為常見。又女性顱內血管瘤的比例較高，發生SAH的風險較大，男性則有較高比例的出血性中風。而以北曼哈頓研究結果而言，70歲以上的黑人及西班牙裔的女性中風風險比白人高76-77%。另外根據Women's Health Initiative (WHI)，黑人女性中風風險比白人高46%。

對於年輕(<45歲)的女性是否會不成比例的增加中風風險？在2022年Leppert等人發表的系統性回顧論文中發現有19個相關研究²⁷，其中3篇是重複的報告，9篇認為沒有性別的差異，3篇發現在30-35歲族群，男性中風比率高於女性，另外4個研究發現≤35歲的年輕人族群中，女性中風風險較高。若將研究個案數整合分析，發現≤35歲的族群中，女性比男性多44%發生缺血性中風，可能的解釋為與女性懷孕相關

的併發症、使用口服避孕藥、偏頭痛盛行及較多的自體免疫性疾病導致的血管病變等²⁸。由於資料結果分歧，仍需大型研究佐證。

2.2.3 中風病灶的性別差異對預後的影響

誠如上文多次提到的女性中風患者多數年紀較大、共病較多、警覺性較低，導致中風嚴重度較高且相對預後也較差、失能比率高、生活品質下降。其中還有一個有趣的議題就是中風病灶的位置似乎也是男女有別，且與後續失能狀況和預後有關聯。Bonkhoff等人主導的跨國性MRI-GENIE and GISCOME研究，利用貝葉斯分級模型分析影像中就發現²⁹⁻³¹，如果病人有高比例的白質病變病灶(white matter high signal intensity)，再加上左側島葉(insula)、島蓋(opercular)、下額葉(inferior frontal region)及右側顳葉和頂葉(right temporoparietal region)有中風病灶的話，病人的預後明顯較差。其中女性如果是影響到左側大腦半球的後循環區域(left-hemispheric posterior circulation brain regions)，包含海馬迴(hippocampus)、楔前葉(percuneus)、梭狀迴(fusiform gyrus)及舌迴(lingular gyrus)、枕極與枕外側皮質區(occipital pole and lateral-occipital cortex)等，後續失能明顯較嚴重。而在這個研究後續發表的分析中也發現，女性中風患者如果有影響到所謂的rich-club region (核心區域，意指影響大腦重要功能整合的區域，包含上頂葉及額葉、楔前葉、視丘、殼核及海馬迴等)，將會使損害程度相對加強而導致預後明顯較男性差³²。

2.3 結論

除了高齡(>75)及≤35歲的女性之外，女性中風風險低於男性，但終生可能中風的風險略高。而由於大部分女性發生初次中風的年紀較大(平均約比男性大4歲)，中風前失能程度可能比較明顯，相關中風風險因子(尤其是高血壓、糖尿病及AF)控制不良，加上臨床症狀較不典

型、送醫延遲，所以相對中風嚴重度較重，也比較容易留下後遺症及殘障失能狀況，及相對較高的死亡率。而如果中風病灶位置在左側大腦半球的後循環流域，預後也明顯較男性差。婦女權利的低下及經濟生活的落後將影響婦女中風後的照護，導致較高的致殘率及死亡率。

3. 臨床表徵

3.1 簡介

女性中風患者比起男性有更高的死亡率和更差的功能性預後²⁵，儘早辨識出腦中風症狀才能盡快安排檢查來確認診斷和及時治療處置。在之前的多篇文獻裡均提到，女性中風患者比起男性更常表現出非典型或是非局部性的中風症狀，像是頭痛、意識改變、全身無力、疲倦等，或是一些非神經學的症狀像是胸痛和心悸等³³⁻³⁶。

3.2 中風症狀在性別上的差異

在一篇2018年文獻綜述中提到³⁷，女性的非傳統中風症狀表現可能比男性多。其中Lisabeth等人於2009年發表，比較461位中風患者臨床症狀的文章中提到³⁵，52%的女性至少有一個非傳統中風症狀，男性則是44%，而造成差異的主要原因是女性患者有較高比例的意識改變。另一篇Jerath等人針對美國明尼蘇達州洛徹斯特地區居民為對象進行的研究中顯示³⁴，在449位急性中風患者(其中60%是女性)的症狀中，女性比男性更可能出現全身無力、發燒、疲倦和意識改變。另一篇納入1,316位中風患者的澳洲前瞻性研究指出⁵，常見的中風症狀在男性和女性的盛行率其實很類似，但是女性患者比較常出現失去意識和失禁的情況。然而，這些研究並沒有針對共病症、精神科疾病、和中風前功能狀態較差等因素去做研究結果的校正，而這些因素可能在女性比較常見，或是跟非傳統中風症狀更有相關性³⁷。

在一篇2022年納入60篇文章的系統性文獻回顧及統合分析研究顯示³⁸，女性中風患者比起男性更常出現頭痛、意識改變(GCS score ≤ 14)和昏迷(GCS score ≤ 8)。除此之外，在一些局部神經學症狀的表現上也有顯著的性別差異。像是構音障礙和眩暈比較常在女性中風患者出現，而肢體乏力或半側肢體麻木、複視、和其他局部視覺障礙比較常在男性中風患者出現。然而，顯著的異質性限制了這些研究結果的可靠程度，且大部分的研究可能都有收案的偏差，現階段也缺乏高品質的研究，所以在研究結果的判讀上需要更為謹慎³⁸。

然而，中風症狀在性別上的絕對差異是小的，而且許多研究的焦點都放在個別症狀表現上，即使中風患者常常表現出一系列相關的症狀²。一篇2019年加拿大的世代研究發現³⁹，即使非局部的神經學症狀常常出現在暫時性腦缺血(transient ischemic attack, TIA)和輕微中風的患者身上，但是大於90%的患者仍然會有某些局部神經學症狀，像是影響運動、感覺、視覺、語言(失語或構音困難)的功能等，而且重要的是這些局部神經學症狀沒有性別的差異。因此要強調的觀念是，當非局部神經學症狀和局部神經學症狀一起出現時，臨床醫師應該要積極評估中風的可能性²。

3.3 中風症狀性別差異可能造成的影響

一篇系統性的文獻回顧納入了15,721個病患，發現大約9%的中風患者一開始在急診並不是被診斷為中風⁴⁰，而另一個大型橫斷式研究則發現男性患者被誤診的可能性比較低⁴¹。另一篇2019年加拿大的世代研究指出³⁹，比起有類似症狀的男性患者，TIA或是輕微腦中風的女性患者，更常被診斷為中風的模仿疾病(stroke mimics)。

女性中風患者有較高的誤診率可能有部分原因是女性的非典型或非局部的中風症狀比男性患者多³⁸。除此之外，性別的共病症差異可

能也會影響臨床診斷²。在DOUBT (Diagnosis of Uncertain Origin Benign Transient Events)研究中指出⁴²，在有TIA或是輕微中風症狀的時候，女性患者比起男性更有可能提到偏頭痛病史(女性33%，男性17%)和近期的壓力事件(女性19%，男性12%)，而此兩種情況都會降低臨床醫師對中風的警覺性。

女性中風患者比起男性可能較多出現不典型或是不常見的腦中風症狀，而這對於緊急救護技術員(EMT)來說是很有挑戰性的，因為緊急救護技術員在醫院外的救護現場只能用簡易的診斷工具來判斷⁴³。在近期一篇系統性統合分析的文章顯示(納入21篇研究，共有6,934個中風和暫時性腦缺血的患者)，所有中風患者中約有26%的病患被緊急救護系統錯誤評估，而這些患者的症狀常是屬於non-FAST症狀，像是噁心嘔吐、頭暈、意識改變、和視覺功能異常等⁴⁴。另一篇美國的研究指出⁴⁵，在3,787位被緊急救護系統轉送的病患中，只有30%的女性患者被正確診斷為中風(男性患者則有35%)。

3.4 中風症狀性別差異的可能原因

有一些可能的機轉來解釋中風症狀在性別上的差異³⁸：

- (1) 心源栓塞性中風和SAH比較常發生在女性^{46, 47}。
- (2) 神經生物學在性別的差異應該要被考慮進去。舉例來說，女性可能對於梗塞區周邊的去極化(peri-infarction depolarizations)比較敏感所以導致頭痛⁴⁸。
- (3) 女性通常在中風時的年齡比較老，且伴隨更多共病症⁴⁹。失智症、憂鬱症和社會心理的壓力在女性的盛行率比較高，也會影響中風症狀的表現³⁷。
- (4) 有一個研究提到女性患者比較有可能被診斷為中風的模仿疾病(stroke mimics)，像是偏頭痛、癲癇、或其他精神方面的疾病，而這可能是因為臨床醫師對於性別的偏見³⁹。

3.5 結論

女性中風患者比起男性更常表現出非典型或是非局部的中風症狀，像是頭痛、意識改變、全身無力、疲倦等。然而，中風症狀在性別上的絕對差異是小的，而且中風患者常表現出一系列相關的症狀。因此臨床醫師要提高警覺，並建立標準化的診斷流程，來提升腦中風的正確診斷率。

4. 中風類型

4.1 簡介

根據2015年美國心臟協會的報告，女性的中風類型以缺血性中風佔大宗(87%)，出血性中風次之(10%)，而接近3%為SAH。佔比最少的類型為腦靜脈竇血栓(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)約佔所有女性中風的0.5-1%⁵⁰。

4.2 缺血性中風

整體而言，女性缺血性中風的發生率低於男性。但由於女性有較長的預期壽命且在年長族群的中風發生率上升，因此在大於70歲的年長族群，女性中風的發生率反超過男性。而在缺血性中風的特徵上，女性患者相較於男性有發作時年齡較長、到院時中風嚴重度較高和出院時預後較差的傾向⁵¹。在多變項回歸分析後，女性仍為不良預後的獨立因素，但與年紀相關：大於70歲，女性患者的中風預後相較於男性明顯較差，但在70歲以前，此性別的差異並不明顯，相關的機轉仍須進一步研究⁷。

在缺血性中風分類的部分，歸因於心源性中風的比例女性明顯高於男性，可能與女性瓣膜性心臟疾病盛行率較男性高有關⁷。

4.3 出血性中風

相對於男性，女性在出血性中風的表現

有以下幾個特色，如：較低的發生率、較少的血腫旁水腫及較低的死亡率⁵²。以死亡率來說，60歲以前因腦出血的致死率，女性明顯低於男性，但在65歲之後，此性別的差異就不明顯¹。而雖然女性出血性中風的發生率不高，但仍佔所有女性死亡率的7.1%⁵³。女性在懷孕期間會增加出血性中風的風險，尤其是在第三期妊娠或產後階段⁵³。根據本土的一篇回溯性報告顯示，於1992至2004年期間所收錄的66,781位產婦中，共發生32例中風，其中21例為出血性中風、11例為缺血性中風。平均發生率為21.3/10,000，而平均死亡率為17.8%。其中，死亡個案有77.8%為出血性中風。此外，出血性中風佔懷孕相關的中風比例比起西方國家(33%-52%)，本土患者比例相對較高(43%-69%)⁵⁴。

4.4 蜘蛛網膜下腔出血

SAH的發生率在55歲之前，年輕男性的發生率較女性高。但在55歲後，女性在SAH的發生率明顯高於男性。因此SAH的總發生率以女性較高⁵⁵。

儘管許多心血管疾病的危險因子在男性較為常見，如：高血壓、抽菸和喝酒等，SAH是少數在女性發生率較高的疾病之一。一個長時間追蹤的研究發現，女性相較於男性有de novo腦部動脈瘤生成的顯著風險，且女性也是動脈瘤生長的獨立風險因子；相較於男性，女性更可能同時有多個腦部動脈瘤。更有甚者，性別相關的賀爾蒙因子也可能與動脈瘤生成和破裂的致病機轉有關。有研究顯示，停經年歲越早可能有增加動脈瘤的趨勢。幾個臨床試驗也發現，賀爾蒙替代療法似乎跟降低動脈瘤所引起的SAH風險有關⁵⁵。

在死亡率部分，女性相較於男性有較高的標準年齡死亡率(每10萬人4.9比3.1；RR = 1.59；95% CI = 1.54-1.62)，此性別差異不僅在不同種族都表現一致，且隨著年齡增長，女性比男性的死亡比率也隨之增加¹。

4.5 腦靜脈竇栓塞(Cerebral venous sinus thrombosis, CVST)

過去，CVST的年發生率約為每十萬人中2-5人。近年來由於診斷工具的精進，發生率明顯上升。歐美近期的資料顯示，CVST的年發生率約為每十萬人中13.2-15.7人。在亞洲族群部分，兩個在伊朗做的研究也大概是每十萬人中12.3-13.49人。女性的中風類型中雖CVST所佔的比例不多，但在性別差異上，其女性相較於男性的佔比最為懸殊，比率高達3：1⁵⁶。除此之外，相較於其他中風類型，CVST有較低的總死亡率和較好的功能結果。一個在2012年所發表的多中心、大型研究顯示(n = 3171)，長時間追蹤後(中位數為40個月)，其死亡率只有2.8%，而具有良好功能結果(修改後雷氏量表為0-1)的病人高達89.1%⁵⁷。與較差結果相關的預測因子則包含年紀、惡性腫瘤、中樞神經感染和腦出血¹。

CVST的發生與異常的凝血功能增加有關，包含血栓形成體質(thrombophilia)和外來的刺激因素(如：癌症、感染、血液學及自體免疫相關的條件)¹，還有專屬於女性的危險因子(如：荷爾蒙、口服避孕藥和懷孕等)⁵⁸。由於懷孕和使用口服避孕藥被視為短暫的風險因子，有上述條件的患者不需要被視為易復發的高危險群¹。

在一篇CVST的事後分析研究顯示，女性在6個月後有較好預後的比例顯著多於男性(81%比71%，P = 0.01)。有65%的女性有性別相關的危險因子(如：荷爾蒙替代治療、口服避孕藥、產褥期和懷孕)。而雖然男性有較高死亡率的趨勢，但統計上並無顯著意義¹。CVST在孕期和產褥期的發生率約為1/2500分娩—1/10000分娩¹，約佔所有CVST的5%-20%⁵⁶，且大多發生在第三孕期或產後4周內¹。在校正完年紀、血管風險因子、感染、醫院類型和位置後，剖腹產似乎也與CVST風險上升有關(OR = 3.10，95%CI = 2.26-4.24)¹。

CVST可以發生在表淺腦靜脈、深部腦靜脈或硬腦膜靜脈竇。60%患者同時有多個靜脈竇栓塞，而其中最常影響的是上矢狀竇。CVST在臨床上的表現相當多樣化，可以從無症狀到死亡，主要取決於血栓的位置和側枝循環⁵⁶。

頭痛是CVST的最主要症狀，且頭痛跟姿勢相關。在平躺時由於腦內壓上升，頭痛會更嚴重。臨床上，許多頭痛可能會被誤認為偏頭痛或是腰椎穿刺後所引發的頭痛，若沒有適當治療，頭痛會持續進展。而持續上升的靜脈壓力和腦脊髓液的吸收減少，會造成靜脈梗塞、腦出血和SAH。若無適當治療，患者在疾病後期常出現癲癇、局部神經學缺損和嗜睡⁵⁹。

CVST的急性治療主要是使用靜脈注射的未裂解肝素(intravenous unfractionated heparin, UFH)或皮下注射的低分子量肝素(subcutaneous low-molecular weight heparin, LMWH)等抗凝血劑，急性期過後再持續使用口服抗凝血劑(如：warfarin等)至少3-6個月^{1, 5}。一項發表在2019年的多中心、前瞻性隨機對照試驗(RE-SPECT CVT)，共收錄120位CVST患者，女性佔55%，該研究比較使用24週dabigatran或warfarin後，兩者的療效和安全性。結果顯示，兩者對於預防靜脈血栓栓塞和CVST的復發有類似的效果，而出血相關的併發症也沒有明顯差異。至於血管內治療的療效至今仍未被證明⁵⁶。儘管許多研究並未提供足夠長的追蹤時間，和復發時的抗凝血劑濃度，大多數的研究報告顯示，CVST的復發率約為2%到5%。2012年所發表的大型回溯性、多國家的研究，收錄了706位腦CVST患者，追蹤時間的中位數長達40個月，並追蹤了預先設定的危險因子(包含：感染、創傷、口服避孕藥、荷爾蒙替代治療、近期接受神經外科手術、骨髓增生性腫瘤的存在、產褥期和懷孕)。研究發現CVST復發率為4.4%、靜脈血栓栓塞為6.5%，整體的復發發生率約為每千人年有23.6個事件。在分析與靜脈血栓栓塞復發相關的預測因子時，經過多變項回歸

分析後，發現只有曾發生過靜脈血栓栓塞是有顯著意義的(HR = 2.70, 95%CI = 1.25-5.83, P < 0.011)，而女性、口服避孕藥、荷爾蒙替代治療、產褥期和懷孕等皆不是顯著的獨立危險因子¹。

靜脈血栓栓塞的復發傾向在CVST發生的第一年內，且在抗凝血劑停止使用後。復發事件較常以靜脈血栓栓塞表現，故診治曾患CVST者，需保持其他靜脈血栓併發症(肺栓塞、深層靜脈栓塞)的高度警惕¹。

4.5.1 臨床應用的含義

- (1) 針對懷孕的CVST患者，足量的LMWH需在整個孕期持續使用 並在生產後持續使用LMWH或維生素K拮抗劑大於6週(包含孕期在內的整個治療時間至少6個月)，並達到治療目標、也就是國際標準化(INR)比值2-3。
- (2) 針對有CVST病史的女性，未來再懷孕並非是禁忌症。進一步調查可能的潛在原因、正式會診血液學專家或女性胎兒醫學專家是合理。
- (3) 針對懷孕的CVST患者，相較於UFH、治療使用足量的LMWH是合理的。
- (4) 針對有CVST病史的女性，在未來孕期和產褥期預防性使用LMWH是合理的。

5. 中風風險因子

5.1 女性特異之中風風險因子

5.1.1 生殖賀爾蒙變化與生育相關因子

女性生殖賀爾蒙的變化，尤其是雌激素的濃度改變，被認為和女性心血管事件的發生率有關，一般認為內生性的雌激素可能有血管的保護作用，所以女性生殖年齡(從初經到停經的這段時間)越短，中風發生的風險越高⁶⁰。初經發生的年齡與中風風險之關聯性仍有爭議，雖

然初經年齡較早被發現會增加未來罹患心血管事件之風險，大部分的早期研究並未將中風從心血管疾病當中獨立出來分析⁶¹。較近期發表的一篇統合分析，研究初經年紀與心血管相關死亡的關聯性則發現，初經年齡每增加一歲，未來死亡之相對風險會下降3%，不過其中絕大部分的效應是來自於心臟相關之死亡而非腦血管事件相關之死亡⁶²。2022年發表之日本大型世代研究，收錄了54,937位女性，發現初經年齡與中風風險呈現U型相關，以15歲作為基準，初經年齡較高或較低都會呈現較高之中風風險⁶³。另外一方面，早發型停經則未發現與中風或中風相關死亡有關^{64,65}。

多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome)會造成女性患者雄性素過高，並伴隨許多代謝性疾病之出現，如肥胖、糖尿病等。從世代研究的統合分析結果上來看，患有多囊性卵巢症候群的女性會有較高之中風風險，約為1.2倍，然而，若調整相關干擾因子(如身體質量指數)後，此風險並未達統計顯著⁶⁶。同樣的，近期利用雙樣本孟德爾隨機化分析的結果也發現，多囊性卵巢症候群本身與中風的發生並無因果關係⁶⁷，在其他觀察性研究中所發現之中風風險可能主要是來自於與其相伴而來的代謝性疾病。因此，中風的預防可能對於有合併其他血管或代謝症候群危險因子之多囊性卵巢症患者較為重要。

女性的賀爾蒙狀況也會隨著孕產以及哺乳而改變。女性孕產次數越高會增加未來心血管事件發生率，但針對中風相關的研究較少，也尚未有定論⁶⁸。除了孕產次數之外，女性哺乳可能為一中風保護因子。在WHI研究中，追蹤80,191位曾經孕產之停經女性，發現有哺乳經驗的女性發生中風之風險下降23%⁶⁹。

5.1.2 口服避孕藥之使用

複方型口服避孕藥(Combined oral contraceptives)內含黃體素與雌激素，育齡女性服用作為避孕之方式，也常用以調節體內賀

爾蒙含量或是緩解經期相關症狀。然而，過去研究發現，複方型口服避孕藥有促血栓性，並且會造成中風風險增加⁷⁰。口服避孕藥與腦靜脈竇栓塞發生之關聯性最為明顯，根據2015年發表的統合分析，使用口服避孕藥約會增加7倍發生腦靜脈竇栓塞之風險⁷¹，目前尚無足夠證據顯示新代與舊代的複方型口服避孕藥會有不同的腦靜脈竇栓塞風險^{72, 73}。另外，口服避孕藥的使用也會增加女性發生缺血性中風的機會，1994至2009年於丹麥進行的世代研究，收錄1,626,158位15至49歲使用不同劑量避孕藥之女性，缺血性中風的發生率粗估約為每10萬人年21.4，在這個世代中，使用單純黃體素(不含雌激素)的女性中風風險沒有增加，而使用穿皮貼片型避孕之女性中風風險雖然呈現較高趨勢但未達統計顯著⁷⁴。同樣在丹麥進行之國家登錄資料，於近期發表2003至2011年間的結果，則顯示每十萬人年的發生率降至約8.8⁷⁵。根據收錄1970至2014年間相關研究的統合分析，使用複方型口服避孕藥會增加2.5倍缺血性中風機率，且此機率與使用雌激素劑量有關，當所使用避孕藥之雌激素含量越高時，發生缺血性中風機率越大⁷⁶。口服避孕藥使用與出血性中風發生之關聯性則較不明確，發生機率也較低，以丹麥的數據來看，服用口服避孕藥每10萬人年約莫會造成0.4個腦出血事件⁷⁵，然而，由於出血性中風在亞洲人種的發生率較高，對於台灣來說，此盛行率極有可能被低估。根據統合分析，口服避孕藥的使用仍會些微增加出血性中風的機會，尤其是發生蜘蛛網膜下腔出血的風險會達1.6倍，但相對而言腦實質出血的風險並無上升⁷⁷。整體而言，口服避孕藥的使用應該要當作女性中風的一個危險因子，尤其是對於有合併其他血管因子或共病者，如高血壓、抽菸與偏頭痛病史，或是使用避孕藥的年齡超過35歲者，風險將會更高⁷⁶⁻⁷⁸。值得注意的是，根據最近英國生物資料庫的研究結果，女性使用口服避孕藥的第一年內將會有2.5倍發生中風的風險，但第二年後風險將

會下降，並且與未使用口服避孕藥之女性無異⁷⁹。因此，對於具有多重危險因子或對於已經有發生中風之女性，或有避孕或荷爾蒙調節需求，應盡量避免使用口服避孕藥，而考慮其他非口服方式避孕，如子宮內避孕器、經皮賀爾蒙貼片，或至少使用單純黃體素口服避孕藥。

5.1.3 停經後荷爾蒙補充療法

停經有兩種定義，其一為自發性無月經12個月以上，其二為卵巢摘除後6週以上⁸⁰。女性逐漸接近更年期時，隨著雌激素的下降，心血管疾病、骨質疏鬆、及認知功能衰退之風險也逐漸上升⁸⁰。此外，高達70-80%的更年期女性受到熱潮紅、夜間盜汗等停經血管舒縮症狀(vasomotor symptoms)所苦⁸¹。2022年12月北美更年期學會發表的Hormone Therapy Position Statement提及，數個隨機對照試驗已證實，使用雌激素是最有效緩解更年期或停經後熱潮紅及夜間盜汗症狀之治療方式，也可有效降低骨質疏鬆及骨折風險⁸²。

最近數十幾年間，有許多觀察性研究與臨床試驗探討停經後賀爾蒙補充療法對心血管疾病及中風之影響。早期許多觀察性研究，如追蹤59,337位停經女性的Nurses' Health Study等研究⁸³，發現停經後荷爾蒙補充療法與中風風險無關；但發表於1985年的Framingham heart study觀察性研究，卻發現使用雌激素者發生中風或TIA之相對風險為2.27 ($P < 0.01$)⁸⁴。因觀察性研究的結果不一，數個隨機對照試驗先後進行，以探究停經後賀爾蒙補充療法是否有風險。其中最早的隨機對照試驗為2002年發表的WHI試驗^{85, 86}，共16,608位健康的停經婦女參與，治療組使用荷爾蒙，對照組使用安慰劑，平均追蹤5.2年，發現併用雌激素及黃體素會造成中風風險上升($HR = 1.37$, $95\%CI = 1.07-1.76$)，單獨使用雌激素也有類似增加中風的風險($HR = 1.35$, $95\%CI = 1.07-1.70$)。然而，由增加中風風險的絕對值來看，併用荷爾蒙組合者每10,000人年增加8位中風，故增加中風之絕對

人數其實是低的。

停經後荷爾蒙補充療法與中風風險之關係，有一些重要的影響因素。首先，中風風險與開始使用荷爾蒙的時間有關。WHI試驗發現，若自60歲以後才開始使用荷爾蒙，會增加中風風險(單獨使用雌激素HR = 1.55, 95%CI = 1.10-2.16)；但若60歲以前即開始使用荷爾蒙，或於停經後10年內就開始使用荷爾蒙，則無明顯增加中風之風險⁸⁶。此現象在2015年發表於Cochrane Database Systemic Review的一篇統合分析再度被證實，該論文分析19個隨機對照試驗共40,410位停經婦女的資料，發現若在停經後10年內開始使用荷爾蒙，則不明顯影響中風風險；但若在停經後10年以上才開始使用荷爾蒙，則中風風險上升(RR = 1.21, 95%CI = 1.06-1.38)⁸⁷。另一個在美國進行的隨機對照試驗Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)，納入664位最近發生缺血性中風或TIA之停經女性，平均追蹤2.8年，發現使用雌激素之停經女性發生非致死性或致死性中風的風險皆無統計顯著增加(非致死性中風HR = 1.0, 95%CI = 0.7-1.4)；致死性中風HR = 2.9, 95%CI = 0.9-9.0)⁸⁸。而在2020年發表的一篇關於停經後荷爾蒙補充療法的統合性分析，共納入26個隨機對照試驗及47個觀察性研究，其中隨機對照試驗之收案時年齡較觀察性研究稍年長(年齡中位數分別為63.6歲及60.6歲)且較多罹患慢性疾病，分析發現使用荷爾蒙在隨機對照試驗中稍微增加中風風險(summary estimates [95% CI]: 1.14 [1.04-1.25])，但使用荷爾蒙在觀察性研究中卻與中風風險無關(summary estimates [95% CI]: 0.98 [0.85-1.13])，推測可能與隨機對照試驗之受試者年齡較大與慢性病較多有關⁸⁹。此外，在觀察性研究的統合分析中，也發現併用雌激素及黃體激素會增加中風風險(summary estimates [95% CI]: 1.14 [1.01-1.29])，使用荷爾蒙期間超過五年會使中風風險上升(summary estimates [95% CI]: 1.13 [1.03-1.25])，有慢性病之女性使用荷爾蒙亦會提高中風風險(summary estimates

[95% CI]: 1.14 [1.04-1.26])⁸⁹。

荷爾蒙之組合與雌激素劑量亦為影響中風風險的重要因素。Nurses' Health Study為一大型的觀察性研究，共收案70,533位停經女性追蹤20年。與無使用荷爾蒙者相比，每日使用口服0.625毫克雌激素會增加中風風險(HR = 1.35, 95%CI = 1.08-1.68)；而每日雌激素劑量若高於1.25毫克，則中風風險更進一步上升至1.63 (95% CI = 1.18-2.26)；若荷爾蒙劑型為併用雌激素及黃體激素，則中風相對風險也上升至1.45 (95%CI = 1.10-1.92)⁹⁰。在英國一個大型病例對照研究(納入15,710中風病例與59,958對照個案)，亦發現雌激素貼片的劑量與中風風險有關，低劑量雌激素貼片(雌激素≤50微克)之中風風險與無使用荷爾蒙者無差別(HR = 0.81, 95%CI = 0.62-1.05)，但高劑量雌激素貼片(雌激素>50微克)則會顯著增加腦中風相對風險至1.28 (95%CI = 1.15-1.42)⁹¹。

荷爾蒙有多種給藥途徑，除了最常見的口服劑型之外，還有貼片、塗抹等非口服劑型，荷爾蒙劑型亦會影響停經女性之中風風險。根據2020發表的統合分析報告中，觀察性研究之統合分析發現口服荷爾蒙會增加中風之風險(HR = 1.24, 95%CI = 1.11-1.39)，但非口服劑型則無影響中風之風險(HR = 0.86, 95%CI = 0.77-0.96)⁸⁹。

原本服用荷爾蒙之停經女性，停用荷爾蒙後對於中風風險之影響，在WHI試驗中並無觀察到明顯改變(併用雌激素及黃體激素者 HR = 1.04, 95%CI = 0.86-1.26；單用雌激素者HR = 0.92, 95%CI = 0.71-1.19)⁸⁶。但在芬蘭的一個觀察性研究，共332,202位停經女性於1994至2009年間停用荷爾蒙，觀察至2009年，其中1,952位出現中風導致之死亡；與持續使用荷爾蒙者相比，停用荷爾蒙後一年內因中風導致死亡之風險有顯著上升(standardized mortality ratio = 1.63, 95%CI = 1.47-1.79)，而停用超過一年以後則此風險與持續使用者無差異⁹²。

5.1.4 臨床應用的含義

- (1) 對於罹患有多囊性卵巢症候群且合併其他血管與代謝風險因子之女性，需注意其發生中風之風險。
- (2) 使用複方型口服避孕藥為中風風險因子，尤其是CVST。
- (3) 對於具有多重風險因子之女性，如高血壓、抽菸、偏頭痛病史，或過去曾發生中風者，若有避孕或荷爾蒙調節需求，可優先考慮非口服藥物之方式。
- (4) 荷爾蒙補充療法可有效緩解更年期不適症狀，尤其對血管舒縮症狀為最有效之緩解治療。
- (5) 若荷爾蒙補充療法開始於60歲之前、或停經10年以內，則使用荷爾蒙不會明顯增加中風之風險。
- (6) 若荷爾蒙補充療法開始於60歲以後、或停經10年以上，則使用荷爾蒙會造成中風風險上升，需依照病人個別狀況衡量利弊得失後，再做決定。

5.2 女性相對較常見與影響較大的中風風險因子

5.2.1 心房顫動

AF的盛行率隨年紀增加而上升，而經年紀調整過後的發生率與盛行率在性別上有所差異，女性AF的發生率與盛行率均較男性為低。根據2010年全球疾病負擔研究，男性預測之AF盛行率為每十萬人596位，而女性則為每十萬人373位。亞洲地區的研究也同樣顯示女性AF盛行率較低⁹³。AF發生率男性約為女性的1.2到2倍，女性相較男性較低的AF發生率不論是歐美地區或是歐美以外的地區皆然⁹³⁻⁹⁶。台灣健保資料庫研究也發現，男性AF發生率為女性的1.26倍⁹⁷。整體而言，在過去十年內，不論是男性或女性，AF盛行率增加超過兩倍以上，而該增加趨勢在男性或女性並無區別^{98,99}。

男性為何有較高的AF發生率，也許與男性比女性具有較大的體型(body size)、身體質量指數(Body Mass Index)、較大的心房與心室體積有關¹⁰⁰。基因(X-linked gene KCNE5)¹⁰¹、雌激素⁹³也可能扮演一些角色。除此之外，不同的AF風險因子對於男女性別所導致的風險也可能略有不同，以瓣膜性心臟疾病(Valvular heart disease, VHD)而言，女性AF族群的VHD盛行率較高，而VHD對於女性造成AF的風險也較男性為高(OR女：男=3.4：1.8)，而冠狀動脈疾病對於男性造成AF的風險也較女性高(OR女：男=1.0：2.4)¹⁰²。但性別對於AF發生率不同的詳細病態生理機制目前仍尚未確定。

懷孕可能為另一項女性特有的AF風險因子，根據Women's Health Study顯示，女性懷孕次數越高將造成AF風險增加，相比於未曾懷孕的女性來說，單一次懷孕將增加1.15倍風險，而超過6次以上的懷孕將造成1.46倍風險¹⁰³。而風險增加的原因，可能是由於懷孕的賀爾蒙、發炎及生理因素變化，對於心臟或心房的壓力或改變進而造成AF的風險增加。

性別可能導致AF的症狀表現不同，女性被診斷AF的年紀較大、也較易有因AF所導致的症狀，但相較於典型症狀(心悸、昏倒)，女性症狀表現一般較不典型，多以胸悶、喘、頭暈、及虛弱症狀來表現。另外，過去大型的AF登錄研究顯示，女性因AF所導致的症狀嚴重度以及生活品質皆較男性差¹⁰²。

AF造成的死亡率在性別也略有差異。調整完年紀以及風險因子後，AF在兩個性別都將增加超過3.5倍的死亡率。但女性因AF的死亡率仍略高於男性，同時，AF將減少女性對於男性的生命週期較長的優勢^{104,105}。

相較於男性，AF在女性將造成較高的中風風險。統合分析顯示，女性將增加1.31倍的中風風險，在年紀超過75歲時其風險特別高。此外，女性即使有使用抗凝血劑，中風風險仍將高於男性(RR = 1.49, 95%CI = 1.17-1.90)¹⁰⁶。女性因AF所造成的中風症狀的嚴重度較男性高、

長期預後(功能性預後以及中風再發率)較男性差，但因AF造成的中風後死亡率在兩性上並無差別¹⁰⁷。AF在女性造成較高的中風風險的原因，可能包含較高的心房纖維化風險、停經後的賀爾蒙對風險變化差異、因較高的非典型症狀而導致可能AF診斷的延遲等¹⁰⁸。

雖然流行病學的研究發現AF在女性有較高的中風風險，且CHA₂DS₂-VaSc評估量表中，女性性別將貢獻1分，但過去研究顯示，女性對於AF造成的中風風險其實是調整且增加了其他血管風險因子對於AF所造成的中風風險，若在沒有其他血管風險因子的存在下，單獨女性的性別因子並沒有特別增加AF的中風風險，但若在其他血管風險因子的存在下，女性的性別因子將增加血管風險因子對於AF中風風險的貢獻度¹⁰⁹。

對於AF的症狀治療，性別也可能造成差異。在過去多篇登錄型研究顯示，女性性別較少接受到心律控制(rhythm control strategies)的治療，包含第三型抗心律不整藥物(Class III antiarrhythmic agents)、心律調整(cardioversion)、心臟電燒術(cardiac ablation)等治療。而這些治療在女性所造成的副作用與併發症在過去研究中也顯示較男性為高。以Class III antiarrhythmic agents為例，女性由於QT波段較男性為長，因此女性在使用這些抗心律不整藥物的耐受性將減低，包括有比較高的停藥比例以及有較高的風險產生Torsade de points。而由於體型或結構差異，過去研究顯示，在心臟電燒術中，女性較男性有較高的術中併發症(1.48-3倍不等)。但近年來由於超音波的使用與進展，女性在心臟電燒術的併發症比例與男性之間已呈現無差異¹⁰²。

在AF使用抗凝血劑預防中風的效果上，性別似乎也扮演了一些角色。女性使用warfarin後的再中風與栓塞事件風險仍高於男性(OR = 1.28, 95% CI = 1.11-1.47)¹¹⁰。原因可能與女性族群在使用warfarin時落在治療區間(Time in therapeutic range)的比例較低有關。除此之外，

過去的研究也發現，即使女性的INR落在治療區間裡，相較於男性，女性似乎仍有較高的中風風險¹⁰⁸。雖然在栓塞事件風險上，warfarin對女性相對不利，但warfarin所導致的出血風險，兩性間並無明顯差異(OR = 0.93, 95% CI = 0.81-1.06)¹¹⁰。而對於AF患者使用非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)，在過去四篇大型的臨床試驗案中，女性所佔比例約為35%-38%之間，相較於男性而言，NOACs的研究在女性上相對不足。但統合四篇大型臨床試驗的結果發現，性別對於NOACs在預防中風與栓塞事件上的優勢上並無差異，且女性似乎使用NOACs在出血的風險上較男性為低^{110, 111}。綜合上述，相較於warfarin，女性在AF預防中風的藥物上，仍建議以NOACs為優先。

5.2.2 高血壓

高血壓是重要的缺血性中風危險因子。性別在高血壓的盛行率、控制比例、及對於中風風險上似乎都扮演了一定的角色。以盛行率來說，在小於60歲的族群，男性高血壓盛行率高於女性，但在大於60歲族群，高血壓在女性族群將高於男性¹¹²。106到109年國民健康署在台灣的的研究中發現，男性高血壓盛行率仍高於女性(男女比為30%比23%)。

而在中風風險上，一篇美國大型的國家型登錄案(REGARDS study)顯示，血壓的上升對於兩個性別都將帶來中風風險的提高，但對於女性的風險相較於男性來說將會更高(女性HR = 1.24, 95%CI = 1.11-1.38；男性HR = 1.12, 95%CI = 1.02-1.23)¹¹³。另一篇英國大型生物資料庫的研究顯示，收縮壓、舒張壓、脈壓差、及平均血壓在兩個性別都與缺血性中風的發生率相關(女性HR = 1.16-1.22, 男性HR = 1.16-1.25)¹¹⁴。而在調整完風險因子及藥物使用後，相較於男性，stage II hypertension將對女性性別增加較多的中風風險(HR = 1.36, 95%CI = 1.26-1.47)¹¹⁴。綜上所述，高血壓似乎對於女性將造

成較高的中風風險。

5.2.3 糖尿病

106到109年國民健康署在台灣的研​​究中發現，男性糖尿病盛行率高於女性(男：女 = 12%比9%)。糖尿病為重要的缺血性中風危險因子。但糖尿病對於女性性別似乎也較為不利。在2014年一篇大型的統合分析發現，糖尿病在兩性都將提升中風風險，男性風險為1.83 (95%CI = 1.60-2.08)，女性風險為2.28 (95% CI = 1.93-2.69)。因此，糖尿病在女性相較於男性的相對風險將提高1.27 (95% CI = 1.10-1.46)¹¹⁵。而另一篇英國大型生物資料庫的研​​究也顯示糖尿病在兩個性別都與缺血性中風的發生率獨立相關，但糖尿病似乎將對女性造成較高的缺血性中風風險(HR = 1.25, 95% CI = 1.00-1.56)¹¹⁴。

5.2.4 偏頭痛

相較於男性而言，偏頭痛在女性的盛行率較高(亞洲資料中，女性11.3%-14.4%，男性3.6%-6.7%)¹¹⁶。整體而言，偏頭痛的盛行率在男性比女性低約3倍。過去文獻顯示，偏頭痛將會增加缺血性中風風險，相較於沒有偏頭痛患者，偏頭痛合併先兆症狀將增加2倍的中風風險¹¹⁷。但目前對於偏頭痛未有先兆症狀是否增加中風風險仍未確定¹¹⁷。過去的統合分析也顯示女性性別診斷偏頭痛時，將有較高的中風風險(女性RR = 2.08, 95%CI = 1.13-3.84；男性RR = 1.37, 95%CI = 0.89-2.11)¹¹⁸。其中，偏頭痛與缺血性中風的風險在小於45歲女性、使用避孕藥物女性以及抽煙女性特別明顯¹¹⁸⁻¹²⁰。由於男性的偏頭痛盛行率相對於女性較低，因此偏頭痛在男性所造成的缺血性中風風險較不明確¹¹⁸。以台灣健保資料庫發表於2017年的文獻顯示，偏頭痛將增加1.24倍的缺血性中風風險(aHR = 1.24, 95%CI = 1.12-1.38)。其中同樣也顯示小於45歲的女性(aHR = 3.44, 95%CI = 2.20-5.39)，診斷為偏頭痛合併前兆症狀的女性患者風險尤高(aHR = 4.58, 95%CI = 2.45-8.56)¹²¹。

5.2.5 代謝症候群

代謝症候群包含血壓、血糖、血脂異常以及肥胖。目前國民健康署對於代謝症候群定義，包括含有以下三者或以上的相關因子：

- (1) 空腹血糖超過100 mg/dL。
- (2) 血壓超過130/80 mmHg或有高血壓病史。
- (3) HDL cholesterol在男性小於40 mg/dL，女性小於50 mg/dL。
- (4) Triglycerides超過150 mg/dL。
- (5) 腰圍在男性>90公分、女性>80公分(注意過去文獻的腰圍定義略有不同)。

代謝症候群將增加1.5-4.5倍的心血管併發症與死亡率¹²²⁻¹²⁴。而代謝症候群也將增加中風風險¹²⁵。在前瞻性的Framingham study研​​究中，代謝症候群在男性造成8%的10年缺血性中風風險，而女性則是6%的10年缺血性中風風險。若同時合併糖尿病及代謝症候群，將帶來更高的10年風險(男性：女性 = 14%：10%)¹²⁶。除此之外，代謝症候群的嚴重程度，也將影響缺血性中風風險，缺血性中風風險將隨著代謝症候群每一個因子的嚴重程度而增加¹²⁵。代謝症候群也將增加1.52倍的再發性中風風險(RR = 1.52, 95%CI = 1.17-1.97)，特別是當個案的代謝症候群含有血糖異常的因子¹²⁷。

性別對於代謝症候群所帶來的中風風險似乎略有不同，女性風險將高於男性¹²⁸。在Northern Manhattan Study中，在3,298位個案中，發現代謝症候群在女性族群的盛行率較高，而追蹤6.4年後發現，即使調整完社經及風險因子後，代謝症候群將獨立增加1.5倍的中風風險(HR = 1.5, 95%CI = 1.1-2.2)，而該風險在女性較高(女性HR = 2.0, 95%CI = 1.3-3.1；男性HR = 1.1, 95%CI = 0.6-1.9)。若控制好代謝症候群，在女性可減少30%的缺血性中風風險，而在男性約可減少4%。而在Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)研​​究中，也有類似的發現。在15,792位個案中，代謝症候群的盛行率同樣在女性略高(男：女為23%：24%)。而代謝

症候群在女性帶來的缺血性中風風險將高於男性(女性HR = 1.96, 95%CI = 1.28-3.00; 男性 HR = 1.42, 95%CI = 0.96-2.11)¹²⁹。

代謝症候群在性別所帶來的中風風險差異,也許可能來自於內涵在定義中的風險因子對於不同性別所帶來的中風風險本身的差異。以高血壓及血糖異常而言,在上文也可發現此類風險因子在不同性別的影響略有不同。Framingham study研究中也發現,同樣帶有三個以上代謝症候群的不同定義因子,女性的心血管疾病風險也將高於男性(女性RR = 5.9, 95%CI = 2.5-3.7; 男性RR = 2.3, 95%CI = 1.6-2.4)¹³⁰。另一個可能的原因,也許是代謝症候群所帶來的風險對於停經後女性的影響不同,但詳細的機轉目前仍有待確認。

5.2.6 結論

- (1) AF在男性的發生率與盛行率皆較高,但女性合併AF的中風風險較高,且接受AF治療的比例較低。女性合併AF所引發的中風症狀嚴重程度較高,長期預後較不好,但因中風導致之死亡率在兩性並無差異。女性使用維他命K拮抗劑(vitamin K antagonist oral anticoagulants, VKAs)在AF的中風栓塞事件預防上,相較於男性,再發性栓塞風險較高,但出血風險與男性類似。而NOACs相較於VKAs在預防AF的效益與風險的好處,性別並無差異。因此,不論性別,在AF評估後需使用抗凝血劑預防栓塞事件,皆考慮以NOACs為優先。
- (2) 相較於男性,高血壓與糖尿病在女性將帶來較高的中風風險。
- (3) 相較於男性,偏頭痛合併先兆症狀在女性將帶來較高的中風風險,特別在小於45歲、使用避孕藥物以及抽煙女性。
- (4) 相較於男性,代謝症候群在女性族群的盛行率較高,且相較於男性,代謝症候群將在女性帶來較高的中風風險。

5.2.7 臨床應用的含義

- (1) 心房顫動、高血壓、糖尿病、及代謝症候群都將在女性帶來較高的中風風險,控制好上述風險因子將為中風預防上帶來好處。

5.3 其他中風風險因子的性別差異

5.3.1 血脂異常

女性在青春期、懷孕和更年期所產生的荷爾蒙變化會改變血脂高低¹³¹。兩性的總膽固醇在出生時約為65 mg/dL,到2歲時平均增加到165 mg/dL¹³²。總膽固醇和低密度脂蛋白(LDL-C)在兩性兒童時期相似。20歲以後男性和女性的LDL-C水平都會增加,但男性增加得更快¹³³。從青春期開始一直到成年,男性的高密度脂蛋白(HDL-C)濃度下降,而女性則保持不變¹³³。因而男性HDL-C比女性低約10%¹³⁴。這樣的差異有可能是女性心血管事件風險較低的原因之一。

在懷孕期間,許多荷爾蒙分泌增加,包括人絨毛膜促性腺激素(HCG)、雌二醇(estradiol)、黃體素(progesterone)以及胰島素。這些荷爾蒙的增加與總膽固醇、三酸甘油酯和LDL-C的增加有關^{131, 135}。LDL-C的峰值出現在懷孕第36週時¹³⁵。雖然在懷孕期間HDL-C也有所增加,但HDL-C和HDL-C/總膽固醇比率會在懷孕減少到比懷孕前更低的水平¹³⁶。

停經後婦女的LDL-C、總膽固醇和載脂蛋白B(apolipoprotein-B)升高,HDL-C降低¹³⁷。這可能是停經後女性心血管事件風險增加的原因之一。

台灣女性的高血脂盛行率比男性低(2017-2020年,19歲以上高血脂盛行率男性為34.4%,女性為25.5%)。但若就年齡分層進一步分析,可發現在超過65歲後,女性的高血脂盛行率高於男性(2017-2020年,65-74歲以上高膽固醇盛行率男性為28.4%,女性為39.1%;75歲以上高膽固醇盛行率男性為23.6%,女性為

33.4%)¹³⁸。

過去研究顯示，兩性的中風風險並未因血脂差異而有明顯不同。此外，statin治療觀察到的冠狀動脈事件風險降低在女性(29%)和男性(31%)之間相似¹³⁹。由於性別次分析的樣本量不足，目前無法就statin治療的性別差異性做出治療上的建議。

5.3.2 抽菸與飲酒

根據2021年統計資料，台灣的女性在所有年齡層的吸菸和飲酒比率都比男性低(吸菸率男性為23.1%，女性為2.9%；過去一年曾飲酒男性為53.3%，女性為23.4%)¹⁴⁰。吸菸者比起從不吸菸者，大約會多增加一倍中風風險¹⁴¹。大量飲酒會增加缺血性中風的風險(一杯酒約12克酒精量，每日2-4杯酒的RR = 1.08，95%CI = 1.01-1.15；每日超過4杯酒的RR = 1.14，95%CI = 1.02-1.28)，而大量飲酒增加出血性中風的風險更為明顯(每日超過4杯酒的RR = 1.67，95%CI = 1.25-2.23)¹⁴²。觀察性研究的統合分析顯示女性吸菸所增加的中風風險和男性沒有顯著差異¹⁴³。而飲酒在兩性間的中風風險比較，則缺乏相關研究。目前的健康教育對於飲酒和吸菸在兩性並無不同。

5.3.3 憂鬱與社會心理壓力

在觀察性研究的統合分析中發現憂鬱症會增加發生中風的風險和死亡率(hazard ratio [HR] = 1.45，95%CI = 1.29-1.63)¹⁴⁴。台灣2017-2020年的資料顯示，19歲以上女性有情緒困擾的比率較男性高(女性16.5%、男性11.8%)¹³⁸。憂鬱症可能通過多種機制導致中風。憂鬱症會影響神經內分泌(如：交感神經系統活化、下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質軸異常、血小板凝集功能障礙)和免疫及發炎反應¹⁴⁵，這可能會影響中風風險。研究顯示憂鬱症與血中CRP、IL-1、及IL-6相關¹⁴⁶，而這些發炎相關的血液生物標記和中風風險相關¹⁴⁷。此外，憂鬱症與健康危害行為(吸菸、缺乏運動、

不良飲食、缺乏藥物依從性)以及肥胖有關¹⁴⁸，這可能會增加中風的風險。再者，憂鬱症與糖尿病和高血壓相關¹⁴⁹，這兩者都是中風的主要危險因子。但憂鬱症對中風風險的影響並未因性別而不同¹⁴⁴。

中風後約有三分之一的病人會產生中風後憂鬱症¹⁵⁰。過去研究顯示女性發生中風後憂鬱症的風險比男性高(HR = 3.52)¹⁵¹。中風後未經治療的憂鬱症預後較差，生活品質下降，死亡率較高，因此對於女性和中風前有憂鬱症的患者，加強中風後憂鬱症的篩檢和治療有其重要性。

5.3.4 結論

雖然兩性在高血脂的盛行率隨年齡變化而有所不同，但中風風險並未因血脂差異而有明顯不同。目前血脂治療建議並未針對兩性差異做出不同建議。

雖然男性的吸菸和飲酒行為比女性高，但所增加的中風風險並未因性別差異造成不同。減少吸菸和飲酒行為在兩性同樣重要。

女性的憂鬱症(包括中風前後)風險都比男性高，但憂鬱症對中風風險的影響並未因性別而不同。預防和治療憂鬱症在兩性同樣重要。

6. 急性中風的處置與評估

6.1 性別對急性缺血性中風治療之影響

6.1.1 到院前延遲

一篇15個登錄研究的統合分析，多數研究顯示無性別上的差異，只有4篇從亞洲和部分美國(密西根與德州)的世代研究顯示女性比男性到院時間較為延遲。其中可能的原因為許多女性多以配偶或家屬的決策來決定是否送醫，而研究顯示男性通常較缺乏對中風症狀之辨識力。獨居或離婚的男性較容易延遲就醫，而女

性常因年紀較大，較少使用EMS資源及種族差異(黑人與墨西哥裔女性尤甚)而延遲就醫¹⁵²。

6.1.2 再灌流治療

一篇涵蓋1/3德國急性缺血性中風76萬人的登錄資料中，有48%是女性患者，比起男性，女性中風患者年紀較大、到院NIHSS較嚴重、有較多AF和心因性中風、有較少的大血管狹窄與冠狀動脈疾病。在靜脈血栓溶解劑治療(intravenous thrombolysis, IVT)方面，2012年前rt-PA的使用女性比男性較低，2012年後rt-PA的使用女性漸漸開始多於男性。而在機械血栓移除治療(endovascular thrombectomy, EVT)方面，女性比男性多兩成左右的機會能夠接受EVT。原始資料顯示女性出院後失能情況和住院中死亡率都較男性為高，但經過校正之後，發現女性的失能狀態與住院中死亡率反而低於男性¹⁵³。

一篇涵蓋近8萬人丹麥的登錄研究中，也發現女性年紀普遍較高、到院NIHSS較嚴重，經過校正後發現女性有較好的住院中神經學恢復與較低的一個月死亡率⁶。

6.1.3 靜脈血栓溶解劑治療

一篇包含24個世代研究統合分析結果發現IVT的使用在女性普遍比男性較少接受IVT(OR = 0.87, 95%CI = 0.82-0.93)；2009年之後的研究發現女性使用IVT的比率是漸增的；而可能較少使用的原因為發病年紀較高、合併疾病較多、到院NIHSS較嚴重、獨居或鰥寡、較晚到院¹⁵⁴。

而性別差異在IVT的使用比例在各地區的表現也有所差異。在2022年的一篇回顧研究當中，發現在歐洲與美洲的研究中，女性比男性較少接受IVT治療；而亞洲與德國的資料則無此差異性²。

在英國一篇包含45,079位接受IVT患者的SIST登錄，女性中風患者比起男性，年齡較高、到院NIHSS較高、較多AF或心因性中風，

經校正之後，3個月功能獨立自主比例女性與男性無差異，但女性比男性有較少的症狀性腦出血與較低的死亡率。顯示IVT對女性比男性的治療效果較¹⁵⁵。

懷孕婦女因為生理性下降血栓溶解之能力，會增加孕期缺血性中風之風險。尤以第三孕期、生產、產後6週內、年齡大於35歲之婦女等。雖然IVT並不會通過胎盤，也有一些缺血性中風個案以IVT治療的個案報導¹⁵⁶；但在肺栓塞的世代研究中，約30%以100-150 mg IVT治療的孕婦患者出現嚴重母體出血¹⁵⁷。歐洲中風學會2022年指引僅以專家意見表示孕婦若出現失能之缺血性中風，可考慮IVT治療；產後十天後之缺血性中風產婦可考慮進行IVT治療¹⁵⁸。

6.1.4 動脈血栓移除治療

在整體涵蓋5百萬人德國與美國的兩個急性中風登錄當中，顯示女性接受EVT的機會較男性多20%-26%。可能的解釋為女性有較多AF或心因性腦中風、較少抗凝血劑使用、較多大血管中風^{159,160}。

在前循環佔九成EVT的研究當中，發現女性年齡仍較高、較多AF、較多的前循環中風，而在到院NIHSS、血栓位置、3個月功能獨立自主比例、ASPECTS分數、打通率都沒有性別差異，但長期的追蹤中可發現女性有獨立功能的中風後生活維持較久(女性10.6年、男性8.5年)。顯示EVT對女性比男性的治療效果較好¹⁶¹。

在2022年後循環為主的多國研究(新加坡、英國、德國、瑞士、台灣)當中，僅36%為女性，女性較男性的發病年齡也較高、較多AF、較多接受IVT、血栓移除手術時間較短。而預後方面無論經校正前或後，3個月功能獨立自主比例、打通率、症狀性出血方面也無差異性¹⁶²。

歐洲腦中風學會2022年指引以專家意見表示孕婦若出現大血管阻塞之缺血性中風，EVT

可能比單用IVT或橋接治療來的較安全¹⁵⁸。

6.1.5 急性抗血小板治療

在24小時內使用抗血小板治療急性缺血性中風的部份，在數個近年大型隨機分組藥物試驗當中，女性患者約佔33%-45%，並未看見使用抗血小板藥物治療上對預防中風復發療效上之性別差異¹⁶³⁻¹⁶⁷。

6.2 性別對急性中風診斷工具之影響

Smith等學者分析2000~2002年美國BASIC project (The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi)資料庫的數據後於2005年發表¹⁶⁸，此研究探討墨西哥裔美國人和非西班牙裔白人缺血性中風患者接受診斷工具之評估：研究包括161名男性和220名女性缺血性中風患者。中位數年齡為74.3歲。接受頸動脈評估的男女比例分別為71%和62%；接受腦部核磁共振的男女比例分別為43%和41%；接受心臟超音波的男女比例分別為57%和48%；接受心電圖的男女比例分別為90%和86%。控制了解釋變量後，女性仍然較少接受心臟超音波(OR = 0.64, 95%CI = 0.42-0.98)和頸動脈評估(OR = 0.57, 95%CI = 0.36-0.91)，缺血性中風亞型(TOAST classification)無法來解釋以上之結果(p = 0.76)。

根據一個澳洲墨爾本地區居民的觀察性研究⁵，研究(1996-1999年)包括585名男性(435位缺血性中風)和731名女性(486位缺血性中風)患者，女性中風患者年齡較大(平均年齡76歲比72歲, p < 0.01)，中風較嚴重(NIHSS中位數6比5, p < 0.01)，較有可能出現意識喪失(31%比23%, p = 0.003)和尿失禁(22%比11%, p = 0.01)，患有缺血性中風的女性較少接受心臟超音波(33%比44%)和頸動脈檢查(61%比72%)，但對年齡、合併症和中風嚴重程度(僅針對死亡率)進行校正後，此結果未達統計顯著意義。

Watanabe等學者分析2004年美國 University Health System Consortium Ischemic Stroke Benchmarking Project的32個醫學中心的觀察性

研究¹⁶⁹，此研究包括1,256位缺血性中風患者(611名女性；645名男性；平均年齡66.6 ± 14.6歲；56%為白人)，探討缺血性中風男女接受不同診斷工具的差異性：在使用神經影像學(OR = 1.37；95%CI = 0.58-3.24)、心電圖(OR = 1.00, 95%CI = 0.70-1.44)、頸動脈超音波(OR = 0.93, 95%CI = 0.72-1.21)或心臟超音波(OR = 0.70, 95%CI = 0.70-1.22)，男女性沒有統計上差異。

Kapral等學者分析2003~2007加拿大腦中風登錄資料Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN)於2009年發表¹⁷⁰，此研究包括6,389位(48%為女性)缺血性中風或暫時性腦缺血患者，女性接受頸動脈影像學檢查的比例低於男性(81%比86%, p < 0.0001)；然而，當排除有明顯手術禁忌症的患者時，92%的患者接受了頸動脈影像學檢查，男女之間沒有統計上差異。女性患嚴重頸動脈狹窄的可能性低於男性(7.4%比11.5%, p < 0.0001)。在中風事件發生後6個月內，女性接受頸動脈血管重建率是男性的一半(OR = 0.51, 95%CI = 0.37-0.70)。

根據一個奧地利前瞻性的全國腦中風中心登錄研究¹⁷¹，研究(2005-2012年)包括47,209人缺血性中風或TIA患者(47%為女性)。女性年齡較大(中位數年齡：77.9歲比70.3歲)，中風較嚴重(NIHSS中位數4比3, p < 0.001)。校正年齡後，接受第一次神經影像學檢查時間和比率，男女性沒有統計上差異。

根據一個歐洲多國多中心研究於2003年發表¹⁷²，研究包括4,499位中風患者(2,260名女性；2,239名男性)，女性中風患者平均年齡較大(74.5 ± 12.5比69.2 ± 12.1歲)，女性患者進行腦部影像(77.1%比85.7%)、血管超音波(32.8%比44.0%)、心臟超音波(22.8%比30.5%)和血管造影檢查(5.5%比9.5%)的頻率顯著低於男性患者(P < 0.001)。女性中風患者接受頸動脈手術比例也較男性患者低(0.3%比1.5%, P < 0.001)。

根據一個美國聯邦保險資料庫回溯性研究¹⁷³，2008-2016年納入了≥65歲因缺血性中風住院的患者共78,822位(58.3%為女性)：女性有

較少顱內血管檢查(OR = 0.94, 95% CI = 0.91-0.97)、較少顱外血管檢查(OR = 0.89, 95%CI = 0.86-0.92)、較少心律監測(OR = 0.92, 95%CI = 0.87-0.98)、較少心臟超音波檢查(OR = 0.92, 95%CI = 0.89-0.95)、較少神經科醫生評估(OR = 0.94, 95%CI = 0.91-0.97)及較少腦血管神經科醫師評估(OR = 0.94, 95%CI = 0.90-0.97), 此結果已校正了年齡、種族及合併症。

使用NAVIGATE-ESUS臨床試驗的資料分析, 納入了6,985名來源不明之栓塞型中風(embolic stroke of undetermined source, ESUS)患者(918名來自北美; 746名來自拉丁美洲; 2,853名來自西歐; 1,118名來自東歐; 1,350名來自東亞); 不同地區有接受診斷工具之統計差異, 然而男女性別在接受診斷工具之比率沒有統計上差異¹⁷⁴。

統整過去的研究, 男女性中風病患接受診斷工具的比例出現不一致的結果。較早期的研究顯示^{168, 172}: 女性中風患者相對於男性, 接受較少診斷工具檢查。近期的研究顯示^{5, 169-171}: 女性中風患者發作的平均年紀較大, 中風較嚴重, 校正年齡、合併症和中風嚴重程度後, 男女性中風患者接受診斷工具及檢查比例相當。然而最近使用美國聯邦保險資料庫的回溯性研究顯示¹⁷³: 女性中風患者接受較少診斷工具檢查(顱內血管檢查、顱外血管檢查、心律監測、心臟超音波檢查)及較少專科醫師評估。目前缺少台灣本土相關研究針對男女性接受診斷工具比例的探討。

7. 中風預防策略

7.1 初級預防(阿斯匹靈, aspirin)

2005年發表的大型隨機臨床試驗Women's Healthy Study (WHS)¹⁷⁵, 共收錄39,876名45歲以上健康女性, 並追蹤長達10年, 發現每日使用100毫克aspirin的女性, 相較安慰劑, 能顯著減少24% 缺血性中風發生率(RR = 0.76,

p = 0.009), 雖然也顯著上升腸胃道出血需輸血治療比例(RR = 1.40, p = 0.02), 但對於出血性中風發生率發生並未顯著增加(RR = 1.24, p = 0.31)。2006年發表的統合分析¹⁷⁶, 分析包含WHS在內共6篇性別相關心血管疾病初級預防研究, 發現aspirin在男性能顯著減少心肌梗塞發生率或心血管死亡率, 在女性則是顯著減少缺血性中風發生率, 在效益上有明顯性別差異, 但aspirin造成的出血率則不論性別都有明顯上升。同樣6篇研究的統合分析¹⁷⁷, 如果不分性別, 則整體中風預防效果就不達顯著, 但出血風險仍顯著。依據上述相關研究, 美國心臟學會及腦中風學會在2014年制訂女性中風預防準則(AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in women)中¹, 雖然有提到使用aspirin初級預防可能帶來腸胃道及腦出血風險, 但建議有糖尿病或65歲以上女性, 在血壓控制良好下, 使用aspirin來預防缺血性中風的效益是大於風險的。

2014年之後較少有針對女性初級中風預防進行專門研究, 大多是內含在心血管疾病為主體的研究中, 中風多為次要指標, 不一定有性別次分析, 而且隨著其它心血管危險因子的積極控制, aspirin初級預防的角色似乎愈不顯著。2018年有一較近期的大型臨床研究¹⁷⁸, 收錄12,546位具中等程度心血管危險因子, 並且無腸胃道或其它部份高出血風險個案, 使用100毫克aspirin或安慰劑追蹤5年, 發現不論是中風或心血管疾病發生率無組間差異, 且都比預期低, 推論可能是其它危險因子有良好控制, 副作用部份, 雖然大多為輕微出血, 但aspirin使用個案在腸胃道出血發生率明顯上升, 不過嚴重及整體副作用無統計差異。美國心臟病學院及心臟學會在2019年所制訂的心血管疾病初級預防準則(ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease)¹⁷⁹, 及該準則女性次分析的建議¹⁸⁰, 針對aspirin的初級預防使用建議趨向保守, 不建議使用於高出血風險個案, 不建議常規使用於70歲以上女性,

使用前應進行個別化風險效益評估，並可考慮使用醫療共享決策。2021年歐洲心臟學會所提出的心血管疾病預防準則(ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice)¹⁸¹，提出類似原則，高心血管風險，低出血風險個案才建議使用抗血小板藥物進行心血管疾病預防，並建議可同時使用氫離子幫浦阻斷劑於高腸胃道出血風險個案。

本議題相關研究的一致發現都是效果與風險同時提升，需要在效益與風險之間做取捨，女性使用aspirin的預防缺血性中風的效果又比男性好，因此是可能的有效族群，但近年來由於其它危險因子的治療目標更嚴格控制更好，aspirin初級預防的效益似乎也跟著降低，未來的研究應該朝向如何更明確定義高心血管或腦血管風險及低出血風險族群。

7.1.1 臨床應用的含義

相較於男性，使用低劑量aspirin在女性雖然有更明顯預防缺血性中風效果，但重大出血風險無性別差異皆顯著上升，建議依個別血管疾病風險因子及出血風險進行綜合考量。

不論性別，aspirin不應常規使用於年紀大於70歲或有高出血風險族群來初級預防中風發生。

7.2 次級預防

7.2.1 抗血栓藥物使用於缺血性中風次級預防

抗血栓藥物使用於缺血性中風次級預防治療包括抗血小板藥物單獨或合併使用於非心因性缺血性中風次級預防、及口服抗凝血劑使用於心因性缺血性中風次級預防。相關臨床試驗族群為試驗前有缺血性中風或TIA患者，試驗對象包括女性及男性。目前已發表臨床試驗沒有單純以女性患者為收案族群之臨床試驗，抗血栓藥物使用於女性缺血性中風次級預防結果可以參考臨床試驗之女性受試者資料及次族群

分析(表1)。

7.2.2 抗血小板藥物單獨使用於非心因性缺血性中風次級預防

7.2.2.1 Aspirin

在European Stroke Prevention Study (ESPS trial)中¹⁸²，藥物使用包括單獨使用aspirin或dipyridamole、或是合併使用兩者，對照組為使用安慰劑。其中在女性單獨使用aspirin對比安慰劑部分，中風相對風險下降率為9%達到統計學顯著差異。同研究中dipyridamole對比安慰劑，中風相對風險下降率沒有達到統計學顯著差異。

7.2.2.2 Clopidogrel

在CAPRIE試驗中¹⁸³，比較clopidogrel及aspirin使用於缺血性中風次級預防，整體試驗中使用clopidogrel相較於aspirin減少7.3%中風相對風險下降率，沒有達到統計學上顯著。此臨床試驗沒有女性之次族群分析。

7.2.2.3 Cilostazol

在CSPS試驗中¹⁸⁴，比較cilostazol及安慰劑使用於中風次級預防，整體試驗中使用cilostazol相較於安慰劑減少42.3%缺血性中風相對風險下降率。此臨床試驗沒有女性之次族群分析。

在CSPS 2試驗中¹⁸⁵，比較cilostazol及aspirin使用於中風次級預防，整體試驗中使用cilostazol相較於aspirin減少26%中風相對風險下降率(包括缺血性中風、出血性中風及SAH)；其中單純比較缺血性中風次級預防則沒有達到統計學上顯著差異。此臨床試驗沒有女性之次族群分析。

7.2.2.4 其他抗血小板藥物

Ticlopidine在TASS¹⁸⁶及AAASPS試驗¹⁸⁷中和aspirin相比，中風相對風險下降率皆未達統

表1 抗血小板藥物於女性中風次級預防

藥物及臨床試驗	Woman%	全體研究對象	女性次族群分析
Aspirin			
ESPS (Aspirin vs Pb)	36.5%	RRR of stroke: 18.1%, p = 0.013	RRR for year of ischemic stroke: 9%, p = 0.04
ESPS-2 (Dipyridamole vs Pb)	42%	RRR of stroke: 16.3%, p = 0.039	Not reported
Clopidogrel			
Secondary prevention CAPRIE (Clopidogrel vs ASA)	28%	RRR of stroke 7.3%, p = 0.26	Not reported
Ticlopidine			
Secondary prevention CATS (Ticlopidine vs placebo)	27%	RRR for primary event: 30.2%, p = 0.006	RRR for primary event: 34.2%, p = 0.045
TASS (Ticlopidine vs aspirin)	36%	RRR at 5 years: 13.3%	Not reported
Secondary prevention AAASPS (Ticlopidine vs aspirin)	54.5%	RRR = 20.0%	Not reported
Triflusal TACIP (Triflusal vs ASA)	34.4%	RRR of primary event: 5.5%, p : 0.711	n.s
TARPISS (Triflusal vs ASA)	32%	RRR for primary event: 8.7%, p = 0.647	n.s
PERFORM (Terutroban vs ASA)	38%	RRR of primary events: -2%, p = n.s:	RRR of primary events: -5%, p = n.s
Dual Antiplatelet therapy			
Secondary prevention MATCH (Clopidogrel + ASA vs Clopidogrel + Pb)	37%	RRR of ischemic stroke 7.1% (p = 0.353)	RRR 8.2%, p > 0.05
ESPS-2	42%	RRR of total stroke	Not reported
a- ASA + DP vs Pb		a- RRR 37%, p < 0.001	
b- DP + ASA vs ASA		b- RRR 23.1% p = 0.006	
c- DP-ASA vs DP		c- RRR 24.7%, p = 0.002	
ESPRIT (ASA-DP vs ASA)	34%	RRR of ischemic stroke = 16%, p > 0.05	Crude values not reported but n.s.
PROFESS (ASA-DP vs Clopidogrel)	36%	RRR of recurrent stroke: -1.7%	RRR of recurrent stroke: 0.8%, p > 0.05

ASA: aspirin, DP: dipyridamole, Pb: placebo, RRR: Relative risk reduction.

計學上顯著，兩試驗亦無女性之次族群分析。Triflusal在TACIP[188試驗中和aspirin相比，女性之次族群分析的中風相對風險下降率未達統計學上顯著。Terutroban在PERFORM¹⁸⁹試驗中和aspirin相比，缺血性中風次級預防在全體收案對象和女性次族群分析皆沒有達到統計學上顯著差異。

7.2.3 抗血小板藥物合併使用於非心因性缺血性腦中風次級預防

7.2.3.1 合併aspirin和clopidogrel

在CHANCE試驗¹⁹⁰中合併使用aspirin和clopidogrel 21天及POINT試驗¹⁹¹中合併使用30天於輕微缺血性中風及高風險TIA患者，合併使用aspirin和clopidogrel相對於單獨使用aspirin可以降低中風再發生。其中在CHANCE試驗收案之男性患者中，合併aspirin和clopidogrel相對於單獨使用aspirin統計學上顯著降低中風再發生，在女性試驗收案患者則無此現象。

7.2.3.2 合併cilostazol和aspirin或cilostazol和clopidogrel

CSPS.COM試驗中¹⁹²，收案對象為180天內非心因性缺血性中風患者合併顱內外動脈狹窄或是合併兩項高風險因子(包括年齡大於65歲、高血壓、糖尿病、慢性腎病變、周邊動脈疾病、缺血性心臟病、及抽菸)，合併cilostazol和aspirin或cilostazol和clopidogrel相對於單獨使用aspirin或clopidogrel可以減少51%缺血性中風復發。在女性收案試驗對象分析中，長期減少缺血性中風復發沒有達到統計學上顯著差異，而在試驗男性依然可以看到減少缺血性中風復發。可能解釋原因為收案男性患者相較於女性有較多心血管共病，因此合併cilostazol和aspirin或clopidogrel對男性患者有較好療效¹⁹³，cilostazol對於性別不同患者之療效差異還有待進一步研究。

7.2.3.3 其他包含dipyridamole合併使用兩種抗血小板藥物

在ESPS-2試驗中，合併aspirin和dipyridamole在中風病人可以減少缺血性中風復發，此研究沒有女性次族群分析。在ESPRIT試驗¹⁹⁴中比較dipyridamole及aspirin合併使用和aspirin單獨使用，在PRoFESS試驗¹⁹⁵中比較dipyridamole及aspirin合併使用和clopidogrel單獨使用，兩項試驗在中風復發部分全部收案對象及女性次族群分析皆沒有達到統計學上顯著差異。

7.2.3.4 結論

抗血小板藥物使用於非心因性缺血性中風次級預防，目前為止臨床試驗尚無以女性為收案主要族群之中風次級預防隨機分派臨床試驗。針對過去隨機分派臨床試驗次族群分析，aspirin單獨使用和安慰劑比較，於女性和男性都顯著下降中風復發率；clopidogrel沒有相關女性次族群分析資料；在雙抗血小板藥物合併使用試驗中，clopidogrel合併aspirin或是合併cilostazol和aspirin或cilostazol和clopidogrel使用，顯著下降男性中風復發，於女性則沒有統計學上顯著差異。

7.2.4 NOAC使用於心因性缺血性中風次級預防

NOACs使用於心因性缺血性中風次級預防，療效相對於warfarin沒有統計學上差異，出血等安全性議題NOACs顯著優於warfarin。目前沒有針對女性患者為收案主體的隨機分派臨床試驗討論心因性缺血性中風次級預防。

針對臨床試驗次分析統合分析顯示¹⁹⁶，女性使用口服抗凝血劑，相對男性有較高的中風和全身性栓塞事件(RR = 1.19, 95%CI = 1.04-1.35)，有較低的重大出血事件(RR = 0.86, 95%CI = 0.78-0.94)。臨床試驗中NOACs互相比較的網絡統合分析顯示¹⁹⁶，apixaban相對於

dabigatran及edoxaban相對於rivaroxaban於女性有較低重大出血事件。在觀察性研究顯示，rivaroxaban在男女性中風次級預防無顯著差異(RELAXED Study¹⁹⁷ and XANTUS study¹⁹⁸)。

7.3 降血脂藥物使用

降血脂藥物中，以statin有較多關於中風之初級及次級預防研究(表2)，收案族群包括曾發生過中風或是有其他綜合心血管風險因子的患者。目前沒有針對女性為收案主體的隨機分派臨床試驗討論statin於中風之次級預防。

其中以綜合心血管風險因子為收案對象之臨床試驗顯示，pravastatin 40 mg/day在心肌梗塞病人相對於安慰劑，於女性及男性中風次級預防皆顯著優於安慰劑¹⁹⁹；Simvastatin 40 mg/day於在周邊動脈阻塞疾病相對於安慰劑²⁰⁰，於女性及男性中風次級預防皆顯著優於安慰劑。在以中風為收案對象之SPARCL²⁰¹及TST試驗²⁰²中，積極控制低密度膽固醇於中風次級預防在女性及男性沒有差異。

7.3.1 結論

降血脂藥物使用於中風次級預防，目前沒有針對女性之相關隨機分派試驗，在收案對象於心血管綜合疾病及中風患者之中風次級預防試驗種，女性次族群分析顯示statin控制及LDL嚴格控制和整體試驗結果相同，皆可以有效預防腦中風復發。

7.4 頸動脈內膜切除術及頸動脈支架

根據統計，頸動脈狹窄的盛行率隨著年齡增長而顯著上升，不論是在男性或女性間皆是如此。在30-79歲的族群中，男性頸動脈狹窄的盛行率大約為1.8%，女性則是1.2%²⁰³，而在女性患者中，白種人的盛行率也較亞洲人來的高²⁰⁴。相較於頸動脈狹窄50%-69%的患者，狹窄程度達70%-79%會增加2.4倍的中風風險，而狹窄程度達80%-89%則會增加3倍的中風風險²⁰⁵。

對於頸動脈狹窄的患者，除了藥物治療

外，頸動脈內膜切除術(carotid endarterectomy, CEA)及頸動脈支架(carotid stenting, CAS)在特定的族群中也是治療選項之一。以CEA而言，其優點在於具有較佳的手術視野，術後也不需使用雙抗血小板藥物，但缺點則是有較高的侵入性，以及對頸部曾經開刀過或曾經接受頸部放射線治療的患者較不適合。而相較於手術治療，CAS相對較不具侵入性，適合手術風險高的患者，但缺點則是術中有較高的中風風險及支架置放處較容易發生再狹窄，且術後需要合併使用雙抗血小板藥物。然而，在過往的頸動脈再灌流試驗中對於女性角色的探討並不多，因此，對於女性頸動脈狹窄患者提供針對性別的治療建議仍然是一項重大的挑戰。

7.4.1 頸動脈內膜切除術

過往對於頸動脈狹窄的處置大都侷限於藥物治療，在1990年代開始的CEA試驗，不論是NASCET或是ECST都證實了CEA在頸動脈狹窄的治療效益，尤其是狹窄程度越高，可以獲得的效益就越明顯，但不論是NASCET或ECST都沒有針對女性患者進行分析，只有ACAS收納了較多的女性受試者並針對不同性別患者手術的結果進行報告。

7.4.1.1 無症狀性頸動脈狹窄

在早期的ACAS試驗中，對1,662位無症狀性頸動脈狹窄(>60%)患者進行隨機分派試驗，結果顯示CEA在中風預防的效益上明顯優於藥物治療。與單純使用藥物相比，CEA可以降低53%的5年中風風險，但相較於男性，治療效果在女性患者(281位)身上卻不明顯，其中男性患者接受CEA後的5年中風風險可降低66%，但在女性患者中只降低了17%，究其原因可能來自於女性患者有較高的手術併發症(中風或死亡)²⁰⁶。在ACAS試驗中，女性患者的併發症風險大約是男性患者的2倍(3.6%比1.7%)，在效益上，女性的5年絕對風險降低僅為1.4%，而男性則為8%，即使在沒有手術併發症的患者中，

表2 Statin於女性中風次級預防

Trial	Intervention type	Treatment	Women (%)	Primary endpoint	Relative risk in women (95% CI)
JUPITER	Primary	Rosuvastatin 20 mg/day versus placebo	6,801 (38)	MI, stroke, unstable angina, CHD death, revascularization	0.54 (0.37–0.80)
AFCAPS/TexCAPS	Primary	Lovastatin 20–40 mg/day versus placebo	997 (15)	Sudden cardiac death, MI, unstable angina	0.54 (0.22–1.35)
4S	Secondary	Simvastatin 20–40 mg/day versus placebo	827 (19)	All-cause mortality, CHD death	1.16 (0.68–1.99)
CARE	Secondary	Pravastatin 40 mg/day versus placebo	576 (14)	CHD death, MI	0.57 (0.34–0.96)
LIPID	Secondary	Pravastatin 40 mg/day versus placebo	1,516 (17)	CHD death, MI	0.89 (0.67–1.18)
HPS	Primary/secondary	Simvastatin 40 mg/day versus placebo	5,082 (25)	CHD death, MI, stroke, revascularization	0.80 (0.70–0.92)

CHD: coronary heart disease, MI: myocardial infarction.

女性的5年中風風險也只降低了56%，而男性則降低了79%²⁰⁷。

與ACAS相比，ACST-1收納了更多的女性受試者(1,076位)並針對不同性別的患者進行次分析，與單純使用藥物相比，接受CEA的女性患者在5年絕對中風風險降低率上明顯劣於男性患者(4.1%比8.2%)²⁰⁸。在一篇收錄ACAS和ACST-1的統合分析中，CEA合併藥物治療在降低5年中風風險或手術死亡率上優於單純使用藥物治療，但其效益只侷限於男性患者，在女性身上仍不明顯²⁰⁹。然而，在追蹤ACST-1試驗長達10年後，在小於75歲的患者中CEA對於預防中風的效果仍然優於藥物治療，即使在女性患者身上也可觀察到此現象²¹⁰。

近期，CREST試驗比較了CEA和CAS在症狀性和無症狀性頸動脈狹窄的治療效益，並針對不同性別進行分析。其中，女性患者接受CEA的手術風險或中風/死亡的併發症與男性患者相比並無顯著差異(2.2%比2.4%)，4年中風或死亡的事件在兩者間也沒有顯著差別(5.0%比4.5%)²¹¹。在CREST試驗中，女性無症狀性頸動脈狹窄患者接受CEA之手術中風風險或中風/死亡的併發症與男性相比並無顯著差異(1.6%比1.3%)，4年中風或死亡的事件也沒有顯著差別(2.7%比2.7%)²¹²。

在最新的ACST-2試驗中一共收納了3,625位接受CEA或CAS之無症狀性頸動脈狹窄患者，其中因手術導致失能性中風或死亡的比率大約為1%，而非失能性中風的比率大約為2%。以Kaplan-Meier曲線估計5年非手術導致之致命性或失能性中風的比率在CEA和CAS組各約為2.5%，而發生任何中風的比率則是4.5%及5.3%，若依據各個患者的基本資料進行分析，可以發現非手術導致的中風與年齡、性別、狹窄、斑塊或任何其他因素並無顯著相關²¹³。

7.4.1.2 症狀性頸動脈狹窄

在1990年代的NASCET和ECST試驗中，對於症狀性頸動脈狹窄>70%的患者，CEA的

效益明顯優於藥物治療。在NASCET試驗中，接受CEA的患者2年中風風險可降低17%，而在ECST試驗中，3年中風風險也可降低11%。雖然在NASCET和ECST試驗中大約有30%為女性患者，但這兩個試驗都未曾針對性別做進一步的分析^{214, 215}。然而，根據NASCET和ECST試驗進行後續分析可以發現，在症狀性頸動脈狹窄患者接受CEA後30天內發生中風或死亡的比率上，女性明顯高於男性(8.7%比6.8%)，而手術所帶來的效益則是男性優於女性，其中在降低5年中風或因手術導致的中風/死亡率上男性明顯優於女性(11%比2.8%)，平均每治療9位男性患者可以減少1位發生5年內狹窄側再中風，而女性則需要治療36位才可以達到同樣的效果²⁰⁹。

在另一個使用NASCET和ACE的資料進行綜合分析的研究中，發現女性患者接受手術後30天內的死亡率高於男性(2.3%比0.8%)，然而對於狹窄程度>70%的患者，接受CEA後五年內中風風險降低的比率在女性與男性患者中並無明顯差異(15.1%比17.3%)²¹⁶。在NASCET試驗的後續分析中檢視了症狀性中度(而不是重度)狹窄患者進行CEA的結果，發現男性患者比女性更容易在CEA中獲得較大的益處，但性別似乎未影響因CEA手術所導致之中風或死亡的風險²¹⁷。而在CREST試驗中，有症狀且接受CEA的患者，女性和男性在因手術導致之中風或死亡的風險上並無顯著差異(2.7%比3.5%)，4年中風或死亡的比率也沒有顯著差別(6.9%比6.2%)²¹²。

7.4.2 頸動脈支架

在CEA的效益於NASCET和ECST試驗中被證實後，有關CAS的臨床試驗多以CEA作為對照標準，其中，關於性別差異與CAS的效益在不同研究中有廣泛不同的結果，有些認為沒有差異，有些則認為女性的預後較差。在CREST的次分析中，女性患者接受CAS比接受CEA有更高的手術中風風險(HR = 2.63)，但此現象在

男性患者中並不顯著，然而值得注意的是，在主要試驗終點中性別並沒有顯著的交互作用²¹²。

7.4.2.1 無症狀性頸動脈狹窄

關於無症狀性頸動脈狹窄接受CAS的隨機分派試驗並不多，在CREST的次分析中，女性無症狀性頸動脈狹窄患者接受CAS或CEA的手術風險(中風、心肌梗塞或死亡)並無顯著差異(4.2%比3.7%)，而追蹤四年後發生中風的風險也無明顯差別(5.7%比4.8%)。與接受CAS的男性患者相比，女性接受CAS在術中發生中風、心肌梗塞或死亡的風險並無顯著差異(4.2%比3.2%)，4年發生中風的風險也無明顯差別(5.7% vs. 5.5%)。

近期，ACT-1比較了1,453位無症狀性頸動脈狹窄患者接受CAS或CEA的效益，就結果而言，CAS和CEA在主要試驗終點(手術風險及1年中風風險)中並無顯著差異(3.8%比3.4%)，追蹤5年後，CAS組未發生中風的比率為97.3%，CEA組則為97.8%，同樣沒有顯著差別，但可惜的是在ACT-1試驗中並未針對性別進行次分析²¹⁸。

7.4.2.2 症狀性頸動脈狹窄

相較於無症狀性頸動脈狹窄，大部分CAS的臨床試驗都以症狀性頸動脈狹窄患者為主。在CREST試驗中²¹²，女性症狀性頸動脈狹窄患者接受CAS的手術風險(中風、心肌梗塞或死亡)明顯高於CEA(9.2%比4.0%)，但在4年中風風險上卻沒有達到顯著差異(11.7%比8.2%)。與接受CAS的男性患者相比，女性接受CAS的手術風險同樣較高(9.2%比5.4%)，但在四年中風風險上卻也沒有達到統計上的差異(11.7%比6.9%)。

在一篇收錄了EVA-3S、SPACE、ICSS和CREST的統合分析中，發現在不同的試驗中性別對於治療效益上的影響存在著很大的差異²¹⁹。在個別試驗中，女性患者接受CAS或CEA

在治療效益上並無顯著差異，但在EVA-3S和ICSS中，男性接受CAS卻有較高的中風風險，若以男女間CAS相對CEA的治療效益來看，只有EVA-3S的結果顯示女性接受CAS獲得的效益顯著高於男性，但在ICSS、SPACE和CREST中則無統計上的差異^{212, 220-222}。雖然這四個試驗的結果存在著很大的異質性，但如果將其結果綜合起來進行分析，性別在CAS相對CEA之治療效益的影響上仍無顯著差異。

在一個美國的大型觀察性研究中，從2005到2015年一共追蹤了超過100萬名接受CEA或CAS患者，其中女性高達41.5%，在統計結果中顯示接受CAS的比率於近幾年來逐漸升高。在無症狀性頸動脈狹窄的患者中，不論是CEA或CAS在主要不良事件或中風的風險上於男女間並無顯著差異，但是在女性症狀性頸動脈狹窄的患者中，不論是接受CEA或CAS，相較於男性皆有較高的手術相關之中風風險²²³。

對於部分研究顯示性別差異會影響CEA或CAS的效益，原因可能來自於女性的頸動脈直徑較小，因此在CAS的治療上預後較差。一般而言，頸動脈支架適用於直徑4 mm或以上，而總頸動脈則是6 mm或更大，因此，頸動脈直徑< 4 mm或總頸動脈直徑< 6 mm的患者將會被排除在支架治療之外。許多研究顯示，女性頸動脈的直徑顯著比男性更窄(P < 0.05)，儘管這些研究並沒有提供頸動脈直徑的確切數字，但與男性相比，較小的頸動脈直徑限制了更多的女性患者接受CAS治療²²⁴⁻²²⁶。

7.4.3 結論

- (1) 在CEA治療無症狀性頸動脈狹窄的試驗中，有關女性的研究證據並不充足，但與男性相比，CEA在大多數女性患者中預防中風的效果較低。
- (2) 在CEA治療症狀性頸動脈狹窄的試驗中，有關女性的研究證據同樣不充足，CEA在對於中風預防的效果上男性優於女性。
- (3) 對於女性接受CEA適應症的建議目前仍與男

性相同。

- (4) 與男性相比，試驗和非試驗數據對女性接受CAS的效益提供了不同的結果。在一些研究中顯示，女性接受CAS的預後較接受CEA較更差。
- (5) 對於女性接受CAS適應症的建議目前仍與男性相同。

8. 結語

儘管目前研究的數量眾多但基於有爭議和相互矛盾的結果，研究仍然缺乏。關於男性和女性中風的流行病學和中風的預後，資料相當可靠和一致，女性在年齡較大時面臨更高的發生率，更差的預後和更高的死亡率。因此，在未來我們需要更多的研究來證實兩性中風的差異，並針對中風的治療和相關有效的預防策略，包括藥物治療和生活方式改變以降低女性中風相關的發病率和死亡率。

參考文獻

1. Bushnell C, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-1588.
2. Rexrode KM, *et al.* The impact of sex and gender on stroke. *Circ Res* 2022;130:512-528.
3. Reeves MJ, *et al.* Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915-26.
4. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-1090.
5. Gall SL, *et al.* Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology* 2010;74:975-981.
6. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001967.
7. Irie F, *et al.* Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the fukuoka stroke registry. *Stroke* 2015;46:471-476.
8. Löfmark U, Hammarström A. Evidence for age-dependent education-related differences in men and women with first-ever stroke. Results from a community-based incidence study in northern Sweden. *Neuroepidemiology* 2007;28:135-141.
9. Rothwell PM, *et al.* Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
10. Aked J, *et al.* Temporal trends of stroke epidemiology in southern sweden: a population-based study on stroke incidence and early case-fatality. *Neuroepidemiology* 2018;50:174-182.
11. Gabet A, *et al.* Determinants of case fatality after hospitalization for stroke in France 2010 to 2015. *Stroke* 2019;50:305-312.
12. Wang W, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults. *Circulation* 2017;135:759-771.
13. Gao Y, *et al.* The burden of stroke in China: Results from a nationwide population-based epidemiological survey. *PLoS One* 2018;13:e0208398.
14. Hwong WY, *et al.* Sex differences in stroke

- metrics among Southeast Asian countries: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Int J Stroke* 2019;14:826-834.
15. Ong CT, *et al.* Sex-related differences in the risk factors for in-hospital mortality and outcomes of ischemic stroke patients in rural areas of Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0185361.
 16. Chen CY, *et al.* Association between gender and stroke recurrence in ischemic stroke patients with high-grade carotid artery stenosis. *J Clin Neurosci* 2019;67:62-67.
 17. Tsai CF, *et al.* Incidence, subtypes, sex differences and trends of stroke in Taiwan. *PLoS One* 2022;17:e0277296.
 18. Kim YD, *et al.* Countries with women inequalities have higher stroke mortality. *Int J Stroke* 2017;12:869-874.
 19. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795-820.
 20. Howard VJ, *et al.* The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology* 2005;25:135-143.
 21. Hsieh FI, *et al.* Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-1123.
 22. Petrea RE, *et al.* Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032-1037.
 23. Chen HF, Lee SP, Li CY. Sex differences in the incidence of hemorrhagic and ischemic stroke among diabetics in Taiwan. *J Womens Health* 2009;18:647-654.
 24. Lai YJ, Chen HC, Chou P. Gender difference in the interaction effects of diabetes and hypertension on stroke among the elderly in the Shih-Pai Study, Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0136634.
 25. Benjamin EJ, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528.
 26. Thomas Q, *et al.* Stroke in women: When gender matters. *Rev Neurol* 2021;177:881-889.
 27. Leppert MH, *et al.* Systematic review of sex differences in ischemic strokes among young adults: are young women disproportionately at risk? *Stroke* 2022;53:319-327.
 28. Leppert MH, *et al.* Young women had more strokes than young men in a large, United States claims sample. *Stroke* 2020;51:3352-3355.
 29. Bonkhoff AK, *et al.* Outcome after acute ischemic stroke is linked to sex-specific lesion patterns. *Nat Commun* 2021;12:3289.
 30. Bonkhoff AK, *et al.* Sex-specific lesion pattern of functional outcomes after stroke. *Brain Commun* 2022;4:fcac020.
 31. Bonkhoff AK, *et al.* Association of stroke lesion pattern and white matter hyperintensity burden with stroke severity and outcome. *Neurology* 2022;99:e1364-e1379.
 32. Bonkhoff AK, *et al.* The relevance of rich club regions for functional outcome post-stroke is enhanced in women. *Hum Brain Mapp* 2023;44:1579-1592.
 33. Foerch C, *et al.* Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2123-2026.
 34. Jerath NU, *et al.* Gender differences in

- presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gen Med* 2011;8:312-319.
35. Lisabeth LD, *et al.* Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* 2009;40:2031-2036.
 36. Niewada M, *et al.* Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005;24:123-128.
 37. Bushnell C, *et al.* Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2018;17:641-650.
 38. Ali M, *et al.* Sex differences in presentation of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2022;53:345-354.
 39. Yu AYX, *et al.* Sex differences in presentation and outcome after an acute transient or minor neurologic event. *JAMA Neurol* 2019;76:962-968.
 40. Tarnutzer AA, *et al.* ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology* 2017;88:1468-1477.
 41. Newman-Toker DE, *et al.* Missed diagnosis of stroke in the emergency department: a cross-sectional analysis of a large population-based sample. *Diagnosis* 2014;1:155-166.
 42. Coutts SB, *et al.* Rate and prognosis of brain ischemia in patients with lower-risk transient or persistent minor neurologic events. *JAMA Neurol* 2019;76:1439-1445.
 43. Walter S, *et al.* Detection to hospital door: gender differences of patients with acute stroke symptoms. *Front Neurol* 2022;13:833933.
 44. Jones SP, *et al.* Characteristics of patients who had a stroke not initially identified during emergency prehospital assessment: a systematic review. *Emerg Med J* 2021;38:387-393.
 45. Govindarajan P, *et al.* Race and sex disparities in prehospital recognition of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2015;22:264-272.
 46. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34:1581-1585.
 47. Sheikh K, Bullock CM. Effect of measurement on sex difference in stroke mortality. *Stroke* 2007;38:1085-1087.
 48. Woitzik J, *et al.* Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke. *Neurology* 2013;80:1095-1102.
 49. Phan HT, *et al.* Sex differences in severity of stroke in the INSTRUCT Study: a meta-analysis of individual participant data. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010235.
 50. Mozaffarian D, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
 51. Mitta N, *et al.* Women and stroke: different, yet similar. *Cerebrovasc Dis Extra* 2021;11:106-111.
 52. Hsieh JT, *et al.* Comparison of gender differences in intracerebral hemorrhage in a multi-ethnic Asian population. *PLoS One* 2016;11:e0152945.
 53. Toossi S, Moheet AM. Intracerebral hemorrhage in women: a review with special attention to pregnancy and the post-partum period. *Neurocrit Care* 2019;31:390-398.
 54. Liang CC, *et al.* Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol* 2006;13:1256-1260.
 55. Wáng YX, *et al.* A higher aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage incidence in women prior to menopause: a retrospective analysis of 4,895 cases from eight hospitals in China. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6:151-156.
56. Fan Y, *et al.* Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:152-158.
 57. Dentali F, *et al.* Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1297-1302.
 58. Lundberg GP, Volgman AS. Burden of stroke in women. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:81-88.
 59. Zambrano MD, Miller EC. Maternal stroke: an update. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:33.
 60. Mishra SR, *et al.* 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;128:809-821.
 61. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013;37:1036-1043.
 62. Chen X, *et al.* Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause* 2018;26:670-676.
 63. Ota K, *et al.* Relationships between age at menarche and risk of cardiovascular disease mortality among Japanese women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *J Atheroscler Thromb* 2023;30:247-254.
 64. Roeters van Lennepe JE, *et al.* Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178-186.
 65. Muka T, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-776.
 66. Zhou Y, *et al.* Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:904-910.
 67. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome and risk of type 2 diabetes, coronary heart disease, and stroke. *Diabetes* 2021;70:627-637.
 68. Li W, *et al.* Parity and risk of maternal cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:592-602.
 69. Jacobson LT, *et al.* Breastfeeding history and risk of stroke among parous postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008739.
 70. Reddy V, *et al.* Oral contraceptives and stroke: Foes or friends. *Front Neuroendocrinol* 2022;67:101016.
 71. Amoozegar F, *et al.* Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2015;6:7.
 72. de Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP. Increased risk of cerebral venous sinus

- thrombosis with third-generation oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Lancet* 1998;351:1404.
73. Jick SS, Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception* 2006;74:290-292.
74. Lidegaard O, *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-2266.
75. Olsen TS, Andersen KK. Absolute risk of ischemic and hemorrhagic stroke in Danish women using oral contraceptives. *Acta Neurol Scand* 2022;145:565-570.
76. Xu Z, *et al.* Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015;136:52-60.
77. Xu Z, *et al.* Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1181-1191.
78. Champaloux SW, *et al.* Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:489e1-e7.
79. Johansson T, *et al.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy, and stroke risk. *Stroke* 2022;53:3107-3115.
80. El Khoudary SR, *et al.* Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e506-e532.
81. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med* 2020;382:446-455.
82. Nappi RE. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society: no news is good news. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:832-834.
83. Grodstein F, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461.
84. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-1043.
85. Rossouw JE, *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;288:321-333.
86. Manson JE, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
87. Boardman HM, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229.
88. Viscoli CM, *et al.* A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
89. Kim JE, *et al.* A systematic review and meta-

- analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020;10:20631.
90. Grodstein F, *et al.* A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
 91. Renoux C, *et al.* Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
 92. Mikkola TS, *et al.* Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4588-4594.
 93. Ko D, *et al.* Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321-332.
 94. Chao TF, *et al.* Clinical risk score for the prediction of incident atrial fibrillation: derivation in 7 220 654 Taiwan patients with 438 930 incident atrial fibrillations during a 16-year follow-up. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e020194.
 95. Mou L, *et al.* Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11: e006350.
 96. Schnabel RB, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-162.
 97. Chao TF, *et al.* Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest* 2018;153:453-466.
 98. Chan NY, *et al.* 2021 Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) practice guidance on atrial fibrillation screening. *J Arrhythm* 2022;38:31-49.
 99. Kornej J, *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res* 2020;127:4-20.
 100. Alonso A, *et al.* Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102.
 101. Ravn LS, *et al.* Relation of 97T polymorphism in KCNE5 to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;96:405-407.
 102. Westerman S, Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:136-144.
 103. Wong JA, *et al.* Number of pregnancies and atrial fibrillation risk: The Women's Health Study. *Circulation* 2017;135:622-624.
 104. Magnussen C. *et al.* Sex Differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588-1597.
 105. Benjamin EJ, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
 106. Wagstaff AJ, *et al.* Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014;107:955-967.
 107. Hong Y, *et al.* Sex differences in outcomes among stroke survivors with non-valvular

- atrial fibrillation in China. *Front Neurol* 2017;8:166.
108. Kostopoulou A, *et al.* Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin Cardiol* 2020;43:14-23.
 109. Nielsen PB, *et al.* Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832-840.
 110. Pancholy SB, *et al.* Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485-90.
 111. Ruff CT, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
 112. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2015; 220:1-8.
 113. Madsen TE, *et al.* Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS Study: A longitudinal cohort study. *Hypertension* 2019;74:749-755.
 114. Peters SAE, *et al.* Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology* 2020;95:e2715-e2726.
 115. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014; 383:1973-1980.
 116. Wang SJ. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:104-108.
 117. Øie LR, *et al.* Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:593-604.
 118. Schürks M, *et al.* Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
 119. Etmnan M, *et al.* Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
 120. MacClellan LR, *et al.* Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38:2438-2445.
 121. Peng KP, *et al.* Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2017;37:327-335.
 122. Boden-Albala B, *et al.* Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-35.
 123. Scott CL. iagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:35i-42i.
 124. Isomaa B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
 125. DeBoer MD, *et al.* Risk of ischemic stroke increases over the spectrum of metabolic syndrome severity. *Stroke* 2020;51:2548-2552.
 126. Najarian RM, *et al.* Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2006;166: 106-111.

127. Li X, *et al.* Is metabolic syndrome associated with the risk of recurrent stroke: a meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2700-2705.
128. Takahashi K, *et al.* Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007;46:643-648.
129. McNeill AM, *et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
130. Wilson PW, *et al.* Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-1109.
131. Knopp RH. Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a woman's lifetime. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1630-1643.
132. Lloyd JK. Hyperlipidaemia in children. *Br Heart J* 1975;37:105-114.
133. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med* 1987;82:54-60.
134. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, 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;106:3143-3421.
135. Desoye G, *et al.* Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:704-712.
136. van Stiphout WA, Hofman A, de Bruijn AM. Serum lipids in young women before, during, and after pregnancy. *Am J Epidemiol* 1987;126:922-928.
137. Matthews KA, *et al.* Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-646.
138. 潘文涵：國民營養健康狀況變遷調查(106-109年) 2021，衛生福利部國民健康署委託研究計畫。
139. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346.
140. 健康、醫療與照顧：健康危害行為。2021，行政院性別平等會 重要性別統計資料庫。
141. Thun MJ, *et al.* 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-364.
142. Larsson SC, *et al.* Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:178.
143. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke* 2013;44:2821-2828.
144. Pan A, *et al.* Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306:1241-1249.
145. Shimbo D, *et al.* Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005;96:1016-1021.
146. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*

- 2009;71:171-186.
147. Emerging Risk Factors Collaboration, *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.
 148. Strine TW, *et al.* The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:127-137.
 149. Pan A, *et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010; 170:1884-1891.
 150. Towfighi A, *et al.* Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48:e30-e43.
 151. Gall S, *et al.* Focused update of sex differences in patient reported outcome measures after stroke. *Stroke* 2018;49:531-535.
 152. Potisopha W, *et al.* Sex differences in prehospital delay in patients with acute stroke: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2020;35:e77-e88.
 153. Bonkhoff AK, *et al.* Female stroke: sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke* 2021;52:406-415.
 154. Strong B, Lisabeth LD, Reeves M. Sex differences in IV thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2020;95:e11-e22.
 155. Lorenzano S, *et al.* Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke* 2013;44:3401-3406.
 156. Bojda M, *et al.* Intravenous thrombolysis for stroke in pregnancy should be administered if the benefit outweighs the risk: A case report and recommended diagnostic workup. *Womens Health* 2021;17:1745506521999495.
 157. Hobohm L, *et al.* Fatality rates and use of systemic thrombolysis in pregnant women with pulmonary embolism. *ESC Heart Fail* 2020;7:2365-2372.
 158. Kremer C, *et al.*, European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: Management of menopause, pregnancy and postpartum. *Eur Stroke J* 2022;7:I-xix.
 159. Weber R, *et al.* Age and sex differences in ischemic stroke treatment in a nationwide analysis of 1.11 million hospitalized cases. *Stroke* 2019;50:3494-3502.
 160. Otite FO, *et al.* Ten-year trend in age, sex, and racial disparity in tPA (Alteplase) and thrombectomy use following stroke in the United States. *Stroke* 2021;52:2562-2570.
 161. Sheth SA, *et al.* Sex differences in outcome after endovascular stroke therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2019;50:2420-2427.
 162. Tan BYQ, *et al.* Effect of sex on outcomes of mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: a multicentre cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2022;51:639-646.
 163. Wang Y, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
 164. Johnston SC, *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225.
 165. Wang Y, *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel

- in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med* 2021;385:2520-2530.
166. Johnston SC, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
167. Johnston SC, *et al.* Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-217.
168. Smith MA, *et al.* Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. *Neurology* 2005;65:855-858.
169. Watanabe E, *et al.* Diagnostic evaluation for patients with ischemic stroke: are there sex differences? *Cerebrovasc Dis* 2009;27:450-455.
170. Kapral MK, *et al.* Gender differences in carotid imaging and revascularization following stroke. *Neurology* 2009;73:1969-1974.
171. Gattringer T, *et al.* Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke* 2014;45:1632-1638.
172. Di Carlo A, *et al.* Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003;34:1114-1119.
173. Bruce SS, *et al.* Differences in diagnostic evaluation in women and men after acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015625.
174. Arauz A, *et al.* Regional, sex, and age differences in diagnostic testing among participants in the NAVIGATE-ESUS trial. *Int J Stroke* 2021;16:55-62.
175. Ridker PM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
176. Berger JS, *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
177. Baigent C, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
178. Gaziano JM, *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-1046.
179. Arnett DK, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
180. Wenger NK, Female-friendly focus: 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2019;42:706-709.
181. Visseren FLJ, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
182. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet* 1987;2(8572):1351-1354.
183. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.

184. Gotoh F, *et al.* Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
185. Shinohara Y, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
186. Hass WK, *et al.* A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
187. Gorelick PB, *et al.* African American antiplatelet stroke prevention study: Clinical trial design. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7:426-434.
188. Matías-Guiu J, *et al.* Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003;34:840-848.
189. Bousser MG, *et al.* Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013-2022.
190. Wang Y, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
191. Johnston SC, *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225.
192. Toyoda K, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:539-548.
193. Hoshino H, *et al.* Sex difference in the impact of dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary stroke prevention: a sub-analysis of CSPS.com. *J Atheroscler Thromb*, 2023;30:675-683.
194. Halkes PH, *et al.* Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
195. Sacco RL, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
196. Raccach BH, *et al.* Gender differences in efficacy and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2018;52:1135-1142.
197. Yasaka M, *et al.* Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One* 2019;14:e0212354.
198. Camm AJ, *et al.* XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
199. Goldberg RB, *et al.* Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
200. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial

- disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654.
201. Amarenco P, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
202. Amarenco P, *et al.* A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.
203. Song P, *et al.* Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e721-e729.
204. Rockman CB, *et al.* The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg* 2013;57:327-337.
205. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2021;20:193-202.
206. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
207. Rockman CB, *et al.* Carotid endarterectomy in female patients: are the concerns of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study valid? *J Vasc Surg* 2001;33:236-240.
208. Halliday A, *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
209. Rothwell PM, *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
210. Halliday A, *et al.* 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
211. Brott TG, *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
212. Howard VJ, *et al.* Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011;10:530-537.
213. Halliday A, *et al.* Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021;398:1065-1073.
214. Barnett HJM, *et al.* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
215. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
216. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005;36:27-31.
217. Barnett HJ, *et al.* Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-

- 1425.
218. Rosenfield K, *et al.* Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011-1020.
219. Howard VJ, *et al.* Absence of consistent sex differences in outcomes from symptomatic carotid endarterectomy and stenting randomized trials. *Stroke* 2021;52:416-423.
220. Mas JL, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
221. Eckstein HH, *et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
222. Ederle J, *et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.
223. Mayor JM, *et al.* Sex-based differences in ten-year nationwide outcomes of carotid revascularization. *J Am Coll Surg* 2019;229:38-46.
224. Crouse JR, *et al.* Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996;21:69-75.
225. Polak JF, *et al.* Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:2012-2015.
226. Krejza J, *et al.* Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke* 2006;37:1103-1105.

Stroke in Women: A Scientific Statement from the Taiwan Stroke Society

Helen L. Po¹, Ya-Ju Lin¹, Pai-Ching Tsui¹, Yu-Hsuan Wu², Hsin-Hsi Tsai³, Shin-Joe Yeh³, Pi-Shan Sung⁴, Chih-Ping Chung⁵, Nai-Fang Chi⁵, Hung-Yu Huang⁶, Yu-Kai Lin⁷, Chih-Wei Tang⁸, Meng-Tsang Hsieh⁹, Jia-Hung Chen¹⁰, Hung-Yi Hsu¹¹, I-Hui Lee⁵, Li-Ming Lien¹², Jiunn-Tay Lee⁷, Jiann-Shing Jeng³, Li-Kai Tsai^{3,13} and Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

¹Stroke Center and Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

²Department of Neurology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.

³Stroke Center and Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

⁴Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

⁵Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

⁶Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.

⁷Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

⁸Department of Neurology, Far-Eastern Memorial Hospital, New Taipei City, Taiwan.

⁹Department of Neurology, E-Da Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

¹⁰Department of Neurology, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan.

¹¹Department of Neurology, Tungs' Taichung MetroHarbor Hospital, Shalu, Taichung, Taiwan.

¹²Department of Neurology, Shin Kong Wu Ho Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

¹³Department of Neurology, National Taiwan University Hospital Hsinchu Branch, Hsinchu, Taiwan.

ABSTRACT

Stroke is the second most common cause of death globally and is the leading cause of long-term disability. Stroke risk increases with age and life expectancy. Women tend to be older than men when they have a stroke. As a result, women suffer more strokes and die from more strokes in their lifetime. The complexity of stroke pathophysiology in women and their poorer stroke outcomes suggests that sex matters in stroke management. However, women were underrepresented in most randomized controlled trials. Hence, the data from major trials cannot be applicable in the clinical routine for the secondary prevention of stroke in women.

Here, we review sex and gender differences in epidemiology, clinical features and outcomes, stroke types, risk factors, current recommendations for diagnosis and acute treatment, and primary and secondary prevention of stroke, with emphasis on recent evidence.

Keywords: stroke in women, sex differences, sex-specific risk factors, gender