

中國醫藥大學中西醫合研究所碩士論文

編號：GIIM-97-9605

指導教授：陳慧毅 教授

共同指導教授：陳汶吉 教授

論文題目

使用荷爾蒙治療更年期婦女熱潮紅症狀未改善的
相關原因分析

Analysis of Risk Factors Associated with
No Improvements after Hormone Replacement Therapy
for Postmenopausal Women with Hot Flush

研究生：黃景瑩

中華民國九十八年七月二十四日

目 錄

目錄	
表目錄	
中文摘要	
第一章 前言	
第一節 研究背景	1
第二節 研究動機及目的	2
第二章 文獻探討	
第一節 更年期的中醫觀點	3
第二節 更年期症候群的病理機轉	5
第三節 熱潮紅	7
第三章 材料與方法	
第一節 臨床試驗設計	11
第二節 材料與方法	15
第三節 試驗步驟與方法	16
第四節 評估及統計分析	17
第四章 結果	18
第五章 討論	24
第六章 結論	
第一節 結論	28
第二節 未來展望	28
參考文獻	29
附錄	33
英文摘要	34
謝辭	35

表目錄

表 2.1	熱潮紅的建議治療摘要	10
表 3.1	雌激素缺乏症狀自我評估表	12
表 4.1	分析有效組及無效組的臨床基本資料	18
表 4.2	分析有效組及無效組的骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果	19
表 4.3	分析有效組及無效組的荷爾蒙處方藥物	20
表 4.4	分析有效組及無效組的婦產科超音波檢查結果	21
表 4.5	分析有效組及無效組的血清生化值檢驗結果	22
表 4.6	荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善組相關危險因子羅吉斯迴歸 分析結果	23



使用荷爾蒙治療停經後婦女熱潮紅症狀未改善的相關原因分析

研究生:黃景瑩

指導教授:陳慧毅教授

中國醫藥大學 中西醫結合研究所

中文摘要

目的：更年期前後婦女常因體內雌激素分泌不足而有熱潮紅、失眠、情緒不穩、失落感、陰道乾澀等更年期症候群現象產生，其中以熱潮紅最為明顯及造成台灣婦女的困擾。本研究將針對停經後婦女有更年期症狀接受荷爾蒙療法後，而自覺熱潮紅症狀未改善，進行相關危險因子的分析。

方法：本試驗採病歷回溯方式，分析自 2008 年 1 月 1 日起至 2008 年 12 月 31 日止，停經後婦女初次就診時有明顯更年期症狀且未接受過荷爾蒙療法者，在桃園榮民醫院就診的病歷。所需回溯的病歷內容包括：治療前的骨盆腔內診及子宮頸抹片檢查結果、婦科超音波檢查結果、及血清生化值檢驗結果。並分析治療前後雌激素缺乏症狀自我評估表填寫結果。

結果：共篩選出 120 位婦女進入本試驗，其中有 6 位服用荷爾蒙治療後其熱潮紅症狀未明顯改善（無效組， $6/120 = 5\%$ ），114 位服用荷爾蒙治療後其熱潮紅症狀明顯改善（有效組， $114/120 = 95\%$ ）。研究顯示年齡介於 45 至 54 歲及子宮頸抹片檢查結果為發炎或萎縮，與使用荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善有顯著地相關。

結論：本研究顯示，停經後婦女使用荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善的危險因子是年齡介於 45 至 54 歲及子宮頸抹片檢查結果為發炎或萎縮。

關鍵詞： 更年期、熱潮紅、荷爾蒙治療、停經後

第一章 前言

第一節 研究背景

更年期婦女因體內雌激素下降而造成更年期症候群（climacteric syndrome）的產生，對於台灣婦女而言，其中又以熱潮紅（hot flush）最為明顯及造成困擾，嚴重者甚至會干擾日常生活及造成睡眠障礙。荷爾蒙療法（hormone therapy）目前仍被認為是緩解更年期熱潮紅症狀最有效的方法，全球已超過數千萬婦女接受過或正在接受荷爾蒙療法。子宮未切除者需合併使用雌激素及黃體素治療，子宮已切除者則僅使用雌激素治療。相較於歐美各國，亞洲婦女其更年期熱潮紅症狀盛行率較低，也許與種族和飲食文化有關聯¹。

雖然絕大部份的更年期婦女服用荷爾蒙療法後其熱潮紅症狀得以改善，但仍有約 10%的婦女仍為此而困擾²，至於為何會造成治療無效的相關危險因子，目前仍沒有相關的科學報告。本研究將針對停經後婦女有更年期症狀接受荷爾蒙療法後，其熱潮紅無改善為主，進行相關危險因子的分析。

第二節 研究動機及目的

根據文獻報導，服用荷爾蒙療法的婦女約有 1 至 2 成其更年期熱潮紅症狀並無明顯改善²，但未有文獻探討其相關危險因子¹。因此，本研究使用病歷回溯模式，就桃園縣一區域教學醫院婦產科，停經後婦女因更年期症狀接受荷爾蒙治療，而自覺熱潮紅症狀未改善的相關危險因子加以分析。以期發現可能危險因子，有助於未來更年期婦女熱潮紅之治療。



第二章 文獻探討

第一節 更年期的中醫觀點

婦女一般在「七七」之年，月經終止，稱為「絕經」或「經斷」。部份婦女在絕經前後伴隨出現一系列症候或體徵，如月經紊亂、眩暈耳鳴、烘熱汗出、面紅潮熱、煩燥易怒，或面目肢體浮腫、尿頻失禁、腰膝痠軟、肢冷便溏等各種症狀，屬於「經斷前後諸症」的範疇，在古代醫籍無單獨記載，也無此病名，但其症狀常散見在「年老血崩」「年老經斷復來」「臟躁」「百合病」等病證中，中醫臨床並不罕見。《黃帝內經素問·上古天真論》中提到：「女子七歲腎氣盛，齒更髮長；二七而天癸至，任脈通，太衝脈盛，月事以時下，故有子；三七腎氣平均，故真牙生而長極；四七筋骨堅，髮長極，身體盛壯；五七陽明脈衰，面始焦，髮始墮；六七三陽脈衰於上，面皆焦，髮始白；七七任脈虛，太衝脈衰少，天癸竭，地道不通，故形壞而無子也。」由此可知，腎通過衝、任二脈管理女性的月經與生殖，而其中七七指的就是女性大約在四十九歲左右，腎氣漸衰，卵巢（衝任）機能衰退，氣血已較以前虛少；腦下垂體（天癸）分泌紊亂枯竭，而使月經停止（地道不通）。也因腦下垂體分泌紊亂，引發各器官臟腑功能失於平衡（陰陽不調），而產生更年期各種臨床症狀。

在中醫典籍中除黃帝內經中關於女性的生殖生理現象有記載外，另外如《證治準繩》：「女以血為主，七七則卦數已終，終則經水絕，任衝脈虛衰，天癸絕，地道不通而無子矣。」《醫學綱目》：「婦女天癸已過期，經脈不勻，或三、四月一行，或一月再至。」均提到女性約在五十歲前後會面臨經期紊亂、卵巢不排卵的現象。而《金匱要略·雜病脈證篇》：「婦人臟燥，喜悲傷欲哭，象如神靈所作，數欠伸，甘草大棗湯主之。」《醫宗必讀》：「健忘之原，俱責之心，心腎不交，心不下交於腎，濁火亂其神明，腎不上交於心，精氣固而不用。」《石室秘錄》：「怔忡不寐等證，心血少也，心神恍惚，此肝腎之虛，而心氣之弱也。」則提到婦女與更年期有關的精神症狀。

綜合以上所述，更年期症候群（climacteric syndrome）應屬於「經斷前後諸症」的範疇，在古代醫籍無單獨記載，也無此病名，但其症狀常散見在「年老血崩」「年老經斷復來」「臟躁」「百合病」等病證中。該病臨床並不罕見，於六十年代開始，在教材中就有討論。1964年中國修訂全國高等醫藥院校教材時才將絕經前後各類症狀在《中醫婦科學》中列為「經斷前後諸症」這一病名³。

中醫認為「腎虛」是導致更年期的根本原因，腎主生殖、藏精。更年期婦女腎氣漸衰、沖任脈虛、精氣不足，形成陰陽俱虛，不能濡養溫煦其它臟腑，故出現月經紊亂、潮熱、汗出、煩燥易怒、失眠多夢、頭暈耳鳴、腰膝痠軟，又精神抑鬱，尿頻便溏，腹脹帶下等，甚至出現更年期精神病^{3,4,5}。

中醫的辨證論治以補腎填精為主要治療法則，辨證歸納分為肝腎陰虛型、脾腎陽虛型、腎陰陽俱虛型、腎陰虛肝鬱型、心血不足型。眩暈耳鳴、烘熱汗出、面紅潮熱等血管舒縮症狀，是陰虛火旺甚至陰虛陽亢所致；煩燥易怒、抑鬱憂愁、心悸失眠等精神神經症狀，與心、肝兩臟腑的失調有關；至於陰道乾澀灼熱、腰痠背痛、骨質疏鬆等問題，則與腎的陰陽失調有關^{6,7}。

治療上則以「固腎」為主。但由於「肝腎同源」之故，臨床症狀亦有肝氣鬱結的表現，因此治療上也要考慮「調肝理氣」的方法。依患者不同的證型，常用逍遙散、六味地黃丸、天王補心丹、左歸丸、桂附八枝丸或右歸丸等方劑加味來治療^{8,9}。

第二節 更年期症候群的病理機轉

「停經」是婦女生命進程中必然發生的生理過程，停經提示卵巢功能衰退，生殖能力終止。卵巢功能衰退是漸進性的，更年期乃是婦女由生育年齡進入非生育年齡的過渡時期，此時卵巢逐漸減少性荷爾蒙（包括雌激素（estrogen）、黃體素（progesterone）、雄激素（androgen））的產生，終致生理上的月經完全終止。世界衛生組織（World Health Organization, WHO）在 1981 年對停經的定義為一年內無月經來潮的情形，將停經的過程分為三個階段，分別為停經前期（premenopause）、停經中期（perimenopause）、停經後期（postmenopause）¹⁰。停經前期（premenopause）是指婦女在停經以前，尚有生殖能力的這段漫長時期，此時婦女的月經週期和以往的月經型態並無不同；停經中期（perimenopause）是指停經之前內分泌、生理學、臨床特徵顯示即將停經開始，直到停經之後一年的時間；停經後期（post-menopause）則是停經滿一年之後算起，亦即自然停經十二個月後一直到死亡的過程¹¹。

停經依其不同的原因可分為三種類型：一、自發性停經（natural menopause），是由於年齡的增加，卵巢功能自然老化所造成的停經（並排除懷孕、泌乳等情形）。二、手術引起的停經（surgical menopause），是指月經之中斷乃由於手術摘除子宮及一邊的卵巢，或是摘除兩邊卵巢、摘除或留下子宮所造成的月經終止。另有一種早發性停經（premature menopause），是指少數婦女在四十歲以前停經，其停經機轉目前尚不明確。

卵巢功能減退，體內性荷爾蒙濃度下降是引起更年期症候群的主要原因。卵巢功能衰退後，下視丘（hypothalamus）— 腦下垂體（pituitary gland）-- 卵巢（ovary）軸的平衡失調，影響神經中樞及支配下的各臟器功能。雌激素受體（estrogen receptor）除生殖器官外，廣泛存在於全身許多組織及器官中，如乳房、皮膚、冠狀動脈、主動脈、肝、腎、骨骼、脂肪組織、泌尿系統及中樞，週圍神經元和神經細胞。故當體內雌激素水平下降後，其目標組織和器官可產生功能和組織形態學的變化，從而出現一

系列的症狀，統稱「更年期障礙」，或稱「更年期症候群（climacteric syndrome）」^{1,12,13}。

更年期症候群的臨床表現：

1. 月經改變：表現為月經頻發、月經稀發、不規則子宮出血及閉經。
2. 血管舒縮症狀（vasomotor syndrome）：表現為熱潮紅及夜汗，其特點是反覆出現短暫的面部和頸部皮膚陣陣發紅及發熱，繼之出汗，生理性停經者發生率超過 50%。
3. 神經精神症狀：更年期婦女往往激動易怒，焦慮不安或情緒低落、抑鬱寡歡，不能自我控制。
4. 泌尿生殖道症狀（urogenital syndrome）：與體內雌激素（estrogen）與男性素（androgen）下降有關，表現症狀為陰道乾澀、刺痛、陰道分泌物增多和感染，以及陰道、外陰搔癢，性交痛、性交後出血、尿頻、尿急、尿失禁和反覆尿路感染¹²。
5. 骨質疏鬆症（osteoporosis）：雌激素具有保護骨礦含量的作用，是婦女一生維持骨礦含量的關鍵激素，更年期約 25% 婦女患有骨質疏鬆，主要表現為疼痛、駝背和骨折。

第三節 熱潮紅

在更年期症候群諸多症狀中，最特別且明顯的是熱潮紅（hot flush）。更年期婦女突然身體感覺一股躁熱往臉部、頸部、胸部衝，幾秒鐘就消退，隨著有心悸、盜汗，在冬天也得換幾次襯衣。大部份開始出現於上半身或背部，之後往上或往下表現，有時會出現在全身。一般熱潮紅出現的時間自三十秒至六十分鐘不等，平均為三至四分鐘。前兆十分常見，但大部份的婦女均難以描述。而且這種症狀也可能在睡覺時出現，出現時減少快速動眼期的睡眠，擾人清夢，影響生活品質¹⁴。熱潮紅為血管舒縮症狀（vasomotor syndrome）之一，約有 75%~80% 五十歲以上的婦女曾有過此經驗，且與停經狀態有關：停經前期（premenopause）婦女有 14~51% 有此症狀，停經中期（perimenopause）婦女有 35~50%，而停經後期（postmenopause）婦女則高達 30~80%¹⁵。熱潮紅的盛行率全世界並不一樣，相較於歐美各國，亞洲婦女其更年期熱潮紅症狀盛行率較低，也許與種族和飲食文化有關聯¹。

熱潮紅發生的原因目前並不十分清楚，可能是下視丘溫度調節機制產生干擾所致，其中涉及許多因素，包括荷爾蒙釋放因子（hormone releasing factors）、促性腺激素（gonadotrophins）及神經體液（neurohumorals）等。可能理論為體內雌激素（estrogen）減少，導致下視丘內的腦內啡（endorphin）濃度下降，促使新腎上腺素（norepinephrine）及血清素（serotonin）分泌，降低溫度調節核的設定點，刺激不適當的體熱散失。由此可知雌激素扮演決定性的角色，而使用雌激素來治療熱潮紅有其臨床的價值¹³。

與其它潮紅的狀況比較起來，更年期婦女的熱潮紅其生理變化在於週邊血流增加、心跳加速，特別是皮膚電阻的減少為其重要特徵¹。氣候有可能為影響熱潮紅發生頻率的重要因子。熱潮紅可以發生在一天中的任何時間，且會被一些情況所誘發，如尷尬、壓力、突然的溫度改變、酒精、咖啡因或任何熱飲。熱潮紅發生的頻率因人而異，大部份的更年期婦女平均困擾六個月至二年，通常在三至五年後消失，但仍有 10% 的婦女症狀持續大於十年¹⁶。

熱潮紅雖不是致命症狀，但嚴重者會使其生活品質下降，影響工作、日常生活，晚上因睡不好而導致疲倦、注意力下降、憂鬱，也會干擾家庭生活及伴侶關係。一般可使用日記及問卷來評估熱潮紅的程度，日記中記載每日熱潮紅發生的頻率及每次的程度，而後可轉化為分數作為比較。熱潮紅的程度則依以下定義¹⁵：

輕微 (mild)：大部份時間熱潮紅僅感到發熱但無出汗。

中等 (moderate)：大部份時間熱潮紅感到發熱並出汗，但不足以中止活動的進行。

嚴重 (severe)：大部份時間熱潮紅不但感到發熱且出汗，同時需停止正在進行的活動。

荷爾蒙療法目前仍為改善更年期症候群之最佳用藥，特別是針對中度或重度的血管舒縮症狀（含熱潮紅），全球已超過數千萬婦女接受過或正在接受荷爾蒙療法。子宮未切除者需合併使用雌激素及黃體素治療，子宮已切除者則僅使用雌激素治療，美國臨床內分泌學會（American Association of Clinical Endocrinologists, AACE），美國婦產科學院（American College of Obstetrician and Gynecologists, ACOG）及北美更年期學會（North American Menopause Society, NAMS）均建議使用最低有效劑量及五年之內的短期使用。可選用的劑型包括口服、經皮吸收、陰道使用及注射，其常見的副作用為乳房漲痛及陰道出血^{15,16}。

2002年婦女衛生計畫（the Women's Health Initiative, WHI）在JAMA雜誌上發表論文指出使用estrogen與progestin的荷爾蒙替代療法不但會導致乳癌，更會增加心血管疾病的發生率，因此整個臨床試驗緊急喊停¹⁷。除了美國婦女成為驚弓之鳥外，其他國家婦女也難以倖免。台灣地區經媒體大肆報導後，更年期婦女對於荷爾蒙療法接受度大為降低¹⁸。因此，關於非荷爾蒙藥物治療更年期婦女熱潮紅藥物的研究日益增加。除了荷爾蒙療法外，其他研究中的非荷爾蒙藥物治療包括¹⁹：

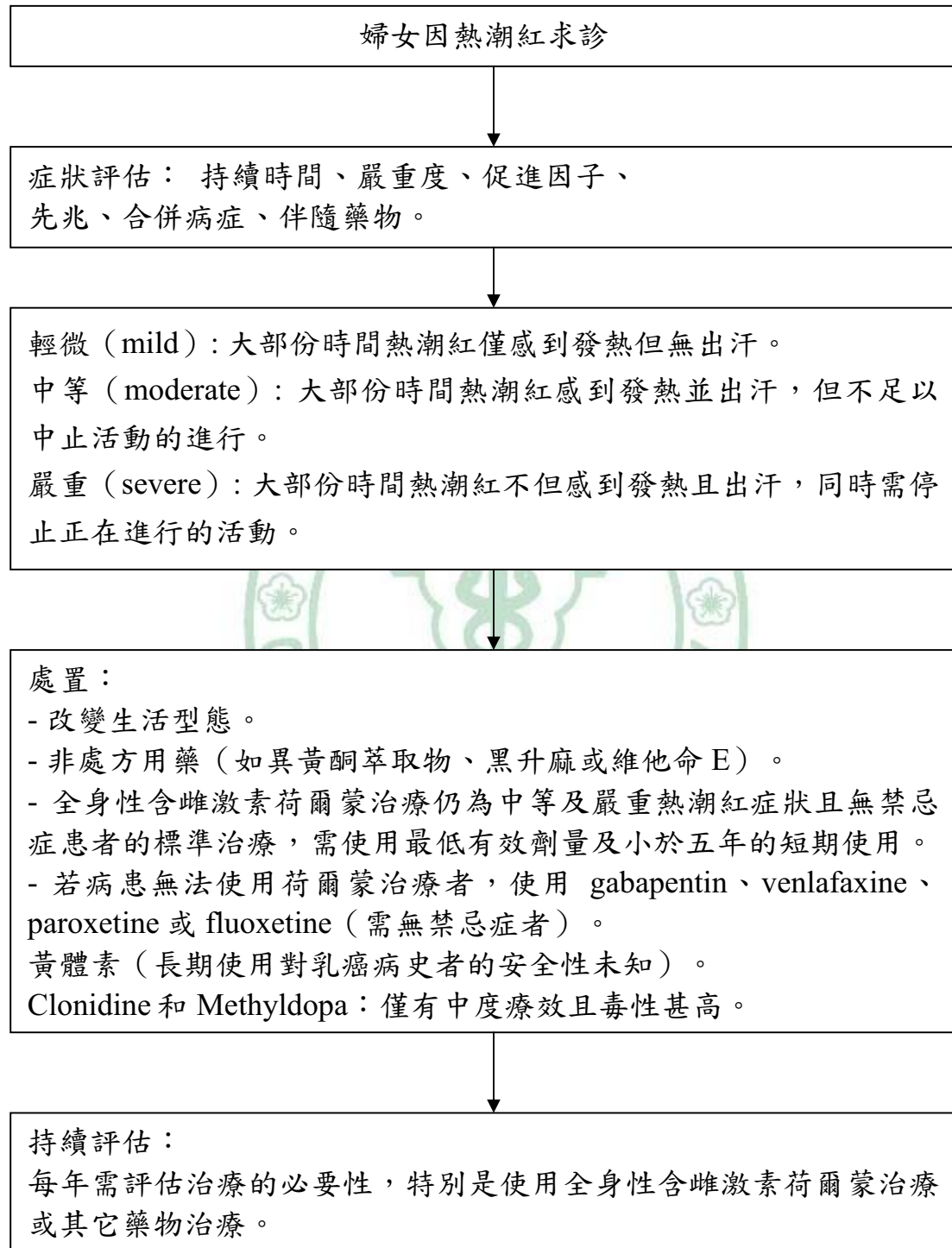
1. Gabapentin (屬neuroendocrine agents)：雖已實驗證實可降低20-30%的熱潮紅頻率及嚴重度，但因頭暈、疲倦、嗜睡等副作用大而使病患不願意繼續服用²⁰。

2. 選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin and noradrenaline-reuptake inhibitors)：屬抗憂鬱藥的一種，包含venlafaxine、paroxetine及fluoxetine，可改善 50~60%的熱潮紅，目前美國食品與藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 尚未核准其治療更年期熱潮紅的適應症，目前僅建議用於無法使用荷爾蒙治療的婦女，如乳癌或子宮內膜癌患者等^{21,22}。
3. 異黃酮萃取物 (isoflavone extracts)：一般萃取自大豆 (soy beans) 或紅花苜蓿 (red clover)。雖有相關研究指出可改善更年期婦女熱潮紅及夜汗的情形，但研究顯示亦有很強的安慰劑作用，故對於改善更年期症狀的效果不明顯²¹。目前仍屬於保健食品，不可能完全取代真正的荷爾蒙，對於症狀輕微者可以讓體內荷爾蒙「緩降」，減輕症狀，但症狀嚴重者的改善情況則有限。目前人類短期或長期使用尚未有副作用報導²²。因異黃酮仍會作用在雌激素受體上，故有乳癌或子宮內膜癌病史的婦女不建議使用。
4. 黑升麻 (Black cohosh)：主要影響中樞神經系統的血清素而非荷爾蒙濃度，醫學研究證實無助紓緩婦女更年期不適²³，且對肝臟有害²⁴。
5. 維他命E，但是否安全或有效仍缺乏足夠的證據²⁵。

至於針灸 (acupuncture)，醫學研究指出無法改善熱潮紅的頻率及嚴重度²⁶。其它草藥類如山藥、當歸、月見草油、人蔘、甘草及中藥並不建議使用，因缺乏有效的實驗結果¹⁶。

總之，科學研究結果建議當更年期婦女因熱潮紅而求診時，所有婦女先改變生活型態，如降低體內核心溫度、規律運動、減輕體重、戒煙、放鬆技巧等，可使症狀減緩。若病患僅有輕微熱潮紅症狀時可使用異黃酮萃取物、黑升麻或維他命E；而對於中等及嚴重的患者則使用全身性荷爾蒙治療，需使用最低有效劑量及小於五年的短期使用。若病患無法使用荷爾蒙治療者，再使用gabapentin、venlafaxine、paroxetine或fluoxetine來改善其熱潮紅症狀^{15,16}。(表 2.1)

表 2.1 熱潮紅的建議治療摘要（以ACOG & NAMS建議為基礎）¹⁶



第三章 材料與方法

第一節 臨床試驗設計

3.1.1 試驗設計

本試驗設計採病歷回溯模式，以服用荷爾蒙治療前後的雌激素缺乏自我評估表（表 3.1）總分及熱潮紅單項分數篩檢出，進入統計分析的所有病患作為母群體。再以服藥後熱潮紅單項分數未改善者，區分出無效組和有效組後，比較分析以找出自覺熱潮紅症狀未改善的相關危險因子。

在本試驗中，熱潮紅的定義為「雌激素缺乏自我評估表」其中之「熱潮紅」單項分數達 2 分或 2 分以上。在本試驗中，熱潮紅治療無效的定義為服用荷爾蒙治療三個月後「雌激素缺乏自我評估表」其中之「熱潮紅」單項分數仍達 2 分或 2 分以上。

可能的相關危險因子包括：病患服用荷爾蒙治療前的骨盆腔內診及子宮頸抹片檢查結果、婦科超音波檢查結果及子宮內膜厚度、乳房影像學檢查結果、血清中血脂肪（三酸甘油脂 triglyceride、總膽固醇 total cholesterol）、空腹血糖值（glucose-AC）、麩丙酮酸轉胺酶（ALT）、麩草醋酸轉胺酶（AST）、濾泡刺激素（FSH）、促黃體激素（LH）、雌二醇（E2/Estradiol）及臨床上更年期症候群改善的程度（使用雌激素缺乏自我評估表）。

表 3.1 雌激素缺乏症狀自我評估表²¹

0 = 沒有 1 = 輕微 2 = 中等 3 = 嚴重

項目 \ 評分日期						
熱 潮 紅						
頭 暈 眼 花						
頭 痛						
暴 躁						
情 緒 抑 鬱						
失 落 感 覺						
精 神 緊 張						
失 眠						
異 常 疲 倦						
背 痛						
關 節 酸 痛						
肌 肉 酸 痛						
面 毛 增 多						
皮 膚 異 常 乾 燥						
性 慾 減 低						
性 感 受 度 降 低						
陰 道 乾 燥						
行 房 時 感 痛 楚						
總 積 分						

以上的評分計算表，可以幫助妳自我評估是否缺乏雌激素。一般而言，總積分如超過 15 分，極可能顯示雌激素的分泌不足。如有任何疑問，請諮詢妳的婦產科醫生。

3.1.2 人體試驗委員會 (IRB) 審查

桃園榮民醫院無人體試驗委員會的編制，因更年期症候群 (ICD 碼：627.2) 屬例行臨床診斷和治療，且本試驗設計採病例回溯模式，故經譚院長光還同意後執行。(附錄一)

3.1.3 試驗時間及環境

本試驗回溯由 2008 年 1 月 1 日起至 2008 年 12 月 31 日止，因更年期症候群至桃園榮民醫院婦產科就醫病患的病歷資料 (含電子病歷及紙本病歷)。

3.1.4 對象

(A) 納入條件 (inclusion criteria)：

1. 45~70 歲停經超過一年之婦女。
2. 初次就診時有明顯更年期症狀且未接受過荷爾蒙療法者 (雌激素缺乏症狀自我評估 ≥ 15 分，其中熱潮紅單項分數需達 2 分或 2 分以上)。
3. 簽署受試者同意書者。

(B) 排除條件 (exclusion criteria)：

1. <45 歲或 >70 歲女性。
2. 癌症患者 (經治癒之子宮頸原位癌患者除外)。
3. 有乳癌家族史或乳房觸診有腫塊者。
4. 超音波測量子宮內膜厚度 >16mm 者。
5. 仍裝置子宮內避孕器者。
6. 深部靜脈血栓、血栓性疾病、腦血管意外或先前使用雌激素，曾有這些病史者。
7. 不明病因所引起的生殖器不正常出血者。
8. 已知或懷疑懷孕者。
9. 吡咯紫質沉著病患者。
10. 急慢性肝病患者或曾患肝病，且其肝功能尚未恢復正常者

(麩丙酮酸轉胺酶 ALT >40U/L, 或 麩草醋酸轉胺酶 AST >40U/L) 。

11. 明顯腎功能異常者。

(血清尿素氮 BUN >23mg/dL, 或肌酐酸 Creatinine >1.7mg/dL) 。

12. 精神疾病未良好控制者。

13. 酒癮或藥物成癮者。

14. 對荷爾蒙治療用藥成份過敏者。

15. 不願意簽署同意書者。



第二節 材料與方法

回溯自願參與的受試者於 2008 年 1 月 1 日起至 2008 年 12 月 31 日止，在桃園榮民醫院就診的病歷，並分析因更年期症候群而接受荷爾蒙治療影響其成效的相關因子。所需回溯的病歷內容包括：

1. 骨盆腔內診及子宮頸抹片檢查結果。
2. 經陰道/腹部超音波檢查結果。
3. 乳房觸診及超音波檢查結果。
4. 靜脈抽血檢驗值，含血清中麩丙酮酸轉胺酶 (ALT)、麩草醋酸轉胺酶 (AST)、三酸甘油脂 (triglyceride)、總膽固醇 (total cholesterol)、濾泡刺激素(FSH)、促黃體激素 (LH)、雌二醇 (E2/Estradiol)。
5. 雌激素缺乏症狀自我評估表填寫結果。



第三節 試驗步驟與方法

試驗對象：45~70 歲停經超過一年之婦女

診斷：更年期症候群 (ICD 碼：627.2)

初次就診時有明顯更年期症狀且未接受過荷爾蒙療法者 (雌激素缺乏症狀自我評估表 ≥ 15 分，其中熱潮紅單項分數需達 2 分或 2 分以上)

回溯 2008 年 1 月 1 日起至 2008 年 12 月 31 日止，在桃園榮民醫院就診的病歷。內容包括：

1. 骨盆腔內診及子宮頸抹片檢查結果。
2. 經陰道/腹部超音波檢查結果。
3. 乳房觸診及超音波檢查結果。
4. 靜脈抽血檢驗值，含血清中麩丙酮酸轉胺酶 (ALT)、麩草醋酸轉胺酶 (AST)、三酸甘油脂 (triglyceride)、總膽固醇 (total cholesterol)、濾泡刺激素 (FSH)、促黃體激素 (LH)、雌二醇 (E2/Estradiol)。
5. 雌激素缺乏症狀自我評估表填寫結果。

1. 治療無效之定義：服用荷爾蒙治療三個月後「雌激素缺乏自我評估表」其中之「熱潮紅」單項分數仍達 2 分或 2 分以上。

2. 分為有效組及無效組，進行相關危險因子之分析。

第四節 統計分析

研究結果，使用 SPSS 統計軟體(SPSS for Windows, release 8.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) ，來進行統計分析，以 $p < 0.05$ 為達統計學上顯著意義。所用的統計方法如下：

1. 所有變項均為類別變項，包括年齡 (45-54 and ≥ 55 歲)、產次(1-2 and ≥ 3)、身體質量指數 ($17-25$ and ≥ 25.1 kg/m²)、剖腹產病史、子宮切除病史、骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果、婦產科超音波檢查結果、荷爾蒙處方藥物、血清中總膽固醇 (total cholesterol >200 mg/dl)、三酸甘油脂 (triglyceride >170 mg/dl)、空腹血糖值 (glucose-AC >100 mg/dl)、麩丙酮酸轉胺酶 (ALT >40 U/L) 及麩草醋酸轉胺酶 (AST >45 U/L) 檢驗結果等。
2. 以卡方檢定 (Chi-square test) 來檢驗類別變項之間的關係。
3. 當假設卡方檢定被違背時 (亦指當其中一細格的期待值小於 1，或是超過 20%的細格期待值小於 5)，使用 Fisher's exact test 來進行檢定。
4. 使用羅吉斯迴歸 (Logistic regression) 及勝算比 (odds ratio, 95%信賴區間)，來探討接受荷爾蒙治療後其熱潮紅現象未改善該組與相關變項之間的關係。

第四章 結果

自 2008 年 1 月 1 日起至 2008 年 12 月 31 日止，共有 120 位停經婦女進入本試驗，其中有 6 位在服用荷爾蒙治療三個月後其熱潮紅症狀未明顯改善（無效組； $6/120 = 5\%$ ），其中有 114 位在服用荷爾蒙治療三個月後其熱潮紅症狀有明顯改善（有效組； $114/120 = 95\%$ ）。並分析有效組與無效組間的差異，找出治療無效可能危險因子，其結果如下：

4.1 分析有效組與無效組的臨床基本資料

分析有效組與無效組的臨床基本資料，探討了年齡、產次、身體質量指數、剖腹產史及子宮切除史等項目，其中只有年齡方面達統計學上的差異（ $p = 0.014$ ），其它項目則無（表 4.1）。

表 4.1 分析有效組與無效組的臨床基本資料

變 項	有效組 (n = 114)	無效組 (n = 6)	P 值
	No. (%)	No. (%)	
年齡 (歲)			0.014 ⁺
45 — 54	34 (29.8)	5 (83.3)	
≥ 55	80 (70.2)	1 (16.7)	
產次			1 ⁺
1 — 2	49 (43)	3 (50)	
≥ 3	65 (57)	3 (50)	
身體質量指數 (kg/m ²)			1 ⁺
17 — 25	54 (47.4)	3 (50)	
≥ 25.1	60 (52.6)	3 (50)	
剖腹產史	17 (14.9)	0 (0)	0.5931 ⁺
子宮切除史	36 (32.5)	0 (0)	0.1751 ⁺

* 卡方檢定 (Chi-square test) ，⁺ Fisher's exact test

4.2 分析有效組與無效組的骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果

分析有效組與無效組的骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果，其中只有子宮頸抹片檢查結果達統計學上的差異 ($p = 0.015$) (表 4.2)。

表 4.2 分析有效組與無效組的骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果

變 項	有效組 (n = 114)	無效組 (n = 6)	P 值
	No. (%)	No. (%)	
骨盆腔檢查			0.0941 ⁺
正常	105 (92.1)	4 (66.7)	
不正常	9 (7.9)	2 (33.3)	
子宮頸抹片檢查			0.015 ⁺
正常	79 (69.3)	1 (16.7)	
發炎或萎縮	35 (30.7)	5 (83.3)	

* 卡方檢定 (Chi-square test) , ⁺ Fisher's exact test



4.3 分析有效組與無效組的荷爾蒙處方藥物

在本院的更年期荷爾蒙處方口服用藥共有 Premarin® (Conjugated estrogen 0.625mg)、Estromon® (Conjugated estrogen 0.625mg)、Ediol® (Conjugated estrogen 0.3mg) (以上為雌激素單方製劑) 與 Premelle®、Divina®、Sevina®、Climen®、Progyluton® (以上為雌激素與黃體素合併製劑)。另有 Oestogel® 為經皮吸收雌激素單方製劑。為使子宮內膜不因單獨使用雌激素而導致增生或惡性病變，子宮未切除的更年期病患除使用雌激素製劑減少更年期不適外，另給予黃體素製劑 Provera® (Progesterin 5mg) 保護子宮內膜。分析有效組與無效組的荷爾蒙處方藥物，統計結果呈現兩組無明顯統計學上的差異 (表 4.3)。

表 4.3 分析有效組與無效組的荷爾蒙處方藥物

變 項	有效組 (n = 114)	無效組 (n = 6)	P 值
	No. (%)	No. (%)	
荷爾蒙處方藥物			1 ⁺
Conjugated estrogen 0.625mg +/- progestin 5mg	65 (57)	4 (66.7)	
Conjugated estrogen 0.3mg +/- progestin 5mg	7 (6.1)	0 (0)	
Divina®, Sevina®, Climen®, or Progyluton®	30 (26.3)	2 (33.3)	
Oestogel® +/- Provera®	12 (10.5)	0 (0)	

* 卡方檢定 (Chi-square test) , ⁺ Fisher's exact test

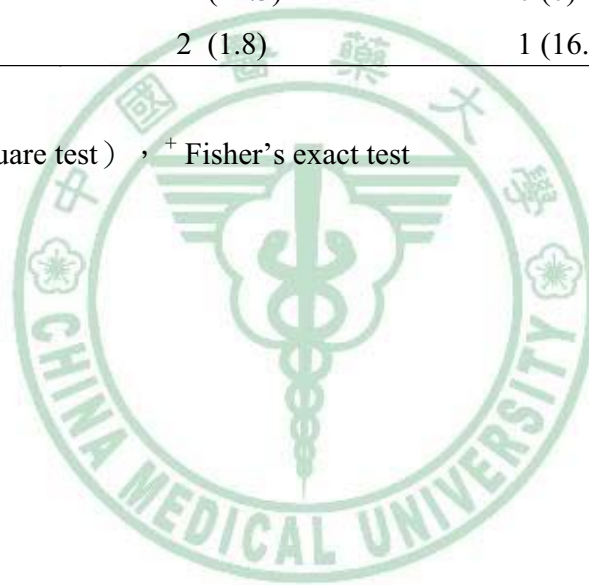
4.4 分析有效組與無效組的婦產科超音波檢查結果

分析有效組與無效組的婦產科超音波檢查結果，統計結果呈現兩組無明顯統計學上的差異（表 4.4）。

表 4.4 分析有效組與無效組的婦產科超音波檢查結果

變 項	有效組 (n = 114)	無效組 (n = 6)	P 值
	No. (%)	No. (%)	
超音波檢查			0.163 ⁺
正常	98 (86)	5 (83.3)	
子宮異常	14 (12.3)	0 (0)	
附屬器異常	2 (1.8)	1 (16.7)	

* 卡方檢定 (Chi-square test) , ⁺ Fisher's exact test



4.5 分析有效組與無效組的血清生化值檢驗結果

分析有效組與無效組的血清中總膽固醇、三酸甘油脂、空腹血糖值、麩丙酮酸轉胺酶及麩草醋酸轉胺酶檢驗結果，統計結果呈現兩組無明顯統計學上的差異（表 4.5）。

表 4.5 分析有效組與無效組的血清中總膽固醇、三酸甘油脂、空腹血糖值、麩丙酮酸轉胺酶及麩草醋酸轉胺酶檢驗結果

變 項	有效組 (n = 55)	無效組 (n = 3)	P 值
	No. (%)	No. (%)	
總膽固醇 >200 mg/dl	19 (34.5)	1 (33.3)	1 ⁺
三酸甘油脂 >170 mg/dl	10 (18.2)	1 (33.3)	0.474 ⁺
空腹血糖值 >100 mg/dl	11 (20)	1 (33.3)	0.508 ⁺
麩丙酮酸轉胺酶 >40 U/L	1 (1.8)	1 (33.3)	0.102 ⁺
麩草醋酸轉胺酶 >45 U/L	2 (3.6)	1 (33.3)	0.150 ⁺

* 卡方檢定 (Chi-square test) , ⁺ Fisher's exact test

4.6 荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善組相關危險因子的羅吉斯迴歸分析結果

單變項羅吉斯迴歸分析結果顯示年齡介於 45 至 54 歲及子宮頸抹片檢查結果為發炎或萎縮，與使用荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善（無效組）有顯著地相關性。較年輕的年齡（介於 45 至 54 歲）及子宮頸抹片檢查結果為發炎或萎縮是使用荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善的危險因子（OR: 11.7, 95% CI: 1.3 – 104.5, $P = 0.027$; OR: 11.3, 95% CI: 1.3 – 100.1, $P = 0.0296$ ）。在多變項羅吉斯迴歸分析後我們也發現年齡介於 45 至 54 歲及子宮頸抹片檢查結果為發炎或萎縮，與使用荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善有顯著地相關（表 4.6）。

表 4.6 荷爾蒙治療熱潮紅症狀未改善組相關危險因子的羅吉斯迴歸分析結果

依變項	單變項分析		多變項分析	
	odds ratio (95% CI)	P 值	odds ratio (95% CI)	P 值
年齡 (歲)				
45 — 54	11.7 (1.3 – 104.5)	0.027	14.0 (1.5 – 132.6)	0.0212
≥ 55	1		1	
子宮頸抹片檢查結果				
正常	1		1	
發炎或萎縮	11.3 (1.3 – 100.1)	0.0296	13.5 (1.4 – 127.7)	0.0232

CI 指信賴區間 (confidence interval)

第五章 討論

從本試驗結果中，我們發現在病患的基本資料中，無效組的年齡較有效組輕 ($p = 0.014$; sample power = 68%)，據先前文獻回顧，雌激素對於更年期的熱潮紅現象扮演決定性的角色，所以可能因為年輕者體內需較高的雌激素濃度才可有效改善熱潮紅¹³，但我們缺乏病患接受荷爾蒙治療前的雌二醇檢驗數據來證實這個假設。另外，婦女的熱潮紅盛行率與年齡有相關性^{15,28}，瑞典一長達二十五年的觀察研究發現在 52 至 54 歲時其盛行率高達 60%²⁹，而我們將年齡的cut point定在 54 歲，正好介於盛行率高峰期，故可解釋為何年齡與治療無效有相關性。

另探討其他相關危險因子包括骨盆腔檢查及子宮頸抹片檢查結果、荷爾蒙處方藥物比較、婦產科超音波檢查結果及血清生化值檢驗結果。其中子宮頸抹片檢查結果有統計學上的顯著差異 ($p = 0.015$)，二組相比可發現有效組的抹片結果以正常居多 ($n = 79, 69.3\%$)，而無效組則以發炎或萎縮性發炎占大多數 ($n = 5, 83\%$)。雌激素有抗發炎及保護血管的作用^{30,31}，因此，熱潮紅改善無效組可能由於體內雌激素下降幅度較大，故導致治療前的抹片結果大多為發炎或萎縮，對於荷爾蒙治療的反應不如預期。有效組則因體內雌激素濃度仍維持其抗發炎作用，所以治療前的子宮頸抹片結果呈現正常的比例也較高，熱潮紅改善的程度也較理想，不過最好有治療前後的體內雌激素濃度比較作為佐證。

在荷爾蒙處方用藥方面，本試驗將所使用的荷爾蒙用藥分為四組，分別是 Conjugated estrogen 0.625mg +/- progestin 5mg (一般劑量雌激素 +/- 持續性黃體素製劑)，Conjugated estrogen 0.3mg +/- progestin 5mg (低劑量雌激素 +/- 持續性黃體素製劑)，Divina®, Sevina®, Climen®, or Proglyuton® (雌激素 + 週期性黃體素製劑) 及 Oestrogel® +/- Provera® (經皮吸收雌激素 +/- 持續性黃體素製劑)。至於在處方的選擇上先依病患的身體狀況來決定口服製劑或是經皮製劑，若病患有肝炎病史 (如 B 型肝炎或 C 型肝炎帶原者) 或接受荷爾蒙治療前血清檢驗麩丙酮酸轉胺酶 (ALT) 及麩草醋酸轉胺酶 (AST) 值呈現異常情況時 (ALT > 40 U/L or AST > 45 U/L)，我們需處方經皮吸收製劑。再者子宮未切除婦女在給予

荷爾蒙用藥需加上黃體素製劑，來保護子宮內膜以減少增生或異常病變的機會。黃體素製劑給藥可分持續性給藥（每日服用）或週期性給藥（每月給 10 至 14 天）³²，週期性給藥會導致每個月的定期出血（monthly menstruation），持續性給藥則否，但亦可能會出現突破性出血（breakthrough bleeding）¹⁵。在給藥前我們會向病患解釋這兩者的差異而後由病患自行選擇用藥，以提高病患服藥的順應性，達到較佳的治療效果。

另外，在給藥途徑上，可分為口服製劑（含 Conjugated estrogen 0.625mg +/- progestin 5mg，Conjugated estrogen 0.3mg +/- progestin 5mg，Divina[®]，Sevina[®]，Climen[®]，or Progyluton[®]）及經皮吸收製劑（Oestrogel[®] +/- Provera[®]）。後者與前者相比所含的雌二醇（estradiol）在人體代謝途徑中可略過第一步驟，使體內擁有較高的雌二醇濃度。故使用經皮吸收製劑者其體內的雌三醇（estrone）與雌二醇的比值為 1：1，較接近停經前的狀態³³，但目前仍缺乏大型前瞻性的臨床雙盲對照試驗來比較給藥途徑上的差異³⁴。國內由於全民健康保險給付上的限制，經皮吸收製劑者需有肝炎病史（如B型肝炎或C型肝炎）或血清檢驗麩丙酮酸轉胺酶（ALT）及麩草醋酸轉胺酶（AST）值呈現異常情況方可處方，故使用口服製劑及經皮吸收製劑的病患基本條件並不一致，我們認為比較兩組間的差異是沒有意義的。

以往的觀念中認為荷爾蒙處方用藥的劑量較大，體內的雌激素濃度會上升，病患的更年期症候群改善效果較佳，所以我們預期使用 Conjugated estrogen 0.625mg +/- progestin 5mg 這組應該會比 Conjugated estrogen 0.3mg +/- progestin 5mg 這組的效果來得佳，但統計計結果呈現無明顯統計學上的差異。由此可推測當更年期病患接受荷爾蒙治療後，其熱潮紅症狀之改善不見得與劑量呈現正相關。因此，在處方荷爾蒙用藥上，劑量大小的給予應考慮的是病患本身的狀態，如年齡、治療前的抹片結果等，而非臨床的更年期症狀。

原本的試驗設計預定分析病患接受荷爾蒙治療前的濾泡刺激素（FSH）、促黃體激素（LH）及雌二醇（E2/Estradiol），因上述的荷爾蒙在婦女更年期出現時有特定的變化¹¹。但因採病歷回溯模式及全民健康

保險的限制，我們無法讓所有納入的病患先接受荷爾蒙值的抽血檢測，所以擁有完整檢驗結果資料的病患人數非常少，無法達到統計分析的下限，只好捨棄此可能危險因子的分析。同樣地，在血清生化檢驗值方面，也因無法完全取得 120 位病患在服藥前的血清中總膽固醇、三酸甘油脂、空腹血糖值、麩丙酮酸轉胺酶及麩草醋酸轉胺酶的所有資料，故僅就有完整檢驗結果的病患（有效組 55 位，無效組 3 位）進行分析。可能由於樣本數過少之故，所以比較後發現兩組無明顯統計上的差異。

我們的試驗結果與國外文獻報導相比²，熱潮紅無效的比例約有 3~5% 的差距，不知道是因樣本數量少，還是種族與民情上的差別？據美國一篇 1995 至 1997 年的調查性研究，涵蓋 16,065 位年齡介於 40 至 55 歲的不同種族婦女，發現在血管舒縮症狀的盛行率以非裔美國人（African-American）最高，佔 45.6%，其次為西班牙裔美國人（Hispanic-American），佔 35.4%，而後依序為高加索人（Caucasians），佔 31.2%，華裔美國人（Chinese-Americans），佔 20.5%，日裔美國人（Japanese-Americans），佔 17.6%，證實種族確實有熱潮紅盛行率及程度上的差異³⁵。而 Study of Women's Health Across the Nation（SWAN）的研究結果亦顯示相似的種族差異^{37,38}。

在亞洲，大豆是很普遍的食品，與外國相較，日常生活中食用大豆的比例高出甚多，如豆漿之於華人，味噌之於日本人。是否因此在體內累積了較多的大豆異黃酮，故更年期時較少表現出熱潮紅症狀呢？若是成年後才移民至西方國家者，其飲食習慣難以完全被西化，且亞洲飲食在西方國家接受度越來越高，食材也較容易取得。所以熱潮紅症狀的差異完全是種族基因上的不同，還是飲食文化佔較大的因素？

根據 2006 年 Study of Women's Health Across the Nation（SWAN）關於 42 至 52 歲共 1,538 位包括非裔美國人（African American），高加索人（Caucasian），華人（Chinese）及日本人（Japanese）等各種族間與血管舒縮症狀的單一核苷酸多型性（Single nucleotide polymorphism, SNPs）基因研究發現，各種族間的血管舒縮症狀盛行率與性激素代謝酶（sex steroid-metabolizing enzyme）及性激素受體（sex steroid receptor）間的單一核苷酸多型性有相關性。³⁶

而另一SWAN的研究結果則顯示，血管舒縮症狀與較高的身體質量指數、抽煙史（但現已戒煙）、經前症候群、現存壓力與年齡有關，且有種族上的差異；但與飲食習慣無顯著相關³⁷。其他的研究報導亦指出由日常飲食攝取大豆與熱潮紅症狀的減緩並無明顯相關^{39,40}，可能原因為日常飲食的調查性研究限制性較大，要達到如同藥物般精確的劑量給予在實行上困難度較高，故一直無這方面的文獻報導。

雖然已處方荷爾蒙治療用藥，但我們並無對加入試驗的病患限制生活習慣或飲食，已被熱潮紅所困擾的病患是否已在日常生活有所改變（如增加運動量或減輕體重）亦或是飲食上增加大豆類食物的攝取，所以治療後的成效較文獻報導理想？這可能需要進一步針對病患的日常生活再行調查後才有較肯定的答案。

原本試驗設計希望能加入中醫證型的分類以符合中西醫結合臨床試驗的目的，但在實行上有其困難處。第一，本院並無中醫部門的設置，且本院的婦產科醫師群均無接受中醫的相關訓練，由我們來做證型分類缺乏專業觀點，可能會導致試驗上的誤差。第二、鄰近醫院雖有中醫部門（長庚紀念醫院桃園分院），但與本院分屬不同體系，相互支援上有所困難。且長庚紀念醫院桃園分院與本院約有 8 公里的距離，病患至該院求診亦需付費。故經多方考量決定後捨棄中醫證型的分類，也許在未來的試驗中我們能加入更多中醫方面的資料。

最後我們需探討 sample power 的部份。臨床試驗需有 80% 以上的 sample power 才有公信力，但本試驗僅有 68%，可能原因還是樣本數過少。如能將研究時間拉長，甚至囊括多家醫院共同進行研究，相信可以增加樣本數，達到更高的公信力。

第六章 結論

第一節 結論

從以上的試驗分析結果，我們可以得知 2008 年在桃園榮民醫院因更年期接受荷爾蒙治療的病患中，有 5% 自覺是在服藥後熱潮紅症狀並未改善者，而相關因子分析後發現年齡及治療前子宮頸抹片檢查結果有顯著的相關。

第二節 未來展望

本試驗採病歷回溯模式，屬實證醫學 level 3b 的證據 (case control study)，因研究對象僅為桃園榮民醫院病患，人數不多，且 sample power 僅有 68%，但仍可窺見更年期的荷爾蒙治療仍有未竟全效之處。未來擬以本試驗目的為目標設計嚴謹的隨機對照雙盲試驗，來深入探討熱潮紅症狀無效的原因，進而找到針對此群病患的較佳治療方式。另可加入有關基因方面的研究，找出此群病患的基因差異性，增加治療上的成功率。除西方醫學的荷爾蒙治療外，另可運用整合醫學的觀點，配合上中醫的辨證論治、針灸及中草藥治療，也許可以為將來台灣婦女的更年期治療帶來新的曙光。

參考文獻

1. Avis NE, Brockwell S, Colbin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med* 2005;118 (suppl 2): 37-46.
2. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.
3. 王小云. 圍絕經期綜合症. *中西醫結合婦產科學*. 北京: 科學出版社; 2003. p. 189-198.
4. 尤昭玲編. *中西醫結合婦產科學*. 北京: 中國中醫藥出版社; 2001. p. 452-457.
5. 蘇麗玲. 中醫對更年期證候群的治療研究進展. *傳統醫學雜誌*. 2008;19:17-24.
6. 王耀廷、陳立懷. 絕經前後諸症. *實用中醫婦科學*. 上海: 上海科學技術出版社; 1997. p. 110-114.
7. 龐泮池. 經斷前段諸症. *龐泮池婦科論叢*. 台北: 知音出版社; 1992. p. 204-208.
8. 周柏魁、毛美蓉. 經斷前後證候. *中醫婦科學*. 台北: 知音出版社; 2001. p. 162-165.
9. 羅元愷. 絕經期綜合症. *女科醫案*. 北京: 中國醫藥科技出版社; 2005. p. 280.
10. WHO Scientific Group. Research on Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 866. Geneva, 1996.
11. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric* 1998; 1; 18-25.
12. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760-770.
13. Sturdee DW. The menopausal hot flush--anything new? *Maturitas* 2008 ;60:42-49.

14. Ohayon MM. Severe Hot Flashes Are Associated With Chronic Insomnia. *Arch Intern Med* 2006 Jun; 1262-1268.
15. Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. *J Manag Care Pharm* 2008;14:14-19.
16. Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1133-1144.
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. 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.
18. 吳香達：荷爾蒙的震盪。天下遠見出版公司，台北 2004; pp123-140.
19. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008 ;11: 108-123.
20. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009 ;31 :221-235.
21. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; CD001395.
22. Song WO, Chun OK, Hwang I, Shin HS, Kim BG, Kim KS, Lee SY, Shin D, Lee SG. Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food* 2007;10:571-580.
23. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res* 2008; 58:8-14.
24. Chow EC, Teo M, Ring JA, Chen JW. Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms. *Med J Aust.* 2008 Apr 7;188:420-422.

25. Biglia N, Sgandurra P, Peano E, Marengo D, Moggio G, Bounous V, Tomasi Cont N, Ponzzone R, Sismondi P. Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009; May 2:1-9.
26. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2009; 12:16-25.
27. Jones MM, Marshall DH, Nordin BEC. Quantitation of menopausal symptomatology and its response to ethinylesteradiol and piperazine oestrone sulphate. *Curr Med Res Opin* 1977; 4 :12-20.
28. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. Hot flushes during the menopause transition: a longitudinal study in Australian-born women. *Menopause* 2005; 12:460-467.
29. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9:156-161.
30. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29:289-295.
31. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev.* 2008 Jun;60:210-241.
32. AACE. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12:315-337.
33. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-1620.
34. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291:1610-1620.
35. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in

- a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152:463-473.
36. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid-metabolizing enzymes and receptors. *Am J Med.* 2006 Sep;119:S52-60.
37. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, Sherman S. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004 Jun 15;159:1189-99.
38. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 Mar;5:127-33.
39. Zhang Q, Li F, Yu Y, Yu X, Sheng Q, Zhang X. Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas.* 2009 May 20;63:94-8.
40. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric.* 2007 Jun;10:197-214.

附錄一：




敬會：院長室

簽 婦產科 於 九十八年 六 月 十六 日

主旨：擬請同意婦產科主治醫師黃景瑩就研究所需回溯婦產科就診病歷。

說明：

- 一、本科主治醫師黃景瑩因中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文研究需要，需回溯民國九十七年元月一日至九十七年十二月三十一日止所有因更年期症候群（ICD碼：627.2）至本院婦產科就診的病歷記錄資料（含紙本病歷及電子病歷）。
- 二、更年期症候群屬例行臨床治療及診斷，且因本院無人體試驗委員會之設置，擬請院長同意黃景瑩醫師就研究所需回溯就診病歷，所有病人就診資料絕對予以保密，病患隱私及權利不受任何影響。
- 三、呈請核示。

承辦單位： 	決行：  0618 330  0618 1350 可
--	--

英文摘要

Objectives: Hot flush is the leading cause of postmenopausal women to seek for medical intervention in Taiwan. The goal of this study was to analyze the potential risk factors determining no improvements after hormone therapy for postmenopausal women with hot flushes.

Methods: We reviewed the postmenopausal women who suffered from moderate to severe hot flushes under hormone therapy from Jan.1, 2008 to Dec.31, 2008 at Taoyuan Veterans Hospital. The evaluations included the result of pelvic examination and Pap smear, gynecologic sonography, serum level of triglyceride, total cholesterol, glucose-AC, ALT and AST before hormone therapy. The definition of “no improvement” is the score of “hot flush” does not decrease after hormone therapy.

Results: 6 of the 120 women were not improved in hot flush (5%) after hormone therapy for at least 3 months. Using multivariable logistic regression analyses, the 45 – 54 years-old age and inflammation or atrophy of Pap smear result were significantly associated with no improvements after hormone therapy for postmenopausal women with hot flush.

Conclusions: Our results showed that 45 – 54 years-old age and inflammation or atrophy of Pap smear result seem to be associated with no improvements after hormone therapy for postmenopausal women with hot flush.

Key words: Hormone therapy • Climacteric syndrome • Hot flush • Postmenopause

謝 辭

得以將學術研究和臨床工作結合為一是就讀中西醫結合研究所最大的收穫，雖然只是一個開端，但對以後的工作卻是大有助益。感謝陳教授慧毅在研究設計、執行及論文寫作上的指導與協助，莊教授永仁和洪教授耀欽在論文口試上的指點，陳所長汶吉及沈嫦萍小姐協助於 2008 年 7 月參訪 M.D. Anderson Cancer Center 的整合醫學部門，所有中西醫結合研究所的老師們在二年的就學期間給予的指導及鼓勵。也謝謝桃園榮民醫院婦產科工作團隊—李主任豐原、詹新醫師、助理詹佳綺小姐及鄭嘉琪小姐在我就學期間給予工作上的幫忙，更感謝我親愛的爸爸、媽媽及妹妹們對我的肯定及支持。

僅將本論文獻給我的另一半—林聿騰醫師和即將出生的小 baby—
Alfred.



黃景瑩 謹誌

2009 夏