

# 我的停經醫學研究生涯： 談停經激素治療（Menopausal Hormone Therapy）本土實證醫學的研究與全球共識宣言

周松男

國立台灣大學名譽教授  
敏盛綜合醫院主治醫師 / 顧問教授  
台大醫學院婦產科兼任教授 / 台大醫院婦產部兼任主治醫師  
財團法人國家生技醫療發展基金會董事長



我們實證醫學（Evidence-based Medicine）過去的研究報告

在本人約三十年（1980 – 2011）從事停經醫學研究與停經激素治療的歲月裡，我將在本篇綜論裡，從過去約二十多篇發表的論文中，選出8篇較具歷史意義代表性的文章做簡單敘述，一方面做研究歷史的回顧，另一方面替台灣更年期醫學會會員或有興趣的讀者，做簡要的導讀，以分享台灣本土醫學在這方面的貢獻，同時也善盡本人終身做為醫學教育家的基本職責

2016年8月31日

## 台大醫院停經特別門診的創設與 Premarin 用於治療停經婦女

早在1980年代，台大醫院婦產科首度引進美國 Wyeth 公司製造 / 日本東洋公司經銷代理的 Premarin，0.625mg / tab (a natural conjugated estrogen preparation) 到台灣市場，使用於停經婦女。台大醫院因此也在1980年率先創設開設停經門診【Ref. 台灣醫學半世紀，橘井公司2013年】，由歐陽銓培銓教授與周松男醫師主持。在1980-1990年代，我們停經特別門診一個早上可以有100-200位病人，我個人的門診最高量有一次高達268人之多，創下我個人門診最高記錄。我們當時調查台灣婦女的主要停經症狀以 hot flushes（68.8%），sweating（62.5%），dyspareunia（40.6%），palpitation（40.6%）四項居多。使用 Premarin 之後，大部分的症狀會在一個月內得到緩解或改善。服用的副作用是乳房疼痛（9.4%）及噁心（3.1%）。這第一篇經典論文“Estrogen (Premarin) Replacement Therapy for Chinese Menopausal Women”發表於

【J Obstet Gynecol ROC 1982;21:65-72】。為了節省門診病友說明時間，我也編寫一本“停經婦女的醫療保健”，由台北市正中書局於1992年11月初版，2000年第六次印行，目前仍廣為採用，病友反應頗佳。

## 血清雌激素濃度與骨質流失標幟（尿液鈣及 hydroxyproline 排泄量）的研究

緊接著，我們研究團隊針對年輕婦女與停經婦女血液雌激素總量與尿液鈣及 hydroxyproline（HOPr）排泄量做分析比較，結果發現“The parameters of bone loss, such as Ca / Cr ratio and HOPr / Cr ratio, are inversely related with the circulating total estrogen concentration. Therefore, decreased endogenous estrogen production seems to be the major pathophysiologic basis for the enhanced rate of urinary calcium and hydroxyproline excretion in menopausal

women” 。【參看Table 1-3】

**Table 1 Serum total estrogen concentration (pg/ml) in premenopausal and postmenopausal women**

	No. of Cases	Estrogen concentration (pg/ml)	
		Mean ± SD	Range
Premenopausal	26	185.5 ± 113.6	69-426
Postmenopausal	30	71.7 ± 49.6	23-231

Test of ANOVA:  
F ratio=24.7077 DF=1, 54 P < 0.01

**Table 2 Fasting urinary calcium/creatinine (Ca/Cr) molar ratio in premenopausal and postmenopausal women**

	No. of cases	Ca/Cr (molar ratio)	
		Mean ± SD	Range
Premenopausal	26	0.139 ± 0.096	0.035-0.473
Postmenopausal	30	0.249 ± 0.148	0.041-0.528

Test of ANOVA:  
F ratio=10.4536 DF=1, 54 P < 0.01

**Table 3 Fasting urinary hydroxyproline/creatinine (HOPr/Cr) molar ratio in premenopausal and postmenopausal women**

	No. of cases	HOPr/Cr (molar ratio)	
		Mean ± SD	Range
Premenopausal	26	0.012 ± 0.004	0.007-0.027
Postmenopausal	30	0.028 ± 0.013	0.008-0.058

Test of ANOVA:  
F ratio=36.6654 DF=1, 54 P < 0.01

這第2篇論文“Serum Total Estrogen Levels and Urinary Excretion of Calcium and Hydroxyproline in Premenopausal and Postmenopausal Chinese Women”發表於【Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1984;10:467-471】。

### 雌激素治療能抑制骨質（calcium & hydroxyproline）流失的實證醫學研究

既然雌激素缺乏是鈣及 HOPr 流失的一大原因，我們就針對此重大基礎發現，從臨床上使用雌激素（Premarin）治療來觀察後續尿液的變化。結果發現，當血液 estrogen 水平提高了，尿液鈣及 HOPr 的排泄量也被抑制下來，直接證明 estrogen（Premarin）確實可以降低停經婦女的 bone loss。此第3篇論文“Effect of Estrogen（Premarin）Replacement Therapy on Serum Level of Total Estrogen and Urinary Excretion of Calcium and Hydroxyproline in Postmenopausal Chinese Women”發表於【Proc. Natl. Sci. Council. B. ROC 1986;3:162-166】。

### 經皮吸收的（transdermal）雌激素對停經症狀的療效及血中激素濃度的影響

對於口服雌激素會有噁心反胃的病人或肝功能稍差的婦女，長期服用口服雌激素是一件困擾的事。因此能夠提供皮膚吸收的雌激素是另一項藥物

選擇。

我們選用45位停經婦女，給予經皮激素貼劑，Transdermal estradiol patches（Estraderm TTS-50, Ciba-Geigy）。經過3個月治療後，病人血液 estradiol 濃度由治療前的 11pg/ml 上升到 49pg/ml，而 FSH 由治療前的 79.2mIU/ml 下降為治療後的 42mIU/ml。當然，臨床上的 flushes，sweating 等症狀均獲得顯著改善。這篇研究首度證明經皮吸收的激素製劑，也可以經過國人皮膚充分吸收到全身血液系統。

第4篇研究論文“Effect of transdermal estradiol on menopausal symptoms and hormonal profiles in menopausal women”刊登於【J Obstet Gynecol ROC 1991;30:1-7】

### 髌骨近端骨密度對稱性的探討

骨密度（BMD）的檢測在1990年代開始廣泛被採用，我們評估停經婦女兩邊髌骨的 BMD，採用雙光子吸收儀（DPA）測量247位正常婦女，其中150位是停經婦女。我們發現在髌骨頸，髌骨粗隆，及沃德氏三角三個部位均有很高的對稱性與關連性。因此，我們建議只測單邊髌骨就可代表兩邊髌骨的 BMD，這也是目前大家開檢驗單 spine BMD plus right /or left hip BMD 的由來與所本。此第5篇論文“正常中國婦女雙邊近端髌骨骨礦物質密度之對稱性研究”發表於【Ann Nucl Med Sci 1992;5:65-69】。

### 熱潮紅的非激素療法（Non-hormonal therapy）的臨床試驗

臺灣婦女罹患子宮內膜癌與乳癌的問題在1990年代開始被醫師及婦女重視，因為這兩種疾病傳統上均會被認為與女性激雌激（estrogen）有密切關連，因此有嚴重停經症狀（sweating，flushes）的婦女如同時又剛罹患乳癌或子宮內膜癌，是不給予一般的 MHT。為此，我們嘗試另一種傳統的降血壓藥物 clonidine（catapres），試用結果發現，低劑量（25 microgram / tab; 1 tablet bid – 2 tablets tid）對於熱潮紅有顯著療效。這舊藥的新適應症（new indication）也獲得國際學術期刊的接受與肯定。這第6篇論文“Treatment of menopausal flushes with oral clonidine”發表於【Current Therapeutic Research 1993;54:476-481】。本篇

研究替有熱潮紅方面困擾的乳癌或子宮內膜癌停經婦女提供另一項安全而有效的非激素藥物治療選擇。

### 維生素-D對骨密度的加成效果

治療停經婦女，除了給予激素（estrogen plus progestin）之外，也建議服用鈣片，這是相當普遍的處方。直到1995-2000年代，大家開始注意維他命-D的補充，國人雖住在亞熱帶氣候，但血中 VitD-3 普遍不足，添加 D-3 是一項良好的選擇。

為此，我們研究團隊做了一項為期兩年的 RCT 計劃。結果發現服用 VitD-3 plus HRT 比單用 HRT，其 BMD 的增加具統計學上的意義。【參看 Table 4】

**Table 4** Percentage changes in L2-L4 BMD values after 1 year and 2 years of treatment

Group	n	% Change at 1 year		% Change at 2 years	
		Mean ± SEM	P-value of difference <sup>a</sup>	Mean ± SEM	P-value of difference <sup>b</sup>
D + E	105	3.34 ± 0.32 <sup>c</sup> (P < 0.05)	[P < 0.05]	5.32 ± 0.23 <sup>c</sup> (P < 0.05)	[P < 0.05]
E	92	1.12 ± 0.34 <sup>d</sup> (P < 0.05)		2.42 ± 0.26 <sup>d</sup> (P < 0.05)	

<sup>a</sup>Difference in changes between the two groups analysed by Student's unpaired t-test. <sup>b</sup>Significance of changes within each group against baseline analysed by Student's paired t-test.

這第7論文“Additive effect of alfacalcidol on bone mineral density of the lumbar spine in Taiwanese postmenopausal women treated with hormone replacement therapy and calcium supplementation: a randomized 2-year study”發表在【Clinical Endocrinology 2001;55:253-258】。

### MHT (E+P) 對子宮內膜細胞生物分子層次 (bio-molecular level) 的基礎研究

美國在1960年到1970年代使用單獨雌激素治療停經婦女，結果子宮內膜癌發生率顯著增加，最後才想到應該添加黃體素。我們在台灣所使用的 HRT 或 (MHT) 只要子宮仍然存在，一定採用 E+P 的使用原則。這個在學理上是正確的，但這樣的黃體素劑量是否能保護台灣婦女宮內膜組織免於造成子宮內膜增生或子宮內膜癌，以前世界上沒有這方面的研究報告。我們就利用精密的細胞流速儀 (DNA flow cytometry) 進行子宮內膜組織的細胞週期分析，結果發現服用 HRT (E+P) 的婦女，其子宮內膜細胞週期的 PF (proliferation fraction) 的百分比及 PCNA (proliferative cell nuclear antigen) 的濃

度均不會高於停經前的年輕婦女。【參看 Table 5-6】

**Table 5** Cell cycle analysis of endometrial tissue by DNA flow cytometry

Groups	Histopathology	G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> (%)	S (%)	G <sub>2</sub> -M (%)	S plus G <sub>2</sub> -M (%)
<i>Premenopausal women without HRT</i>					
Y1	Normal endometrium (n = 19)	91.42 ± 2.41*	3.61 ± 2.10	4.97 ± 2.07	8.58 ± 2.41
Y2	Endometrial hyperplasia (n = 10)	88.65 ± 1.75	4.92 ± 1.82	6.47 ± 1.73	11.39 ± 1.72
<i>Postmenopausal women with HRT</i>					
A1	Normal endometrium (n = 28)	91.82 ± 4.60	3.32 ± 1.76	4.86 ± 3.06	8.18 ± 3.71
A2	Endometrial hyperplasia: includes typical and focal change (n = 7)	91.05 ± 1.42	3.46 ± 1.22	5.49 ± 2.14	8.95 ± 1.43
P value	Y1 vs. Y2	NS	NS	NS	P < 0.05
	A1 vs. A2	NS	NS	NS	NS
	A1 vs. Y1	NS	NS	NS	NS
	A2 vs. Y2	NS	P < 0.05	NS	P < 0.05

\* Mean ± S.D. NS: Non-Significant

**Table 6** Detection of PCNA in endometrial tissue by ECL-Western blot

Groups	Histopathology	ECL-Western blot (fold-increase of signal intensity (mean ± S.D.))
<i>Premenopausal women without HRT</i>		
Y1	Normal endometrium (n = 19)	8.4 ± 6.5
Y2	Endometrial hyperplasia (n = 10)	9.6 ± 7.2
<i>Postmenopausal women with HRT</i>		
A1	Normal endometrium (n = 28)	6.7 ± 3.7
A2	Endometrial hyperplasia (n = 7): simple (n = 1), complex (n = 1), focal disordered proliferative phase endometrium (n = 5)	8.1 ± 5.8
P value	Y1 vs. Y2	NS
	A1 vs. A2	NS
	A1 vs. Y1	NS
	A2 vs. Y2	NS

NS: Non-significant

研究結果指出黃體素的劑量足夠保護停經後婦女的子宮內膜，不會受到雌激素過度的刺激。這第8篇精彩的生物分子層次的論文發表在【Maturitas 2001;39:227-237】。

### MHT 的風險與挑戰：乳癌與心血管疾病？

目前 MHT (HRT) 最困擾的問題是乳癌與心血管疾病的風險。由於 2002 年 WHI-Report 的震撼彈，全世界停經婦女激素治療受到空前的打擊。由於這篇 RCT 的研究招募人數空前龐大，共計 16,608 位停經婦女參加此項臨床試驗計劃，追蹤時間長達 5.2 年之久，要再重新做一個較嚴謹的受試者篩選條件的 RCT 實在不太可能，因此這篇 WHI-Report 就成為唯一的一言堂了。WHI-Report 的詳細內容，請看【JAMA 2002;288:321-333】。雖然真正引起乳癌發生率增加的作用機轉仍不明確，但全球專家朝向降低激素劑量的看法是一致的【Maturitas 2005;52:264-276】，台灣國內專家參與此項低劑量雌激素研究【The Pan-Asia Menopause (PAM) Study】的專家有黃國恩，周松男及李昭男等人

本人在此地有限篇幅，針對 2002 WHI-Report 做以下簡要的四點評論：

1. Breast cancer hazard ratio is 1.26 in E+P group (statistical insignificance)。
2. Breast cancer hazard ratio is less than 1 in estrogen-only group.

3. WHI-report was challenged by many Physicians , including Doctors Utian , de Villiers , et al.
4. 瞎子摸象，各說各話，真相難明。

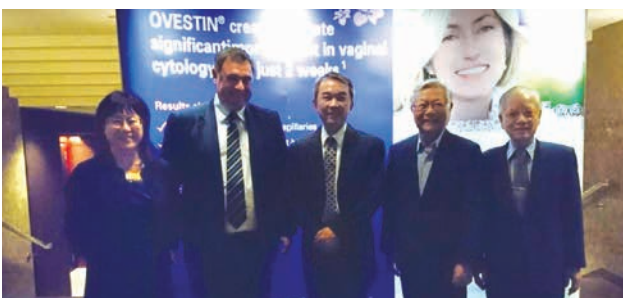
### 停經激素治療全球共識宣言 (Global Consensus Statements on MHT)

過去10年，世界各國對於 MHT 的使用，有些困惑與紛爭。最近新證據對於以前 MHT 的臨床指引（特別是安全性及疾病預防），提出很多的新挑戰。

為此，國際停經醫學會（IMS）於2012年11月舉行一次大規模的圓桌討論會，廣邀世界各國地區重要的更年期醫學會代表討論，以達成核心建議（core recommendations）的共識。但基於全球各地疾病的差異，及各國政府在管理層面上的限制，這些以往在2012年所作的核心建議及2013年的“Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy”（Climacteric 2013），已無法取代個別國家或區域醫學會自己設定的參考指引。

因此，今年2016年4月30日，IMS 再次發布全球共識宣言（Global Consensus Statements on Menopausal Hormone Therapy），【Climacteric June 2016, DOI:10.1080】，其終極目的在於加強教導婦女醫療照顧者（醫師們）正確的使用 MHT。

全球共識宣言的第一位通訊作者 Professor TJ de Villiers（前 IMS 主席）最近2016年8月20日受邀來台灣在“Estriol 台灣上市發表會”（台北市遠東大飯店），做一場精彩演講，他的講題是“The Latest World Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy”。【參看照片：攝於2016.08.20。左2是 T.J. de Villiers 教授，左1鄭碧華。右1本文作者，右2黃國恩，右3蔡永杰。】



茲將2016年4月30日最新 Climacteric online TJ de Villiers 等人共同署名發表的“Global

Consensus Statements on Menopausal Hormone Therapy” 12項全球共識宣言內容翻譯成漢文，以供國內相關醫師及病友們參考使用，藉以與世界學術水平接軌，並避免治療上基本觀念的落差。

1. “停經激素治療”是更年期“心血管運動症狀”最佳的有效治療。在停經10年以內或年齡60歲以內，MHT 的好處遠超過它可能帶來的壞處。  
MHT is the most effective treatment for vasomotor symptoms associated with menopause at any age , but benefits are more likely to outweigh risks for symptomatic women before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
2. 對於60歲以下或停經未滿10年的婦女，因骨質疏鬆而引起骨折危險性的預防，“停經激素治療”是有效且適當的。

MHT is effective and appropriate for the prevention of osteoporosis-related fractures in at-risk women before age 60 years or within 10 years after menopause.

3. 隨機臨床試驗，觀察數據及統計分析均指出標準量雌激素單方治療對於停經10年內或年齡60歲以內的停經婦女，均可降低冠心病發生率或疾病死亡率。在同樣的這些組群病人，雌激素合併黃體素使用（E+P）也可以降低死亡率，但對冠心病發生率無增加或減少。

Randomized clinical trials and observational data as well as meta-analyses provide evidence that standard-dose estrogen-alone MHT may decrease coronary heart disease and all-cause mortality in women younger than 60 years of age and within 10 years of menopause. Data on estrogen plus progestogen MHT in this population show a similar trend for mortality but in most randomized clinical trials no significant increase or decrease in coronary heart disease has been found.

4. 局部低劑量雌激素治療，對於患有陰道乾燥或性交疼痛的婦女特別適於使用

Local low-dose estrogen therapy is preferred for women whose symptoms are limited to vaginal dryness or associated discomfort with

intercourse.

5. 子宮切除的婦女可以使用全身性的雌激素製劑，但子宮仍然存在的婦女，還要補加黃體素。

Estrogen as a single systemic agent is appropriate in women after hysterectomy but additional progestogen is required in the presence of a uterus.

6. “停經激素治療”的選擇採用是個人的抉擇。病人自己考慮的層面包括生活品質、健康優先次序及個人本身疾病危險因素（例如年齡、停經後時間，靜脈栓塞、腦中風、缺血性心臟病及乳癌等風險）。

The option of MHT is an individual decision in terms of quality of life and health priorities as well as personal risk factors such as age, time since menopause and the risk of venous thromboembolism, stroke, ischemic heart disease and breast cancer.

7. 口服的“停經激素治療”會增加靜脈栓塞及缺血性腦中風的風險，但年齡在60歲以下，其絕對風險是很稀少的。觀察研究（observational studies）發現經皮吸收的MHT，這方面危險性很低。

The risk of venous thromboembolism and ischemic stroke increases with oral MHT but the absolute risk is rare below age 60 years. Observational studies point to a lower risk with transdermal therapy.

8. 50歲以上婦女，因使用“停經激素治療”而引起乳癌的風險是一項頗為複雜的議題。乳癌風險的增加是由於雌激素之外又加入黃體素，且與使用時間的長短有關。因“停經激素治療”而導致乳癌增加的風險很小，只要停止“停經激素治療”使用，乳癌風險隨之而降低。

The risk of breast cancer in women over 50 years associated with MHT is a complex issue. The increased risk of breast cancer is primarily associated with the addition of a progestogen to estrogen therapy and related to the duration of use. The risk of breast cancer attributable to MHT is small and the risk decreases after

treatment is stopped.

9. “停經激素治療”的劑量及使用時間必需與治療目標及安全要求保持一致，而且需個人化。

The dose and duration of MHT should be consistent with treatment goals and safety issues and should be individualized.

10. 患有早發性卵巢功能不足的婦女，全身性的停經激素治療，建議使用到自然停經的平均年齡（例如50歲左右）。

In women with premature ovarian insufficiency, systemic MHT is recommended at least until the average age of the natural menopause.

11. 客製複方生物相同性激素（custom-compounded bioidentical hormone）治療不被推薦。

The use of custom-compounded bioidentical hormone therapy is not recommended.

12. 目前安全性方面的資料不支持乳癌存活者使用停經激素治療。

Current safety data do not support the use of MHT in breast cancer survivors.

## 結論

更年期婦女使用激素治療，目前全世界專家的共識是：利大於弊。治療原則要個人化，客製化，根據每位婦女特有的病史，做出最恰當的投藥方式，隨時做定期的安全偵測，一切以病人的健康及幸福為最高的治療指導原則。

更年期問題是天下所有婦女或母親都會面臨的醫療及心理調適的問題，如果病友大家都有正確的醫學觀念，家人或朋友及同事能瞭解她們的情緒變化，多給予精神支持，而她們本身也知道及早治療，一定可以避免一些大家所不願見到的悲劇發生。

中國時報一位採訪記者鄭清榮先生獲悉本人自1980年開始，除了努力耕耘台灣停經婦女的醫療照顧之外，也在國際上發表許多這方面重要研究論文，二十多年（1980-2000）走來始終如一，特地邀約在2000年4月30日對我做一篇專訪報導。

在他的報導裡有下列一段描述：【曾經有一位更年期患者在治療痊癒後，對周醫師說“醫生，你不只救了我個人，你也救了我全家。”就是這樣的回饋，讓他多年的行醫路途無怨無悔。】鄭清榮記

者在全大張的專訪篇幅給我冠上大標題“周松男最愛惜女人”，他是“臺灣更年期治療之父”。（中國時報 中華民國89年4月30日 / 星期日 第33版面。採訪報導 / 鄭清榮 攝影 / 盧禕祺）。



#### 參考文獻

1. J Obstet Gynecol ROC 1982;21:65-72
  2. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1984;10:467-471
  3. Proc. Natl. Sci. Council. B. ROC 1986;3:162-166
  4. J Obstet Gynecol ROC 1991;30:1-7
  5. Ann Nucl Med Sci 1992;5:65-69
  6. Current Therapeutic Research 1993;54:476-481
  7. 停經婦女的醫療保健 台北市正中書局1992年12月臺初版。  
2000年2月第6次印行。
  8. 中國時報 2000年4月30日（星期日）第33版面
  9. Clinical Endocrinology 2001;55:253-258
  10. Maturitas 2001;39:227-237
  11. JAMA 2002;288:321-333
  12. Maturitas 2005;52:264-276
  13. 臺灣醫學半世紀 橘井文化公司 2013年出版，  
P.87-89
  14. Climacteric 2013;16:203-204.
  15. Climacteric 2016 DOI:10.1080/13697137.2016.1196047
- 感謝下列單位 (Acknowledgements)**
- I. 前台大醫學院院長 黃伯超教授
  - II. 前台大婦產科主任 歐陽培銓教授  
指導血液 total estrogen concentration 的測定
  - III. 台大醫院停經與骨質疏鬆研究團隊  
婦產部：陳瑞堅，陳啟豪，張廷禎，陳明，陳保仁，黃千祝等  
骨科部：楊榮森，劉堂桂  
放射科：沈淑禎，錢本文，蘇誠道  
檢驗醫學部：蔡克嵩  
陽明大學生化所：簡靜香
  - IV. 行政院國科會：補助研究計劃
  - V. 台大醫院過去數十年的病友
  - VI. 台大醫院：通過下列 HMT (HRT) 相關的臨床試驗計劃 (1980 – 2007)
    1. Clinical trial of Premarin (TTY, Taiwan / Wyeth, USA)
    2. Clinical trial of Clonidine
    3. Clinical trial of transdermal estradiol patch (TTS-50, Ciba-Geigy)
    4. Clinical trial of Estromon (Standard Pharm., Taiwan)
    5. Clinical trial of Estradiol Transdermal Patch (Standard Pharm., Taiwan)
    6. Clinical trial of Divina (Synmosa, Taiwan)
    7. Clinical trial of Covina (Synmosa, Taiwan)
    8. Clinical trial of "Conjugated estrogens / medroxyprogesterone acetate" (Wyeth, USA) (2001-2003)
    9. Clinical trial of Tibolone in breast cancer women (LIBERATE Study, International, multicenter 5-year study) (Organon, the Netherlands) (2002-2007)
    10. Active surveillance system for safety and efficacy of Chinese medicine on treatment of perimenopausal syndrome (DOH 92A322, Taiwan) (2004-2006)
    11. Clinical trial of Sevina (Synmosa, Taiwan) (2005-2007)
    12. Clinical trial of Calcitonin (Purzer, Taiwan)

(2005 -2007 )

**VII.** 感謝下列所有停經醫學 (menopausal medicine )  
相關主題論文發表的共同作者群

1. Ouyang PC, **\*Chow SN**, Huang SC. Estrogen (Premarin) replacement therapy for Chinese menopausal women. J Obstet Gynecol ROC 1982; 21:65-72.
2. Ouyang PC, Huang SC, Hsieh CY, Chen RJ, **\*Chow SN**. Serum total estrogen levels and urinary excretion of calcium and hydroxyproline in premenopausal and postmenopausal Chinese women. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1984; 10:467-471.
3. Ouyang PC, **\*Chow SN**, Huang SC, Hsieh CY. Effect of estrogen (premarin) replacement therapy on serum level of total estrogen and urinary excretion of calcium and hydroxyproline in postmenopausal Chinese women. Proc Natl Sci Counc B ROC 1986; 10:162-166.
4. **\*Chow SN**, Huang SC, Chen RJ. Effect of transdermal estradiol on menopausal symptoms and hormonal profiles in menopausal women. J Obstet Gynecol ROC 1991; 30:1-7.
5. Chang-Lai SP, **\*Chieng PU**, Shen SJ, Tsai KS, Yang RS, **Chow SN**, Liu TK, Su CT. The symmetry of bilateral hip bone mineral density in normal Chinese woman. Ann Nucl Med Sci 1992; 5:65-69.
6. **Chow SN**, Lin YH, Chen RJ, Huang SC, Chen CK. Treatment of menopausal flushes with oral clonidine. Current Therapeutic Research 1993;54:476-481.
7. Shen SJ, Tsai KS, Yang RS, **\*Chieng PU**, Liu TK, **Chow SN**, Lai Chang SP, Su CT. The effect of chronological age and year since menopause on bone mineral density in normal Chinese women. Chin J Radiol 1994; 19:39-45.
8. Lin YH, Chen YP, Chen RJ, Lai JI, Yen ML, Huang SC, Yang JH, **\*Chow SN**. Effects of premarin and utrogestan on serum lipoprotein levels in postmenopausal women: A prospective one-year study. J Obstet Gynecol ROC 1995; 34:7-13.
9. **\*Chang C**, **Chow SN**, Hu Y. Age of menopause of Chinese women in Taiwan. Int J Gynecol Obstet 1995;49:191-192.
10. **\*Chang C**, **Chow SN**, Hu Y. Age of menopause of Chinese women in Taiwan. Int J Gynecol Obstet 1995;49:191-192.
11. **\*Chow SN**, Huang CC. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. Formos J Med 1997; 1:512-515.
12. **\*Chow SN**, Huang CC, Lee YT. Demographic characteristics and medical aspects of menopausal women in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997; 96:806-811.
13. Huang KC, Lin RS, Chen CY, Sung PK, **\*Chow SN**. Body fat composition and serum leptin levels before and after menopause. Formosan J Med 2000; 4: 8-13.
14. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, **Chow SN**, **\*Lee YT**. Effects of menopause and obesity on lipid profiles in middle-aged Taiwanese women: the chin-shan community cardiovascular cohort study. Atherosclerosis 2000; 153: 413-421.
15. **\*Chow SN**, Chen M, Chen PJ, Chen RJ, Chien CH. Cell cycle analysis and detection of proliferative cell nuclear antigen of the endometrium after hormone replacement therapy. Maturitas 2001;39:227-237 .
16. Chen M, **\*Chow SN**. Additive effect of alfacalcidol on bone mineral density of the lumbar spine in Taiwanese post-menopausal women treated with hormone replacement therapy and calcium supplementation. Clinical Endocrinology 2001; 55:253-258.

17. Torng PL, Su TH, Sung FC, Chien KL, Huang SC, **Chow SN**, \*LeeYT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight---the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161; 409-415.
18. Chen RJ, Chang TC and Chen PJ, **\*Chow SN**. The effects of short-term use of estradiol and norethisterone-based hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2002; 41; 131-136.
19. Chang TC, Chen M, Lien YR, Chen RJ, **\*Chow SN**. Comparison of histopathology and cell cycle kinetics in the postmenopausal endometrium treated with different progestins in sequential combined hormone replacement therapy. *Menopause* 2003; 10:172-178.
20. \*Su MC, Huang LH, Tsao LI, **Chow SN**. Health Needs of Perimenopausal Women. *Formosan J Med* 2003; 7:708-16.
21. Chang TC, Lien YR, Chen M, Cheng SP, Chen RJ, **\*Chow SN**: Effects of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 661-666.
22. Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK, PAM investigators (**Chow SN**, et. al). Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264-276.
23. Chen RJ, Chang TC, **Chow SN** Perceptions of and attitudes toward estrogen therapy among surgically menopausal women in Taiwan. *Menopause* 2008; 15: 517-523.
24. Lai J-N, Wu C-T, Chen P-C, Huang C-S, **Chow SN**, et al. (2011) Increased Risk for Invasive Breast Cancer Associated with Hormonal Therapy: A Nation- Wide Random Sample of 65,723 Women Followed from 1997 to 2008. *PLoS ONE* 6(10): e25183. doi:10.1371/journal.pone.0025183