

第一章 總論

歸脾湯(Gui-Pi-Tang; GPT)出自宋代嚴用和的濟生方，原書早佚，今採醫方類聚所錄之濟生方¹。歸脾湯由白朮、茯苓、黃耆、酸棗仁、龍眼肉、人參、木香、甘草、生薑及大棗等十味藥組成，治「思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡」¹。現今歸脾湯之製劑，其組成均沿自明朝薛立齋校註之『校註婦人良方』，除上述十味藥外，另加入當歸及遠志二味藥，主治更為廣泛：「脾經失血少寐，發熱盜汗，健忘怔忡，驚悸不寐，嗜臥少食，血虛發熱，肢體作痛」等²。

歸脾湯始載於宋代嚴用和的濟生方，歷太醫院奇效良方、校註婦人良方、古今醫統大全、景岳全書、本草綱目、顧氏一鏡、類證治裁、證治彙補、古今圖書集成醫部全錄、徐靈胎先生醫書全集、醫宗金鑑、成方切用、沈氏尊生書、中國醫藥匯海至中國醫學大辭典等方書中，方劑名稱雖不變，但組成藥材、用量及用法卻不盡相同。其相關文獻可詳本所民國 81 年吳啟瑞碩士論文³。

歸脾湯沿用至今已有 700 餘年，療效可靠，應用範圍不斷擴展。臨床上用於失眠、健忘、頭暈、心悸、自汗盜汗、心神不寧、慢性出血、貧血、男女不育症、口舌生瘡、過敏性鼻炎、及心律失常等均有效^{4,5}。

更年期為婦女卵巢功能逐漸消退至完全消失的一個過度時期，部分婦

女可出現一系列性激素減少所致的症狀，包括頭昏頭暈、心慌心悸、失眠、汗出、神疲乏力等症狀⁶。有一些研究指出歸脾湯治療更年期綜合症候有很好的效果^{4,5}。

停經後婦人容易有老年癡呆、骨質疏鬆、心血管疾病及乳癌、子宮內膜癌等，這些也都與缺乏雌激素有關⁶。歸脾湯用於預防或治療停經後婦人的疾病，相關文獻很少。近年來有研究指出，歸脾湯對鼠類有增強膽鹼性的作用而改善學習記憶障礙^{7,8}，及提升小鼠腦部抗氧化作用⁹。由這些推測歸脾湯對老年癡呆失憶症或許有幫助。

阿茲海默癡呆症為漸進性之記憶力減退及認知障礙，阿茲海默癡呆症的發生有很多假說被提出，如遺傳缺陷、慢性病毒傷害、能量代謝缺陷、改變 amyloid precursor protein 的過程、缺乏 neurotrophic factors、glutamate 毒性、粒線體缺陷、微量元素的神經毒及自由基引起的神經退化或氧化應力(oxidative stress) 假說等(Markesbery, 1997)。其中有些假說之間是可以互相作用的，如氧化應力假說和微量元素神經毒假說及 glutamate 毒性假說之間(Markesbery, 1997)。

最近氧化應力在神經傷害所扮演的角色深受重視，已有證據指出大腦缺血再灌流、頭部受傷、巴金森氏病、阿茲海默癡呆症等有自由基的參與(Markesbery, 1997)。中樞神經系統是很容易遭受自由基攻擊的，因為腦部是氧消耗率相當高的地方，又含有高量的脂質，與其他組織比較，腦部的

抗氧化酵素含量相當少 (Coyle and Puttfarcken, 1993)。在黑質(substantia nigra) dopamine turnover 的增加、 glutathione 含量下降、鐵含量增加、及脂質過氧化增加，這些支持了氧化應力假說在巴金森氏病的形成 (Olanow, 1993; Dexter et al., 1986)。

阿茲海默症(Alzheimer`s disease)病理上的主要特徵是腦組織的神經纖維纏結(neurofibrillary tangle)和老化斑(senile plaque)，其他還包括海馬迴和相關皮質部位神經突觸明顯減少或消失，澱粉樣血管病(amyloidangiopathy)及大腦皮層乙醯膽鹼含量下降(Kiyofumi et al,1999)。老化斑是神經間或細胞外蛋白質的凝集，其主要的蛋白是 β -澱粉樣蛋白(amyloid beta protein)由 amyloid precursor protein 來(Markesbery, 1997)。 β -澱粉樣蛋白的堆積是造成阿茲海默症發生的主要原因之一 (Yanker et al.,1990)。 β -澱粉樣蛋白具有神經毒性，能使細胞膜產生過氧化作用而造成神經細胞死亡 (Behl, 1999)。因此有研究指出補充抗氧化劑對阿茲海默癡呆症病人有益 (Mcintosh et al., 1997; Ramassamy et al, 1999) 其他也還有很多證據支持氧化應力假說在阿茲海默癡呆症的重要性 (Markesbery, 1997; Markesbery and Carney, 1999; Benzi and Moretti, 1995)。

統計資料顯示女性患有阿茲海默症的比例比男性多，65 歲之後女性患有阿茲海默症的發生率為男性的 2~3 倍 (Jorm et al.,1987; Gibbs and Aggarwal, 1998)，更年期的婦女缺乏雌激素被認為是重要因素之一(Birge,

1998)。許多研究報告指出停經後婦女使用雌激素補充療法可延遲阿茲海默失憶症的發生及減少其危險性 (Henderson et al., 1996; Kawas et al., 1997)。

雌激素改善阿茲海默失憶症的作用機轉有很多被提出，如雌激素可以增加基底前腦膽鹼乙醯基轉移酶的活性 (Robert and Aggarwal, 1998)。雌激素能加強海馬迴和頂葉區的葡萄糖代謝和攝取，從而改善神經元功能 (Falkeborn et al., 1993)。另外，雌激素的抗氧化作用也深受重視。

由於雌激素的酚 A 環有氫氧基結構類似維他命 E，因此能抑制自由基產生的脂質過氧化反應 (Green et al., 1997)。另外，雌激素具油溶性能直接保護細胞膜磷脂質的脂質過氧化作用 (Sugioka et al., 1987)。因此雌激素被認為具有抗氧化作用 (Moosmann and Behl, 1999; Wiseman, 1995)。在活體外實驗證實，雌激素能經由減弱興奮性毒性 (excitotoxicity)、氧化傷害、 β -澱粉樣蛋白毒性來調節 amyloid precursor protein 的代謝而減少 β -澱粉樣蛋白的產生 (Behl et al., 1995; Goodman et al., 1996)。最近的研究也指出大鼠去卵巢長期缺乏雌激素可加強 β -澱粉樣蛋白所誘發的記憶缺陷 (Yamada et al., 1999)。

雌激素的抗氧化作用，在去卵巢動物實驗得到支持，如去卵巢小鼠的血清、肝臟脂質過氧化程度上升 (Yagi, 1997)，去卵巢大鼠的血漿、肝臟、心臟、骨骼肌的自由基傷害增加 (Gomez-Zubeldia et al., 2000; Persky et al., 2000; Sreelathakumari et al., 1993)。然而雌激素對 β -澱粉樣蛋白的腦神經自

由基傷害相關文獻卻很少，缺乏雌激素對腦部氧化應力傷害的文獻也少見。

本研究室曾進行人尿製劑對去卵巢大鼠誘發腦部氧化傷害的實驗，當時已發現大鼠去卵巢 12 週後腦部脂質過氧化程度上升，亦即缺乏雌激素會引起腦組織的自由基傷害增加。為進一步確認此作用，在第二章實驗比較了去卵巢大鼠 4 週或 24 週後腦部氧化傷害的程度，瞭解缺乏雌激素時間的長短與腦部受到氧化應力傷害之間的關係。

自由基傷害的研究，最常用的指標之一為脂質過氧化程度。細胞膜含有多價不飽和脂肪酸易受自由基攻擊引起連鎖反應，最終產物有許多種，產物之中的 malondialdehyde (MDA)與 thiobarbituric acid，在酸性環境下經加熱反應後會產生粉紅色複合物，此反應物可以分光光度計測量，是脂質過氧化測定最常用的方法(De Zwart et al., 1999)。

組織抗氧化酵素系統包超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase; SOD)、過氧化物氫化酶 (Catalase) 及穀胱甘太過氧化酶 (Glutathione Peroxidase; GSH-Px)。腦部抗氧化酵素活性的變化在老化或阿茲海默癡呆症有很多的研究，但很難得到一致性的結果(Marksbery, 1997; Benzi and Moretti, 1995)。組織中抗氧化酶的活性，與其整體的抗氧化能力調節有關，十分複雜，難有一致的變化。在本研究也測定組織中三種抗氧化酵素的活性，以做為整體抗氧化能力變化的參考。

如前所述，歸脾湯為婦科用藥且有研究報告指出其具抗氧化效果⁹，及

改善學習記憶能力^{7,8}，因此在本論文第三章檢討歸脾湯對去卵巢大鼠誘發腦部氧化應力傷害的保護作用。在第三章得到正面結果，因此在第四章探討活體外歸脾湯清除自由基的作用。

骨質疏鬆、心血管疾病是停經後婦人主要疾病，因此在本論文第五章，我們也探討了歸脾湯是否有防止骨質疏鬆或降低膽固醇的作用。歸脾湯若要長期服用，安全性相當重要，在本研究去卵巢大鼠餵食歸脾湯 3 個月，其期間已達亞急性毒性試驗所需要的時間，因此在大鼠最後犧牲時，所取得的血液也進行血液學、及血清生化檢驗，提供歸脾湯安全性資料。