



行政院國家科學委員會

「提升私立大學校院研發能量」專案計畫
成果發表書面報告

總計畫名稱：學習記憶障礙之中醫藥治療研究

總計畫編號：NSC89-2745-P-039-002

NSC90-2745-P-039-002

✓NSC91-2745-P-039-002

計畫執行期間：89年12月1日至92年11月30日

執行單位：中國醫藥大學中藥所

總計畫主持人：謝明村

共同主持人：謝明村、許朝添、李珮端

中華民國九十三年二月五日

國科會「提昇私立大學校院研發能量」專案計畫 書面成果報告書

(一) 計畫總說明

1. 總計畫及子計畫名稱、主要參與人員

計畫項目	計畫名稱	主持人	協同主持人
總計畫	學習記憶障礙之中醫藥治療研究	謝明村	
子計畫一	中藥地黃成分 catalpol 對雌雄鼠暨停經雌鼠學習記憶障礙及腦部中膈海馬神經迴路角色之評估	謝明村	吳啟瑞
子計畫二	中藥對 scopolamine 或 A β 1-42 誘發神經變性時特殊基因蛋白及細胞活性之影響	許朝添	林文川 周明佳
子計畫三	改善學習記憶障礙中藥之藥動學、藥劑學研究及其對大鼠海馬迴 Ach 釋放之影響	李珮端	徐素蘭 蔡尚元

2.計畫目標、預期成果與具體指標

(1) 計畫目標及預期成果

項 目	第 一 年 度	第 二 年 度	第 三 年 度
子計畫一	<p>1.獲致地黃及其成分 catalpol 增強動物在主被動迴避測定儀、水迷路等學習操作能力</p> <p>2.建立老化神經機制</p>	<p>1.瞭解地黃成分 catalpol 益智作用與中樞中膈海馬迴路神經遞質之關係</p> <p>2.catalpol 於正常離體神經細胞電生理傳導之作用</p>	<p>1.瞭解地黃成分 catalpol 益智作用與腦血循及代謝之關係</p> <p>2.獲致地黃及 catalpol 於誘發病變之動物神經細胞電生理傳導之保護情形</p>
子計畫二	<p>利用 primary 神經細胞、scopolamine 及 Aβ1-42 造成選擇性 neurodegeneration</p>	<p>observe the ultrastructural changes and molecular expression of degenerative protein and neuropil threads</p>	<p>evaluate the effects of Chinese Medicine induced by scopolamine or Aβ 1-42</p>
子計畫三	<p>1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之各成分定量</p> <p>2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之藥物動力學相關數據</p>	<p>1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之有效成分組織分布數據</p> <p>2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之最佳化製劑學配方</p>	<p>1.中藥地黃、槐花與西藥併用安全性評估</p> <p>2.中藥地黃、槐花對大鼠海馬迴乙酰膽鹼釋放影響實驗模式之建立</p>

(2)具體指標

- I、開發預防老年癡呆症之保健中草藥及其製劑
- II、開發增強記憶力之保健中草藥及其製劑
- III、提供中草藥及其製劑與西藥併用時之安全性
- IV、提供中草藥及其製劑之成分定量、品管分析條件
- V、轉移可行與成熟之產品及技術予產業界
- VI、建立學習記憶研究中心，提供系統性

〈活體動物記憶操作、離體神經電位及分子基因測定〉增強記憶力之保健中草藥的評估

3.各計畫（含總、子計畫）之分年工作重點

工作重點	第一年度	第二年度	第三年度
子計畫一	<p>1.以動物學習行為模式評估中藥地黃之益智作用，並分離有效之成分 catalpol</p> <p>2.以作用於 monoamine 及 acetylcholine 等神經系統之藥物誘發健忘</p>	<p>1.以神經毒素損害腦部中膈或海馬部位，探討腦部中膈海馬迴路在地黃成分 catalpol 益智作用之角色</p> <p>2.以神經遞質拮抗劑投與中膈或海馬部位，探討中膈海馬迴路神經遞質在地黃成分 catalpol 益智作用</p>	<p>1.以雌雄鼠評估地黃成分 catalpol 在不同性別之作用及性荷爾蒙之角色。</p> <p>2.以 Doppler 評估地黃成分 catalpol 投藥前後及學習前後，腦血循及代謝改變</p>

	3.以電生理傳導、突觸密度、神經傳遞質免疫組織化學法及單細胞 RT-PCR 等測定神經元特性	3.以電生理傳導、突觸密度、神經傳遞質免疫組織化學法等測定神經元特性	3.評估活體動物因藥物誘發健忘或缺血誘發痴呆後之中藥及其成分 catalpol 之保護情形
子計畫二	利用 primary 神經細胞、scopolamine 及 A β 1-42 造成選擇性 neurodegeneration	observe the ultrastructural changes and molecular expression of degenerative protein	evaluate the effects of Chinese Medicine induced by scopolamine or A β 1-42
子計畫三	1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之各成分定量 2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之藥物動力學相關數據	1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之有效成分組織分布數據 2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之最佳化製劑學配方	1.中藥地黃、槐花與西藥併用安全性評估 2.中藥地黃、槐花對大鼠海馬迴乙酰膽鹼釋放影響實驗模式之建立

4. 經費執行情形 (含各分年之核定及實支)

年度	第一 年			第二 年			第三 年		
	國科會補 助經費	學校 配合款	計畫執行 支用數	國科會補 助經費	學校 配合款	計畫執行 支用數	國科會補 助經費	學校 配合款	計畫執行 支用數
研究人 力費	1,600,000		1,600,000	1,640,000		1,640,000	1,668,000		1,668,000
研究設 備費	1,100,000	650,000	1,100,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	500,000		500,000
其他研 究有關 費用	1,800,000	800,000	1,800,000	1,760,000	540,000	1,760,000	1,732,000	540,000	1,732,000
管理費	270,000		270,000	352,000		352,000	312,000		312,000
合計	4,770,000	1,450,000	4,770,000	4,752,000	1,540,000	4,752,000	4,212,000	540,000	4,212,000

(二) 具體成果統計

1.各年度執行本計畫發表之國際期刊論文篇數、國內期刊論文數、會議論文數、相關著作、技術報告或得到學術獎項情況

項目	執行	名稱	備註
期刊論文	接受	<p>(1) Ming-Tsuen Hsieh, Li-Hsuan Kuo, Wen-Hsien Wang and Chi-Rei Wu* (2002) Effects of ferulic acid on the impairment of inhibitory avoidance performance in rats. <i>Planta Medica</i> 68: 754-756.</p> <p>(2) Ming-Tsuen Hsieh, Li-Hsuan Kuo, Wen-Hsien Wang and Chi-Rei Wu* (2002) Effects of puerarin on scopolamine-, mecamlamine-, p-chloroamphetamine- and dizocilpine-induced inhibitory avoidance performance impairment in rats. <i>Planta Medica</i> 68: 901-905.</p> <p>(3) Ming-Tsuen Hsieh, Sung-Jen Cheng, Li-Wei Lin, Wen-Hsin Wang and Chi-Rei Wu* (2002) The ameliorating effects of acute and chronic administration with LiuWei Dihuang Wang on learning performance in rodents. <i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i>.</p> <p>(4) Chia-Ling Hsieh, Ming-Tsuen Hsieh, Li-Wei Lin, Wen-Hsin Wang, Chia-Sheng Chen and Chi-Rei Wu* (2002) The ameliorating effects of petroleum ether extracts of <i>Cnidium monnieri</i> on scopolamine-induced amnesia in rats. <i>Phytotherapy Research</i>.</p> <p>(5) Ying-Chih Lin, Chi-Rei Wu, Chun-Ju Lin, and Ming-Tsuen Hsieh* (2002) The ameliorating effects of the cognition enhancing Chinese herbs on scopolamine- and MK-801-induced amnesia in rats. <i>American Journal of Chinese Medicine</i>.</p> <p>(6) S.L. Hsiu, T.W. Tsao, Y.C. Tsai, H.J. Ho and P.D.L. Chao, Determination of morin, quercetin and their glucuronides in serum. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 24, 967-969 (2001).</p> <p>(7) S.L. Hsiu, Y.C. Hou, Y.H. Wang, C.W. Tsao, S.F. Su and P.D.L. Chao, Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. <i>Life Sci.</i> 72, 227-235 (2002).</p>	12 篇

	<p>(8) Y. C. Hou, P. D. L. Chao, H. J. Ho, C. C. Wen and S. L. Hsiu. Profound difference of pharmacokinetics between morin and its isomer quercetin in rats. J. Pharm. Pharmacol. (2002).</p> <p>(9) Chia-Ling Hsieh, Ming-Tsuen Hsieh, Wen-Hsin Wang, Chun-Ju Lin, Chia-Sheng Chen and Chi-Rei Wu* (2002) Osthole improves aspects of spatial performance in ovariectomized rats. American Journal of Chinese Medicine.</p> <p>(10) Ming-Tsuen Hsieh, Chia-Ling Hsieh, Chi-Rei Wu, Li-Wei Lin, G.S. Huang (2002) Differential gene expression of scopolamine-treated rat hippocampus-application of cDNA microarray technology. Life Science.</p> <p>(11) 中藥西藥交互作用之隱憂與開發前景，李珮端，生物醫學報導 (NTU Biomed.Bull.), 7,16-17,2001.</p> <p>(12) 應用藥物動力學之中藥生物藥學研究，李珮端，生命科學簡訊,16 (5),2002</p>	
<p>投 稿 中</p>	<p>(1) Y. C. Lin, M. T. Hsieh, C. L. Hsieh, C. J. Lin and Chi-Rei Wu. (2002) Effects of Rehmanniae Radix on learning deficits in rats. Journal of Ethnopharmacology.</p> <p>(2) Ming-Tsuen Hsieh, Ying-Chih Lin, C. C. Hsieh, Hui-Ju Wang, Chi-Rei Wu (2002) Role of cortical and hippocampal monoamines on the attenuating effects of catalpol on Aβ 1-40-induced spatial performance impairment. Life science.</p> <p>(3) Yi-Wen Lin, Hsiu-Wen Yang, Tsai-Hsien Chiu, Hui-Ju Wang, Chi-Li Gong, Ming-Tsuen Hsieh and Ming-Yuan Min (2003) Inhibition of Associative Long-Term Depression by Activation of β -Adrenergic Receptors in Rat Hippocampal CA1 Synapses.</p>	<p>3 篇</p>

2.軟硬體建置成果

- (1) 第一年：大鼠被動暨主動迴避系統、高效液相層析儀
- (2) 第二年：八臂式迷宮
- (3) 第三年：動物操作行為系統、立體定位儀

3.畢業碩博士班學生數及其畢業論文題目

- (1) 博士班畢業學生數：1 人

◆ 論文題目：地黃及其成分梓醇對大鼠改善學習記憶障礙作用之研究(林穎志)

- (2) 碩士班畢業學生數：4 人

◆ 論文題目：阿魏酸對 Amyloid β -peptide-(1-40)誘發大鼠學習障礙改善作用機制 (蔡汎修)

◆ 論文題目：槲皮素與桑色素俞大白鼠之動力學及其對地高辛動力學之影響 (何泓璟)

◆ 論文題目：Rutin 之溶離度改善及其對環孢靈、地高辛動力學之影響 (余鍾萃)

◆ 論文題目：槐花之動力學及其對免疫功能之影響(林宣霈)

4. 專利與技轉數

國內 專利	審核中	用於增強智能之藥學組合物	案號： 91105124
----------	-----	--------------	-----------------

5. 本計畫對參與提升笙業技術及人才培育研究計畫之助益及影響

研究計畫中之碩博士生及研究助理在實驗領域上有所拓展，如細胞培養、分生實驗和動物實驗皆有實際操作的經驗；對於中草藥應用在動物及分生實驗之技術具有整體的概念。

6. 本計畫對該校研發環境改善與競爭力提升之影響性

(1) 本校研究計畫件數大幅成長

(2) 本校研究計畫金額大幅成長

學年度 補助單位	研究計畫件數			研究計畫金額		
	88	89	90	88	89	90
國科會	69	91	89	36,984,800	64,309,500	71,830,900

衛生署	43	57	63	23,982,000	43,624,332	47,593,912
中國醫藥學院	261	253	258	37,569,557	38,135,440	39,331,092
其他	23	51	51	17,196,250	31,063,192	40,404,758
合計	396	451	461	115,732,607	177,132,464	199,160,662

7. 本計畫研究人員近三年來獲得本會補助專題計畫清單

中藥智力增進劑之開發與研究 (1/3)	88.8.1~89.7.31
中藥智力增進劑之開發與研究 (2/3)	89.8.1~90.7.31
中藥智力增進劑之開發與研究 (3/3)	90.8.1~91.7.31
利用基因微陣列來探討增強記憶中藥之基因表現與分子訊息傳導	91.8.1~92.7.31
探討中藥智能增強之行為藥理及其分子訊息傳導與基因表現之研究 (1/3)	92.8.1~93.7.31
探討中藥智能增強之行為藥理及其分子訊息傳導與基因表現之研究 (2/3)	93.8.1~94.7.31
探討中藥智能增強之行為藥理及其分子訊息傳導與基因表現之研究 (3/3)	94.8.1~95.7.31
中藥—食品—西藥之交互作用	92.8~94.7

蜂蜜及其主成分對甘草酸及甘草水煎劑於兔體內代謝與吸收的影響	91.8~92.7
槲皮素、芸香—與環孢靈之動態學交互作用	90.8~91.7

(三) 自我評述及其他

1. 研究內容與原計畫相符程度

項 目	研 究 內 容 與 結 果	與原計畫相符程度
子計畫一	地黃成分 catalpol 成分對 scopolamine 引起的學習障礙有調控之作用	完成
子計畫二	阿茲海默症突變基因 717 及 Swedish 所產生的蛋白質，的確對哺乳動物細胞之生長週期發生影響。根據上述結果，此結果將作為未來進一步研究阿茲海默症之致病基因的基礎。	完成
子計畫三	槐花濃縮散劑具提高腦部海馬回乙醯膽鹼之釋出量，因此可以預見槐花應具有改善或預防阿茲海默症之作用。	完成

2. 達成預期目標情況

子計畫	第一年度	第二年度	第三年度	執行成果
一	<p>1.獲致地黃及其成分 catalpol 增強動物在主被動迴避測定儀、水迷路等學習操作能力</p> <p>2.建立老化神經機制</p>	<p>1.瞭解地黃成分 catalpol 益智作用與中樞中膈海馬迴路神經遞質之關係</p> <p>2.catalpol 於正常離體神經細胞電生理傳導之作用</p>	<p>1.瞭解地黃成分 catalpol 益智作用與腦血循及代謝之關係</p> <p>2.獲致地黃及 catalpol 於誘發病變之動物神經細胞電生理傳導之保護情形</p>	完成
二	<p>利用 primary 神經細胞、scopolamine 及 Aβ1-42 造成選擇性 neurodegeneration</p>	<p>observe the ultrastructural changes and molecular expression of degenerative protein and neuropil threads</p>	<p>evaluate the effects of Chinese Medicine induced by scopolamine or Aβ 1-42</p>	完成
三	<p>1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之各成分定量</p> <p>2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之藥物動力學相關數據</p>	<p>1.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之有效成分組織分布數據</p> <p>2.中藥地黃、槐花及其有效抽取層、主成分層之最佳化製劑學配方</p>	<p>1.中藥地黃、槐花與西藥併用安全性評估</p> <p>2.中藥地黃、槐花對大鼠海馬迴乙醯膽鹼釋放影響實驗模式之建立</p>	完成

3. 遭遇之困難與解決之方法

本計畫目前所面臨之主要的困難在於計畫第三年本預定進行初步臨床試驗評估，但因本計畫已執行並評估至地黃之成分 catalpol，因而以一純化合物於本校附設醫院進行臨床評估須以新藥方式進行之，這對本校附校醫院實有困難；另若進行中藥臨床評估則須先向衛生署中醫藥委員會提出臨床試驗申請計畫。此外，子計劃二以 Scopolamine 和 A β 1-42 誘導並未達到神經損壞的模式，因此解決的方法以 APP 的突變基因 717 所產生的蛋白質來觀察其對細胞的影響。

4. 研究成果之學術或應用價值

於計畫核定通過後共召開 3 次會議，追蹤計畫執行之進度並協調計畫團隊之配合執行事宜，設立計畫要求配合事項請求單；於第二年執行期間由總計畫主持人針對各子計畫之執行進度分別移送總計畫主持人前幾年曾評估之中藥成分 (*p*-hydroxybenzyl alcohol、ferulic acid) 及本計畫之標地成分 (catalpol) 給各子計畫進行評估。另亦提供補助之相關儀器及學校相對補助款所請購之儀器供子計畫、本校老師及其他學校 (台中健康管理學院) 老師使用。

5. 本計畫之執行對該團對之助益及影響

(1) 本校平均每位專任教師執行件數和金額提高

項目 \ 學年度	88	89	90
專任教師人數	334	336	344
平均每位專任教師計畫件數	1.19	1.34	1.34
平均每位專任教師計畫金額	346,505	527,180	578,955

6. 該校對本計畫之具體支援及後續推動構想

本校對此計畫之具體支援上，在第一年到第三年皆有相關計劃的補助，此外對於儀器採購上也有補助。