

甘麥大棗湯對於內源性憂鬱症動物模式療效之研究

柯存財 林昭庚 * 謝明村 ** 蕭世郎 *** 林正介

中國醫藥學院附設醫院家庭醫學科
中國醫藥學院中國醫學研究所 *
中國醫藥學院中國藥學研究所 **
中正大學心理研究所 ***

摘 要

西方醫學對於憂鬱症尚未能提供一個安全且有效的治療方法，漢朝張仲景在《金匱要略》中用甘麥大棗湯治療與憂鬱症類似的臟躁症，因此我們利用 1982 年 Vogel 提出的動物憂鬱模式，即幼鼠出生第八天給予皮下注射一種三環抗憂鬱劑 clomipramine 連續兩週，四個月大後會產生一些類似人類內源性憂鬱症的異常行為，實驗組共 40 隻，隨機分為 B（甘麥大棗湯低劑量組，1.0g/kg 每天口服一次，連續二週）、C（甘麥大棗湯高劑量組，2.5g/kg 每天口服一次，連續二週）、D（西藥組，amitriptyline 10mg/kg 每天腹腔注射一次，連續二週）、E（實驗對照組，0.9%生理食鹽水 1ml/kg 每天腹腔注射一次，連續二週）四組。另以 10 隻幼鼠給予皮下注射 0.9%生理食鹽水，四個月大後作為 A 組（正常對照組，0.9%生理食鹽水 1ml/kg 每天腹腔注射一次，連續二週）。以高效液相層析儀分析大白鼠腦內正腎上腺素（norepinephrine, NE）、多巴胺（dopamine, DA）、血清促進素（5-hydroxytryptamine, 5-HT）的含量，同時結合血清神經內分泌物質如三碘甲狀腺素（T3）、甲狀腺素（T4）、甲狀腺刺激素（TSH）、睪固酮（testosterone）、泌乳激素（prolactin）、皮質素醇（cortisol）、血清促進素（5-HT）的測定。結果發現：(1)C 組顯著增加腦內 NE, DA, 5-HT 濃度以及血清 TSH, 5-HT 濃度 ($p < 0.05$)。 (2)C 組血清之 prolactin, cortisol 濃度與 A 組比較無顯著差異，表示有趨向正常的現象。 (3)E 組血清之 T4, prolactin, cortisol 濃度偏高，TSH, 5-HT 以及腦內 NE, DA, 5-HT 濃度偏低與 A 組有顯著的統計學意義，即表示這些檢測項目可作為內源性憂鬱症動物造模成功的病理指標。綜合以上結果，顯示內源性憂鬱症其血清 T4, TSH, prolactin, cortisol, 5-HT 以及腦內 NE, DA, 5-HT 濃度異常。甘麥大棗湯對內源性憂鬱症大鼠之血清 TSH, prolactin, 5-HT 及腦內 NE, DA, 5-HT 濃度異常有改善作用。

關鍵詞：內源性憂鬱症，內分泌變化，單胺，甘麥大棗湯

前 言

憂鬱症是常見而易被忽略的疾病。隨著社會的變遷，人口結構的改變，生活步調及壓力之加速與昇高，憂鬱症的比率有增無減，其盛行率依診斷工具與標準之不同而有所差別，在國外之研究大約在 12 至 15 % 之間⁽¹⁻³⁾，國內根據 1990 年呂碧鴻等報告約 5.3 %⁽⁴⁾。如何達到有效的預防與治療，諸多文獻從社會、心理、生物三層次逐一探討，以發展抗憂鬱藥仍是當務之急。目前西方醫學使用三環抗憂鬱劑或單胺氧化抑制劑，確具有療效，其主要作用在於抑制 norepinephrine 及 5-hydroxytryptamine 之再吸收，但其伴隨之抗膽鹼作用、姿勢性低血壓、過度鎮靜、體重上昇以及高血壓危象等副作用⁽⁵⁾，常是患者不願意繼續服藥的主因。故學者一直努力希望發展有效且副作用低的治療藥物，首要工作是建立良好的實驗動物模式，其必需符合的條件是特定之疾病有相同的病原性、相似的臨床表徵及可供為了解疾病的機轉⁽⁶⁾。測定血清 T3，T4，TSH，testosterone，prolactin，cortisol，5-HT 以及腦內 NE，DA，5-HT 的濃度，以了解內源性憂鬱症在下視丘—腦下垂體—甲狀腺（腎上腺，性腺）等軸的異常變化⁽⁷⁾，藉著如此的發現，必能幫助釐清內源性憂鬱症在治療上的盲點。如今處於中西醫整合的時代，希望從源遠流長的中醫藥尋找寶貴的治療經驗，並結合現代生化與精神藥理學檢驗分析技術佐證之。本研究提出甘麥大棗湯治療內源性憂鬱症是藉著理想的動物模式、以及中樞與末梢神經內分泌變化，探討其可能作用機轉與療效。

材料與方法

一、實驗動物

購自中國醫藥學院動物中心，體重 300-350 公克之 Sprague-Dawley 系，年齡三個月大的雄性及雌性大白鼠 12 對。一星期後進行交配繁殖。幼鼠出生後，只保留雄性幼鼠 50 隻。出生後第三天進行 cross-fostering 工作，即把每一籠的幼鼠以隨機方式劃分成二等部分，一半留在原來的籠內，由親生的母鼠哺乳，另一半移至它籠由非親生母鼠哺乳。幼鼠出生後一個月即斷奶，並且重新分配籠子，每籠固定 10 隻。到四個月大時，分配為每鼠一籠個別飼養。動物房內設定光照與黑暗各為 12 小時（8：00 亮燈，20：00 關燈），室溫維持在 20-22 °C。

食物隨時供應，為配合糖耗試驗，每天飲水時間限定為 50 分鐘。全部實驗皆在白天燈亮情形下進行。

二、藥品

1. 三環抗憂鬱劑

(1) Clomipramine hydrochloride 5g/bottle (Sigma Chemical Co. USA) .

(2) Amitriptyline hydrochloride 10g/bottle (Sigma Chemical Co. USA) .

2.0.9 % Normal saline (信東製藥公司)

3. 甘麥大棗湯：由甘草、大棗及小麥所組成，其基源經中國醫藥學院中國藥學研究所邱年永技正鑑定如下：

(1) 甘草：為豆科 Leguminosae 植物甘草 *Glycyrrhiza glabra* Linn 的乾燥根。生藥名 *glycyrrhizae Radix* .

(2) 大棗：為鼠李科 Rhamnaceae 植物棗 *Zizyphus jujuba* Mill. var. *inermis* (Bunge.) Rehd. 的果實。生藥名 *Zizyphi Fructus* .

(3) 小麥：為禾本科 Gramineae 植物小麥 *Triticum aestivum* Linn 的種子。生藥名 *Tritici semen* .

製備：依金匱要略方甘草 5：大棗 6：小麥 20 比例配製，總藥材量為 30 公斤，將藥材洗淨，陰乾後切片，以水為溶媒，於 40 °C 水浴迴流抽取六小時，反覆抽取四次，經過濾，合併濾液，減壓濃縮即可得浸膏，所得之浸膏換算成藥材含量為 1g 浸膏含生藥量 3.0g。以避光冷藏貯存備用。

三、分組與實驗流程

隨機分配 40 隻幼鼠在出生第八天給予皮下注射 clomipramine 15mg/kg，一天兩次，連續 14 天，當做實驗組，四個月大後隨機分為 B，C，D，E 組，各組皆為十隻，另隨機選取 10 隻幼鼠以 0.9 % 生理食鹽水皮下注射 1ml/kg，一天兩次，連續 14 天，在相同環境下長大，當做 A 組（正常對照組）。四個月大後各組處置如下：

A 組（正常對照組）：腹腔注射 0.9 % 生理食鹽水 1ml/kg，每天一次，連續兩週。

B 組（甘麥大棗湯低劑量組）：胃管餵食甘麥大棗湯 1.0g/kg，每天一次，連續兩週。

C 組（甘麥大棗湯高劑量組）：胃管餵食甘麥大棗湯 2.5g/kg，每天一次，連續兩週。

D 組（西藥組）：腹腔注射 amitriptyline 10 mg/kg，每天一次，連續兩週。

E 組（實驗對照組）：腹腔注射 0.9 % 生理

食鹽水 1ml/kg，每天一次，連續兩週。

四、實驗方法

1. 急性毒性試驗

取十隻 Sprague-Dawley 系雄性大鼠，將甘麥大棗湯由口服給藥 10g/kg 後，連續觀察 72 小時，依 Litchfield 和 Wilcoxon 氏方法，記錄中毒死亡情形⁽⁸⁾。

2. 血清神經內分泌分析：

A, B, C, D, E 各組在最後一次給藥後的隔一天早上進行斷頭取血，作血清 T3, T4, TSH, testosterone, prolactin, cortisol, 5-HT 濃度的檢測：

(1)T3：CEIA，亞培公司

IMMULITE Total T3 是屬於固態 (solid-phase)，利用 chemiluminescent enzyme immunoassay 定量血清中的 total T3。

(2)T4：CEIA，亞培公司

IMMULITE Total T4 是屬於固態 (solid-phase)，利用 chemiluminescent enzyme immunoassay 定量血清中的 total T4。

(3)TSH：CEIA，亞培公司

IMMULITE third generation TSH 是屬於固態 (solid-phase)，利用雙位 (two-site) chemiluminescent enzyme immunometric assay 定量血清中的 TSH。

(4)Prolactin：CEIA，亞培公司

IMMULITE prolactin 是屬於固態 (solid-phase)，利用雙位 (two-site) chemiluminescent enzyme immunometric assay 定量血清中的 prolactin。

(5)Testosterone：CEIA，亞培公司

利用 enzyme immunological test 定量 testosterone，其步驟將血清放入裝有 testosterone 抗體的試管並振盪均勻，使用 washing solution 清洗，並加入 incubation solution 2a 進行免疫反應，再以 washing solution 沖洗之，最後以 substrate-chromogen solution 當作顯示液進行比色，即可得 testosterone 濃度。

(6)Serotonin (5-HT)：IMMUNOTECH enzyme immunoassay，亞培公司

Serotonin 的免疫分析法是利用與酵素結合劑競爭方式以定量之。

3. 腦內單胺濃度的測定：

A, B, C, D, E 各組皆在最後一次給藥後的隔天進行斷頭，取出全腦，置於碎冰中，分離流程如下，在 5ml 0.01N HCL 與 500 μ l 0.1M EDTA 下以均質機研勻之，加入 4g NaCl，

並以 12ml n-butanol 抽取，經振盪離心後，取得 n-butanol 層，再加入 17ml n-heptane 與 400 μ l 0.025N 酸性溶液振盪之，則單胺移入酸性水溶液層。以上分離所得腦內單胺 (NE, DA, 5-HT) 以外標法測定之。使用高效液相層析儀 (HPLC model 510, Solvent Delivery System) (Waters Associates) 及檢出器 (Electrochemical Detector LC-4B) (Bioanalytical System Inc.) 測定之。分離所用 Column 為 Lichrospher 100 (RP18 endcapped, 4mm X 125mm) (E. Merck 50734)，移動相為加有 PIC B7 (Waters Associates) 之 ethanol/water (7:93)，其流速為 2.0ml/min。分離溶出物面積係使用 Data module M746 (Waters) 型記錄之。

4. 統計方法

本實驗所得之結果，以 oneway ANOVA 進行統計分析，並使用 Turkey's studentized range test 作事後檢定，凡 p 值小於 0.05 以下時，則認為有統計學意義。

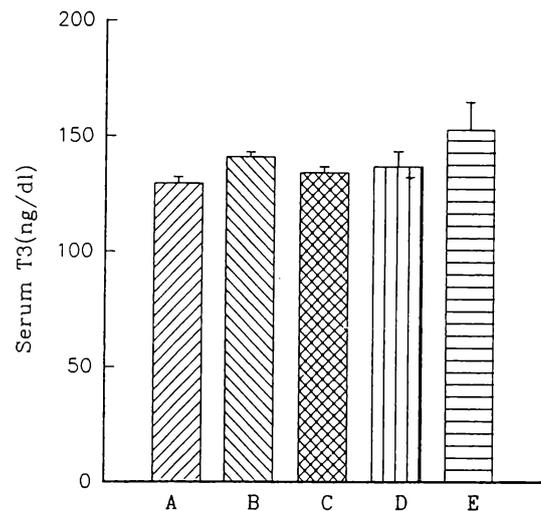
結 果

一、各組大鼠血清神經內分泌濃度的變化：

1. 甲狀腺功能之變化：

(1)T3 濃度的測定：

如圖一所示，實驗對照組 (即 E 憂鬱組) 之 T3 值偏高，但與 A 正常對照組以及中西藥組 (B, C, D) 皆未達統計意義。



圖一 各組之血清 T3 濃度變化

Mean \pm S.E. (n=10)

A：正常對照組 (即正常組)

B：甘麥大棗湯低劑量組 (1.0g/kg)

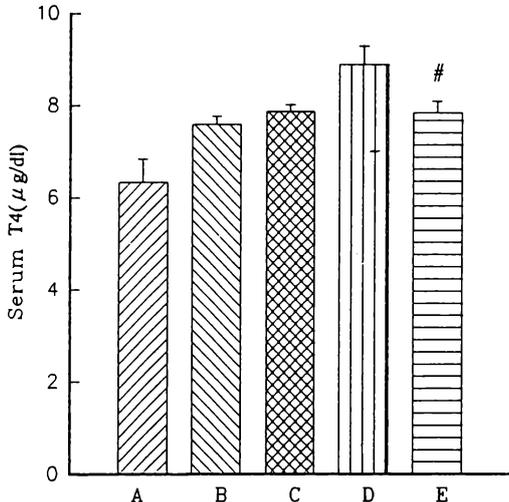
C：甘麥大棗湯高劑量組 (2.5g/kg)

D：西藥組 (amitriptyline, 10mg/kg)

E：實驗對照組 (即憂鬱組)

(2)T4 濃度的測定：

如圖二所示，C 及 D 組（甘麥大棗湯高劑量及西藥治療組）之 T4 值偏高，但與 E 組憂鬱組無統計意義。E 組內源性憂鬱症模型未作任何處置其 T4 值是偏高，A 正常對照組（即正常值）T4 值偏低，兩組比較具有統計意義。



圖二 各組之血清 T4 濃度變化

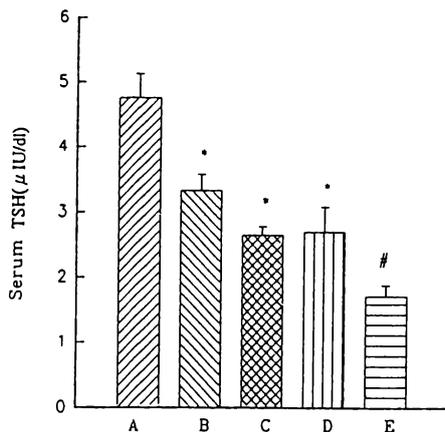
Mean ± S.E. (n=10)

- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（ 1.0g/kg ）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（ 2.5g/kg ）
- D：西藥組（ amitriptyline ， 10mg/kg ）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

#p<0.05，與 A 組比較（ ANOVA following by Tukey's studentized range test ）

(3)TSH 濃度的測定：

如圖三所示，B、C、D 組皆可升高 TSH 值但未恢復正常，與 E 組比較具有統計意義。



圖三 各組之血清 TSH 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（ 1.0g/kg ）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（ 2.5g/kg ）
- D：西藥組（ amitriptyline ， 10mg/kg ）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

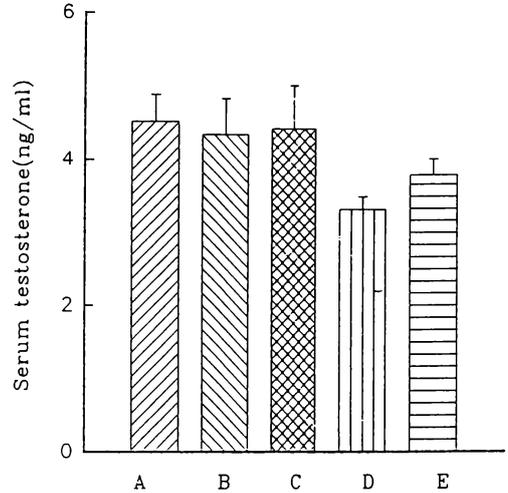
#p<0.05，與 A 組比較（ ANOVA following by Tukey's studentized range test ）

*p<0.05，與 E 組比較（ ANOVA following by Tukey's studentized range test ）

E 組其 TSH 值明顯的偏低，與正常對照組（即 A 組）比較有統計學意義。

2.Testosterone 濃度之變化：

如圖四所示，中、西藥組之 testosterone 值與憂鬱組比較，未達統計意義。



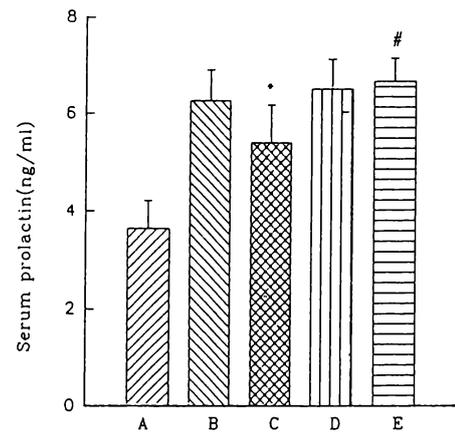
圖四 各組之血清 Testosterone 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（ 1.0g/kg ）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（ 2.5g/kg ）
- D：西藥組（ amitriptyline ， 10mg/kg ）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

3.Prolactin 濃度之變化：

如圖五所示，C 組可降低 prolactin 值但未恢復正常，與 E 組比較有統計學上意義。而 B、D 組其 prolactin 偏高。E 組其 prolactin 值最



圖五 各組之血清 prolactin 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（ 1.0g/kg ）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（ 2.5g/kg ）
- D：西藥組（ amitriptyline ， 10mg/kg ）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

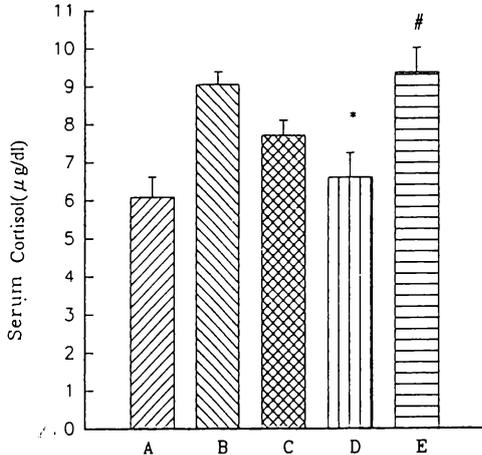
#p<0.05，與 A 組比較（ ANOVA following by Tukey's studentized range test ）

*p<0.05，與 E 組比較（ ANOVA following by Tukey's studentized range test ）

高，與 A 組比較有明顯的統計意義。

4. Cortisol 濃度之變化：

如圖六所示，D 組其 cortisol 值降低且趨正常，與實驗對照組（即 E 組）比較達統計意義。實驗對照組（即 E 組）其 cortisol 最高，與 A 組比較達統計意義。B 組 cortisol 值仍有偏高現象。



圖六 各組之血清 cortisol 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

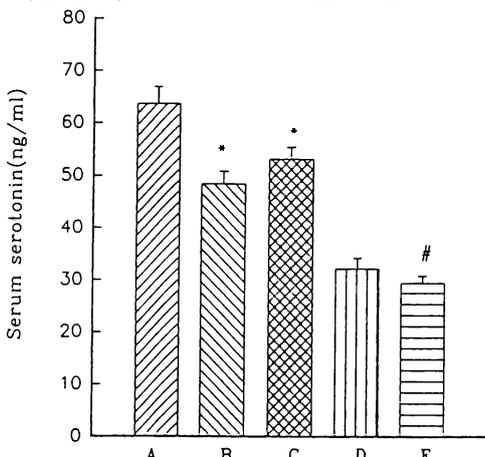
- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（1.0g/kg）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（2.5g/kg）
- D：西藥組（amitriptyline，10mg/kg）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

#p<0.05，與 A 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

*p<0.05，與 E 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

5. serotonin (5-HT) 濃度之變化：

如圖七所示，B、C 組可增加血清 5-HT



圖七 各組之血清 serotonin 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

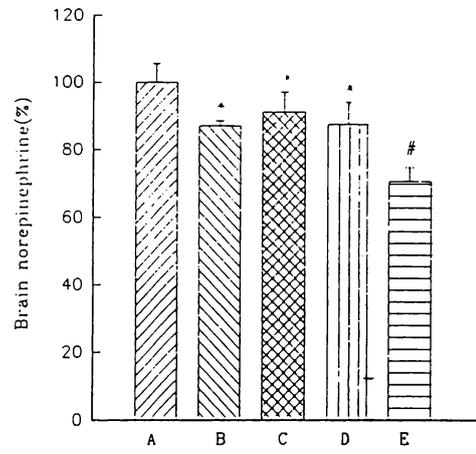
- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（1.0g/kg）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（2.5g/kg）
- D：西藥組（amitriptyline，10mg/kg）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

#p<0.05，與 A 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

*p<0.05，與 E 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

值但未恢復正常，與 E 組比較達統計意義。A 組與實驗對照組（即 E 組）比較達統計意義。

二、對大鼠腦內單胺濃度變化的影響：



圖八 各組之腦內 norepinephrine 濃度變化

Mean ± S.E. (n=10)

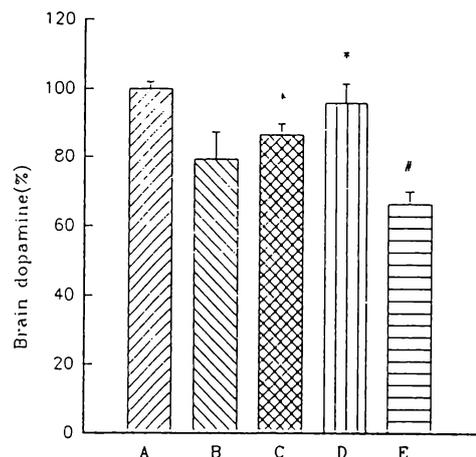
- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（1.0g/kg）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（2.5g/kg）
- D：西藥組（amitriptyline，10mg/kg）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

#p<0.05，與 A 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

*p<0.05，與 E 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

如圖八所示，B、C 組（即甘麥大棗湯低及高劑量組）及 D 組皆可升高腦內 NE 濃度，與 E 組（即實驗組對照組）比較皆達統計意義。E 組其 NE 值偏低與 A 組比較有統計意義。

如圖九所示，C 及 D 組可提高腦內 DA 濃



圖九 各組之腦內 dopamine 濃度變化

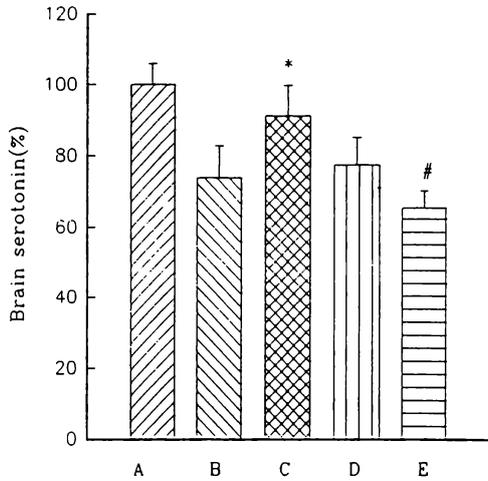
Mean ± S.E. (n=10)

- A：正常對照組（即正常組）
- B：甘麥大棗湯低劑量組（1.0g/kg）
- C：甘麥大棗湯高劑量組（2.5g/kg）
- D：西藥組（amitriptyline，10mg/kg）
- E：實驗對照組（即憂鬱組）

#p<0.05，與 A 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

*p<0.05，與 E 組比較（ANOVA following by Tukey's studentized range test）

度，與 E 組比較達統計學意義，且 D 組提高 DA 濃度最多。E 組（即實驗對照組）腦內 DA 最低，與 A 組比較具統計意義。



圖十 各組之腦內 serotonin 濃度變化

Mean \pm S.E. (n=10)

A: 正常對照組 (即正常組)

B: 甘麥大棗湯低劑量組 (1.0g/kg)

C: 甘麥大棗湯高劑量組 (2.5g/kg)

D: 西藥組 (amitriptyline, 10mg/kg)

E: 實驗對照組 (即憂鬱組)

#p<0.05, 與 A 組比較 (ANOVA following by Tukey's studentized range test)

*p<0.05, 與 E 組比較 (ANOVA following by Tukey's studentized range test)

如圖十所示，C 組（即甘麥大棗湯組高劑量組）可提高腦內 5-HT 濃度，與 E 組比較達統計意義。E 組（即實驗對照組）其腦內 5-HT 濃度最低，與 A 組比較具統計意義。

討 論

憂鬱症在中醫學屬鬱証範疇，廣義之鬱証為一切氣機不暢之疾，由各種內外因素造成臟腑功能紊亂，氣血津液運行失暢結聚而不得發越的一系列病候的總稱。狹義的鬱証是情志不暢，氣機鬱結所引起的一切病證。即因病致鬱與因鬱致病之義⁽⁹⁾，相當於西醫學所謂之非內源性與內源性憂鬱症。1986 年 Zimmerman 等從社會、性格、生物、治療等因素釐清兩者的不同⁽¹⁰⁾。本實驗引用 1982 年 Vogel 所提出的內源性憂鬱症動物模式為研究對象⁽¹¹⁾，而其背景是根據 1981 年 Mirmiran 以 clomipramine 剝奪幼鼠 REM 睡眠期，在長大後老鼠會有類似內源性憂鬱症的行為變化⁽¹²⁾。更參考近年來對於此症在神經內分泌系統（下視丘—腦下垂體—腎上腺，下視丘—腦下垂體—甲狀腺，下視丘—腦下垂體—性腺等軸）、以及中樞神經系統傳遞介質（norepinephrine, dopamine, serotonin）的研究為主軸，探討漢張仲景首創的甘

麥大棗湯的抗憂鬱機轉及效果。

檢視 clomipramine 內源性憂鬱症動物模式的發生是逐漸性且隱伏性，因幼鼠腦在發生學上是處於重要形成期並且未成熟，剝奪其 REM 睡眠週期和無法產生抗憂鬱劑的代償作用的結果，當長大後會有憂鬱症的發生⁽¹³⁾。本研究發現憂鬱症組在糖水舔舐行為及活動力，與正常組比較有顯著差異，此與 Vogel 的結果相近，表示憂鬱模式的建立是有其行為及病理學上的依據。同時參考 1992 年呂圭源等之報告⁽¹⁴⁾以十隻正常 SD 系大鼠給予口服甘麥大棗湯浸膏液 10g/kg，一次後，連續觀察三天，作為急性毒性試驗之檢測，結果無一鼠死亡，給藥方式也未見任何異常現象，顯示在應用此方口服給藥方式是安全的。

本文研究探討的重點之一，是內源性憂鬱症以甘麥大棗湯治療後其血清 T3, T4, TSH, testosterone, prolactin, cortisol, 5-HT 等內分泌的變化，從甲狀腺功能的分析發現實驗對照組（憂鬱組）T4 值升高，TSH 值降低，與正常對照組比較有統計學意義，T3 上升但不具統計學意義，與 1985 年 Kjellman 等⁽¹⁵⁾及 1992 年謝光榮等報告憂鬱症者 TSH 降低相符合⁽¹⁶⁾，但是 1981 年 Gold 等發現 3 至 5% 的憂鬱症者 TSH 上升⁽¹⁷⁾，卻持相反的意見。楊權等報告有些憂鬱症狀十分類似甲狀腺功能低下症，但檢測 T3, T4, TSH 與對照組比較無明顯差異，表示並無甲狀腺功能低下現象，因此有關甲狀腺荷爾蒙異常，在內源性憂鬱症的報告仍不盡一致。但是臨床上有部分憂鬱症者服用甲狀腺素可加強抗憂鬱劑療效，其機轉可能不是調整憂鬱症者的甲狀腺功能，而可能是影響抗憂鬱劑的吸收或代謝⁽¹⁸⁾。甘麥大棗湯高劑量與西藥組（amitriptyline）其 T4 值上升。而中藥與西藥組皆能升高 TSH 濃度，與憂鬱組有明顯的差異。依據 1974 年 Prange 等發現 TRH 有增強 DA 系統活動的作用，具抗憂鬱效果⁽¹⁹⁾。TSH 由腦下垂體合成和分泌，分泌受 TRH 控制，主要作用是刺激甲狀腺生長和分泌，目前發現與 TRH 一樣具有增強抗憂鬱劑作用。假如輸注 TRH 後大部分憂鬱症患者對 TSH 反應比正常者明顯降低，TSH 的這種反應與憂鬱的嚴重程度有關⁽⁷⁾。另在 1988 年 Crespi 等報告給予 TRH 會增加老鼠伏核 (nucleus accumbens) DA 及 5-HT 的釋放，而改進憂鬱行為的偏差⁽²⁰⁾，是否可以解釋本實驗甘麥大棗湯高劑量組其腦內 DA 及 5-HT 的上升，有待進一步研究。透過下視丘（TRH）—腦下垂體（TSH）—甲狀腺軸（T3, T4）與中樞神經介質 DA 及 5-

HT 的相互調控，可作為部分內源性憂鬱症在中藥應用上的可能機轉。從泌乳激素（prolactin）分析，實驗對照組（即憂鬱組）與正常組比較，其泌乳激素偏高且具統計學意義，與文獻報告憂鬱症者泌乳激素的基礎濃度比正常者為高相符合⁽⁷⁾，而這或許是 dopamine 損耗的結果，因為 prostaglandin 具有抑制 dopamine 的作用，而 prolactin 可刺激 prostaglandin 分泌，因此抑制 dopamine 系統⁽²⁰⁾。中樞神經系的 dopamine 是 prolactin 的抑制因子之一，弓狀核（arcuate nuclei）和腦室週核的 dopamine 神經元細胞會沿著結節漏斗徑路（tuberoinfundibular tract）放射至下視丘的正中隆起（median eminence）與腦下垂體後葉，此徑路主要與內分泌調節有關，故透過抑制 D2 dopamine 受體上的 adenylate cyclase 而減少 prolactin 的分泌⁽²¹⁾。1992 年 Golden 等報告憂鬱症者對 prolactin 反應遲滯是其缺乏 5-HT₁ 或過多 5-HT₂ 受體亞型⁽²²⁾。所以測量血清 prolactin 可間接推測中樞神經系統 dopamine 及 serotonin 的變化情況。甘麥大棗湯高劑量組其 prolactin 降低，表示有漸恢復正常的趨勢，是否反應中樞 dopamine 及 serotonin 漸趨於正常運作，值得進一步觀察。從血清 cortisol 分析，得知憂鬱組 cortisol 顯著上升，與正常組比較具統計學意義，西藥組之 cortisol 降低且接近正常。1981 年 Carroll 等報告憂鬱症者作 dexamethasone suppression test（DST），因正常者服用 dexamethasone 後，可抑制 cortisol 的分泌，而憂鬱症者缺乏此種抑制作用⁽²³⁾。根據報告內源性憂鬱症者其作 DST 的敏感性為 30 至 70%，特異性為 85 至 100%⁽²⁴⁾。1989 年 Kathol 等認為血清 cortisol 升高是由於邊緣系統（limbic system）功能異常所致⁽²⁵⁾，因邊緣系統是大腦之情緒中樞，此處有很多 cortisol 受體處於低反應性的結果。而 cortisol 也可影響腦內 NE，DA，5-HT 系統功能⁽⁶⁾。1983 年 Reus 等的研究發現憂鬱症者其下視丘—腦下垂體—腎上腺軸迴饋機制異常⁽²⁶⁾。1995 年 Hu 等報告憂鬱症者 cortisol 喪失正常的日夜規律（circadian rhythms）⁽²⁷⁾，這生物時鐘的改變是 1982 年 Wirz-Justice 等提出受上視束交叉核（suprachiasmatic nuclei）的 5-HT 神經傳遞介質所控制⁽²⁸⁾。甘麥大棗湯低劑量組其 cortisol 仍高於正常對照組，可能是甘草有效成分具腎上腺皮質素樣作用所致⁽²⁹⁾。從血清 5-HT 分析，得知甘麥大棗湯低及高劑量組其血清 5-HT 濃度偏高，與憂鬱組比較具統計學意義。1984 年 Van Praag 報告憂鬱症者末梢血液 5-HT 異

常，尤其血小板所含的 5-HT 量有降低的現象⁽³⁰⁾。人體的 5-HT 生成部位在胃腸道和中樞神經系統，末梢的 5-HT 不能通過腦屏障，因此中樞神經系統的 5-HT 是自己合成的，末梢 5-HT 異常是否表示腦部的異常，仍待研究⁽⁷⁾。

本研究的重點之二，是分析腦中單胺傳遞介質在內源性憂鬱症使用甘麥大棗湯治療後的變化。1984 年夏鎮夷等在生化與精神藥理學的研究，指出腦部傳遞介質活性在突觸間隙相對不足可能引起憂鬱症；已知與憂鬱症有關的生物胺包括 NE，DA，5-HT。且其下視丘腦下垂體軸功能紊亂，如前討論過的血液 cortisol 升高，夜間分泌不減少⁽²³⁾。實驗中發現甘麥大棗湯高劑量與西藥組對大鼠腦內 NE 及 DA 濃度皆顯著升高，而甘麥大棗湯高劑量組腦內 5-HT 升高，與憂鬱組具有統計學意義，且漸趨向正常。神經生理學研究得知情緒迴路（emotional circuit）包括皮質、間腦（特別是下視丘）、邊緣系統、網狀結構、腦下垂體和軀體內臟迴饋系統。其中下視丘和邊緣系統是迴路的主要環節，下視丘是皮質下的情緒中樞⁽⁷⁾。情緒迴路的發動運轉主要依賴 norepinephrine，dopamine，serotonin 等傳遞介質當作燃料。1976 年 Schildkraut 等提出憂鬱症腦內 catecholamine（主要是 NE）相對缺乏⁽³¹⁾。據研究位於上橋腦的藍斑（locus coeruleus）是 NE 神經元最多的地方，這些神經元放射至大腦皮質、下視丘和視丘核、與邊緣系統，調節正常情感活動，如發生 NE 系統的異常導致濃度偏低，即有憂鬱狀態的產生⁽⁷⁾。西藥組即以三環抗憂鬱劑 amitriptyline 治療，其藥理機轉乃抑制突觸前神經膜對於 NE 和 5-HT 再吸收，而增加兩者的濃度。最近的研究顯示使用這類藥物需二至三週才有療效，主要與突觸後 beta-adrenergic 受體敏感性的改變，以及增加 adrenergic 和 serotonergic 系統對生理及環境刺激的反應性有關⁽²⁷⁾。甘麥大棗湯是否有同樣的機轉，則待進一步的探討。憂鬱症者 DA 較低表現運動行為遲緩，其與黑質紋狀體徑路擔任肌肉運動的啟動與協調有關。而其另一徑路是中腦邊緣系統，位於中腦腳間核背側的 DA 神經元，其軸突放射至伏核（nucleus accumbens），嗅結節和邊緣系統，該部與情感反應密切相關⁽²⁷⁾。本研究甘麥大棗湯高劑量組在提升腦內 DA 濃度方面雖然略低於西藥組，但仍具統計學意義，是否與中腦邊緣系徑路活化而提高此傳遞介質的濃度有關，仍待研究。位於下中腦和上橋腦的 raphe 核包含有豐富的 5-HT 神經元，軸突沿內側前腦束終端於下視丘，破壞實

驗動物的 raphe 核 5-HT 濃度下降會產生激躁、失眠等憂鬱狀態的症狀⁽³²⁾。甘麥大棗湯高劑量組在提升腦內 5-HT 濃度方面，可能與此有關。

本實驗應用西醫學內源性憂鬱症動物模式，以及血液神經內分泌並結合腦內神經傳遞介質測定，探討甘麥大棗湯的抗憂鬱機轉，可作為今後篩選中醫方劑治療內源性憂鬱症的初步基礎研究方法。

謝 辭

本研究承蒙中國醫藥學院動物中心彭主任文煌在實驗上的指導，以及明通製藥公司張博士光雄在中藥提煉製備上的協助，中醫所李博士采娟在統計方面的幫忙，使得研究能順利完成，在此致上由衷的感謝。

參考文獻

1. Hooper EW, Nycz GR, Cleary PD, Regier DA, Goldberg ID : Estimated prevalence of RDC mental disorder in primary medical care. *Int J Ment Health* 1979 ; 8 : 6-15.
2. Nielsen AC, Williams TA : Depression in ambulatory medical patients : prevalence by self-report questionnaire and recognition by non-psychiatric physician. *Arch Gen Psychiat* 1980 ; 37 : 999-1004.
3. Freeling P, Tylee A : Depression missed or mismanaged in primary care. In : Montgomery SA, Rouillon F, eds. *Longterm Treatment of Depression*. John Wiley & Sons, Chichester 1992 ; 15-31.
4. 呂碧鴻, 李明濱, 梁繼權 : 某基層醫療單位初診患者之精神疾病之臨床探討。 *台灣醫誌* 1990 ; 89 : 156-61。
5. Richelson E : Pharmacology of antidepressants. *Psychopathology* 1987 ; 20(1) : 1-12.
6. 蔡明正 : 抗憂鬱症藥物的實驗動物模式。 *醫學繼續教育* 1994 ; 4(6) : 683-8。
7. 夏鎮夷, 翟書濤, 徐韜圓 : 臨床精神醫學, 湖南科學技術出版社, 湖南 1984 ; 400-40。
8. Litchfield JT, Wilcoxon F : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949;96:99-113.
9. 玉米渠, 黃信勇著 : 中醫心理學計量與比較研究, 上海中醫學院出版社, 上海 1993 ; 74-7。
10. Zimmerman M, Coryell W, Pfuhl B, Stangl D : The validity of four definitions of endogenous depression. *Arch Gen Psychiat* 1986 ; 43(3) : 243-4.
11. Vogel G, Vogel FA : A new animal model of human endogenous depression. *Sleep Res.* 1982 ; 11 : 222a.
12. Mirmiran M, van de Poll NE, Corner HG, Van Oyen H, Boer G : Suppression of active sleep by chronic treatment with clomipramine during early postnatal development : effects upon adult sleep and behavior in the rat. *Brain Res.* 1981 ; 204 : 129 : 46.
13. Vogel G, Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D : Animal depression model by neonatal clomipramine : Reduction of shock induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 ; 31 : 103-6.
14. 呂圭源, 宋宵宏, 柴欽民 : 複方甘麥大棗湯的藥理研究。 *浙江中醫學院學報* 1992 ; 16(6) : 46-8。
15. Kjellman BF, Ljunggren JC, Beck-Friis J, Wetterberg L : Effect of TRH on TSH and prolactin levels in affective disorders. *Psychiat Res* 1985 ; 14 : 353-63.
16. 謝光榮, 陳遠光 : 憂鬱症病患血清促甲狀腺激素水平與正常人的比較研究, *中華神經精神科雜誌* 1992 ; 25(3) : 168-70。
17. Gold MS, Pottash ALC, Extein I : Hypothyroidism and depression. *JAMA* 1981 ; 245 : 1919-22.
18. 楊權, 劉協和, 李長城, 向康 : 憂鬱症患者的內分泌異常。 *中華神經精神科雜誌* 1992 ; 25(2) : 69-73。
19. Prange AJ, Breese GR, Cott JH, Martin BR, Cooper BR, Wilson IC, Plotnikoff NP : Thyrotropin releasing hormone : Antagonism of pentobarbital in rodents. *Life Sci.* 1974 ; 14 : 447-55.
20. Crespi F, Keane PE : In-vivo study of the effect of TRH on dopamine and serotonin in the rat nucleus accumbens. In : Briley M, Fillion G, eds. *New Concepts in Depression*. Macmillan Press Ltd., France 1988 : 221-7.
21. Kordon C : Hypothalamo-hypophyseal mechanisms involved in the regulation of hormones and behaviour. In : Briley M, Fillion G, eds. *New Concepts in Depression*. Macmillan Press Ltd., France 1988 : 235-46.
22. Golden RN, Ekstrom D, Brown TM, Ruegg R, Evans DL, Haggerty JJ, Garbutt JC, Pedersen CA, Mason GA, Browne J, Carson SW : Neuroendocrine effects of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiat* 1992 ; 149 : 1168-75.
23. Carrol BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James N, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, De Vigne JP, Young E. : A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, vali-

- dition and clinical utility. Arch Gen Psychiat 1981 ; 38 : 15-22.
24. 張繼志：老年期憂鬱症。陳可冀主編，老年醫學研究。知音出版社，台北 1992 ; 329-33。
25. Kathol RG, Jaekle RS, Lopez JF, Meller WH : Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression : An update. Am J Psychiat 1989 ; 146(3) : 311-7.
26. Reus VI, Joseph M, Dallman M : Regulation of ACTH and cortisol in depression. Peptides 1983 ; 4(5) : 785.
27. Hu RJ, Reus VI, Freimer NB : Neurobehavioral chemistry and physiology. In : Goldman HH eds. Review of General Psychiatry. Prentice-Hall International Inc., USA 1995 ; 875-915.
28. Wirz-Justice A, Groos GA, Wehr TA : The neuropharmacology of circadian time-keeping in mammals. In : Aschoff J, Daan S, Groos GA eds. Vertebrate Circadian Systems, Structure and Physiology. Springer, Berlin 1982 ; 183-93.
29. 張莉：甘麥大棗湯治療憂鬱症。實用中西醫結合雜誌 1993 ; 6(6) : 381。
30. Van Praag HM : Depression, suicide and serotonin metabolism in the brain. In : Post RM, Ballinger JC eds. Neurobiology of Mood Disorders. Williams and Wilkins, Baltimore 1984a ; 601-18.
31. Schildkraut JJ, Roffman M, Orsulak PJ, Schatzberg AF, Kling MA, Reigle TG : Effects of short-and long-term administration of tricyclic antidepressants and lithium on norepinephrine turnover in brain. Pharmacopsychiatry 1976 ; 9 : 193-202.
32. Berstein JG : Receptors, drugs, and neurotransmitters. In : Berstein JG ed. Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. Mosby-Year Book Inc., USA, 1995 ; 1-22.

STUDIES ON THE THERAPEUTIC EFFECT OF GAN-MAI-DAZAO-TANG IN EXPERIMENTAL ENDOGENOUS DEPRESSION MODEL

Tsun-Tsai Ko, Jaung-Geng Lin*, Ming-Tsuen Hsieh**,
Shyh-Lang Shiau*** and Cheng-Chieh Lin

*Department of Family Medicine, China Medical College Hospital
Institute of Chinese Medicine, China Medical College**

*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College**
Institute of Psychology, Jong Jeng University****

According to the animal model of depression proposed by Vogel(1982), neonatal injection of clomipramine could induce abnormal behaviors modeling endogenous depression in human. We used the same animal model to investigate the effect of Gan-Mai-Dazao-Tang (GMDT) on the concentration of serum T3,T4,TSH, testosterone, prolactin, cortisol, 5-HT and monoamines (NE, DA, 5-HT) of brain in rats.

Clomipramine (15mg/kg, bid) was injected to Sprague-Dawley rats when 8 to 21 day-old for the experimental group, while normal saline (1ml/kg, bid) was injected for normal control group (group A, n=10). At 4 months of age, the experimental group was divided randomly into 4 subgroups and with different treatments : low dose of GMDT (1.0g/kg, qd, group B, n=10), high dose of GMDT (2.5g/kg, qd, group C, n=10), amitriptyline (10mg/kg, qd, group D, n=10), and normal saline (1 ml/kg, qd, group E, n=10). We measured the levels of the serum T3, T4, TSH, testosterone, prolactin, cortisol, 5-HT and brain monoamines after the 2 weeks treatment course. Analysis of Variance was used to compare the mean values of parameters for five groups. The results were as following :

- (1)Group C showed the increase of brain NE, DA, 5-HT, and serum TSH, 5-HT levels. Statistically significant differences were noted.
- (2)Group C showed a tendency for normalization in prolactin and cortisol levels.
- (3)Group E had high T4, prolactin, cortisol, low TSH and low brain NE, DA, 5-HT levels, showing marked differences in comparison with group A.

Conclusions :

- (1)These data support the hypothesis that endogenous depression has abnormal serum T4, TSH, prolactin, cortisol, 5-HT and brain monoamine levels.
- (2)GMDT could improve the abnormal levels of serum TSH, prolactin, 5-HT, and brain NE, DA, 5-HT in endogenous depression rats.

Key Words : endogenous depression, endocrine change, monoamines, Gan-Mai-Dazao-Tang