

延胡索對於妊娠大白鼠 甲狀腺及胎兒之影響

謝明村 林俊男 蔡輝彥 洪啓賦*

中國醫藥學院 中國藥學研究所 *中國醫藥學院附設醫院

緒 言

甲狀腺 (Thyroid gland) 係體內平衡代謝之主要內分泌腺體，如發生機能異常，其內分泌物之增減，會引起一系列之生理代謝紊亂和器官變異⁽¹⁾。近年來由於社會經濟發達，人們生活步調緊張、飲食不均衡、醫藥品濫用、環境之污染、以及感染性疾病等因素，都是造成甲狀腺機能異常的病因⁽²⁾。

據研究報告指出，甲狀腺機能過高者，其女性罹患率高於男性⁽³⁾。現代醫學對於甲狀腺機能過高之治療為使用甲狀腺機能抑制劑，其作用機轉係干擾碘離子之捕捉或抑制碘離子與甲狀腺素結合⁽⁴⁾；然其副作用，除了減少甲狀腺荷爾蒙分泌，刺激促甲狀腺激素 (TSH) 增加，造成甲狀腺腫大外，並因其能通過胎盤，對於母體懷孕期之胎兒甲狀腺荷爾蒙加以抑制，影響其腦部發育而造成智能不足，嚴重者並導致胎兒畸型⁽⁵⁾。因此甲狀腺機能過高孕婦患者之治療，為醫學上應加以重視研究問題之一。

延胡索為我國中醫藥臨床常用的鎮痛藥物，據研究報告指出它能影響雄性大白鼠甲狀腺機能⁽⁶⁾。但對於懷孕大白鼠甲狀腺功能及胎兒之影響，則未見報告。因此本研究係探討延胡索對於正常妊娠期、L-T₄ 誘導妊娠甲狀腺亢進症大白鼠甲狀腺及胎兒之影響⁽⁷⁾，以觀察母體甲狀腺病理切片及胎兒發育情形，為更進一步瞭解其作用機能，以血清中甲狀腺激素 (T₃ 和 T₄)、促甲狀腺激素 (TSH)、膽固醇 (Cholesterol) 及三甘油脂 (Triglyceride) 濃度之影響為作用之指標，並以抗甲狀腺劑 ethylenthiourea (ETU) 作為正對照 (Positive Control)⁽⁸⁾，以 Saline 為負對照 (Negative Control)。

實驗之部

實驗材料：

一、延胡索之藥材來源

本實驗所使用之藥材經本所邱技正年永鑑定藥材來源 (origin)：

延胡索：Corydalis yanhusuo W.T. wang (罂粟科Papaveraceae)

二 藥材提取物之製備

將延胡索之乾燥藥材，用磨粉機研成粗粉，取1公升置於10 l圓底燒瓶內，加入95%酒精1500ml，在水浴中加溫保持80°C，連續抽取4次，收集全部抽取液過濾，混合於50°C下減壓濃縮至黏稠狀，以50°C乾燥，抽取率為15%。

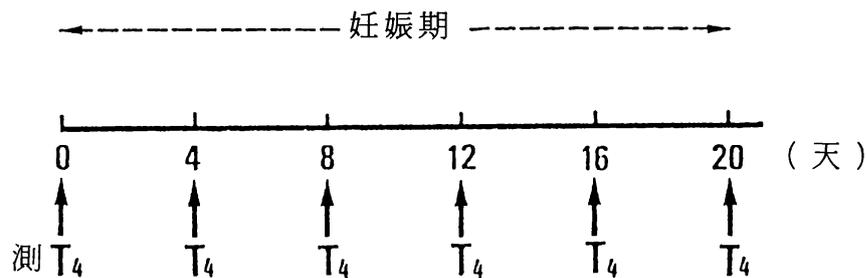
實驗方法

一 急性毒性試驗

本實驗使用體重18~25g雄性ICR系小白鼠，依Litchfield and Wilcoxon 方法，定抽取物經口服或腹腔注射後72小時內可使實驗動物一半死亡之劑量及95%可信限，以作為下列實驗用藥劑量之指標，並察其中毒症狀。

二 大白鼠妊娠期間 T_4 濃度之變化

雌性SD系大白鼠予交配後，發現陰道填塞物(Vaginal plugs)為妊娠之第零天，在第0, 4, 8, 12, 16, 20天測其甲狀腺素(T_4)濃度，以觀察妊娠期間 T_4 濃度之變化情形。



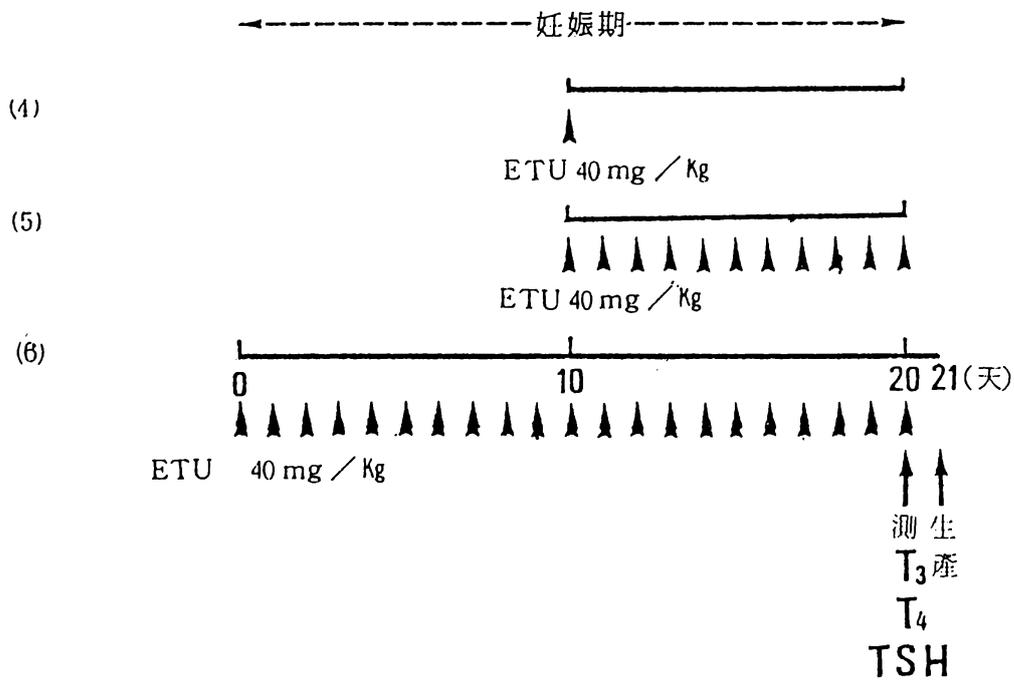
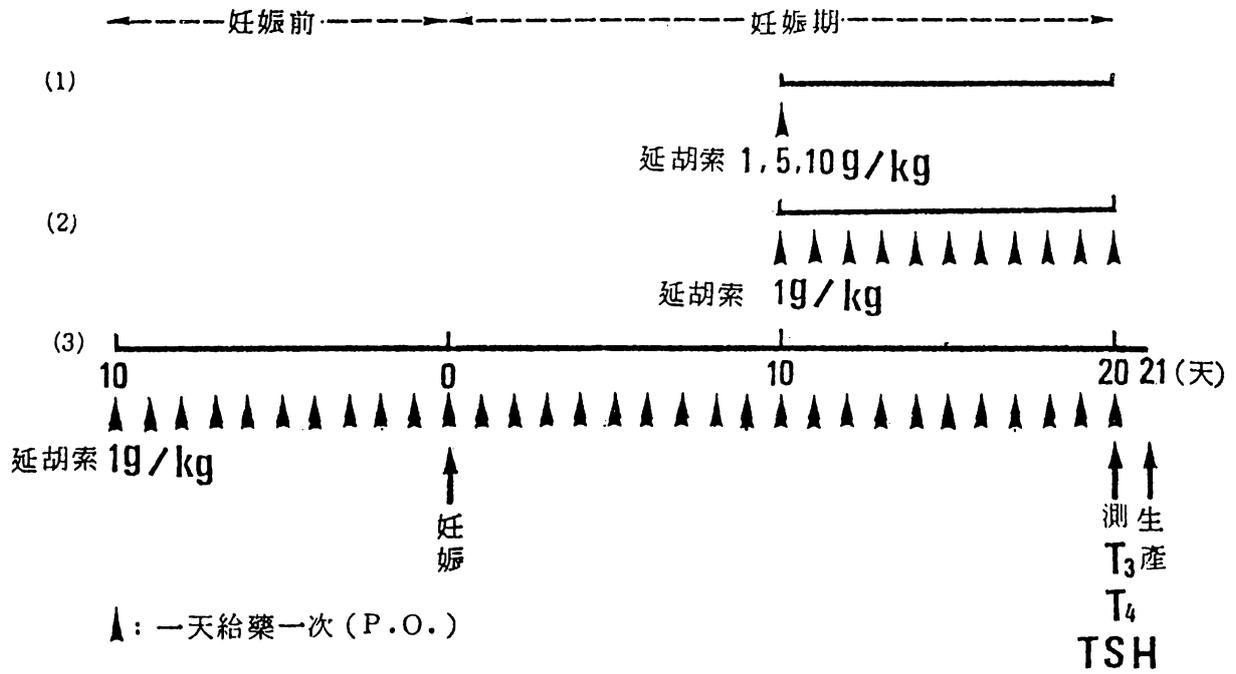
三 延胡索、ETU對於正常妊娠期大白鼠甲狀腺激素(T_3 和 T_4)及促甲狀腺激素(TSH)濃度之影響：

雌性大白鼠予以交配後，發現陰道填塞物為妊娠之第零天。延胡索給藥方法如下：

- (1)於妊娠第10天分別給予不同劑量延胡索(1, 5, 10g/kg P.O.)一次。
- (2)自妊娠第10天起，連續給藥(1g/kg P.O.)每天一次，至妊娠第20天，共計10天。
- (3)自妊娠前連續給藥10天(1g/kg P.O.)每天一次，然後予以交配，再給藥至妊娠第20天，共計30天。

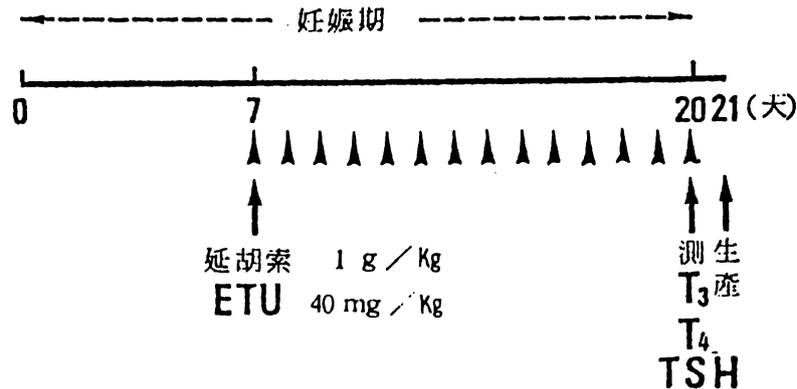
ETU給藥方法如下：

- (4)於妊娠第10天給予ETU(40mg/kg P.O.)一次。
 - (5)自妊娠第10天起，連續給藥(40mg/kg P.O.)每天一次，至妊娠第20天，共計10天。
 - (6)自妊娠第零天起，連續給藥(40mg/kg P.O.)每天一次，至妊娠第20天，共計20天。
- 全部之大白鼠於妊娠第20天(生產前一天)採血，測其血中 T_3 ， T_4 ，TSH濃度(酶免疫分析法EIA)，並摘取母體甲狀腺及胎兒以觀察其病理切片(H&E染色法)及胎兒發育情形。



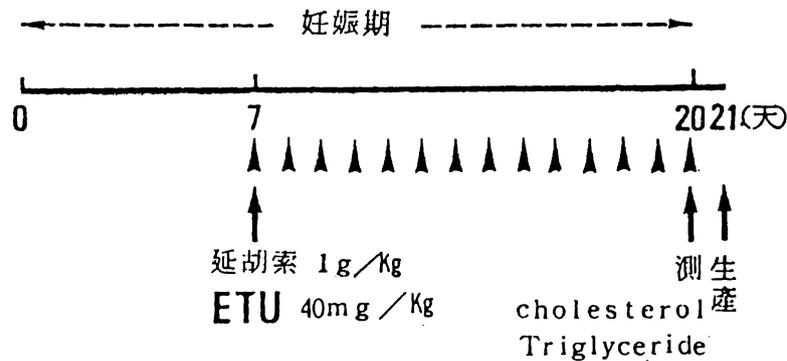
四 延胡索對於以L-thyroxine (L-T₄) 誘發妊娠甲狀腺機能亢進症大白鼠之甲狀腺素 (T₃ 和 T₄) 及促甲狀腺激素 (TSH) 濃度之影響⁽⁷⁾：

雌性大白鼠以L-thyroxine (500ug/kg) 連續皮下注射三星期誘發成甲狀腺機能亢進症，然後予以交配，發現陰道填塞物，為妊娠期之第零天，自第7天起連續口服延胡索 (1g/kg)、ETU (40mg/kg) 每天一次至妊娠期第20天，採血生化測定方法及病理切片同實驗三。



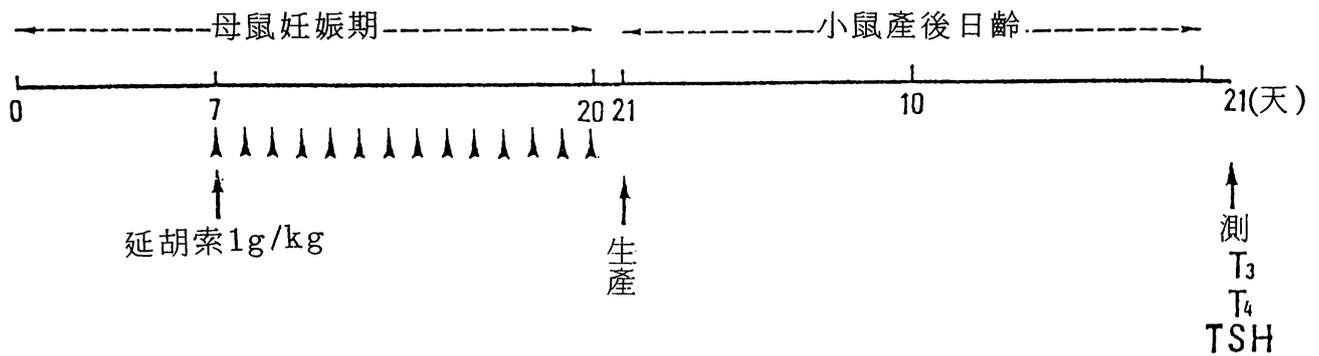
五 延胡索對於正常妊娠期大白鼠血中cholesterol、Triglyceride濃度之影響：

雌性大白鼠予以交配後，發現陰道填塞物，為妊娠期之第零天，自第7天起連續口服延胡索 (1g/kg)、ETU (40mg/kg)，每天一次，至妊娠期第20天，測其血中cholesterol，Triglyceride濃度 (酶免疫分析法EIA)。



六 延胡索對於Postnatal大白鼠甲狀腺激素 (T₃ 和 T₄) 及促甲狀腺激素 (TSH) 濃度之影響：

雌性大白鼠予以交配，發現陰道填塞物，為妊娠之第零天，自第7天起連續口服延胡索 (1g/kg P.O.) 每天一次，至妊娠期第20天止，然後停藥待生產後對21日齡之postnatal大白鼠採血生化測定方法及病理切片同實驗三。



實驗結果

一、急性中毒試驗及中毒症狀之觀察

小白鼠經口服 (P.O.) 給予延胡索酒精提取物 (yanhusuo Alc) 劑量雖高至 10g/kg，觀察 72 小時仍未見死亡，但經腹腔給藥 (I.P.) 後使小白鼠在 72 小時內一半死亡劑量 (LD_{50}) 及其 95% 可信限如表 1。

中毒症狀之觀察：實驗觀察口服給藥後之小白鼠活動性明顯減少，腹腔給藥後之小白鼠除活動性減少外，亦見步履不穩、跳躍、掙扎而死。

Table 1. LD_{50} and 95 % confidence limits of yanhusuo in mice

Drug	Route	LD_{50} (g/kg)	95 % confidence limit (g/kg)
yanhusuo	P.O.	> 10	
	I.P.	6.02	5.38 — 6.74

二、大白鼠妊娠期間 T_4 濃度之變化：

在正常雌性大白鼠妊娠期之第 0，4，8，12，16，20 天測其甲狀腺激素 (T_4) 濃度，如表 2 所示，在妊娠第 8 天呈有意義升高 ($P < 0.05$)，自第 12 天起至第 20 天更顯著升高 ($P < 0.01$)。

Table 2. 大白鼠妊娠期間 T_4 濃度之變化

組別	懷孕日數	甲狀腺激素 (T_4) 之變化 (ug/dl)					
		0 日	4 日	8 日	12 日	16 日	20 日
normal rat		3.05±0.23	3.16±0.34	3.10±0.27	2.98±0.41	3.21±0.29	3.06±0.12
pregnant rat		5.15±0.31*	8.29±0.11***	6.96±0.17*	4.71±0.43**	3.58±0.16	3.42±0.29

1. mean ± S.E. (n=4)

2. pregnant rats were compare with normal rats

3. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ analyzed by Unpaired Student's test

三延胡索、ETU對於正常妊娠期大白鼠甲狀腺激素(T_3 和 T_4)及促甲狀腺素(TSH)濃度之影響：

如表3所示，在正常母鼠妊娠期第10天，分別給予口服不同劑量之延胡索提取物(1, 5, 10g/kg)一次，對血中 T_3 (1g/kg $P < 0.05$, 5g/kg $P < 0.01$, 10g/kg $P < 0.01$)、 T_4 (1g/kg $P < 0.05$, 5g/kg $P < 0.01$, 10g/kg $P < 0.01$)、TSH(1g/kg $P < 0.05$, 5g/kg $P < 0.05$, 10g/kg $P < 0.01$)有顯著的降低作用，ETU(40mg/kg)口服一次，對血中 T_3 無統計上之意義， T_4 ($P < 0.05$)則有顯著降低作用，TSH($P < 0.05$)有顯著之升高作用。觀察甲狀腺病理切片及胎兒發育顯示，延胡索、ETU給藥一次均無不良之影響(濾泡細胞呈立方狀，膠體分佈均勻，胎兒發育正常(如圖一))。妊娠第10天起，給予口服延胡索提取物(1g/kg)每天一次，連續10天，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.001$)、TSH($P < 0.001$)亦均有顯著降低作用。ETU連續口服10天，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.001$)均有顯著降低作用，而TSH($P < 0.001$)呈現升高作用。觀察甲狀腺病理切片及胎兒發育顯示，延胡索給藥10天對甲狀腺及胎兒均無不良之影響(如圖一、二)，但ETU給藥10天，甲狀腺病理切片顯示濾泡細胞受增生破壞，膠體流失(如圖三)，對胎兒則造成腦膜膨出，露腦，脊椎二分型等畸型(如圖三)。自正常母鼠妊娠前10天起，以延胡索(1g/kg)連續口服至生產前一天，共計30天，對血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.001$)、TSH($P < 0.001$)均有更顯著之降低。正常未妊娠母鼠連續口服延胡索(1g/kg)30天，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.001$)、TSH($P < 0.001$)亦呈現顯著之降低作用。妊娠母鼠連續口服ETU(40mg/kg)20天，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.001$)均有顯著降低作用，而TSH($P < 0.001$)亦呈現顯著升高作用。正常妊娠及未妊娠母鼠連續口服延胡索30天，母體甲狀腺病理切片呈輕微之增生(Hyperplasia)，但對胎兒無不良影響(如圖一)。ETU連續給藥20天則甲狀腺病理切片顯示更嚴重之增生破壞，膠體流失，而胎兒則有腦膨出、露腦等更嚴重之畸型(如圖三)。

四延胡索對於以L-thyroxine(L- T_4)誘發妊娠甲狀腺機能亢進症大白鼠甲狀腺激素(T_3 和 T_4)及促甲狀腺素(TSH)濃度之影響：

如表4所示，妊娠甲狀腺機能亢進症之大白鼠，自妊娠期第7天至20天連續口服延胡索(1g/kg)，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.01$)、TSH($P < 0.001$)均有顯著降低作用，觀察甲狀腺病理切片顯示膠體積聚減少，機能稍恢復(如圖四)，對胎兒發育無不良影響。另以ETU連續給藥，對血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.001$)、TSH($P < 0.01$)均有顯著降低作用，但甲狀腺病理切片顯示濾泡細胞受破壞外，對胎兒則更造成腦膨出、露腦等畸型。

五延胡索對於正常妊娠期大白鼠血中cholesterol、Triglyceride濃度之影響：

如表5所示，以L- T_4 誘發之妊娠甲狀腺機能亢進症大白鼠，其血中cholesterol($P < 0.05$)、Triglyceride($P < 0.01$)均有顯著之降低。而自雌性大白鼠妊娠期第7天起至第20天連續口服延胡索或ETU，對血中cholesterol、Triglyceride之濃度，則均無統計上之意義。

六延胡索對於 postnatal 大白鼠甲狀腺激素 (T_3 和 T_4) 及促甲狀腺激素 (TSH) 濃度之影響：
如表 6 所示，自雌性大白鼠妊娠期第 7 天起至第 20 天連續口服延胡索，然後停藥，待生產後測其 21 日齡小鼠之 T_3 、 T_4 、TSH 濃度，結果顯示均無統計上之意義。

Table 3. Effect of yanhusuo, ETU on serum T_3 , T_4 and TSH concentration in pregnant rats

Treatment	Dose(/kg)	T_3 (ng/dl)	T_4 (ug/dl)	TSH(uU/ml)
normal rat		72 ±3.31	3.36±0.38	3.51±0.3
pregnant rat		93.4±4.82	4.25±0.27	3.3 ±0.25
P+ETU (1 day)	40mg	79.2±8.27	3.15±0.31*	4.48±0.3*
P+yanhusuo(1 day)	1 g	69 ±6.1*	2.7 ±0.42*	1.82±0.41*
P+Yanhusuo(1 day)	5g	60 ±4.8**	2.4 ±0.24**	1.94±0.43*
P+Yanhusuo(1 day)	10g	63 ±3.9**	1.96±0.38**	1.61±0.22**
P+ETU (10days)	40mg	60.5±4.03**	1.54±0.33***	7.61±0.59***
P+Yanhusuo (10days)	1g	62 ±2.7**	1.6 ±0.14***	0.87±0.24***
P+ETU (20days)	40mg	57.3±5.5**	0.99±0.21***	9.44±0.66***
P+Yanhusuo(30days)	1g	50 ±2.87***	1.25±0.15***	0.55±0.13***
N+Yanhusuo(30days)	1g	56 ±4.5**	1.12±0.23***	0.76±0.17***

1. mean ± S.E.(n=4)

2. P=pregnant rat N=normal rat

3. yanhusuo(1,10,30days). ETU(1,10,20 days) Treatment were compared with pregnant rats

4. *p<0.05 **p<0.01 *** p<0.001 analyzed by Unpaired

Student's test

Table4. Effect of yanhusuo on serum T_3 , T_4 and TSH concentration in L- T_4 induced Hyperthyroid pregnant rats

Treatment	T_3 (ng/dl)	T_4 (ug/dl)	TSH(uU/ml)
Pregnant rat	76 ±5.07	3.8 ±0.19	4.16 ±0.38
Hyperthyroid(HP)	259 ±32.2	16.6 ±2.0	1.76 ±0.21
HP+yanhusuo(7-20 days)	106 ±12.7**	7.02±0.69**	0.43 ±0.07***
HP+ETU(7-20 days)	73 ±7.9**	3.67±0.52***	0.58 ±0.11**

1. mean ± S.E.(n=4)

2. Yanhusuo 1g/kg(7-20 days of pregnancy) were Compared with Hyperthyroid pregnant rats

3. ***P<0.01 ****P<0.001 analyzed by Unpaired Student's test

Table 5. Effect of yanhusuo, ETU on serum cholesterol, Triglyceride Concentration in pregnant rats

Treatment	T ₄ (ug/dl)	cholesterol(mg/dl)	Triglyceride(mg/dl)
pregnant rat	3.72 ± 0.46	65.42 ± 6.4	128.03 ± 10.6
Hyperthyroid rat	19.3 ± 2.3***	47.03 ± 3.2*	68.2 ± 7.3**
yanhusuo(7-20days)	1.76 ± 0.33*	69.31 ± 8.2	134.2 ± 9.7
ETU (7-20 days)	1.04 ± 0.29**	74.62 ± 5.2	141.7 ± 4.9

1. mean ± S.E. (n=4)

2. yanhusuo 1g/kg (7-20 days), ETU 40mg/kg (7-20 days) were compared with pregnant rats

3. *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 analyzed by unpaired Student's test

Table 6. Effect of yanhusuo on serum T₃, T₄ and TSH Concentration in postnatal rats

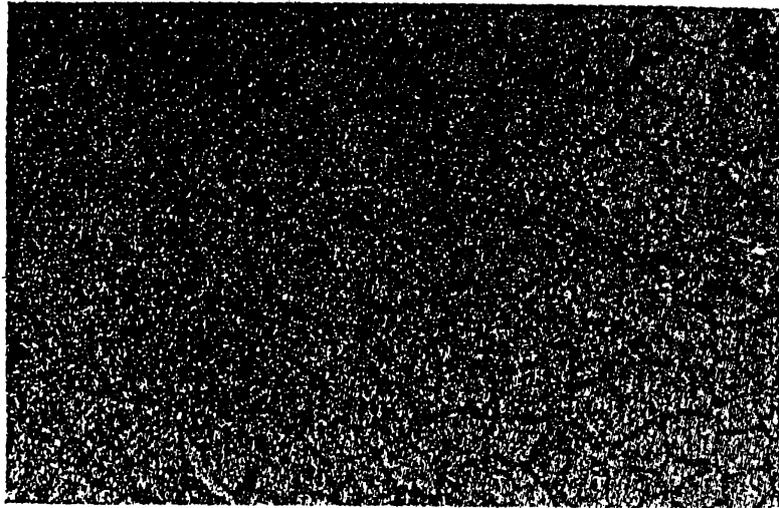
Treatment	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (ug/dl)	TSH(uU/ml)
normal postnatal rat	89 ± 3.7	4.1 ± 0.6	3.58 ± 0.4
yanhusuo postnatal rat	71 ± 5.2	3.64 ± 0.3	3.05 ± 0.7

1. mean ± S.E. (n=4)

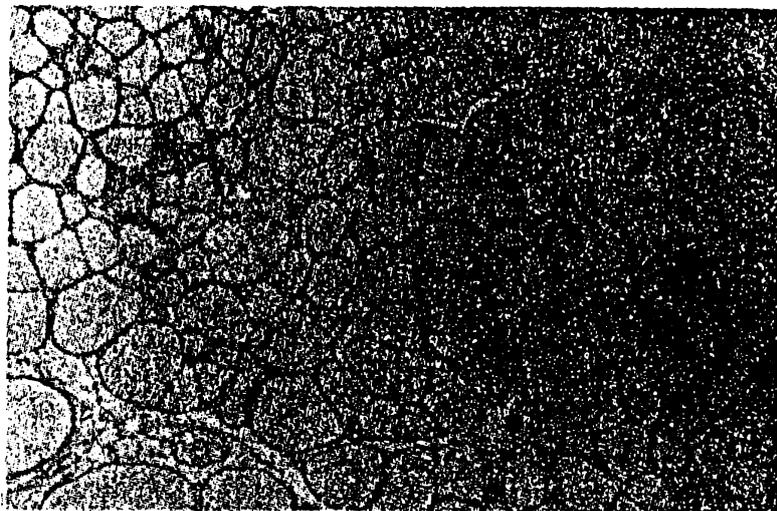
2. The pregnant rat was treated continuous from 7th to 20th days of gestation with yanhusuo (1g/kg)

3. yanhusuo postnatal rat (21 days after birth)

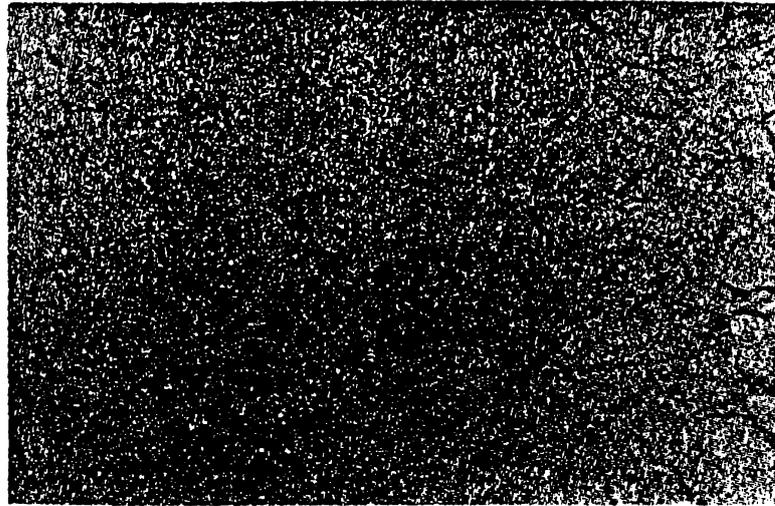
4. yanhusuo postnatal rat was Compared with normal postnatal rat (21 days after birth)



圖一(A)延胡索一天一次給藥，甲狀腺濾泡細胞呈正常之立方狀，膠質分佈均勻。H&E×100



圖一(B)延胡索連續給藥10天，甲狀腺濾泡細胞與膠體均正常



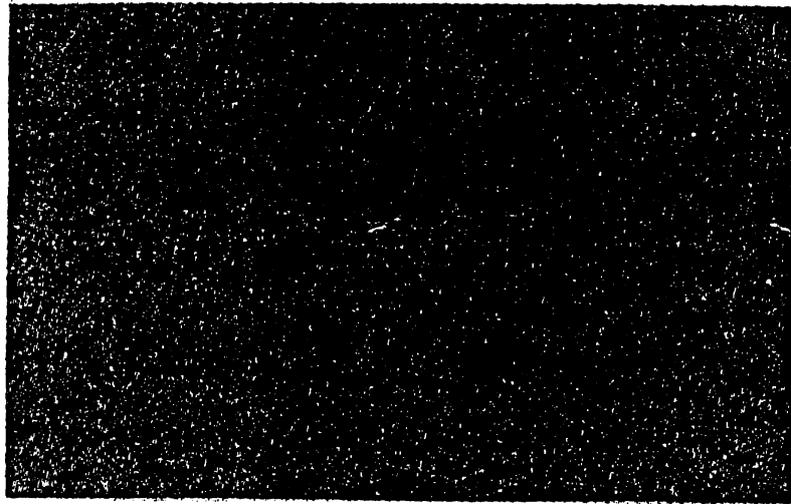
圖一(C)延胡索連續給藥30天，甲狀腺濾泡細胞有輕微增生



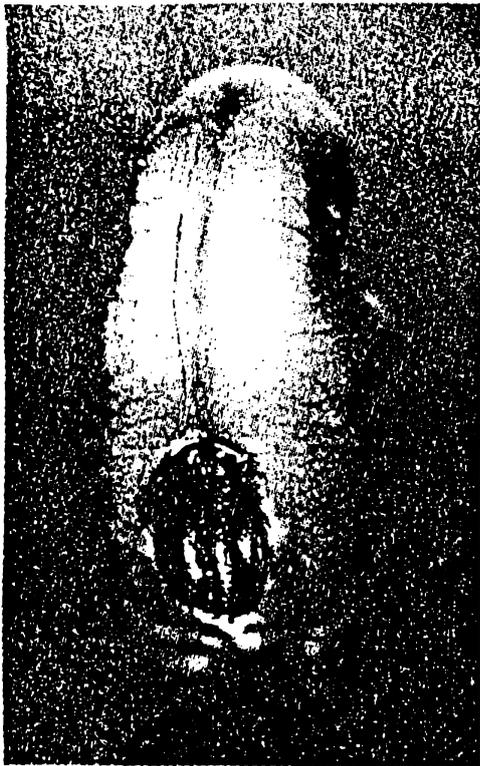
圖二(A)延胡索給藥 1，10，30天
胎兒顯示均正常



圖二(B)同左



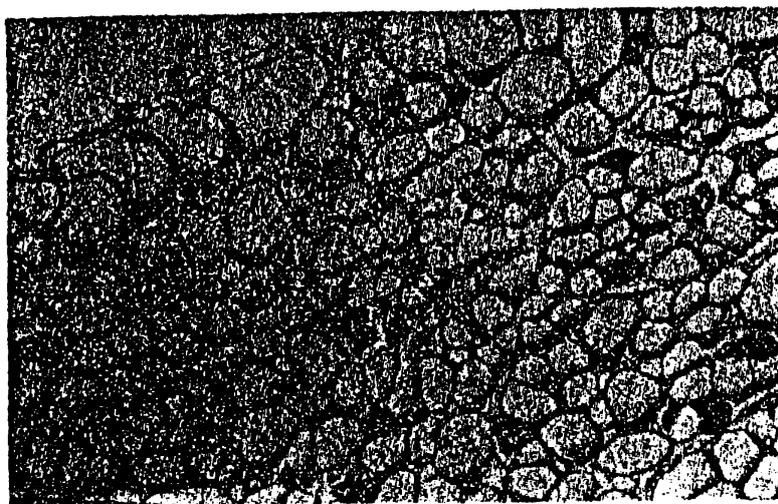
圖三(A)妊娠大白鼠連續口服ETU10，20天，母體
甲狀腺濾泡細胞遭受破壞，膠體流失H&E
×100



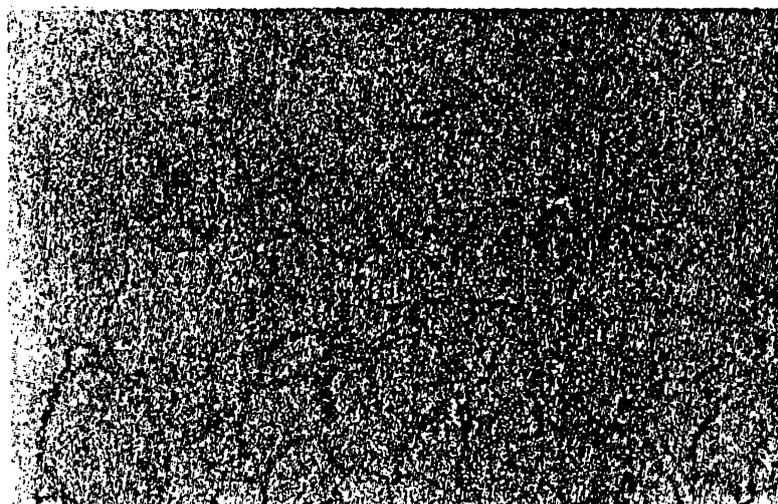
圖三(C)同上，產下脊椎二分裂之
畸型胎兒



圖三(B)同上，產下露腦之畸型胎兒



圖四(A)以L-T₄ 誘發妊娠甲狀腺機能亢進症大白鼠，
甲狀腺病理切片顯示膠體 (colloid) 積聚現象



圖四(B)同上，經連續口服延胡索後，顯示膠體積聚現象
稍有改善

討 論

甲狀腺機能亢進症又稱甲亢，為中醫學上“中消”“癭病”之範圍。其病因為欲食五味偏嗜、胃內鬱熱、痰火積聚、或精神刺激、情緒鬱結、肝脾之氣失於條暢、鬱而化火、心陰耗損、痰瘀內結及凝滯於頸部經絡而發生此病⁽⁹⁾，中醫治療以理氣藥治之⁽¹⁰⁾，而延胡索具行血中氣滯、氣中血滯，對於氣血不和、凝滯不以時至、產後血暈、暴血上衝等症，均能治之。為活血利氣要藥⁽¹¹⁾。而據周金黃教授指出，延胡索有抑制甲狀腺功能之作用⁽⁶⁾，因此本研究以正常期、妊娠期、L-T₄誘發妊娠甲狀腺機能亢進症之大白鼠，進行實驗，探討其對母體甲狀腺及胎兒之作用與療效。

據臨床醫學報告指出，妊娠期間甲狀腺機能的變化，主要係因動情激素(Estrogen)增加所致，因動情激素的作用，使甲狀腺素結合球蛋白的合成明顯增加，其結合容量也隨之上升，因此T₃、T₄等也上升⁽¹²⁾。因此本研究首先探討妊娠與T₄濃度之關係。大白鼠妊娠期間T₄濃度之變化，尙未見詳細報告由本實驗結果顯示在大白鼠妊娠第八天，T₄濃度呈有意義增高，妊娠第12天到達高峰，一直持續至妊娠第20天(生產前一天)，顯示其與妊娠期間estrogen增高而導致T₄升高之結果相符，本研究結果可做為妊娠與T₄有關實驗之參考。

在西醫學的觀點中，甲狀腺疾患與甲狀腺荷爾蒙分泌調節是否平衡有關。此乃繫乎於自身內分泌迴饋系統之控制，如甲狀腺激素分泌超過正常量時迴饋之機轉可抑制TSH之分泌；反之低於正常量，則可刺激TSH之分泌，如此甲狀腺機能遂能保持恒定。而TSH較低值之情形，常發生於腦下垂體低下症或腦下垂體前葉親甲狀腺細胞受抑制。因此須鑑別診斷其是否為甲狀腺性(原發性)、垂體性(次發性)或下視丘(三發性)之甲狀腺低能症，以作為臨床治療之依據。原發性甲狀腺低能症，起因於甲狀腺本身之功能衰竭，此時T₃、T₄下降，引起迴饋作用使TSH上升⁽¹³⁾。而本實驗所使用對照品抗甲狀腺劑ETU，根據Lu氏等認為其作用機轉在於抑制甲狀腺細胞中之過氧化酶⁽¹⁴⁾，此種酵素具有氧化碘離子之能力，一旦含量不足碘離子氧化為碘原子減少，相對與酪氨酸結合也降低，導致甲狀腺荷爾蒙合成的速率顯著減慢。因此本實驗以妊娠大白鼠連續口服ETU10或20天，其T₃、T₄有顯著下降，而TSH則因迴饋作用而代償性升高。但其會使甲狀腺濾泡細胞增生破壞，膠體流失。致於胎兒發育方面，由於ETU會通過胎盤，進入胎兒循環，影響胎兒神經系統，所以連續口服ETU後會產下死產及腦膨出、露腦、無尾、脊椎二分裂等之畸型胎⁽¹⁵⁾。

在動物胚胎學中，大白鼠妊娠期第1天至第九天為胚胎之細胞形成期(cytogenesis)，第10天至第14天為胚胎之組織形成期(histogenesis)，第14天至生產為胚胎之器官形成期(organgogenesis)所以本實驗為探討延胡索、ETU是否會影響胚胎細胞、組織、器官之發育，採取給藥方式為延胡索、ETU在大白鼠妊娠第10天單劑量給藥一次、連續給藥10天，及延胡索於妊娠前後連續給藥30天，而ETU則於妊娠期給藥20天(給藥時間過長會導致流產)。由以上結果顯示，延胡索給藥1、10、30天，對於T₃、T₄、TSH均有降低作用。據臨床報告指出TSH下降情形均見於垂體性與下視丘性低能者，導致TSH之分泌不足⁽¹⁶⁾。所以延胡

索之作用機轉顯然與ETU使 T_3 、 T_4 下降TSH迴饋上升之原發性(甲狀腺)低能症不同。而其作用機轉可能係抑制腦下垂體前葉之親甲狀腺細胞(thyrotrophs)分泌TSH,使 T_3 、 T_4 值下降⁽¹⁷⁾。至於妊娠與未妊娠雌性大白鼠連續口服延胡索均會使 T_3 、 T_4 、TSH值下降,因此臨床上使用含有延胡索之處方時,應加以注意,須於使用一段時間內作甲狀腺之功能檢查,以免促甲狀腺激素受到長期抑制使甲狀腺本身因代償性增生,而造成甲狀腺腫。所以患者長期服用,是否有此虞慮,則有待中醫師日後進一步評估。

一般而言,甲狀腺荷爾蒙分泌量如增加,血中及肝臟中脂質含量即降低;相反地,甲狀腺分泌如果不足,血流中循環的脂質(膽固醇、三酸甘油酯)即增加⁽¹⁷⁾。因此甲狀腺機能低下症時血中脂質會增加,且常導致動脈硬化⁽¹⁸⁾。本實驗以L- T_4 誘發之妊娠甲狀腺機能亢進症之大白鼠,使其 T_3 、 T_4 均急遽上升導致血中cholesterol、Triglyceride有意義的下降。口服延胡索、ETU時,使正常妊娠大白鼠之 T_3 、 T_4 下降,但血中cholesterol、Triglyceride却無影響。顯示延胡索ETU降低 T_3 、 T_4 之程度並不會使cholesterol、Triglyceride升高,使用時可能不會導致動脈硬化併發症發生。而另以妊娠甲狀腺機能亢進症之大白鼠連續口服延胡索、ETU,均使 T_3 、 T_4 、TSH下降至常態,而不致影響其迴饋機能調節。此可供臨床患者服用時之追蹤,並加以應證。

妊娠甲狀腺機能亢進之病人,在治療方面,因胎兒甲狀腺,在胚胎第三個月有攝取碘的功能,所以放射碘之治療,會損傷胎兒甲狀腺。而次甲狀腺切除術因手術、麻醉均可能對母體及胎兒造成傷害,且手術後有副甲狀腺機能低下,喉返神經麻痺等併發症。惟有以藥物做適當的治療,但抗甲狀腺藥物如:propylthiouracil(PTU),methimazole、carbimazole等均具胎盤通透性⁽¹⁹⁾,會造成新生兒先天性甲狀腺低能症⁽²⁰⁾。所以本實驗自大白鼠妊娠第7天起給予口服延胡索連續至20天,然後停藥,待生產後,測其21日齡小鼠血中 T_3 、 T_4 、TSH之濃度,結果與正常同日齡之小白鼠並無差異。由結果顯示延胡索並不會通過母體胎盤,進入胎兒循環,影響胎兒之內分泌荷爾蒙之調節,而導致胎兒先天性甲狀腺功能減退。

綜合以上實驗結果,延胡索具有抑制甲狀腺之功能,對 T_3 、 T_4 、TSH均有降低作用。但其不會透過胎盤,影響甲狀腺組織及胎兒之發育。

謝 辭

本論文在研究過程中,承蒙生理學科林主任進丁博士、病理學科兼教務長朱主任康初博士、陳教授和昌、謝教授文全、陳教授忠川多方面協助指導,謹此最深之致謝。

國立台灣大學畜牧系林教授仁壽博士、及本院醫學系生理科龔助教志力、陸明彰先生、解剖科吳助教政訓、病理科陳惠芬小姐、本所劉助教淑鈴、研究助理陳麗櫻、洪惠容、張瑛玲小姐在實驗上的協助、動物室馬潮篤先生在實驗動物之供應特申謝意。

本所邱技正年永對中藥加以鑑定及提供文獻、寶貴意見敬表謝忱。

本研究承蒙國科會補助經費,特此誌謝,(NSC76-0412-B039-08B; NSC-0420-B039-06)

參考文獻

- (1) Daughaday, W.H., Herington. A.C., and Phillips. L.S.: The regulation of growth by endocrines. *Ann. Rev. Physiol.*, 37:211, 1975.
- (2) 江萬煊、李豐：從甲狀腺腫談到人體荷爾蒙，195~198，正中書局，1984。
- (3) Montoro, M., et al. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 94:31, 1981.
- (4) Sharp, B., et al. Treatment of hyperthyroidism with sodium ipodate (Oragrafin) in addition to propylthiouracil and propranolol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:622, 1981.
- (5) Hershman, J. M. Hyperthyroidism in Pregnancy. In J. R. Givens(ed.), *Gynecologic Endocrinology*. Chicago: Year Book, pp. 251–264, 1977.
- (6) 周金黃：中藥藥理學，193~194，科學技術出版社，1986。
- (7) Peter W. and Françoise C: Transient neonatal hyperthyroidism results in hypothyroidism in the adult rat: *Endocrinology*, 2246–2250, 1985.
- (8) S.L. Graham and W.H. Hansen: Effect of short-term administration of ethylenethiourea upon thyroid function of the rat, *Toxicology*, 19–25, 1972.
- (9) 清吳謙：醫宗金鑑（下）外科，126~128，世一書局，1980。
- (10) 唐、孫思邈：備急千金要方，卷二十四，442，國立中國醫藥研究所，1974。
- (11) 中藥大辭典：延胡索，1849~1850，昭人出版社，1981。
- (12) Fritz Fuchs, Arnold Klopffer; *Endocrinology of pregnancy* 3rd. ed, 1983.
- (13) Hajime Ta Mai, Hiroyuki Suematsu: alterations in Circulating thyroid hormones and thyrotropin after complete thyroidectomy, *Endocrinology*, 54–57, 1979.
- (14) M. H. Lu and R. E. Staples: Teratogenicity of ethylenethiourea and thyroid function in the rat, *Teratology*, 171–178, 1978.
- (15) 洪啓賦：懷孕大白鼠口服單劑量 Ethylenethiourea (ETU) 誘發胎兒中樞神經系統先天性畸型，*medical Teratology*, 1987.
- (16) M. Margarida Meneses-Ferreira: Regulation of thyrotropin(TSH) bioactivity by TSH-releasing hormone and thyroid hormone, *Endocrinology*, 2125–2130, 1986.
- (17) Norman Lavin, M.D.: *Manual of Endocrinology and Metabolism*, 341–355, Little, Brown and company 1988.
- (18) Werner S.C. and Nauman, J.A.: The thyroid *Ann. Rev. physiology* 30, 213, 1968.
- (19) Wu SY, Shyh TP, Chopra IJ et al: Comparison of sodium ipodate (Oragrafin) and propylthiouracil in early treatment of hyperthyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab*; 54: 630–4, 1982.
- (20) Dussault, J. H., et. al. Clinical Features of Congenital Hypothyroidism. In J. H. Dussault and P. Walker (eds), *Congenital Hypothyroidism*. New York: Dekker, pp. 351–383, 1983.

THE EFFECTS OF YANHUSUO ON THYROID FUNCTION AND FETAL GROWTH IN PREGNANT RATS

*Ming-Tsuen Hsieh, Chin-Nien Lin, Huei-Yann Tsai, and Chi-Fu Hung**

Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences

China Medical College

** China Medical College Hospital*

This present study investigates the effects of Yanhusuo (alcohol extracted) on serum T_3 , T_4 , TSH concentration, histological change of thyroid tissue of pregnant rats and fetal growth.

Seven methods were performed 1) a single administration of Yanhusuo 1,5 or 10 g/kg was given to pregnant rats on the 10th day of gestation. 2) Yanhusuo, 1 g/kg, was administrated to pregnant rats from 10th to 20th day of gestation. 3) Yanhusuo, 1 g/kg was administrated to pregnant rats for 30 days from 10 day pregestation to 20th day of gestation. 4) Ethylen-thiourea (ETU 40 mg/kg) was administered to pregnant rats for 1, 10, and 20 days, respectively. 5) Yanhusuo or ETU was administrated to L- T_4 induced hyperthyroidism pregnant rats from 7th to 20th days of gestation. 6) changes on serum T_3 , T_4 , TSH concentration in 21 days postnatal of pregnant rats that had been treated with Yanhusuo, ETU once daily from 7 to 20 days of gestation. 7) Effect of Yanhusuo, ETU on serum cholesterol, Triglyceride concentration in pregnant rats.

All pregnant rats were performed cesarean section on the 20th day of gestation to remove of fetuses for external morphological examination, blood specimens was taken for serum thyroxine level and thyroid gland also removed for histological examination. according to the view of animal embryology, we knew that first day to 9th day of gestation is the period of cytogenesis, 10th to 14th day of gestation is the period of histogenesis, and after 15th day of gestation to full term is the period of organogenesis. The first group investigated whether the Yanhusuo destroy the fetal tissue or not? The second group investigated whether the Yanhusuo destroy the fetal tissue and organ or not? The third group investigated whether the Yanhusuo can destroy the fetal cell, tissue, organ and affect T_3 , T_4 , TSH level or not?

The findings are as follows:

1. Acute toxicity: The LD50 of yanhusuo was 6.02 g/kg (5.38–6.74 g/kg) with I.P. and 10 g/kg with oral intake, respectively.
2. In the female, T_4 concentration was significantly increased during the pregnant period.

The results of the experiment indicated that T_4 concentration is higher on the 8th day and reacted to the highest on the 12th–20th day of gestation.

3. Yanhusuo was administrated to pregnant rats by 1, 10, 30 day, they all significantly decreased in T_3 , T_4 , TSH Level, but not significantly effect on thyroid tissue and fetal growth.
4. Long duration treatment 1, 10 and 20 days by ETU in pregnant rats Could significantly decreased the serum T_3 , T_4 Level, but TSH was increased, under the histological examination of the treatment thyroid reveals a very characteristic microscopic picture of diffuse hyperplasia, ordinarily, the colloid is completely lost from within the follicle and various types of congenital malformations of the central nervous system are found including dyscraphism associated with exancephaly, meningoencephalocele.
5. The hyperthyroidism pregnant rats induced by L- T_4 and administrated with Yanhusuo can significantly decrease the T_3 , T_4 , TSH Level, but had not significantly effect on thyroid tissue and fetal growth.
6. Pregnant rats had been treated with Yanhusuo by single intragastric administration from day 7 to day 20 of gestation serum T_3 , T_4 , TSH concentration in rats on 21 days after birth had not significantly change. So we could propose that Yanhusuo could not pass through placenta effect thyroid gland in rat fetals.
7. Pregnant rats had been treated with Yanhusuo by single intragastric administration from day 7 to day 20 of gestation, serum cholesterol, triglyceride were not significantly change but the hyperthyroidism rats induced by L- T_4 were significantly decreased.