

延胡索對大鼠甲狀腺機能之影響

謝明村 吳龍源

中國醫藥學院 中國藥學研究所藥理學組

一、緒 言

甲狀腺(Thyroid Gland)係體內維持平衡代謝之主要內分泌腺體，如發生異常，其分泌物之增減，會引起一系列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，飲食不均衡環境之污染，濫用醫藥，以及感染性疾病等因素，都是造成甲狀腺機能異常之原因⁽²⁾。

甲狀腺機能亢進，乃血中 T_3 、 T_4 過高，其發病率女性大於男性⁽³⁾。尤在懷孕期間甲狀腺機能過高發病率約有0.2%⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。甲狀腺激素中毒症會導致嬰兒體重下降及增加新生兒死亡率⁽⁶⁾⁽⁷⁾。現代醫學對甲狀腺機能過高症之治療包括：使用甲狀腺抑制劑，開刀及放射線同位素照射等方法。但以使用抗甲狀腺藥物治療較為普遍。常用的抗甲狀腺藥物有硫胺類(thiourea)：如丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)，其作用機轉係抑制碘化物之過氧化酶(peroxidase)的作用⁽⁸⁾；另一類藥物為過氯酸(ClO_4^-)，碘等其作用機轉係干擾碘離子之捕捉(trapping)或抑制碘離子與甲狀腺球蛋白結合。以上兩大類藥物之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，且因會造成骨髓抑制，白血球減少症⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾，皮膚病變⁽⁹⁾⁽¹¹⁾，肝臟損害，腸胃反應，更能通過胎盤，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等不良副作用，因此甲狀腺機能過高症之治療，為醫學上應加以重視研究問題之一。本研究主要目的在於尋找有效及副作用少之抗甲狀腺藥物，以提昇中醫藥之發展及新藥之開發。

延胡索始著錄於開寶本草，主治散氣，止痛，為我國中醫藥臨床常用之鎮靜、止痛劑⁽¹⁹⁾。根據本所林俊男等研究指出，延胡索酒精提取物具有降低雌性大白鼠誘發甲狀腺機能過高症血中 T_3 、 T_4 、TSH濃度⁽¹²⁾。本研究先將延胡索之提取物運用分配分離法，得到延胡索甲醇層、正一丁醇層、水層、氯仿層等四層以各層對甲狀腺機能、甲狀腺重量及作用機轉加以探討，以血清中TSH, T_3 , T_4 , free T_3 , free T_4 為作用之指標，並以propylthiouracil (PTU)作為正對照(positive control)，以saline為負對照(negative control)。

二、實驗材料

(一) 延胡索之藥材來源

本實驗所使用之藥材經鑒定藥材來源(origin)：延胡索：*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang (罂粟科Papaveraceae)。

(二) 藥材抽取分離物之製備

本實驗藥材之抽取製備，係由靜宜女子大學理學院院長賴貞秀博士及應用化學研究所黃克峯所長負責抽取分離，(抽取流程表如圖1)，且再運用分配分離法，分別得到延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氯仿層，供作本實驗材料。

(三) 生化測定

甲狀腺素 T_4 ， T_3 ，TSH，free T_3 (FT_3)，free T_4 (FT_4)及Progesterone等，運用放射免疫法分析(Radioimmunoassay, RIA)，每個檢體以測定二次(duplicates)為準。

(四) 實驗動物

- (1) ICR系小鼠體重約18—25公克。
- (2) Sprague-Dawley系大鼠體重約240±10公克。

三、實驗方法

(一) 急性毒性試驗

本實驗使用體重約18—25公克雄性ICR系小鼠，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，並觀察其中毒症狀。

(二) 延胡索甲醇層，正丁醇層，水層及氯仿層對於大鼠甲狀腺、腦下垂體及腎上腺重量之影響

雌性Sprague-Dawley系大鼠給予延胡索甲醇層50mg/kg，正丁醇層50mg/kg，水層50mg/kg及氯仿層50mg/kg每日一次，連續口服14天，於第15天以pentobarbital 50mg/kg腹腔注射(S.C)麻醉，切開腹腔，取下腎上腺，甲狀腺及斷頭取下腦下垂體，分別乘其重量。

正對照組則投於PTU 5mg/kg(p.o)，處理方法如前述。

(三) 延胡索甲醇抽取物(甲醇層)，正丁醇層、水層及氯仿層對於正常及以 $L-T_4$ 誘發雌性大鼠甲狀腺機能之影響

1. 正常組：

雌性Sprague-Dawley系大鼠連續給予延胡索甲醇層50mg/kg、正丁醇層50mg/kg，水層50mg/kg及氯仿層50mg/kg以口服給藥(P.O)連續14天，每天給藥一次，於第15天以pentobarbital 50mg/kg腹腔注射(I.P)麻醉，切開腹腔，抽取腹腔動脈血液，血液抽取後靜置於室溫二小時，再以2500rpm離心10分鐘分離血清，以放射免疫分析法測定(RIA methods)血清中TSH, T_3 , T_4 , free T_3 , free T_4 之濃度。

2. L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進組 (甲亢組)：

雌性Sprague-Dawley系大鼠體重約250±10公克，以L- T_4 300 μ g/kg 皮下注射(S.C)每日一次，連續12天，以誘發大鼠甲狀腺機能亢進症，再以延胡索甲醇層 50mg/kg，正丁醇層50mg/kg，水層50mg/kg及氯仿層50mg/kg，連續給予口服14天，於第15天以pentobarbital 50mg/kg腹腔注射(S.C)麻醉，切開腹腔，抽取腹腔動脈血液，抽出後靜置於室溫二小時，再以2500rpm離心10分鐘分離血清，以放射免疫分析法測定(RIA methods) 血清中 TSH, T_3 , T_4 , free T_3 及 free T_4 之濃度。正對照組則投於PTU 5mg/kg (p.o)，處理方法如前述。

(四) 延胡索氯仿層對於正常妊娠及以 L- T_4 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症妊娠期間甲狀腺機能之變化

1. 正常妊娠組：

以Sprague-Dawley系雌性大鼠，體重260±15公克，給予交配後，發現陰道填塞物(vaginal plague)為懷孕第0天，再給予分二組，每組6隻，一組給予口服延胡索氯仿層50mg/kg於妊娠第0天，4天，8天，16天及20天分別以pentobarbital 50mg/kg IP 麻醉，抽取腹腔動脈血液測定血清中TSH, T_3 , T_4 , free T_3 及free T_4 之濃度變化。對照組給予Saline，處理方法如前述。

2. L- T_4 誘導甲狀腺機能亢進症妊娠組

以Sprague-Dawley系雌性大鼠體重280±15公克，以 L- T_4 300 μ g/kg皮下注射，每日一次連續誘導12天，再給予交配，以發現陰道填塞物(Vaginal plague)為妊娠第0天，再給予分為二組，一組給予口服延胡索氯仿層50mg/kg每日一次，連續口服至妊娠期第20天，並於妊娠第0天，4天，8天，12天，16天及第20天分別抽取腹腔動脈血液，測其血清中TSH, T_3 , T_4 , free T_3 及free T_4 之濃度變化(以 RIA method 測定)。

對照組給予saline，處理方法如前述。

(五) 延胡索氯仿層對於正常及以 L- T_4 誘導甲狀腺機能亢進症大鼠以 TRH Stimulating test之血中TSH濃度變化

1. 正常組

雌性Sprague-Dawley系大鼠體重 280 ± 15 公克，分二組，每組 6隻，一組給予延胡索氯仿層 50mg/kg ，每日口服餵食一次，連續20天，於第21天以TRH $300 \mu\text{g/kg}$ I.P注射，並分別於注射後 $0'$ ， $15'$ ， $30'$ ， $60'$ ， $90'$ ， $120'$ 抽取鼠蹊動脈血液測定血中TSH濃度（以RIA methods測定）。

對照組給予saline，處理方法如前述。

2. L-T₄ 誘導甲狀腺機能亢進組

雌性Sprague-Dawley系大鼠體重 280 ± 15 公克，以 L-T₄ $300 \mu\text{g/kg}$ 皮下注射，連續十二天誘導甲狀腺機能亢進症，然後分為二組，每組 6隻，一組給予延胡索氯仿層 50mg/kg ，每日一次連續口服20天，於第21天以TRH $300 \mu\text{g/kg}$ I.P注射，並於注射後 $0'$ ， $15'$ ， $30'$ ， $60'$ ， $90'$ ， $120'$ 分別抽取鼠蹊動脈血液測其血中TSH之濃度（以RIA method測定）。對照組給予Saline，處理方法如前述。

（本實驗需於早上8點至11點完成）。

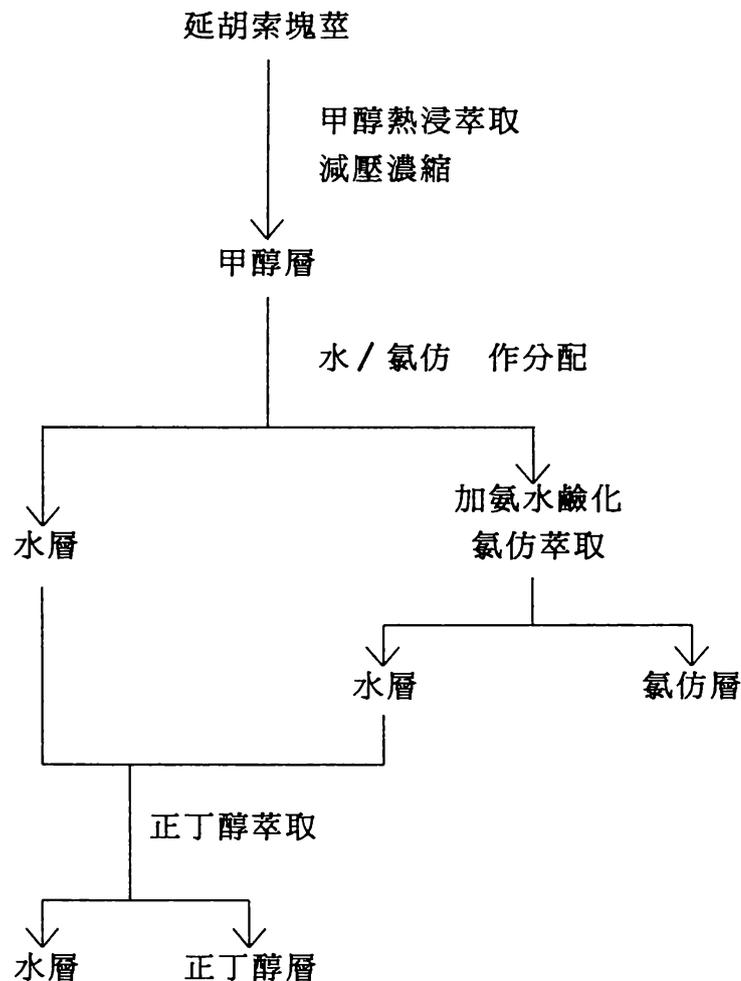


圖 1 延胡索塊莖萃取之流程圖

四、實驗結果

(一) 急性中毒試驗及中毒症狀之觀察

小鼠經口服(P.O) 給予延胡索甲醇層，正丁醇層、水層及氯仿層，觀察72小時內一半死亡劑量(LD₅₀)及其95%可信限如表(一)。

中毒症狀之觀察：實驗觀察口服給藥之小鼠活動性明顯減少，亦見步履不穩，跳躍，呼吸急促，掙扎而死亡。

Table 1. LD50 and 95% confidence limits of C.Y. in mice

Drug	Route	LD ₅₀ (g/kg)	(95% confidence limits)
C.Y.			
MeOH ext.	P.O.	5.145	(4.486-5.900g/kg)
Chloroform	P.O.	1.42	(1.203-1.676g/kg)
BuOH ext.	P.O.	3.45	(2.331-5.106g/kg)
H ₂ O ext.	P.O.	7.70	(6.205-9.556g/kg)

(二) 延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氯仿層對於大鼠甲狀腺、腦下垂體腎上腺重量之影響

如表2所示，延胡索甲醇層(50mg/kg)，正丁醇層(50mg/kg)、水層(50mg/kg)及氯仿層50mg/kg給予正常大鼠連續口服14天後，結果發現其對於正常大鼠甲狀腺，腦下垂體及腎上腺之重量與對照組並無明顯統計學上意義，而PTU組則明顯增加甲狀腺重量(P<0.001)。

(三) 延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氯仿層對於正常及 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症之甲狀腺機能變化

1.如表3所示，延胡索甲醇層50mg/kg，正丁醇層(50mg/kg)，水層(50mg/kg)及氯仿層(50mg/kg)分別給予口服餵食14天後，結果發現延胡索甲醇層對於正常大鼠血清中FT₄有顯著降低(P<0.05)；水層亦能降低正常大鼠血中FT₄ (P<0.05)濃度；而氯仿層對於正常大鼠血中FT₃ (P<0.05)，FT₄ (P<0.05)皆有顯著降低作用，而正丁醇層則無影響。

2.如表4所示，延胡索對於以L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症血中甲狀腺功能之影響如下：

(1)延胡索甲醇層(50mg/kg)對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中T₃ (P<0.05)、T₄ (P<0.05)、FT₃ (P<0.01)、FT₄ (P<0.01)均呈顯著下降，而對TSH則無明顯影響。

(2)延胡索正丁醇層(50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中T₃ (P<0.05)、T₄ (

$P < 0.05$)、 FT_3 ($P < 0.01$)、 FT_4 ($P < 0.05$) 均呈顯著降低，而對於血中TSH則無明顯影響。

(3)延胡索水層(50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 ($P < 0.01$)、 T_4 ($P < 0.05$)、 FT_3 ($P < 0.01$)、 FT_4 ($P < 0.05$) 均呈顯著降低，而對TSH則無明顯差異。

(4)延胡索氫仿層(50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.01$)、 FT_3 ($P < 0.001$)、 FT_4 ($P < 0.01$) 均呈顯著降低現象，而TSH則無統計學上差異。

以上四者當中以延胡索氫仿層降低甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 最為顯著。

PTU 5mg/kg對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.001$)、 FT_3 ($P < 0.001$)、 FT_4 ($P < 0.001$) 均呈明顯下降，而對於TSH則呈顯著上昇現象($P < 0.01$)，PTU之作用機轉顯然與延胡索不同。

(四) 延胡索氫仿層對於正常妊娠以 L- T_4 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症妊娠期甲狀腺機能之變化

- 1.如圖 I -A所示，延胡索氫仿層對於正常妊娠期大鼠血中TSH濃度與對照組比較結果並無明顯差異。
- 2.如圖 I -B所示，延胡索氫仿層對於以 L- T_4 300 μ g/kg誘發甲狀腺機能亢進症大鼠血中TSH亦無明顯差異。
- 3.如圖 II -A所示，正常大鼠於妊娠第8天血中 T_3 開始顯著下降，給延胡索氫仿層(50mg/kg)後，血中 T_3 濃度與對照組比較結果並無顯著差異。
- 4.如圖 II -B所示，雌性大鼠以L- T_4 (300 μ g/kg)誘發大鼠甲狀腺機能亢進症，給予交配後，於妊娠第4天起血中 T_3 濃度開始上昇，於妊娠第8天血中 T_3 濃度達最高峰，經給予延胡索氫仿層(50mg/kg)之後，結果發現於妊娠期第8天開始明顯下降($P < 0.01$)，於第12天($P < 0.001$)，第16天($P < 0.001$)，第20天($P < 0.001$)逐漸明顯下降至正常範圍之下。
- 5.如圖 III -A所示，正常妊娠大鼠給予延胡索氫仿層(50mg/kg)後，血中 T_4 濃度與對照組比較無明顯統計學上差異。
- 6.如圖 III -B所示，以 L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進症大鼠於妊娠期間，給予延胡索氫仿層(50mg/kg)後，結果發現於第8天血中 T_4 ($P < 0.05$)開始明顯降低，於第12天 T_4 ($P < 0.01$)，第16天 T_4 ($P < 0.001$)，第20天 T_4 ($P < 0.001$)均呈明顯下降現象。
- 7.如圖 IV -A所示，正常大鼠於妊娠第8天血中 FT_3 達最高濃度，而於第12天開始下降，於第20天下降至約為妊娠前之一半濃度，於妊娠期間給予延胡索氫仿層(50mg/kg)後，結果發現大鼠血中 FT_3 濃度與對照組無明顯統計學上差異。
- 8.如圖 IV -B所示，以 L- T_4 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症妊娠期血中 FT_3 濃度於妊娠第

8天達最高達；於妊娠期間給予甲狀腺機能亢進症大鼠口服延胡索氫仿層 (50mg/kg) 後，結果發現，血中FT₃ 濃度於妊娠第8天明顯下降 (P<0.05)，於第12天FT₃ (P<0.01)，第16天FT₃ (P<0.001)，第20天FT₃ (P<0.001) 均呈顯著地降低現象。

9. 如圖 V - A 所示，正常妊娠大鼠血中FT₄ 於妊娠第8天達最高峰，於妊娠第10天以後逐漸下降，與某些學者觀察結果一致，於正常妊娠期間給予口服延胡索氫仿層 (50mg/kg) 後，結果發現血中FT₄ 濃度與對照組比較結果並無明顯統計學上差異。

10. 如圖 V - B 所示，以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症妊娠期血中 FT₄ 濃度於妊娠第8天達最高峰；與某些學者觀察結果相當一致，甲狀腺機能亢進症大鼠妊娠期給予口服延胡索氫仿層 (50mg/kg) 後，結果發現血中FT₄ 濃度於妊娠第8天開始呈顯著降低 (P<0.01)，於第12天FT₄ (P<0.01)，第16天FT₄ (P<0.001) 及第20天FT₄ (P<0.001) 濃度均呈相當顯著降低。

(五) 延胡索氫仿層對於正常以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症，以 TRH stimulating test 之血中 TSH 濃度變化

1. 如圖 VI - A 所示，正常大鼠給予 I.P 注射 TRH 300 μg/kg 後，結果發現於注射後 15 分至 30 分血中 TSH 濃度達最高峰，然後逐漸下降，以 TRH 300 μg/kg I.P 注射後，發現血中 TSH 濃度與對照組比較結果並無顯著差異。

2. 如圖 VI - B 所示，大鼠以 L-T₄ 300 μg/kg 誘發甲狀腺機能亢進症後，再給予口服延胡索氫仿層連續 20 天，給予 TRH 300 μg/kg I.P 注射後，結果發現血中 TSH 濃度於 15 分至 60 分後與對照組相比較呈明顯下降現象 (P<0.05)。

Tab. 2 EFFECT OF YAN HUSUO METHANOL CRUDE EXTRACT, N-BUTANOL LAYER, H₂O LAYER AND CHLOROFORM LAYER ON THE THYROID GLAND, PITUITARY AND CORTEX WEIGHT IN RATS

Treatment	B.W(g)	Thyroid gland (mg/100g B.W.)	Pituitary (mg/100g B.W.)	Cortex (mg/100g B.W.)
Control	246±14	8.9±1.0	18.9±3.0	24.2±4.4
甲醇層	272±9	8.4±1.5	16.8±1.0	27.9±2.7
50mg/kg				
正一丁醇層	261±15	8.4±1.0	17.4±2.8	26.2±4.9
50mg/kg				
水層	257±15	7.6±0.4	17.9±2.7	24.1±3.6
50mg/kg				
氫仿層	264±6	8.4±1.3	17.5±2.8	26.7±4.8
50mg/kg				
PTU 5mg/kg	261±10	26.8±2.5***	20.8±2.5	27.1±3.8

Means ± SE (n=6)

B.W.: Body weight

PTU: Propylthiouracil

Significantly different from control (***:P<0.001)

Tab. 3 EFFECTS OF YANHUSUO METHANOL CRUDE EXTRACT, N-BUTANOL LAYER, H₂O LAYER AND CHLOROFORM LAYER ON THYROID FUNCTION IN RATS

Treatment	TSH(μu/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (ng/dl)	FT ₄ (μg/dl)
Normal	2.63 ± 0.38	39.77 ± 6.01	2.21 ± 0.21	1.15 ± 0.09	1.94 ± 0.29
甲醇層 50mg/kg	2.60 ± 0.46	38.2 ± 3.16	1.88 ± 0.37	0.85 ± 0.25	1.36* ± 0.21
正-丁醇層 50mg/kg	2.63 ± 0.34	43.35 ± 3.76	2.34 ± 0.4	0.98 ± 0.33	1.72 ± 0.27
水層 50mg/kg	2.81 ± 0.41	43.27 ± 8.25	2.1 ± 0.24	1.02 ± 0.24	1.34* ± 0.32
氯仿層 50mg/kg	2.19 ± 0.34	38.18 ± 4.63	1.98 ± 0.28	0.80* ± 0.17	1.29* ± 0.29

Means ± SE (n=6)

FT₃ : Free T₃ , FT₄ : Free T₄

Significantly different from Normal (*:P<0.05)

Tab. 4 EFFECTS OF YANHUSUO METHANOL CRUDE EXTRACTS, N-BUTANOL LAYER, H₂O LAYER AND CHLOROFORM LAYER ON HYPERTHYROIDISM IN RATS

Treatment	TSH(μu/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (ng/dl)	FT ₄ (μg/dl)
Hyperthyroidism ¹	1.01 ± 0.10	63.94 ± 14.28	4.68 ± 0.78	4.15 ± 0.10	6.42 ± 1.42
HP+ 甲醇層 50mg/kg	1.03 ± 0.07	39.92* ± 4.74	2.85* ± 0.35	2.48** ± 0.38	2.88** ± 0.48
HP+ 正丁醇層 50mg/kg	1.12 ± 0.10	34.02* ± 9.64	2.87* ± 0.68	2.47** ± 0.26	3.68* ± 0.90
HP+ 水層 50mg/kg	1.2 ± 0.19	28.78** ± 4.96	2.97* ± 0.78	2.44** ± 0.36	3.87* ± 0.89
HP+ 氯仿層 50mg/kg	1.08 ± 0.28	26.91*** ± 1.43	2.57** ± 0.49	1.80*** ± 0.37	2.58** ± 0.46
HP+ PTU 50mg/kg	3.98** ± 0.40	17.92*** ± 1.43	1.11*** ± 0.02	0.44*** ± 0.02	0.47*** ± 0.04

Means ± SE (n=6)

1. Hyperthyroidism (H.P.): induced by L-T₄ 300 μg/kg S.C. for 12 days

Significantly different from Hyperthyroidism.

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

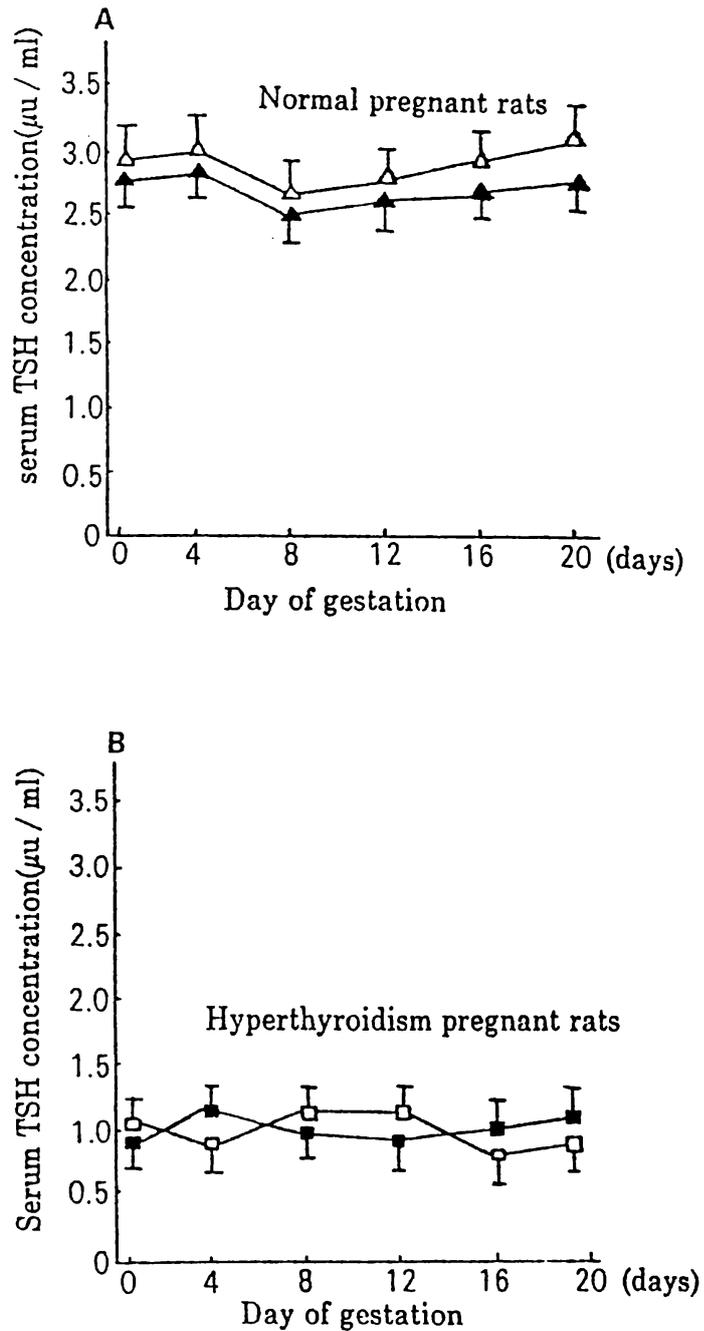


Fig I The time course of the effect of yanshusuo chloroform layer on the serum TSH concentration in pregnant rats

- (A) Means \pm SE(n=6)
- \triangle - \triangle Normal pregnant rats
- \blacktriangle - \blacktriangle Normal pregnant rats + yanshusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.

- (B) Means \pm SE(n=6)
- \square - \square Hyperthyroidism pregnant rats
- \blacksquare - \blacksquare Hyperthyroidism pregnant rats + yanshusuo chloroform layer 50mg / kg

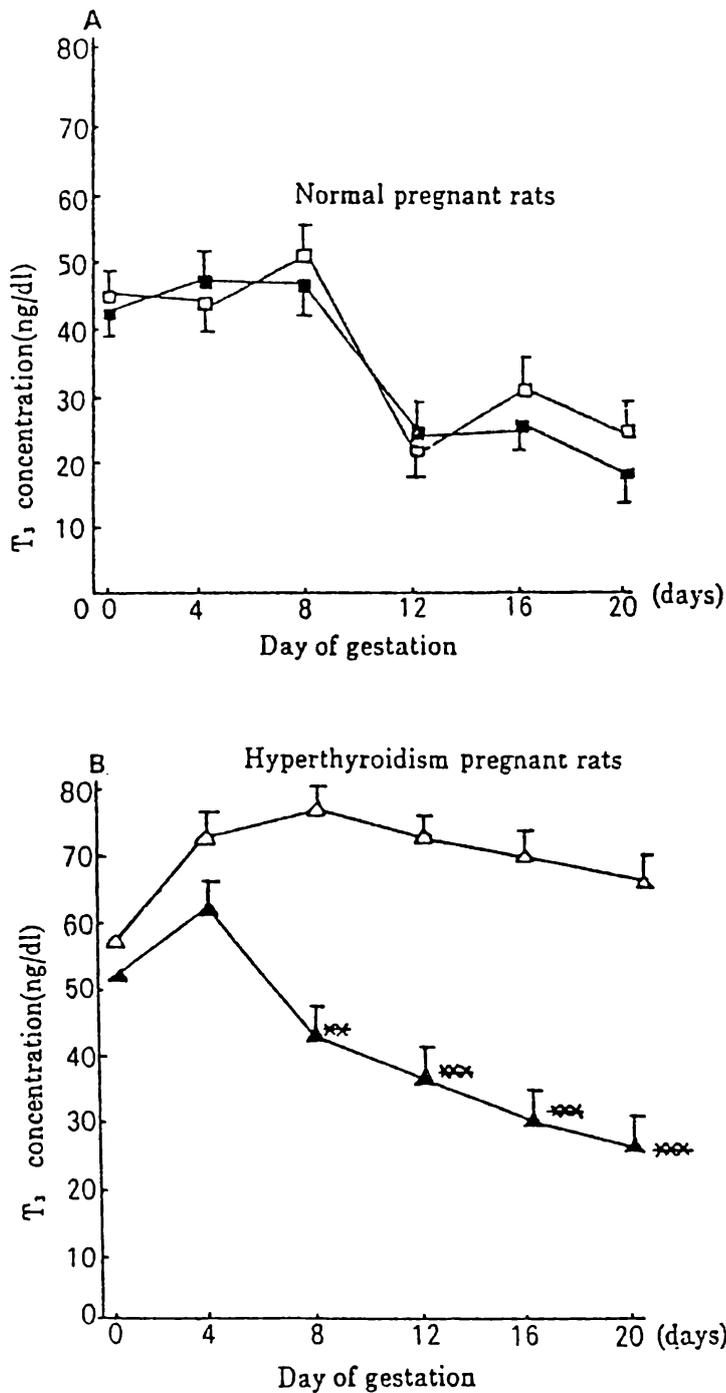


Fig II The time course of effect of yanhusuo chloroform layer on the serum T_3 concentration in pregnant rats

- (A) Means \pm SE (n=6)
- Normal pregnant rats
 - Normal pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg/kg P.O.
Significantly different from normal pregnant rats.
- (B) Means \pm SE (n=6)
- △-△ Hyperthyroidism pregnant rats induced by T_4 300 μ g / kg S.C for 12 days.
 - ▲-▲ Hyperthyroidism pregnant rats + chloroform layer 50mg / kg P.O.
Significantly different from hyperthyroidism Pregnant rats.
(** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

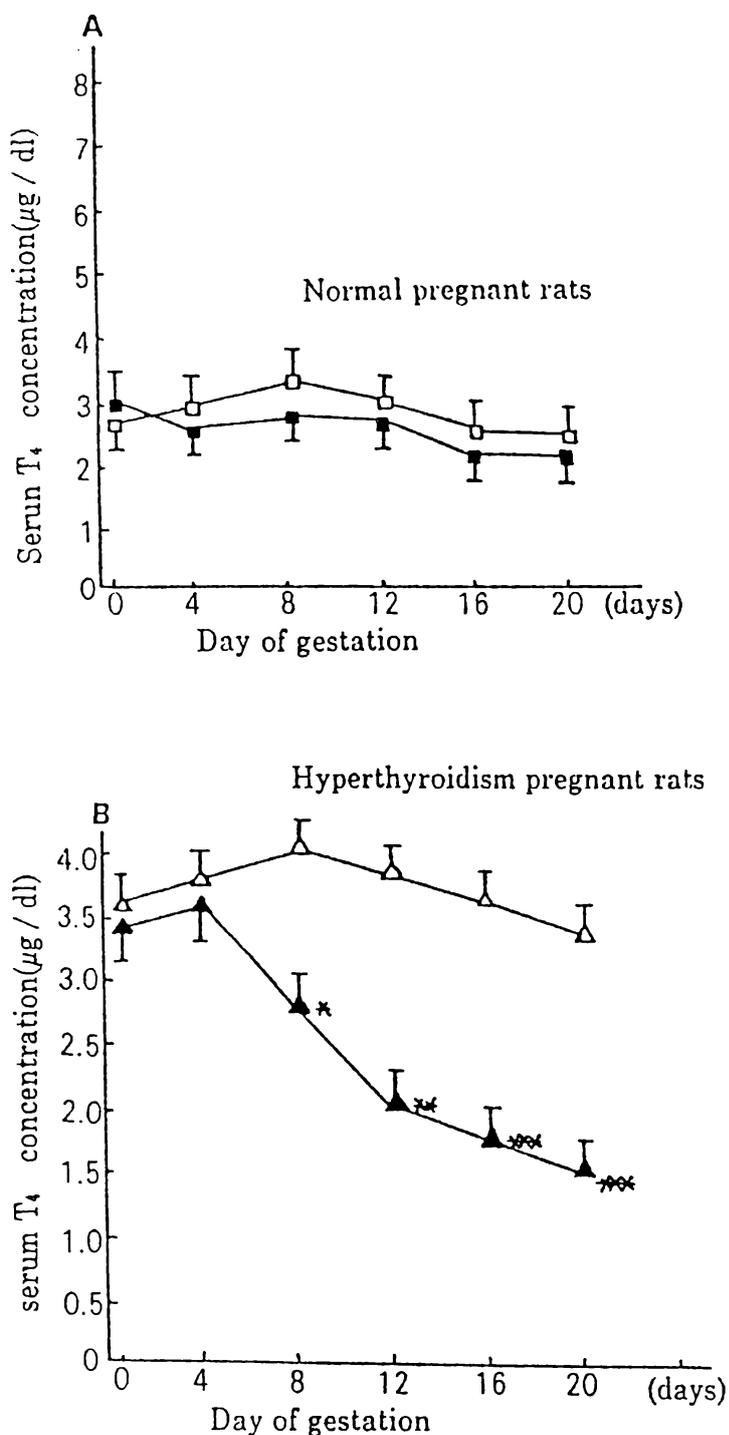


Fig III The time course of effect of yanhusuo chloroform layer on the serum T₄ concentration in pregnant rats

(A) Means ± SE (n=6)

□-□ Normal pregnant rats

■-■ Normal Pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.

(B) Means ± SE (n=6)

△-△ Hyperthyroidism pregnant rats induced by L-T₄ 300μg / kg S.C for 12 days.

▲-▲ Hyperthyroidism pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.

Significantly different from hyperthyroidism pregnant rats. (* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

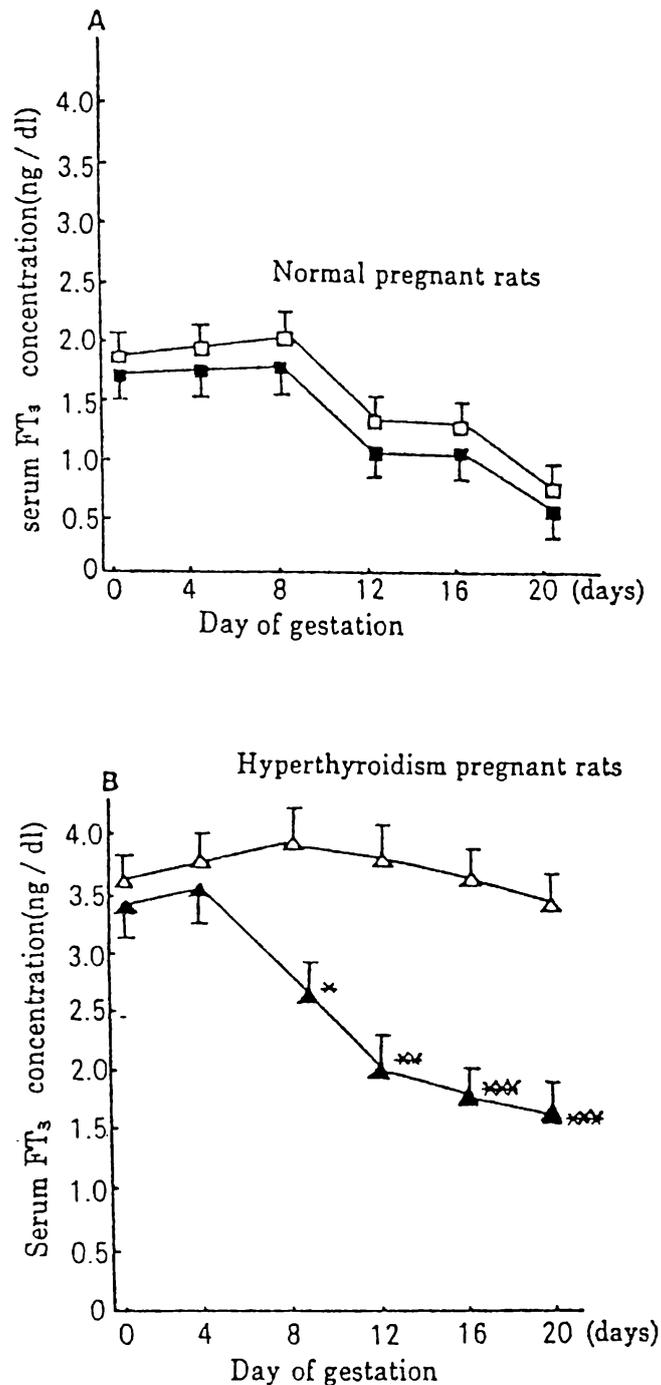


Fig IV The time course of effect of yanhusuo chloroform layer on the serum FT₃ concentration in pregnant rats

- (A) Means \pm SE (n=6)
 □-□ Normal pregnant rats
 ■-■ Normal pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.
- (B) Means \pm SE (n=6)
 △-△ Hyperthyroidism pregnant rats induced by L-T₄ 300 μ g / kg S.C. for 12 days.
 ▲-▲ Hyperthyroidism pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.
 Significantly different from hyperthyroidism pregnant rats. (* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

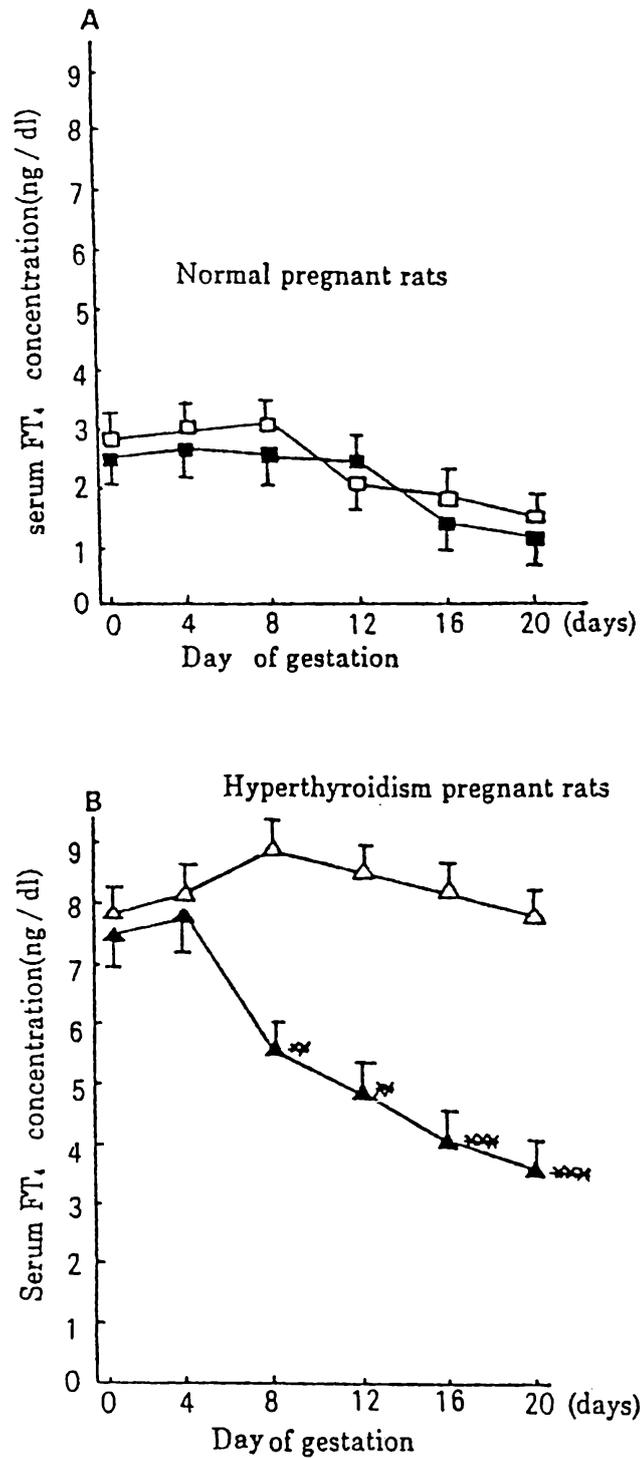


Fig 5 The time course of effect of yanhusuo chloroform layer on the serum FT₄ concentration in pregnant rats

- (A) Means \pm SE (n=6)
 - Normal pregnant rats
 - Normal pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.
 - (B) Means \pm SE (n=6)
 - △-△ Hyperthyroidism pregnant rats induced by L-T₄ 300 μ g / kg S.C for 12 days.
 - ▲-▲ Hyperthyroidism pregnant rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O.
- Significantly different from hyperthyroidism pregnant rats (** : P<0.01, *** : P<0.001,)

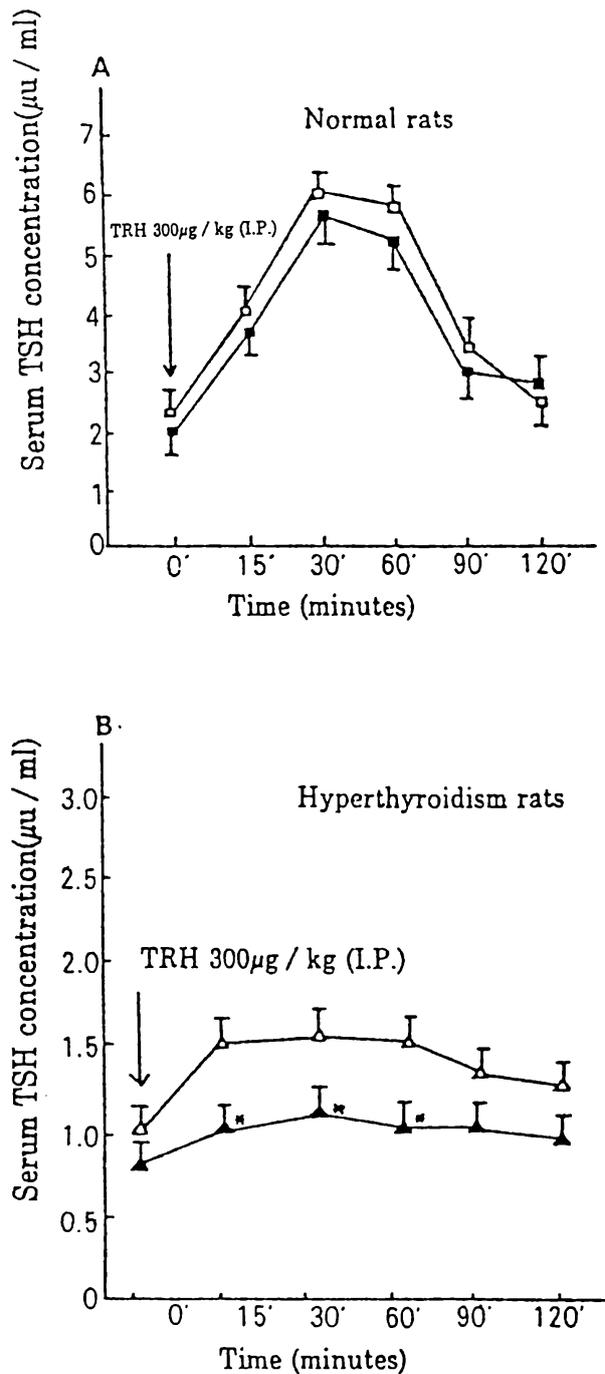


Fig VI Effects of yanhusuo chloroform layer on serum TSH with TRH stimulating test in rats

(A) Means \pm SE (n=5)

TRH=Thyrotropine release hormone

□-□ Normal rats

■-■ Normal rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg for 20days.

(B) Means \pm SE (n=5)

△-△ Hyperthyroidism rats induced by L-T₄ 300µg / kg S.C for 12 days.

▲-▲ Hyperthyroidism rats + yanhusuo chloroform layer 50mg / kg P.O for 20 days.

Significantly different from hyperthyroidism rats (* : P<0.05)

五、討 論

甲狀腺機能亢進症在中醫學上屬「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，中醫在治療上以活血利氣藥治之⁽¹³⁾；根據本草綱目記載：延胡索具有行血中氣滯、氣中血滯，對於氣血不和，凝滯不以時至、產後血運、暴血上衝等症候，均能治之，為活血利氣第一要藥。而據周金黃教授指出，延胡索有抑制甲狀腺功能之作用⁽¹⁴⁾ 至於何種影響尙未見報告。

在西醫學觀點上，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，迴饋之機轉可抑制腦下垂體前葉(anterior pituitary)分泌TSH(thyroid stimulating hormone)；反之，若甲狀腺素分泌低於正常量，則可刺激TSH之分泌，如此甲狀腺機能遂能保持恆定。而TSH較低值之情形，常發生於腦下垂體機能低下症或腦下垂體前葉親甲狀腺細胞(thyrotrophe cell)受抑制。因此須鑑別診斷其是否為甲狀腺低能症，以作為臨床治療之依據。原發性甲狀腺低能症(primary hypothyroidism)，起因於甲狀腺細胞本身之功能衰竭，無法正常地分泌甲狀腺素，此時血中 T_3 、 T_4 下降，引起迴饋作用使腦下垂體前葉親甲狀腺細胞(thyrotrophe cell)分泌TSH上昇。

本研究首先探討延胡索提取物甲醇層、正一丁醇層、水層及氯仿層等對於大鼠甲狀腺，腦下垂體及腎上腺重量之影響，由實驗結果發現延胡索各層提取物對於大鼠甲狀腺、腦下垂體及腎上腺之重量並無影響，給予PTU則發現會造成大鼠甲狀腺重量明顯增加，顯示延胡索提取物不影響甲狀腺濾泡增生，而PTU會使甲狀腺濾泡增生破壞，膠體流失⁽¹²⁾。本實驗以 $L-T_4$ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症，使血中 T_3 、 T_4 、Free T_3 、Free T_4 濃度上昇，而產生迴饋性抑制腦下垂體TSH之分泌，而造成血中TSH濃度下降，本實驗所使用對照品抗甲狀腺劑 PTU, Nagasaka⁽¹⁵⁾，Tayrig⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾等學者研究，認為其作用機轉在於抑制甲狀腺細胞中過氧化酶(peroxidase)，抑制碘離子之碘化作用(iodination)，且在週邊系統尙可抑制 T_4 轉化成 T_3 （尤其在肝、腎含較多去碘酶deiodinase），而由於過氧化酶具有氧化碘離子之能力，一但此酶含量不足，則碘離子氧化為碘原子減少，相對的與酪氨酸(tyrosine)結合也降低，導致甲狀腺荷爾蒙合成的速率顯著減慢。實驗中以 $L-T_4$ 連續皮下注射誘發大鼠甲狀腺機能過高症，給予延胡索各層提取物、PTU各連續14天，由結果發現，延胡索各層提取物均能降低血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 濃度，且以延胡索氯仿層作用較強，而給予PTU後，除了降低血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 外，尙能使血中TSH濃度因迴饋作用而代償性升高。根據臨床報告指出，TSH下降情形均見於垂體性與下視丘低能者，而導致TSH之分泌不足，所以延胡索各層對於甲狀腺作用機轉顯然與PTU使 T_3 、 T_4 下降，TSH迴饋上昇之原發性甲狀腺低能不同，為了更進一步探討延胡索之作用機轉，本實驗以

作用較強之延胡索鹼仿層，給予正常及以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺亢進症連續口服20天，再以 TRH 300 μ g/kg (I.P)刺激試驗後，測其血中TSH含量，結果發現正常大鼠於TSH注射後15分~30分血中TSH含量達最高濃度，於60分以後逐漸恢復達正常範圍，本實驗結果發現TSH濃度經TRH試驗後曲線與其他學者一致，經給予延胡索鹼仿層連續20天後，結果發現其對於正常大鼠血中TSH含量與對照組比較無明顯差異；同時也探討以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症對於TRH刺激後，發現血中TSH濃度曲線呈現平坦現象，可能因腦下垂體長期受到甲狀腺素壓抑的結果，而無法於短時間內恢復，給予口服延胡索鹼仿層連續20天，結果發現經TRH刺激後，血中TSH濃度與對照組比較，在15分至60分後血中TSH濃度有明顯差異 ($P < 0.05$)，而於90分以後則無統計學上差異，由結果顯示，延胡索鹼仿層對於抗甲狀腺作用機轉可能與其能抑制腦下垂體分泌TSH有關。

據臨床醫學報告指出⁽⁶⁾，妊娠期間甲狀腺機能之變化，主要係因動情素(Estrogen)增加所致，動情素之作用，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。根據Hitoshi⁽¹⁸⁾等人之研究發現，大鼠於妊娠第10天後血中T₃、T₄濃度有逐漸下降現象，其下降之主要原因乃因妊娠期血漿中蛋白質結合能力降低有關。本研究結果發現大鼠於妊娠第8天血中T₃、T₄達高峰，第10天以後逐漸下降，結果與前者觀察一致，本實驗結果發現，正常大鼠於妊娠期間給予口服延胡索鹼仿層連續到妊娠第20天，血中TSH, T₃, T₄, FT₃, FT₄與延胡索鹼仿層後，血中T₃ ($P < 0.01$), T₄ ($P < 0.05$)及FT₃ ($P < 0.05$), FT₄ ($P < 0.01$)於妊娠第八天則明顯降低；而對於TSH濃度則無明顯影響，但甲狀腺機能亢進症大鼠血中TSH濃度於妊娠第16天後有逐漸上昇現象，可能與血中T₃, T₄, FT₃及FT₄降低有關係，是否延胡索鹼仿層給藥後有促使甲狀腺賀爾蒙排泄增加仍有待繼續探討。

參考文獻

1. Daughaday, W.H, Herington, A.C., and Phillips, L.S.: The regulation of growth by endocrine. *Ann. Rev. physiol.* 37:211, 1975.
2. 江萬烜、李豐：從甲狀腺腫談到人體荷爾蒙，195-198，1984，正中書局。
3. Burrow. G.N.: The management of thyrotoxicosis in pregnancy *N. Engl J. Med.* 562-565, 1985.
4. Lavin, N.: *Manual of endocrinology and metabolism*, 341-355, Little Brown and Company 1988.
5. Jubiz William: *Endocrinology* 69-139, 1987.

6. Burrow, G.N.: Hyperthyroidism during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 150-153, 1978.
7. Fisher, D.A., and Klein, A.H.: Thyroid development and disease of thyroid function in the newborn. *N. Engl. J. Med.* 702-712, 1981.
8. Davidson, B., Soodak, by methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo finding's. *Endocrinology.* 103: 871, 1978.
9. Amrheim, J. A., Kenny, F. M. and Ross, D.: Granulocytopenia, lupus-like syndrome and other complications of propylthiouracil therapy. *J. pediat.* 76: 54-63, 1970.
10. Martelo O. J., Katims R. B. and Yunis A.A.: Bone marrow aplasia following propylthiouracil therapy. *Arch Intern Med.* Vol.120: 587-590, 1967.
11. Vam oizke, C. P., Heydendael, R. J.: Methimazole, carbimazole and congenital skin defect. *Annals of Internal Medicine.* 106:60-61, 1987.
12. 謝明村、林俊男、蔡輝彥等：延胡索對妊娠大白鼠甲狀腺及胎兒之影響。中國醫藥學院年報。
13. 清·吳謙：醫宗金鑑（下）外科。126-128，1980，世一書局。
14. 周金黃：中藥藥理下帖子，193-194，1986，科學技術出版社。
15. Nagasake, A. and Hiroyoshi, H.: Effect of antithyroid agents 6-propyl-2-thiouracil and 1-methyl-2-mercaptoimidazole on human thyroid iodide peroxidase. *J. Clin Endocrinol Metab.* 43: 152-158, 1976.
16. Taurog, A.: The mechanism of action of the thiourylene antithyroid drugs. *Endocrinology* 98: 1031-1046, 1976.
17. Nakashima, T., Taurog, A. and Riesco, G.: Mechanism of action of thioureylene entithyroid drugs: Factors affecting intrathyroidal metabolism of propylthiouracil and methimazole in rats. *Endocrinology*, 103:2187-2197, 1978.
18. Hitoshi, F., Ohshana, K., Mori, M.: Sequential changes in the pituitary-thyroid axis during pregnancy and lactation in the rat. *Endocrinology* 107: 1711-1716, 1980.

Effect of *Corydalis Yanhusuo* on Thyroid Function in Rats

Hsieh Ming-Tsuen, Wu Long-Yean

*Institute of Chinese Pharmaceutical sciences
China Medical College*

ABSTRACT

Corydalis Yanhusuo (C.Y.) is a commonly used analgesic in Chinese medicine. In this study, we used methanol total extract of the tuber of C.Y. and the n-butanol, water, and chloroform fractions obtained after solvent partition were investigated for their effects on normal and L-T₄ induced thyroid function in rats. Antithyroid propylthiouracil (PTU) was used as a positive control. The results of pharmacologic experiments revealed as follows:

Total methanol extract, n-butanol, water and chloroform fractions of C.Y. had no effects on the weights of thyroid, pituitary and adrenal glands of rats; but PTU greatly increased the weight of thyroid gland.

Among the various fractions, chloroform fraction showed the strongest effect on the normal thyroid of the rat. It also showed significant decreasing effect on the T₃, T₄, FT₃, and FT₄ levels in L-T₄ induced hyperthyroid rats. None of the four fractions showed any effect on TSH. Administration of PTU decreased T₃, T₄, FT₃ and FT₄ levels in hyperthyroid rats. TSH was increased through feedback mechanism. The mechanism of C.Y. on hyperthyroidism may be due to the inhibition of TSH secretion from pituitary gland, while PTU has been known to inhibit the synthesis of thyroid hormone.