

編號：CCMP90-CT- 41

天麻對記憶力改善之研究— 臨床及正子射出斷層攝影研究

邱銘章

國立台灣大學醫學院附設醫院神經部

摘 要

本計劃之目的在於透過阿茲海默失智症病人之臨床試用以研究天麻對於記憶力改善之功效。並進一步透過正子射出斷層攝影以量測大腦新陳代謝率在使用藥物前後的變化。試驗結果與採隨機、雙盲、安慰劑藥物對照之控制組進行比較研究 (Randomized, double blind, placebo controlled study)。藥物的效果以評估天麻抑制記憶和其他心智功能衰退之程度為標準。

本研究計劃為一多年計劃，九十年年度因只有約三個月的執行期間。主要工作在於完成藥物人體試驗的準備工作。目前已完成的部分包括研究助理—臨床心理師的聘請與訓練；與其他合作單位包括核子醫學部，核能研究所，完成分工的協調與討論；天麻藥物的製程；品管及採購手續；人體藥物實驗之責任險的購買；正子射出斷層攝影所需之氟-18 去氧葡萄糖則在輻射安全委員會通過申請後，開始採購手續；神經心理測驗項目 WMS-R (WMS-III) 採購及 ADAS-Cog 之取得；所有準備工作接近完成，一切接待臺大醫院人體試驗委員會通過計劃及受試者同意書，便可進入收案及用藥前的檢查。

關鍵詞：天麻、阿茲海默失智症、正子射出斷層攝影

CCMP90-CT- 41

The Efficacy & Safety of Tian-ma on Dementia of Alzheimer's type – A Clinic and PET study

Chiu Ming-Jang

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital

ABSTRACT

The purpose of this project is to investigate the effect and toxicity of Tian-Ma on dementia of Alzheimer's type. Randomized, double blind, active-control study methodology will be used. Since dementia of Alzheimer's type is a degenerative disease that bounds to worsen with the time. The efficacy will be evaluated based on the degree of lessened deterioration as compared to the control group.

Since there were only about three months for this year project, most of the work done in this period was to prepare a good foundation for the coming year project. The preparation of this clinical drug trial includes the recruitment and training of a research assistant / clinical psychologist. Also the discussion of cooperation among our interdisciplinary team members such as members from department of nuclear medicine and the institute of nuclear energy.

We also have completed the investigation of a secure source of target drug Tian-Ma from a GMP pharmaceutical company. The purchase of the ^{18}F FDG for the PET scan will be completed on the approval of the committee for the security of the radioactive substance. We have procured the neuropsychological tests such as

WMSR (WMS-III) and the ADAS-cog scales with an adequate licensing and authorizing.

All preparation work is going to be completed by end of this year. Investigations on patient groups will be begun as soon as the proposal and the informed consent from are approved by the ethic committee of the National Taiwan University Hospital.

Keywords: Tian-Ma, PET, Dementia of Alzheimer's type

壹、前言

阿茲海默失智症的智能治療藥物一直到近 10 年來，才有較快速的進展，以目前的治療主流藥物乙醯膽素酶抑制劑而言，自從美國食品藥物管理局及台灣衛生署通過臨床使用至今也不過 6 到 7 年時間。一般而言這些藥物大概只對三分之一左右的輕至中度的阿茲海默失智症有著「溫和且確定」的智能改善效果。至於是否能夠延緩病程，則並未得到確定性的結論。因此努力尋求開發新的改善智能的藥物，仍然如火如荼地在各大藥廠、實驗室、醫學中心進行著。

本計畫所要研究之天麻其基原為蘭科植物（*Gastrodin elata* Blume）的根莖，天麻為多年生寄生草本植物，生於林下陰濕腐殖質較厚的地方，分布在中國大陸四川、貴州、雲南等地，其採挖以冬春兩季行之。冬採者名“冬麻”，其品質較優良。藥理上天麻具抗痙攣之作用，據〈綱目〉歸經於“肝經”。傳統醫學上，主治息風、定驚；眩暈眼黑、頭風頭痛、肢體麻木、半身不遂、語言蹇澀、小兒驚癇動風。基本上與中樞神經之種種病變或症狀改善有深切的關係。

近年來國內的研究有中國醫藥學院謝明村教授的團隊，將天麻及其活性成分 *Gastrodin* 及 *p*-hydroxylbenzyl alcohol (HBA) 應用於大白鼠的學習與記憶的相關實驗¹⁻⁴，發現 *Gastrodin* 及 HBA 以急性或亞急性（一週）投予可以對抗莨菪鹼對於大白鼠“被動逃避學習”的失憶效果¹，而其中之機轉可能也透過多巴胺與血清激素系統的抑制作用來達到改善學習的功效²⁻⁴，以學習機轉而言，*Gastrodin* 與 HBA 對於被動逃避學習的促進作用，主要在於記憶之固著及回想，而非在記憶習得的過程³。

是故本計畫將針對天麻此一傳統醫學上已使用長久、安全性早已為人肯定且近年動物實驗上證明有相當優良的改善記憶效果的方劑進行臨床研究，探討在輕、中度阿茲海默失智症上智能、行為、生活品質之改善效果，並同時以先進之正子射出斷層攝影探測失智症病人腦代謝之狀況，分析其在使用天麻之前與使用天麻 6 個月後，其腦代謝的增減程度與分布狀況。

貳、材料與方法

本年度計劃的重要重要工作即準備臨床試驗的材料以及支援環境。包括：

- 一、向台大醫院倫理委員會人體實驗案的申請。
- 二、臨床試驗案責任險之投保與購買。
- 三、天麻藥材之取得與品管。
- 四、正子放射線同位素的購買。

參、結果

由於須遵守政府採購法的規定，及有限的執行時間，目前進度如下：

臨床試驗案審查已完成初審（見附件一），在複審結束後，即提送倫理委員會。

臨床實驗案的責任險，已向第一產物報險公司購買 40 + 8 人（含中途可能退出之受試者數目，因實驗期間頗長，有半年之久，故中斷率估 20%）。責任險金額為每人最高兩佰萬，整個計劃之最高額為壹仟萬元（見附件二）。

本研究之藥物為天麻，而其活性指標成分為天麻素（Gastrodin）及天麻甘元（Gastrodigenin），而且實驗設計採外型包裝都一樣的雙盲實驗法。是故整藥品的採購重點在於，指標成分的品管如何能達到每 400mg 的天麻濃縮膠囊中，具有天麻甘元當量 1.5mg（其中，天麻甘元 = 甘麻甘元自由型 + 天麻素重 \times 124/286；124：天麻分子量，286：天麻素分子量）⁵。如此在劑量調整過程中，方可能達到一天 15mg 之最高日劑量（5[#] Bid）（見附件三-1）。另為確保品質每一批需附 HPLC - 指紋圖譜及含農藥殘量、微生物、重金屬限量之檢驗報告（見附件三-2）。

至於在正子斷層攝影的檢查部分，與核醫部顏若芳醫師及核能研究所丁幹副所長、同位素組李德偉副組長的合作討論繼續進行（見附件四-1），除洽購 F¹⁸FDG 與運送外，核能研究所已進行下一階段之研究，包括指標成分之放射線同位素標示（見附件四-2）。

肆、結論

總之本年度計劃之重點工作在於預備臨床計劃之實施，在時間相當緊迫與預算法的限制之下，進行的大抵相當辛苦，所幸不負眾望已達成絕大部分預定目標，為臨床試驗計劃立下好的開始。

伍、參考文獻

1. Wu CR, Hsieh MT, Huang SC, Peng WH, Chang YS, Chen CF (1996). Effects of *Gastrodia elata* and its active constituents on scopolamine-induced amnesia in rats. *Planta Medica*, 62, 317-321.
2. Wu CR, Hsieh MT, Liao J (1996). p-Hydroxybenzyl alcohol attenuates learning deficits in the inhibitory avoidance task: involvement of serotonergic and dopaminergic systems. *Chinese Journal of Physiology*, 39, 265-273.
3. Hsieh MT, Wu CR, Chen CF (1997). Gastrodin and p-hydroxybenzyl alcohol facilitate memory consolidation and retrieval, but not acquisition, on the passive avoidance task in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 56, 45-54.
4. Hsieh MT, Wu CR, Hsieh CC (1998). Ameliorating effect of p-Hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats: interactions with compounds acting at 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 60, 337-343.
5. 陸發奎主編 (1997)。常用中草藥有效成分含量測定，p103-110。人民 生出版社。