

編號：CCMP95-TP-043

懷孕婦女使用中草藥安胎劑在母體、胎盤及臍帶血分布情形之研究

陳燕惠
國立台灣大學

摘要

研究目的：

由於民間常用十三味方劑作為產前調養、補血、安胎之用，但其組成成份的效用機制以及這些成分在母體分佈情況、造成的影響、與懷孕週期的相關性，目前相關的資訊及研究都非常少。本研究先以問卷資料瞭解台灣懷孕婦女使用中草藥的情況，並探討懷孕期間服用十三味方劑及其他中草藥如珍珠粉等之婦女，其母血中的代謝物濃度、抗氧化指標及細胞激素表現等免疫指標之變化。

研究方法：

- 一、設計”孕婦中草藥服用評估問卷”，共收集 339 例。問卷內容包含懷孕週數及是否有服用中草藥。
- 二、以懷孕期間有使用十三味方劑或珍珠粉之婦女作為研究對象，收集其血液檢體。因為十三味方劑或珍珠粉含多種成份再加上其代謝物，因此以 LC/MS/MS 測定總代謝物，並以 Marker View 軟體來進行分析多種成份的濃度變化，比較有服安胎藥飲或珍珠粉者與非服用安胎藥飲或珍珠粉者之趨勢分析。
- 三、檢測檢體抗氧化指標：測定懷孕婦女服安胎藥飲者、服珍珠粉者與未服用中草藥者，這三羣孕婦母血中抗氧化指標紅血球 SOD (superoxide dismutase)。
- 四、同時我們測定孕婦服用中草藥後，細胞激素 IL6 及 INF 的表現是否會受到影響。

結果與討論：

一、完成問卷調查：

共收集 339 例問卷。有服用各類中草藥者有 48 例，佔 14%。其中服安胎飲者有 13 例，佔有服用各類中草藥者 27%；服珍珠粉者 21 例(44%)；服

黃蓮者 5 例(10%)；服人參者 3 例(6%)；其他不詳者 3 例(6%)；有兩例為服用兩種中草藥。有服安胎飲者其服用的懷孕週數及帖劑數皆不一，分佈在第 4 週至第 36 週之間。這與古書中記載：一般產婦懷孕第七個月開始服一劑，八個月服兩劑（即兩週服一劑），九個月服三劑（即十天服一劑），第十個月亦服三劑，臨產前加服一劑的服用懷孕週數不符。

二、檢測母血中代謝物圖譜：

以 LC/MS/MS 檢測母血檢體的總體代謝物圖譜(metabolic profile)。有服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者之趨勢分析比較，進行系統性分析。結果發現有服安胎藥飲者與未服用中草藥者在特定的代謝物分析比較下，有統計學上的差異(probability=96.858)。

三、測定懷孕婦女有服中草藥者與未服用中草藥者，母血中抗氧化指標：紅血球 SOD (superoxide dismutase)。結果顯示有服中草藥者其母血中抗氧化指標紅血球 SOD 較同懷孕週數未服安胎藥飲者低，這現象與孕婦是否服如新寶納多等藥劑無明顯相關。

四、測定母血檢體中之 pro-inflammatory cytokines (IL-6 及 TNF)發現，無論是服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者比較，免疫指標變化不明顯。

關鍵詞：安胎飲、珍珠粉、懷孕婦女

Number: CCMP95-TP-043

Study of Distribution of Chinese Herbs for Prevention of Preterm Labor in Maternal Blood, Placenta and Umbilical Cord Blood

Chen Yen-Hui

National Taiwan University

ABSTRACT

Aim:

“Thirteen flavors” is a commonly used Chinese herbal prescription for nourishment, homeostate and prevention of preterm labor in pregnant women. However, the efficacy and body distribution of “Thirteen flavors in maternal is unclear due to its constituents are complicated. Correlation between effect of the prescription and pregnancy terms is still unknown. A survey was performed to unveil Chinese herbs usage during pregnancy in Taiwan. Maternal blood concentration of total metabolites was determined in pregnant women receiving Chinese herbal prescription “Thirteen flavors” and pearl powder. Changes in anti-oxidation and cytokines responsible for immunity were determined as well.

Method:

1. A questionnaire of “Evaluation of Chinese herbal medicines usage in pregnant women” was designed to collect 339 cases. Questions include pregnancy terms and use of herbs.
2. Pregnant women receiving “Thirteen flavors” or pearl powder were enrolled in the trial. Blood samples were collected for determination of total metabolites using LC/MS/MS. Tendency of difference in metabolites levels between herbs treated and untreated group was analyzed by software Marker View.
3. Activity of erythrocyte SOD (superoxide dismutase) regarded as anti-oxidation index was determined in group of “Thirteen flavors”- or pearl powder- receiving pregnant women.
4. The effect of “Thirteen flavors” or pearl powder on IL6 and INF was investigated in the pregnancy group.

Results & Discussion:

1. A survey of “Evaluation of Chinese herbal medicines usage in pregnant women”.
There are 339 pregnant women were surveyed. Among them, 48 cases (14%) received herbal medicine supplements. Thirteen cases received “Thirteen flavors”, 27% of all herb users. Twenty-one cases received pearl powder, 44% of all herb users. Five cases received yellow lotus. Three cases received Zenseng. Women received “Thirteen flavors” in various period of pregnancy and in different doses. The herbal medication behavior is conflict to the medication schedule in old books.
2. Measurement of metabolic profile in maternal blood specimen.
LC/MS/MS was used for determination of total metabolites in pregnant women receiving “Thirteen flavors” and pearl powder. Results showed that total metabolites in “Thirteen flavors” group and pearl powder group are likely to be minor different from the control group. Tendency analysis underwent using Q1 Scan software. Results shows that quantity difference in a selected metabolite peak 269.6/2.6 (10) was detected in the Thirteen flavors group vs untreated group (probability=96.858) although the selected metabolite is not identified at this point.
3. Activity of erythrocyte SOD (superoxide dismutase) regarded as anti-oxidation index was determined in group of “Thirteen flavors”- or pearl powder- receiving pregnant women. Results showed that herbal medicine users existed lower level of anti-oxidation activity regardless any extra nutrient supplement such as 新寶納多.
4. Pro-inflammatory cytokines (IL4) and INF were determined. However, no important difference in IL4 and INF was found among three groups.

Keywords: Thirteen flavors, pearl powder, pregnant women

壹、前言

懷孕中婦女為防範早產或流產的威脅，民間常有服用中草藥來安胎。目前我國中草藥品作為安胎之用且具衛生署「成製」或「藥製」許可證之品項有七十種之多，適應症包括胎動不安，補氣養血，產前調養，妊娠腰腹，習慣性流產等。其中「十三味安胎飲」，又稱為「保產無憂散」，於古書中早有記載，主要用於「胎位不正」和「難產不下」。此藥方成分為當歸、川芎、菟絲子白芍、川貝、荊芥穗、厚朴、艾葉、黃耆、羌活、枳殼、甘草及生薑等十三味組成。一般產婦懷孕第七個月開始服一劑，八個月服兩劑（即兩週服一劑），九個月服三劑（即十天服一劑），第十個月亦服三劑，臨產前加服一劑，可達安胎、順產的目的。然而孕婦用十三味方劑作為產前調養、補血、安胎之用時，對母體及胎兒的分佈情況及可能造成的影響，目前相關的資訊及研究却非常少。本研究先以問卷資料瞭解台灣懷孕婦女使用中草藥的情況。從問卷結果篩選出懷孕期間有使用十三味方劑及其他中草藥之婦女納入為研究對象。探討這些成分及代謝物在母血的濃度變化。並檢測十三味方劑及其他中草藥對懷孕婦女免疫指標及抗氧化指標的影響。研究結果將使我們對十三味方劑對懷孕母親及胎兒的有效性、安全性有更深入的了解。

貳、材料與方法

- 一、設計”孕婦中草藥服用評估問卷”，先予信度及效度評估，再於產科門診進行隨機取樣，完成問卷調查。問卷內容包含懷孕週數及是否有服用中草藥(表一)。共收集 339 例。以單變相分析問卷結果。
- 二、收集檢體：以懷孕期間有使用十三味方劑或珍珠粉之婦女作為研究對象，收集其血液檢體。全血檢體經前處理(pH4.0 抗壞血酸溶液 1%，37°C，3 小時)後，進行固相萃取，貯於-80°C。
- 三、檢測檢體濃度：因為十三味方劑或珍珠粉含多種成份再加上其代謝物，因此以 LC/MS/MS 測定總代謝物。層析管柱為 Agilent XDB-C18 50x2.00 mm，串聯式質譜儀為 API3000，移動相為甲醇/乙腈/水/乙酸(40:10:49:1)。並以 Marker View Q1 Scan 軟體來進行分析多種成份的濃度變化。
- 四、檢測檢體抗氧化指標：測定懷孕婦女服安胎藥飲者、服珍珠粉者與未服用中草藥者，其孕婦母血中抗氧化指標紅血球 SOD (superoxide dismutase)的差異。
- 五、同時我們測定孕婦服用中草藥後，細胞激素 IL6 及 INF 的表現是否會受到影響。抽取全血，加入 20ng/ml phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)及 1 μ mol/l ionomycin，置 5% CO₂ 下經 24 小時後取上層液，貯於-70°C。Cytokines 及 INF 以 ELISA kit 測定之。

參、結果

一、完成問卷調查：

共收集 339 例問卷，解碼簿見表二，以單變相分析問卷結果。有服用各類中草藥者有 48 例，佔 14%。其中服安胎飲者有 13 例，佔有服用各類中草藥者 27%；服珍珠粉者 21 例(44%)；服黃蓮者 5 例(10%)；服人參者 3 例(6%)；其他不詳者 3 例(6%)；有兩例為服用兩種中草藥。有服安胎飲者其服用的懷孕週數及帖劑數皆不一，分佈在第 4 週至第 36 週之間。

二、檢測母血中代謝物圖譜：

收集服安胎飲者 8 例，珍珠粉者 7 例，其他中草藥者 5 例，未服用中草藥者 33 例，以 LC/MS/MS 檢測母血檢體的總體代謝物圖譜 (metabolic profile)。有服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者之趨勢分析比較，機進行系統性分析。結果顯示有服安胎藥飲者與未服用中草藥者在特定的代謝物分析比較下，有統計學上的差異 (probability=96.858)；但有服珍珠粉者與未服用中草藥者在特定的代謝物分析比較下，則無顯著差異。

三、測定懷孕婦女有服中草藥者與未服用中草藥者，母血中抗氧化指標：紅血球 SOD (superoxide dismutase)。結果顯示有服中草藥者其母血中抗氧化指標紅血球 SOD 較同懷孕週數未服安胎藥飲者低，這現象與孕婦是否服如新寶納多等藥劑無明顯相關。

四、測定母血檢體中之 pro-inflammatory cytokines (IL-6 及 TNF) 發現，無論是服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者比較，免疫指標變化不明顯。

肆、討論

懷孕中婦女為防範早產或流產的威脅，民間常有服用中草藥來安胎。目前我國中草藥品作為安胎之用且具衛生署「成製」或「藥製」許可證之品項有七十種之多，適應症包括胎動不安，補氣養血，產前調養，妊娠腰腹，習慣性流產等。其中「十三味安胎飲」，又稱為「保產無憂散」，於古書中早有記載，主要用於「胎位不正」和「難產不下」。目前獲衛生署許可之十三味方劑共有八項，藥廠做成顆粒劑、散劑、碎片劑、濃縮散劑等劑型以成藥或需經中醫師處方來使用。

我們的研究從 339 例隨機取樣之問卷調查發現，孕婦中有服用各類中草藥者有 48 例，佔 14%。其中服安胎飲者有 13 例，佔有服用各類中草藥者 27%，其服用的懷孕週數及帖劑數皆不一。開始服用時間分佈在第 7 週至第 36 週之間，而服用的期間從 0.5 週至 8 週，非常分歧。這與古書中記載：一般產婦懷孕第七個月開始服一劑，八個月服兩劑（即兩週服一劑），九個月服三劑（即十天服一劑），第十個月亦服三劑，臨產前加服一劑的服用懷孕週數不符。另外服珍珠粉者 21 例，佔有服用各類中草藥者之 44%，為所有中草藥之冠，其理由多為美白。服黃蓮者 5 例；服人參者 3 例；其他不詳者 3 例；有兩例為服用兩種中草藥。這些懷孕婦女對所服用的中草藥的真正功效，及適當時機皆不清楚。

從問卷調查結果篩選懷孕期間有使用十三味方劑或珍珠粉之婦女作為研究對象，收集其血液檢體，檢測母血中代謝物圖譜。共收集服安胎飲者 8 例，珍珠粉者 7 例，其他中草藥者 5 例，未服用中草藥者 33 例，以 LC/MS/MS 檢測母血檢體的總體代謝物圖譜(metabolic profile)。發現有服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者的圖譜有些許差異，然經趨勢分析比較以 Q1 Scan 系統性分析後，証實有服安胎藥飲者與未服用中草藥者在特定的代謝物分析比較下，有統計學上的差異(probability=96.858)；但有服珍珠粉者或服用其他中草藥者與未服用中草藥者在特定的代謝物分析比較下，則無統計學上的差異。

體內有防禦 ROS(reactive oxygen species)的機制，主要藉由酵素與非酵素的抗氧化力來中和 ROS，如 SOD、catalase、glutathione peroxides、glutathione、Vit C、Vit E 等。許多中草藥被報導與改變體內的氧化能力有關，因此我們偵測懷孕婦女有服中草藥者與未服用中草藥者，母血中抗氧化能力是否受影響。抗氧化指標為紅血球 SOD (superoxide dismutase)。偵測 SOD 方法為 Randox 的 Ransod kit，用於測定紅血球中 SOD 活性。結果顯

示有服中草藥者其母血中抗氧化指標紅血球 SOD 較同懷孕週數未服安胎藥飲者低，這現象與孕婦是否服用如新寶納多等藥劑無明顯相關。

由於胎兒的一半遺傳物質是來自其父親，這一半的遺傳物質對母體而言是外來物，故會有免疫系統的排斥可能，流產或早產在很多情況下，均與免疫排斥有關。流產或早產的原因中可能包括某些免疫基因表達改變，以致有受到母體免疫系統攻擊的可能性。中藥安胎劑如果真有效，可能也與影響這些免疫反應的調控有關。然而我們測定母血檢體中之 pro-inflammatory cytokines (IL-6 及 TNF) 的結果顯示，無論是服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者比較，免疫指標變化不明顯。

伍、結論與建議

結論

1. 從問卷分析發現台灣懷孕婦女中有服用各類中草藥者佔 14%。其中服安胎飲者佔有服用各類中草藥者 27%，其服用的懷孕週數及帖劑數皆不一，與古書中記載不符。而服珍珠粉者佔有服用各類中草藥者之 44%，為所有中草藥之冠。
2. 懷孕期間有使用十三味方劑或珍珠粉之母血中代謝物圖譜。發現有服安胎藥飲者與未服用者的代謝物圖譜分析中，針對特定的代謝物在統計學上有顯著差異(probability=96.858)。未來可將此代謝物作為生物指標。
3. 有服中草藥者其母血中抗氧化指標紅血球 SOD 較同懷孕週數未服安胎藥飲者低，這現象與孕婦是否服用如新寶納多等藥劑無明顯相關。
4. 無論是服安胎藥飲或服珍珠粉者與未服用者比較，母血檢體中之 pro-inflammatory cytokines (IL-6 及 TNF) 免疫指標變化不明顯。

建議

從三百多例隨機取樣之問卷調查發現，有服安胎飲者其服用的懷孕週數及帖劑數皆不一，分佈在第 7 週至第 36 週之間。這與古書中記載：一般產婦懷孕第七個月開始服一劑，八個月服兩劑（即兩週服一劑），九個月服三劑（即十天服一劑），第十個月亦服三劑，臨產前加服一劑的服用懷孕週數不符。所有孕婦中皆無在臨產前服用安胎藥飲之記錄，因為本計劃之研究設計為前瞻性(prospective)，非規劃性給藥(not intent to treat)，因此在收集胎盤、臍帶血等檢體來檢測服用安胎藥飲後之影響有其困難，殊為可惜。因此未來可與中醫門診合作，改採用前瞻性、規劃性給藥、有控制組的 cohort study，方能確實收集正確週期數之母血及胎盤及臍帶血之檢體。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP95-TP-043 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. 謝佳蓉，長庚醫訊，19 卷第 8 期
2. William's Obstetrics 21st Ed. 2001. The McGraw-Hill Companies. Inc.
3. Foster BC, Arnason JT and Briggs CJ. Natural health products and drug disposition. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005, 45: 203-226.
4. 衛生署中醫藥資訊網 <http://www.ccmp.gov.tw/index.asp>
5. 行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果彙編,95 年 09 月,(1-3 冊)
6. 衛生署中醫藥委員會：Visions on Chinese Medicine in Taiwan, 95 年 02 月（二版）
7. 衛生署中醫藥委員會：中藥用藥安全與實務,94 年 12 月
8. 衛生署中醫藥委員會：建構臺灣中藥用藥安全環境, 93 年 12 月
9. 衛生署中醫藥委員會：中華中藥典, 93 年 03 月
10. 衛生署中醫藥委員會：台灣中草藥臨床試驗環境與試驗法規,92 年 12 月
11. 衛生署中醫藥委員會：中藥對照用指標成份物理化學資料彙編,91 年 03 月

柒、圖、表

表一

孕婦中草藥服用評估問卷調查

日期：_____年_____月_____日

親愛的準媽媽，您好：

本問卷目的在於瞭解您日常生活之習慣，懷孕期間是否曾服用中草藥安胎劑以作為孕婦用藥安全評估之參考，所有資料僅供學術研究之用，絕不做其他用途，請您放心的作答。您的參與將可提供更多的資訊來評估分析。由衷地感謝您的協助。

基本資料

1.代碼：_____ 年齡：_____歲 教育程度： 研究所 大專
 高中 國中

2.出生地：_____

3.籍貫： 閩南人 外省人 客家人 原住民 其他 _____

4.居住情況： 小家庭 長輩同住 其他 _____

問卷內容

1.您目前懷孕懷孕第 _____胎？

2.您目前懷孕懷孕第 _____週？ 預產期為 _____年_____月_____日

3.目前是否有規律服用營養補充劑之習慣？

否 是，營養補充劑名稱 _____

4.懷孕以來是否曾有服用中草藥？

否，問題結束

是，名稱 _____

5.劑型為？ 中藥店方劑 科學中藥。

6.為何要服用？ 有流產跡象 有害喜現象 其他 _____

7.資訊來源為 長輩推薦 朋友推薦 報章雜誌推薦 其他 _____

8.什麼時候開始服用？懷孕第 _____週起，服用多久？

_____週或 _____個月；現在還有沒有服用？ 否 是

9.服用後的感覺如何？

例如： 較不會噁心嘔吐 食慾較佳 沒有感覺 其他 _____

10.您目前是否有抽菸的習慣，一天抽多少？

無 從前抽菸(已戒菸) 現有抽菸習慣 1天 1-10 10-20 >20 支

11.目前是否有飲酒的習慣，多久喝一次？

無 半年 1 次 三個月 1 次 一星期 1 次 每天喝

12.您目前是否有飲用咖啡的習慣？(一杯約 200 c.c 計算)

無 一週 1 杯 三天 1 杯 一天 1 杯 一天 2 杯 一天 2 杯以上

13.您目前是否有飲用茶品的習慣？(一杯約 200 c.c 計算)

無 一週 1 杯 三天 1 杯 一天 1 杯 一天 2 杯 一天 2 杯以上

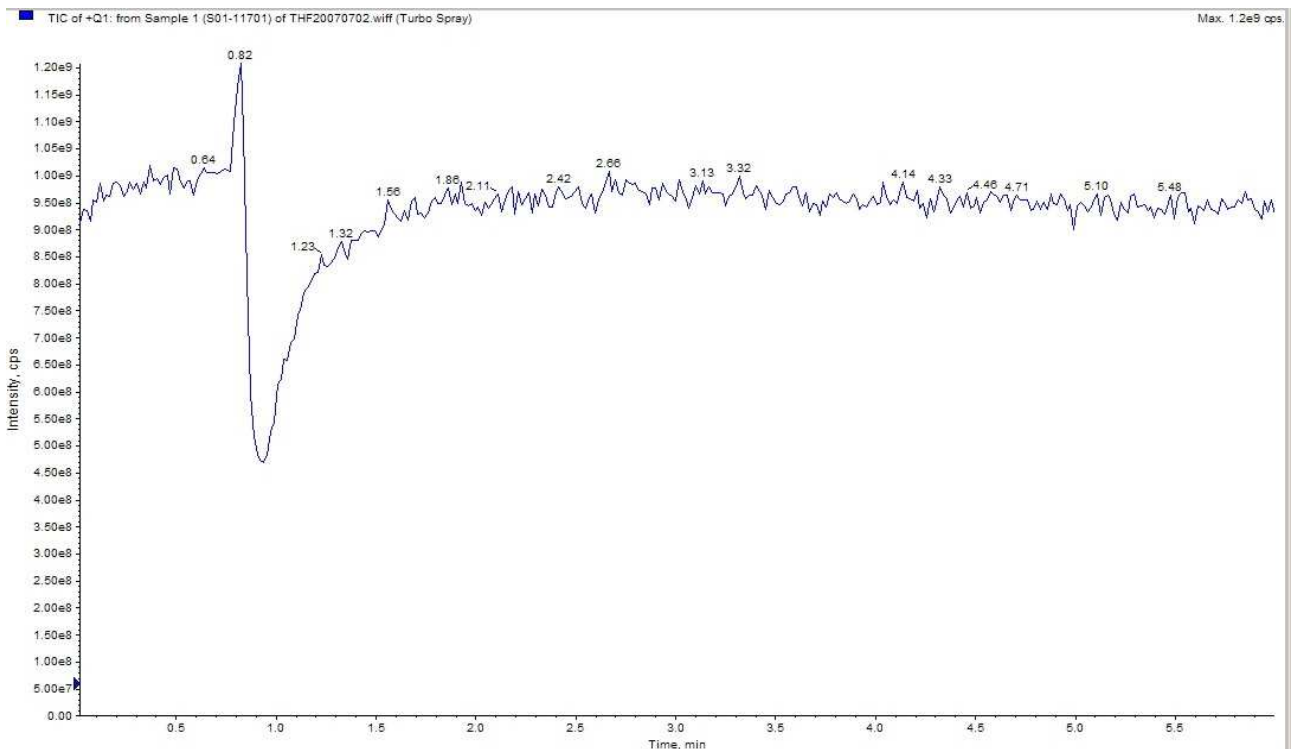
14.是否曾有下列疾病？

高血壓 糖尿病 心臟病 貧血 肝腎功能異常 其他 _____

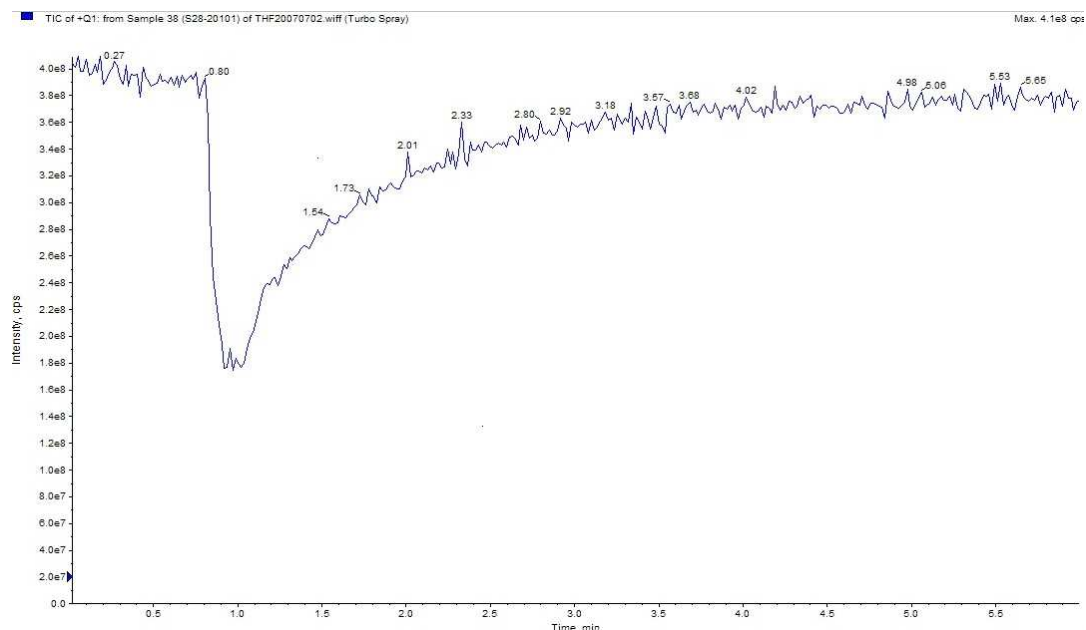
謝謝您耐心填完問卷，敬祝您身體健康，心情愉快，母子均安！

表二、解碼簿

籍貫	0.閩南	1.外省	2.客家	3.原住民	9.其他
居住情況	0.小家庭	1.長輩同住	9.其他		
教育程度	1.國中	2.高中	3.大專	4.研究所	
使用營養劑	0.否	1.是			
使用中草藥	0.否	1.是			
草藥劑型	0.中藥店方劑	1.科學中藥			
草藥使用原因	0.有流產跡象	1.有害喜現象	9.其他		
資訊來源	0.長輩	1.朋友推薦	2.報章雜誌推薦	9.其他	
開始服用時間	懷孕後第幾週起		-1.懷孕前		
服用時間	服用草藥之時間長短(週)				
目前是否服用	0.否	1.是			
服用後感覺	0.較不會噁心嘔吐		1.食慾較佳	2.沒有感覺	9.其他
抽菸習慣	0.無	1.以前抽目前已戒菸		2.現在有抽菸	
抽菸量	0.不抽菸	1.一天 1-10 支	2.一天 10-20 支	3.一天 > 20 支	
飲酒習慣	0.無	1.半年 1 次	2.三個月 1 次	3.一星期 1 次	4.每天喝
飲用咖啡	0.無	1.一週 1 杯	2.三天 1 杯	3.一天 1 杯	4.一天 2 杯 5.一天兩杯以上
飲用茶品	0.無	1.一週 1 杯	2.三天 1 杯	3.一天 1 杯	4.一天 2 杯 5.一天兩杯以上
曾有疾病	0.無	1.高血壓	2.糖尿病	3.心臟病	4.貧血 5.肝腎功能異常 9.其他



圖一、服用安胎劑之懷孕婦女之母血總代謝物圖譜(Q1 Scan)

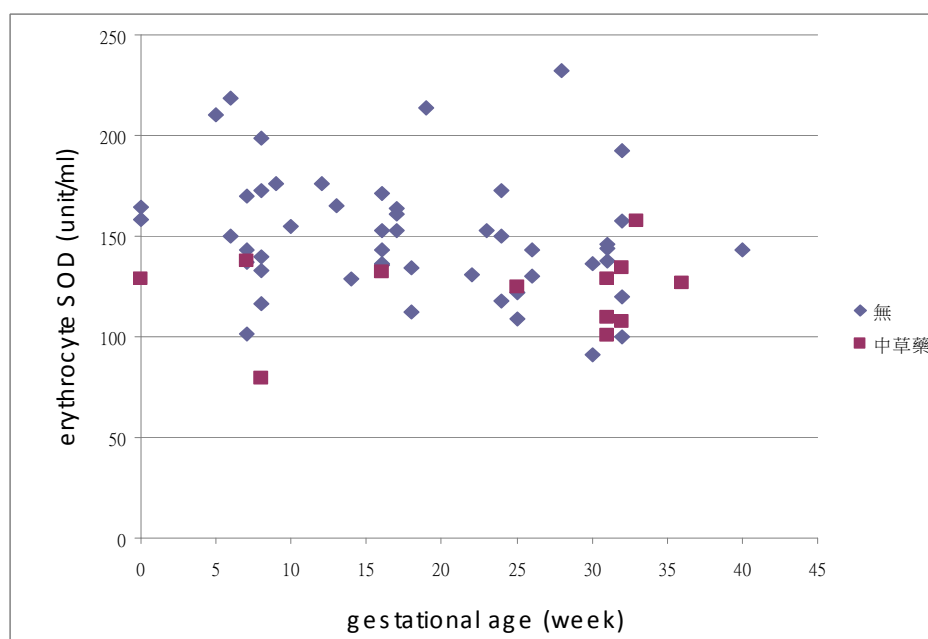


圖二、服用珍珠粉之懷孕婦女之母血總代謝物圖譜(Q1 Scan)

表三、有/無服各種中藥者在特定代謝物之分析比較

代謝物	未服中藥 vs 珍珠粉	未服中藥 vs 安胎劑	未服中藥 vs 其他中藥
	probability	probability	probability
187.3/2.6 (5)	59.690452	90.877690	97.151736
187.3/5.1 (6)	66.829602	67.217091	91.789680
269.6/2.6 (10)	4.853711	96.858012	93.914719
351.7/3.9 (12)	53.768412	5.358902	21.300856

t-test is performed to every variable in the table to compare two subgroups. Confidence interval is 95%.



Pearson Correlation = -0.314**, Sig = 0.005

圖三、紅血球中 SOD 濃度分析