

編號：CCMP97-RD-013

# 婦女在更年期或產後服用中藥製劑對體內 總代謝體之影響(2-1)

陳燕惠  
國立台灣大學

## 摘 要

中藥無論是單方或複方，都是一個繁雜的含多種純化物的組成物。原料藥材基原的正確性、產品的安全性、一致性等都會影響中藥製劑的有效性。至於中藥在體內的作用機制之研究則難度更高，除了品質難以掌控外，有效成分的篩選，指標成分的追蹤，對體內的靶位(target)的確認及可能造成的影響等都有待解決。本計劃引入代謝體學(metabolomics)的觀念，利用偵測總體代謝物的圖譜，以體內總體代謝物的表現作為指標，來驗證加味逍遙散、酸棗仁湯等兩種常見的中藥方劑用於改善停經後婦女的睡眠障礙時，中藥方劑介入後對體內總體代謝物影響、與臨床上的徵狀改善的相關性以及兩種方劑在相同病症及治療目的下其影響有無異同處。

## 研究方法：

1. 從社區婦女更年期問卷及中醫門診中依匹茲堡睡眠評估量表(PSQI) $>6$ 分，篩選40-60歲有睡眠障礙的更年期婦女，經其同意後分別給予加味逍遙散或酸棗仁湯治療。
2. 收集(1)無睡眠障礙(控制組) (2)使用加味逍遙散(使用前/後) (3)使用酸棗仁湯(使用前/後)共三組之更年期婦女之血液做為檢體。其中(2)、(3)組為隨機給予藥方。
3. 以LC/MS/MS偵測檢體中之總代謝物。  
以MarkerView軟體分析中藥介入，對體內總體代謝之影響及臨床效益的相關性。

## 結果與討論：

1. 納入研究者共有92位。其中試驗組進行雙盲，隨機給予酸棗仁湯30人及加味逍遙散30人。經解盲後統計，酸棗仁湯組實際完成二次抽血者為23人；加味逍遙散組實際完成二次抽血者為23人。另從門診以匹茲堡睡眠評估量表(PSQI) $<6$ 篩選無睡眠障礙之更年期婦女，納入試驗者有32位為控制組，實際完成

二次抽血者為 27 人。

2. 完成更年期問卷調查：包括(1)中醫體質問卷 (2)更年期症狀問卷 (3)匹茲堡睡眠評估量表(PSQI)。

3. 檢測血液中代謝物圖譜：

以 LC/MS/MS 檢測血液檢體的總體代謝物圖譜(metabolic profile)。有服加味逍遙散或服酸棗仁湯者，服用 4 週後(V3)與服用前(V1)的血中總體代謝物之趨勢分析比較，進行系統性分析。結果發現服加味逍遙散或服酸棗仁湯有效者，服用 4 週後與服用前血中總體代謝物經 PCA (Principle Component Analysis)分析，落於不同的區域。顯示服用服加味逍遙散或服酸棗仁湯後有改變體內某些代謝物的量，其中變化較大者在 LC/MS/MS 分析之 m/z/retention time 為 100.1271\_13.98, 159.3263\_9.40, 210.5888\_9.40, 509.2921\_15.71, 551.2253\_12.25 等波峰。與 KEGG 資料庫比對後，可能的物質分別有 3-30 種。

4. 臨床療效評估：

服加味逍遙散或服酸棗仁湯者 4 週後睡眠障礙症狀都有明顯改善，酸棗仁湯組 PSQI 分數平均降低 3.69 分/人，整體改善率為 78%。加味逍遙散組 PSQI 分數平均降低 3.04 分/人，整體改善率為 70%。二者改善的內容略不同。未來可依不同的睡眠障礙型式給予不同藥物，落實中藥實證療效與對人體的影響。

關鍵詞：代謝體學、加味逍遙散、酸棗仁湯、婦女更年期、睡眠障礙

Number: CCMP97-RD-013

# **The Influence of Chinese Medicine on Metabolomics in Menopausal or Postpartum Women (2-1)**

Yen-Hui Chen

National Taiwan University

## **ABSTRACT**

Traditional Chinese herbal medicine, no matter mono-therapy or poly-pharmacy, is composed of complicated chemical constituents. Many confounding factors influence activity of Chinese herbs, including the origin of the herbs, safety of the products and consistency between batches. Study of the effectiveness and mechanism of Chinese herbs *in vivo* is much more challengeable due to unresolved problems of product quality control, screen of effective principles, monitor of the marker constituents and the targets for site of action. In the first year of the project, we introduce the concept of metabolomics to detect total metabolites spectra as the biomarkers of Chinese herbs intervention in menopausal women with insomnia, receiving Jia Wei Xiao Yao San Extract or Suan Tsao Jen Tang. Correlations are analyzed between changes in total metabolites and clinical symptoms improvement.

### **The following methods are performed in the study.**

1. Screens for menopausal women with insomnia in community and from traditional medicine clinic. Women aged 40-60 were evaluated by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Women with scores higher than 6 were enrolled in the trial.
2. A 3-arm trial was performed. Group I is normal control, group 2 is the subjects receiving Jia Wei Xiao Yao San Extract, group 3 is the subjects receiving Suan Tsao Jen Tang. Groups 2 and 3 were randomized.
3. Collect blood samples of three groups (1) normal control (2) Jia Wei Xiao Yao San Extract (before/after) (3) Suan Tsao Jen Tang (before/after).
4. Total metabolites were detection using LC/MS/MS.
5. Marker View software was employed for analysis of changes in total metabolites spectra before and after the Chinese herbal medicine administration.

## Results demonstrate that

1. There were 92 patients enrolled in this trial. For test groups, Suan Tsao Jen Tang and Jia Wei Xiao Yao San Extract were randomly ingested by 30 patients in each group. The overall number accomplishing the trial was 23 each in test groups. Another 32 women were enrolled as normal control group and 27 women finished in the end of the trial.
2. Surveys for menopausal women include (1) The characteristics of the bodies to Chinese medicine (2) menopausal symptoms (3) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).
3. Measurement of metabolic spectra in blood specimens.  
LC/MS/MS was used for determination of total metabolites in controls and women receiving Jia Wei Xiao Yao San Extract or Suan Tsao Jen Tang. Results show that changes in total metabolites are observed in insomnia women before/after a 4-week treatment, using Q1 Scan and Principle Components Analysis (PCA). It indicates that treatment of Jia Wei Xiao Yao San Extract or Suan Tsao Jen Tang for 4 wks change certain plasma metabolites which may correspond to the peaks at 100.1271\_13.98, 159.3263\_9.40, 210.5888\_9.40, 509.2921\_15.71, 551.2253\_12.25 by the m/z and retention time in LC/MS/MS analysis. There are 3-30 candidate molecules when matching with the KEGG library.
4. Clinical efficacy assessment  
Symptoms of insomnia are improved in the cases receiving Jia Wei Xiao Yao San Extract or Suan Tsao Jen Tang for 4 weeks. Suan Tsao Jen Tang decreases 3.69 points/person and the effective rate is 78%. Jia Wei Xiao Yao San Extract decreases 3.04 points/person and yields a 70% effective rate. The indications are slightly various between two prescriptions, which may enlighten an individualized medicine strategy for different patterns of insomnia.

Keywords: metabolomics, Jia Wei Xiao Yao San Extract, Suan Tsao Jen Tang, menopause, insomnia

## 壹、前言

根據 2006 年的「疾病與中醫處方電腦化研究-中醫婦科疾病用藥分析」研究中發現更年期婦女治療失眠時常會使用酸棗仁湯來治療。因此本計畫將以酸棗仁湯以及其他較常用之方劑如加味逍遙散，來研究中藥之介入對失眠之更年期婦女體內的總體影響。加味逍遙散出自宋代醫典太平惠民和劑局方，組成為當歸、白芍、白朮、茯苓、柴胡、甘草、乾薑、薄荷葉、牡丹皮、山梔子，治療婦女更年期障礙及各種神經失調。酸棗仁湯治療失眠的記載早在於傷寒論中提及。臨床上也是許多醫師常用的處方<sup>(1)</sup>。酸棗仁湯一般是治療肝鬱血虛型的睡眠障礙<sup>(2)</sup>，方中以棗仁養血安神，酸苦湧泄為君；以知母養陰清熱除煩，茯神寧心安神，川芎養血調肝，以助棗仁養心也，取其走使前藥補而不足；甘草中和緩肝，以達「肝苦急，急食甘以緩之」之旨。五藥合用，則養血安神，清熱除煩<sup>(3)</sup>。

中藥實證醫學證據至目前為止仍非常缺乏，即便世界上這麼多研究者汲汲於中醫藥的研究，但至今仍僅能提供非常有限具療效的證據。為了克服這些困難，來探討中藥製劑是否對人體造成某些基因、蛋白質、酵素酶、細胞訊息等變化而影響生理反應，甚至造成傷害，我們在本計劃將引入代謝體學(metabolomics)的觀念，利用偵測總體代謝物的圖譜，以體內總體代謝物的表現作為指標，來驗證中藥介入後對體內總體代謝物影響的證據以及與臨床上的徵狀改善的相關性。藥物代謝體學(pharmaco-metabolomics)是一個對於藥物介入後，對人體產生影響的總合，以內生性與外加性代謝物的變化來呈現的科學<sup>(4)</sup>，屬於宏觀性的研究藥物(一個或多個)的作用。尤其是當這個藥物的作用靶的尚未清楚時，仍能追蹤藥物所造成的影響，以 LC/NMR 或 LC/MS/MS 來偵測代謝物圖譜，利用這種高敏感度的生技技術，對於中藥製劑純化的組成成份不明，作用機制不明，臨床療效不明的情況下，為一種有效率的技術來探討中藥製劑的作用，毋需追蹤指標成份，因為指標成份的吸收代謝未必能反應有效成分的藥動及藥效，以及臨床療效。有關利用體內總代謝體的變化來預測藥物對人體的總影響以及藥物效果的可能性的研究報告越來越多<sup>(5,6)</sup>，尤其是天然物方面的研究<sup>(7)</sup>。2008 年 2 月最新一期的期刊 *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 發表了一篇題目為”Metabolomics: a global biomedical approach to drug response and disease”的文章，顯示這個新的研究領域越來越重要<sup>(8)</sup>。

目前生醫方面的研究，從基因體到蛋白質體的變化，皆試圖來解釋人類生理與病理現象。然而能具體證實其關聯性者非常少，主要因為人體外在的表現型(phenotype)為基因體、蛋白質體及代謝體的總體表現，而代謝體是最後的一環，最能直接反應在人體外在的表現。代謝體學是比較性的，

無特定目標的分析生理系統的整個代謝物的狀況。理論上代謝體學可區別健康與疾病的情況，因此測定健康人與病人的代謝圖譜成為一個有效的工具來解釋造成疾病的多種因子的生化途徑，無論是血液、尿液或腦脊髓液檢體都能用來預測疾病危險因子、疾病的發作時辰、治療效果等。更年期症候羣除了與體內 FSH，LH、動情素、黃體素等荷爾蒙量的變化有關外，許多氧化性壓力指標如 catalase、superoxide dismutase (SOD)、thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)、glutathione 及心血管危險指標如 homocysteine、folic acid、vitamin B6 等皆被報告可能與更年期婦女睡眠障礙有關<sup>(9)</sup>。因此測定有睡眠障礙之更年期婦女的總代謝圖譜，將能找出可能造成生理與病理變化的各種因子。

## 貳、材料與方法

一、從社區婦女更年期問卷及台北市立聯合醫院陽明院區中醫門診篩選有睡眠障礙之更年期婦女。

二、納入及排除條件

(一)納入條件(eligibility criteria)

1. 40-60 歲有失眠障礙的婦女，匹茲堡睡眠評估量表 (PSQI) >6 分。
2. 沒有任何其他疾病所導致的失眠症。例如：精神疾病(憂鬱症等)、睡眠呼吸中止症、心臟病史(急性心肌梗塞、心率不整)、高血壓、糖尿病、癌症等。
3. 每週有超過 (含) 三次入睡時間要 45 分鐘以上及睡眠時間小於 6 小時，連續有 1 個月。
4. 受試者必須確實了解本研究的試驗性質，並且簽署知情同意書。

(二)排除條件(ineligibility criteria)

1. 參加此研究前 3 個月，曾發生重大事故或輪大夜班或有時差問題(如長途飛行)。
2. 有任何其他疾病所導致的失眠症。例如：精神疾病(憂鬱症等)、睡眠呼吸中止症、心臟病史(急性心肌梗塞、心率不整)、高血壓、糖尿病、癌症等。
3. 服用 melatonin 或 melatonin agonist、acetylcholine、glutamate、serotonin、norepinephrine、GABA、histamine、adenosine、prostaglandins 等藥物。
4. 病患無法自行閱讀並填寫本研究之問卷者。

(三)匹茲堡睡眠評估量表 (PSQI)

PSQI>6 分者為可納入試驗者。

計分方式：

第 9 題分數 C1\_\_\_\_\_

第 2 題分數

( $\leq 15$  分鐘=0；16-30 分鐘=1；31-60 分鐘=2；>60 分鐘=3)+

第 5a 題分數

如果總分為 0=0；1-2=1；3-4=2；5-6=3 C2\_\_\_\_\_

第 4 題分數(>7=0；6-7=1；5-6=2；<5=3) C3\_\_\_\_\_

(實際睡覺小時數) / (躺在床上小時數) ×100

>85%=0；75-84%=1；65-74%=2；<65%=3 C4\_\_\_\_\_

第 5b-5j 題的總分(0=0；1-9=1；10-18=2；19-27=3) C5\_\_\_\_\_

第 6 題分數 C6\_\_\_\_\_

第 7 題+第 8 題分數(0=0；1-2=1；3-4=2；5-6=3) C7\_\_\_\_\_

PQSI 總分為 C1-C7 加總：\_\_\_\_\_

### 三、本研究共三組

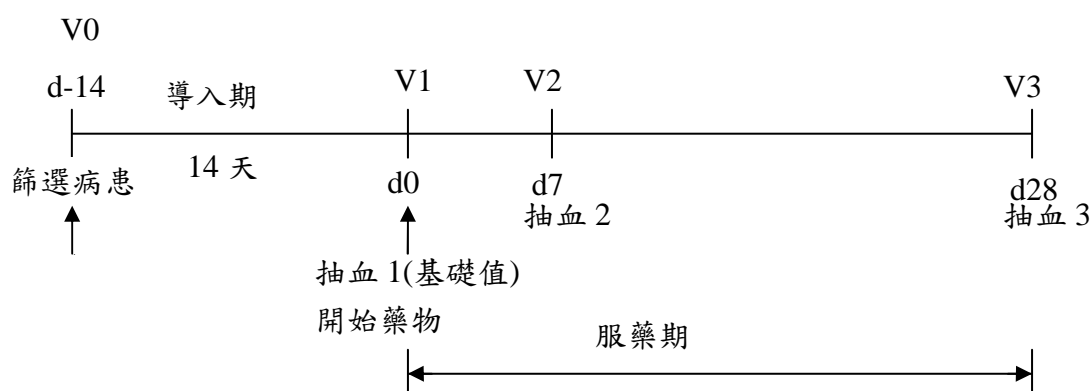
A 組為正常控制組，未給予中藥。

B 組為加味逍遙散組。

C 組為酸棗仁湯組。

其中 B 與 C 組為隨機。

### 四、試驗進行流程：



### 五、檢體收集：

分兩部份，分別做生化檢驗及總代謝物分析。

A、B、C 三組病患分在 V1 及 V3 收集血液檢體，經前處理，PH 4.0 抗壞血酸溶液 1%，37°C 3 小時後進行固相萃取，貯於-80°C。

### 六、檢測總體代謝物

(一) 以 LC/MS/MS 測定總代謝物,串聯式質譜儀為 API 3000。

(二) 管柱為Purospher STAR C18 ODS column (5 μm, 250×4.6 mm)，guard column為(C18, ODS, 5 μm, 4×3.0 mm)。

(三) 移動相：acetonitrile (A) and water containing 0.3% formic acid (B)。

(四) 得到之代謝物圖譜以 MarkerView Q1 scan 軟體進行 PCA 趨勢分析。

### 七、療效評估

收集受試者在基礎期及個別返診時在下列療效工具上的表現

(一) 更年期身心症狀評估量表 (MRS)：於 V0，V1，V2，V3，共 4 次。

(二) 匹茲堡睡眠評估量表 (PSQI)：於 V0，V1，V2，V3，共 4 次。

### 八、分析代謝物圖譜之變化與所記錄的病患臨床療效評估做相關性分析。



## 參、結果

### 一、參與試驗對象：

由中醫門診篩選有睡眠障礙的更年期婦女，進行問卷內容包括(1)中醫體質問卷(2)更年期症狀問卷(3)匹茲堡睡眠評估量表 (PSQI $>6$ )。納入試驗者有 60 位，進行雙盲試驗，隨機給予酸棗仁湯 30 人及加味逍遙散 30 人。經解盲後統計，酸棗仁湯組實際完成二次抽血者為 23 人；加味逍遙散組實際完成二次抽血者為 23 人。另從門診以匹茲堡睡眠評估量表 (PSQI $<6$ ) 篩選無睡眠障礙之病人，納入試驗者有 32 位為控制組。實際完成二次抽血者為 27 人(表一)。

### 二、檢測血液中生化指標：

比較有睡眠障礙的更年期婦女與無睡眠障礙的更年期婦女的血液中生化指標值。檢測之生化值包括 WBC 白血球，RBC 紅血球，Hemoglobin 血色素，Hematocrit 血球比容值，FSH 濾泡激素，LH 黃體激素，Glucose AC 飯前血糖(NaF)，Triglyceride 中性脂肪，Cholesterol 膽固醇，AST/SGOT 肝酵素，ALT/SGPT 肝酵素，BUN 尿素氮，Creatinine 肌酸酐，Uric acid 尿酸等。結果顯示這些生化指標的基礎值不受睡眠障礙與否的影響， $p>0.05$ 。接著，比較有睡眠障礙的更年期婦女在服用加味逍遙散或服酸棗仁湯前/後的血液中生化指標值。結果顯示，有失眠者服用酸棗仁湯或加味逍遙散後，生化值除 Creatinine (肌酸酐)外無顯著改變，FSH 及 LH 指標亦無顯著改變( $p>0.05$ )(表三)。

### 三、臨床療效評估：

匹茲堡睡眠評估量表(PSQI)之分數顯示有失眠者與無失眠者在 V1 的 PSQI，C1~C7(C1:為睡眠品質整體評價；C2:入睡速度；C3:真正睡著時間；C4:實際睡眠時間/躺在床上時間；C5:睡眠是否受到干擾；C6:是否需借藥物幫助睡眠；C7:日常生活精神狀態)及總分皆有顯著的差異( $p<0.001$ ) (表四)。比較服加味逍遙散或服酸棗仁湯者，4 週後與服用前的睡眠障礙症狀改善情形。發現服藥後病人在從事日常活動時，覺得較易保持清醒狀態，而要打起精神來完成應該做的事情所造成的困擾有減低，且病人對自己的睡眠品質整體評價有明顯提升。服用兩種藥都會使 PSQI 值下降。其中服酸棗仁湯病人 PSQI 下降分數略大於服加味逍遙散病人(表五)。酸棗仁湯組有 5 人分數不變或反增，改善率為 78%；加味逍遙散組有 7 人分數不變或反增，改善率為 70%。經各細項 C1~C7 分析，發現有失眠者在服用酸棗仁湯後，除 C5、C6、C7 無顯著改變外，其餘皆顯著降低；而有失眠者在服用加味逍遙散後，除 C3、C4、C6 無顯著改變外，其餘皆顯著降低。這顯示有失眠者在服用酸棗仁湯後，主要是改善睡眠時間；而服用加味逍遙散後可能

會減少睡眠受到干擾(表六及表七)。在干擾睡眠的因素中，服藥後有些現象可得到改善，如無法在 30 分鐘入睡、半夜或清晨醒來、需要起床上廁所、呼吸不順暢等。但有些現象沒有改善甚至更壞，如咳嗽或大聲打鼾、感覺很冷或很熱、作惡夢、疼痛等。從更年期症狀問卷的分析發現，服藥後對更年期症狀影響不大，甚至有病人在暴躁易怒、陰道乾燥的症狀更加重。

#### 四、檢測血液中代謝物圖譜：

以 ESI LC/MS/MS 來檢測血液檢體的總體代謝物圖譜(metabolic profile)。分析的沖提條件如表八。在此條件下與睡眠相關的物質如 GABA、melatonin 等皆可以 Q1 Scan 偵測到(圖一)。有服加味逍遙散或服酸棗仁湯者，服用後 4 週後(V3)與服用前者(V1)的血中總體代謝物之 Q1 Scan 如圖二所示。以 Marker View 軟體將總體代謝物圖譜變化與臨床療效改善與否作趨勢分析比較，進行系統性分析。結果發現服酸棗仁湯者 4 週後，有改善睡眠障礙者與無改善睡眠障礙者或與服用前的血中總體代謝物比較，經 PCA(Principal Component Analysis)分析，落於不同的區域(圖三)。服加味逍遙散 4 週後，有改善睡眠障礙者與無改善睡眠障礙者或與服用前的血中總體代謝物比較，亦落於不同的區域(圖四)，顯示服用服加味逍遙散或服酸棗仁湯有改善睡眠障礙者與未改善睡眠障礙者，體內某些代謝物量的變化呈現不同。以 LDA 及 ICA 數據分析，找出服藥後有改善睡眠障礙者，其體內代謝物量在服藥前後的變化較顯著的波峰(m/z 為 100, 159, 210, 509, 551)(表九)。並與 KEGG 資料庫比對後，可能的物質分別有 3-30 種。

## 肆、討論

由分析臨床試驗結果觀察有服加味逍遙散或服酸棗仁湯有效的病人，服用後 4 週(V3)與服用前(V1)的血中總體代謝物，經趨勢分析 PCA (Principle Compoment Analysis)分析圖，落於不同的區域。顯示服用服加味逍遙散或服酸棗仁湯後可能會改變體內某些代謝物的量，其中變化較大者在 LC/MS/MS 分析之 m/z 及 retention time 為 100.1271\_13.98, 159.3263\_9.40, 210.5888\_9.40, 509.2921\_15.71, 551.2253\_12.25 等波峰。與 KEGG 資料庫比對後，可能的物質分別有 3-30 種。至於確切的代謝物為何？屬那一類代謝物？經由何種途徑而產生？目前尚不清楚。而臨床療效評估中發現服加味逍遙散或服酸棗仁湯者 4 週後睡眠障礙症狀都有明顯改善，酸棗仁湯組 PSQI 分數平均降低 3.69 分/人，整體改善率為 78%。加味逍遙散組 PSQI 分數平均降低 3.04 分/人，整體改善率為 70%。因此推論酸棗仁湯對睡眠障礙者的改善效果略優於加味逍遙散，且改善的內容也略不同。有失眠者在服用酸棗仁湯後，主要是改善睡眠時間；而服用加味逍遙散後可能會減少睡眠受到干擾。多數病人對自己的睡眠品質整體評價有明顯提升，這是非常有意義的中藥實證療效的結果。整體而言，我們觀察到更年期婦女服加味逍遙散或服酸棗仁湯後臨床療效與總體代謝物的變化，至於二者是否有直接關聯性尚待進一步證實。

## 伍、結論與建議

有睡眠障礙(PSQI>6)者服加味逍遙散或服酸棗仁湯，經 4 週後療效與總代謝物的變化都觀察分析出重要的差異。經解盲後發現酸棗仁湯與加味逍遙散的適應症略微不同，酸棗仁湯主要是改善睡眠時間而服用加味逍遙散後會減少睡眠受到干擾。因此未來可依不同的睡眠障礙型式給予不同藥物，落實中藥實證療效與對人體的影響，達到個別化用藥的目的。至於觀察到加味逍遙散或酸棗仁湯引起的總體代謝物變化到底是由那些物質而來？臨床療效與總體代謝物的變化，二者是否有直接關聯性？皆值得進一步研究。

## 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CCMP97-RD-013 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. 程茜，傳統名方治療失眠的概況。河南中醫，2005，Vol. 25，No. 6，P82-83.
2. 李世滄，失眠中醫典籍彙編，行政院衛生署中醫藥委員會，2007，P76-77.
3. 袁珊，加味酸棗仁湯治療更年期不寐 40 例臨床觀察。四川中醫，124, No19, 2006，P62-63.
4. Nebert DW, Vesell ES. Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmaco-metabonomics. Trends in Pharmacol Sci 2006; 27:580-586.
5. Clayton TA, Lindon JC, et. al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. Nature, 2006; 440, 1073-1077.
6. Caudino WM, Quattrone A, et. al. Metabolomics: available results and current research projects in breast cancer and future applications. J Clin Oncol, 2007; 25(19): 2840-2846.
7. Rochifort S, Metabolomics reviewed: a new “omics” platform technology for system biology and implications for natural products research. J Nat Prod, 2005; 66(12): 1813-20.
8. Kaddurah-Daouk R, Kristal B, et. al. Metabolomics: a global biomedical approach to drug response and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008; Feb, 48: 653-683.
9. Hachul de Campos H, et. at. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in menopausal women complaining insomnia. Climacteric, 2006; 9(4): 312-319

## 柒、圖、表

表一、收案資料分析

組別	收案數(人)	未完成案數 (人)	原因	實際完成數 (人)
酸棗仁湯	30	7	胸痛、行政或其他因素、治療反應不佳、未回診	23
加味逍遙散	30	6	腹泄、噁心、食道不適、口乾舌燥、治療反應不佳、未回診、檢體量不足	24
控制組	32	5	未回診、檢體量不足	27
總人數	92	18		74

表二、有/無睡眠障礙之更年期婦女之各種生化指標基礎值之分析

生化值(單位)	V1無失眠	V1有失眠	p
WBC (10e3/uL)	5.621875	5.36666	0.44641
RBC (10e6/uL)	4.4946875	4.392	0.2021298
Hemoglobin(g/dL)	13.546875	13.18	0.162232
Hematocrit(%)	40.3375	39.275	0.15709
FSH(mIU/mL)	43.315625	53.10333	0.11359
LH(mIU/mL)	25.253125	30.2355	0.150873
Glucose AC (mg/dL)	98.5	98.33333	0.972538
TG(mg/dL)	118.5625	112.116666	0.692515
Cholesterol(mg/dL)	207.0625	206.016666	0.868388
AST/SGOT(U/L)	24.78125	25.96666	0.468878
ALT/SGPT(U/L)	22	24.25	0.3209635
BUN(mg/dL)	12.725	13.845	0.0702352
Creatinine(mg/dL)	0.700625	0.68383	0.51002867
Uric acid(mg/dL)	5.278125	4.975	0.2273514

表三、控制組與服藥組用藥前/後生化值比較

生化值 (單位)	無失眠			有失眠		
	V1	V3	p	V1	V3	p
WBC (10e3/uL)	5.724	5.641	0.688	5.342	5.36	0.935
RBC (10e6/uL)	4.512	4.509	0.946	4.4248	4.4152	0.6734
Hemoglobin(g/dL)	13.5689	13.593	0.8428	13.208	13.18	0.71327
Hematocrit(%)	40.458	40.413	0.893	39.48	38.968	0.39506
FSH(mIU/mL)	39.586	41.6	0.5879	54.739	56.462	0.466
LH(mIU/mL)	23.61	23.358	0.901	31.1535	31.6	0.662
Glucose AC (mg/dL)	99.62	92	0.0189	98.6078	97.196	0.2907
TG(mg/dL)	122.758	123.965	0.9226	114.469	112.693	0.764
Cholesterol(mg/dL)	205.724	201.862	0.486	206.18	200.8	0.1739
AST/SGOT(U/L)	24.965	28.310	0.2287	26.8775	26.0204	0.29165
ALT/SGPT(U/L)	21.965	23.448	0.2363	25.3877	25	0.7537
BUN(mg/dL)	12.662	14.144	0.0238	14.028	13.458	0.18239
Creatinine(mg/dL)	0.6955	0.753	0.1138	0.6866	0.7322	0.0336
Uric acid(mg/dL)	5.4034	5.6965	0.0778	5.058	6.66	0.3102



表四、有/無失眠者的 PSQI 基礎值比較

PSQI	V1有失眠	V1無失眠	p
C1	2.4117647	0.9375	4.26E-19
C2	2.45098	0.90625	1.09E-14
C3	2.45098	0.875	2.08E-18
C4	2.0196078	0	1.82E-17
C5	1.70588	1	7.04E-08
C6	1.0392	0.21875	0.00021278
C7	1.5098	0.375	9.89E-10
total	13.588	4.3125	2.38E-29

表五、有睡眠障礙組服藥前/後 PSQI 值之變化

組別	PSQI		
	V3	V1	V3-V1
酸棗仁湯組	9.43	13.13	-3.69 <sub>-4.00</sub>
加味逍遙散組	9.75	12.79	-3.04 <sub>-3.68</sub>

表六、服用酸棗仁湯前後PSQI值各細項之變化

PSQI	用藥前	用藥後	p
C1	2.38	1.476	0.00047
C2	2.238	1.476	0.00968
C3	2.571	1.7619	0.00258
C4	2.238	1.0476	0.000059
C5	1.714	1.6666	0.789
C6	0.714	0.3809	0.1098
C7	1.4285	1.1904	0.3658
total	13.13	9.43	0.00026

表七、服用加味逍遙散前/後 PSQI 值各細項之變化

PSQI	用藥前	用藥後	p
C1	2.45	1.55	0.00014
C2	2.55	1.95	0.004
C3	2.25	1.9	0.10989
C4	1.75	1.3	0.1864
C5	1.8	1.4	0.042
C6	0.95	0.65	0.110
C7	1.65	0.95	0.01876
total	13.4	9.7	0.00029

表八、血液中總體代謝物以 LC/MS/MS 分析的沖提條件

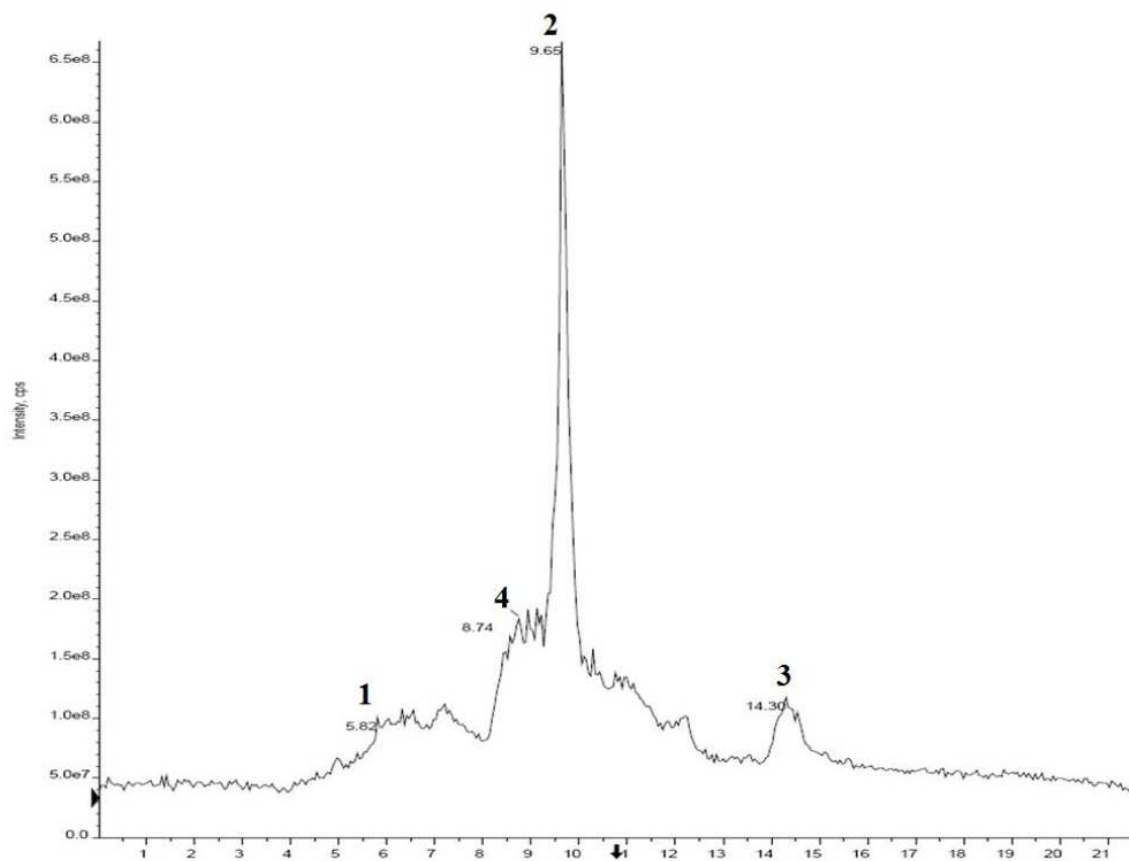
Minutes	CH3CN :Formic acid 0.3%
0	80:20
1	85:15
2	85:15
4	90:10
6	95:5
8	95:5
12	100:0
15	100:0
20	80:20
0	80:20

**Column:** Purospher STAR C18 ODS column (5  $\mu$ m, 250 $\times$ 4.6 mm) with a suitable guard column (C18, ODS, 5  $\mu$ m, 4 $\times$ 3.0 mm) **The mobile phase:** acetonitrile (A) and water containing 0.3% formic acid (B) using the elution gradient 80% A at 0 min, 80–85% A at 0–2 min, 85–90% A at 2–4 min, 90–95% A at 4–6 min, 90–95% A at 6–8 min, 95% A at 8–12 min, 95–100% A at 12–15 min, 100–80% A at 15–20 min.

**The injection volume** was 10  $\mu$ L. **Flow rate:** 1ml /min

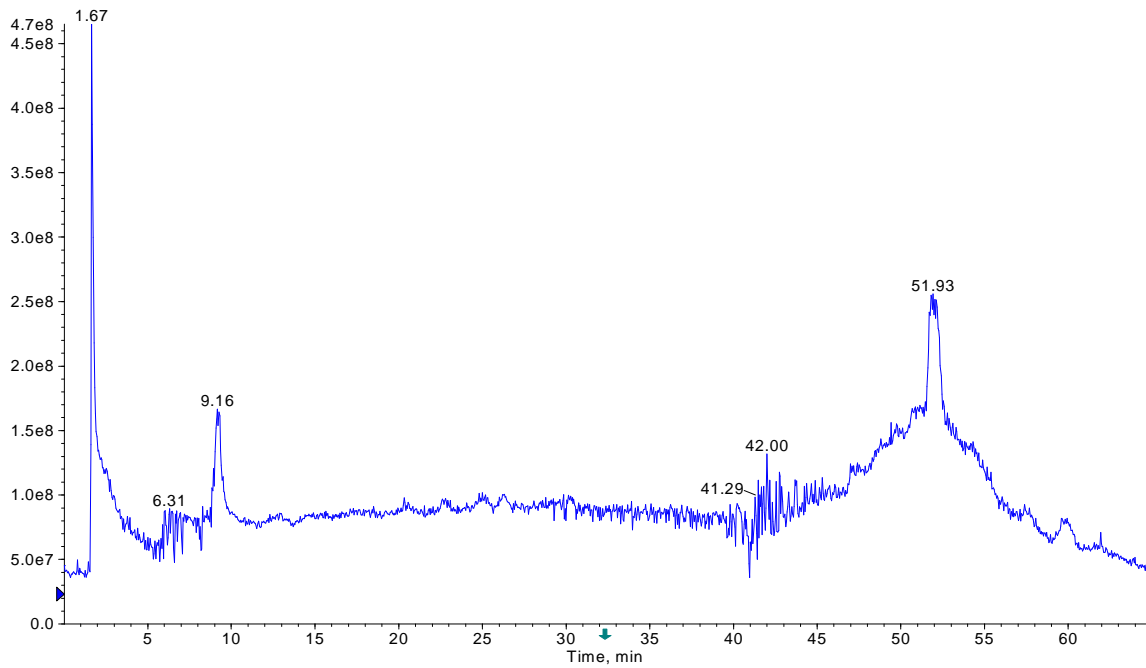
表九、有睡眠障礙之更年期婦女在服藥前/後血中總代謝物變化較大之波峯

ICA & LDA 分析有重複之波峰 (m/z) 以 KEGG 資料庫比對之 MW 預測的物質數目		
159.3263_9.40	159	14
551.2253_12.25	551	3
100.1271_13.98	100	12
509.2921_15.71	509	10
210.5888_9.40	210	30

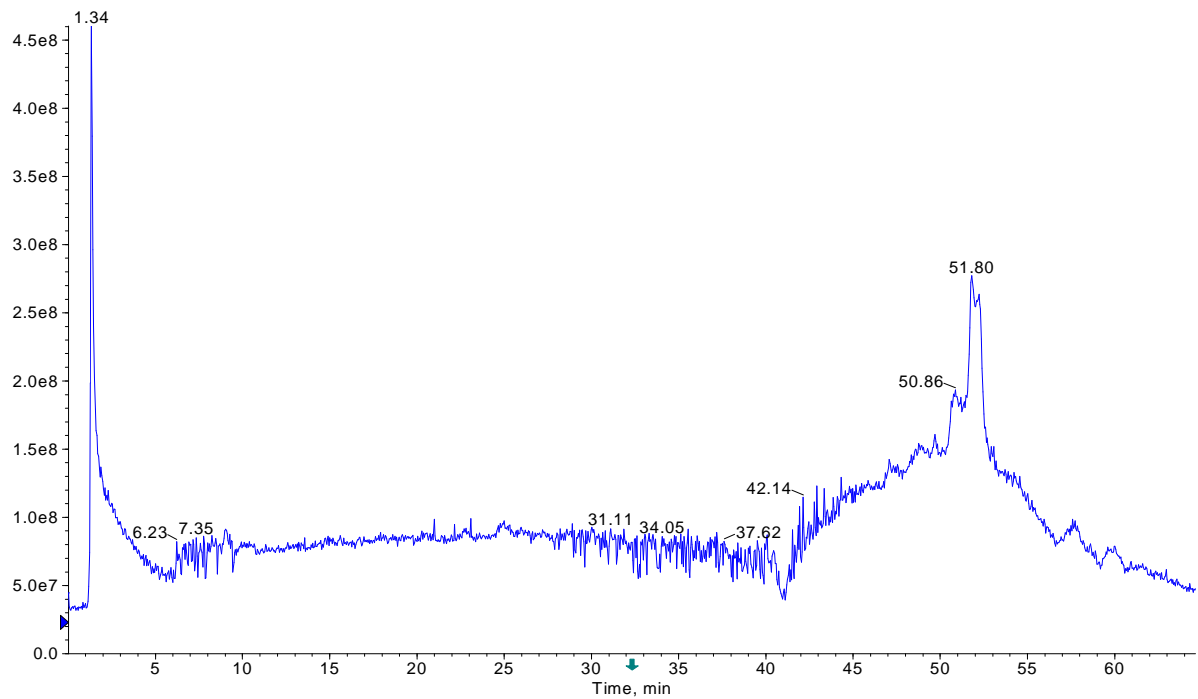


圖一、ESI LC/MS/MS圖譜 (1) $\gamma$ -aminobutyric acid (104 m/z), (2)tryptophan (205/188 m/z),(3) melatonin (233/174 m/z), (4) tryptophan D5 (205/ 192 m/z)。

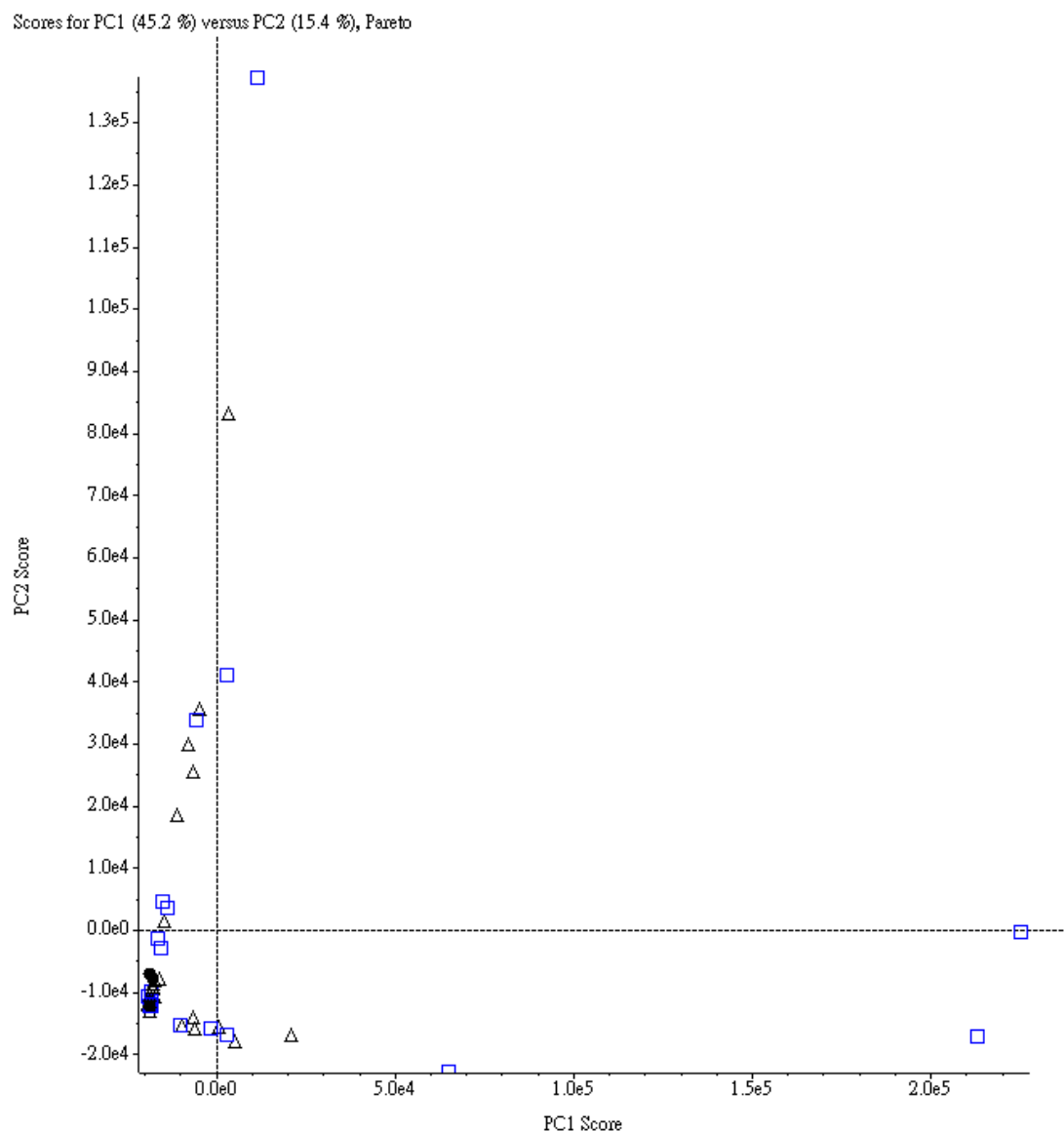
A 服藥前



B 服藥後

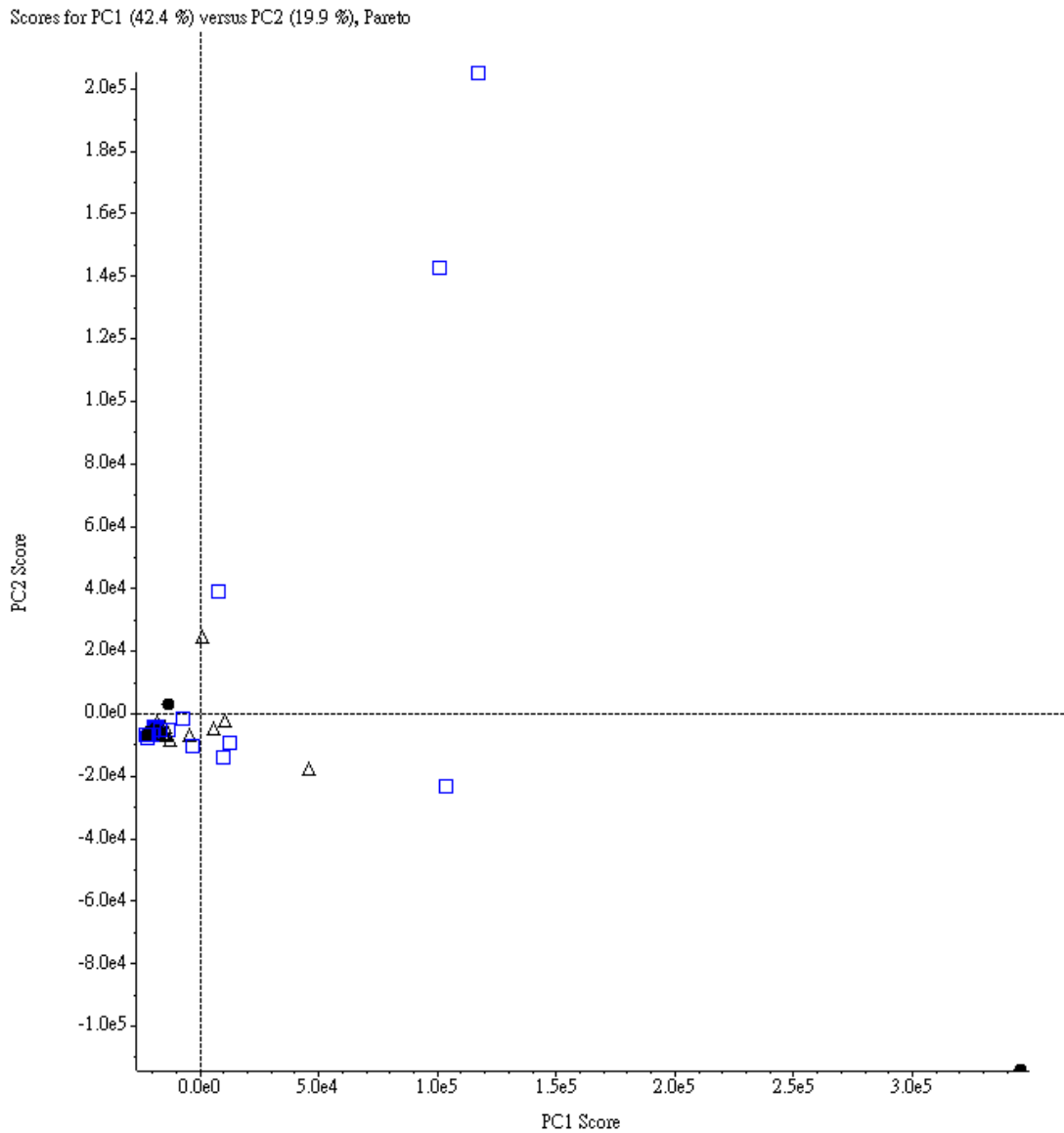


圖二、服用加味逍遙散或服酸棗仁湯之睡眠障礙婦女之LC/MS/MS總代謝物圖譜(Q1 Scan)



圖三、服用酸棗仁湯之睡眠障礙婦女其血中總代謝物之PCA分析

△:病人服用酸棗仁湯前(V1)，□:服用酸棗仁湯後(V3)病人有改善者，●:服用酸棗仁湯後(V3)病人無改善者，n=23。



圖四、服用加味逍遙散之睡眠障礙婦女其血中總代謝物之PCA分析

△:病人服用加味逍遙散前(V1), □:服用加味逍遙散後(V3)病人有改善者, ●:加味逍遙散後(V3)病人無改善者, n=23。

