

編號：CCMP90-RD-113

比較含等量植物雌激素之單一藥材和中藥方劑對停經後骨質疏鬆症之預防-中藥方劑內成分間是否有加強作用之研究

Comparison of equivalent phytoestrogens in single herb and herbal regimen on prevention of postmenopausal osteoporosis – Is there synergistic effect in components of herbal regimen ?

馬偕紀念醫院

楊 育 正

摘 要

在我們之前的研究已分析過不同之中藥材之植物雌激素含量。本計劃則針對下列三組停經後婦女進行研究。第一組給予富含植物雌激素之單一中藥「熟地」，其植物雌激素之含量和第二組相等，第二組給予中藥方劑「壯骨二號」，第三組給予標準之賀爾蒙補充療法「HRT」；每組皆給予鈣質補充。尿液及血中之植物雌激素濃度、生化標記(包括血清骨特異性鹼性磷酸酶及尿液中 DPD)於收案時及三個月、六個月各檢測一次，骨密度於收案時測量一次，子宮內膜厚度於收案時及追蹤六個月後各測量一次；乳房攝影則於收案時測量一次。所有病人皆治療及追蹤至少六個月。

經過六個月的追蹤治療，A1、A2 及 HRT 組的有效回收案例分別為 33

(73.3%)、30 (56.6%)及 41 (74.5%)人。A1 及 A2 組分別服用「熟地」及「壯骨二號」後，血清 Daidzein 濃度隨治療時間而有顯著的增加($p < 0.01$)，Genistein 濃度亦隨治療時間而增加。A2 組骨生成標記 B-ALP 皆隨治療時間而有顯著的增加($p < 0.01$)，但是骨質流失標記 DPD 兩組皆無顯著變化。HRT 組實驗結果顯示骨代謝速率(骨質流失速率、生化標記 DPD 值)隨治療時間而下降($p < 0.01$)。A1 及 A2 組治療中及治療後之骨質生成速率明顯增加並與 HRT 組有顯著差異($p < 0.01$)；HRT 組骨質流失速率隨治療時間而下降($p < 0.01$) 並與 A1 及 A2 組有顯著差異。

由以上結果我們獲得下列結論 1. 投與含等量植物雌激素之單一中藥與中藥方劑皆使植物雌激素濃度升高。2.中藥方劑明顯促進骨生成速率，可能是方劑中其他成份之加成效果。3.中藥之投與有助於增加骨質生成，但對骨質流失並無明顯之影響。4.中藥對於骨質代謝之作用機制可能與標準賀爾蒙補充療法不同。5. 由目前結果顯示中藥「壯骨二號」確可促進骨質生成，惟對骨密度之影響及能否有效預防骨質疏鬆症仍有待進一步研究。

關鍵詞：植物雌激素，中藥方劑，停經後骨質疏鬆症

Mackay Memorial Hospital

Yuh-Chen Yang

Abstract

We have previously analyzed the phytoestrogen content in different herbs used in Chinese medicine. This study is designed to compare 4 groups of patients, group 1, postmenopausal women treated with phytoestrogen-containing herb; group 2, postmenopausal women treated with herbal regimen containing equivalent phytoestrogen as in group 1; group 3, postmenopausal women treated with standard HRT. Calcium supplementation will be given to all 3 groups. The urinary and plasma

phytoestrogen levels and serum biochemical markers, bone specific-alkaline phosphatase (B-ALP) and urinary deoxypyridinoline (DPD), will be monitored every three months; BMD, measured by DEXA, and endometrial thickness, detected by transvaginal ultrasound, will be determined prior to the treatment; mammogram will also be examined prior to inclusion. All patients will be treated and followed for at least 6 months.

After 6 months follow-up, we have recruited 33 (73.3%), 30 (56.6%) and 41 (74.5%) cases in A1, A2 and HRT groups, respectively. After treatment with 熟地 and 壯骨二號, respectively, serum daidzein concentration in patients of A1 and A2 group increase significantly ($p < 0.01$); genistein concentration also increase in both group. Bone formation marker, B-ALP, increases significantly ($p < 0.01$) in A2 group but not in A1, however, the bone resorption marker, DPD, shows no significant change in both group. HRT results in significant decreased ($p < 0.01$) bone resorption DPD. A increased bone formation is found in both A1 and A2 groups after 6 month treatment and shows a significant difference with HRT ($p < 0.01$); the bone resorption rate is decreased with time in HRT and shows significant difference ($p < 0.01$) with A1 and A2 group.

Taken together, we have concluded in this pilot study: 1. Equal-amount of phytoestrogens intervent results in the increased serum phytoestrogens levels, regardless of herbal regimen or single herb, 2. Treatments of herbal regimen results in increased bone formation, 3. Herbal interventions may improve bone formation, but has no significant effect on bone resorption, 4. The mechanism of herbal regimen intervention on bone metabolism may be different than that of HRT, 5. Current results reveal that the herbal regimen 壯骨二號, do improve bone formation, however the effect of the herb on BMD, and whether the herb may be effectively prevent osteoporosis need to be further studied.

Keywords : phytoestrogen , herbal regimen , postmenopausal osteoporosis

壹、前言

對婦科醫師而言，提昇停經後婦女之生活品質和健康，預防其失去工作能力，降低其依賴性是相當具有挑戰的工作。隨著年齡的增加，容易漸漸失去工作能力，並喪失獨立性；而骨質疏鬆症就是造成此種情況的一種主要原因。孩童時期骨骼中的骨質會增長，而骨質量達到尖峰則在近 30 歲時，而其中女性又較男性低。骨質量會隨著年齡下降，此於中年時期開始發生；又婦女於停經後會加速骨質的流失，因此停經女性是骨質疏鬆症的高危險群。低骨質密度與骨折的高風險性極具相關，包括脊椎骨骨折，前臂 Colles 骨折，及髌骨骨折。停經後骨質疏鬆症(第 I 類型)及和年齡相關之骨質疏鬆症(第 II 類型)是臨床上最為常見的原發性骨質流失的原因。於骨質疏鬆症的發展過程中，出現有臨床症狀的骨折時，常需要一段相當長的潛伏期，雖然女性的遺傳背景，生活型態及飲食習慣，是否罹患內分泌疾病，停經年齡等因素是決定該女性是否會罹患骨質疏鬆症的主要原因，但仔細的診斷研究工作(包括臨床病史、生理檢驗、實驗室評估、骨質密度、及放射線顯像圖)可讓醫生了解骨質疏鬆症的原因，並開始醫藥治療。適當的診斷及治療可使此種常見但可預防之病症穩定下來甚至恢復過來，因此婦科醫生應該了解可以預防此病症至何種程度。雖然許多骨質疏鬆性骨折可能可以預防，但當計畫介入治療時，需先確定誰是骨折的高危險群，並在骨折前積極預防。攝取足夠量的鈣質，運動，及雌激素替代療法可預防停經後婦女罹患骨質疏鬆症。骨質疏鬆症之預防應於青春期即開始，因為此一時期是骨質的生長期。雖然骨質最高量主要是由遺傳所決定的，但青春期若有足夠運動量，鈣質，及適當飲食應可使得遺傳決定的骨質量發揮到最大。鈣的攝取量對停經後婦女發生骨折的影響並不清楚，然而一般認為停經後婦女每日攝取 1000-1500 毫克的元素鈣才足夠，而許多情形下，單從飲食並不能攝取足夠量的鈣(1)。維生素 D 的建議劑量為每日 400-800 單位，年長者所需的量往往更高。每次至少 30 分鐘，每週至少 3 次的負重性運動(weight-bearing exercise)具有許多優點，包括保持骨質礦物密度，較佳的肌肉強度及穩定性可以減少跌倒之傷害(2, 3)。

雌激素替代療法已證明可減低罹患骨質疏鬆症的危險性，且是目前停經後骨質疏鬆症的標準治療法(4)，雖然其作用機轉並未完全清楚，但已有理論認為是雌激素 a)減低骨組織對副甲狀腺激素再吸收效應的靈敏度；b)阻斷一種會使骨質流失的細胞間質素-1 (interleukin-1)的釋放；c)直接調節骨母細胞(osteoblast)的活性(5, 6)。雌激素可預防骨質密度的流失，而流行病學研究顯示以雌激素替代療法治療可以減低 50%-60%的骨折(7)，然而，利用雌激素替代療法具有潛在的危險性。長期服用雌激素會提高罹患子宮內膜癌，膽結石，乳癌，血栓栓塞(thromboembolism)，高血壓及葡萄糖耐性不良的危險性。已有數種其他療法用以克服雌激素療法的副作用，並可降低停經後骨質疏鬆症的發生率。Tibolone 已證明可以增加骨質，且不會刺激子宮內膜(8, 9)；廣泛用於治療乳癌婦女之 Tamoxifen 已證明會增加腰椎骨質密度(10)。近來，一種名為 alendronate 之胺基雙磷化合物，係藉由抑制破骨細胞的活性，以減緩骨質轉換率，可用以治療或預防骨質疏鬆症(11)。其他用以治療或預防停經後的許多症候(包括骨質疏鬆症)的非正統療法，常不需處方而被廣泛使用；諸如補充療法(補充及另類醫學)，包括台灣常用的中藥、草藥、針灸、及飲食療法。補充及另類療法涵蓋許多不同的治療哲理、不同的門徑、及治療方式。台灣使用補充療法，尤其是應用於停經症候群上的補充療法者到底有多少，並不確定，且甚少進行相關的效果或安全性研究。以正統西醫相同的科學方法探討補充及另類醫學，包括中醫療法是有需要的。

已有研究指出具有雌激素效應的飲食因子(特別是植物雌激素)可預防骨質流失，且能增進骨質密度。首先，活體外(*in vitro*)研究已證明 coumestrol 可抑制骨流失，並刺激骨質礦質化(mineralization) (12)；除此之外，亦發現 genistein 與雌激素 premarin 相似的效果，可維持老鼠 trabecular 骨組織(13)。除此之外，餵食大豆蛋白的老鼠明顯減低骨質的流失，且延緩與年齡有關之骨質流失的發生(14)，再者，切除卵巢後造成卵巢賀爾蒙不足，並患有骨質疏鬆症之老鼠，食用大豆蛋白後可預防骨質的流失(15)；最後，以 daidzein 為主要代謝物的一種合成異黃酮素(isoflavone)-Ipriflavone-可預防患有骨質疏鬆症的動物及病患之骨質流失(16, 17)。此保存骨質效果之作用機轉可能是經由降血鈣素(calcitonin)之

荷爾蒙-抑制骨質流失效應造成的，或是直接作用於骨母細胞上(18)。使用 Ipriflavone 可使使用 GnRH 同型劑之停經前婦女維持骨質密度(19)，也可以維持或增加停經後婦女的骨質密度(20)。Ipriflavone 的劑量每日為 600 毫克，可形成約 10% 的分解產物 daidzein。因此，植物雌激素的雌激素效應可能為其影響骨質疏鬆症及骨折危險率的一個主要因素。

我們已從多種婦科常用中藥材，鑑定出植物雌激素之異黃酮素 genistein 及 daidzein 的含量，這些中藥當中數種已知為治療骨質相關疾病的重要成分，我們希望能找出植物雌激素與台灣停經後婦女的骨質礦物密度的關係，尤其希望瞭解中藥方劑中各成分間的相關效應，特別是相乘效應(synergistic effect)。我們希望某些情形下，使用中藥的植物雌激素療法可用以取代雌激素替代療法，以治療及預防骨質疏鬆症。

不同地域的族群發生骨質疏鬆症之危險率各異，咸已證明亞洲婦女較西方婦女發生骨質疏鬆症的機率低，此一差異可能是遺傳，體質，運動及飲食所造成的，似乎飲食的不同是造成骨質疏鬆症的主要原因之一；而我們的假說是飲食中植物雌激素可能是影響骨質疏鬆症及骨折危險率的重要因素。近來我們在數種中藥材中分離出主要的植物雌激素化合物，genistein 及 daidzein；除此之外，這些中藥材中的某些單味藥材已用於治療骨質相關性的疾病上。為證明植物雌激素(特別是 genistein 及 daidzein)的生物效應，找出植物雌激素攝取量與停經後婦女以中藥治療後骨質密度的改變之相關性相當的重要。從這個臨床試驗上所得之證據，可提供醫生及停經後婦女科學上的根據，以中藥維持停經後婦女之骨質密度，並預防骨質疏鬆症的發生。本計畫以植物雌激素為模式，探討有關婦女健康之荷爾蒙問題，並專注研究源自中藥材之植物雌激素在預防骨質疏鬆症上可能的生物效應，並提供植物雌激素在台灣婦女健康上的用途。

本研究的主要目的是探討植物雌激素在停經後婦女骨質礦物密度上的可能生物性功能。本計劃在第一年將進行：1)收錄病患、分組並給予病患用藥，2)測量病患基礎骨質礦物密度，3)檢驗病患體內基礎雌激素及植物雌激素濃度，4) 檢驗病患體內基礎生化標誌。第二年將進行：1)測量追蹤治療後病患骨質礦物密度，2)檢驗病患體內雌激素及植物雌激素濃度，3) 監測追蹤病患體內

骨代謝生化標誌濃度，4)對各組時結果進行統計分析，比較成效。具體言之，我們希望完成下列的目標：

- 1.停經後婦女體中植物雌激素與骨質礦物密度的相關性。
- 2.比較雌激素，內含植物雌激素之單一中藥材，及中藥方劑在預防骨質疏鬆症上的效應。

比較含有等劑量植物雌激素之單一藥材與中藥方劑在預防骨質疏鬆症上的效應。

儘管骨質疏鬆症及其病理與治療法益發受到重視，但此疾病可以選擇的治療方法仍然有限，但一直在急遽改變，某些改變(諸如決定骨質的基因研究及骨質轉換率及病因學上局部因素的發現等)已著手進行。利用骨質密度儀診斷並預測骨折的危險性已相當的進步，利用生化標誌測量骨質的轉換率也已是一種極具希望的新穎診斷方法，且已證明可用於分析評估病患對治療的反應。雖然雌激素仍為預防停經後婦女骨質流失及骨折的主要方法，但科學家仍不斷的研究新的預防及治療方法。

目前尚無試驗直接比較中藥中的植物雌激素因素與雌激素的效應。由於治療骨質疏鬆症的療程常須經年累月，而可能相關植物雌激素之細胞機轉並不清楚，本計畫欲利用含有植物雌激素的中藥為預防藥物，進行其於骨質疏鬆症上的初步研究。在台灣，人們常食用大豆及其加工食品而攝入植物雌性激素(特別是異黃酮素化合物 genistein 及 daidzein)，而這些化合物具有與不同疾病相關的各種生物功能。我們亦已分離出治療骨質相關疾病所用中藥複方中單味藥的植物植物雌激素中之 genistein 及 daidzein。我們的假設是與雌激素相較，植物雌激素本身雖具有一定的生物功能，然而，當與其他中藥方劑中的成分一起服用時，植物雌激素在預防骨質疏鬆症上則呈現出更明顯的效果。研究初期，我們先確認停經婦女體中之 genistein 及 daidzein，並利用雙重能量 x-射線吸收儀(DEXA)測定基礎骨質礦物密度值(BMD)，然後以骨質礦物密度及生化標誌的監測追蹤停經婦女攝取建議草藥植物雌激素(實驗組)的骨質密度變化，並以使用 premarin 及 provera 治療的病患為標準治療組。研究過程中子宮內膜之變化以陰道超音波追蹤。所有患者於收案時都將接受乳房攝影檢查。

我們計畫將停經婦女分成3組;第1組是以內含與第2組等量之植物雌激素的單一藥材治療停經後婦女;第2組是以內含與第1組等量植物雌激素之固有中藥複方治療停經後婦女;第3組是用標準 HRT 治療停經後婦女;每組病患均補充鈣質。最後,在持續治療及追蹤1年後,統計分析每組的差異性。偵測並確認中藥,血液及尿液中的植物雌激素的含量將於我們的中心實驗室進行。這些方法可使我們對此一相當新穎的研究領域有更進一步的了解。

適當的診斷骨質疏鬆症之方法是測定骨質密度,依此重新定義之骨質疏鬆症為'低骨質且骨組織微細結構破壞,導致骨質脆性增加,並因此增加骨折的危險性'(21)。流行病學的數據顯示,骨折的發生與骨質密度有關,而當骨質礦物密度在年輕成人平均值的至少 2.5 SD 下,即診斷認為罹患骨質疏鬆症(22, 23)。+/-1.0 SD 的範圍認為是正常範圍,而-1.0 至-2.5 SD 間的範圍認為是低骨質。上述診斷採用年輕成人的數值而不用年齡相仿的平均數值,是因為老年人中有許多人是已有骨質疏鬆的。

數個人口研究已證明高骨質轉換率與低骨質、快速骨質流失,增加骨折的機率是有關聯的(24, 25)。血清中骨特異性鹼性磷酸酶活性,血清 osteocalcin, 及尿中 hydroxypyridinoline 等生化標誌是骨骼轉換率的指標,當婦女年齡增加指數明顯增加,推論指標與骨質形成及再吸收有關。因此,測定骨質再吸收及骨質形成(諸如骨特異性鹼性磷酸酶,尿中第 I 類膠原交錯-連接 N-telopeptide, 及 pyridinoline 及 deoxypyridinoline 的含量(26-29))可為骨質轉換率的另一種指標或輔助性指標。因其在治療中的反應相當快而有效,故生化標誌的測定將比骨質礦物密度常監測。

貳、材料與方法

一、病患選擇

本研究已得到馬偕紀念醫院人體試驗委員會的認可。計劃從馬偕紀念醫院婦產科看診的停經婦女中篩選本研究所要的受試者。

1.年齡介於 45-60 歲之婦女,至少已自然停經 1 年,且一個月內未曾以荷

爾蒙替代療法治療。

2.血清中的 estradiol(E₂)的含量低於 25 pg/毫升，FSH>50 mIU/ml。

3.病患的骨質礦物密度基準線(BMD)若低於 T-score -2.5 者則不適為本研究受試體，因為其應該接受骨質疏鬆症標準治療。

4.患有顯著疾病或內分泌異常可能影響骨代謝者應予排除。

受試者須接受問卷調查同意本研究以雌激素或中藥接受治療。我們預計篩選 150 位病患參與本研究，經由詢問填寫問卷獲取病患的家族史。

二、研究設計

參與本研究的病患共分成 3 組，每組平均約由 50 位停經後婦女所組成。

第 1 組是以內含與第 2 組等量之植物雌激素的單一藥材(熟地)治療；

第 2 組是以含植物雌激素之固有中藥方劑(壯骨二號)治療停經後婦女；

第 3 組是用標準 HRT(premarin 0.625 mg + provera 2.5 mg daily) 治療停經後婦女。

每組中所有的病患每日均另外服用碳酸鈣補充 1000 毫克的鈣質，尿液及血中之植物雌激素濃度、生化標記(包括血清骨特異性鹼性磷酸酶 ALP-B 及尿液中 deoxypyridinoline；DPD)每三個月檢測一次，骨密度則於收案時及追蹤一年後各測量一次。收案時及追蹤一年後皆以經陰道超音波(TVS)測量其子宮內膜厚度偵測是否有內膜增生。完成 1 年的追蹤後，將統計分析每組的差異。

檢測項目及時間如下表：

項目\時間(月)	0	3	6
Phytoestrogen	✓	✓	✓
B-ALP	✓	✓	✓
DPD	✓	✓	✓
BMD/TVS	✓		
Mammogram	✓		
E ₂ /FSH	✓		✓

三、服用中藥

所有的中藥材均購自符合 GMP 規範之中藥製造廠，中藥方劑的配方如下所列。中藥方劑中所含的植物雌激素將先行測定。第 2 組病患所服用的中藥方劑為「壯骨二號」，其處方如下表。第 2 組病患所服用的中藥方劑應遵長庚中醫醫院副院長張恆鴻醫師的處方簽及說明用藥。第 1 組病患亦應遵循第 2 組相同的說明服用醫師所開的單味藥材(含有等劑量的植物雌激素)，每組均持續追蹤至少六個月。

本研究所用的中藥方劑名稱暫訂為「壯骨二號」，係根據下表比例調配，每日服二次，每次 5 公克。單味藥材則取植物雌激素 (genistein 及 daidzein 其可能具有預防骨質流失的生物功能；參閱參考資料 18-20)) 含量約為壯骨二號兩倍之熟地，每日服二次，每次 2.5 公克。

壯骨二號											
左歸丸								加味			
熟地	淮山	山茱萸	枸杞	牛膝	菟絲子	鹿角膠	龜板膠	當歸	補骨脂	五味子	杜仲
五錢	五錢	三錢	三錢	四錢	五錢	三錢	三錢	三錢	三錢	三錢	三錢

四、骨質礦物密度的測定

實驗受試體於收案時及治療一年後，利用雙重能量 x-放射線吸收儀 (DEXA , Norland XR-26 Bone Densitometer)測定腰椎 BMD。

五、子宮內膜厚度

於收案時及追蹤一年後皆以經陰道超音波測量其子宮內膜厚度偵測是否有內膜增生。

六、偵測生化標誌

根據 Garnero 等人(26)所述，可利用數種生化標誌測定骨質轉換率。然而，在所有測試的骨質形成標誌中，骨質專一性-鹼性磷酸酶(B-ALP)最能反映出骨

質轉換率的增加，而尿液 deoxypyridinoline (DPD) 則最能反映出骨質的流失。本研究選擇此兩種生化標誌監測實驗受試體的骨質轉換率。病患於進行基準線測定訪視時，即抽取血液樣品及尿液樣品，而後開始治療當中，每 3 個月抽取樣品，所有的血液及尿液樣品均置於-20℃ 下保存，直到分析。

(一)骨質形成

利用直接免疫分析法測定血清中骨質專一性鹼性磷酸酶 (B-ALP)，以監測骨質形成率。利用兩種對抗人體骨質同功酵素及純化自人體 SAOS-2 骨癌細胞之 B-ALP 的單株抗體為標準(Biometra System)，用人體-專一性 ELISA 測定血清 B-ALP。此分析方法只有與循環性肝同功酵素有 16%的交叉反應，此分析方法的靈敏度為 0.2ng/毫升，而分析內及分析間的變異數(CV)則分別為 7%及 9%。

(二)骨質流失

利用對抗 N-telopeptide 至分離自人體尿液中之第 I 類膠原螺旋分子間交錯連接區域之單株抗體(31)，以 ELISA 套組(Biometra System)測定尿液中的 DPD。因為每單位人體骨質膠原完全分解後所產生的免疫活性 DPD 具有高度的重複性，故此分析可自膠原分解後所產生的含量計算出。分析方法內及分析方法間的變異數(CV)均低於 8%，而靈敏度為 25 nmol/升(31)。

(三)偵測及鑑定植物雌激素-genistein 及 daidzein

基準線訪視時收集血液樣品，而後於開始治療追蹤中，每 3 個月收集血液樣品。所有的樣品均保存於-20℃，直到分析。植物雌激素的分析將於中心實驗室進行。簡而言之，血清樣品調配成 1 毫升 2M HCl 及 75% EtOH 的混合液中，80℃ 下強力的震盪 3 小時以萃取出植物雌激素，然後經 12000g 離心速度離心 20 分鐘，再以 0.45 毫米之濾膜過濾上清液，取 20 微升之過濾液直接注入 HPLC 系統中。利用與 NovaPakk C₁₈(150x3.9 毫米內徑；4 微米)反相管柱(Waters, Milford, MA USA)偶合之 Adsorbosphere C₁₈(10x4.6 毫米內徑；5 微米)直接連接防衛管柱進行 HPLC 分析，以下述的溶劑系統進行沖提，流速為 0.8 毫升/分鐘：A=乙醯氫，B=乙酸/水(10/90；體積比)；23% A(溶於 B)(體積比)，續以 70% A 沖提 8 分鐘，其後以 23% A 維持 12 分鐘，平衡系統以為其後的注射。設定於

260 毫微米之 UV 偵測儀連續監測分析物。

(四)統計分析

收案取樣係以統計樣本數估計法估算每組約需 35 人。以臨床研究經驗所知 drop out rate 約為 20 ~ 40% , 則研究開始每組約需收集 50 例。收案分組採 Superiority/non-inferiority controlled, double blinded trial。即使用已有之 HRT 案例, 任意擇一例, 再就待試驗案例群擇一條件(如年齡、停經月數、T-score) 與之 match 者, 將這一選擇例隨機置入 A 或 B 組(blinded for 第一組給予單一中藥或第二組給予中藥方劑)。如此收案方式, 既有 randomization 效果, 亦可針對試驗兩組(第一組給予單一中藥或第二組給予中藥方劑)做到使實驗者和受者試者 double blind。統計分析係利用單方史都華檢定法(unpaired Student's t-test)進行每組間的比較, 亦利用 T-分數(得自正常年輕婦女的標準偏差數, SD)比較每組間的 BMD。利用研究期間所收集受試體樣品之 CV 值(within-subject CV), 評估骨質轉換率標誌的長期變異。利用變異分析(analysis of variance)評估中藥或雌激素治療期間骨質轉換率生化標誌的改變。為使 DPD 及 B-ALP 測定質穩定及精確, 將預先作一包括 intra-及 interassay 的骨質轉換率生化標誌測定的 pilot study, 得其 CV 值再從事實際檢驗。利用史皮爾排列相關分析(Spearman rank correlation analysis)方法, 評估某選定時間點之腰椎 BMD 及標誌改變的百分比間之相關係數。

參、結果

依本研究計劃需要, 我們採用自行建立檢測植物雌激素 Genistein、Daidzein 與 Biochanin A 的分析方法, 分析婦科常用中藥材之異黃酮素 daidzein 及 genistein 含量, 所得結果如附表一。該分析方法已發表之成果業已發表於 SCI 的期刊 Journal of Chromatographic Science。

Hsu YT, Wu CJ, Chen JM, Yang YC, and Wang SY. The Presence of Three Isoflavonoid Compounds in *Psoralea corylifolia*. J Chromatogr Sci 2001; 39: 441-444.

一、收案與追蹤治療

本案業已於 91 年 6 月完成收案臨床療效評估。收案、退出與追蹤治療人數，及退出理由如表一所示。申請參與人數共 204 人，其中 55 人因 BMD 小於 -2.5 SD，是以總收案數為 153 人。A1 組 43 人，有效者有 33 人。A2 組 53 人，有效者有 30 人。HRT 組 55 人，有效者有 41 人。無效案例佔各該組 26.7%、43.4% 及 26.5%。退出理由如表一所示。結案之有效案例數及臨床療效評估分類如表二所示。分類係依其 profile 選擇一與其 match 之 HRT 案例並列，並隨機置入 A 1 單位藥材組或 A 2 方劑組。如此兩組中藥組可做到 double blinded 效果，亦可施行 randomization。

二、骨密度值與基礎植物雌激素濃度

本研究之目的之一在於探討治療前之骨密度值與其基礎植物雌激素濃度之關聯性。由圖一與圖二可知，所有有效案例之基礎骨密度值與基礎植物雌激素濃度呈不規則之分佈，Daidzein 與 BMD 兩者並無相關，Genistein 與 BMD 兩者亦無關聯性。

三、植物雌激素濃度於療程之變化

由表三結果可知，A1 組及 A2 組之案例分別服含等量植物雌激素之熟地及方劑壯骨二號後，血清之 daidzein 濃度明顯隨療程時間而增加；與基礎值比較，於 3 個月及 6 個月皆有顯差異 $P < 0.05$ 。但是 HRT 組血清 daidzein 濃度，於療程中並無明顯變化。完成六個月療程後，A1 及 A2 組案例之 daidzein 值皆明顯的高於 HRT 組。表四結果顯示患者於療程血清 genistein 之變化。A1、A2 及 HRT 組 genistein 值並無明顯之改變，惟於 3 個月及 6 個月療程，服用中藥 A1 及 A2 組之血清 genistein 濃度明顯高於 HRT 組 ($3m=0.73 \pm 0.54$, $6m=0.70 \pm 0.38$, $p < 0.05$ CI=95%)。

四、骨代謝生化標記

骨質生成指標之生化標記 B-ALP 變化之結果詳列於表五。A1 組以單味中藥熟地治療 6 個月後，骨質生成標記 B-ALP 並無明顯改變；A2 組服用方劑壯骨二號 6 個月後 B-ALP 值明顯增加 $P < 0.01$ ，顯示方劑壯骨二號確實可以促

進骨質生成。HRT 組之 B-ALP 值於全部 6 個月療程中，並無明顯改變。惟 A1 及 A2 組於 3 個月及 6 個月治療後，其 B-ALP 值皆高於 HRT 組 $P < 0.01$ ，顯示中藥治療之藥效可能作用在促進骨質生成，明顯與 HRT 之機轉抑制骨質流失，同時延緩骨質代謝由所不同。傳統 HRT 組係在於抑制骨質流失，HRT 組之結果符合所期待之結果，其 DPD 值於 3 個月及 6 個月療程明顯下降($p < 0.01$)

表六。但是中藥治療，無論是 A1 組單味藥材熟地或 A2 組方劑壯骨二號，對 DPD 值皆無明顯之影響。於 3 個月及 6 個月療程時，HRT 組之 DPD 值下降明顯異於 A1 組及 A2 組 $P < 0.01$ 。由以上結果可推測中藥治療對骨代謝之效果，應與傳統西藥療法 HRT 組有不同之機轉。

五、基礎骨密度值、停經年數對療效之影響

表七結果顯示，本研究案所收集之案例，無論停經年數小於 3 年或大於 3 年，其基礎 B-ALP 值並無差異。而基礎骨密度值雖有不同，但 B-ALP 亦無明顯差異。而表八結果顯示，基礎 DPD 值與停經年數或基礎 BMD 值並無相關聯。以上之結果顯示基礎骨密度值($> -2.5SD$)及停經年數對研究使用之藥物的療效並無影響，同時更進一步支持所得之結果，中藥方劑確可促進骨質之生成。

六、植物雌激素與骨代謝之關聯性

本研究計劃原始之假設為，若植物雌激素為促進或改變骨代謝之主要因子，則含等量植物雌激素之單味中藥與方劑劑應有相同之效果。表九結果顯示 daidzein 與骨代謝 生成及流失 具相關性 $P < 0.01$ ，而 genistein 僅與骨生成有相關聯性 $P < 0.01$ 。進一步分析發現 表十，方劑壯骨二號治療 6 個月後，其骨生成指標 B-ALP 增加具顯著之意義 $P < 0.05$ 。是以我們推論方劑中其他成份可能對骨質生成具有加乘之效果。

肆、討論

本研究目的之一在於探討國人停經後婦女，飲食習慣是否會影響其骨密度。是以我們於收案時即檢測每一案例之骨密度及其血清植物雌激素濃度，以了解停經後婦女，在極低濃度 estradiol 之下，植物雌激素是否具補償作用進而

影響其骨質代謝。結果顯示骨密度值與基礎植物雌激素濃度並無關聯性，其原因可能在於骨質代謝係由多重因素控制及影響。雌激素雖為最重要原因之一，然各種不同之植物雌激素之 estrogenicity 及其濃度皆可影響其生物功能，是以我們無法從單一次檢測得到任何關聯性。

在收集案例追蹤治療過程中，我們發現中途退出者，最主要原因多為案例改變心意，其次為更年期症狀之困擾及不按時服藥而強迫其退出者。因此從事此類臨床試驗應於收案時，給予患者更多解釋及教育，以免浪費寶貴之人力與藥物。我們同時發現，在 204 個登記受試者中，有 55 人 27% 因 BMD 值小於 -2.5SD。即在本次篩選中有超過四分之一的停經後婦女，係患有骨質疏鬆症，值得相關衛生單位多加重視此一老化問題。

血清 daidzein 濃度變化在 A1 及 A2 兩組皆與療程成正相關，這與 scheiber 等人³² 研究結果相符，惟 genistein 濃度變化與療程並無顯著之關聯，這兩者之不同值得進一步的探討。

在 6 個月的 HRT 療程，DPD 明顯的下降，顯示其對骨質流失的抑制能力，但對 B-ALP 並無明顯之影響。先前研究雖然顯示 HRT 之主要作用在於能明顯抑制骨質流失，因時使骨生成速率亦隨後下降²。但近來亦有研究指出，HRT 亦可能不對骨質生成速率造成明顯之改變³³。而我們發現中藥方劑對促進骨質生成，即 B-ALP 於療程明顯增加，具有顯著效果，但是對抑制骨質流失，並無明顯作用。這個結果與傳統 HRT 的作用機制完全不同，是以值得於細胞及分子生物領域做進一步的探討，以了解其真正的作用機轉。

A1 及 A2 組係含有等量之植物雌激素，但僅 A2 方劑具刺激 B-ALP 上升之功能，是以除了植物雌激素，特別是 daidzein 表九 外，方劑中其他藥材所含的成份，可能也參與了此一新發現的骨質代謝機轉。這些成份可能是直接參與作用，可能與其他成份共同造成促進骨質生成的相乘效果。我們的結果顯示，A2 促進 B-ALP 上升之效果功能，的確來自於 daidzein 與方劑中其他成分形成的相乘效果。

雌激素替代療法雖已證明可減低罹患骨質疏鬆症的危險性。流行病學研究顯示以雌激素替代療法治療可以減低 50%~60% 的骨折，且是目前停經後骨質

疏鬆症的標準治療法。然而利用雌激素替代療法具有潛在的危險性。長期服用雌激素會提高罹患子宮內膜癌，膽結石，乳癌，血栓栓塞(thromboembolism)，高血壓及葡萄糖耐性不良的危險性，最近美國國家衛生院的一項 WHI 研究報告(34)更加深了對這些副作用的疑慮。我們的研究結果提供給健康停經後婦女另一項選擇；除了提出了藥學數據以證實傳統中藥的療效，同時對婦女健康應大有助益。

伍、結論與建議

本研究係為一 pilot Study，最主要的發現在於中藥方劑壯骨二號確實可以促使骨質生成，這點可由 A2 組 6 個月療程之 B-ALP 顯著上升加以證實。而植物雌激素特別是 diadzein 於 6 個月療程時，其濃度增加與 B-ALP 變化成正相關。A2 組於 6 個月療程 B-ALP 變化顯示除了 daidzein 外，方劑中其他成份對骨質生成應具有相乘效果。這些結果都是值得進一步深入去探討。由目前結果顯示中藥「壯骨二號」確可促進骨質生成，惟對骨密度之影響及能否有效預防骨質疏鬆症仍有待進一步研究。

陸、參考文獻

1. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. JAMA 272: 1942-1948, 1994.
2. Prince, R. L., Smith, M., Dick, I. M., Price, R. I., Webb, P. G., Henderson, N. K., and Harris, M. M. Prevention of postmenopausal osteoporosis: A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1189.
3. Heinonen, A., Kannus, P., Sievanen, H., Oja, P., Pasanen, M., Rinne, M., Uusi-Rasi, K., and Vuori, I. Randomized controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures, Lancet 1996; 348: 1343-1347.

4. Ettinger, B. Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72:12-17S.
5. Aurbach, G. D., Marx, S. J., Spiegel, A. M. Metabolic bone disease. In *Williams Textbook of Endocrinology*, ed. J. D. Wilson, D. W. Foster. 1992; 28:1477-1517. Philadelphia; Sanders. 8th ed.
6. Sarma, U., Edwards, M., Motoyoshi, K., and Flanagan, A. M. Inhibition of bone resorption by 17 beta-estradiol in human bone marrow cultures. *J. Cell Physiol.* 1998; 175:99-108.
7. Kiel, D. P., Felson, D. T., Anderson J. J., Wilson, P. W. F., and Moskowitz, M. A. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study. 1987; *N. Engl. J. Med.* 317: 1169.
8. Genazzani A. R., Benedek-Jaszmann, L. J., Hart, D. M., Andolsek, L., Kicovic, P. M., and Tax, L. Org OD 14 and the endometrium, *Maturitas* 1991; 13: 243-251.
9. Rymer, J., Chapman, M. G., and Fogelman, I. Effect of tibolone on postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 314-319.
10. Grey, A. B., Stapleton J. P., Evans, M. C., Tatnell, M. A., Ames, R. W., and Reid, I. R. The effect of the antioestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1995; 99: 636-641.
11. Owens, J. M., Fuller, K. and Chamber, T. J. Osteoclast activation: potent inhibition by the bisphosphonate alendronate through a nonresorptive mechanism. *J. Cell. Physiol.* 1997; 172: 79-86.
12. Tsutsumi, N. Effect of coumestrol on bone metabolism in organ culture. *Biol. Pharm. Bull.* 1995; 18:1012-1015.
13. Anderson, J. J., Ambrose, W. W., Garner, S. C. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models. *J. Nutr.* 1995; 125: 799S.
14. Kalu, d. N., Masoro, E. J., Yu, G. P., Hardin, R. R., and Hollic, B. W. Modulation of age-related hyperparathyroidism and senile bone loss in Fischer rats by soy

- protein and food restriction. *Endocrinology* 1988; 122: 1847-1854.
15. Arjmandi, B. H., Alekel, L., Hollis, B. W., Amin, D., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Guo, P., and Kukreja, S. C. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J. Nutr.* 1996; 126:161-167.
 16. Agnusdei, D., Zacchei, F., Bigazzi, S., Cepollaro, C., Nardi, P., Montagnani, M., and Gennari C. Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established post-menopausal osteoporosis. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1989; 15:97-104.
 17. Yamazaki, I., and Kinoshita, M. Calcitonin secreting property of ipriflavone in the presence of estrogen. *Life Sci.* 1986; 38:1535-1541.
 18. Benvenuti, S., Tanini, A., Frediani, U., Bianchi, S., Masi, L., Casano, R., Bufalino, L., Serio, M., and Brandi, M. L. Effects of ipriflavone and its metabolites on a clonal osteoblastic cell line. *J. Bone Miner. Res.* 1991; 6:987-996.
 19. Gambacciani, M., Spinetti, A., Piaggese, L., Cappagli, B., Taponeco, F., Manetti, P., Weiss, C., Teti, G. C., La Commare, P., and Facchini, V. Ipriflavone prevents the bone mass reduction in premenopausal women treated with gonadotropin hormone-releasing hormone agonists. *Bone Miner.* 1994; 26:19-26.
 20. Valente, M., Bufalino, L., Castiglione, G. N., D'Angelo, R., Mancuso, A., Galoppi, P., and Zichella, L. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif. Tissue Int.* 1994; 54:377-380.
 21. Consensus development conference on osteoporosis. Hong Kong. 1993. *Am. J. Med.* 1993; 95: 1S-78S.
 22. Kanis, J. A., Melton, L. J. 3rd, Christiansen, C., Johnston, C. C., and Khaltaev, N. the diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9: 1137-1141.
 23. Cummings, S. R., and Black, D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am. J. Med.* 1995; 98: 24S-28S.
 24. Hansen, M. A., Overgaard, K., Riis, B. J., Christiansen, C. Role of peak bone

- mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Br. Med. J.* 1991; 303:961-964.
25. Riis, H. J. The role of bone loss. *Am. J. Med.* 1995; 98: 29S-32S.
 26. Garnero, A., Shih, W. J., Gineyts, E., karpf, D. B., and Delmas, P. D. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronat treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1693-1700.
 27. Bonde, M., Qvist, Per., Fledelius, C., Riis, E. N., and Christiansen, C. applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLap): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 864-868.
 28. Braga, V., Dorizi, R., Brocco, G., Rossini, M., Zamberlan, N., Gatti, D., and Adami, S. Clinical utility of a wheat-germ precipitation assay for determination of bone alkaline phosphatase concentrations in patients with different metabolic bone diseases. *Eur. J. Clin. Chem. Clin Biochem.* 1995; 33: 433-439.
 29. Hanson, D. A., Weis, M. A. E., Bollen, A. M., Maslan, S. H., Singer, F. R., and Eyre, D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7: 1251-1258.
 30. Garnero, P., and Delmas, P. D. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1046-1053.
 31. Hanson D. A., Weis, M. A. E., Bollen, A. M., Maslan, S. H., Singer, F. R., and Eyre, D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7: 1251-1258.
 32. Scherber MD, Lin JH, Subbiah MTR, Rebar RW, Setchell KDR. Dietary inclusion of whole soy food results in significant reduction in clinical risk factors

for osteoporosis and cardio vascular disease in normal postmenopausal women.
Menopause.2001;8:384-392.

33. Patels, Pazianas M, Tobias J, Chambers TJ, Fox S, Chow J. Early effects of hormone replacement therapy on bone.Bone.1999;24:245-248.

捌、圖、表

表一、收案、退出與追蹤治療人數

No. of Cases	Treatment			Total
	A1	A2	HRT	
Complete case /Enrolled case	33/45	30/53	41/55	104/153
Drop out (%)	26.7%	43.4%	25.5%	100%
Causes of drop out :				
Not regularly taking medications	2	4	2	8
Change mind	7	12	0	19
Vaginal bleeding	0	0	7	7
Breast tenderness	0	0	5	5
Climacteric syndromes	2	6	0	8
Others	Allergy:1	Colon cancer: 1	0	2

表二、參與臨床療效評估有效案例

	T* > -1	-1 ≤ T < -2.5
A1 M ^{\$} <3y	14	6
A1 M _≥ 3y	6	7
A2 M<3y	11	6
A2 M _≥ 3y	6	7

*骨質密度 (BMD) 以 T-scores 表示

\$ menopause

表三、血清 Daidzein 濃度

Daidzein level μM	Cases	A1 (n=33)	A2 (n=30)	HRT (n=41)	P < 0.05
Baseline		0.94±0.93	0.85±0.87	1.11±0.68	none
3 month		1.19±0.74	1.16±0.88	1.06±0.56	none
6 month		2.11±1.37	1.99±1.50	1.12±0.60	P _{A1HRT} <0.01 P _{A2HRT} <0.01
P < 0.05		P _{ba6m} <0.01 P _{3m6m} <0.01	P _{ba6m} <0.01 P _{3m6m} <0.01	none	

表四、血清 Genistein 濃度

Genistein level μM	Cases	A1 (n=33)	A2 (n=30)	HRT (n=41)	P < 0.05
Baseline		1.11±0.95	1.22±0.86	0.85±0.70	none
3 month		1.15±0.93	1.53±0.97	0.73±0.54	P _{A1HRT} <0.05 P _{A2HRT} <0.01
6 month		1.36±1.05	1.33±0.71	0.70±0.38	P _{A1HRT} <0.01 P _{A2HRT} <0.01
P < 0.05		none	none	none	

表五、血清 B-ALP 濃度

B-ALP level U/L	Cases	A1 (n=33)	A2 (n=30)	HRT (n=41)	P < 0.05
Baseline		25.10±8.45	24.80±8.68	18.14±9.12	P _{A1HRT} <0.01 P _{A2HRT} <0.01
3 month		28.98±9.45	26.38±11.10	16.97±7.66	P _{A1HRT} <0.01 P _{A2HRT} <0.01
6 month		29.08±10.55	31.08±10.35	15.18±6.44	P _{A1HRT} <0.01 P _{A2HRT} <0.01
P < 0.05		none	P _{ba6m} <0.01	none	

表六、尿液 DPD/Cr 濃度

DPD/Cr level \ Cases	A1 (n=33)	A2 (n=30)	HRT (n=41)	P < 0.05
Baseline	6.92±2.36	6.96±2.75	7.09±3.05	none
3 month	6.80±2.45	7.49±2.82	4.94±2.09	PA1HRT <0.01 PA2HRT <0.01
6 month	6.80±1.99	7.33±2.54	4.33±1.80	PA1HRT <0.01 PA2HRT <0.01
P < 0.05	none	none	P _{ba3m} <0.01	P _{ba6m} <0.01

表七、基礎 B-ALP 值與停經年數或骨密度 T-score 之關聯

	Baseline B-ALP (U/L)	P < 0.05
BMD T-score ≥ -1	24.15±7.83	No
BMD T-score < -1 & ≥ -2.5	26.50±9.95	
Menopause < 3 years	24.95±10.54	No
Menopause ≥ 3 years	25.61±7.56	
BMD T-score ≥ -1 and menopause < 3 years	23.57±4.81	No
BMD T-score < -1 & ≥ -2.5 and menopause ≥ 3 years	26.20±10.33	

表八、基礎 DPD/Cr 值與停經年數或骨密度 T-score 之關聯

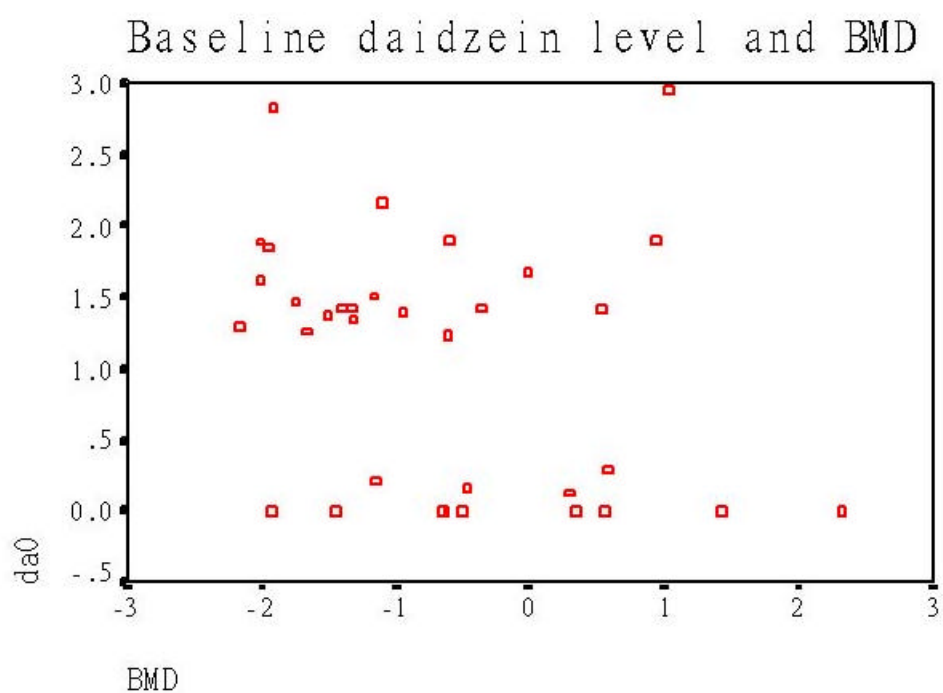
	Baseline DPD/Cr	P < 0.05
BMD T-score ≥ -1	6.41±1.72	No
BMD T-score < -1 & ≥ -2.5	7.55±3.26	
Menopause < 3 years	6.90±2.52	No
Menopause ≥ 3 years	6.97±2.69	
BMD T-score ≥ -1 and menopause < 3 years	6.64±1.70	No
BMD T-score < -1 & ≥ -2.5 and menopause ≥ 3 years	7.74±2.91	

表九、Daidzein 與 Genistein 對促進骨質生成之比較

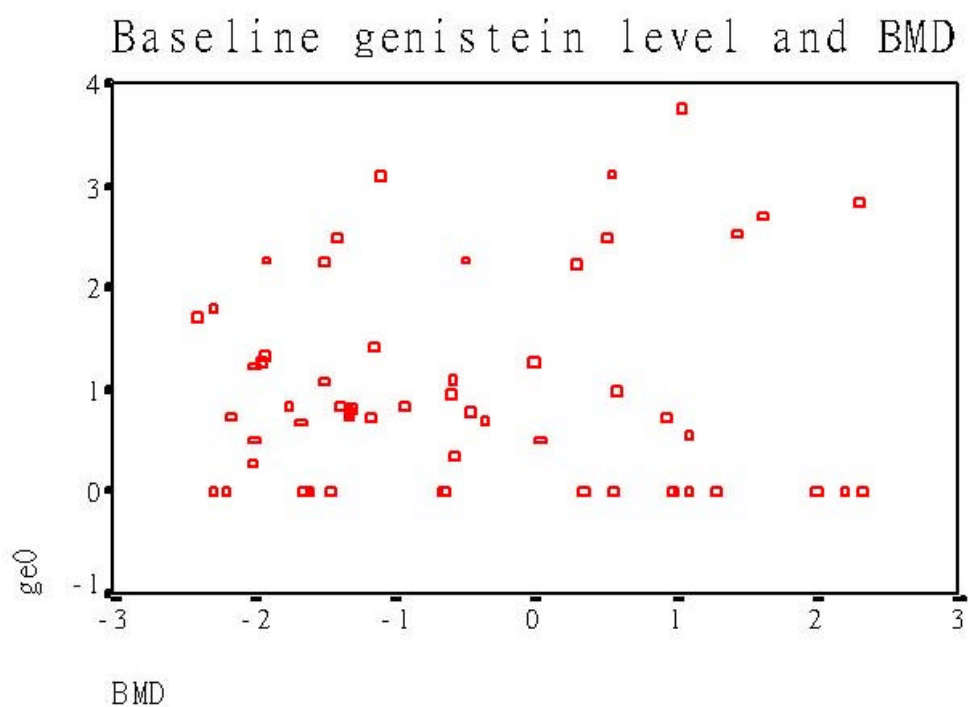
B-ALP ba6m		
	Pearson Correlation	P
Daidzein ba6m (N=104)	0.498	<0.01
Genistein ba6m (N=104)	0.248	<0.05
DPD/Cr ba6m		
	Pearson Correlation	P
Daidzein ba6m (N=104)	0.302	<0.01
Genistein ba6m (N=104)	0.059	0.511

表十、方劑成份之加成效果

	Group A1	Group A2	p <0.05
B-ALP at baseline	25.10±8.45	24.80±8.68	no
B-ALP after 6 months	29.08±10.55	31.08±10.35	no
Pba6m < 0.05	No	Yes	
Percent change in mean of B-ALP	15.9%	25.3%	
B-ALPba6m	3.98±1.35	6.28±1.60	no



圖一、Daidzein 基礎值與股密度之關聯性



圖二、Genistein 基礎值與股密度之關聯性

附表一：婦科常用中藥材之異黃酮素 daidzein 及 genistein 含量

藥品 編號	中藥材	Daidzein 微克/克 乾重			Genistein 微克/克 乾重		
		平均值	標準差	CV%	平均值	標準差	CV%
4	熟地	275.12	9.66	4.34	381.58	1.31	0.20
5	桑螵蛸	120.30	0.91	0.93	43.92	7.69	2.66
6	苳蓉	183.63	5.94	4.00	211.72	0.92	0.54
7	巴戟天	343.7	1.00	0.53	208.90	1.15	0.68
8	淮山	26.65	0.89	4.50	59.95	0.85	2.08
9	山茱萸	0	0	0	249.53	2.85	1.66
10	淫羊藿	211.31	2.37	1.38	140.78	1.05	0.92
11	仙茅	72.03	0.39	0.66	312.98	5.98	2.36
12	菟絲子	60.41	2.18	4.45	229.71	2.46	1.56
13	補骨脂	619.87	14.55	2.9	728.91	14.55	2.90
14	當歸	108.09	1.07	1.23	245.97	5.60	3.31
15	川芎	102.23	2.34	2.83	190.62	5.17	3.35
16	白芍	127.60	2.36	2.55	92.18	2.15	2.88
17	覆盆子	242.67	9.00	4.58	158.45	3.95	3.08
18	五味子	106.51	2.10	2.44	194.24	1.18	0.88
19	益智仁	99.07	3.09	3.86	103.18	3.30	3.95
20	粉光蔘	118.35	4.06	4.24	118.50	2.70	2.82
21	枸杞	214.03	4.42	2.55	325.99	10.30	4.59
22	切蔘	131.77	4.06	3.81	105.20	4.63	5.44
23	牛膝	52.25	1.42	3.35	105.94	0.76	1.05
24	女貞子	437.03	9.81	2.77	211.79	2.84	1.66
25	大棗	0	0	0	230.58	4.57	2.45
26	車前子	52.52	1.49	3.5	78.16	1.44	2.27
27	瑣陽	125.5	4.95	4.88	160.65	3.72	2.86
30	黃豆	854.94	30.24	4.37	722.61	6.53	1.12
31	杜仲	148.55	2.00	1.66	208.07	3.17	2.21
35	骨碎補	167.71	4.18	3.08	87.5	2.46	3.47