

計畫編號：CCMP89-RD-026

行政院衛生署八十九年度科技研究發展計畫

進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估-
臨床療效之研究

委託研究報告

計畫委託機關：高雄醫學大學神經內科

計畫主持人：陳順勝

研究人員：陳贊如、楊淑齡

執行期間：88年7月1日至89年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

計畫編號：CCMP89-RD-O26

各機關研究計畫基本資料庫之計畫編號：

行政院衛生署八十九年度科技研究發展計畫

進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估-
臨床療效之研究

委託研究報告

計畫委託機關：高雄醫學大學神經內科

計畫主持人：陳順勝

研究人員：陳贊如、楊淑齡

執行期間：88年7月1日至89年12月31日

行政院衛生署中醫藥委員會八十九年度委託研究計畫成果報告

進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估- 臨床療效之研究

執行機構 高雄醫學大學神經內科

計畫主持人 陳順勝

研究人員： 陳贊如、楊淑齡

執行期限：民國 88 年 7 月 1 日至民國 89 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本會意見

計畫編號：CCMP89-RD-026

計畫名稱：進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估-臨床療效之研究

計畫主持人：陳順勝 教授

研 究 成 果 摘 要

關鍵詞：進行性肌肉萎縮症；中藥療效；臨床研究

本研究針對杜顯型及貝克型進行性肌肉萎縮症 (Duchenne and Becker type muscular dystrophy，以下簡稱 DMD 及 BMD) 之病人，服用市售 GMP 中藥九個月後，其肌肉功能及生化檢驗項目是否改變，以評估其臨床療效。在中藥複方方面，選擇左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散；在中藥生藥方面選擇枸杞、山茱萸、山藥、以及熟地黃，在分別連續服用九個月後，評估其臨床療效。服藥病人 21 人，年齡界於 3~18 歲。病人於服藥期間每月回院覆診，並抽血化驗血中 CK 及 LDH 的濃度，做為評估其臨床療效的指標。研究結果顯示，在中藥複方方面，服用參苓白朮散可降低血中 CK 及 LDH 的濃度，病人的食慾亦有增加。雖然病人的肌肉功能無法有明顯的改善，中藥作用的機轉尚不瞭解，以及服用更長時間的後遺症是否會顯現出來，這些因素均限制了我們做出參苓白朮散能治療進行性肌肉萎縮症的結論，然而參苓白朮散可降低血中 CK 及 LDH 的濃度，或許可以做為控制病程的參考用藥。服用中藥生藥單方枸杞(n=6)、山茱萸(n=6)、山藥(n=6)、以及熟地黃(n=5)的 DMD 病人在完成全程九個月的服藥療程後，實驗結果顯示單方無法有效降低血中 CPK、LDH、GOT、GPT。

Code No. : CCMP89-RD-026

Project : Therapeutic Effects of Chinese Herb on Progressive
Muscular Dystrophy

PI : Shun-Sheng Chen, MD & PhD

Kaohsiung Medical University

Abstract

**Key Words: Progressive muscular dystrophy; Chinese herb;
therapeutic effect**

The therapeutic effects of Chinese herb drugs on patients of Duchenne and Becker type progressive muscular dystrophy were evaluated. Compound Chinese herbs of Chao-Kuei-Wan, Liu-Wei-Di-Huang-Wan, and San-Lin-Pai-Tsu-San were prescribed for 9 months and then shifted to single Chinese herbs for another 9 months. Muscle power, motor function and biochemical data included GOT, GPT, CPK, and LDH were checked on each regular follow up. Totally 21 patients were enrolled for this study with age ranged 3-18 years old. After medication of San-Lin-Pai-Tsu-San, serum levels of CK and LDH decreased during the study period. Clinically patients' appetite improved, but the motor function and muscle power remained the same condition. During the next study 9-month single Chinese herbs did not improve the serum muscle enzyme levels, motor function and muscle strength.

We concluded that San-Lin-Pai-Tsu-San can improve deterioration of the serum muscle enzymes in Duchenne and Becker type progressive muscular dystrophy, though the effects of improvement of motor function and muscle strength need further study before making any final conclusion.

編號：CCMP89-RD-026

進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估- 臨床療效之研究

計畫主持人：陳順勝 教授

執行機構：高雄醫學大學神經內科

摘要

本研究針對杜顯型及貝克型進行性肌肉萎縮症 (Duchenne and Becker type muscular dystrophy, 以下簡稱 DMD 及 BMD) 之病人, 服用市售 GMP 中藥九個月後, 其肌肉功能及生化檢驗項目是否改變, 以評估其臨床療效。在中藥複方方面, 選擇左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散; 在中藥生藥方面選擇枸杞、山茱萸、山藥、以及熟地黃, 在分別連續服用九個月後, 評估其臨床療效。服藥病人 21 人, 年齡界於 3~18 歲。病人於服藥期間每月回院覆診, 並抽血化驗血中 CK 及 LDH 的濃度, 做為評估其臨床療效的指標。研究結果顯示, 在中藥複方方面, 服用參苓白朮散可降低血中 CK 及 LDH 的濃度, 病人的食慾亦有增加。雖然病人的肌肉功能無法有明顯的改善, 中藥作用的機轉尚不瞭解, 以及服用更長時間的後遺症是否會顯現出來, 這些因素均限制了我們做出參苓白朮散能治療進行性肌肉萎縮症的結論, 然而參苓白朮散可降低血中 CK 及 LDH 的濃度, 或許可以做為控制病程的參考用藥。服用中藥

生藥單方枸杞(n=6)、山茱萸(n=6)、山藥(n=6)、以及熟地黃(n=5)的 DMD
病人在完成全程九個月的服藥療程後，實驗結果顯示單方無法有效降低
血中 CPK、LDH、GOT、GPT。

壹、前言

杜顯型及貝克型肌肉萎縮症 (Duchenne type and Becker type Muscular dystrophy, 以下簡稱DMD及BMD)是一種進行性肌肉萎縮無力並會纖維攣縮之疾病，隨著年齡的增加肌力呈現不同程度的喪失，兩者是屬於性連隱性遺傳的先天性肌肉疾病，其臨床上為肌肉變性，壞死，最後死於呼吸衰竭。肌肉病理變化包括肌纖維壞死，肌吞噬，肌溶解，肌纖維呈空影狀，肌纖維再生，細胞浸潤，及結締組織增加。追溯其原因乃X染色體上P21基因缺損而造成dystrophin缺乏所致。Dystrophin是由3685個氨基酸所組成的蛋白質，在DMD為dystrophin完全缺乏，而BMD則為局部缺乏所致 (14, 22)。DMD及BMD肌肉萎縮症，dystrophin蛋白的缺乏導因於X染色體上短臂位置P21.1~2.3上面2300kb基因發生缺陷所致，此基因約有79 exons, deletion之部位在 exon 45~53最多，目前這個基因cDNA (13.9 kb)廣泛存在於肌肉及腦部之神經細胞內。近二、三年來之研究知道dystrophin蛋白之coding Sequence包括N, Rod及Cysteine-C等三部份，C之構造隨著不同動物種類而不同。兩個dystrophin蛋白形成之dystrophin dimer，接在肌細胞膜之laminin上，另一面則銜接在actin纖維，其功能是在肌纖維收縮後，Sarcomere恢復原來長度時，使肌細胞膜亦可恢復原來之舒張狀態。當Dystrophin基因發生deletion時，即缺乏正常之dystrophin來維持肌細胞膜之安定，使肌細胞膜處於過度收縮狀態，致使肌細胞壞死 (1, 9, 31)

杜顯型及貝克型肌肉萎縮症及實驗動物模式之治療方法

目前DMD之治療方法包括：1. 腎上腺素療法 (steroid therapy)；2. 肌胚細胞移植 (myoblast transplantation)；及3. 基因療法 (gene therapy)，基因療法又分：基因直接注射療法；肌胚細胞誘導 (myoblast-mediated) 基因療法；及病毒誘導 (virus-mediated) 基因療法 (33,35)。而在本計畫中藥治療將是一新的嘗試，將以中藥直接治療或配合肌胚細胞移植或基因療法進行之。

對DMD及BMD目前尚無有效的治療法，理論上有可能對症治療的方法為矯正基因缺陷或補充缺乏之dystrophin蛋白，目前較廣被接受的是以細胞療法 (18,21,23,24,25,26)為主，基因療法尚在研究中。正常肌細胞在其肌纖維周圍有衛星細胞 (Satellite cell)具再生成熟肌細胞的能力，以補充壞死的肌纖維。且因具有融合 (fusion)能力，可與其它肌細胞融合成成熟肌細胞，故肌胚細胞 (myoblast)移植療法就是取正常肌纖維，在實驗室中大量培養然後移植到DMD病患肌肉，使之與病肌融合後，正常肌細胞的基因提供dystrophin來改善病肌缺陷，目前已有小鼠及人類的臨床試驗 (28)皆可見功能上及形態學上的進步。是以肌胚細胞療法是一項值得一試的治療方法。但是細胞療法仍有許多待解決之困難處，如病人之選擇、細胞移植的最佳時機、細胞培養技術的建立、移植後的組織排斥現象 (25)等等，針對這些目前尚待改進及在基礎醫學或臨床上有爭論之處。由於基因療法的技術難度高，目前尚在研究中。

人體進行性肌萎縮症病人肌胚細胞移植之研究

新近研究報告顯示肌細胞移植可能對肌原性肌萎縮病人之治療有所助益，引起病人、家屬及醫師之廣泛性興趣 (27)。主要是DMD及BMD病人由於X染色體P21基因之缺陷，造成Dystrophin蛋白質之缺乏，移植入正常肌胚細胞後，正常肌胚細胞會與病人基因有缺損之細胞融合，帶入正常之基因後，而使肌細胞有能力製造dystrophin蛋白。在人體移植後，經由肌肉切片之證明，的確可產生上述之效果。但在肌肉運動功能上，除了Peter Laws之實驗資料顯示有所改善外，其他尚無一致結論，有待進一步證實之必要。

DMD患者和正常人的骨骼肌在培養時，DMD細胞活力較低，兩組的肌胚細胞於光鏡下未見形態上的差異。但DMD細胞倍增時間較正常細胞延長，提示DMD肌細胞增殖能力較低。在肌管 (Myotube)形成期，DMD細胞融合時間延遲和低率的肌管融合，而已形成的有限的肌管，形態上短窄、缺乏多核的特點，顯示移植時，仍需用大量正常肌細胞改善。顯示培養技術在人體實驗之重要性，較之於動物移植仍有過之。

目前的問題在於如何改善肌胚細胞培養之量產及如何在移植後增加肌胚細胞之存活率，因而兩方面我們都想借助於中藥之療效。在本研究若先在動物實驗有成果，將進一步用於病人，將以中藥直接治療或配合肌胚細胞移植或基因療法進行之。後者將以中藥改善培養技術再進行。

中醫對於肌肉萎縮無力症狀的治療

中醫對於肌肉萎縮無力的症狀是包括在痿症；痿症是以肢體筋脈弛緩，痿弱無力，甚至手不能握物，足不能任身，日久漸至肌肉萎縮，不能隨意運動為主要症狀的一類病證，又分脈痿、筋痿、肉痿、骨痿之不同。西醫學中之多發性神經炎、急性脊炎、進行性肌萎縮症、重症肌無力症、周期性麻痹症、肌營養不良症和表現軟癱之中樞神經系統感染後遺症，皆屬於痿症。由於痿症包括數種西醫上已知其致病機轉的肌肉神經系統疾病，因此以中醫治療痿症是否能夠針對確切的肌肉神經系統疾病進行治療，自有其需要。

貳、材料與方法

21名受試者年齡介於3~18歲之男、女性病人，經高雄醫學大學附設中和紀念醫院神經內科專科醫師診斷為DMD病人，其血液生化檢查及肌肉病理切片均呈現典型的DMD病症。在服用中藥之前皆與之詳細說明並經家屬簽妥人體實驗同意書。

實驗中藥均購於港香蘭科學中藥廠，其製程合乎GMP藥廠之規範。在中藥複方方面，選擇左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散；在中藥生藥方面選擇枸杞、山茱萸、山藥、以及熟地黃，分別於前九個月及後九個月連續服用。服用計量為每日16 mg。病人於首次服用中藥後，分別於2、8、20、32、36週回院覆診，接受血液生化檢查，檢查項目為血液中creatin kinase (CK)、lactate dehydrogenase (LDH)、GOT、GPT、以及紅血球、白血球、血中離子等指標，作為評估中藥療效的參考依

據。

於服藥完成後，收集其生化檢查數據，並利用單因子變異數分析(one-way ANOVA)分析其資料。將 $p < 0.01$ 視為達統計上的顯著。

參、結果

服用中藥複方左歸丸(n=10)、六味地黃丸(n=6)、以及參苓白朮散(n=5)的DMD病人，於九個月的服藥期間，持續回院覆診並接受血液生化檢查，實驗結果顯示參苓白朮散可有效降低血中CPK、LDH、GOT、GPT，而左歸丸及六味地黃丸並無此效果。但是所有服用中藥複方左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散的DMD病人，於九個月的服藥期間，持續回院覆診時接受肌力與運動功能評估檢查，結果顯示其肌力與運動功能皆無獲得有效改善。服用中藥生藥單方枸杞(n=6)、山茱萸(n=6)、山藥(n=6)、以及熟地黃(n=5)的DMD病人在完成全程九個月的服藥療程後，實驗結果顯示單方無法有效降低血中CPK、LDH、GOT、GPT。

肆、討論

在進行本臨床試驗之前,本研究室已針對DMD之動物模式進行中藥療效之評估,從事相關研究已兩年。中藥復方增進DMD實驗動物之活動能力相關研究已於2000年發表。由DMD動物模式所得之結果可知,中藥復方左歸丸、六味地黃丸、參苓白朮散可有效增進實驗動物之活動能力；中藥單方枸杞亦可有效增進實驗動物之活動能力。於進行本臨床實驗時，其用藥之決定乃參考上述兩年先行實驗之結果。於是本研究採用中藥復方左歸丸、六味地黃丸、參苓白朮散以及其中共同成分山茱萸、山藥、以及熟地黃與動物實驗有效之枸杞，進行本年度之研究，期能評估傳統中藥對於DMD病人病程是否有改善的功效。

本研究之結果發現服用中藥復方左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散的DMD病人，於九個月的服藥期間，持續回院覆診並接受血液生化檢查，實驗結果顯示參苓白朮散可有效降低血中CPK、LDH、GOT、GPT，而左歸丸及六味地黃丸並無此效果。上述四項生化檢查項目，在臨床上作為評估DMD病況之指標，並且GOT、GPT亦可以作為肝臟受損之指標。因此本研究發現參苓白朮散可改善DMD病人肌肉中釋出CPK及LDH的濃度並且並未對肝臟造成損害，然而生理及生化機制尚未明瞭，仍需進一步探討。

於動物實驗時我們發現中藥復方左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散可增進動物的活動能力；而在人體臨床實驗時，所有服用中藥復方左歸丸、六味地黃丸、以及參苓白朮散的DMD病人，於九個月的服藥期間，持續回院覆診時接受肌力與運動功能評估檢查，結果顯示其肌力與運動功能皆無獲得有效改善。令外在生化資料

上，僅發現參苓白朮散具有療效。可能的原因臨床上的病人另外服用其他偏方，而與本藥物產生交互作用，另一可能原因為病人服用中藥復方左歸丸、六味地黃丸的臨床劑量不足而無法增進效益，也有可能因為動物實驗MDX小鼠，並未進行CPK、LDH、GOT、GPT等生化檢查，並無法對MDX小鼠病程進行評估，最後也有可能的原因是MDX小鼠在於肌肉萎縮的病程有再次回覆的情形，但是臨床病人的肌肉萎縮的病程並無再次回覆的情況，因此服用中藥之影響在動物以及病人身上有表現上的差異。

服用中藥生藥單方枸杞(n=6)、山茱萸(n=6)、山藥(n=6)、以及熟地黃(n=5)的DMD病人在完成全程九個月的服藥療程後，實驗結果顯示單方無法有效降低血中CPK、LDH、GOT、GPT。

伍、結論與建議

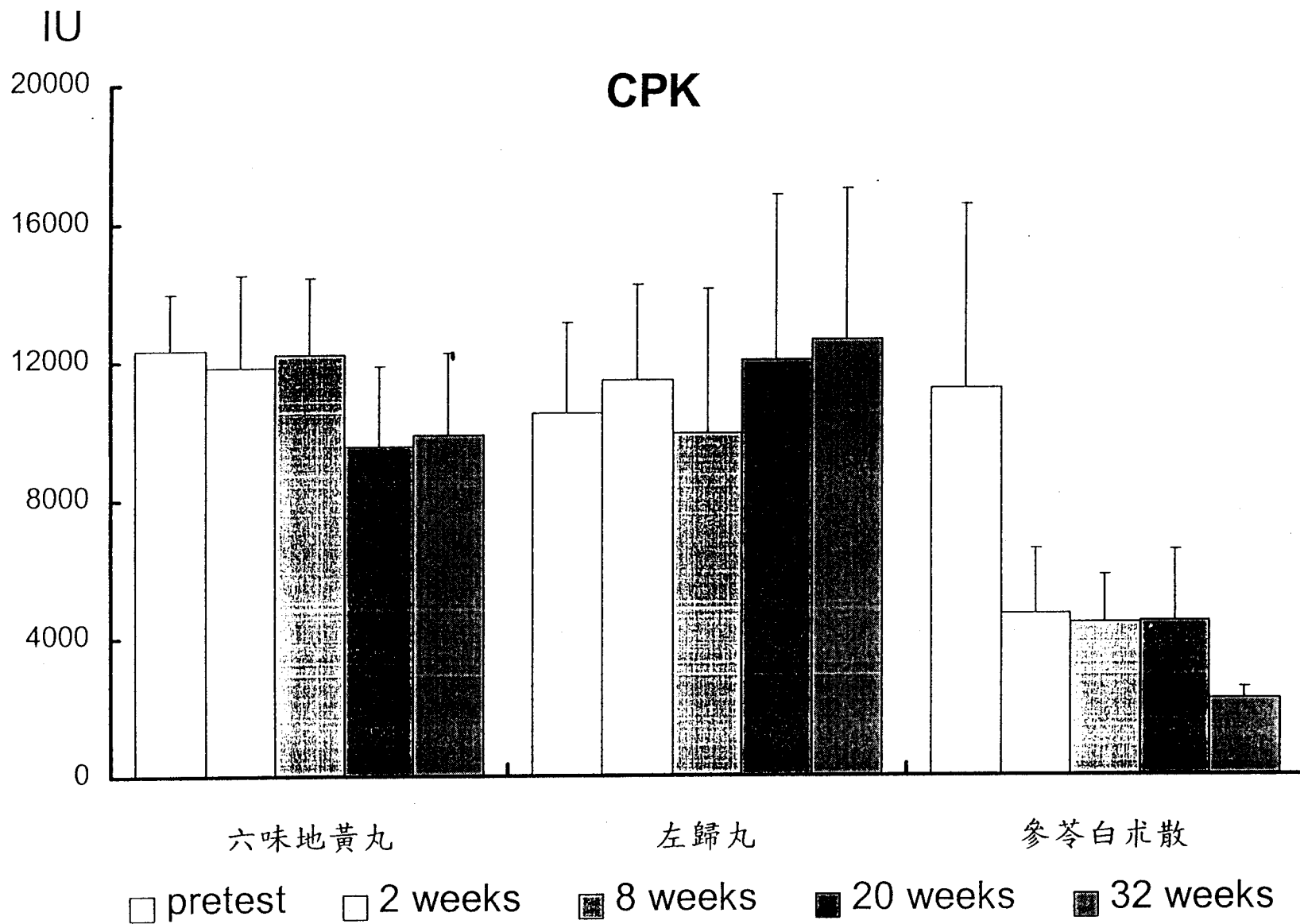
在臨床上DMD病人之發生率為1/3000，目前於高雄醫學大學附設中和紀念醫院就診之DMD病患登錄人數為70人，在針求同意之後參與本實驗之病患為21人，然而在病人就診時間上的差異，造成病人首次服用中藥時間有差異，因此每位病人再完成前九個月中藥復方實驗的時間時距相差甚大。完成後九個月中藥單方實驗的DMD病人亦是。建議據繼續研究複方之長期追蹤研究。

陸、參考文獻

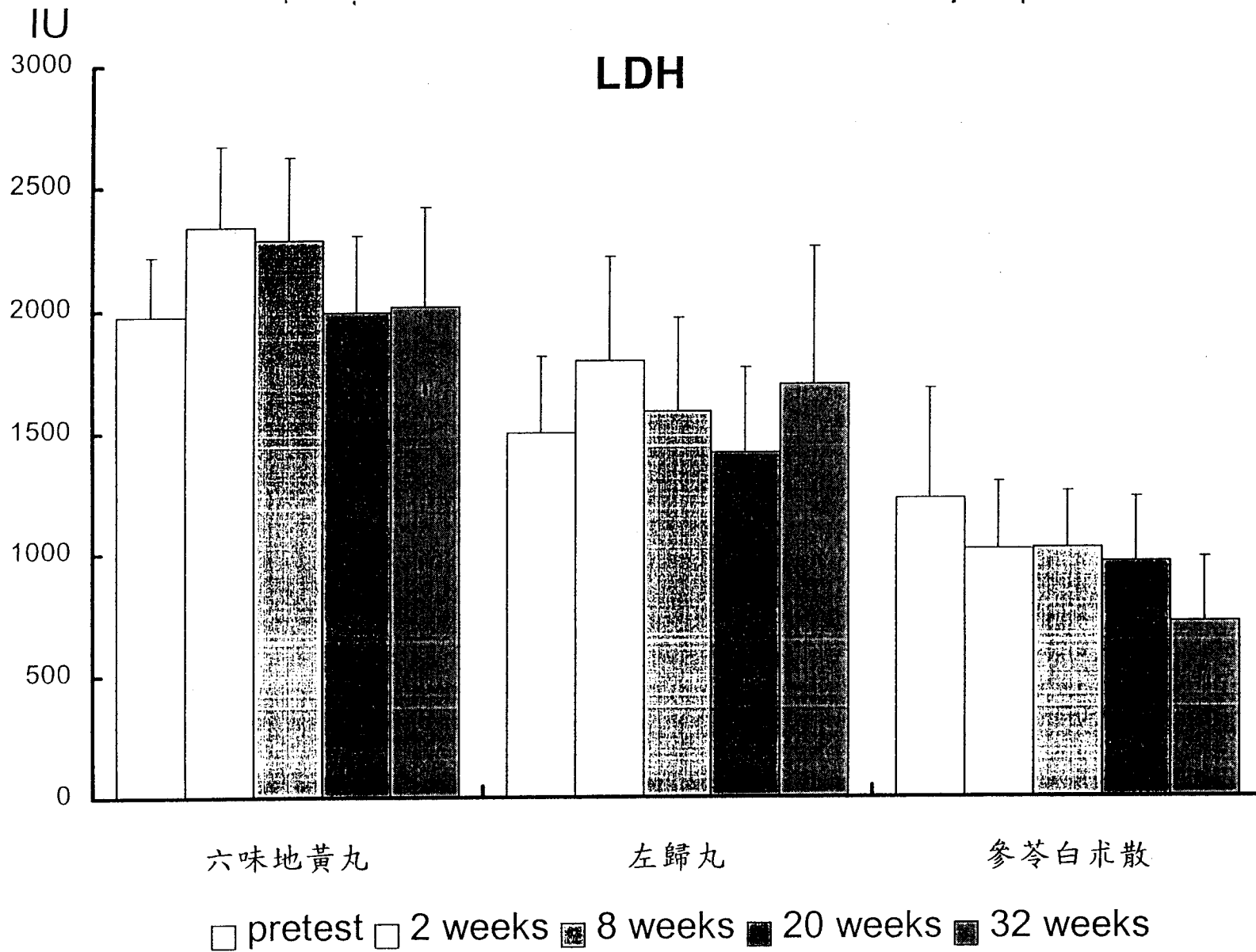
1. Bartlett AF, Sharp NJ, Hung WY, Kornegay JN & Roses AD. Molecular markers for myoblast transplantation in GRMD. *Adv Exp Med Biol* 280: 273-278, 1990.
2. Beauchamp JR, Abraham DJ, Bou-Gharios G, Partridge TA & Olsen I. Expression and function of heterotypic adhesion molecules during differentiation of human skeletal muscle in culture. *Am J Path* 140: 387-401, 1992.
3. Blau HM & Webster C. Isolation and characterization of human muscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 78: 5623-5627, 1981.
4. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moeley R, Miller JP & Province MA. Clin Inv in Duchenne dystrophy. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 6: 91-103, 1983.
5. Bulfield G, Siller WG, Wight PA & Moore KJ. X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 81: 1189-1192, 1984.
6. Couillard M, Deschenes L & Tremblay JP. Cytomegalovirus and myoblast transplantation [letter]. *Lancet* 337: 1411, 1991.
7. Fowler WM & Gardner GW. Quantitative strength measurements in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 48: 629-644, 1967.

8. Furlong TE. Myoblast transplantation [letter]. *Science* 257: 1329, 1992.
9. Gussoni E, Paviath GK, Lanctot AM, F'rrrma KR, Miller RG, Steinman L & Blau HM. Normal dystrophin transcripts detected in Duchenne muscular dystrophy patients after myoblast transplantation. *Nature* 356: 435-438, 1992.
10. Griggs RC & Karpati G. Myoblast transfer therapy. Plenum Press, pp 193-199, 1989.
11. Ham RG. An improved nutrient solution for diploid Chinese hamster and cell lines. *Exp Cell Res* 29: 515, 1963.
12. Hanschka SD & Konigsberg IR. The development of muscle clones. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 55: 119, 1966.
13. Hanschka SD. Clonal analysis of vertebrate Myogenesis. 11 . Environmental influences on human muscle differentiation. *Dev Biol* 37: 329, 1974.
14. Hoffman EP. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 318: 136-138. 1978.
15. Hohlfeld R & Engel AG. Lysis of myotubes by alloreactive cytotoxic T cells and natural killer cells. Relevance to myoblast transplantation. *J Clin Inv* 86: 370-374, 1990.
16. Hohlfeld R & Engel AG. Induction of HLA-DR expression on human myoblasts with interferon-gamma. *Am J Path* 136: 503-508, 1990.
17. Huard J, Bouchard JP, Roy R, Labrecque C, Dansereau G, Lemieux B & Tremblay JP. Myoblast transplantation produce dystrophin-positive muscle fibres in a 16-year-old patient with Duchenne muscular dystrophy [letter]. *Clin Sci* 81: 287-288, 1991.
18. Huard J, Bouchard IP, Roy R, Malouin F, Dansereau G, Labrecque C, Albert N, fuchards CL & Lemieux B. Human myoblast transplantation preliminary results of 4 cases. *Muscle & Nerve* 15: 550-60, 1992.
19. Huard J, Roy R, Bouchard RP, Malouin F, Richards CL & Tremblay JP. Human myoblast transplantation between immuno-histocompatible donors and recipients produces immune reactions. *Transplan Pro* 24: 3049-3051, 1992.
20. Kakiilas BA, Howell J McC & Roses AD. Duchenne muscular dystrophy. Raven Press, 1992.
21. Karpati G. Nondystrophic myoblast transplantation into dystrophic muscle [letter, comment]. *Muscle & Nerve* 12: 337-339, 1989.
22. Kunkel LM & Hoffman EP. Duchenne/Becker muscular dystrophy, a short over-view of the gene, the protein, and current diagnostics. *Br Med Bul* 45: 630-643, 1989.
23. Kunkel LM. The dilemma of manifesting carriers in the context of myoblast transplantation. *Adv Exp Med Biol* 280: 285-286, 1990.
24. Labrecque C, Roy R & Tremblay JP. Immune reactions after myoblast transplantation in mouse muscles. *Transplan Proc* 24: 2889-2892, 1992.

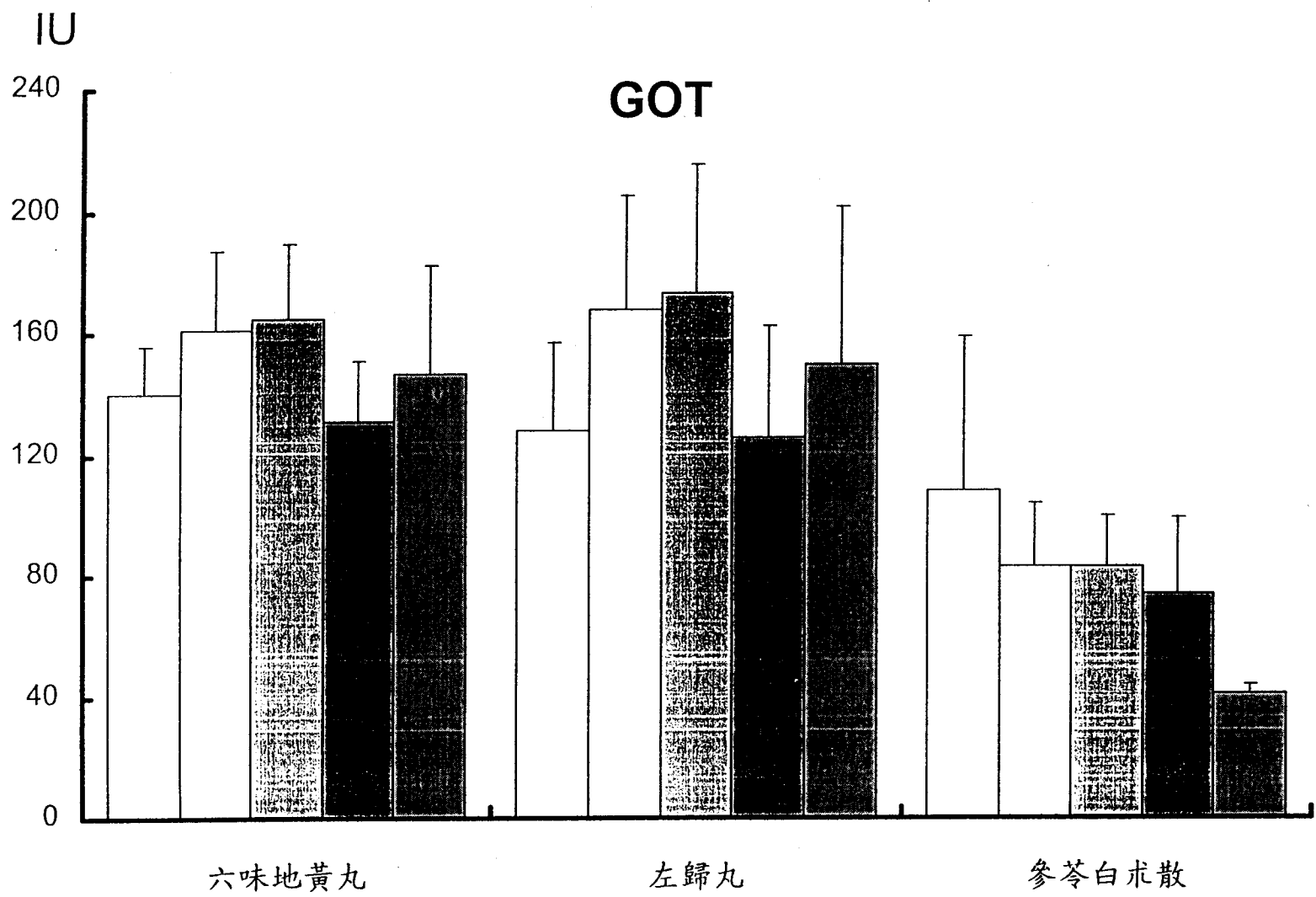
25. Law PK, Goodwin TG, & Li HJ. Histoincompatible myoblast injection improves muscle structure and function of dystrophic mice. *Transplan Proc* 20: 1114-1119, 1988.
26. Law PK, Goodwin TG & Wang MG. Myoblast injections provided genetic treatment for murine dystrophy. *Muscle & Nerve* 11: 525-533, 1988.
27. Law PK. Dystrophin production induced by myoblast transfer therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 336: 114-115, 1990.
28. Law PK. Myoblast transplantation [letter] . *Science* 257: 1329-1330, 1992.
29. Mantegazza R, Hughes SM, Mitchell D, Travis M, Blau IIM & Steinman L. Modulation of MHC class II antigen expression in human myoblasts after treatment with IFN-gamma. *Neurology* 41: 1128-1132, 1991.
30. Meola G, Tremblay JP, Sansone V, Rotondo G, Radice S, Bresolin N, Huard S & Scarlato G. Muscle glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency restoration of enzymatic activity in hybrid myotubes. *Muscle & Nerve*. 16: 594-600, 1993.
31. Nicholson VB, Johnson MA, Gardner-Medwin D, Bhatlacharya S & Harris JB. Heterogeneity of dystrophin expression in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Acta Neuropathol* 80: 239-250, 1990.
32. Sharp NJ, Kornegay JN, Bartlett AL, Hung WY & Dykstra MJ. Neurotoxin-induced muscle injury in the dog. *J Neurol Sci* 116: 73-81, 1993.
33. Rossiter BJ, Stirpe NS & Caskey CT. Report of the Gene Therapy Conference, Tucson, Arizona, September, 1991. *Neurology* 42: 1413-1418, 1992.
34. Roy R, Tremblay JP, Huard J, Richards C, Malouin F & Bouchard IP. Antibody formation after myoblast transplantation in Duchenne dystrophic patients, donor HLA compatible. *Transplan Pro* 25: 995-7, 1993.
35. Takemitsu M, Nonaka i, Arahata K, Ishiura S, Koga R & Sugita H. Advancement of the therapy for progressive muscular dystrophy experimental studies, Abstract, 1993.
36. Tremblay JP, Roy B & Goulet M. Human myoblast transplantation a simple assay for tumorigenicity. *Neuromuscular Disorders* 1: 341-343, 1991.
37. Vignos PJ. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle & Nerve* 6: 323-338, 1983.
38. Lue YJ, Jong YJ, Lin YT & Chen SS. The strength and functional performance of patients with Duchenne muscular dystrophy based on natural history. *Kaohsiung J Med Sci* 8: 597-604, 1992.
39. Ziter FA, Allsop KG & Tyler FH. Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 27: 981-984, 1977.



服用中藥DMD病人血液生化檢查CPK系列變化

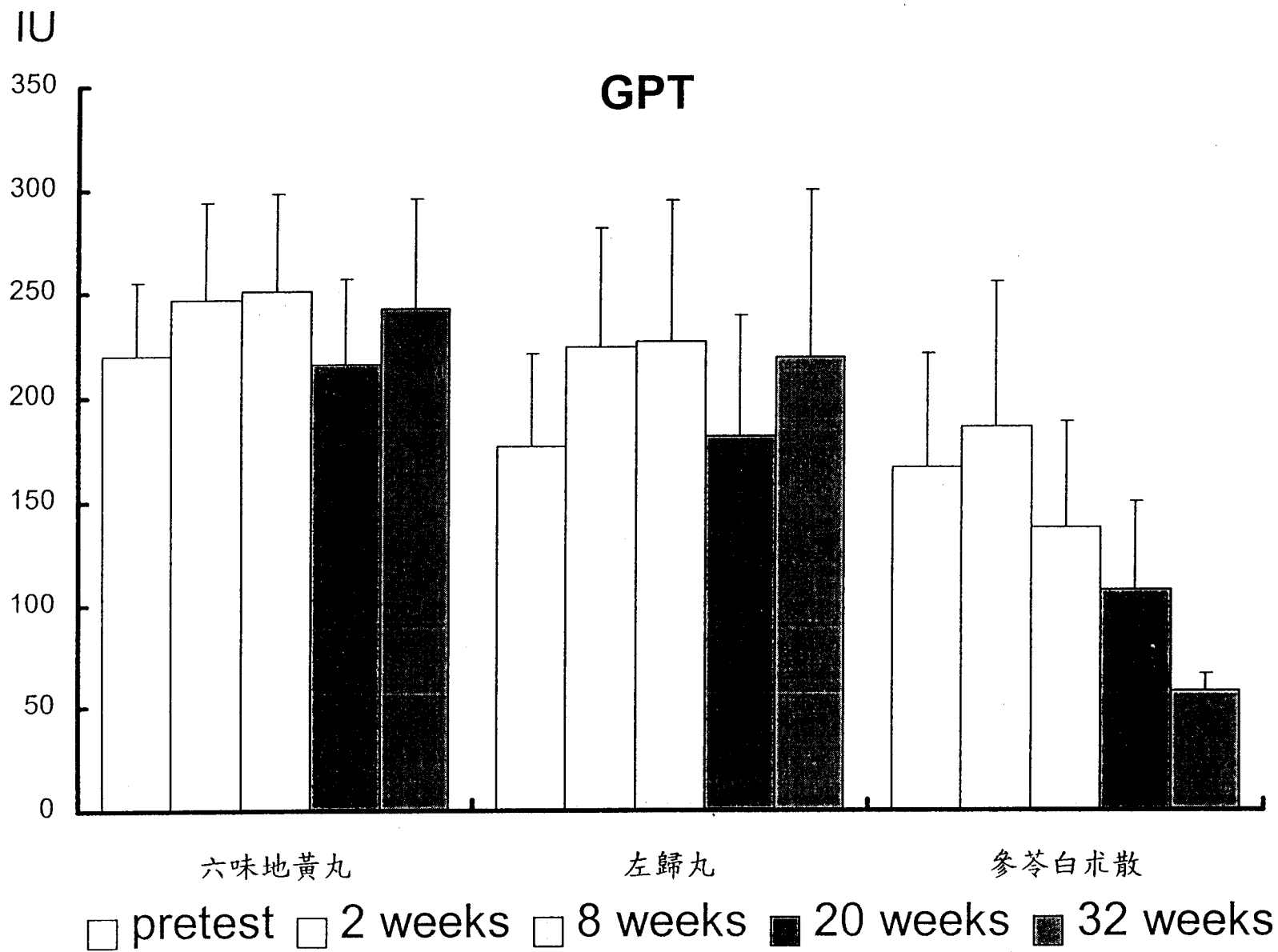


服用中藥DMD病人血液生化檢查LDH系列變化



pretest
 2 weeks
 8 weeks
 20 weeks
 32 weeks

服用中藥DMD病人血液生化檢查GOT系列變化



服用中藥DMD病人血液生化檢查GPT系列變化