

# 科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

## 探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響

計畫類別：個別型計畫  
計畫編號：MOST 103-2629-B-040-001-  
執行期間：103年08月01日至104年07月31日  
執行單位：中山醫學大學生物醫學科學學系(所)

計畫主持人：林明忠

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：吳廷馨

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：是，衛生署

中華民國 104 年 10 月 31 日

中文摘要：重症肌無力(MG)是一個自體免疫機制造成繼發性的神經肌肉傳導的障礙，導致骨骼肌波動的衰弱。一部分原因是身體產生自體抗體阻斷尼古丁型乙醯膽鹼受體而造成神經傳導的障礙。在女性(特別是20-40歲年輕人)產生重症肌無力的流行率遠高於年輕男性(約3:1)，其成因一直未明。荷爾蒙的差異可能是造成神經肌肉傳導的障礙的原因之一。本實驗將著眼於女性荷爾蒙是否會對於神經傳導或乙醯膽鹼受體干擾來探討可能的因子。在運動神經刺激所引發的肌張力記錄中得知處理黃體酮、孕固酮以及雌二醇對於運動神經所引發之骨骼肌收縮中以黃體酮的抑制作用最為顯著而孕固酮無顯著作用。對於高頻率電刺激引發肌強直收縮顯示孕固酮未引發明顯的tetanic failure (強直不能)現象，而處理黃體酮則引發明顯的tetanic failure現象。在小雞二頸肌的實驗中來觀察乙醯膽鹼受體的敏感性，不論是黃體酮、孕固酮以及雌二醇對於乙醯膽鹼作用於乙醯膽鹼受體(nAChR)所引發二頸肌張力並無顯著的變化。因此女性性荷爾蒙黃體酮會造成顯著的神經傳導阻斷但並不改變乙醯膽鹼受體的敏感度。而孕固酮對於神經傳導與乙醯膽鹼受體的敏感度皆不會改變。總之女性性荷爾蒙黃體酮抑制了神經傳導這可能是年輕女性患有重症肌無力流行率較高的原因之一。

中文關鍵詞：關鍵詞：重症肌無力，女性，性荷爾蒙，神經傳導，尼古丁型乙醯膽鹼受體，助孕酮。

英文摘要：Myasthenia gravis (MG) is a nerve conduction disorder of neuromuscular junction that causes fluctuating weakness secondary to autoimmune mechanisms. That is autoantibodies produced by autoimmune disorder block the nicotinic acetylcholine receptor and cause the inhibition of motor nerve conduction. In female (especially 20-40 year-olds), the myasthenia gravis prevalence is much higher than young men (ration about 3:1), its causes has been unknown. One possible cause for this phenomenon is that hormone difference produce different effects on the nerve conduction. This experiment will focus on the feminine hormone whether will be the possible factor regarding the nerve conduction block or the change of acetylcholine acceptor sensitivity. In the experiment of nerve-stimulated muscle tension treated with estradiol, progesterone and androgen showed that progesterone causes more significant inhibition of muscle tension evoked by motor nerve stimulation compare as compared to the others. In the tetanic stimulation experiments, progesterone as compared with the other hormones also causes the more significant tetanic failure effect. Furthermore we used the chick biventer cervicis muscle to check the nACh receptor sensitivity. There are no significant difference among estradiol, progesterone and androgen in the force of ACh-induced biventer muscle. Therefore female hormone progesterone can induce the remarkable nerve conduction to

block but does not change the sensitivity of acetylcholine receptor. Male hormone, androgen cannot change regarding the nerve conduction and the sensitivity of acetylcholine receptor. In summary female hormone progesterone has suppressed effect on nerve conduction, this possibly one of reasons causes the high prevalence of myasthenia gravis in the young female.

英文關鍵詞：Key Words: Myasthenia gravis, female, sex hormones, nerve conduction, nicotinic ACh receptor, progesterone

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

期中進度報告

期末報告

計畫名稱：探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響

計畫類別： 個別型計畫  整合型計畫

計畫編號：MOST 103-2629-B-040-001

執行期間：103年8月01日至104年07月31日

執行機構及系所：中山醫學大學生物醫學科學學系(所)

計畫主持人：林明忠

共同主持人：

計畫參與人員：吳庭馨

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 \_\_\_\_ 份：

移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年  二年後可公開查詢

中 華 民 國 104 年 10 月 30 日

## **Abstract**

Myasthenia gravis (MG) is a nerve conduction disorder of neuromuscular junction that causes fluctuating weakness secondary to autoimmune mechanisms. That is autoantibodies produced by autoimmune disorder block the nicotinic acetylcholine receptor and cause the inhibition of motor nerve conduction. In female (especially 20-40 year-olds), the myasthenia gravis prevalence is much higher than young men (ration about 3:1), its causes has been unknown. One possible cause for this phenomenon is that hormone difference produce different effects on the nerve conduction. This experiment will focus on the feminine hormone whether will be the possible factor regarding the nerve conduction block or the change of acetylcholine acceptor sensitivity. In the experiment of nerve-stimulated muscle tension treated with estradiol, progesterone and androgen showed that progesterone causes more significant inhibition of muscle tension evoked by motor nerve stimulation compare as compared to the others. In the tetanic stimulation experiments, progesterone as compared with the other hormones also causes the more significant tetanic failure effect. Furthermore we used the chick biventer cervicis muscle to check the nACh receptor sensitivity. There are no significant difference among estradiol, progesterone and androgen in the force of ACh-induced biventer muscle. Therefore female hormone progesterone can induce the remarkable nerve conduction to block but does not change the sensitivity of acetylcholine receptor. Male hormone, androgen cannot change regarding the nerve conduction and the sensitivity of acetylcholine receptor. In summary female hormone progesterone has suppressed effect on nerve conduction, this possibly one of reasons causes the high prevalence of myasthenia gravis in the young female.

**Key Words:** Myasthenia gravis, female, sex hormones, nerve conduction, nicotinic ACh receptor, progesterone

## 中文摘要:

重症肌無力(MG)是一個自體免疫機制造成繼發性的神經肌肉傳導的障礙，導致骨骼肌波動的衰弱。一部分原因是身體產生自體抗體阻斷尼古丁型乙醯膽鹼受體而造成神經傳導的障礙。在女性(特別是 20-40 歲年輕人)產生重症肌無力的流行率遠高於年輕男性(約 3:1)，其成因一直未明。荷爾蒙的差異可能是造成神經肌肉傳導的障礙的原因之一。本實驗將著眼於女性荷爾蒙是否會對於神經傳導或乙醯膽鹼受體干擾來探討可能的因子。在運動神經刺激所引發的肌張力記錄中得知處理黃體酮、睪固酮以及雌二醇對於運動神經所引發之骨骼肌收縮中以黃體酮的抑制作用最為顯著而睪固酮無顯著作用。對於高頻率電刺激引發肌強直收縮顯示睪固酮未引發明顯的 tetanic failure (強直不能)現象，而處理黃體酮則引發明顯的 tetanic failure 現象。在小雞二頸肌的實驗中來觀察乙醯膽鹼受體的敏感性，不論是黃體酮、睪固酮以及雌二醇對於乙醯膽鹼作用於乙醯膽鹼受體(nAChR)所引發二頸肌張力並無顯著的變化。因此女性性荷爾蒙黃體酮會造成顯著的神經傳導阻斷但並不改變乙醯膽鹼受體的敏感度。而睪固酮對於神經傳導與乙醯膽鹼受體的敏感度皆不會改變。總之女性性荷爾蒙黃體酮抑制了神經傳導這可能是年輕女性患有重症肌無流行率較高的原因之一。

關鍵詞：重症肌無力，女性，性荷爾蒙，神經傳導，尼古丁型乙醯膽鹼受體，助孕酮。

## 二、背景介紹

重症肌無力(Myasthenia gravis)是一種自體免疫性疾病，目前引發的病因並不是完全清楚。這個疾病往往年輕的女性比年輕男性更容易發生(20-40歲之間女:男約為3:1)。50歲以上的男女雙方卻往往會同樣受到影響。重症肌無力會影響神經肌肉聯合處，或在神經末梢與骨骼肌進行傳訊的區域。在神經肌肉聯結，神經末梢傳遞透過突觸傳到肌肉使其收縮。當神經衝動向末端進行，神經傳遞物質是從在神經終端囊泡釋放到突觸間隙和作用位於突觸的肌肉側的乙醯膽鹼受體，導致肌肉被刺激和收縮。乙醯膽鹼作用在受體後被乙醯膽鹼酯酶代謝成醋酸和膽鹼，任何剩餘的乙醯膽鹼擴散遠離受體。重症肌無力的發生是因為這是正常的脈衝傳輸是被T-細胞介質的自身抗體阻斷人體自身的乙醯膽鹼受體。如果有足夠的受體阻斷抗體，那麼將導致肌肉收縮力較弱，是重症肌無力的主要症狀。性別差距與重症肌無力的探討現在有許多證據顯示許多自身免疫性疾病，包括重症肌無力女性比男性更為普遍(Whitacre, 2001)。在重症肌無力患者，早期發病型其女性對男性的比例約3:1(Vincent, 2002)。此外，重症肌無力患者婦女在懷孕期間其疾病更加的嚴重(Plauche, 1979; Djelmis et al., 2002)。一般來說，孕婦妊娠期三個月與產後第一個月似乎是重症肌無力病情加重最關鍵的期間(Plauche, 1979; Djelmis et al., 2002)。重症肌無力(MG)是神經肌肉聯結處突觸後，自身免疫性機制的障礙造成繼發性的傳導缺陷(Patrick and Lindstrom, 1973; Almon et al., 1974)。在大多數患者中所述疾病是通過自身抗體阻斷菸鹼介質的乙醯膽鹼受體(Almon et al., 1974; Patrick and Lindstrom, 1973; Drachman, 1994)，但有些患者因抗體血清陰性不存在這些自身抗體產生難以區分臨床症狀(Drachman, 1994)。在其他自身免疫性疾病，相對過度的盛行於年輕女性一直被認為是由於一些性激素影響

(Ansar Ahmed et al., 1985; Athreya et al., 1993)。有一份報告(Trooster et al., 1993)表明高濃度的雌二醇可能通過抑制自身免疫系統造成疾病。因此可以想像的是，雌二醇水平低的允許自體免疫反應的發展。抑制素(Inhibin)在月經來之前下降，也可能是一個重要的因素。有報告指出增加某些細胞因子，如水平轉化生長因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )，會降低其它成份的含量，包括干擾素 $\gamma$ (INF $\gamma$ )(Petraglia et al., 1991)。先前的報告(Carbone et al., 1986)指出，在MG患者在胸腺細胞表現出相對多量雌激素受體和抑制性T淋巴細胞。這些作者認為雌激素抑制這些抑制性T細胞的活性，從而使出現自身抗體可行(Carbone et al., 1986)。已知懷孕之後期間和疾病嚴重程度的波動關連，進一步支持雌激素、孕激素和其性激素至少的參與疾病的嚴重程度(Floyd and Roberts, 1992; Mitchell and Bebbington, 1992; Hardy and Rittenberry, 1994; Khanna et al., 1994)。動物研究發現，男性和女性的齧齒動物對尼古丁(菸鹼)的作用有不同的敏感性。例如尼古丁的分別性的刺激作用雌性大鼠比雄性大鼠的敏感性較低(Schechter and Rosecrans, 1971)，與在人類中的研究結果是一致的(Perkins et al., 1999)。雌性小鼠對尼古丁誘導的抑制Y型迷宮活動不太敏感(Hatchell and Collins, 1980)，並且會增加主動迴避學習(Yilmaz et al., 1997)。此外在長期暴露於尼古丁的實驗顯示尼古丁受體的正相調控是有性別的差異，報導只有雄性大鼠呈現正相調控作用(Koylu et al., 1997)。相反地，雌性大鼠對尼古丁前脈衝抑制(prepulse inhibition)(Faraday et al., 1999)和食物攝入(Grunberg et al., 1984)的抑制影響更敏感。與雄性比較雌性大鼠對於尼古丁誘導的鎮痛作用(急性和慢性疼痛模型)也更為敏感(Craft and Milholland, 1998; Chiari et al., 1999; Lavand'homme and Eisenach, 1999)。此外發現雌性大鼠在長期給予靜脈注射尼古丁誘導後可大幅增加運動活性(Booze et al.,

1999),但在經過長期皮下注射注射卻無此現象(Kanyt et al., 1999)。這樣複雜性和多變性的男性和女性的反應齧齒動物對尼古丁可能是由於在不同的劑量、尼古丁的代謝、年齡、實驗動物的種別、途徑或給藥時間、評估的時間,或行為學的實驗方法等。另一個生物因子是性別的差異既性腺激素的影響。性水平激素的變化如人類經週期或動情改變(齧齒動物)。人體研究顯示月經週期的對吸煙和尼古丁誘導的精神激化行為的影響是相互矛盾的。但是,大多數研究報告說,月經週期可能會影響戒斷症狀的婦女(Benowitz and Hatsukami, 1998)。動物研究表明,卵巢激素會影響尼古丁急性效應和獎勵效應。Dluzen 和 Anderson (1997)報導,雌激素給予切除卵巢雌性大鼠可增加菸鹼誘導多巴胺從紋狀體的釋出,而在去勢的雄性鼠卻產生相反的作用。本研究的目的是要探討性別差異造成重症肌無力的原因,特別是針對女性性激素(如雌二醇、助孕酮等)對於乙醯膽鹼作用在其受體的敏感度是否有差異。此外並比較乙醯膽鹼受體在雄性與雌性的敏感性度差異。雄性激素對於乙醯膽鹼與乙醯膽鹼受體的結合是否與雌性激素不同也是我們想要瞭解的。在台灣年輕的女性(20-40歲)其重症肌無力的流行率約是男性的3倍,造成這個差異的因素目前未明,其中可能包含自體免疫的機制,此造成重症肌無力成因的複雜性。將探討的變因單純化,所以主要聚焦於乙醯膽鹼受體的層次。希望透過此研究釐清重症肌無力在年輕女性流行率高是否與賀爾蒙對乙醯膽鹼受體作用有所不同。

### 三、方法與材料

#### 骨骼肌之製備與收縮力之記錄

膈神經-橫膈膜肌之分離方法:小白鼠置於玻璃容器中以CO<sub>2</sub>麻醉後取出膈神經-橫膈肌離體樣本。將分離的組織浸浴於混合氣(95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>)飽和的Krebs溶

液中,其組成如下(mM): NaCl 131, KCl 4.8, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 12.5 和 glucose 11。溶液溫度維持於36~37 °C, pH 值為7.2~7.4。製備完成的膈神經-橫膈膜利用棉縫線綁在預先做好的電極支架上固定,使得膈神經能吊掛在環狀白金電極上,以利於電刺激。電刺激膈神經刺激條件是0.02 ms 期間及supramaximal 的電壓方波以0.1 Hz或 50 Hz刺激之。通過電刺激神經使橫膈膜產生收縮力,而此收縮力經由一個等長轉能器(Isometric transducer, Grass AT307)將訊號放大並記錄於Gould TA240 的生理記錄器上。橫膈肌靜止張力調約為2 g,並平衡20~30分鐘後,開始進行實驗。

#### 肋間神經-三角扇形肌神經末梢電流影響之記錄

小白鼠以CO<sub>2</sub>麻醉後將左側整片肋骨取出,放置充填有95% O<sub>2</sub> 與5%CO<sub>2</sub> Krebs 生理溶液(組成如前述)。在解剖顯微鏡下將第3~5 肋骨及上二層肋間肌層小心地除去,便顯露出三角扇形肌及支配其上的肋間神經,在此時要小心勿傷及肋間神經,並仔細的將附著其上的結締組織儘量挑除。這層肌肉只有2~3層單一肌細胞厚度,厚度約60~120 μm,因此透光度很好將分離之胸肋神經-三角扇形肌固定於含矽膠(Sylgard)的容器上,並給予含氧的Krebs 溶液灌流,流速是每分鐘約1 ml。整個標本在蔡司正立顯微鏡(Axioskop 2FS) 下以一個吸取電極吸住肋間神經,利用刺激器刺激神經,頻率為0.2 Hz,刺激期間為0.02 ms。運動神經的突觸後作用以30 mM 箭毒毒素(d-tubocurarine)加以阻斷。突觸前神經末梢電流的波形測量是以充填有2 M NaCl 的微小玻璃電極(電阻約5-15 MΩ)置入末梢神經的外圍神經鞘(perineural sheath),以細胞外記錄方式記錄其波形變化(Brigant and Mallart, 1982; Mallart, 1985)。所記錄到的典型神經末梢電流波形,是由連續向下的尖峰波所組成,第一個尖峰波是由鈉離子流所貢獻



的，第二個尖峰波由鉀離子流所貢獻。記錄電極記錄到的訊號經由高阻抗放大器與濾波放大器放大，將所有電訊號經由一個類比-數位訊號轉換器轉換(Digidata 1440A, Axon Instruments)，在經由記錄放大器(Multiclamp 700B, Axon Instruments)搭配Clampfit 10 (Axon Instruments, USA)軟體儲存於電腦中。

### 小雞二頸肌之製備

二頸肌之分離是依據Ginsborg與Warriner (1960)的方法，將分離的組織浸浴於混合氣(95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>)飽和的Krebs溶液中，其組成如下(mM): NaCl 131, KCl 4.8, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 12.5和glucose 11。溶液溫度維持於36~37°C，pH值為7.2~7.4。解剖用具: 14 cm手術剪1支、11 cm手術剪1支、1號鑷子1支、5號鑷子1支及4條約8 cm棉縫線。製備流程:

(1)將小雞置入玻璃容器中並灌入CO<sub>2</sub>，使小雞窒息。(2)將小雞放置於手術盤上，而小雞的頸部靠在手術盤邊緣較高的位置。以手術剪將小雞頭頂到頸部之間的毛剪掉，剪掉毛後可明顯看到中央部位的左右兩側各有一束肌肉，兩束肌肉之間有薄膜，以手術剪由頭部往軀幹的方向將薄膜剪開來，使得左右兩束肌肉分離開來。(3)在頭頂的部位有黃色的組織，將黃色組織移除後可明顯看到左右兩條白色的肌腱，此時以5號鑷子夾約8 cm棉縫線穿透肌腱週圍的組織中，將肌腱綁住。用11 cm手術剪與1號鑷子將左右兩束肌肉取下，取下的肌肉束長約4 cm，寬約0.2 cm。注意:此區域有許多條肌肉束，而二頸肌位於最上層。(4)將製備完成的二頸肌利用棉縫線綁在預先做好的支架上，利用約8 cm棉縫線綁住二頸肌的另一端並製作一個套環，將套環套入訊號接收器的掛勾上後即可進行二頸肌收縮記錄。給予二頸肌約2 g靜止張力，20分鐘後當肌張力穩定時，加入30 mM乙醯膽鹼(ACh)來引發二頸肌收

縮，此收縮力經由一個等長轉能器(isometric transducer, Grass AT 307)放大，之後將收縮力訊號記錄於Gould TA 240的生理記錄器上。重複加入乙醯膽鹼(ACh) 30 mM 3次後，開始進行實驗流程。

### 實驗結果的分析與比較

實驗數據分析方法主要是將記錄儲存的訊號經由類比-數位訊號轉換器轉換經由電腦的分析軟體Clampfit 10分析。實驗中所有組別至少須重覆4-6次，數據以平均值±SEM表示，P (probability)值小於0.05則視為有意義差別。

## 四、結果

處理黃體酮(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮之影響。低刺激頻率為0.1Hz，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 6所做的統計圖，統計圖指出處理黃體酮後肌肉張力會有下降的現象。對於高頻率電刺激引發肌肉張力收縮之效應。利用n = 6所做的統計圖，顯示處理黃體酮引發明顯的tetanic failure (強直不能)現象(Fig. 1)。

處理睪固酮(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮下之影響。刺激頻率為0.1Hz，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 6所做的統計圖，統計圖指出處理睪固酮後肌肉張力會有稍微下降的現象，但並不明顯。(Percent of control: 加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌強直收縮之效應。利用n = 6所做的統計圖，顯示處理睪固酮未引發明顯的tetanic failure (強直不能)現象，且對肌肉強直有增強效果。(Percent of control: 加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)(Fig.2)。

分別處理黃體酮(0.1 M)以及睪固酮(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮之影

響。低頻率刺激(0.1Hz)，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 6所做的統計圖，統計圖指出處理黃體酮後肌肉張力會有下降的現象。而處理睪固酮後肌肉張力些微下降，但並不明顯。分別處理睪固酮和黃體酮各0.1 M對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌肉張力收縮之效應。利用n = 6所做的統計圖，顯示處理睪固酮未引發明顯的tetanic failure (強直不能)現象，且對肌肉強直有增強效果。而處理黃體酮則引發明顯的tetanic failure現象 (Fig. 3)。

處理黃體酮(0.03 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮之影響。低頻率刺激(0.1Hz)，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 8所做的統計圖，統計圖指出處理黃體酮後肌肉張力會有些微下降的現象。

對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌強直效應。利用n = 8所做的統計圖，顯示處理黃體酮會引發tetanic failure (強直不能)現象 (Fig. 4)。

處理雌二醇(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮之影響。低刺激頻率(0.1Hz)，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 3所做的統計圖，統計圖指出處理雌二醇後肌肉張力會有下降的現象。對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌強直之效應。利用n = 3所做的統計圖，顯示處

理雌二醇引發些微的tetanic failure (強直不能)現象 (Fig. 5)。

分別處理黃體酮 (0.1 M)、睪固酮 (0.1 M) 以及雌二醇(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮之比較。低刺激頻率(0.1Hz)，刺激期間為0.02ms，電壓為5 mV。利用n = 6所做的統計圖，統計圖指出處理黃體酮和雌二醇後肌肉張力會有下降的現象，但黃體酮更加明顯。而處理睪固酮後肌肉張力會有稍微下降的現象，比較起來作用輕微。對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌強直收縮之比較。利用n = 6所做的統計圖，顯示處理睪固酮未引發明顯的tetanic failure (強直不能)現象，且對肌肉強直有增強效果。而處理黃體酮則引發明顯的tetanic failure現象。處理雌二醇雖也有一點tetanic failure 但是和控制組相比無明顯差異 (Fig. 6)。

在小雞二頸肌的實驗中，Estradiol (n=4)些微增強acetylcholine (ACh)作用於乙醯膽鹼受體(nAChR)所引發二頸肌張力，但作用並無Androgen (n=4)明顯。Progesterone (n=5)則些微減弱Acetylcholine (ACh)作用於nAChR所引發二頸肌張力(Fig. 7)。圖為肌張力穩定後，給予三種激素 0.01 M作用10分鐘後，再加入ACh 0.03 M，觀察對於ACh引發肌張力之影響。

## 五、圖表

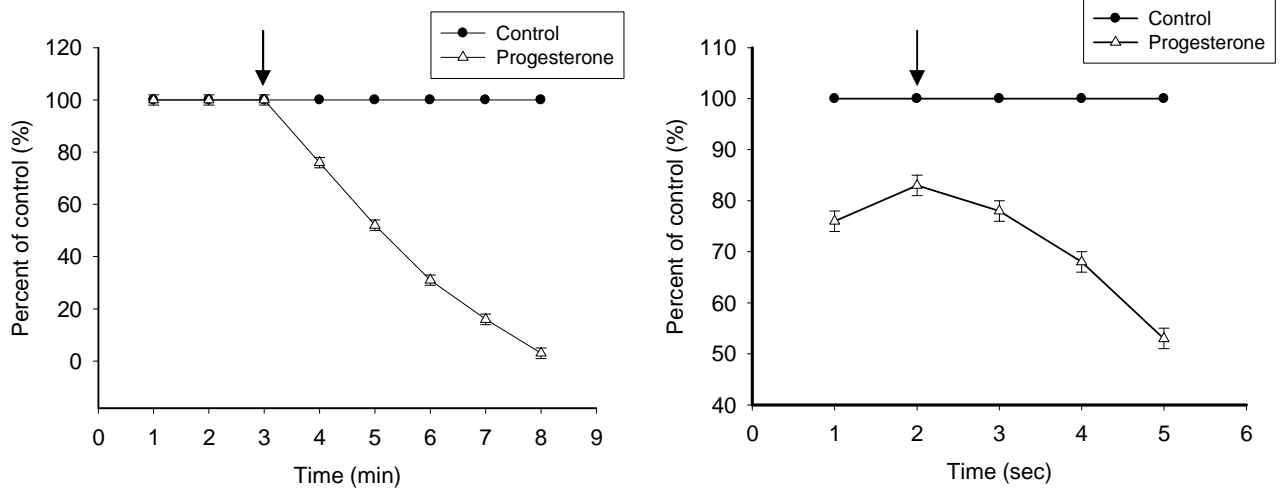


Fig. 1 處理黃體酮 (0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮下之影響。刺激頻率分別為 0.1Hz (左圖)與 50 Hz (右圖),統計圖指出低頻率 0.1Hz 與高頻率 50Hz 在處理黃體酮後肌肉張力分別會有下降的現象(n = 6)。(箭號：加入黃體酮時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

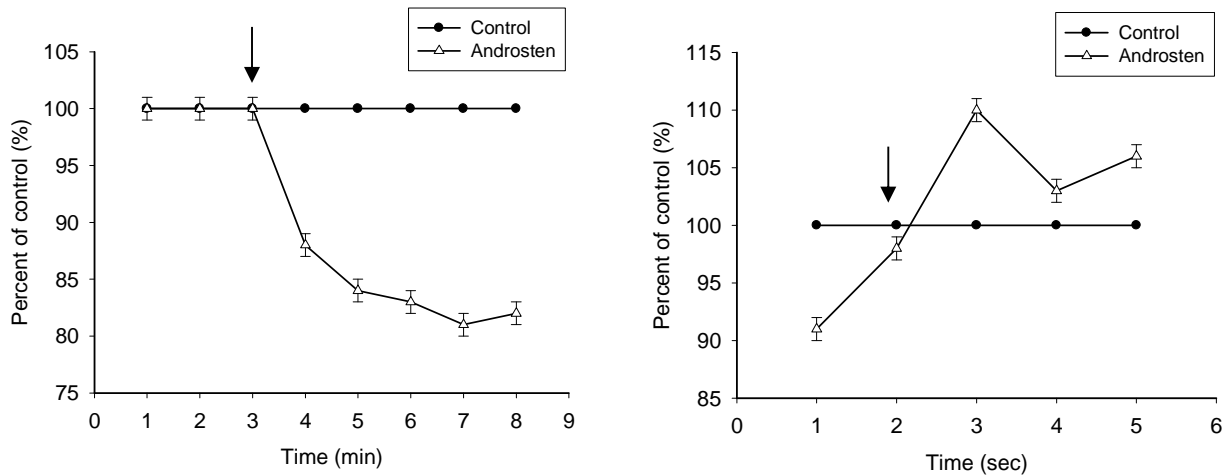


Fig. 2 處理睪固酮(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮力之影響。刺激頻率分別為 0.1 Hz (左圖)與 50 Hz (右圖)，低頻率(0.1 Hz)刺激下處理睪固酮後有稍微下降的現象 (n = 6)。高頻率(50 Hz)電刺激顯示處理睪固酮未引發明顯的 tetanic failure (強直不能)現象，且對肌肉強直有增強效果。(箭號：加入睪固酮時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

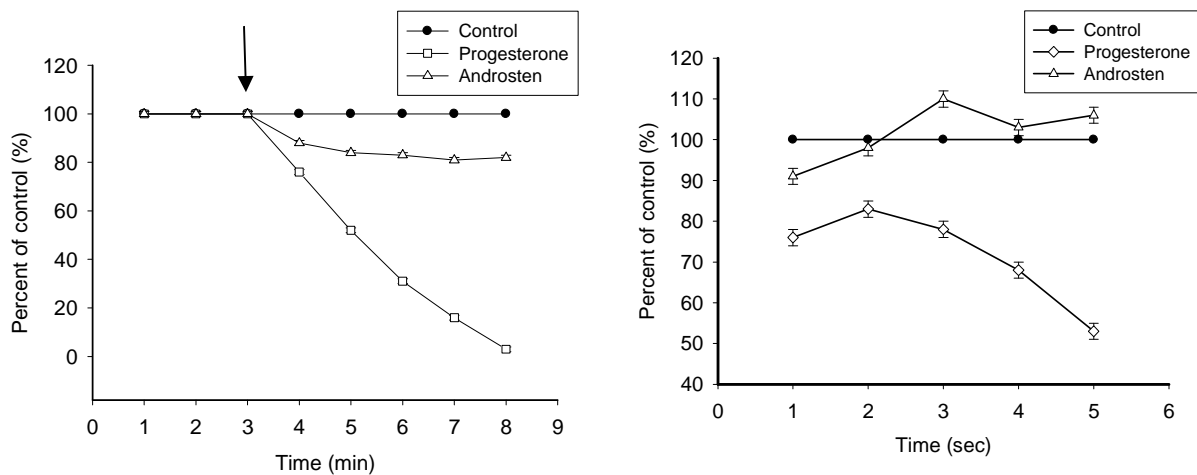


Fig. 3 分別處理黃體酮(0.1 M)以及睪固酮(0.1M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮力之影響。刺激頻率分別為 0.1Hz (左圖)與 50 Hz (右圖)。統計圖(圖右)指出處理黃體酮後肌肉張力會有阻斷的現象。而處理睪固酮後肌肉張力只有稍微下降的現象。(箭號：加入黃體酮及睪固酮時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。對於高頻率50 Hz 電刺激引發肌肉張力收縮之效應(圖左)，顯示處理睪固酮未引發明顯的 tetanic failure (強直不能)現象。而處理黃體酮則引發顯著的 tetanic failure 現象。(Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

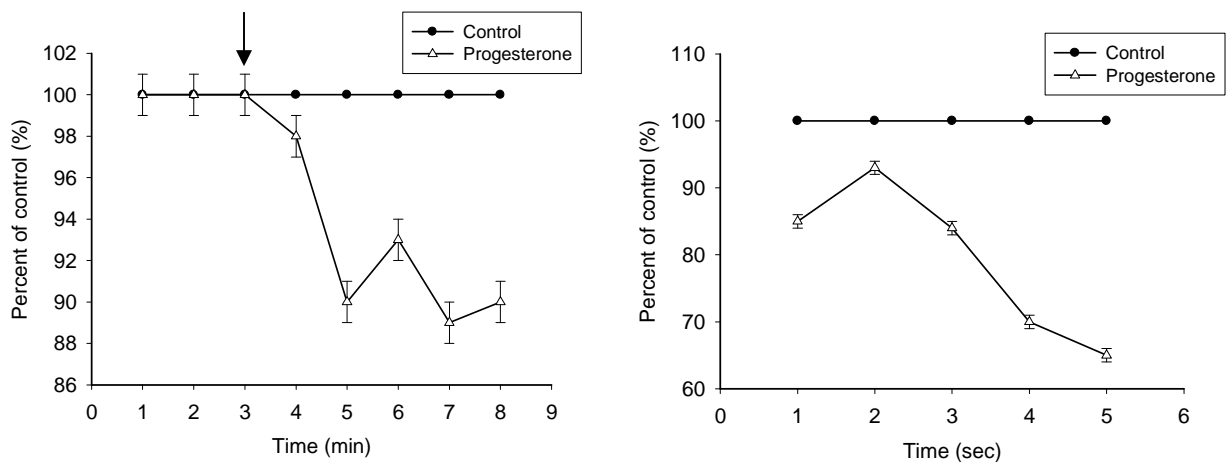


Fig. 4 處理黃體酮 (0.03 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮力之影響。刺激頻率分別為 0.1Hz (左圖)與 50 Hz (右圖)，統計圖指出低頻率(0.1Hz)處理黃體酮後肌肉張力分別會有下降的現象(n = 6)。(箭號：加入黃體酮時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌肉張力收縮之效應(圖左)，處理黃體酮(0.03 M)對於高頻率50 Hz 電刺激引發肌肉張力收縮之效應 (n = 8)。顯示處理黃體酮引發些微的 tetanic failure (強直不能)現象。(Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

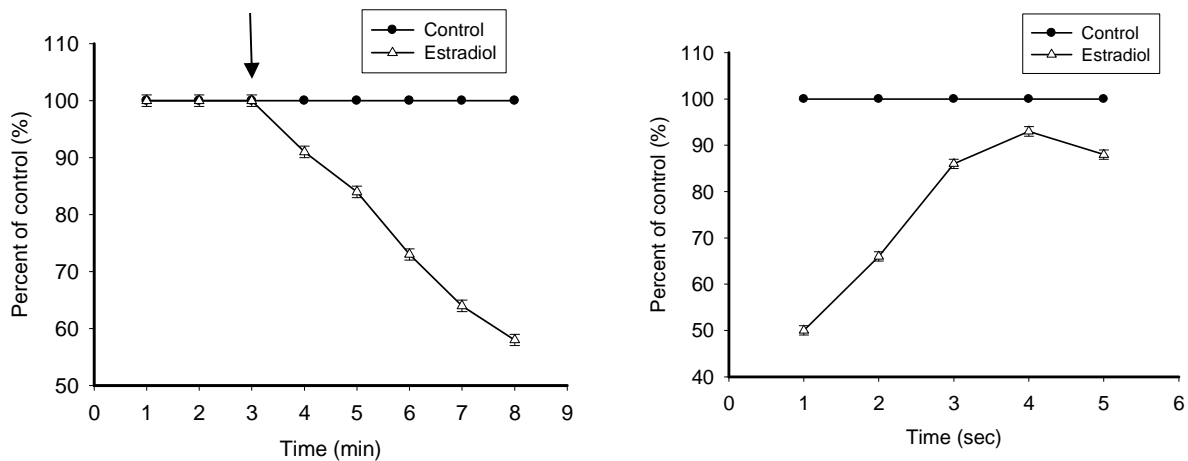


Fig. 5 處理雌二醇(0.1 M)對於運動神經所引發之骨骼肌收縮力之影響。刺激頻率分別為 0.1Hz (左圖)與 50 Hz (右圖),統計圖(左圖)指出處理雌二醇後肌肉張力會有下降的現象。(箭號：加入雌二醇時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。對於高頻率(50 Hz)電刺激引發肌肉張力收縮之效應(圖左)，顯示處理雌二醇引發些微的 tetanic failure (強直不能)現象。(Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

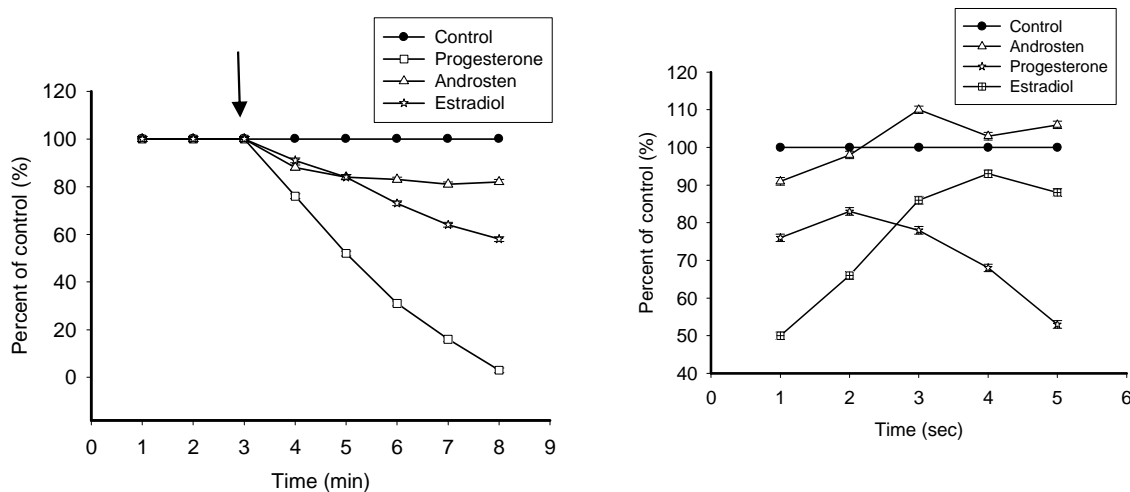


Fig. 6 分別處理黃體酮、睪固酮以及雌二醇(濃度皆為 0.1 M) 對於運動神經所引發之骨骼肌收縮下之影響。刺激頻率分別為 0.1Hz (左圖)與 50 Hz (右圖)。統計圖指出處理黃體酮和雌二醇後肌肉張力會有下降的現象，但黃體酮更加明顯。而處理睪固酮後肌肉張力變化較不顯著，但並無明顯反應。(箭號：加入黃體酮、睪固酮及雌二醇時間點；Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。對於高頻率 50 Hz 電刺激引發肌肉強直收縮力效應，分別處理睪固酮、黃體酮和雌二醇電刺激引發肌肉張力收縮之效應(左圖; n = 6)，顯示處理睪固酮未引發明顯的 tetanic failure (強直不能)現象，而處理黃體酮則引發明顯的 tetanic failure 現象。處理雌二醇雖也有一點 tetanic failure 但是和控制組相比影響較輕微。(Percent of control：加藥前與加藥後的肌張力相比，而將比值換算成百分比)。

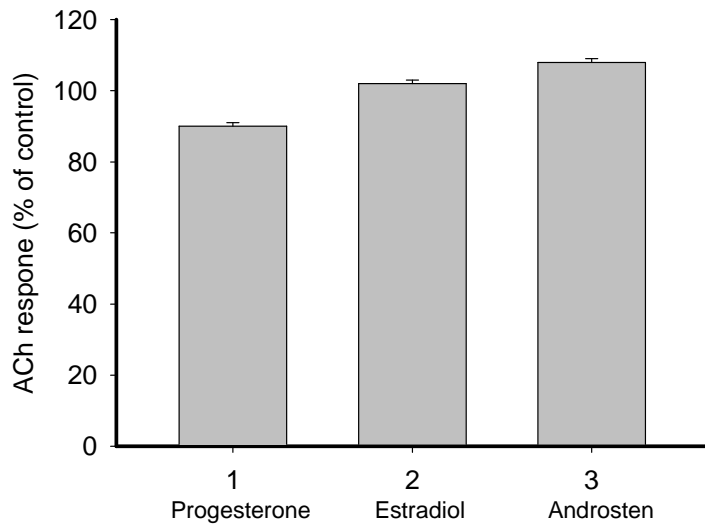


Fig. 7 Estradiol、androgen 和 progesterone 對於 acetylcholine (ACh)作用於 nAChR 所引發二頸肌張力，並無顯著的變化 (n=5)。二頸肌張力穩定後，給予三種激素 0.1 M 作用 10 分鐘後，再加入 ACh 0.03 M，觀察對於 ACh 所引發肌張力之影響。

## 六、参考文献

- Almon RR, Andrew CG, Appel SH (1974). Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 186:55-57.
- Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N (1985). Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 121:531-551.
- Athreya BH, Pletcher J, Zulian F, Weiner DB, Williams WV (1993). Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro. *Clin Immunol Immunopathol* 66:201-211.
- Benowitz N and Hatsukami D (1998) Gender differences in the pharmacology of nicotine addiction. *Addict Biol* 3:383- 404.
- Booze RM, Welch MA, Wood ML, Billings KA, Apple SR and Mactutus CF (1999) Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: Gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol Biochem Behav* 64:827- 839.
- Carbone A, Piantelli M, Musiani P et al. (1986). Estrogen binding sites in peripheral blood mononuclear cells and thymocytes from 2 myasthenia gravis patients. *J Clin Lab Immunol* 21:87-91.
- Chiari A, Tobin JR, Pan H-L, Hood DD and Eisenach JC (1999) Sex differences in cholinergic analgesia I. *Anesthesiology* 91:447- 454.
- Craft R and Milholland R (1998) Sex differences in cocaine- and nicotine-induced antinociception in the rat. *Brain Res* 809:137- 140.
- Djelmis, J., M. Sostarko, D. Mayer, and M. Ivanisevic (2002). Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 104: 21- 25.
- Dluzen DE and Anderson LI (1997) Estrogen differentially modulates nicotine-evoked dopamine release from the striatum of male and female rats. *Neurosci Lett* 230:140- 142.
- Drachman DB (1994). Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330:1797-1810.
- Floyd RC & Roberts WE (1992). Autoimmune diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:719-732.
- Grunberg NE, Bowen DJ and Morse DE (1984) Effects of nicotine on body weight and food consumption in rats. *Psychopharmacology* 83:93- 98.
- Hardy EM & Rittenberry K (1994). Myasthenia gravis: an overview. *Orthop Nurs* 13:37-42.
- Hatchell P and Collins A (1980) The influence of genotype and sex on behavioral sensitivity to nicotine in mice. *Psychopharmacology* 71:45- 49.
- Kanyt L, Stolerman I, Chandler C, Saigusa T and Pogun S (1999) Influence of sex and female hormones on nicotine-induced changes in locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 62:179- 187.
- Khanna R, Kriplani A, Buckshee K (1994). Myasthenia gravis complicating pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 45:282.
- Koylu E, Demirgoren S, London ED and Pogun S (1997) Sex difference in upregulation of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Life Sci* 61:185- 190.
- Faraday MM, Scheufle PM, Rahman MA and Grunberg NE (1999) Effect of chronic nicotine administration on locomotion depend on rat sex and housing condition. *Nicotine Tob Res* 1:143- 151.

- Lavand'homme PM and Eisenach JC (1999) Sex differences in cholinergic analgesia II. *Anesthesiology* 91:455–461.
- Mitchell PJ & Bebbington M (1992). Myasthenia gravis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 80:178–181.
- Patrick J & Lindstrom J (1973). Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180:871-872.
- Perkins K, Donny E and Caggiula A (1999) Sex differences in nicotine effects and self-administration: Review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res* 1:301– 315.
- Petraglia F, Sacerdote P, Cossarizza A et al. (1991). Inhibin and activin modulate human monocyte chemotaxis and human lymphocyte interferon-gamma production. *J Clin Endocrinol Metab* 72:496–502.
- Plauche, W. C. 1979. Myasthenia gravis in pregnancy: an update. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 691– 697.
- Schechter MD and Rosecrans JA (1971) CNS effect of nicotine as the discriminative stimulus for the rat in a T-maze *Life Sci* 10:821– 832.
- Trooster WJ, Teelken AW, Kampinga J, Loof JG, Nieuwenhuis P, Minderhoud JM (1993). Suppression of acute experimental allergic encephalomyelitis by the synthetic sex hormone 17-alpha-ethinylestradiol: an immunological study in the Lewis rat. *Int Arch Allergy Immunol* 102:133–140.
- Vincent, A. 2002. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 797– 804.
- Whitacre, C. C. 2001. Sex differences in autoimmune disease. *Nat. Immunol.* 2: 777– 780.

計畫成果自評部分: 計畫之研究成果已完成此計畫之主題既探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響。在此研究中發現因此女性性荷爾蒙黃體酮會造成顯著的神經傳導阻斷但並不改變乙醯膽鹼受體的敏感度。而睪固酮對於神經傳導與乙醯膽鹼受體的敏感度皆不會改變。女性性荷爾蒙黃體酮抑制了神經傳導這可能是年輕女性患有重症肌無力流行率較高的原因之一。這是過去從未發現的也就是答案是抑制神經傳導而非改變 nACh 受體的敏感度，此成果已寫成論文投稿中。



# 科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2015/10/31

科技部補助計畫	計畫名稱: 探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響
	計畫主持人: 林明忠
	計畫編號: 103-2629-B-040-001- 學門領域: 性別主流科技計畫
無研發成果推廣資料	

103年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：林明忠		計畫編號：103-2629-B-040-001-				計畫名稱：探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響	
成果項目		量化			單位	備註(質化說明： 如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等)	
		實際已達成數(被接受或已發表)	預期總達成數(含實際已達成數)	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	1	30%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力(本國籍)	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	1	70%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力(外國籍)	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
其他成果 (無法以量化表達之 成果如辦理學術活動 、獲得獎項、重要國 際合作、研究成果國 際影響力及其他協助 產業技術發展之具體 效益事項等，請以文 字敘述填列。)		暫無					

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

## 科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以100字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以100字為限）

對於女性易患重症肌無力的原因獲得重要知答案，此為基礎研究雖無專利利益，但對於女性患病原因有所供獻，符合性別科技計畫類別之主題。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以500字為限）

計畫之研究成果已完成此計畫之主題既探討女性荷爾蒙對於重症肌無力(乙醯膽鹼受體層次)之影響。在此研究中發現因此女性性荷爾蒙黃體酮會造成顯著的神經傳導阻斷但並不改變乙醯膽鹼受體的敏感度。而睪固酮對於神經傳導與乙醯膽鹼受體的敏感度皆不會改變。女性性荷爾蒙黃體酮抑制了神經傳導這可能是年輕女性患有重症肌無流行率較高的原因之一。這是過去從未發現的也就是答案是抑制神經傳導而非改變 nACh 受體的敏感度，此成果已寫成論文投稿中。