

# 整合型計畫---中藥方劑奈米化技術開發及 安全性研究(2-1)

張淑貞<sup>1</sup>、林文川<sup>1</sup>、鍾景光<sup>1</sup>、王國禎<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 中國醫藥大學、<sup>2</sup> 中興大學

## 摘要

### 研究目的：

奈米技術已成為 21 世紀的關鍵技術之一，可應用於醫學、藥學、中草藥等醫療用途。有關微（奈）米中藥的粒徑大小，將直接影響物性、藥效、用藥安全及品質評估。爰此，衛生署中醫藥委員會為建立中草藥微奈米化之各項背景依據，以作為制定政策之參考，特於 96 年度「建構中藥用藥安全環境計畫」項下推行中藥與微（奈）米化技術之安全性研究。

### 研究方法：

本整合型研究進行「中藥方劑奈米化技術開發及安全性研究」，分項計畫包括：奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究(子計畫一)，奈米化中藥方劑之動物安全性及功能性研究(子計畫二)，奈米化中藥方劑之細胞毒性試驗及免疫調節功能研究(子計畫三)及奈米化中藥方劑之製程開發與粒徑分析研究(子計畫四)。

### 結果與討論：

本研究完成小柴胡湯與四逆散微（奈）米化技術開發與安全性研究。

小柴胡湯奈米粉平均粒徑為  $145.4 \pm 1.81$  nm，四逆散奈米粉平均粒徑為  $148.8 \pm 1.88$  nm。利用 HPLC 分析指標成分，結果顯示為小柴胡湯、四逆散之指標成分奈米粉均比粗粉含量高；動力學亦顯示奈米粉血中濃度含量比粗粉高且存留時間較長。小柴胡湯、四逆散之奈米粉、粗粉及水萃物對於動物沒有急、慢性毒性，也無細胞毒性。

本計畫的結果可作為未來中草藥微奈米化製程開發之參考，並據以開發保肝中藥資源為目標。

關鍵詞：微奈米化中藥方劑，HPLC 分析，安全性評估，細胞毒性

# Study on Development and Safety Evaluation of Nanosizing Chinese Medicine Prescription (2-1)

Shu-Jen Chang<sup>1</sup>, Wen-Chuan Lin<sup>1</sup>, Jing-Gung Chung<sup>1</sup>, Gou-Jen Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>China Medical University, <sup>2</sup>National Chung Hsing University

## ABSTRACT

### **Aim:**

Nanotechnology stands for an important position in the 21th century. It can be applied in medicine, pharmacy and Chinese herb medicine. However, the influence of nanoparticles in physical property, efficiency, safety, and quality control must be considered. In this integrated project, nanosizing process and safety evaluation was investigated. We compare the difference between traditional and nano-scaled Chinese herb medicine prescription.

### **Method:**

In this study, the particle size, HPLC analysis, safety evaluation and cytotoxicity of nano-scaled and traditional herb Xiao-Chai-Hu-Tang and Si-Ni-San were investigated. The raw materials are dried first following by grinding with nano grinding machine to produce nano-scaled herbal powders. The distributions of the diameters of the nano-size particles are examined by the nano characterization equipments such as TEM and SEM.

### **Results & Discussion:**

Nano-scaled technology development and safety evaluation of Xiao-Chai-Hu-Tang and Si-Ni-San were finished in 2008. In the first project, to establish HPLC analysis method and pharmacokinetic study for nano-scaled Chinese prescription, and to integrate the results of four projects were considered.

Form the experimental results indicated that the average particle size of Xiao-Chai-Hu-Tang and Si-Ni-San are  $145.4 \pm 1.81$  nm and  $148.8 \pm 1.88$  nm respectively. Analysis of marker components showed that the content of nano-scaled materials are

higher than coarse particles. Safety evaluation results indicate no acute and chronic toxic to animal test as well as cell test.

This project integrates the results for establishing methods for preparing nano-scaled Chinese medicine prescription, quality control, safety evaluation. All results will be provided to CCMP for future reference.

Keywords: Nano-scaled Chinese medicine prescription, HPLC analysis, Safety evaluation, Cytotoxicity

## 壹、前言

中草藥是中華民族的智慧結晶，在中醫藥長期對抗疾病的過程中，已累積了相當豐富的經驗與知識。在近代尖端科學儀器之協助下，中草藥之成分與藥理活性機轉日趨清楚，行政院衛生署中醫藥委員會為為建立高品質、可信且符合國際規範之中藥臨床試驗環境，自九十年起迄今輔導國內教學醫院成立 15 家中藥臨床試驗中心<sup>1-5</sup>。為提升國人之用藥安全<sup>6,7</sup>，最近並在中醫藥委員會之「建構中藥用藥安全環境五年計畫」推動與宣導下，自 94 年 3 月 1 日起，國內全面實施中藥 GMP (優良藥品製造作業規範)<sup>8</sup>，使中醫藥邁向品質保證的一大里程碑。

由於產官學界對近代科學研究的重視，使得中草藥在治病與保健發揮極大的效用，尤其對於慢性疾病，在長期服用西藥有副作用之疑慮下，由中醫師實施辨證論治服用中藥的確有明顯改善，已完成之研究報告顯示中草藥具有抗過敏性鼻炎<sup>9</sup>、抗發炎<sup>10,11</sup>、抗病毒<sup>11</sup>、免疫力增強<sup>11,12</sup>、抗老化<sup>12</sup>、降血糖<sup>13</sup>、保肝<sup>14,15</sup>、抗癌<sup>15,16</sup>、抗愛滋病毒<sup>16</sup>與抗 SARS<sup>17-21</sup>效果。

肝病為特有的「國病」，目前在西藥中並無特效藥，且有副作用。雖然如此，中國古代醫書中卻記載著許多對肝臟有調理效能的中草藥。近年來有關中草藥保肝功效或抗肝纖維化或治療肝硬化之文獻報導日益增加，因而這幾年來本整合型研究均選擇具保肝作用之常用中藥或方劑為研究的標的，95 年度的三黃瀉心湯，96 年度的柴胡，及 96-97 年度的小柴胡湯、四逆散等為一系列相關研究，作為奈米化的研究標的。選擇保肝中藥做為研究主體的目的係因臨牀上已發現這些中藥具有肝臟保護或治療肝病<sup>22-30</sup>作用，此與中國醫藥大學中醫系主任高尚德教授<sup>31</sup>以中醫觀點建議之保肝中藥或治療肝病常用的中醫方劑相符。

本研究運用最新科技，進行中草藥微奈米化的製程技術開發、指標成分之分析、動物安全性與功能性及肝細胞毒性評估。探討並比較其與傳統中藥方劑的差異，作為開發保肝中藥的新劑型，並據以充分應用中藥資源為目標。並且希望延續前面之研究，試圖由一系列保肝中藥或方劑之奈米化製程開發的研究累積成果，找出保肝藥物奈米化之變化趨勢。

新興奈米技術已成為先進國家決戰 21 世紀的重要技術，跨國企業與頂尖研究單位莫不投入大筆研發經費，企圖在奈米領域中佔領一席之地。奈米技術由於其獨特的小尺寸效應及表面或界面效應，在生物合成及生物製程中可以表現出比傳統成分更加優異、嶄新的功效。若將奈米技術運用到中草藥的加工，預期可令藥效大幅度提高，並具有高吸收率、劑量低、降低副作用、毒性等特點。因而本研究的目的在於結合中醫藥與尖端的奈米技術，期望能突破傳統醫藥之瓶頸，發揮最佳療效、降低劑量及減少副作

用。

有關微（奈）米中藥的粒徑大小，將直接影響物性、藥效、用藥安全及品質評估。爰此，衛生署中醫藥委員會為建立中草藥微奈米化之各項背景依據，以作為制定政策之參考，特於 96 年度「建構中藥用藥安全環境計畫」項下，徵求中藥品質管制類，研究重點 1-3：中藥與微（奈）米化技術之安全性研究，研究目的：應用最新科技如奈米技術對中藥藥理毒理之影響探討中藥及單方濃縮製劑奈（微）米化後對其物理性、有效性及毒性等影響之研究。招標之研究內容為探討中藥及單方濃縮製劑奈（微）米化後對其物理性、有效性及毒性等影響之研究，以礦物類中藥材，如：珍珠…等為優先。

1. 在微奈米化研究部分：

- a. 探討中藥微（奈）米化的方法、粒徑大小分佈、物理性變化、劑量與藥材療效間的關係。
- b. 利用微（奈）米儀器（如：TEM、SEM、AFM…等）進行精確的粒徑分析以及品質控制管理。

2. 在安全性研究部分：

- a. 分析中藥之指標成分、活性成分分析以及 HPLC 等之物理化性分析。
- b. 針對微（奈）化的中藥進行吸收、細胞之毒性試驗（如 MTT test）以及藥效測試（如免疫力增強測試）…等。

本研究依據上述招標重點，進行「中藥方劑奈米化技術開發與安全性研究」之整合型計畫，分別由中藥化學分析、動物試驗、細胞培養、機械製程等不同專業領域之研究人員，組合成跨領域的研究團隊，同心協力共同執行本計畫，期望藉由各研究團隊之專業知識，分別由四項子計畫共同完成達成中藥製程開發技術之目標，建立中草藥奈米製程產品之評估與技術平臺。

進行步驟為將常用中藥方劑—小柴胡湯、四逆散經低溫乾燥後，以乾式研磨方式奈米化，比較奈米化前、後各項物化性及指標成分、動物安全性、肝細胞毒性、免疫調節功能研究，以評估奈米化之可行性與實用性，並進一步探討微奈米化中藥之藥物動力學，作為未來臨床用藥之參考。

總計畫與各子計畫之規劃如下：

總計畫：中藥方劑奈米化技術開發及安全性研究，由中國醫藥大學藥學系  
張淑貞副教授執行，負責中藥材之文獻蒐集、採購與鑑定、研究  
規畫、進度追蹤、結果整合及子計畫間之聯繫、報告彙整等。

子計畫一：奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究，並與第二、  
三、四子計畫建立三組間樣品之分析結果整合，此子計畫由中國  
醫藥大學藥學系張淑貞副教授執行。

子計畫二：奈米化中藥方劑之動物安全性及功能性研究，包括急性毒性試驗( $LD_{50}$ )，肝、腎毒性試驗，骨髓細胞微核試驗、抗肝纖維化試驗等項目。此子計畫由中國醫藥大學醫學系林文川教授執行。

子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性試驗及免疫調節功能研究，包括肝細胞毒性測試，以比較傳統與奈米製程中藥方劑產品之活性及免疫調節功能研究。此子計畫由中國醫藥大學生物科技學系主任鍾景光教授執行。

子計畫四：奈米化中藥方劑之製程開發與粒徑分析研究，包括不同中藥方劑之奈米化製程開發、粒徑分析等，此子計畫由中興大學機械工程學系王國禎教授執行。

本研究將比較傳統與微（奈）米化兩者間之差異，選擇常用中藥方劑小柴胡湯、四逆散作為微奈米化的標的物，經過微奈米化後進行粒徑分析、指標成分分析、動物安全性與功能性（保肝作用）及細胞毒性試驗與免疫調節功能研究，並據以開發保肝中藥資源為目標。本計畫將整合四項子計畫之成果，建立中藥微（奈）化製程產品之參考資訊，建立中草藥微（奈）製程產品之評估與技術開發平臺，提供未來臨床用藥之參考資訊。

## 貳、實施方法

本研究使用的中藥方劑為小柴胡湯與四逆散，兩者組成依據漢・傷寒論。小柴胡湯組成為柴胡 8.0 g、半夏 5.0 g、黃芩、人參、炙甘草、生薑各 3.0 g、大棗 2.0 g。四逆散組成為柴胡 6.0 g、白芍 6.0 g、枳實 6.0 g、甘草 6.0 g。將採購的中藥材經建定後依上述比例組成方劑，經奈米化最適製程後分裝成每瓶 100 克，充填氮氣密封，於零下 80°C 冷凍櫃冷藏，供四個子計畫進行實驗。粗粉採用打粉機研製，另外由 GMP 中藥廠提供四逆散顆粒（添加澱粉）、四逆散濃縮粉末（噴霧乾燥），作為參考對照，一起進行實驗。

### 一、子計畫一：奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究

主持人：中國醫藥大學藥學系 張淑貞副教授

HPLC 儀器設備：

1. 層析管(Column)	LiChrospher®100 RP-18 (5 μm) (Merck)
2. 保護管柱(Pre-column)	LiChrospher®100 RP-18
3. 幫浦(Pump)	Perkin Elmer series 200
4. 偵測器(Detector)	Perkin Elmer 785A
5. 積分軟體	Quick Chrom (訊華公司)
6. 自動取樣儀(Autosampler)	Perkin Elmer USA
7. 印表機(Printer)	HP Laser Jet 1022n

#### (一) 中藥方劑之指標成分分析

##### 1. 樣品的處理：

(1) 顆粒化製程：使用傳統研粉機粉碎中藥材所得的粒徑範圍，約 3 mm（參考中華中藥典<sup>32</sup>附錄 p.14）。

(2) 奈米化製程：將原藥材於低溫下研磨至粒徑 300 nm 以下。

##### 2. HPLC 分析步驟

###### (1) 配製標準品溶液

###### A. Baicalin 標準溶液

精稱 baicalin 標準品 0.6 mg 置入 10 mL 容量瓶以甲醇定容至 10 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液 (600 μg/mL)。

###### B. Saikosaponin A 標準溶液

精稱 saikosaponin A 標準品 0.2 mg 置入 5 mL 容量瓶以甲醇定容至 5 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液 (200 μg/mL)。

### C. Paeoniflorin 及 glycyrrhizic acid 標準溶液

精稱 paeoniflorin 及 glycyrrhizic acid 標準品各 0.4 mg 置入 10 mL 容量瓶以甲醇定容至 10 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液(400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

#### (2) 檢品溶液配製

精稱奈米化及粗粉小柴胡湯方劑檢品各 1 克，置入 50 mL 三角瓶中，加入 20 mL 之 70% 乙醇溶液，以超音波震盪萃取 15 分鐘，過濾，殘渣再加入 20 mL 之乙醇溶液，重覆 2 次，將濾液合併，吸取上清液過濾至容量瓶，以 70% 乙醇定容至 50 mL，製成貯備檢品溶液，經 0.45  $\mu\text{m}$  濾膜過濾後作為定量之檢液，供 HPLC 分析。

精稱方劑四逆散奈米粉、粗粉檢品、四逆散顆粒、四逆散濃縮粉末各 1 克分別置於 50 mL 三角瓶中，加入 20 mL 之 70% 乙醇溶液，以超音波震盪萃取 15 分鐘，過濾後殘渣再加入 20 mL 之 70% 乙醇溶液，重覆 2 次，將濾液合併至容量瓶以 70% 乙醇定容至 50 mL；另將四逆散濃縮粉末溶液取 1 mL 定容至 2 mL，將四種檢品溶液以 0.45  $\mu\text{m}$  過濾膜過濾後，供 HPLC 分析。

#### (3) 檢量線製作

以微量吸管(micropipet)精確量取適量的 baicalin、saikosaponin A、芍藥苷(paeoniflorin)及甘草酸(glycyrrhizic acid)等標準品儲備母液，以甲醇稀釋之，baicalin 濃度為 600、300、150、75、37.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，saikosaponin A 濃度為 200、100、50、25、12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，芍藥苷濃度為 400、200、100、50、25、12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，與甘草酸濃度為 400、200、100、50、25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，取 10  $\mu\text{L}$  溶液，以 HPLC 分析測定。由所得標準品之波峰面積和標準品濃度作線性迴歸以製作檢量線。

#### (4) HPLC 定量分析條件如下

##### A. 小柴胡湯方劑檢品之 HPLC 定量分析

###### Baicalin

檢測波長：276 nm

流速：1 mL/min

移動相：A：ACN；B：0.11%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sol'n (pH=2.08)，

梯度沖提：0~25m in 乙腈-0.11%  $\text{H}_3\text{PO}_4$

(29:71)，25~40 m in 乙腈由 29% 升為 40%，

40~45 m in 乙腈由 40% 升為 55%。

分析時間：43 min.

注入量：10  $\mu$ L

Saikosaponin A

檢測波長：210 nm

流速：1 mL/min.

移動相：MeOH : Milli Q = 72 : 28

分析時間：45 min.

注入量：30  $\mu$ L

#### B. 四逆散方劑檢品之 HPLC 定量分析

芍藥苷(paeoniflorin)

檢測波長：230 nm

流速：1 mL/min.

移動相：A:ACN; B:0.11%  $H_3PO_4$  solution (pH=2.08)

分析時間：45 min.

注入量：10  $\mu$ L

梯度分析之程式：

時間(min.)	CH <sub>3</sub> CN (%)	0.11% PA (%)
0	18	82
20	18	82
20	36	64
5	50	50

甘草酸(glycyrrhizic acid)

檢測波長：250 nm

流速：1 mL/min.

移動相：A : ACN ; B : 0.11%  $H_3PO_4$  sol'n (pH=2.08)

A : B = 36 : 64

分析時間：60 min.

注入量：10  $\mu$ L

Saikosaponin A

檢測波長：210 nm

流速：1 mL/min.

移動相：MeOH : Milli Q = 72 : 28

分析時間：30 min.

注入量：30  $\mu$ L

### 3. HPLC 結果整理比較

奈米化前後小柴胡湯、四逆散之指標成分含量比較。

## (二) 中藥方劑之藥物動力學研究

### 1. 動物

雄性 Sprague-Dawley 大白鼠每組 8 隻，體重介於 450 ~ 550g，實驗前禁食 24 小時。

### 2. 紿藥及採血

依大白鼠體重，實驗設計採交叉試驗模式，將大白鼠分成二組，第一組給予奈米中藥小柴胡湯、第二組給予小柴胡湯粗粉，每公斤給予相當 4 克方劑粉末，即 8 mL/kg 之溶液劑 (0.5 克/mL)，經胃管灌食給藥，採血時間點為給藥前(blank)及給藥後 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 分鐘，眼窩採血，每次採血量為 0.4 mL，將檢品離心(9860 g) 15 分鐘，取上層血清，並保存於-80°C，待 HPLC 分析，血漿檢品前處理精取血漿檢品 100 μL 置入試管中，加入 200 μL 之乙腈溶液，以震盪器震盪 20 秒，使蛋白質沉澱，再以 8000 rpm 離心 5 分鐘，吸取上清液至另一試管中，以氮氣噴吹至乙腈完全逸離，以甲醇 100 μL 溶解之，以 HPLC 分析。

### 3. 檢量線之製作

精取 100 μL 空白血漿加入 100 μL 不同濃度之 saikosaponin D 標準溶液，配製成濃度為 100.0、50.0、25.0、12.5、6.25、3.125、1.5625 μg/mL 之標準血漿溶液，再加入 100 μL 之乙腈溶液，震盪 20 秒，使蛋白沉澱，以 8000 rpm 離心 5 分鐘，以氮氣吹至乙腈完全逸離後，加入甲醇 100 μL 溶解之，以 HPLC 分析之，由所得之 saikosaponin D 之波峰面積與濃度作線性迴歸以製作檢量線。

### 4. HPLC 分析條件

Saikosaponin D

檢測波長：210 nm

流速：1 mL/min.

移動相：MeOH : Milli Q = 72 : 28

分析時間：30 min.

注入量：40 μL

### 5. HPLC 結果整理比較

小柴胡湯、四逆散之動力學指標成分含量比較。

二、子計畫二：奈米化中藥方劑之動物安全性及功能性研究

主持人：中國醫藥大學醫學系 林文川教授

本研究之目的為比較粗粉和奈米粉的中藥方劑試驗材料對小鼠的毒作用及抗肝纖維化作用。小柴胡湯與四逆散之實驗方式相同，以小柴胡湯為例說明如下：

### (一) 實驗材料

#### 1. 試驗物質

奈米化小柴胡湯及粗粉以 0.5% CMC 配製成適當濃度的懸浮液，投與體積為 0.2 mL/10 g 小鼠體重。奈米化小柴胡湯使用劑量為 6、3、1 及 0.33 g/kg。小柴胡湯粗粉過 100 目篩，殘留纖維佔 30%，因此相對於奈米化小柴胡湯的劑量為 4.2、2.1、0.7 及 0.23 g/kg。小柴胡湯水萃物的製備使用小柴胡湯飲片 100 公克加水 20 公升，煮沸 90 分鐘，重覆 3 次，共萃出 45.7 公克 (46%)。小柴胡湯水萃物相對於奈米化小柴胡湯的劑量是 2.8、1.4、0.45 及 0.15 g/kg。柴胡水萃物同樣懸浮於 0.5% CMC 配成適當濃度，投與體積為 0.2 mL/10 g 小鼠體重。

#### 2. 動物

ICR 雄性小鼠五週齡，購自樂斯科生技公司。飼養室溫度控制在  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，明、暗各十二小時，使用福壽牌老鼠塊狀飼料，給水經 RO 逆滲透處理。

### (二) 實驗方法

#### 1. 急性毒性試驗

使用體重 22-25 公克小鼠，試驗前禁食 6 小時，經口投與試驗物質，20 分鐘內投與兩次，投與體積為 0.2 mL/10 g。觀察中毒症狀，及 14 天內死亡情形。以 Litchfield 及 Wilcoxon<sup>33</sup> 二氏的方法計算出一半致死劑量( $\text{LD}_{50}$ )及 95% 可信賴限 (confidence limits)。

#### 2. 連續餵食 28 天肝、腎毒性試驗

ICR 小鼠 100 隻，分成十組。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物三種材料，每種材料分成三個劑量組。奈米化小柴胡 3、1、0.3 g/kg，小柴胡湯粗粉使用劑量為 2.1、0.7 及 0.23 g/kg (去除 30% 無法餵食之粗纖維)。柴胡水萃物的劑量為 1.4、0.45 及 0.15 g/kg (萃出物換算為方劑等量藥材量)。試驗物質經口投與，連續投與 28 天。投與終了，在乙醚麻醉下，由腹腔靜脈採血，供血漿生化學檢查。取出肝臟、腎臟、脾臟、睪丸稱重後，肝臟、腎臟、脾臟浸於 10% 中性福馬林溶液。高劑量組及對照組的臟器固定後進行石臘包埋及切片製作，以蘇木青與伊紅染色法(HE；hematoxylin and eosin stain)

染色，供病理檢查。發現有病變的該組織，中劑量組及低劑量組的組織全部進行病理切片檢查。病理檢驗委託國立中興大學獸醫學院動物疾病診斷中心進行。

血漿生化學檢查使用生化自動分析儀(Roche Cobas plus)及市售試劑(Roche)。以測定項目為麴氨酸丙氨基轉氨(GPT)、麴氨酸草乙酸轉氨酶(GOT)、白蛋白(albumin)、總蛋白(total protein)、血中尿素氮(BUN)、肌酸甘(creatinine)。

### 3. 週邊血細胞微核試驗

使用 ICR 雄性小鼠，體重 25 ~ 30 g。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粉及小柴胡湯水萃物三種材料，每種材料分成兩個劑量組。奈米化小柴胡湯使用劑量為 6、3 g/kg，小柴胡湯粉使用劑量為 4.2、2.1 g/kg，小柴胡湯水萃物的劑量為 2.8、1.4 g/kg。陽性對照藥物使用 cyclophosphamide (100 mg/kg, i.p.)，對照組經口投與 0.5% CMC。給藥後 48 小時後，由眼眶採血。使用 Prototype MicroFlow Mouse Micronucleus Analysis kit (FITC-anti CD71, propidium iodide)，以流式細胞儀(Becton Dickinson FASCScan)進行計數 1000 個多染性紅血球 (polychromatic erythrocytes)；計算微核(micronuclei)發生的數目及多染性紅血球佔全部紅血球的比例<sup>34,35</sup>。

### 4. 保肝試驗—抗肝纖維化試驗

ICR 小鼠 80 隻分成八組。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物三種材料，每種材料分成兩個劑量組。奈米化小柴胡湯用劑量為 0.33、1.0 g/kg，小柴胡湯粗粉使用劑量為 0.23、0.70 g/kg，小柴胡湯水萃物的劑量為 0.47、0.15 g/kg，另兩組為控制組及四氯化碳加 0.5% CMC 組。小鼠肝纖維化之誘導：ICR 小鼠每週兩次投與四氯化碳 (10% 溶於橄欖油；0.1 mL/10 g)，為期 5 週。試驗物質每天投與為期 5 週。於四氯化碳投與後滿一、三週由眼窩採血供 GPT 測定。投與終了，小鼠在乙醚麻醉下，由腹腔靜脈採血，供血漿生化值測定。迅速取下肝臟及脾臟，以冰冷生理食鹽水洗淨、吸乾水分後稱重。肝臟分成四分，分別浸於 10 % 中性福馬林病理切片用，在 100°C 烘乾供臟纖維化程度測定，儲存於 -80°C 供脂質過氧化測定。

血液取得後，靜置待其凝固後，以 4700 rpm 離心 15 分鐘，取血漿供 GPT 檢驗，GPT 檢驗使用市售檢驗試劑(Roche)，以血清生化自動分析儀測定(COBAS MIRA)。

肝組織的脂質過氧化測定依據 Ohkawa et al.<sup>36</sup> 的方法，肝組織均質液和 thiobarbituric acid 溶液加熱反應，以 n-butanol、pyridine (15:1)混合液萃取，在 532 nm 測吸光度。脂質過氧化的程度以 nmol malondialdehyde /mg protein 表示之。蛋白質測定依照 Lowry et al.<sup>37</sup> 的方法測定，以牛血漿蛋白為標準品。

肝臟組織膠原蛋白(hydroxyproline)含量測定參照 Neuman and Logan<sup>38</sup> 的方法。肝臟乾組織水解後加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化，再以 p-dimethylaminobenzo- aldehyde 呈色，於 540 nm 測吸光值。Hydroxyproline 量以 mg / g tissue 表示之。肝臟組織經福馬林固定後，進行石臘包埋及切片製作，使用兩種染色法，一為一般的 HE 染色，另一種為膠原蛋白的特殊染色即 Sirius Red stain。使用影像分析系統(Image-Pro Plus version 5.1; Media Cybernetics, MD, USA)分析算出纖維化面積佔肝臟面積的百分率。

## 5. 統計方法

本實驗所得之數據，以單尾變異數分析(one-way analysis of variance)，並進行 Dunnet 測試，以 P 值小於 0.05 認為有顯著差異。

四逆散之實驗步驟與方法與小柴胡湯相同。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性與免疫調節功能研究

主持人：中國醫藥大學生物科技學系主任 鍾景光教授

本研究之目的為比較奈米化和顆粒化的中藥試驗材料對肝細胞的毒性作用及免疫調節作用，實驗方法依照衛生署健康食品之免疫調節功能評估方法進行。

#### (一) 實驗方法

##### 1. 動物實驗

實驗動物：建議選用小鼠，常用的 Balb/c 小鼠皆可，6-8 週大，雄鼠或雌鼠皆可，每組隻數為單一性別至少 10 隻。

###### (1) MTT test：

MTT的測定方法基本上是利用細胞本身的酵素對受質的作用，產生顏色的變化，再進一步測定其吸光值。如果細胞受到細胞裂殖素的刺激，增生越多，則活的細胞愈多，酵素的活性就會較高，可以測到較高的吸光值。利用此一原理，也可以來測定細胞的增殖反應。

###### (2) 螢光流體計數儀來測定DNA的染色：

利用螢光染色的方法來分析細胞是否受到刺激，細胞

核內的DNA是否有任何變化，可以利用propidium iodide (PI) 及bromodeoxy- uridine (BrdU)的方法來染色。PI可以在染色後直接利用螢光流體計數儀加以分析，但是BrdU的方法則需要再加上一個抗BrdU的單株抗體加上螢光，才能利用螢光流體計數儀來加以分析。為了進一步分析是那些細胞的DNA有增加的變化，可以同時對這些細胞進行表面標記的分析。如利用抗CD3及抗B220抗體先行染色，再將細胞加以固定，然後進行DNA的染色。對細胞的表面標記及細胞內的DNA螢光使用不同波長的螢光，以便能夠在儀器上能對這兩群不同的細胞進行分析。如果能夠達到此一目的，便能夠不需要將細胞分離出就可以知道是那些細胞受到活化。

## 2. 抗體分泌實驗

血液中免疫球蛋白濃度：目前測定血清內免疫球蛋白的濃度，最常利用到的方法為 Radio immunodiffusion (RID)法，此種方法在使用上較為方便，只要將血清放入培養孔中，靜置 24 至 48 小時後，再測量其直徑大小，與標準值對照，便可以算出免疫球蛋白濃度。

## 3. 細胞激素分泌實驗

將分離出的淋巴球以  $2 \times 10^6/\text{mL}$  的濃度置於 24-well 的 plate 中，利用已經定量過的 Con A 或抗 CD3 抗體來刺激這些淋巴球。經過 24 到 48 小時的培養後，將上層液離心下來，以測定其淋巴介質製造的量。在取得足夠檢體以前，可將其它檢體先保存在-70°C，等到檢體足夠時再一起測試。淋巴介質的測定是利用 sandwich-ELISA 法。先利用一個抗淋巴介質的抗體先覆蓋在 ELISA plate 上，在 4°C 靜置一晚。在進行實驗前先以 1% PBS-BSA 處理後清洗之。再將要處理的檢體加到 plate 上，置於室溫 2 小時後加入 biotin 聯結的抗淋巴介質抗體。兩小時的室溫靜置後，加入 avidin 聯結過氧化酵素(avidin-linked peroxidase)，再靜置二個小時後加入受質以呈色。上述的裂殖素的濃度及刺激時間在實驗進行之前都應先測定其最適當的濃度，並以已知濃度的淋巴介質作為對照。

## 4. 分離脾臟細胞及表面標記分析：

利用頸椎脫臼法分別犧牲老鼠，將脾臟取出並製備成單一細胞懸浮液，更進一步利用 Tris-Ammonium chloride 緩衝液將紅血球懸浮，而白血球則利用 Hank's 溶液清洗三次後再進行下

一步的實驗。將單一白血球分離出後，利用 Fluorescein isothiocyanate (FITC) 及 Phycoerythrin (PE) 染色的單株抗體來計算不同表面標記的比例及數目。這些細胞表面標記的測定將利用於 Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS) 分析法。

#### 5. 自然殺手細胞活性：

為要測定實驗動物之自然殺手細胞的活性，可以先培養自然殺手細胞的標的細胞 (YAC-1 細胞株)。原則上也是將 YAC-1 細胞與  $^{51}\text{Cr}$  先在一起培養約 4 小時，再將殘餘在試管中而未移除的  $^{51}\text{Cr}$  除去。此時再加入不同數目的單核球 (monocyte) 與  $^{51}\text{Cr}$  培養過的標的細胞一起培養，在培養一段時間後取出上清液，放入  $\gamma$ -counter 內計算其放射強度。在實驗的過程中，利用 NP-40 或是 HCl 將細胞破壞，以取得  $^{51}\text{Cr}$  的最高釋放值。

$$\text{計算公式} = \frac{\text{實驗值} - \text{背景值}}{\text{最高釋放值} - \text{背景值}} \times 100\%$$

#### 6. 吞噬細胞活性：

吞噬細胞可以分別測定單核球 (monocyte) 或是中性白血球的吞噬能力，目前可以分別利用吞噬細菌如 *E. coli*、yeast 等方法來加以測定，也可以利用已標記好的 *E. coli* (如螢光)，在細胞吞噬後利用螢光流體計數儀來加以分析。

### 四、子計畫四：常用中藥微 (奈) 米化之製程開發與粒徑分析

主持人：中興大學 王國禎教授

所謂「中草藥奈米化」，就是將基原藥用植物原物料經過特殊前段處理加工後，再以一貫化超微處理製程，將中藥材以奈米粉或超微粉 (Super Micro Powder, 簡稱 SMP) 呈現。不同質地之藥材研磨之製程也不相同。研究方法及步驟如下：

#### (一) 奈米化研磨技術

在微奈米化過程，如果希望仍能保留成分，則必須採取 (由大到小) 的方式，將藥材經乾燥、切割、粉碎、研磨等流程處理，本計畫預計以乾式研磨方式進行。因設備較昂貴，規劃與廠商合作進行，以分子碰撞方式來粉碎，將各藥材進行乾式研磨至奈米級，再充氮氣密封，由 95 年的研究經驗發現，奈米化之產品保存於  $-80^{\circ}\text{C}$  冷凍櫃即可效防止粒子團聚問題。

#### (二) 試驗步驟及觀察

初期先將藥材研磨至奈米級，記錄並觀察其穩定性及變化，

確認有無物理性變化，必須針對每一個不同尺度的研磨產物作紀錄及觀察。初期之目的在於探討藥材在微奈米化過程中的穩定性控制條件及藥性保留條件。待確認穩定性變數後，分別研磨不同的藥材，交由其他子計畫進行指標成分分析、動物或細胞評估，以評估其安全性。

### (三)檢定分析及品質控制管理

針對微奈米化後的藥材進行平均粒徑分析，利用 SEM 及 TEM 等奈米級檢測儀器，除了可以做粒徑分析之外，亦可拍攝到奈米化後的藥材形貌，有助於觀察研磨品質，進行研磨粒徑的品質控制管理。TEM 觀測步驟如下：取定量的水，放些許分散劑（阿拉伯膠）充分攪拌，再放入欲觀測標的，配成濃度為 1/300、1/500 之溶液，再滴入鍍碳膜銅網試片上，將試片放置抽氣櫃中加熱板上，將其抽氣且烘乾。

本研究之小柴胡湯及四逆散奈米化檢品分別委託中興大學及清華大學測量粒徑，奈米化後立即於中興大學進行粒徑測量，及清華大學，送件申請後完成檢測。

## 參、結果

### 一、子計畫一：常用中藥微（奈）米化之指標成分分析研究

#### (一)高效液相層析法定量指標成分之結果

以 70% 乙醇溶液萃取，小柴胡湯奈米粉之指標成分含量，每公克方劑之 baicalin 為  $19.00 \pm 0.08$  mg 及 saikosaponin A 為  $7.41 \pm 0.14$  mg，而小柴胡湯粗粉之指標成分含量，每公克方劑 baicalin 為  $15.47 \pm 0.25$  mg 及 saikosaponin A 為  $7.87 \pm 0.07$  mg，如表 1 所示，由 HPLC 圖譜，即圖 1-圖 2 為指標成分之 HPLC 圖，圖 3-圖 6 為樣品之 HPLC 分析圖，可知此分析方法於指標成分所在位置無溶媒之干擾，且 HPLC 定量小柴胡之指標成分標準品之波峰面積與各指標成分濃度經線性迴歸所得之檢量線（圖 7-圖 8）顯示，baicalin 於  $37.5\sim600$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  及 saikosaponin A 於  $12.5\sim200$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度間均有良好線性關係 ( $r^2$  值分別為 0.9999 及 0.9992)。

四逆散之三種指標成分定量結果為每公克奈米方劑含量：paeoniflorin 為  $2.20 \pm 0.01$  mg，glycyrrhizic acid 為  $9.68 \pm 0.12$  mg，saikosaponinA 為  $22.46 \pm 0.13$  mg。粗粉之含量，每公克方劑分別為 paeoniflorin 為  $1.00 \pm 0.08$  mg，glycyrrhizic acid 為  $3.58 \pm 0.04$  mg，saikosaponinA 為  $10.76 \pm 0.21$  mg。傳統四逆散顆粒（添加澱粉）每公克方劑含量：paeoniflorin 為  $0.73 \pm 0.01$  mg，glycyrrhizic acid 為  $1.43 \pm 0.01$  mg，saikosaponin A 為  $2.74 \pm 0.09$  mg，經水萃取噴霧乾燥之四逆散濃縮粉末每公克方劑含量：paeoniflorin 為  $0.36 \pm 0.003$  mg，glycyrrhizic acid  $0.71 \pm 0.01$  mg，saikosaponin A  $2.88 \pm 0.12$  mg，結果如表 2 及圖 9-圖 24 所示。Paeoniflorin 於  $25\sim400\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度間具有良好線性關係， $r^2=0.9998$ 。Glycyrrhizic acid 於  $12.5\sim400\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度間具有良好線性關係， $r^2=0.9999$ 。

#### (二)動力學研究—血漿檢品 HPLC 定量分析

奈米化的中藥在給藥後，由 5 分鐘至 300 分鐘定時採血，前處理之血漿經 HPLC 分析，監測指標成分之變化，發現奈米粉在血中存留時間較久且濃度也較高，saikosaponin D 在 120 分鐘時為血中濃度最高，小柴胡湯奈米粉為  $8.17\mu\text{g}/\text{mL}$ ，四逆散奈米粉為  $7.41\mu\text{g}/\text{mL}$ ，直到 300 分鐘仍然可以測得。小柴胡粗粉只維持至 120 分，180 分鐘以後已測不到，四逆散粗粉之血中濃度自始至終均無法偵測到。結果如表 3、圖 25 及表 4、圖 26 所示。

### 二、子計畫二：常用中藥微（奈）米化之動物安全性與功能性研究

#### (一)安全性試驗

## 1. 急性毒性試驗

ICR 小鼠單一劑量投予奈米化小柴胡湯(3、6 g/kg)、小柴胡湯粗粉(2.1、4.2 g/kg)、或小柴胡湯水萃物(1.4、2.7 g/kg)，沒有死亡發生，14 天內體重也沒有明顯變化 (表 5)。

## 2. 連續餵食 28 天肝、腎毒性試驗

### (1)體重變化

小鼠投與高劑量奈米化小柴胡湯(3 g/kg)，第三週及第四週體重明顯下降，下降比率分別為正常組的 10.7% 及 11.6% (表 6)。同樣的，小鼠投與高劑量奈米化小柴胡湯(1 g/kg)，使第四週體重明顯下降，下降比率為正常組的 9.7% (表 6)。小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對小鼠體重沒有影響。

### (2)血漿生化值

小柴胡湯粗粉(0.23 g/kg)小柴胡湯水萃物(0.47 g/kg)使血漿 GPT 值下降，但不具用量關係 (表 7)。三種劑型對血漿 GOT、albumin、globulin、total protein 值沒有影響。小柴胡湯粗粉和小柴胡湯水萃物使血漿 BUN 及 creatinine 值下降 (表 8)，奈米化小柴胡湯(3 g/kg)使血漿 BUN 值下降。

### (3)臟器重量變化

小鼠投與奈米化小柴胡湯(1、3 g/kg)、小柴胡湯粗粉(2.1 g/kg)及小柴胡湯水萃物(0.15、0.47、1.40 g/kg)使肝臟絕對及相對重量明顯下降 (表 9)，但對脾臟、睪丸的絕對及相對重量沒有影響 (表 9 及表 10)。奈米化小柴胡湯(3 g/kg)使腎臟絕對重量下降，但對相對重量沒有影響 (表 10)。

### (4)病理檢驗

肉眼病理判讀結果：肉眼病理檢查對照組、奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物之腎臟、肝臟、脾臟等均無因試驗物質引起毒性肉眼病理變化。

組織病理判讀結果：對照組、高劑量組的奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物之肝臟、腎臟及脾臟等均無因試驗物質引起毒性組織病理病變 (表 11)。對照組、高劑量組的奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物處理組部分小鼠肝臟出現瀰漫性、極微至中度、肝細胞肝醣浸潤。肝臟有肝醣堆積現象，為一生理性變化，推測小鼠犧牲前，未有足夠時間禁食有關，常見於一般小鼠，為一非特異性病變。

### 3. 週邊血細胞微核試驗

cyclophosphamide 使多染性紅血球比例下降，微核明顯增加（表 12），顯示 cyclophosphamide 具基因毒性。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對多染性紅血球與正紅血球比例及微核數目沒有影響（表 12）。

## （二）保肝試驗

### 1. 體重變化

四氯化碳( $CCl_4$ )誘導小鼠慢性肝損傷，第一至第五週小鼠體重有減輕的傾向（表 13）。小柴胡湯水萃物(0.47 g/kg)投與的小鼠體重在第三至第五週較  $CCl_4 + CMC$  組低。其餘的處理小鼠對體重沒有影響（表 13）。

### 2. 血漿生化值

$CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，第一、三及第五週血漿 GPT 值明顯高於控制組。在第一週，三種小柴胡湯劑型能抑制  $CCl_4$  所提升的血漿 GPT 值（表 14）。在第三及第五週，僅奈米化小柴胡湯(1.0g/kg)能降低  $CCl_4$  所提升血漿 GPT 值（表 14）。

### 3. 肝臟及脾臟重量

$CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟及脾臟重量明顯高於控制組。小柴胡湯水萃物可以減輕肝臟絕對和相對重量，對脾臟相對重量沒有影響（表 15）。奈米化小柴胡湯及小柴胡湯粗粉對肝臟及脾臟重量沒有影響（表 15）。

### 4. 肝臟蛋白質、hydroxyproline、脂質過氧化及 glutathione 含量

$CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟蛋白質含量明顯低於控制組，小柴胡湯三種劑型對  $CCl_4$  所所減少的小鼠肝臟蛋白質含量沒有影響（表 16）。 $CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟產生明顯纖維化(hydroxyl- proline)。僅奈米化小柴胡湯 (1.0 g/kg) 及小柴胡湯水萃物(0.47 g/kg)能降低  $CCl_4$  所引起的小鼠肝臟 hydroxyproline 含量（表 16）。

$CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟脂質過氧化 (malondialdehyde)明顯高於控制組。小柴胡湯三種劑型對  $CCl_4$  所增加肝臟脂質過氧化程度沒有影響（表 17）。 $CCl_4$  誘導小鼠慢性肝損傷，對肝臟 glutathione 含量沒有影響，小柴胡湯三種劑型對肝臟 glutathione 含量也沒有影響（表 17）。

### 5. 病理檢查

HE 染色， $CCl_4$  組呈現嚴重肝細胞壞死情形，奈米化小柴胡湯(1.0 g/kg)的肝細胞壞死情形較  $CCl_4$  組輕（圖 27），小柴胡

湯水萃物效果不明顯。Sirius Red 染色， $CCl_4$  組呈現明顯肝纖維化產生，奈米化小柴胡湯(1.0 g/kg)及小柴胡湯水萃物(0.47 g/kg)組的肝臟纖維化較  $CCl_4$  組輕（表 18、圖 27）。

四逆散之結果如下：

### (一)安全性試驗

#### 1. 急性毒性試驗

$ICR$  小鼠單一劑量投予四逆散奈米粉(3、6 g/kg)、四逆散粗粉(2.6、5.1 g/kg)、或四逆散水萃物(0.8、1.6 g/kg)，沒有死亡發生，14 天內體重也沒有明顯變化（表 19）。

#### 2. 連續餵食 28 天肝、腎毒性試驗

##### (1)體重變化

小鼠每天投與四逆散奈米粉(0.33、1.00、3.00 g/kg)、四逆散粗粉(0.29、0.87、2.60 g/kg)、或四逆散水萃物(0.08、0.26、0.78 g/kg)，連續 28 天，沒有死亡發生，28 天內小鼠體重也沒有明顯變化（表 20）。

##### (2)血漿生化值

四逆散三種劑型對小鼠血漿 GPT、GOT、total protein、albumin、globulin 及 creatinine 的活性或濃度沒有影響（表 21 及表 22）。四逆散奈米粉(1.00 g/kg)、四逆散粗粉(0.29、0.87、2.60 g/kg) 和四逆散水萃物(0.08、0.26 g/kg)使血漿 BUN 濃度降（表 22）。

##### (3)臟器重量變化

四逆散三種劑型對肝臟、脾臟、腎臟、睪丸的絕對及相對重量沒有影響（表 23 及表 24）。

##### (4)病理檢驗

病理委由中興大學獸醫學院廖俊旺副教授判讀。四逆散三種劑型高劑量之肝臟、腎臟及脾臟等均無因試驗物質引起毒性組織病理病變（表 25）。

#### 3. 週邊血細胞微核試驗

cyclophosphamide 使多染性紅血球比例下降，微核明顯增加（表 26），顯示 cyclophosphamide 具基因毒性。四逆散三種劑型對多染性紅血球與正紅血球比例及微核數目沒有影響（表 26）。

### (二)保肝試驗

#### 1. 體重變化

四氯化碳( $CCl_4$ )誘導小鼠慢性肝損傷， $CCl_4$  投與滿三週起

小鼠體重較控制組輕（表 27）。四逆散三種劑型的處理對小鼠體重沒有影響（表 27）。

## 2. 血漿生化值

CCl<sub>4</sub> 誘導小鼠慢性肝損傷，第一、三及第五週血漿 GPT 值明顯高於控制組。四逆散奈米粉(1.5 g/kg)、四逆散粉末(0.9 g/kg)及四逆散顆粒劑(1.35 g/kg)能降低 CCl<sub>4</sub> 所提升的第五週血漿 GPT 值，但對第一、三週血漿 GPT 值沒有影響（表 28）。

## 3. 肝臟及脾臟重量

CCl<sub>4</sub> 誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟、及脾臟重量明顯高於控制組，三種劑型的四逆散對 CCl<sub>4</sub> 所誘導的肝、脾腫大沒有影響（表 29）。

## 4. 肝臟蛋白質、hydroxyproline、脂質過氧化及 glutathione 含量

CCl<sub>4</sub> 誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟蛋白質含量明顯低於控制組，三種劑型的四逆散對 CCl<sub>4</sub> 所減少的小鼠肝臟蛋白質含量沒有影響（表 30）。CCl<sub>4</sub> 誘導小鼠慢性肝損傷，最終肝臟脂質過氧化(malondialdehyde)明顯高於控制組。三種劑型的四逆散對 CCl<sub>4</sub> 所提升的肝臟脂質過氧化程度沒有影響（表 31）。CCl<sub>4</sub> 誘導小鼠慢性肝損傷，對肝臟 glutathione 含量沒有影響，三種劑型的四逆散高劑量能增加肝臟 glutathione 含量（表 31）。

## 5. 病理檢察

HE 染色，CCl<sub>4</sub> 組呈現嚴重肝細胞壞死情形，三種劑型的四逆散高劑量的肝細胞壞死情形較 CCl<sub>4</sub> 組輕（圖 28），中、低劑量沒有明顯減輕作用。Sirius Red 染色，CCl<sub>4</sub> 組呈現明顯肝纖維化，三種劑型的四逆散高劑量對 CCl<sub>4</sub> 引起的肝臟纖維化有抑制的傾向，未有統計上的意義（表 32、圖 28、29）。

## 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性與免疫調節功能研究

### (一) 小柴胡湯部分

1. 小鼠餵食小柴胡湯奈米製劑組、粗粉組及飲片組體重，與控制組比較並無顯著變化（表 33、圖 30）。
2. 小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠自然殺手細胞(NK)的毒殺活性之影響，（如表 34、圖 31 所示），奈米製劑組、粗粉組及飲片組能增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性，其中以奈米製劑組最為顯著。
3. 小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 T 細胞(CD3+)之影響（如表 35、圖 32 所示）。對 B 細胞(CD19+)族群之影響（如表 36、圖 33 所示）。飲片組 0.1 g/kg

能影響周邊血 T 細胞(CD3+)族群，奈米製劑組及飲片組均有提升周邊血 B 細胞(CD19+)族群。

4. 小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對小鼠周邊血單核球細胞族群之影響，如表 37、圖 34 所示。奈米製劑組劑量為 0.1 g/kg 及粗粉組中劑量為 1 g/kg 有顯著地增加周邊血單核球細胞(CD11b+)族群。
5. 小柴胡湯奈米製劑及低劑量之小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 Mac-3 之影響不顯著，如劑量為 1 g/kg 的小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片組均能影響周邊血巨噬細胞(Mac-3+)族群表現上升 (如表 38、圖 35 所示)。
6. 小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對小鼠周邊血巨噬細胞吞噬活性之影響 (如表 39、圖 36 所示)。飲片劑量為 1 g/kg 及粗粉劑量為 0.1 g/kg 有顯著地增加周邊血巨噬細胞吞噬活性。

## (二)四逆散部分

### 1. 四逆散原藥材部分

- (1) 小鼠餵食四逆散奈米製劑組、粗粉組及飲片組，其體重並無顯著變化，如表 40、圖 37 所示。
- (2) 四逆散奈米製劑組、粗粉組及飲片組均能增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性，其中以奈米製劑組劑量為 0.1 g/kg 及粗粉劑量為 1 g/kg 最為顯著，如表 41、圖 38 所示。
- (3) 四逆散奈米製劑組、粗粉組及飲片組均不影響周邊血 T 細胞(CD3+)族群(如表 42、圖 39 所示)與周邊血 B 細胞(CD19+)族群 (如表 43、圖 40 所示)。
- (4) 四逆散小柴胡湯奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對小鼠周邊血單核球細胞族群之影響，如表 44、圖 41 所示。奈米製劑組劑量為 0.1 g/kg 及粗粉組劑量為 1 g/kg 有顯著地增加周邊血單核球細胞(CD11b+)族群。
- (5) 四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 Mac-3 之影響不顯著，如表 45、圖 42 所示。
- (6) 四逆散奈米組及飲片組，均有增加周邊血巨噬細胞吞噬的能力，其中以奈米製劑組餵食 0.33 g/kg 之組別最為顯著，如表 46、圖 43 所示。
- (7) 綜合以上結果，我們推論四逆散奈米製劑對 BALB/c 小鼠是具有增加周邊血巨噬細胞吞噬能力與增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性的免疫調節作用。

## 2. GMP 廠四逆散商品部份

- (1) 小鼠餵食四逆散濃縮粉末(噴霧造粒)與顆粒製劑(澱粉造粒)，其體重並無顯著變化，如表 47、圖 44 所示。
- (2) 四逆散噴霧造粒與澱粉造粒均能引起周邊血 T 細胞 (CD3+) 族群增加，如表 48、圖 45 所示。四逆散噴霧造粒與澱粉造粒均能引起周邊血 B 細胞 (CD19+) 族群表現降低，如表 49、圖 46 所示。
- (3) 四逆散噴霧造粒與澱粉造粒均不影響周邊血單核球細胞 (CD11b+) 族群，如表 50、圖 47 所示。
- (4) 四逆散噴霧造粒 0.19 g/kg 與澱粉造粒均 0.106 g/kg 影響周邊血巨噬細胞 (Mac-3) 族群表現上升，如表 51、圖 48 所示。
- (5) 四逆散噴霧造粒具有增加周邊血巨噬細胞吞噬的能力，其中以餵食 0.19 g/kg 與 0.57 g/kg 之四逆散噴霧造粒組最為顯著，如表 52、圖 49 所示。
- (6) 綜合以上結果，我們推論噴霧造粒與澱粉造粒對 BALB/c 小鼠是具有增加周邊血 T 細胞 (CD3+) 族群的免疫調節作用。此外，噴霧造粒能使周邊血巨噬細胞 (Mac-3) 族群與巨噬細胞吞噬活性上升以增強免疫功能。

### 四、子計畫四：常用中藥微(奈)米化之製程開發與粒徑分析

本研究之奈米化製程之粒徑由清大自強基金會測定，小柴胡湯平均粒徑為  $145.4 \pm 1.81$  nm；四逆散平均粒徑為  $148.8 \pm 1.88$  nm。其粒徑分佈圖如圖 50-圖 51。

## 肆、討論

### 一、子計畫一：中藥方劑奈米化之指標成分分析與動力學研究

本實驗之目的在比較小柴胡湯及四逆散奈米粉與粗粉的指標成分含量，並與市售商品噴霧乾燥顆粒劑型及傳統濃縮中藥比較，小柴胡湯或四逆散之指標成分含量均以奈米粉為最高。

子計畫一之目的在比較粒徑大小對指標成分釋出 繼之影響，由表1、表2 的實驗數據顯示奈米化之指標成分較容易萃取出來，指標成分之含量較高，另由動力學之數據顯示，奈米粉之經時血中濃度較高且在體內滯留時間長，用藥劑量與頻率宜依比例降低。

### 二、子計畫二：中藥方劑奈米化米化之動物安全性與功能性研究

#### (一)小柴胡湯

##### 1. 安全性試驗

本實驗之目的在比較小柴胡湯奈米化、粗粉及水萃物的毒性。粗粉投與劑量不計無法過 100 目篩的纖維，水萃物的劑量以相對小柴胡湯飲片可萃出的量進行。

藥物一半致死劑量( $LD_{50}$ )是指單一劑量投與試驗物質引起一半受試動物死亡的劑量。在本試驗由於受到餵管管徑所限，能投與的奈米化小柴胡湯最高濃度約為 150 mg/mL，單一劑量投與藥物劑量太低。因此方法加以修飾，小鼠在 20 分鐘內投與兩次，投與體積為 0.2 mL/10 g 體重，劑量可達 6 g/kg。小鼠投與奈米化小柴胡湯 3 或 6 g/kg、小柴胡湯粗粉 4.2 或 2.1 g/kg，或小柴胡湯水萃物 2.7、1.4 g/kg 沒有死亡情形，兩週內的體重也無明顯變化。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物的小鼠  $LD_{50}$  分別大於 6、4.2、2.7 g/kg。

28 天連續投與毒性試驗，僅奈米化小柴胡湯使小鼠體重減輕，小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對小鼠體重沒有影響。但小柴胡湯三種劑型皆使肝臟的絕對和相對重量減輕，推測使肝臟重量減輕是小柴胡湯實質作用，非來自體重的減輕。肝臟重量減輕以水萃物最明顯，此與預期的奈米化會有較強的作用不合。顯示小柴胡湯奈米化過程中的化學變化與水萃物煎煮 90 分鐘不同，因此最後投與的產物性質有很大的差異。

28 天連續投與毒性試驗，奈米化小柴胡湯對腎臟絕對重量減輕，但相對重量沒有減輕，腎臟絕對重量的減輕應與體重減輕有關。小柴胡湯三種劑型對小鼠的脾臟、睪丸絕對重量及相對重量沒有影響。臟器外觀及病理組織的檢察未發現有特殊病

變產生，小柴胡湯三種劑型對肝臟、脾臟、腎臟無毒性反應相關之病理變化。

血中尿素氮(BUN)是腎臟功能檢查的主要項目之一，腎炎會使血中 BUN 上升，血中 BUN 下降常見於妊娠婦女、低蛋白攝取物、及肝臟疾患<sup>39</sup>。小柴胡湯三種劑型使血中 BUN 下降，與肝臟重量減輕類似，這之間是否有關連性有待進一步解明。

Creatinine 由腎絲球過濾排出體外，血中 creatinine 之滯留是腎功能不佳所致。在尿毒症、急慢性腎機能不全與尿道阻塞病人血中 creatinine 量會增高<sup>39</sup>。28 天連續投與毒性試驗，小柴胡湯粗粉及水萃物雖使小鼠的血漿 creatinine 下降，但一般認為血中 creatinine 偏低無臨床特別意義<sup>39</sup>。

當肝細胞受損傷時，肝細胞中的 GPT 酵素會釋放到血中，因此 GPT 是臨床上肝損傷檢驗的指標<sup>40</sup>。小柴胡湯粗粉及水萃物使血漿中 GPT 值下降，顯示其有肝細胞保護作用，但因不具用量—反應關係，此肝細胞保護作用有待肝細胞的實驗來證實。

小鼠週邊血液微核試驗是測試試驗物質頭與後 48 小時後，觀察其是否具有破壞遺傳物質之現象。若試驗物質能破壞遺傳物質，則會造成染色體的損傷，可在週邊血的多染性紅血球觀察到微核，且會影響動物體內多染性紅血球生成的比率。微核的產生主要是在細胞有絲分裂後期染色體有規律進入子細胞形成細胞核時，仍留在細胞質中的染色體或染色體的無著絲片斷或環之現象。正對照藥物 cyclophosphamide (100 mg/kg, i.p.) 投與後 48 小時明顯出現多染性紅血球與正常紅血球比值下降，微核率增加，說明了其具有骨髓抑制作用及染色體損傷作用。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物的處理對多染性紅血球與正常紅血球比值沒有差異，顯示不具髓抑制作用毒性。微核率與控制組間也沒有差異，亦即不具染色體損傷作用。

## 2. 保肝試驗

肝臟受到傷害，肝細胞內的 GPT 會漏出，使血漿中的 GPT 活性上升，是最常用的肝臟損傷生化指標<sup>40</sup>。在本試驗使用四氯化碳造成肝損傷，血漿中 GPT 的活性明顯上升。奈米化小柴胡湯、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物三種劑型能抑制第一週血漿 GPT 活性，但對第三、五週，僅奈米化小柴胡湯具抑制作用，即奈米化小柴胡湯有保肝臟保護作用。另兩種劑型效果不佳。

肝臟纖維化，使血流進入肝臟受到阻力，引起門脈高壓，連帶影響到脾臟的血流，會使脾臟腫大<sup>41</sup>。在本試驗四氯化碳誘發慢性肝炎，最後出現脾腫大的情形。小柴胡湯三種劑型皆無法減輕脾臟重量，顯示小柴胡湯三種劑型對門脈高壓的改善效果有限。

肝臟受到損傷時會有發炎的情形，會啟動再生的功能<sup>42</sup>，因此肝臟重量增加<sup>43</sup>。本試驗四氯化碳組最後出現肝腫大的情形，僅小柴胡湯水萃物能減輕肝臟的絕對和相對重量。小柴胡湯水萃物能使小鼠體重減輕，因此能使肝臟覺對重量下降，但對相對重量也有改善作用（此與安全性試驗結果相合），可推測小柴胡湯水萃物有實質減輕肝臟損傷的功能，雖然在血漿生化值表現不出來。奈米化小柴胡湯也有減輕肝臟重量的趨勢。

慢性肝炎會引起肝臟纖維化，即結締組織增生。結締組織主要由膠原蛋白構成，hydroxyproline 是膠原蛋白特有的成分，測定 hydroxyproline 的量可以反應膠原蛋白的量，可用來表示纖維化的程度<sup>44</sup>。在本試驗四氯化碳誘發慢性肝炎，其肝臟 hydroxyproline 含量明顯增加，奈米化小柴胡湯及小柴胡湯水萃物能使肝臟 hydroxyproline 含量減少，顯示其可以減輕肝纖維化的作用。此作用在組織病理檢驗得到進一步證實。

已知四氯化碳引起慢性肝炎造成肝臟纖維化，與自由基的傷害造成脂質過氧化有密切關係<sup>45</sup>。在本試驗四氯化碳誘發慢性肝炎，肝臟組織的脂質過氧化程度明顯上升，肝臟損傷會降低肝臟蛋白質的合成，因此肝臟蛋白質含量下降。小柴胡湯三種劑型對脂質過氧化程度及蛋白質含量的影響雖沒有達到統計上的差異，但奈米化小柴胡湯及小柴胡湯水萃物有改善的趨勢，是可部分減弱自由基的傷害。

Glutathione 參與很多肝臟細胞功能，諸如解毒、清除自由基及調節細胞週期<sup>46-48</sup>。在本試驗中，四氯化碳對肝臟的 Glutathione 含量沒有影響，小柴胡湯三種劑型的處理對肝臟 glutathione 含量也沒有影響。

奈米化小柴胡湯有明顯的肝臟保護作用，因此能降低四氯化碳引起的肝臟纖維化。小柴胡湯水萃物沒有明顯的肝臟保護作用，但仍然可以減輕四氯化碳引起的肝臟纖維化，依據文獻<sup>49</sup>，推測可能的作用機轉是經由活化膠原蛋白的分解。

## (二)四逆散

### 1. 安全性試驗

本實驗之目的在比較奈米化四逆散、四逆散粗粉、或四逆散水萃物的毒性。粗粉投與劑量不計無法通過 100 目篩的纖維，水萃物的劑量以相對四逆散飲片可萃出的量進行。

藥物一半致死劑量( $LD_{50}$ )是指單一劑量投與試驗物質引起一半受試動物死亡的劑量。在本試驗由於受到餵管管徑所限，能投與的四逆散奈米粉最高濃度約為 150 mg/mL，單一劑量投與藥物劑量太低。因此方法加以修飾，小鼠在 20 分鐘內投與兩次，投與體積為 0.2 mL/10 g 體重，劑量可達 6 g/kg。小鼠投與四逆散奈米粉 3 或 6 g/kg、四逆散粗粉 2.6 或 5.1 g/kg，或四逆散水萃物 0.8、1.6 g/kg 沒有死亡情形，兩週內的體重也無明顯變化。四逆散奈米粉、四逆散粗粉、或四逆散水萃物的小鼠  $LD_{50}$  分別大於 6、5.1、1.6 g/kg。

28 天連續投與毒性試驗，四逆散三種劑型對小鼠體重、臟器（肝臟、脾臟、腎臟、睪丸）的絕對和相對重量皆沒有影響。病理檢驗也沒有顯著病變產生。血漿生化學測定方面，三種劑型對血漿 GOT、GPT、total protein、albumin、globulin 及 creatinine 的活性或濃度也沒有影響。

四逆散三種劑型使血中 BUN 下降，以粗粉較為顯著，奈米粉及水萃物兩種劑型的作用不具用量—反應關係。由於三種劑型對肝功能都沒有影響，可能的因素來自攝食量，此推論有待進一步證實。

四逆散奈米粉、四逆散粗粉、或四逆散水萃物的處理對多染性紅血球與正常紅血球比值沒有差異，顯示不具髓抑制作用毒性。微核率與控制組間也沒有差異，亦即不具染色體損傷作用。

## 2. 保肝試驗

本試驗所使用的部分材料與安全性評估不同，四逆散奈米粉、四逆散粉末及四逆散顆粒。四逆散粉末為萃取濃縮液直接噴霧造粒，四逆散顆粒為萃取濃縮液加賦型劑造粒而成。

三種劑型的四逆散高劑量能降低四氯化碳投與後第五週血漿中 GPT 的活性，顯示其能減輕四氯化碳對肝臟的傷害。組織病理檢驗 (HE 染色) 也顯示其損傷較輕。

三種劑型的四逆散對脾、肝腫大及肝臟 hydroxyproline 含量沒有改善作用。即三種劑型的四逆散對肝臟纖維化進展的延緩效果不佳，此在組織病理檢驗 (Sirus Red 染色) 得到進一步證實。

四氯化碳造成肝損傷會影響合成功能，使肝臟蛋白質含量下降。三種劑型的四逆散對四氯化碳誘發肝臟組織蛋白質含量減少及脂質過氧化程度上升沒有減輕作用。

在本試驗，四氯化碳的處理，肝臟 glutathione 含量有增加的傾向，但未達統計意義。三種劑型的四逆散高劑量不能減少肝臟 glutathione 含量，反而更提升肝臟 glutathione 含量。此作用意義有待進一步探討。初步推測，此作用應與四逆散三種劑型的高劑量減輕肝損傷有關。

三種劑型的四逆散高劑量是有減輕肝臟損傷的作用，但無法延緩肝臟纖維化的進展。在減輕肝臟損傷方面，四逆散粉末及顆粒兩種劑型的有效劑量相對於奈米化的劑型需要較高的劑量。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性與免疫調節功能研究

小柴胡湯與四逆散奈米製劑均不具細胞毒性，但各種劑型之免疫調節作用機轉並不相同，小柴胡湯奈米製劑具免疫調節作用，對 BALB/c 小鼠是具有增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性，與增加周邊血細胞 B 細胞族群及單核球細胞族群的免疫調節作用。

### 四、子計畫四：中藥方劑奈米化之製程開發與粒徑分析

本製程的粒徑分佈介於 100 nm-200 nm 間，小柴胡湯平均粒徑為  $145.4 \pm 1.81$  nm；四逆散平均粒徑為  $148.8 \pm 1.88$  nm。達成粒徑 300 nm 以下之預期目標。本研究之諮詢會議委員提供之意見為以奈米藥物在人體之應用之最佳粒徑範圍為 80-200 nm。奈米化小柴胡湯與四逆散之粒徑亦符合最佳粒徑範圍。

## 伍、結論與建議

結論：

### 一、子計畫一：常用中藥微（奈）米化之指標成分分析研究

奈米化製程可增進小柴胡湯、四逆散有效成分之釋出，進一步以分析血中濃度及存留時間均以奈米粉高於粗粉，可以作為未來訂定奈米中藥方劑劑量之參考。

### 二、子計畫二：常用中藥微（奈）米化之動物安全性與功能性研究

#### (一)安全性方面

小柴胡湯奈米粉、粗粉及水萃物的小鼠  $LD_{50}$  分別大於 6 g/kg、4.2 g/kg、2.7 g/kg。28 天連續投與毒性試驗，小柴胡湯奈米粉、粗粉及水萃物對肝臟、脾臟、腎臟無實質病變產生。血漿生化學測定，小柴胡湯粗粉、水萃物使血漿 BUN 及 creatinine 值下降，小柴胡湯奈米粉使血漿 BUN 下降，原因不明。小柴胡湯奈米粉、粗粉及水萃物對小鼠週邊血微核反應沒有影響，不具基因毒理作用。

四逆散奈米粉、粗粉及水萃物的小鼠  $LD_{50}$  分別大於 6 g/kg、5.1 g/kg、1.6 g/kg。四逆散奈米粉、粗粉及水萃物對肝臟、脾臟、腎臟無實質病變產生。但會使血漿 BUN 下降，四逆散奈米粉、粗粉及水萃物對小鼠週邊血微核反應沒有影響，不具基因毒理作用。

#### (二)保肝效果

小柴胡湯奈米粉及水萃物之肝纖維化較  $CCl_4$  輕。高劑量之四逆散奈米粉、粗粉及水萃物對  $CCl_4$  引起之肝纖維化有抑制傾向。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性與免疫調節功能研究

小柴胡湯奈米製劑對 BALB/c 小鼠是具有增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性，與增加周邊血細胞 B 細胞族群及單核球細胞族群的免疫調節作用。四逆散奈米製劑組、粗粉組及飲片組均能增加自然殺手細胞(NK)的毒殺活性，奈米製劑組低劑量(0.1 g/kg)即有效，而粗粉則需高劑量(1 g/kg)才有顯著效果。

### 四、子計畫四：中藥方劑奈米化之製程開發與粒徑分析

奈米化小柴胡湯與四逆散的製程開發已經成功開發完成，平均粒徑分佈在 150 nm 左右，並無嚴重凝聚現象。

### 建議：

一、整合四項子計畫的結果，奈米化小柴胡湯與四逆散的製程已可以成功開發，也可增進小柴胡湯與四逆散有效成分之釋出，沒有明顯的動物之急、慢性毒性或染色體損傷作用，也不具細胞毒性。動力學初步數據顯示具值得進一步再以動力學探討生體可用率印證，但由實驗結果顯示不同機轉之免疫調節作用。

二、中藥奈米製劑之規範尚未制訂，宜參考各國現況召開產官學會議取地共識，以因應未來發展成新劑型，讓產業界有所遵循。

### 三、研究限制：

本研究之免疫調節部份，雖然多數呈現奈米製劑有較顯著的效果，但仍有不少數為粗粉或飲片較佳，由於組裝之測試試劑(Kit)昂貴，無法反覆印證，老鼠之動力學與人體試驗仍有差異，未來在奈米中藥之規範制定後仍需進行人體的動力學試驗，較能掌握正確之動力學數據。

### 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CCMP96-RD-048 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. 林宜信，張永賢，臺灣中草藥臨床試驗環境與試驗法規（二版一刷），行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
2. 行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果會彙編（2002-2003），行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
3. 林宜信，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（第五冊），衛生署中醫藥委員會，臺北，2005。
4. 林宜信，謝伯舟，中藥用藥安全現況與展望—從農藥、重金屬等污穢物談起，中藥用藥安靜之建構研討會，行政院衛生署中醫藥委員會，p.1-22，臺中，2008。
5. 林宜信，謝伯舟，中藥用藥安全環之建構與展望，中草藥發展與檢驗實務研討會，行政院衛生署中醫藥委員會，p. 70-104，臺中，2008。
6. 林宜信，建構臺灣中藥用藥安全環境，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
7. 林宜信，中藥用藥安全與實務，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2005。
8. 林宜信，中藥 GMP 飲片廠暨中藥商實務，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
9. 許昇峰，林育德，林宜信，何威德，過敏性鼻炎之歷代典籍研究，行政院衛生署中醫藥委員會，台北，2004。
10. 楊寧蓀，中草藥之抗發炎與免疫增強活性的系統生物學研究中草藥之抗發炎與免疫增強活性的系統生物學研究，CCMP93-RD-002，CCMP94-RD-027，2004-2005。
11. 李連滋，抗病毒及抗發炎中草藥研發及現代化技術平台之建立，四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9401 - 9712。
12. 吳瑞鈺，免疫調節與抗老化中草藥產品開發四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9001 - 9312。
13. 鄭瑞棠，中草藥可供糖尿病治療的有效成份之研究，行政院國家科學委員會，執行期間 8808 - 8907。
14. 李連滋，肝病及氣喘中草藥新藥開發四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9001 - 9312。
15. 郭曜豪，臺灣中草藥抗肝炎及抗癌成份之研究，行政院國家科學委員會補助，執行期間 9008 - 9207。
16. 張芳榮，抗癌與抗愛滋病毒中（草）藥之開發研究(III)-薊罂粟、夏枯草、紫草，行政院國家科學委員會補助，執行期間 9008 – 9307。

17. 張建國，治療嚴重型急性呼吸道症候群中草藥之開發（總計畫），行政院國家科學委員會補助，2004。
18. Zhang Ting, Chen Daofeng, Anticomplementary principles of a Chinese multiherb remedy for the treatment and prevention of SARS, *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 351-361, 2008.
19. Laua Kit-Man, Leea Kin-Ming, Konna Chi-Man, et al., Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*, *Journal of Ethnopharmacology*, 118, 79–85, 2008.
20. Wu Taixiang, Yang Xunzhe, Zeng Xiaoxi, Poole Phillipa, Traditional Chinese medicine in the treatment of acute respiratory tract infections *Respiratory Medicine*, 102( 8), 1093-1098, 2008.
21. Chen Chung-Jen, Michaelis Martin, Hsu Hseng-Kuang, Tsai Chin-Chuan, Yang Kunder D., Wu Yang-Chang, Jindrich Cinatl Jr., Wilhelm Hans Doerr, *Toona sinensis* Roem tender leaf extract inhibits SARS coronavirus replication, *Journal of Ethnopharmacology*, 120(1), 108-11130, 2008.
22. 夏瑾瑜，李澤望，中草藥保肝作用機理的研究概況，中西醫結合肝病雜誌，第 4 卷，第 4 期，50-51，1994。
23. 程力敏，劉超英，趙雅茹，常用保肝中藥的研究進展，中醫藥信息，第 13 卷，第 2 期，15-16，1996。
24. 蒲昭和，保肝中藥 20 味，首都醫藥，第 11 卷，第 23 期，47-48，2004。
25. 楊錯，邢立國，劉玉蘭，柴胡對小鼠肝再生及膽汁分泌作用的研究，中醫藥學刊，第 23 卷，11 期，2066-2067，2005。
26. Yoshikawa M, Murakami T, Hirano K, Inadzuki M, Ninomiya K and Matsuda H, Scorzonerolides A, B, and C, novel triterpene oligoglycosides with hepatoprotective effect from Chinese Bupleuri Radix, the roots of *Bupleurum scorzonerifolium* Willd., *Tetrahedron Letters*, 38(42), 7395-7398, 1997.
27. Chiang LC, Ng LT, Liu LT, Shieh DE, Lin CC, Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species. *Planta Medica*, 69(8), 705-709, 2003.
28. Wang BJ, Liu CT, Tseng CY, Wu CP, Yu ZR, Hepatoprotective and anti-oxidant effects of *Bupleurum kaoi* Liu (Chao et Chuang) extract and its fractions fractionated using supercritical  $\text{CO}_2$  on  $\text{CCl}_4$  induced liver damage. *Food & Chemical Toxicology*, 42(4), 609-617, 2004.
29. 高琳，謝鳴，柴胡-黃芩合煎與分煎液的保肝作用比較，中成藥，第 26 卷，第 1 期，942-943，2004。

30. Joanna Thompson Coon and Edzard Ernst, Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C:a systematic review, *Journal of Hepatology*, 40(3), 491-500, 2004.
31. 高尚德，中草藥之肝傷害-中醫觀點，參見  
[http://www.sin.org.tw/article/A92/%B1%D0%A8\\_32.pdf](http://www.sin.org.tw/article/A92/%B1%D0%A8_32.pdf)。
32. 陳建仁主編，中華中藥典，行政院衛生署，臺北，2004。
33. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96, 99-113, 1949.
34. Hayashi M., Morita T., Kodama Y., Sofuni T., Ishidate M. The micronucleus assay with mouse peripheral blood reticulocytes using acridine orange-coated slides. *Mutat. Res.* 245, 245-249. 1990.
35. 吳禮宇，吳岳文，施純青，柯裕仁，林文川，臺灣金線連和闊葉大豆（金門產一條根）之初步基因毒性試驗，*中醫藥雜誌*，12，173-178，2001。
36. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95(2), 351-358, 1979.
37. Lowry OH., Rosebrough NJ., Farr AL., Randall RJ., Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193(1), 262-275, 1951.
38. Neuman RE., Logan MA., The determination of hydroxyproline. *J. Biol. Chem.* 184(1), 299-306, 1950.
39. 吳龍源 臨床常見疾病檢驗手冊。台北市中醫師公會，1990。
40. Sturgill, M.G., Lambert, G.H., Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin. Chem.* 43, 1512-1526, 1997.
41. Gill, M.A. and Kircbain, W.R., Alcoholic liver disease. In: *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. and Poser, L.M. (Eds), Appleton & Lange, Stamford, third edition, pp. 785-800, 1997.
42. Yamada, Y. and Fausto N., Deficient liver regeneration after carbon tetrachloride injury in mice lacking type 1 but not type 2 tumor necrosis factor receptor. *Am. J. Pathol.* 152, 1577-1589, 1998.
43. Tamayo, R.P., Is cirrhosis of the liver experimentally produced by  $CCl_4$  an adequate model of human cirrhosis? *Hepatology*, 3, 112-120, 1983.
44. Hanauske-Abel, H. M., Not a slippery slope or sudden subversion: German medicine and National Socialism in 1933, *BMJ*, 313(7070),

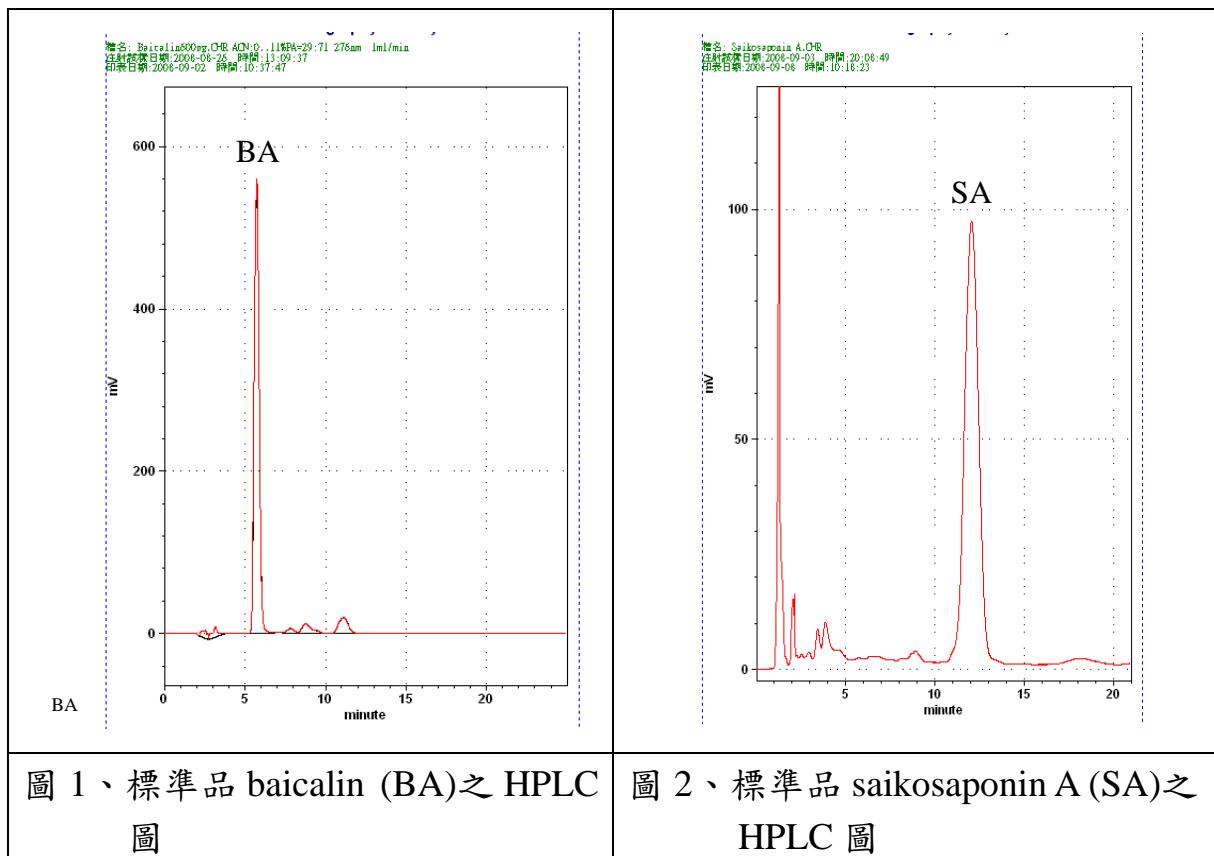
- 1453-1463, 1996.
- 45. Camps, J., Bargallo, L., Gimenez A., Alie, S., Caballeria, J., Pares, A., Joven, J., Masana, L. and Rodes, J., Relationship between hepatic lipid peroxidation and fibrogenesis in carbon tetrachloride-treated rats. *Clin. Sci.* 83, 657-700, 1992.
  - 46. Deleve, L., kaplowitz, N., Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmac. Ther.* 52, 287-305, 1991.
  - 47. Huang, Z.Z., Li, H., Cai, J., Kuhlenkamp, J., Kaplowitz, N., Lu, S.C., Changes in glutathione homeostasis during liver regeneration in the rat. *Hepatology*, 27, 147-153, 1998.
  - 48. Huang, Z.Z., Chen, C., Zeng, Z., Yang, H., Oh, J., Chen, L., Lu, S.C. Mechanism and significance of increased glutathione level in human hepatocellular carcinoma and liver regeneration. *FASEB*, 15, 19-21, 2001.
  - 49. Sakaida I., Hironaka K., Kimura T., Terai S., Yamasaki T., Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increase expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) in rats stellate cell. *Life Sci.* 74, 2251-2263, 2004.

## 七、圖、表

表 1、小柴胡湯檢品之指標成分含量

樣品	指標成分含量(mg/g)	
	Baicalin	Saikosaponin A
小柴胡湯奈米粉	19.00 ± 0.08	7.41 ± 0.14
小柴胡湯粗粉	15.47 ± 0.25	7.87 ± 0.07

All values are means ± SD (n=3)



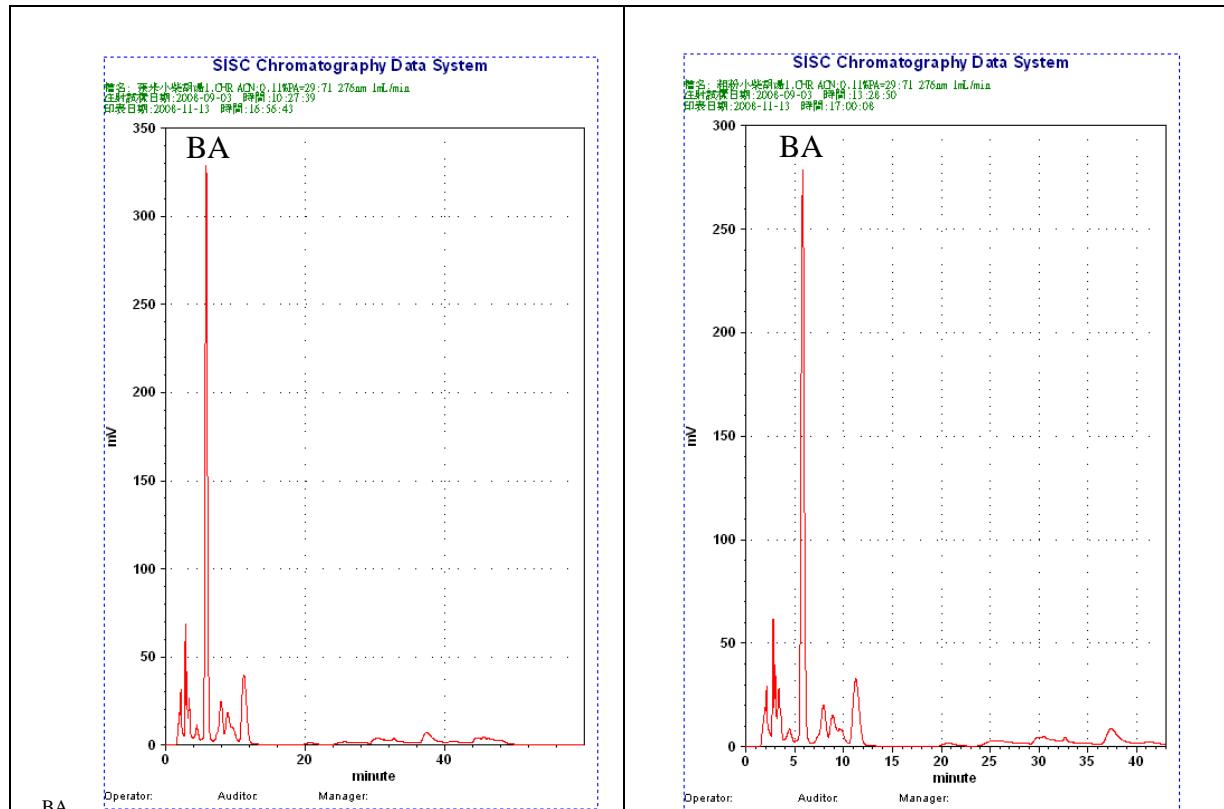


圖 3、小柴胡湯奈米粉分析 baicalin 之 HPLC 圖

圖 4、小柴胡湯粗粉分析 baicalin 之 HPLC 圖

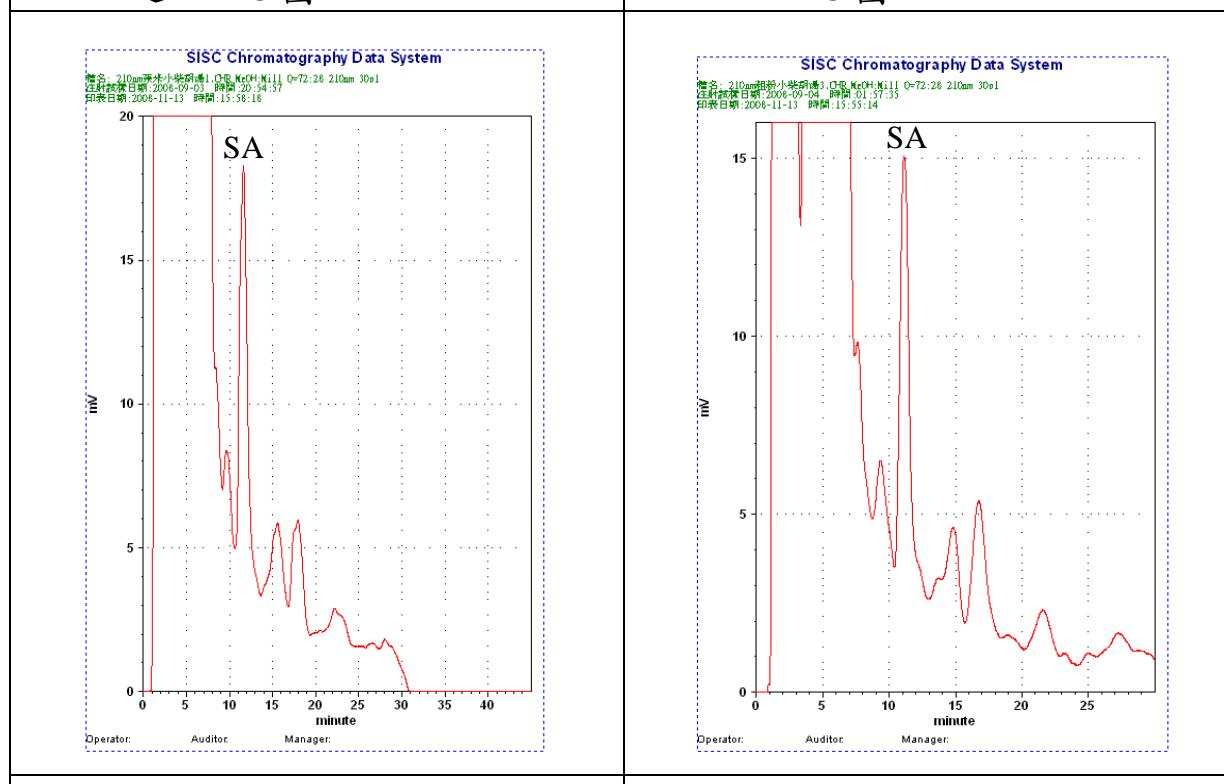


圖 5、小柴胡湯奈米粉分析 saikosaponin A 之 HPLC 圖

圖 6、小柴胡湯粗粉分析 saikosaponin A 之 HPLC 圖

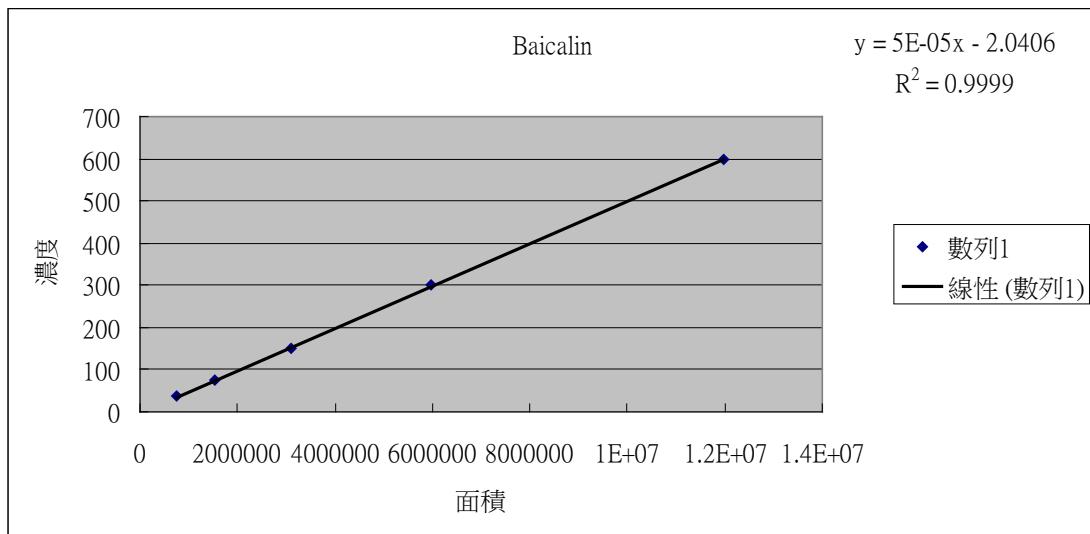


圖 7、標準品 baicalin 的檢量線

\*Baicalin 於 37.5~600  $\mu\text{g/mL}$  濃度間具有良好線性關係，( $r^2 > 0.9999$ )

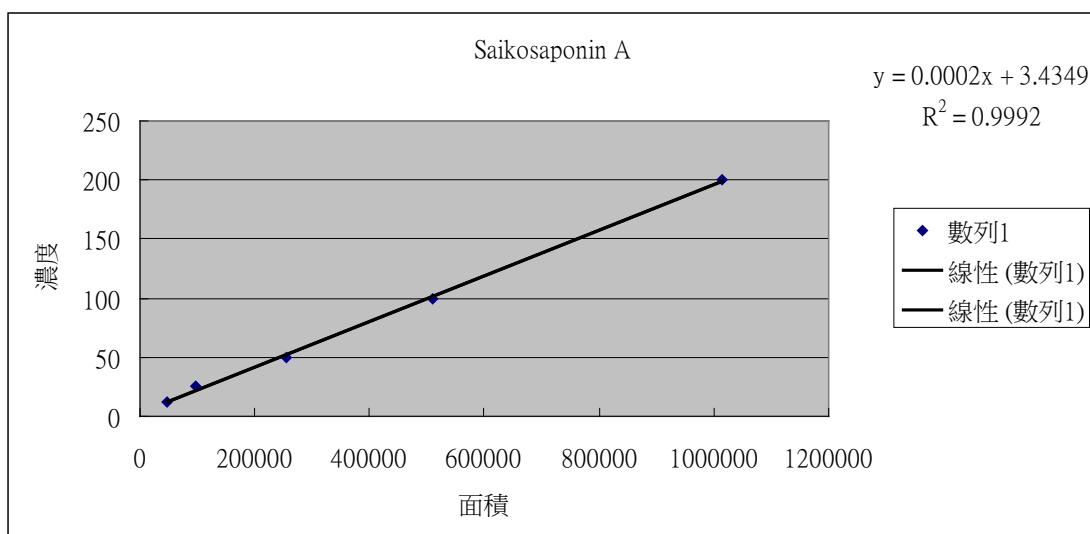


圖 8、標準品 saikosaponin A 的檢量線

\*Saikosaponin A 於 12.5~200  $\mu\text{g/mL}$  濃度間具有良好線性關係，( $r^2 > 0.9992$ )

表 2、四逆散檢品之指標成分含量

樣品	指標成分含量(mg/g)		
	Paeoniflorin	Glycyrrhizic acid	Saikosaponin A
四逆散奈米粉	2.20 ± 0.01	9.68 ± 0.12	22.46 ± 0.13
四逆散粗粉	1.00 ± 0.08	3.58 ± 0.04	10.76 ± 0.21
四逆散顆粒*(STG)	0.73 ± 0.01	1.43 ± 0.01	2.74 ± 0.09
四逆散濃縮粉末**(STGS)	0.36 ± 0.003	0.71 ± 0.01	2.88 ± 0.12

\*添加澱粉之傳統濃縮中藥顆粒劑；\*\*噴霧乾燥之濃縮粉末

All values are means ± SD(n=3)

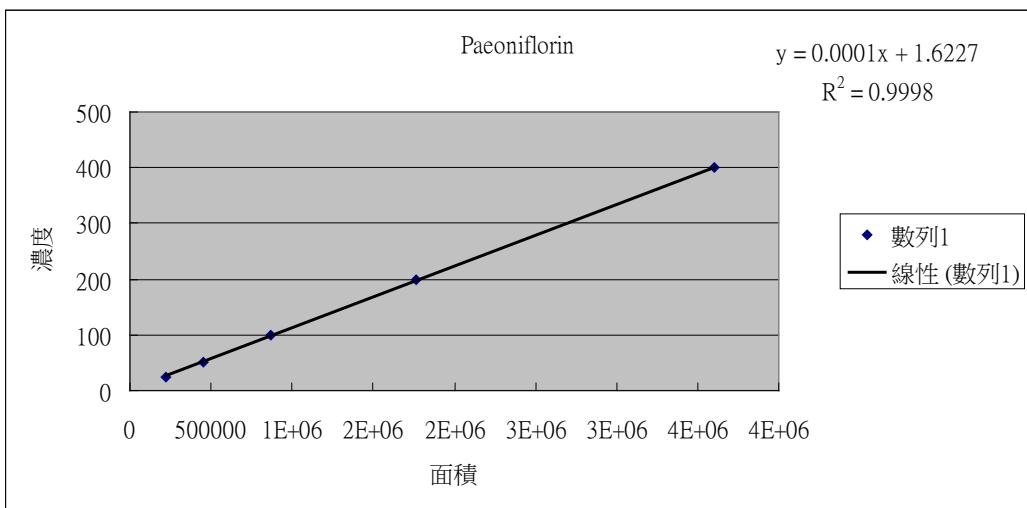


圖 9、標準品 paeoniflorin 的檢量線

\*Paeoniflorin 於 25~400 $\mu$ g/mL 濃度間具有良好線性關係，( $r^2 = 0.9998$ )

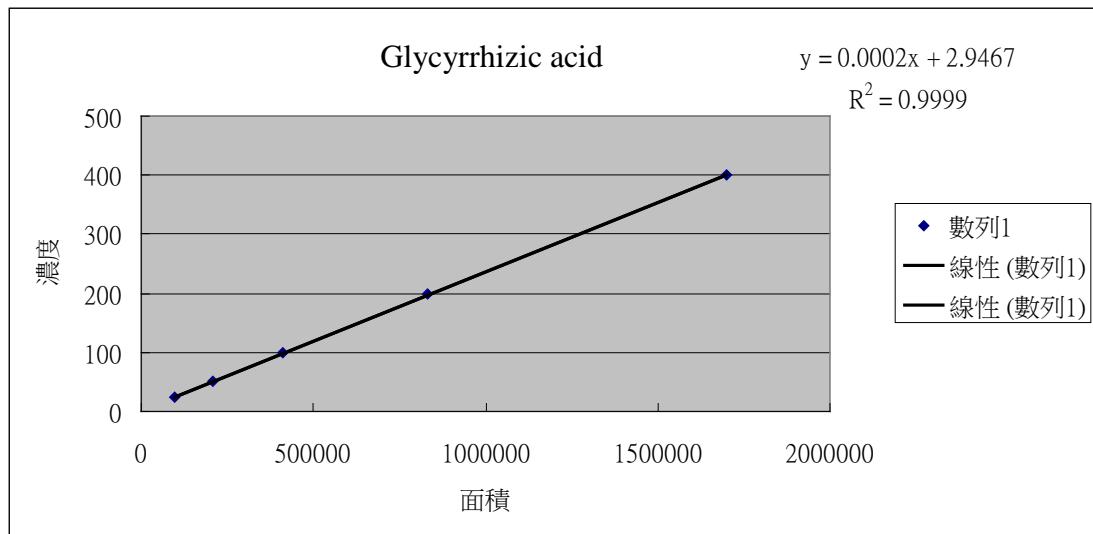


圖 10、標準品 glycyrrhizic acid 的檢量線

\*Glycyrrhizic acid 於 12.5~400 $\mu$ g/mL 濃度間具有良好線性關係，( $r^2 = 0.9999$ )

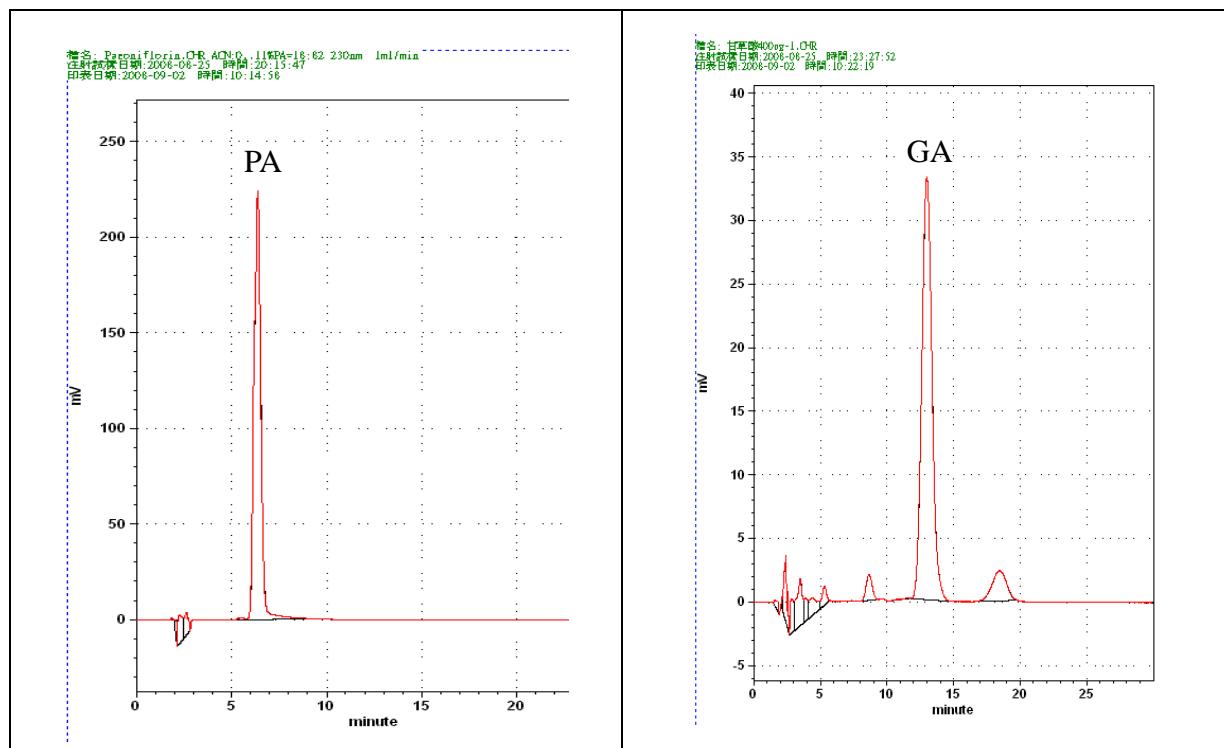


圖 11、標準品 paeoniflorin (PA) 之 HPLC 圖

圖 12、標準品 glycyrrhetic acid (GA) 之 HPLC 圖

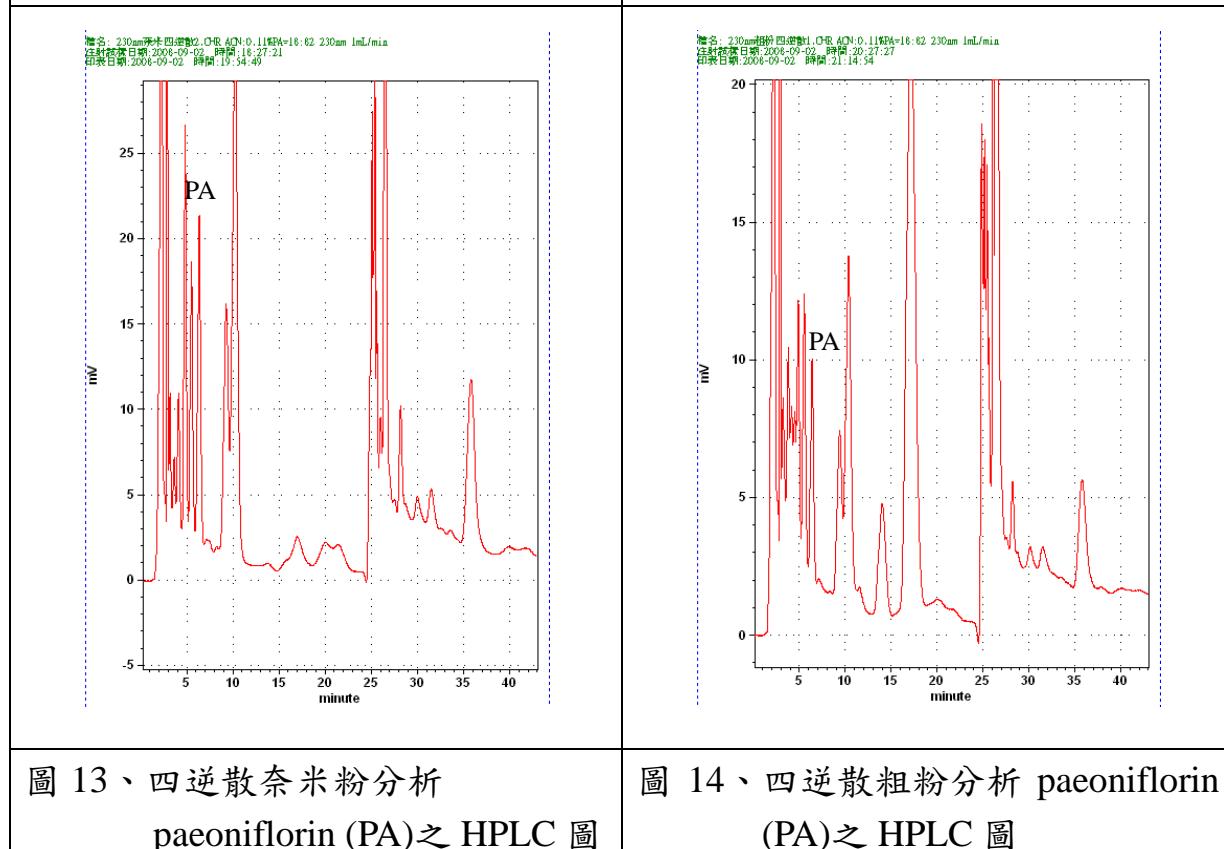


圖 13、四逆散奈米粉分析 paeoniflorin (PA) 之 HPLC 圖

圖 14、四逆散粗粉分析 paeoniflorin (PA) 之 HPLC 圖

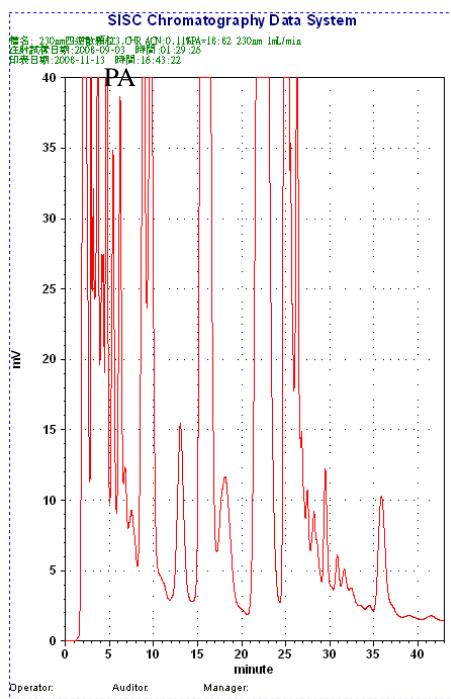


圖 15、四逆散顆粒劑分析  
paeoniflorin (PA) 之 HPLC 圖

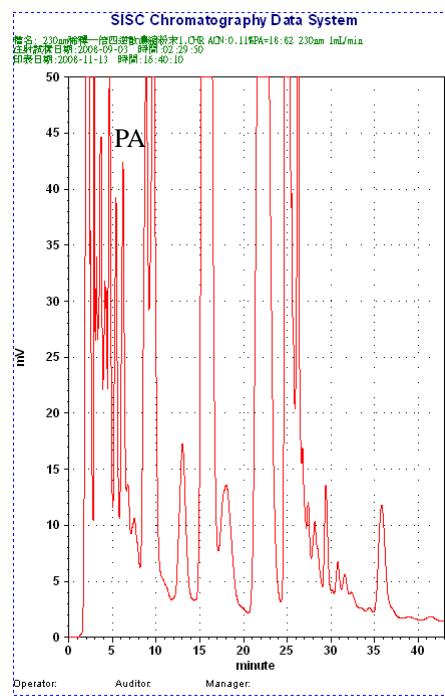


圖 16、四逆散濃縮粉末分析  
paeoniflorin 之 (PA) HPLC 圖

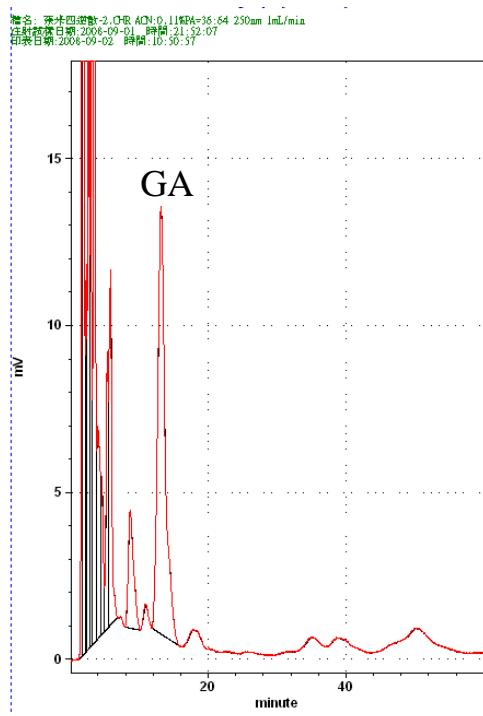


圖 17、四逆散奈米粉分析 glycyrrhizic acid (GA) 之 HPLC 圖

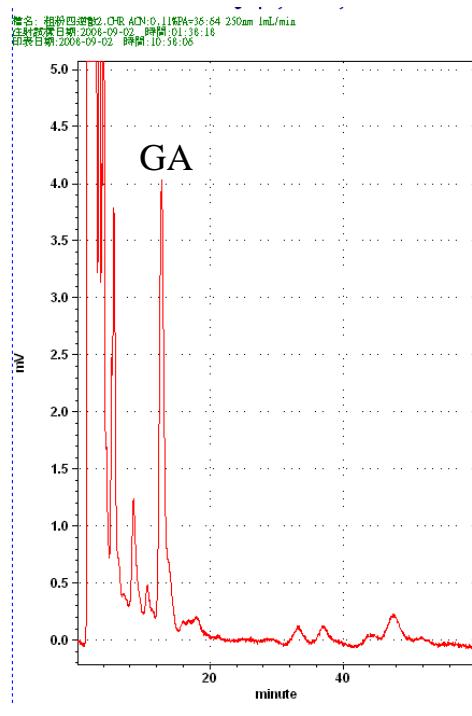


圖 18、四逆散粗粉分析 glycyrrhizic acid (GA) 之 HPLC 圖

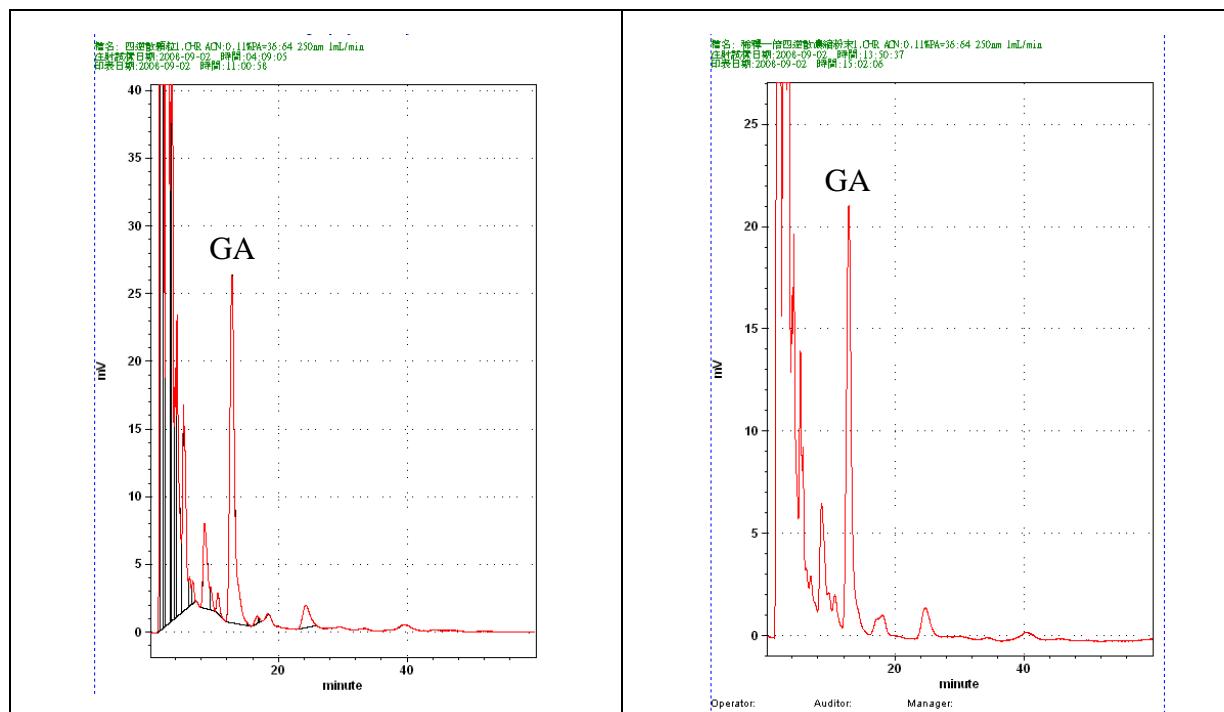


圖 19、四逆散顆粒劑分析  
glycyrrhizic acid (GA) 之  
HPLC 圖

圖 20、四逆散濃縮粉末分析  
glycyrrhizic acid (GA) 之  
HPLC 圖

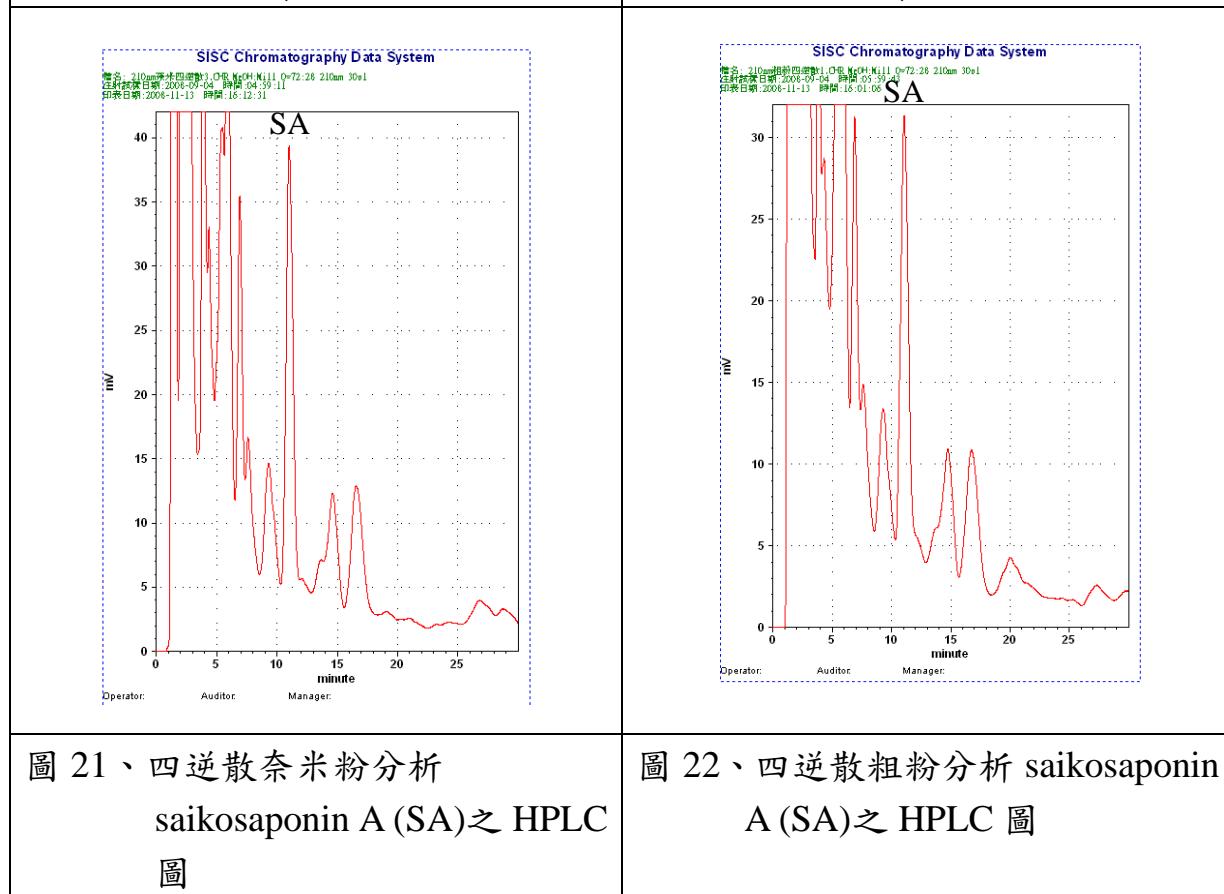


圖 21、四逆散奈米粉分析  
saikosaponin A (SA) 之 HPLC  
圖

圖 22、四逆散粗粉分析 saikosaponin  
A (SA) 之 HPLC 圖

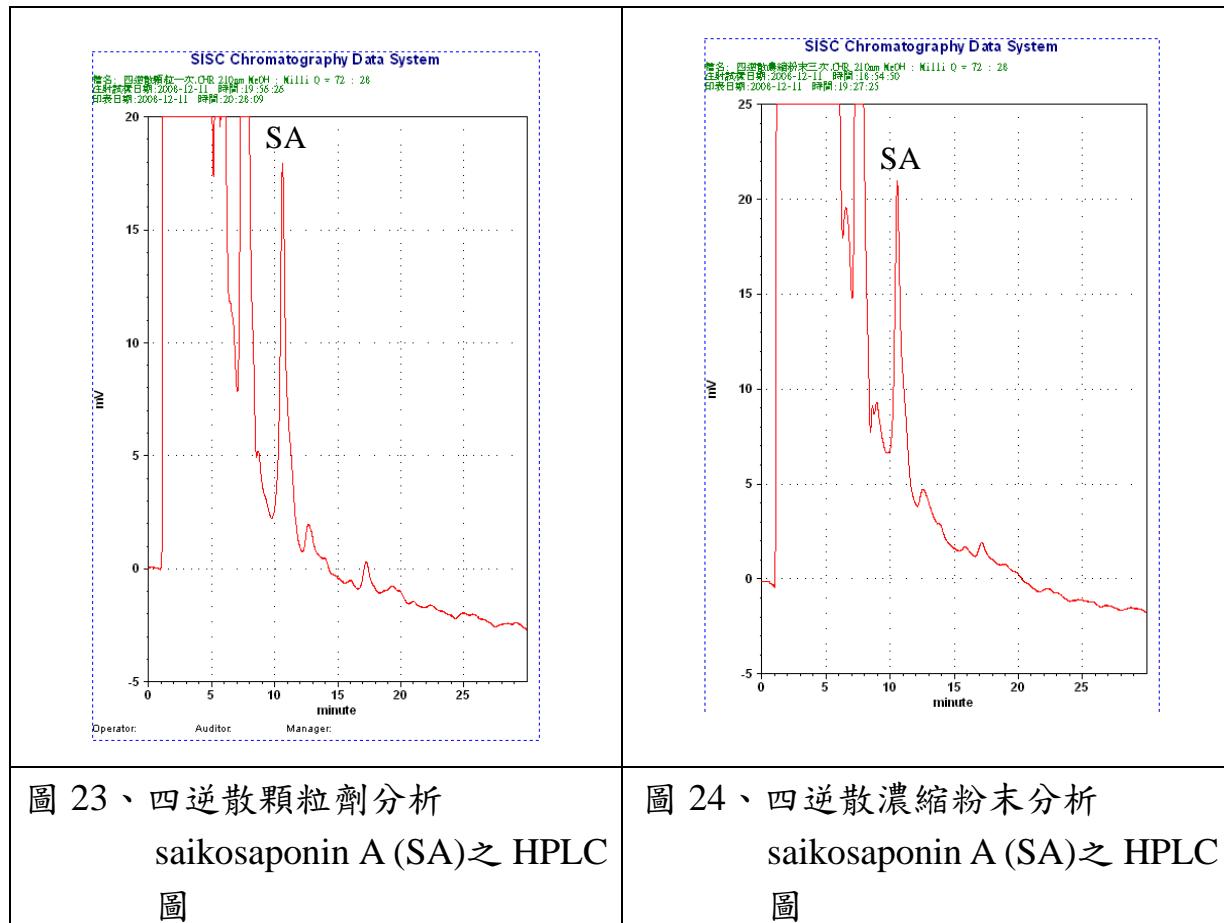


表 3、小柴胡湯血漿檢品 saikosaponin D 之 HPLC 定量分析

時間(分鐘)	Saikosaponin D 血漿中濃度(μg/mL)	
	小柴胡湯奈米粉	小柴胡湯粗粉
5	1.71	2.74
15	1.96	3.00
30	0.89	2.27
60	1.31	0.96
120	8.17	1.49
180	3.72	N.D.
240	3.14	N.D.
300	4.66	N.D.

N.D.: not detected

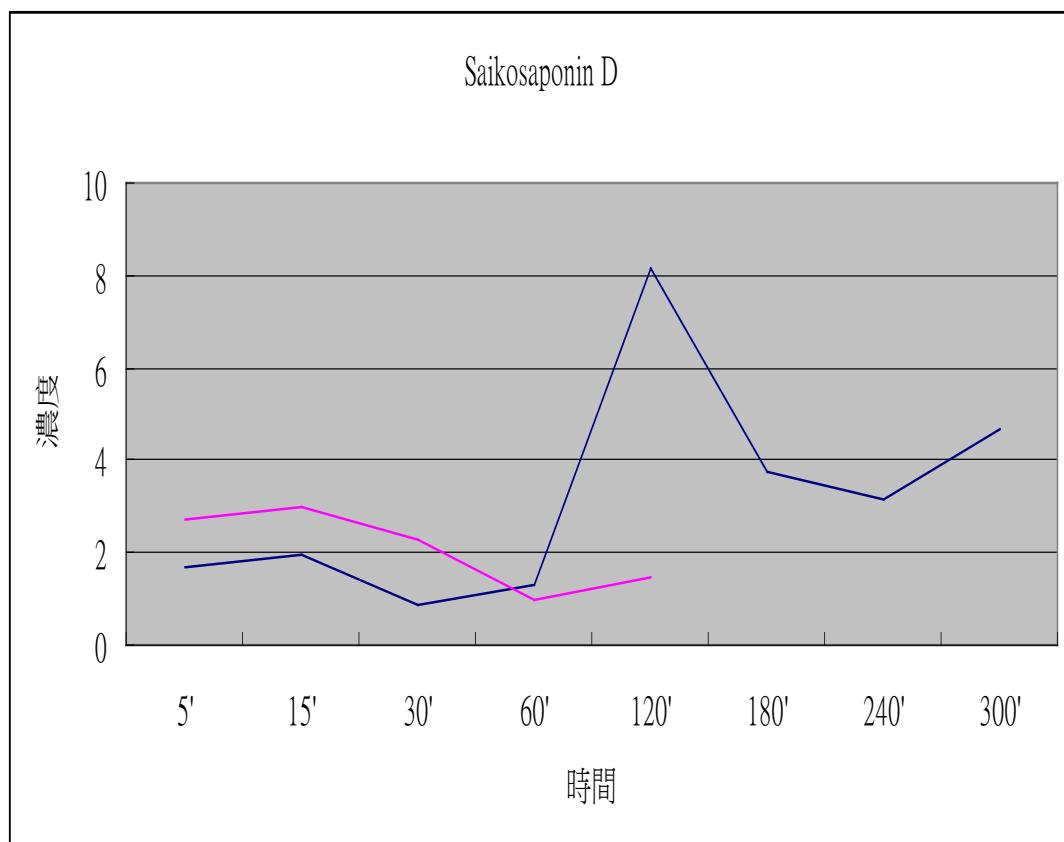


圖 25、小柴胡湯中 saikosaponin D 的血中濃度經時變化

—— 奈米粉      —— 粗粉

表 4、四逆散血漿檢品 saikosaponin D 之 HPLC 定量分析

時間(分鐘)	Saikosaponin D 血漿中濃度(μg/mL)	
	四逆散奈米粉	四逆散粗粉
5	N.D.	N.D.
15	2.17	N.D.
30	2.58	N.D.
60	6.82	N.D.
120	7.41	N.D.
180	3.62	N.D.
240	2.85	N.D.
300	1.68	N.D.

N.D.: not detected

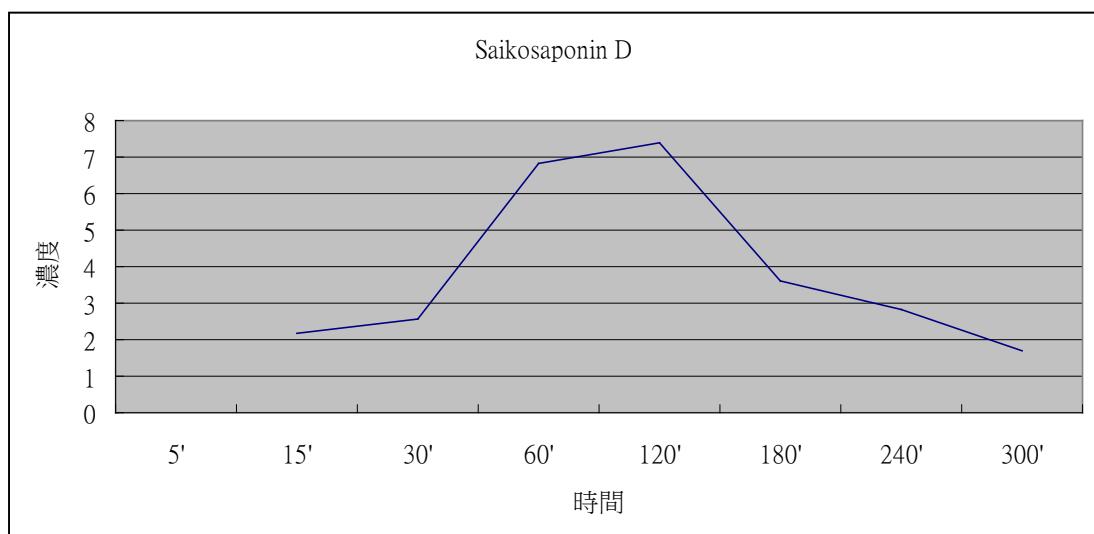


圖 26、四逆散中的 saikosaponin D 的血中濃度經時變化  
—— 奈米粉

表 5、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物急性毒性試驗對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14
Control		27.4 ± 1.0	29.1 ± 1.5	29.7 ± 1.5	31.9 ± 1.1	33.1 ± 2.1
奈米粉	3.0	27.5 ± 1.0	28.7 ± 0.8	28.7 ± 1.0	31.3 ± 1.2	32.5 ± 1.0
	6.0	26.8 ± 1.5	29.0 ± 1.5	29.3 ± 1.4	31.5 ± 1.4	32.8 ± 2.6
粗粉	2.1	26.8 ± 1.5	27.0 ± 3.2	26.8 ± 4.1	30.0 ± 2.5	32.0 ± 2.4
	4.2	27.5 ± 1.5	28.7 ± 1.2	29.3 ± 1.5	31.0 ± 1.4	32.7 ± 0.8
水萃物	1.4	27.2 ± 1.2	28.3 ± 1.5	29.3 ± 1.4	30.8 ± 1.0	33.5 ± 1.9
	2.7	27.2 ± 1.0	28.3 ± 1.0	28.3 ± 1.9	31.0 ± 1.8	32.8 ± 2.7

All values are means ± SD (n = 6)

表 6、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body Weight (g)				
		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Control		27.4 ± 1.6	33.1 ± 2.0	35.4 ± 2.2	37.5 ± 2.5	38.0 ± 2.2
奈米粉	0.33	27.0 ± 1.2	32.0 ± 1.8	34.1 ± 1.3	35.8 ± 1.9	35.9 ± 2.0
	1.00	26.3 ± 2.2	30.9 ± 2.9	32.3 ± 2.6	34.3 ± 3.4	34.3 ± 2.5*
	3.00	26.8 ± 2.3	32.6 ± 2.3	33.8 ± 1.9	33.5 ± 2.9*	33.6 ± 2.6**
粗粉	0.23	26.1 ± 2.2	31.3 ± 2.8	33.7 ± 3.1	35.9 ± 3.5	36.0 ± 3.6
	0.70	26.7 ± 1.9	32.2 ± 2.6	34.8 ± 2.8	36.1 ± 2.8	36.7 ± 2.3
	2.10	27.2 ± 1.5	32.2 ± 2.4	34.5 ± 3.4	36.5 ± 3.8	37.0 ± 3.9
水萃物	0.15	27.0 ± 1.4	32.2 ± 1.8	34.6 ± 2.2	35.7 ± 2.3	36.3 ± 2.0
	0.47	26.9 ± 2.1	31.5 ± 3.2	33.8 ± 3.4	35.3 ± 3.2	35.5 ± 3.4
	1.40	27.0 ± 1.8	31.4 ± 1.7	34.0 ± 2.2	35.5 ± 2.2	35.7 ± 2.4

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 compared with control group at the same period.

表 7、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠  
血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	Albumin (g/dL)	Gloublin (g/dL)
Control		35.2 ± 9.6	51.8 ± 6.6	3.45 ± 0.20	1.93 ± 0.19
奈米粉	0.33	31.0 ± 8.6	51.0 ± 10.0	3.48 ± 0.25	1.80 ± 0.21
	1.00	31.5 ± 9.6	51.8 ± 10.5	3.48 ± 0.25	1.64 ± 0.27
	3.00	30.8 ± 9.9	54.2 ± 14.3	3.51 ± 0.29	1.68 ± 0.38
粗粉	0.23	24.5 ± 3.8*	42.6 ± 6.2	3.23 ± 0.27	1.84 ± 0.19
	0.70	29.3 ± 6.2	49.8 ± 5.8	3.41 ± 0.25	1.80 ± 0.20
	2.10	25.9 ± 4.0	48.2 ± 4.7	3.39 ± 0.14	1.81 ± 0.19
水萃物	0.15	27.3 ± 7.2	43.3 ± 6.0	3.29 ± 0.33	1.75 ± 0.39
	0.47	22.5 ± 3.2**	44.4 ± 4.4	3.43 ± 0.16	10.74 ± 0.37
	1.40	30.1 ± 11.2	45.7 ± 7.0	3.32 ± 0.23	1.74 ± 0.23

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01  
compared with control group

表 8、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠  
血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Totsl Protein (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)
Control		5.38 ± 0.28	28.1 ± 3.2	0.12 ± 0.02
奈米	0.33	5.28 ± 0.34	25.8 ± 5.1	0.11 ± 0.01
	1.00	5.12 ± 0.41	24.1 ± 2.8	0.11 ± 0.01
	3.00	5.19 ± 0.40	22.7 ± 5.5*	0.11 ± 0.01
粗粉	0.23	5.07 ± 0.28	22.5 ± 3.5**	0.10 ± 0.01*
	0.70	5.21 ± 0.32	21.4 ± 4.0**	0.11 ± 0.02*
	2.10	5.20 ± 0.28	21.8 ± 2.9**	0.10 ± 0.01*
水萃物	0.15	5.04 ± 0.22	19.4 ± 3.6***	0.10 ± 0.01**
	0.47	5.17 ± 0.34	20.2 ± 2.3***	0.11 ± 0.01
	1.40	5.06 ± 0.23	20.2 ± 2.1***	0.09 ± 0.01***

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01, \*\*\*P < 0.001  
compared with control group

表 9、小柴胡湯奈米、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠肝臟及脾臟重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		2.21 ± 0.26	5.81 ± 0.49	0.14 ± 0.02	0.36 ± 0.05
奈米	0.33	1.99 ± 0.18	5.54 ± 0.38	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.05
	1.00	1.83 ± 0.24**	5.32 ± 0.40*	0.14 ± 0.04	0.42 ± 0.11
	3.00	1.79 ± 0.18**	5.32 ± 0.53*	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.07
粗粉	0.23	1.98 ± 0.27	5.48 ± 0.41	0.13 ± 0.02	0.37 ± 0.06
	0.70	1.94 ± 0.21	5.29 ± 0.35*	0.13 ± 0.02	0.34 ± 0.03
	2.10	1.88 ± 0.08**	5.09 ± 0.29**	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.06
水萃物	0.15	1.78 ± 0.16***	4.91 ± 0.32***	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.04
	0.47	1.70 ± 0.17***	4.80 ± 0.23***	0.13 ± 0.02	0.35 ± 0.05
	1.40	1.73 ± 0.19***	4.84 ± 0.13***	0.13 ± 0.02	0.37 ± 0.04

All values are means ± SD (n = 10).

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001 compared with control group

表 10、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠  
腎臟及睪丸重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Kidneys		Testes	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		0.65 ± 0.07	1.72 ± 0.25	0.27 ± 0.06	0.70 ± 0.13
奈米粉	0.33	0.63 ± 0.08	1.74 ± 0.14	0.27 ± 0.03	0.74 ± 0.08
	1.00	0.57 ± 0.08	1.69 ± 0.14	0.26 ± 0.03	0.76 ± 0.10
	3.00	0.53 ± 0.11*	1.55 ± 0.29	0.25 ± 0.06	0.72 ± 0.14
粗粉	0.23	0.61 ± 0.11	1.70 ± 0.24	0.29 ± 0.05	0.81 ± 0.12
	0.70	0.65 ± 0.08	1.78 ± 0.20	0.26 ± 0.03	0.71 ± 0.07
	2.10	0.62 ± 0.07	1.65 ± 0.16	0.24 ± 0.02	0.64 ± 0.08
水萃物	0.15	0.60 ± 0.09	1.68 ± 0.21	0.27 ± 0.04	0.74 ± 0.11
	0.47	0.61 ± 0.08	1.71 ± 0.12	0.27 ± 0.06	0.75 ± 0.17
	1.40	0.62 ± 0.05	1.73 ± 0.13	0.28 ± 0.03	0.80 ± 0.10

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.01 compared with control group

表 11、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物 28 天餵食對小鼠  
腎臟、脾臟及肝臟組織病理評估

Organ	Lesions	Control (0)	奈米粉 (3 g/kg)	粗粉 (2.1 g/kg)	水萃物 (1.40 g/kg)
Kidney	Infiltration, mononuclear cell, focal	0/10	1/10	0/10	0/10
Spleen	Significant lesion observed	0/10	0/10	0/10	0/10
Liver	Infiltration, glycogen, diffuse, minimal to moderate necrosis, focal	8/10	8/10	3/10	2/10

<sup>1</sup> Incidence: No of affected mice/ Total of examined mice.

表 12、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物小鼠週邊血微核  
數目的影響

Treatment	Dose (g/kg)	No. of PCE	% of MN in PCE	PCE/NCE (%)
Control		1021	3.2 ± 1.9	7.2 ± 0.9
奈米粉	3.0	1032	4.8 ± 0.6	4.8 ± 1.0*
	6.0	1031	4.6 ± 1.5	4.8 ± 1.7*
粗粉	2.1	1023	3.7 ± 0.8	5.0 ± 1.7
	4.2	1036	3.8 ± 0.9	5.0 ± 2.0
水萃物	1.4	1011	3.1 ± 1.3	6.8 ± 1.8
	2.8	1022	3.6 ± 1.6	4.8 ± 1.0*
cyclophosphamide	0.1a	1006	11.2 ± 2.4***	3.4 ± 0.6***

All values are means ± SD (n = 5). \*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 compared with control group.

a: i.p.

PCE: polychromatic erythrocyte; NCE: normochromatic erythrocyte; MN: micronucleus

表 13、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物物對 CCl<sub>4</sub> 誘發小鼠慢性肝損傷體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight (g)			
		Week 0	Week 1	Week 3	Week 5
Control		31.0 ± 0.8	33.0 ± 1.4	37.8 ± 1.0	40.5 ± 1.7
CCl <sub>4</sub> + CMC		29.9 ± 1.8	31.6 ± 1.8	34.9 ± 2.1	37.3 ± 3.3
+ 奈米粉	0.33	30.5 ± 1.5	30.3 ± 2.2	33.1 ± 2.9	34.7 ± 3.0
	0.10	29.5 ± 1.8	29.0 ± 1.5	33.1 ± 2.5	36.6 ± 3.2
+ 粗粉	0.23	30.1 ± 1.9	31.0 ± 2.2	33.5 ± 2.5	35.7 ± 3.5
	0.70	28.8 ± 1.6	29.0 ± 2.4	32.8 ± 2.5	35.1 ± 2.5
+ 水萃物	0.15	29.9 ± 2.0	29.8 ± 2.5	32.3 ± 3.2	35.2 ± 4.0
	0.47	30.5 ± 2.3	30.2 ± 2.6	31.4 ± 2.4*	32.6 ± 1.7*

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 14、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對 CCl<sub>4</sub> 誘發慢性肝損傷血漿 GPT 值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)		
		Week 1	Week 3	Week 5
Control		32.7 ± 7.7	34.0 ± 3.1	433.1 ± 1.9
CCl <sub>4</sub> + CMC		495.3 ± 183.8###	2539.9 ± 1133.0###	2428.9 ± 1077.1###
+ 奈米粉	0.33	293.3 ± 63.9**	2200.1 ± 1147.7	1784.4 ± 862.5
	0.10	270.2 ± 62.8***	1094.0 ± 560.8*	1204.4 ± 311.7*
+ 粗粉	0.23	319.8 ± 159.0**	2281.7 ± 1493.6	1633.3 ± 997.6
	0.70	342.0 ± 75.6*	2208.0 ± 997.2	2071.1 ± 616.8
+ 水萃物	0.15	366.4 ± 96.4	2619.3 ± 1132.1	2167.8 ± 729.9
	0.47	328.0 ± 70.7**	2842.6 1042.8	2222.2 ± 505.1

All values are means ± SD (n = 10). ###P < 0.001 compared with control group.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 15、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物物對 CCl<sub>4</sub> 誘發小鼠慢性肝損傷肝臟及脾臟重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver (g)	Liver (%)	Spleen (%)
Control		1.94 ± 0.20	5.1 ± 0.2	0.31 ± 0.04
CCl <sub>4</sub> + CMC		3.17 ± 0.34 <sup>###</sup>	8.6 ± 0.8 <sup>###</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.33	2.89 ± 0.19	8.0 ± 0.7	0.51 ± 0.05
	1.0	2.82 ± 0.15	7.7 ± 0.5	0.52 ± 0.06
+ 粗粉	0.23	2.86 ± 0.29	8.4 ± 1.0	0.55 ± 0.06
	0.70	2.82 ± 0.31	8.4 ± 0.7	0.52 ± 0.05
+ 水萃物	0.15	2.93 ± 0.41	8.4 ± 0.8	0.54 ± 0.07
	0.47	2.70 ± 0.46*	7.4 ± 0.7**	0.51 ± 0.07

All values are means ± SD (n = 10). <sup>###</sup>P < 0.001 compared with control group.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 16、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對 CCl<sub>4</sub> 誘發小鼠慢性肝損傷肝臟蛋白質及 hydroxyproline 含量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Protein (mg / g tissue)	Hydroxyproline (μg/g tissue)
Control		143.3 ± 2.4	177.9 ± 12.6
CCl <sub>4</sub> + CMC		91.6 ± 10.8 <sup>###</sup>	568.7 ± 130.0 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.33	99.0 ± 6.3	539.7 ± 161.7
	1.00	112.8 ± 13.9	370.7 ± 100.4*
+ 粗粉	0.23	77.5 ± 18.6	539.8 ± 96.4
	0.70	96.7 ± 10.7	432.1 ± 110.5
+ 水萃物	0.15	87.3 ± 10.4	481.3 ± 143.4
	0.47	100.7 ± 6.2	284.8 ± 124.4***

All values are means ± SD (n = 10). <sup>###</sup>P < 0.01 compared with control group.

\*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 17、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對 CCl<sub>4</sub> 誘發小鼠慢性肝損傷肝臟脂質過氧化及 glutathione 含量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Malondialdehyde (nmol/mg protein)	Glutathione (μmol/g tissue)
Control		0.97 ± 0.23	1.8 ± 0.2
CCl <sub>4</sub> +CMC		2.02 ± 0.27 <sup>#</sup>	3.7 ± 1.6 <sup>##</sup>
+ 奈米粉	0.33	1.19 ± 0.34	3.0 ± 0.8
	1.00	1.11 ± 0.14	2.8 ± 0.8
+ 粗粉	0.23	1.73 ± 0.80	2.7 ± 0.7
	0.70	1.37 ± 0.55	2.7 ± 0.6
+ 水萃物	0.15	2.03 ± 1.18	2.7 ± 0.7
	0.47	1.20 ± 0.30	2.7 ± 0.8

All values are means ± SD (n = 10). <sup>#</sup>P < 0.05, <sup>##</sup>P < 0.001 compared with control group.

表 18、小柴胡湯奈米粉、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對 CCl<sub>4</sub> 誘發小鼠慢性肝炎肝臟組織的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Fibrosis area (%)
Control		0
CCl <sub>4</sub> +CMC		7.2 ± 2.4 <sup>##</sup>
+ 奈米粉	0.33	6.3 ± 1.5
	1.00	5.4 ± 1.2 <sup>*</sup>
+ 粗粉	0.23	7.5 ± 2.1
	0.70	6.4 ± 2.4
+ 水萃物	0.15	6.0 ± 1.2
	0.47	5.1 ± 1.8 <sup>*</sup>

All values are means ± SD (n = 10). <sup>##</sup>P < 0.001 compared with control group.

\*P < 0.05 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

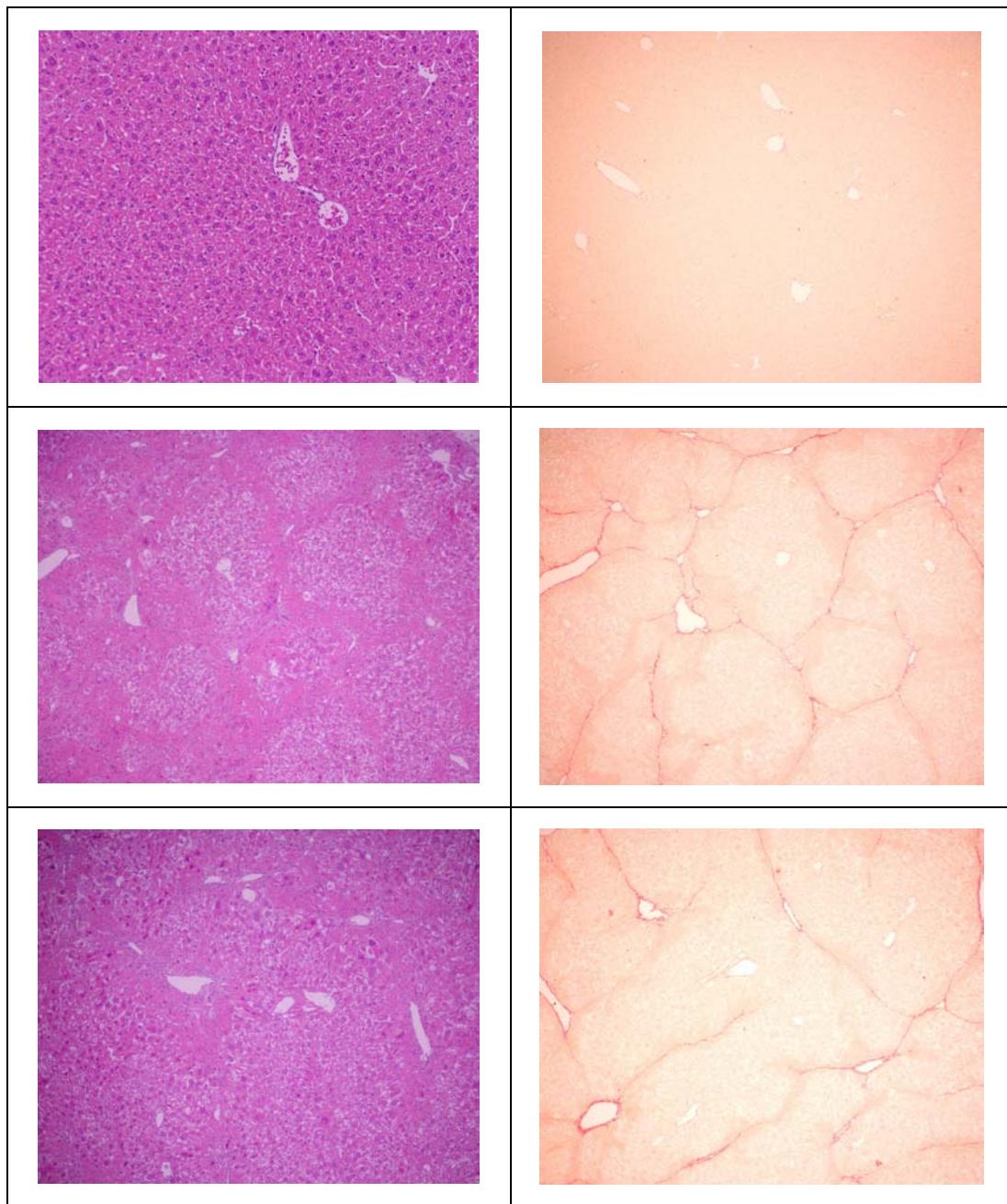


圖 27、小柴胡湯水萃物對 CCl4 誘發小鼠肝臟損傷的病理檢察

左邊為 HE 染色，上為控制組；中為 CCl4 組，有嚴重肝細胞壞死；下為小柴胡湯奈米粉 1.0g/kg 肝細胞壞死沒有顯著較輕。

右邊為 sirius red 染色，上為控制組；中為 CCl4 組，有明顯肝纖維化；下為小柴胡湯奈米粉 1.0 g/kg 組，肝纖維化較輕。

表 19、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物急性毒性試驗對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14
Control		26.2 ± 1.7	28.0 ± 2.2	28.2 ± 2.7	32.5 ± 3.0	35.2 ± 2.0
奈米粉	3.00	25.3 ± 1.0	27.5 ± 1.2	29.3 ± 2.7	30.3 ± 1.8	33.2 ± 1.6
	6.00	25.5 ± 2.4	27.7 ± 3.0	29.2 ± 3.1	30.2 ± 2.9	33.3 ± 3.7
粗粉	2.60	24.8 ± 1.2	26.7 ± 1.0	27.3 ± 1.0	30.7 ± 1.2	33.2 ± 1.6
	5.10	24.7 ± 1.2	27.5 ± 1.4	27.7 ± 1.9	31.0 ± 2.0	33.3 ± 2.8
水萃物	0.78	25.8 ± 1.0	27.0 ± 1.1	27.5 ± 1.5	30.7 ± 1.6	32.7 ± 1.9
	1.60	26.0 ± 1.5	27.5 ± 1.4	28.8 ± 2.1	32.0 ± 2.3	34.7 ± 2.9

All values are means ± SD (n = 6).

表 20、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight (g)				
		Week0	Week1	Week2	Week3	Week4
Control		23.2 ± 1.9	34.6 ± 2.9	36.1 ± 2.6	37.6 ± 2.7	39.4 ± 3.2
奈米粉	0.33	32.8 ± 2.2	35.4 ± 3.0	36.8 ± 3.	38.3 ± 3.3	39.3 ± 4.0
	1.00	33.5 ± 3.0	36.2 ± 3.3	37.1 ± 3.7	38.5 ± 3.5	40.6 ± 4.3
	3.00	33.7 ± 2.4	25.2 ± 3.7	36.2 ± 3.7	37.8 ± 3.7	38.7 ± 4.1
粗粉	0.29	32.9 ± 1.9	36.0 ± 2.3	36.6 ± 2.6	38.7 ± 2.4	41.0 ± 2.9
	0.87	33.3 ± 1.9	36.5 ± 2.8	38.4 ± 3.4	40.3 ± 4.1	42.6 ± 4.1
	2.60	32.3 ± 2.5	35.0 ± 2.7	36.0 ± 2.9	38.1 ± 2.9	38.8 ± 2.7
水萃物	0.08	34.4 ± 2.6	37.9 ± 2.9	39.5 ± 3.2	41.3 ± 2.9	42.2 ± 2.7
	0.26	34.0 ± 3.1	37.1 ± 2.8	38.5 ± 4.0	41.3 ± 4.3	43.3 ± 4.5
	0.78	33.6 ± 2.6	35.9 ± 2.6	36.8 ± 2.7	39.5 ± 3.1	39.9 ± 3.1

All values are means ± SD (n = 10).

表 21、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	Total protein (g/dL)
Control		34.4 ± 8.6	54.7 ± 20.7	5.39 ± 0.22
奈米	0.33	39.4 ± 10.7	68.2 ± 20.6	5.34 ± 0.31
	1.00	31.2 ± 5.1	50.4 ± 11.4	5.50 ± 0.17
	3.00	33.8 ± 10.9	56.5 ± 17.0	5.25 ± 0.31
粗粉	0.29	31.1 ± 9.7	46.7 ± 12.2	5.32 ± 0.23
	0.87	39.4 ± 12.4	67.7 ± 29.3	5.30 ± 0.21
	2.60	29.2 ± 5.0	56.3 ± 9.2	5.40 ± 0.29
水萃物	0.08	36.0 ± 17.0	61.7 ± 25.0	5.29 ± 0.41
	0.26	33.4 ± 5.4	57.0 ± 12.9	5.05 ± 0.40
	0.78	37.3 ± 11.0	57.6 ± 18.5	5.25 ± 0.27

All values are means ± SD (n = 10).

表 22、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Albumin (g/dL)	Globulin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)
Control		3.24 ± 0.27	2.15 ± 0.22	30.7 ± 5.6	0.11 ± 0.02
奈米粉	0.33	3.34 ± 0.29	1.99 ± 0.33	27.2 ± 2.7	0.11 ± 0.01
	1.00	3.46 ± 0.27	2.04 ± 0.21	26.1 ± 3.9*	0.10 ± 0.01
	3.00	3.39 ± 0.33	1.85 ± 0.24	26.2 ± 3.4	0.10 ± 0.01
粗粉	0.29	3.44 ± 0.21	1.88 ± 0.27	24.6 ± 1.4**	0.10 ± 0.01
	0.87	3.63 ± 0.32	1.67 ± 0.35**	23.1 ± 2.6***	0.09 ± 0.03
	2.60	3.43 ± 0.32	1.96 ± 0.29	23.4 ± 3.6***	0.10 ± 0.01
水萃物	0.08	3.38 ± 0.54	1.91 ± 0.22	21.2 ± 2.4***	0.10 ± 0.02
	0.26	3.11 ± 0.34	1.94 ± 0.27	24.5 ± 4.3**	0.10 ± 0.02
	0.78	3.36 ± 0.29	1.89 ± 0.29	26.5 ± 4.0	0.09 ± 0.02

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01, \*\*\*P < 0.01 compared with control group

表 23、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠肝臟及脾臟重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		2.21 ± 0.25	5.66 ± 0.85	0.13 ± 0.02	0.33 ± 0.03
奈米粉	0.33	2.15 ± 0.32	5.47 ± 0.66	0.13 ± 0.03	0.33 ± 0.07
	1.00	2.16 ± 0.26	5.37 ± 0.77	0.15 ± 0.04	0.38 ± 0.09
	3.00	2.25 ± 0.23	5.90 ± 1.02	0.15 ± 0.02	0.38 ± 0.05
粗粉	0.29	2.10 ± 0.29	5.15 ± 0.77	0.14 ± 0.02	0.33 ± 0.05
	0.87	2.15 ± 0.32	5.08 ± 0.84	0.15 ± 0.03	0.34 ± 0.04
	2.60	2.13 ± 0.32	5.51 ± 0.90	0.14 ± 0.03	0.36 ± 0.05
水萃物	0.08	2.20 ± 0.24	5.23 ± 0.59	0.16 ± 0.04	0.39 ± 0.10
	0.26	2.14 ± 0.28	5.01 ± 1.00	0.14 ± 0.02	0.33 ± 0.05
	0.780	2.14 ± 0.17	5.40 ± 0.63	0.14 ± 0.03	0.36 ± 0.06

All values are means ± SD (n = 10).

表 24、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠腎及睪丸重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Kidneys		Testes	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		0.63 ± 0.09	1.61 ± 0.15	0.24 ± 0.03	0.61 ± 0.09
奈米粉	0.33	0.62 ± 0.08	1.56 ± 0.11	0.23 ± 0.03	0.57 ± 0.06
	1.00	0.63 ± 0.08	1.55 ± 0.13	0.24 ± 0.04	0.59 ± 0.08
	3.00	0.58 ± 0.12	1.48 ± 0.20	0.23 ± 0.03	0.60 ± 0.09
粗粉	0.29	0.65 ± 0.05	1.59 ± 0.10	0.22 ± 0.03	0.53 ± 0.09
	0.87	0.63 ± 0.11	1.47 ± 0.14	0.24 ± 0.03	0.56 ± 0.09
	2.60	0.63 ± 0.07	1.62 ± 0.14	0.24 ± 0.03	0.62 ± 0.07
水萃物	0.08	0.72 ± 0.06	1.70 ± 0.12	0.24 ± 0.03	0.58 ± 0.07
	0.26	0.66 ± 0.08	1.53 ± 0.13	0.25 ± 0.06	0.58 ± 0.13
	0.78	0.68 ± 0.09	1.71 ± 0.19	0.26 ± 0.04	0.66 ± 0.10

All values are means ± SD (n = 10).

表 25、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物 28 天餵食對小鼠腎臟、脾臟及肝臟組織病理評估

Organ	Lesions	Control (0)	奈米 (3g/kg)	粗粉 (2.6 g/kg)	水萃物 (0.78 g/kg)
Kidney	Cast, focal slight	1/10	1/10	0/10	1/10
	Hydronephrosis, severe	0/10	1/10	0/10	1/10
	Infiltration, mononuclear cell, focal, minimal	1/10	0/10	0/10	0/10
	Renegeration, tubule, focal, slight	1/10	0/10	0/10	0/10
	Lymphocytic proliferation, diffuse, moderate	1/10	0/10	0/10	0/10
Liver	Hepatitis, granulomatous, focal, giant cell formation, minimal to moderate	2/10	0/10	0/10	0/10

<sup>1</sup> Incidence: No of affected mice/ Total of examined mice.

表 26、四逆散奈米粉、四逆散粗粉及四逆散水萃物及 cyclophosphamide 小鼠週邊血微核數目的影響

Treatment	Dose (g/kg)	No. of PCE	% of MN in PCE	PCE/NCE (%)
Control		1034	3.2 ± 1.9	7.2 ± 0.9
奈米粉	3.0	1007	3.7 ± 1.3	5.7 ± 2.6
	6.0	1025	3.5 ± 0.8	6.5 ± 1.3
粗粉	2.6	1008	3.2 ± 1.2	4.5 ± 2.2
	5.1	1056	4.9 ± 1.2	6.2 ± 1.4
水萃物	0.8	1049	4.7 ± 0.7	4.6 ± 1.3
	1.6	1016	4.0 ± 2.0	5.2 ± 2.4
cyclophosphamide	0.1 <sup>a</sup>	1006	11.23 ± 2.4***	3.4 ± 0.6***

All values are means ± SD (n = 5). \*\*\*P <0.001 compared with control group.

a: i.p.

PCE: polychromatic erythrocyte; NCE: normochromatic erythrocyte; MN: micronucleus

表 27、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl4 誘發小鼠慢性肝損傷體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight (g)			
		Week 0	Week 1	Week 3	Week 5
Control		30.6 ± 1.3	32.6 ± 3.5	37.4 ± 4.6	39.3 ± 5.0
CCl <sub>4</sub> + CMC	-	30.5 ± 1.8	30.7 ± 2.5	32.6 ± 3.2 <sup>##</sup>	33.2 ± 3.6 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.10	30.6 ± 1.3	30.4 ± 2.0	32.1 ± 2.5	33.6 ± 2.8
	0.50	30.7 ± 1.5	30.7 ± 2.0	32.0 ± 2.4	32.8 ± 2.4
	1.50	31.2 ± 1.9	31.2 ± 2.7	32.8 ± 2.6	33.6 ± 2.8
+ 粉末	0.10	30.9 ± 1.2	30.8 ± 1.0	33.0 ± 1.7	33.0 ± 2.1
	0.30	30.4 ± 1.4	31.8 ± 1.3	33.8 ± 2.8	35.6 ± 3.5
	0.90	30.0 ± 0.9	29.9 ± 1.9	31.2 ± 1.5	31.2 ± 1.5
+ 顆粒	0.15	30.0 ± 1.2	31.8 ± 1.4	31.4 ± 1.3	31.3 ± 1.0
	0.45	31.0 ± 1.6	31.9 ± 1.5	33.9 ± 2.5	33.3 ± 2.6
	1.35	30.6 ± 1.3	31.7 ± 1.6	34.1 ± 2.0	34.6 ± 2.5

All values are means ± SD (n = 10). <sup>##</sup>*P* < 0.01, <sup>###</sup>*P* < 0.001 compared with control group.

表 28、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl4 誘發慢性肝損傷血漿 GPT 值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)		
		Week 1	Week 3	Week 5
Control		32.9 ± 2.1	30.2 ± 3.7	31.7 ± 4.9
CCl <sub>4</sub> + CMC		438.0 ± 209.7 <sup>###</sup>	3029.8 ± 766.9 <sup>###</sup>	4176.7 ± 1242.4 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.10	442.0 ± 99.7	3752.5 ± 1340.7	4603.3 ± 1731.9
	0.50	374.3 ± 170.9	3826.2 ± 1453.8	4312.2 ± 852.1
	1.50	387.0 ± 196.7	2548.5 ± 755.9	2263.3 ± 1058.4 <sup>**</sup>
+ 粉末	0.10	564.7 ± 227.4	3416.9 ± 1669.6	3992.5 ± 1244.0
	0.30	305.0 ± 123.9	3415.1 ± 1016.8	2840.0 ± 1154.82
	0.90	375.4 ± 204.5	3765.5 ± 1444.7	2326.7 ± 801.9 <sup>*</sup>
+ 顆粒	0.15	440.3 ± 271.5	4039.0 ± 2227.6	3508.9 ± 1259.4
	0.45	422.7 ± 197.7	2797.0 ± 923.4	2591.4 ± 828.3
	1.35	302.3 ± 124.3	2629.5 ± 1483.3	2382.2 ± 1355.7 <sup>*</sup>

All values are means ± SD (n = 10). <sup>###</sup>*P* < 0.001 compared with control group. <sup>\*</sup>*P* < 0.05,

<sup>\*\*</sup> *P* < 0.01 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 29、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl4 誘發慢性肝損傷肝臟及脾臟重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver (g)	Spleen (g)
Control		2.0 ± 0.3	0.16 ± 0.02
CCl <sub>4</sub> + CMC		2.8 ± 0.6 <sup>#</sup>	0.28 ± 0.04 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.10	2.6 ± 0.2	0.27 ± 0.02
	0.50	2.5 ± 0.3	0.26 ± 0.03
	1.50	2.6 ± 0.2	0.27 ± 0.03
+ 粉末	0.10	2.6 ± 0.2	0.28 ± 0.02
	0.30	2.9 ± 0.5	0.31 ± 0.06
	0.90	2.6 ± 0.2	0.27 ± 0.03
+ 顆粒	0.15	2.6 ± 0.2	0.28 ± 0.02
	0.45	2.7 ± 0.3	0.29 ± 0.03
	1.35	2.8 ± 0.2	0.30 ± 0.02

All values are means ± SD (n = 10). <sup>#</sup>P < 0.05, <sup>###</sup>P < 0.001 compared with control group.

表 30、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl4 誘發慢性肝損傷肝臟蛋白質及 hydroxyproline 含量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Protein (mg / g tissue)	Hydroxyproline ( $\mu$ g/g tissue)
Control		197.7 $\pm$ 7.1	277.2 $\pm$ 39.7
CCl <sub>4</sub> +CMC		146.3 $\pm$ 17.8 <sup>##</sup>	514.9 $\pm$ 177.3 <sup>##</sup>
+ 奈米粉	0.10	151.0 $\pm$ 13.4	517.5 $\pm$ 94.9
	0.50	155.0 $\pm$ 15.3	625.9 $\pm$ 166.0
	1.50	145.4 $\pm$ 8.2	556.0 $\pm$ 90.4
+ 粉末	0.10	142.7 $\pm$ 11.6	497.8 $\pm$ 194.0
	0.30	145.9 $\pm$ 14.1	453.3 $\pm$ 150.3
	0.90	141.8 $\pm$ 9.5	393.8 $\pm$ 189.1
+ 顆粒	0.15	157.8 $\pm$ 14.8	365.6 $\pm$ 106.0
	0.45	156.4 $\pm$ 18.2	370.7 $\pm$ 89.5
	1.35	140.8 $\pm$ 15.6	455.7 $\pm$ 140.4

All values are means  $\pm$  SD (n = 10). <sup>##</sup> $P < 0.01$  compared with control group.

表 31、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl<sub>4</sub> 誘發慢性肝損傷肝  
臟脂質過氧化程度及 glutathione 含量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Malondialdehyde (nmol/mg protein)	Glutathione (μmol/g tissue)
Control		1.2 ± 0.1	2.7 ± 0.8
CCl <sub>4</sub> + CMC		2.8 ± 0.5 <sup>##</sup>	5.0 ± 4.0
+ 奈米粉	0.10	3.4 ± 2.1	5.9 ± 4.1
	0.50	3.2 ± 0.3	8.6 ± 3.8
	1.50	3.2 ± 0.2	14.5 ± 5.1 <sup>**</sup>
+ 粉末	0.10	3.1 ± 0.6	4.9 ± 4.6
	0.30	3.7 ± 1.2	8.6 ± 5.2
	0.90	3.8 ± 1.9	13.4 ± 6.2 <sup>**</sup>
+ 顆粒	0.15	2.8 ± 0.3	6.7 ± 4.1
	0.45	2.8 ± 0.4	6.9 ± 4.4
	1.35	3.2 ± 0.5	11.9 ± 6.8 <sup>*</sup>

All values are means ± SD (n = 10). <sup>##</sup>*P* < 0.01 compared with control group.

<sup>\*</sup>*P* < 0.05, <sup>\*\*</sup>*P* < 0.01 compared with CCl<sub>4</sub> + CMC group.

表 32、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對 CCl4 誘發慢性肝損傷肝臟纖維化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Fibrosis area (%)
Control		0
CCl4 + CMC		6.3 ± 1.4 <sup>###</sup>
+ 奈米粉	0.10	6.2 ± 3.0
	0.50	5.3 ± 2.2
	1.50	4.3 ± 0.7
+ 粉末	0.10	6.9 ± 1.7
	0.30	6.5 ± 2.0
	0.90	5.0 ± 2.9
+ 顆粒	0.15	5.6 ± 2.3
	0.45	4.7 ± 1.7
	1.35	4.3 ± 1.1

All values are means ± SD (n = 10).

###  $P < 0.01$  compared with control group.

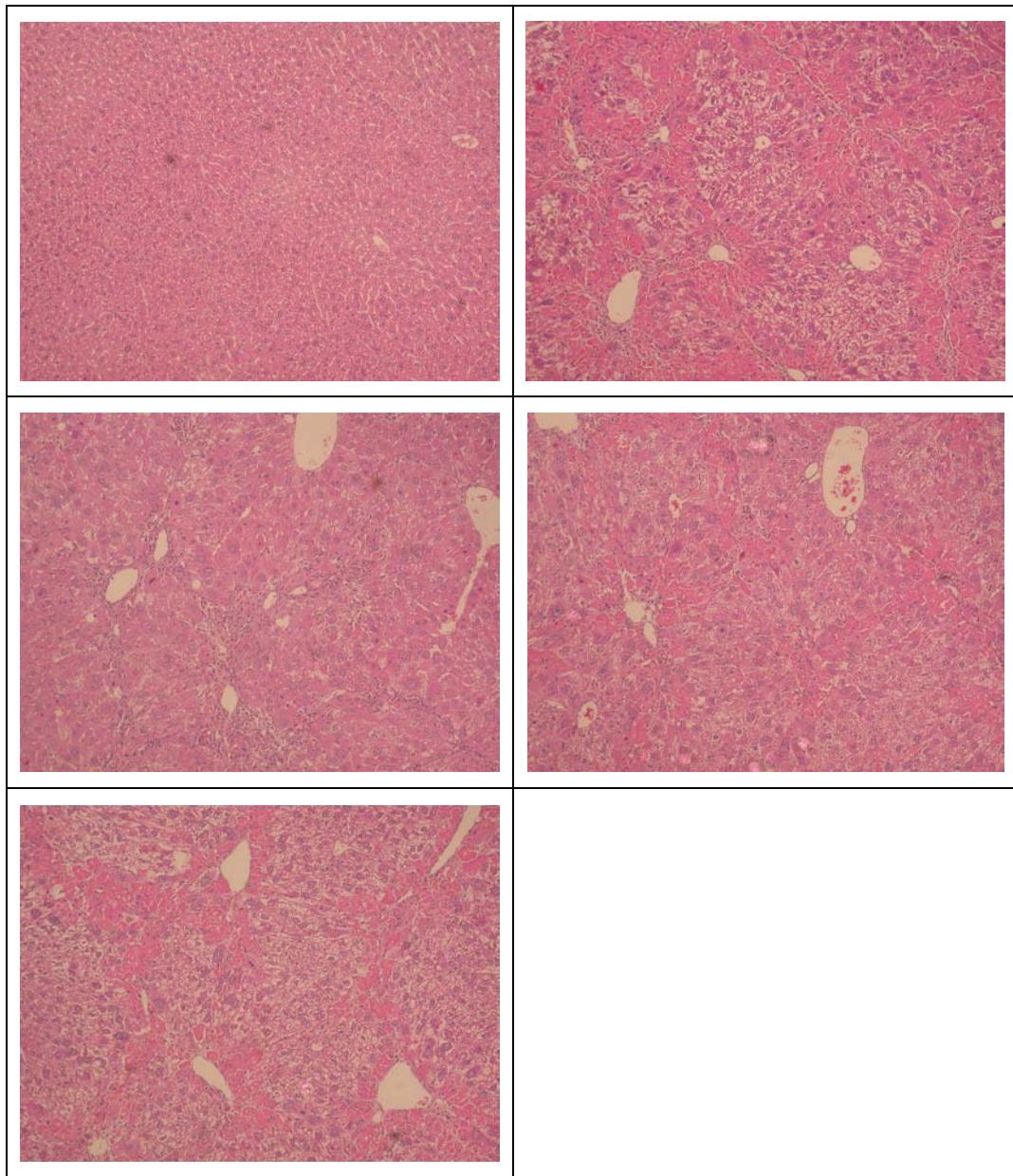


圖 28、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對  $\text{CCl}_4$  誘發慢性肝損傷  
肝臟損傷的影響 (HE 染色)

左上：control；右上： $\text{CCl}_4 + \text{CMC}$ ；

左中： $\text{CCl}_4 +$ 四逆散奈米粉  $1.50 \text{ g/kg}$ ；

右中： $\text{CCl}_4 +$ 四逆散粉末  $0.90 \text{ g/kg}$

左下： $\text{CCl}_4 +$ 四逆散顆粒  $1.35 \text{ g/kg}$

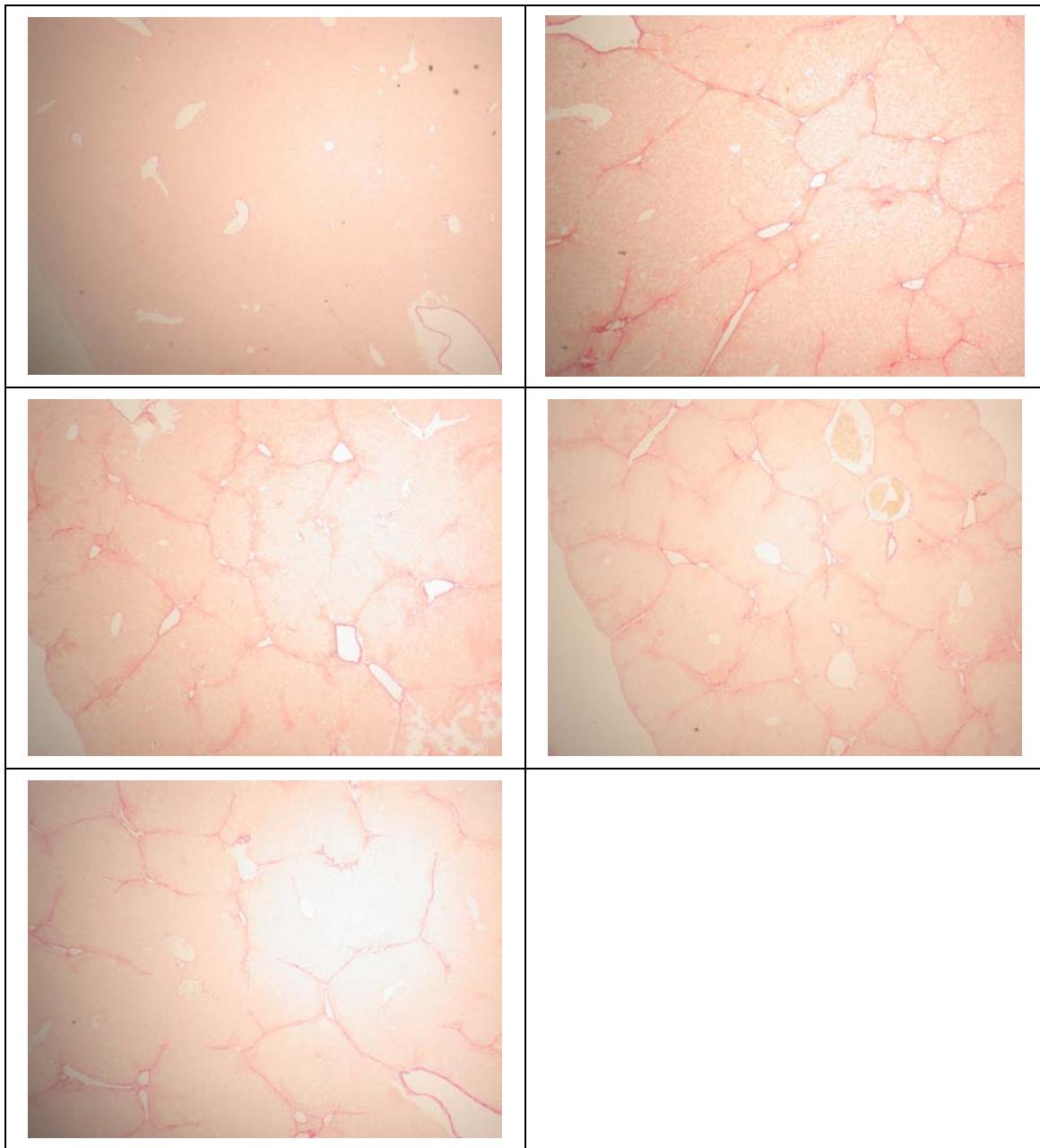


圖 29、四逆散奈米粉、四逆散粉末、四逆散顆粒對  $\text{CCl}_4$  誘發慢性肝損傷  
肝臟纖維化的影響 (sirius red 染色)

左上：control；

右上： $\text{CCl}_4 + \text{CMC}$ ；

左中： $\text{CCl}_4 + \text{四逆散奈米粉 } 1.50 \text{ g/kg}$ ；

右中： $\text{CCl}_4 + \text{四逆散粉末 } 0.90 \text{ g/kg}$

左下： $\text{CCl}_4 + \text{四逆散顆粒 } 1.35 \text{ g/kg}$

表 33、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight						
		Week 0	Week 3	Week 6	Week 9	Week 12	Week 15	Week 18
Control	0.5 % CMC	24.50±1.55	25.17±1.86	25.92±1.69	26.33±0.98	27.50±1.00	28.00±0.84	25.83±2.94
+ 奈米	0.1	25.17±2.18	26.25±1.70	27.25±1.51	27.20±1.52	27.00±2.18	27.90±1.64	27.50±1.77
	0.5	24.42±2.42	25.08±2.44	24.75±2.38	24.83±2.44	24.33±2.38	25.17±2.07	24.67±2.68
	1	24.42±2.29	23.50±2.77	23.58±2.56	23.80±2.66	23.80±2.51	24.30±2.82	24.70±2.82
+ 飲片	0.1	24.92±1.53	25.67±1.86	26.08±1.88	25.33±1.97	26.25±1.81	26.00±1.52	26.50±1.34
	0.5	24.83±2.46	26.75±2.44	26.42±1.83	26.50±1.70	26.75±1.94	26.83±1.57	26.92±2.01
	1	25.42±3.31	23.75±2.60	25.25±2.98	23.08±4.71	24.17±3.25	24.08±3.25	24.50±3.32
+ 粗粉	0.1	24.00±2.00	24.83±1.83	25.00±1.67	25.08±1.59	24.83±1.83	24.25±1.51	24.67±1.21
	0.5	24.33±2.50	25.50±2.92	25.50±2.86	25.50±2.61	24.75±2.36	24.83±2.70	25.25±2.30
	1	25.08±1.32	26.25±0.61	26.17±0.75	26.50±0.84	27.00±1.14	26.75±1.17	27.17±0.82

表 33、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯水萃物對小鼠體重變化的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight			
		Day 21	Day 24	Day 27	Day 30
Control	0.5 % CMC	27.58±1.36	27.92±1.43	28.50±1.79	28.58±1.72
+ 奈米	0.1	28.20±1.82	27.40±1.47	29.10±1.14	28.10±1.39
	0.5	24.83±2.52	24.83±3.19	26.08±3.95	24.83±2.94
	1	25.10±2.16	25.20±2.68	25.70±2.05	25.60±2.82
+ 飲片	0.1	26.50±1.79	26.33±1.60	26.58±1.59	26.67±1.37
	0.5	27.58±1.69	27.67±1.75	27.67±1.83	27.42±1.36
	1	26.00±3.33	25.25±3.01	26.42±2.92	25.33±2.84
+ 粗粉	0.1	24.33±1.86	24.33±1.17	24.92±1.32	24.75±1.70
	0.5	25.50±2.43	24.92±2.60	25.58±2.60	25.67±2.34
	1	26.75±1.25	27.25±1.37	27.83±0.75	27.25±1.17

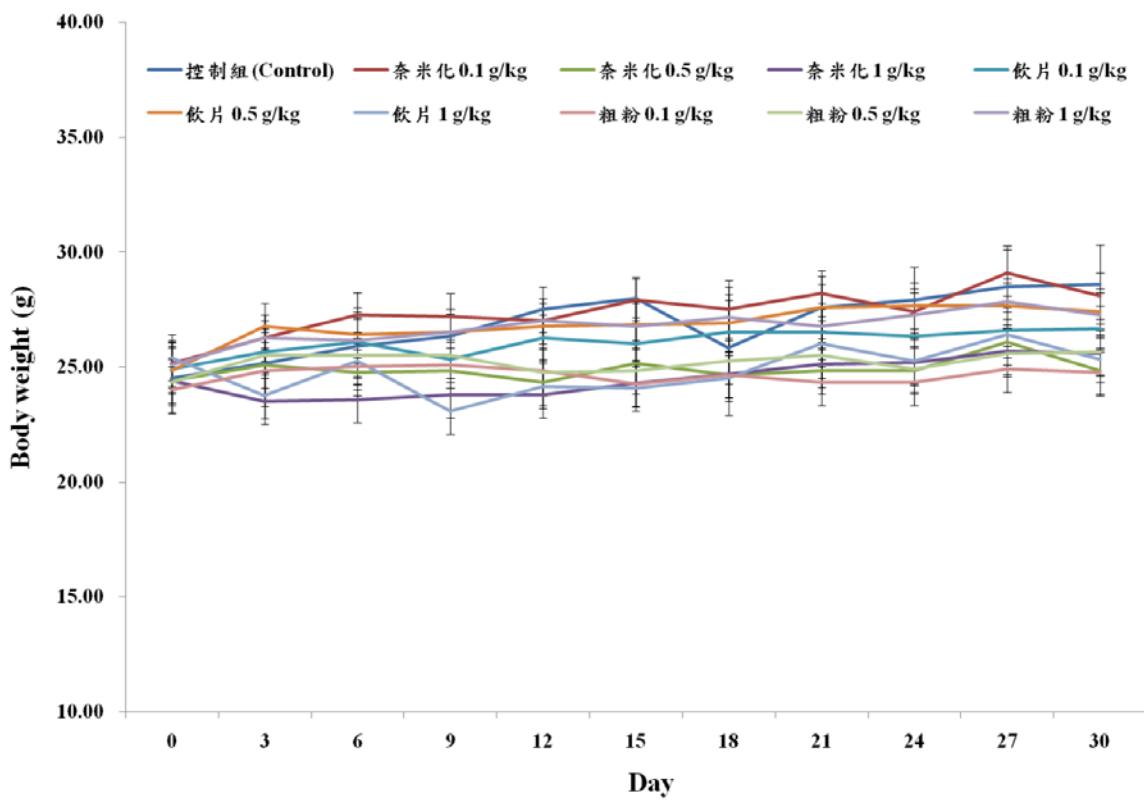


圖 30、小柴胡湯各種製劑對小鼠體重之影響

表 34、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之 NK cell activity (%)

Treatment	Dose (g/kg)	NK cell activity (%)
0.5 % CMC		1.13
+ 奈米粉	0.1	2.6
	0.5	4.62
	1	3.47
+ 飲片	0.1	2.13
	0.5	2.56
	1	2.47
+ 粗粉	0.1	1.66
	0.5	3.45
	1	3.97

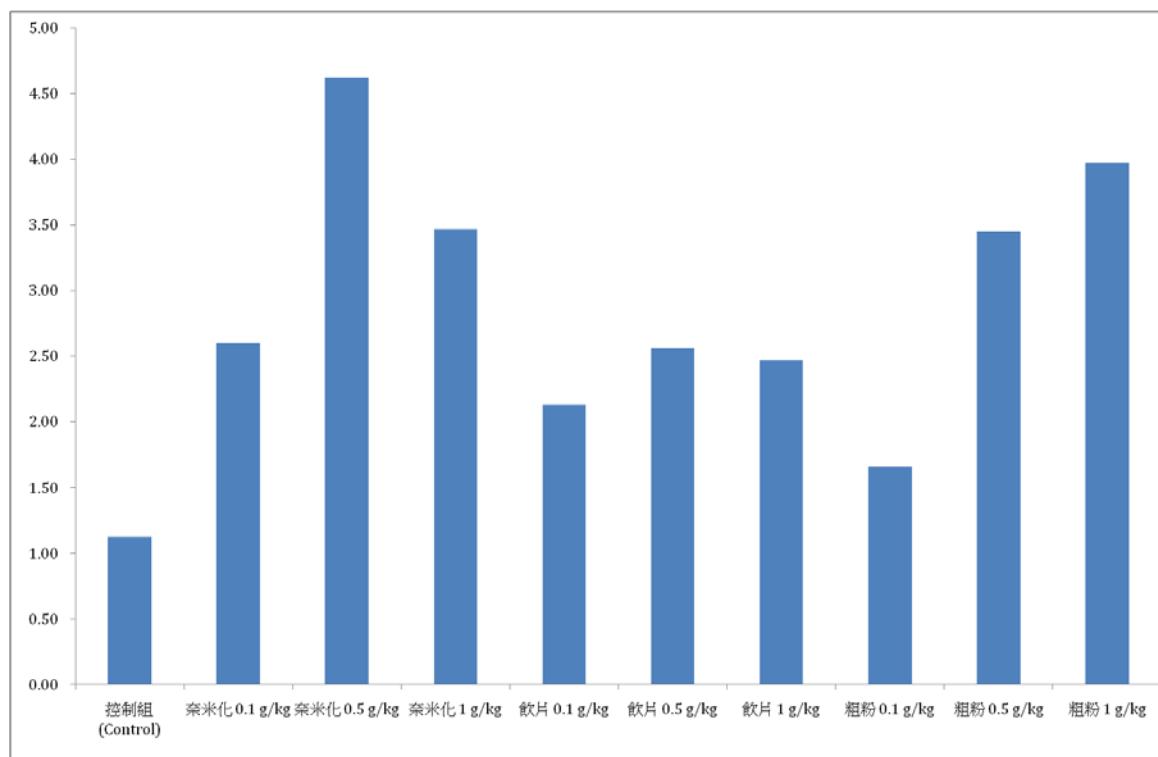


圖 31、小柴胡湯奈米製劑、飲片與粗粉對小鼠自然殺手細胞(NK)的毒殺活性之影響

表 35、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之 CD3 (%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD3 (%)
0.5 % CMC		26.17
+ 奈米粉	0.1	27.89
	0.5	25.97
	1	26.54
+ 飲片	0.1	35.49
	0.5	25.71
	1	20.09
+ 粗粉	0.1	28.93
	0.5	33.69
	1	31.23

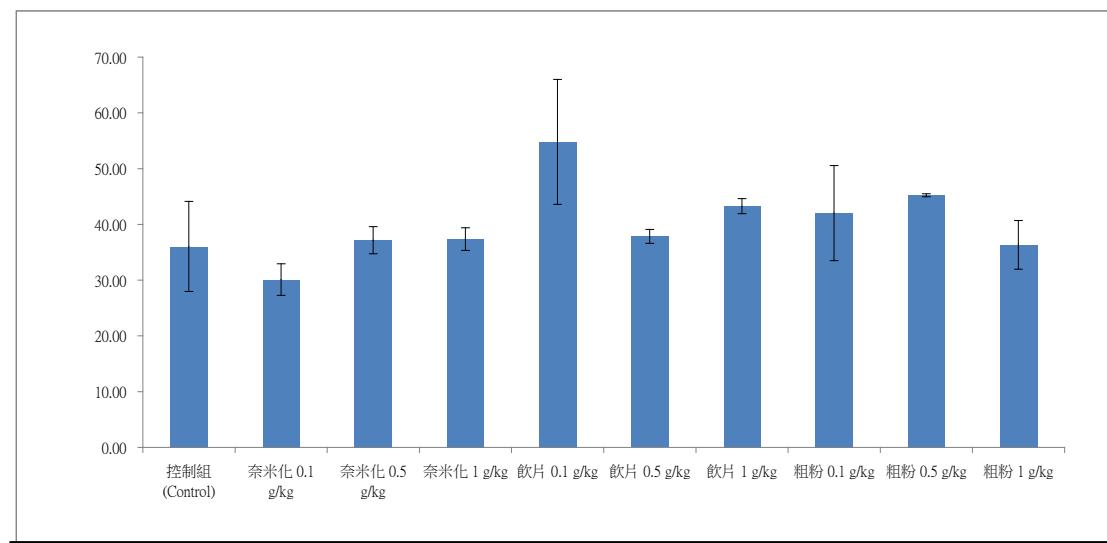


圖 32、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 T 細胞(CD3+)之影響

表 36、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之 CD19 (%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD19 (%)
0.5 % CMC		24.09
+ 奈米粉	0.1	35.16
	0.5	32.91
	1	37.13
+ 飲片	0.1	27.55
	0.5	32.49
	1	29.37
+ 粗粉	0.1	28.68
	0.5	22.31
	1	19.03

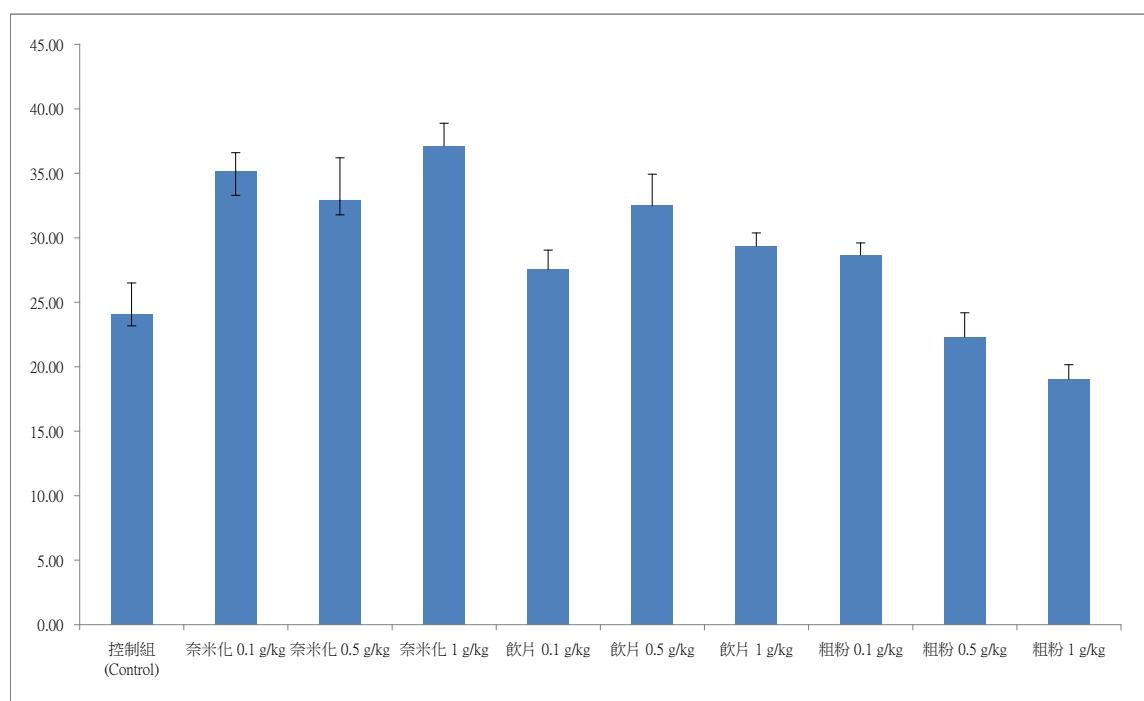


圖 33、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 B 細胞(CD 19+)之影響

表 37、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之 CD11 (%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD19 (%)
0.5 % CMC		24.10
+ 奈米粉	0.1	30.77
	0.5	26.51
	1	21.71
+ 飲片	0.1	23.40
	0.5	25.19
	1	24.15
+ 粗粉	0.1	24.04
	0.5	23.35
	1	36.23

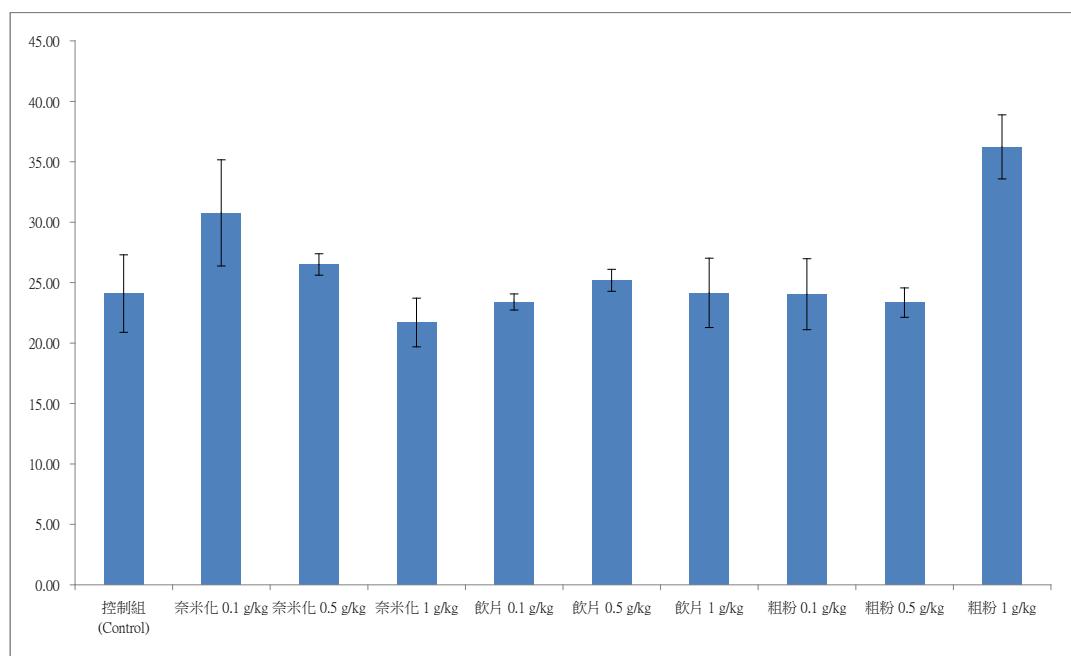


圖 34、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血單核球細胞(CD 11b+)族群之影響

表 38、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之 Mac-3 (%)

Treatment	Dose (g/kg)	Mac-3 (%)
0.5 % CMC		1.30±0.24
+ 奈米粉	0.5	1.37±0.06
	1	1.66±0.10
	0.5	0.82±0.25
+ 飲片	1	1.45±0.18
	0.5	1.33±0.21
	1	1.83±0.23
+ 粗粉	Dose (g/kg)	Mac-3 (%)
		1.30±0.24
	0.5	1.37±0.06

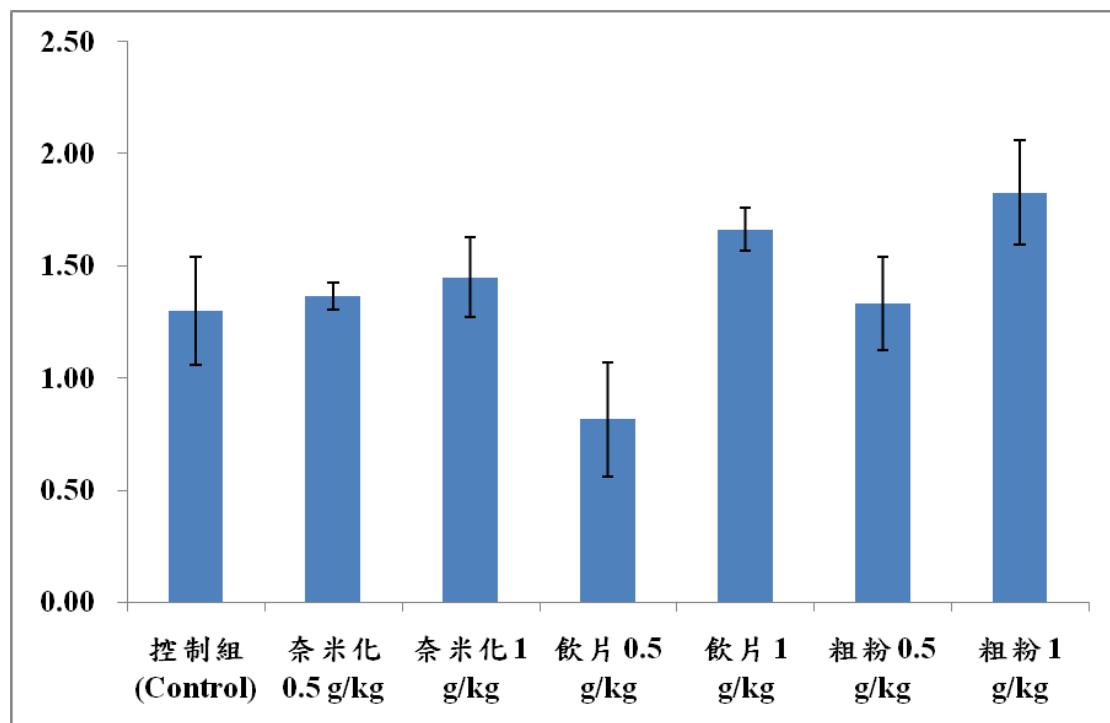


圖 35、小柴胡湯奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 Mac-3 之影響

表 39、BALB/c 小鼠經給予小柴胡湯製劑之周邊血巨噬細胞吞噬活性(%)

Treatment	Dose (g/kg)	吞噬活性(%)
0.5 % CMC		1.25
+ 奈米粉	0.1	0.29
	0.5	0.28
	1	0.22
+ 飲片	0.1	0.33
	0.5	0.54
	1	6.20
+ 粗粉	0.1	7.71
	0.5	0.23
	1	1.33

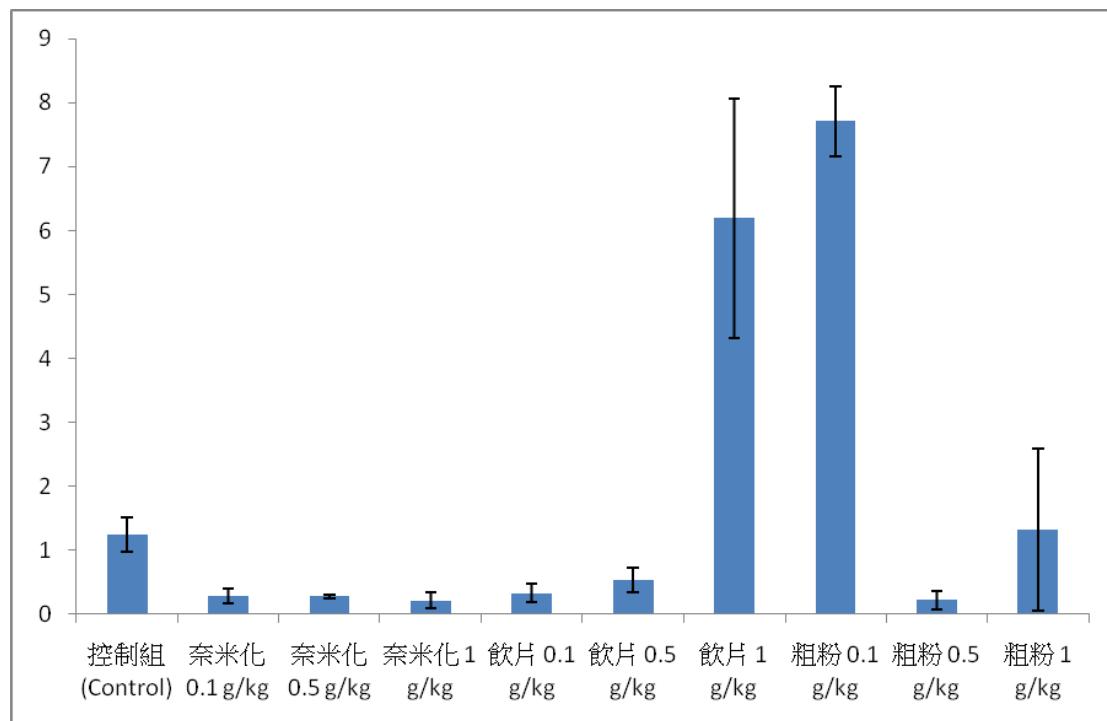


圖 36、小柴胡湯奈米製劑、小柴胡湯粗粉及小柴胡湯飲片對 BALB/c 小鼠周邊血巨噬細胞吞噬活性之影響

表 40、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散水萃物對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 0	Day 6	Day 12	Day 18	Day 24
Control	0.5 % CMC	28.67±1.37	30.83±0.93	29.58±0.74	30.25±1.08	30.67±0.93
+ 奈米粉	0.1	30.17±1.25	29.25±1.89	25.86±2.55	25.36±1.11	30.33±1.66
	0.33	25.83±2.38	26.75±1.17	27.00±1.05	26.58±1.39	26.92±1.39
	1	28.08±1.56	29.50±2.37	28.75±1.92	28.10±1.60	28.83±2.29
+ 粗粉	0.1	27.58±1.48	27.00±2.70	27.75±1.33	27.00±1.62	26.75±3.27
	0.33	28.00±1.91	28.75±1.97	27.92±1.66	28.92±2.04	28.42±1.93
	1	26.42±1.64	27.42±1.99	26.67±2.07	27.92±2.13	27.42±1.72
+ 飲片	0.1	27.00±1.44	27.67±1.72	26.92±1.56	27.50±1.26	27.08±1.32
	0.33	25.83±2.09	26.25±1.29	26.17±0.82	25.83±1.75	25.92±1.69
	1	25.83±0.98	26.83±2.58	26.58±2.52	26.77±2.90	26.33±2.56

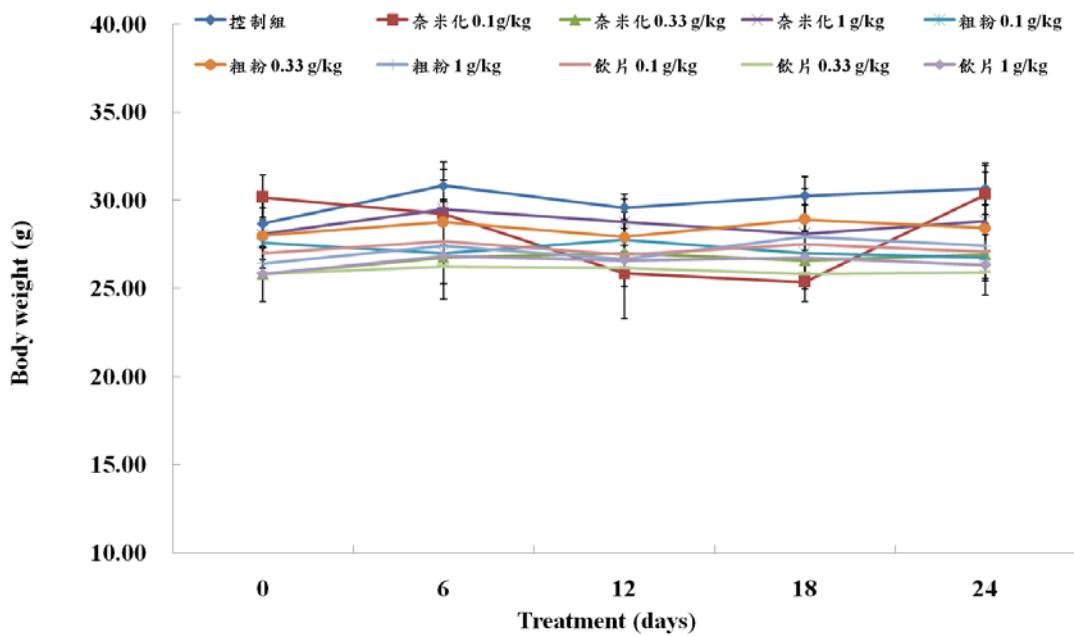


圖 37、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散水萃物對小鼠體重變化的影響

（續）

表 41、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之 NK cell activity (%)

Treatment	Dose (g/kg)	NK cell activity (%)
0.5 % CMC		4.96
+ 奈米粉	0.1	8.74
	0.33	4.00
	1	6.27
+ 飲片	0.1	7.06
	0.33	6.24
	1	4.96
+ 粗粉	0.1	5.34
	0.33	7.15
	1	9.38

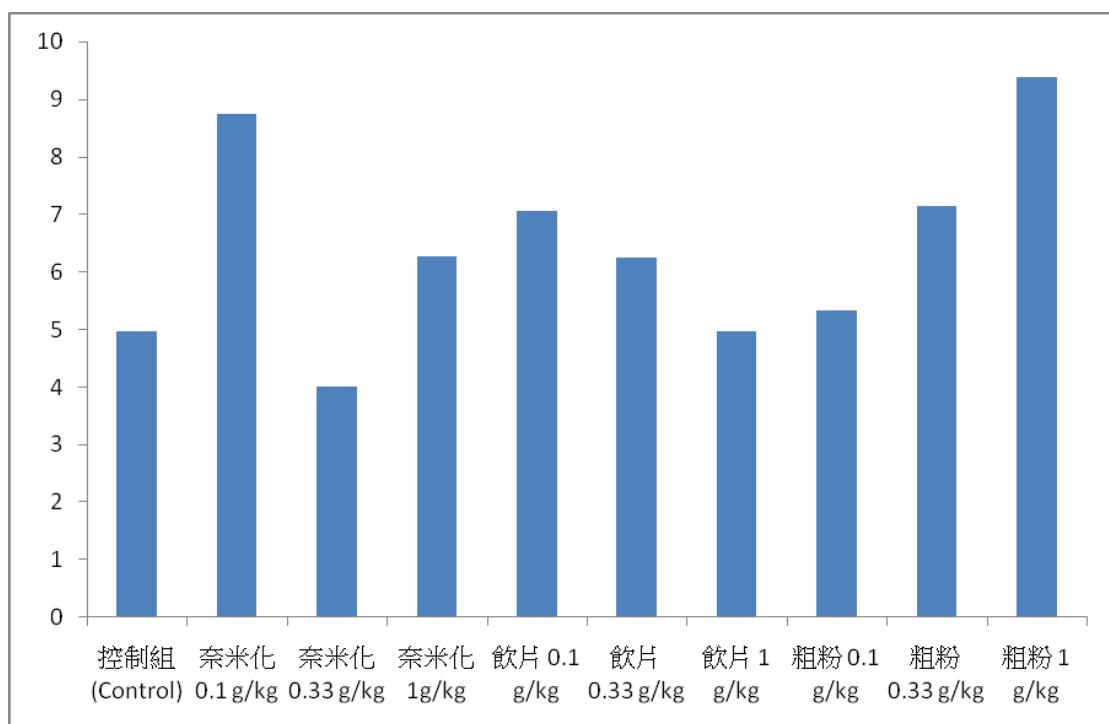


圖 38、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠自然殺手細胞(NK)的毒殺活性之影響

表 42、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之 CD 3 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 3 (%)
0.5 % CMC		26.17
+ 奈米粉	0.1	27.89
	0.33	25.97
	1	26.54
+ 飲片	0.1	35.49
	0.33	25.71
	1	20.09
+ 粗粉	0.1	28.93
	0.33	33.69
	1	31.23

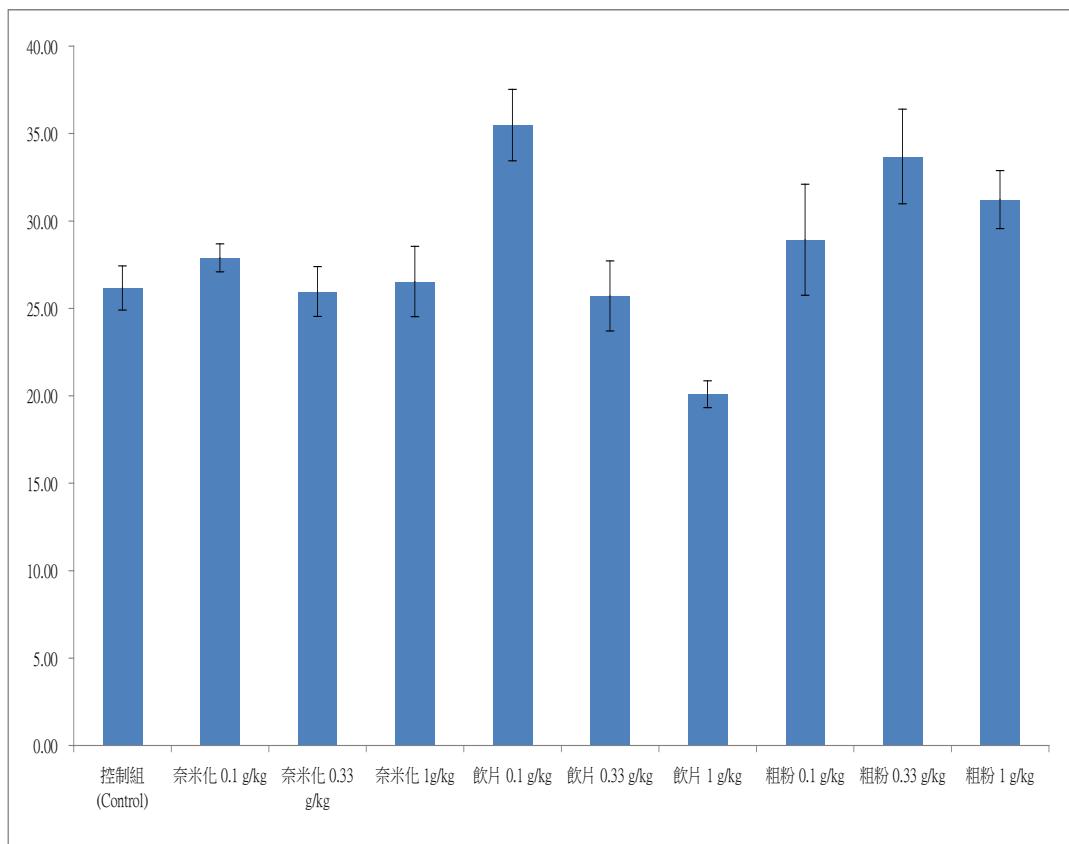


圖 39、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 T 細胞(CD 3+)之影響

表 43、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之 CD 19 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 19 (%)
0.5 % CMC		31.63
+ 奈米粉	0.1	32.46
	0.33	21.75
	1	27.95
+ 飲片	0.1	27.70
	0.33	36.48
	1	27.72
+ 粗粉	0.1	28.02
	0.33	26.01
	1	35.21

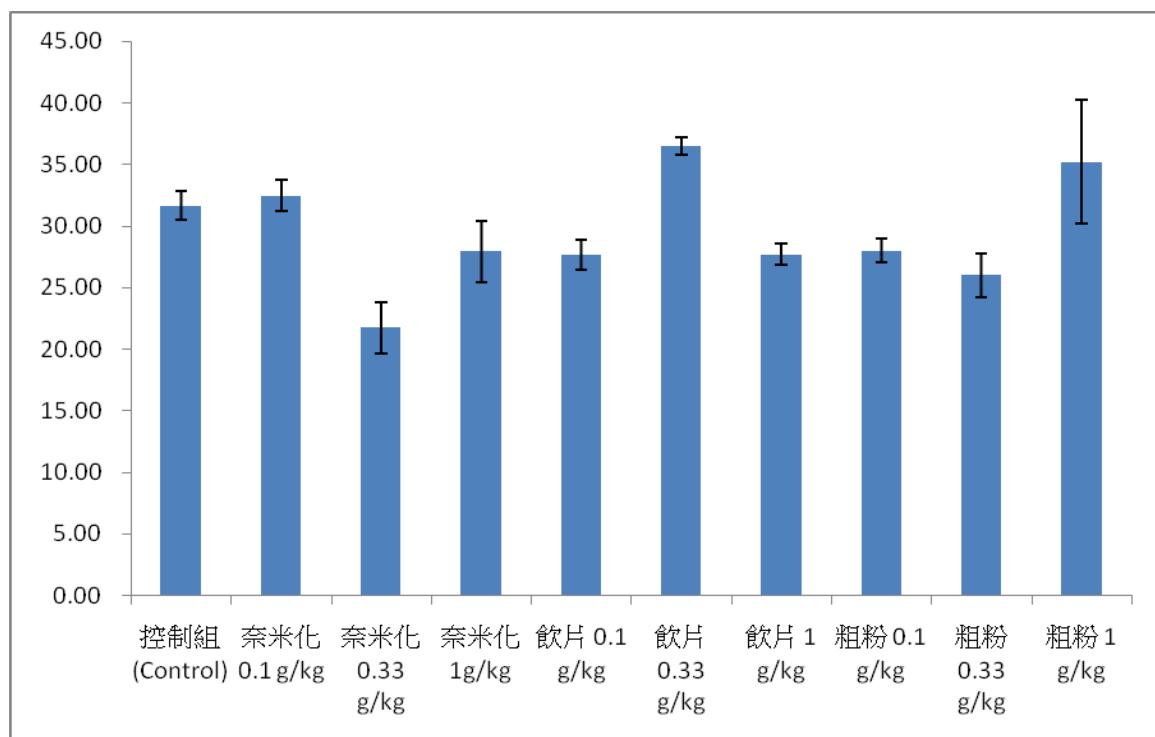


圖 40、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血  
B 細胞(CD 19+)之影響

表 44、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之 CD 11 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 11 (%)
0.5 % CMC		39.06
+ 奈米粉	0.1	23.04
	0.33	40.90
	1	36.01
+ 飲片	0.1	32.27
	0.33	45.64
	1	51.76
+ 粗粉	0.1	33.75
	0.33	30.14
	1	35.21

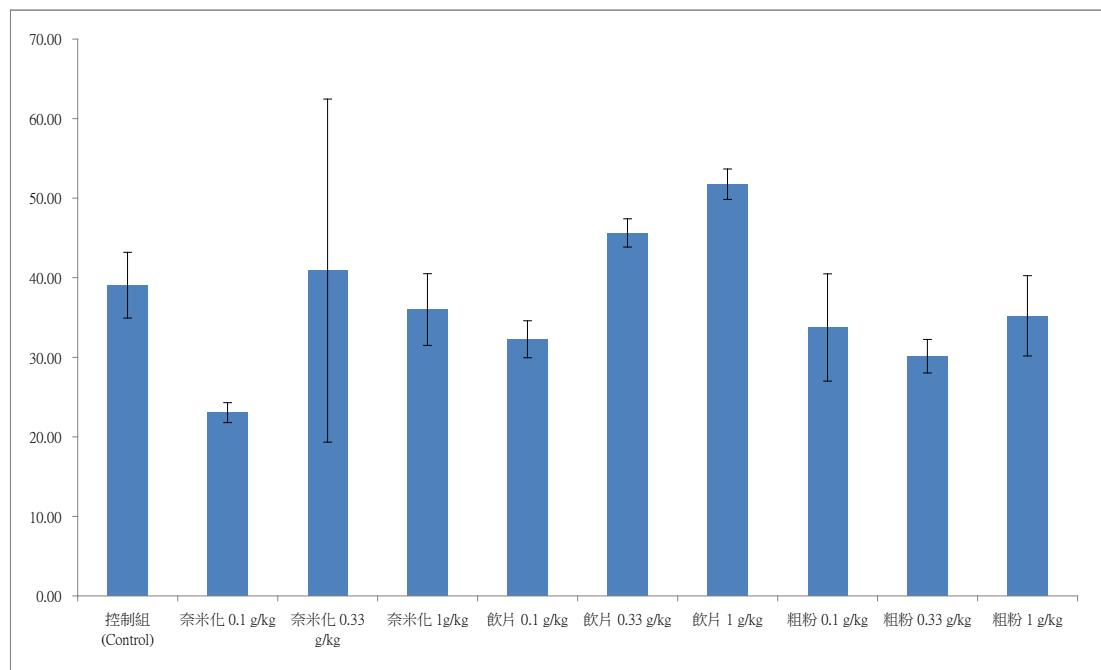


圖 41、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血單核球細胞(CD 11b+)族群之影響

表 45、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之 Mac-3 (%)

Treatment	Dose (g/kg)	Mac-3 (%)
0.5 % CMC		9.80
+ 奈米粉	0.1	13.74
	0.33	10.82
	1	9.75
+ 飲片	0.1	7.48
	0.33	8.69
	1	11.27
+ 粗粉	0.1	12.62
	0.33	13.71
	1	12.64

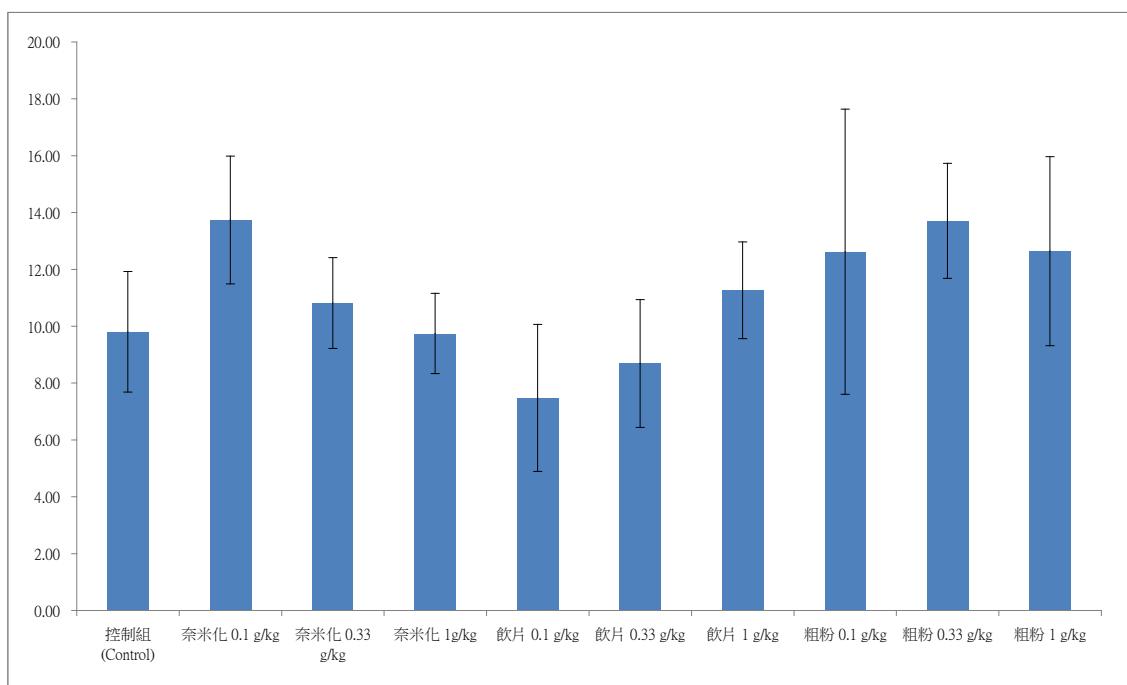


圖 42、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血 Mac-3 之影響

表 46、BALB/c 小鼠經給予四逆散製劑之周邊血巨噬細胞吞噬活性(%)

Treatment	Dose (g/kg)	吞噬活性 (%)
0.5 % CMC		17.14
+ 奈米粉	0.1	17.65
	0.33	31.51
	1	22.89
+ 飲片	0.1	10.20
	0.33	23.98
	1	29.00
+ 粗粉	0.1	24.02
	0.33	14.00
	1	13.88

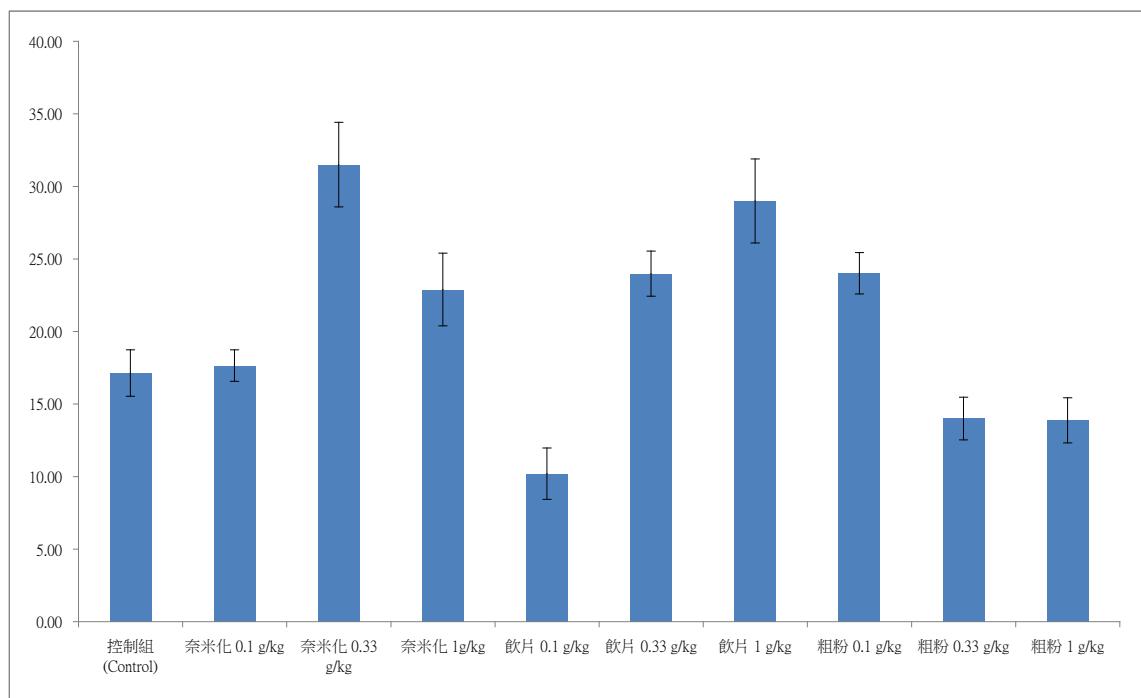


圖 43、四逆散奈米製劑、四逆散粗粉及四逆散飲片對 BALB/c 小鼠周邊血巨噬細胞吞噬活性之影響

表 47、四逆散噴霧造粒及澱粉造粒對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight							
		Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16	Day 20	Day 28	
Control		24.50±1.55	25.17±1.86	25.92±1.69	26.33±0.98	27.50±1.00	28.00±0.84	25.83±2.94	27.58±1.36
	0.063	26.25±2.07	27.33±1.60	26.42±2.04	27.42±2.35	27.50±1.90	27.33±1.97	27.17±2.73	26.67±2.50
+噴霧造粒	0.19	27.50±3.11	28.33±3.16	28.83±3.11	30.60±2.63	28.58±3.34	29.83±3.66	29.33±3.03	28.67±2.96
	0.57	26.42±1.77	27.92±2.29	27.58±1.63	27.92±2.62	28.42±2.84	28.08±2.99	28.08±2.60	27.50±2.51
	0.106	27.75±1.08	24.17±3.25	28.92±2.42	29.17±2.36	28.58±1.93	29.08±2.44	28.08±1.77	28.17±2.27
+澱粉造粒	0.32	27.75±1.84	29.00±1.76	28.33±1.47	28.92±2.20	29.17±1.83	29.50±2.00	29.08±2.04	28.08±1.69
	0.97	26.25±2.81	26.58±2.85	26.50±2.83	27.08±2.63	27.25±3.01	27.00±2.77	27.33±2.27	26.50±2.37

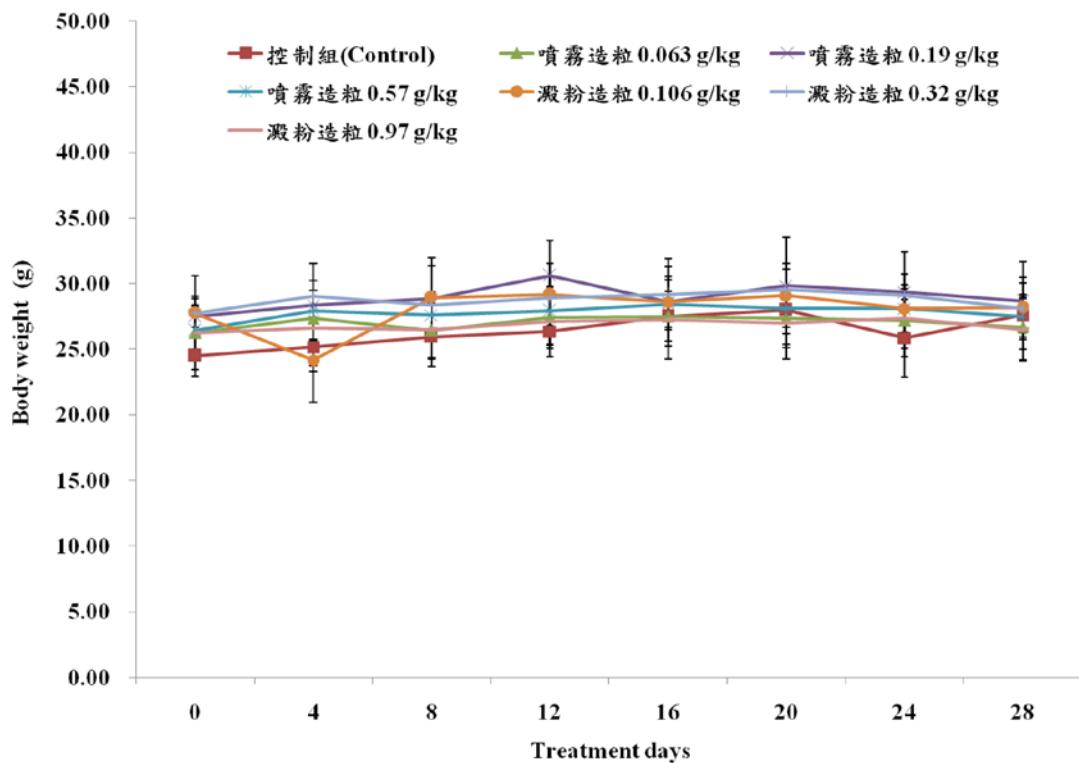


圖 44、四逆散噴霧造粒與澱粉造粒對小鼠體重變化的影響

表 48、BALB/c 小鼠經給予四逆散濃縮粉末與顆粒製劑之 CD3 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 3 (%)
0.5 % CMC		12.51±0.70
	0.063	29.96 ±6.74
	0.19	32.40±5.14
+ 噴霧造粒	0.57	19.44±3.89
	0.106	24.09±4.78
+ 濱粉造粒	0.32	30.63±4.69
	0.97	40.33±11.67

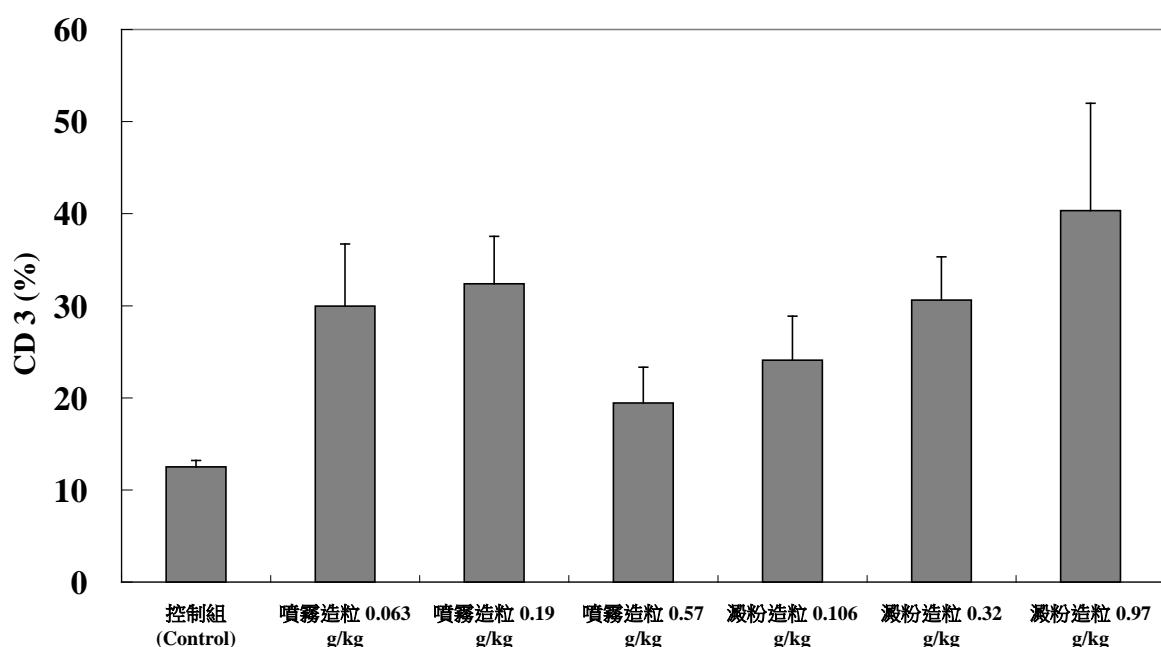


圖 45、四逆散濃縮粉末與顆粒製劑對 BALB/c 小鼠之周邊血 T 細胞(CD3+)之影響

表 49、BALB/c 小鼠經給予四逆散濃縮粉末與顆粒製劑之 CD 19 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 19 (%)
0.5 % CMC	0.063	40.02±10.15
	0.19	37.17±6.59
	0.57	42.61±5.50
+ 噴霧造粒	0.57	30.59±4.80
	0.106	41.14±5.95
+ 濕粉造粒	0.32	29.79±6.44
	0.97	22.30±4.27

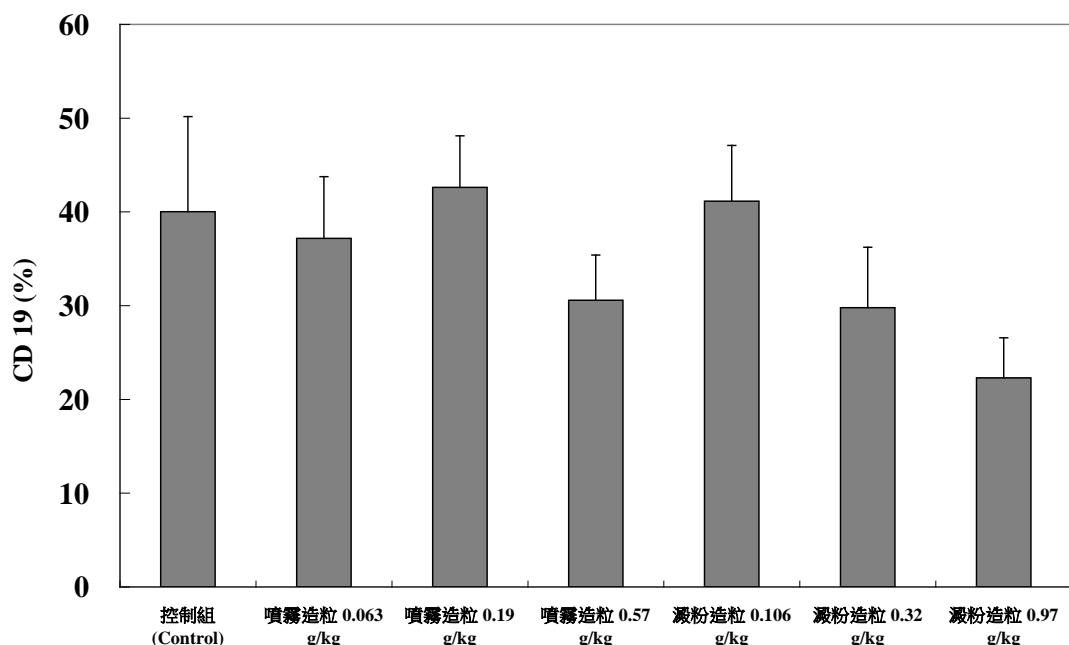


圖 46、四逆散濃縮粉末與顆粒製劑對 BALB/c 小鼠之周邊血 T 細胞(CD 19+) 之影響

表 50、BALB/c 小鼠經給予四逆散濃縮粉末與顆粒製劑之 CD 11 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	CD 19 (%)
0.5 % CMC	0.063	38.42±15.42
	0.19	38.66±8.30
	0.57	32.2±3.92
+ 噴霧造粒	0.57	36.47±2.64
	0.106	24.51±4.92
+ 濱粉造粒	0.32	43.15±5.07
	0.97	18.87±3.92

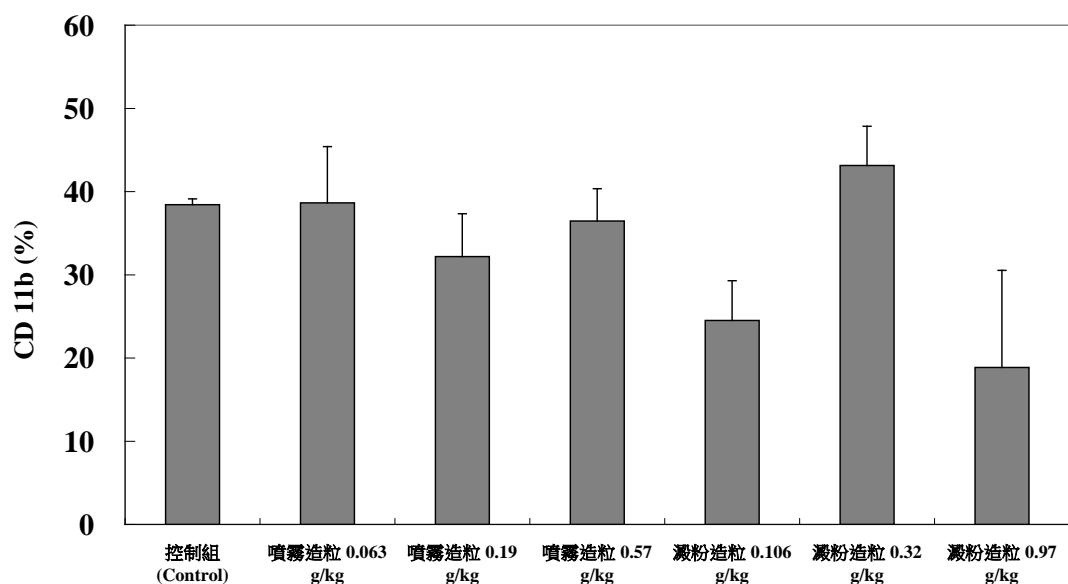


圖 47、四逆散濃縮粉末與顆粒製劑對 BALB/c 小鼠之周邊血(CD 11b+)族群之影響

表 51、BALB/c 小鼠經給予四逆散濃縮粉末與顆粒製劑之 Mac-3 之影響(%)

Treatment	Dose (g/kg)	Mac-3 (%)
0.5 % CMC		2.96±1.41
	0.063	3.08±0.64
	0.19	4.75±0.99
+噴霧造粒	0.57	2.52±1.27
	0.106	4.25±0.52
+澱粉造粒	0.32	1.84±0.89
	0.97	2.41±0.99

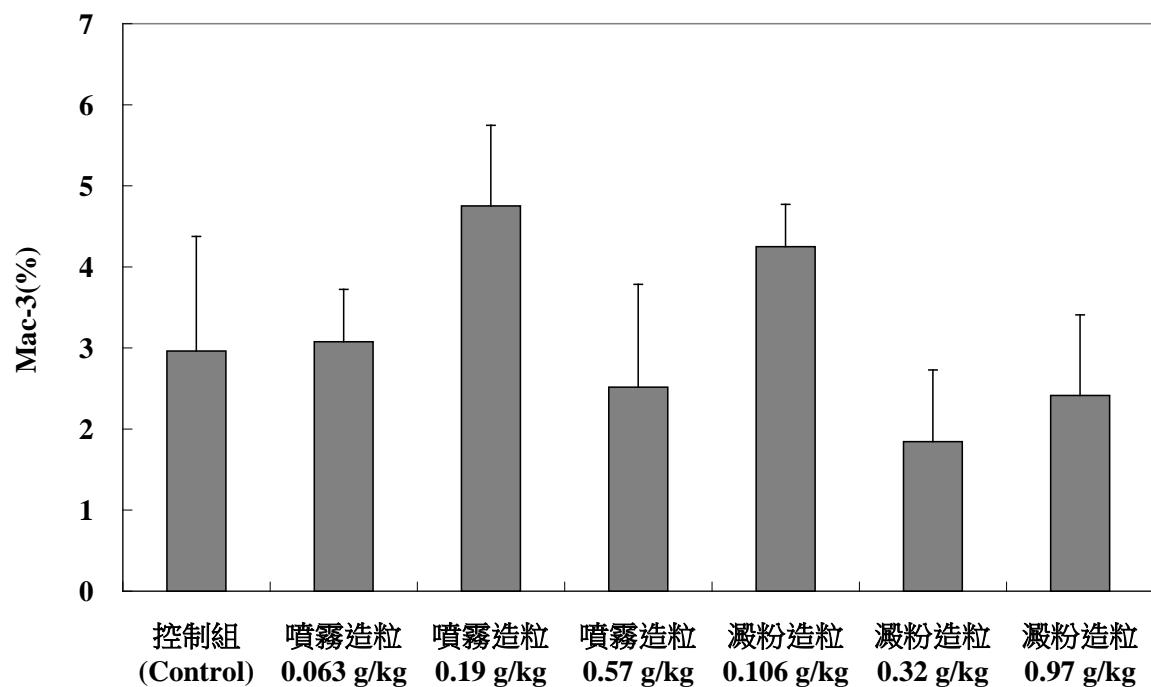


圖 48、四逆散濃縮粉末與顆粒製劑對 BALB/c 小鼠之周邊血之 Mac-3 之影響

表 52、BALB/c 小鼠經給予四逆散濃縮粉末與顆粒製劑之周邊血巨噬細胞吞噬活性(%)

Treatment	Dose (g/kg)	吞噬活性(%)
0.5 % CMC		11.13±1.78
	0.063	12.41±1.73
	0.19	15.94±5.08
+噴霧造粒	0.57	17.20±2.64
	0.106	0.43±0.05
+澱粉造粒	0.32	7.46±2.93
	0.97	12.28±1.99

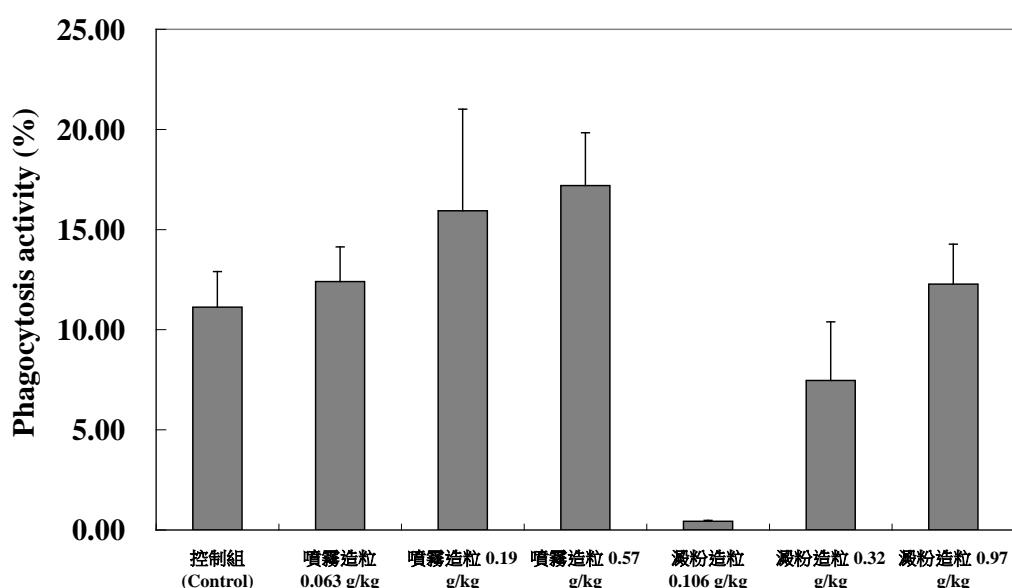


圖 49、四逆散濃縮粉末與顆粒製劑對 BALB/c 小鼠之周邊血巨噬細胞吞噬活性(%)

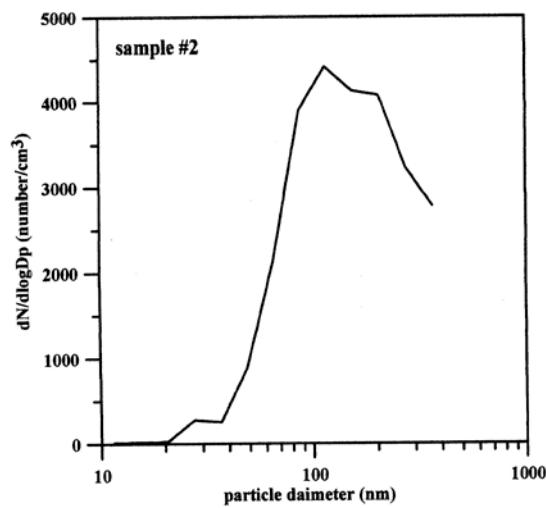


圖 50、小柴胡湯奈米粉粒徑分佈圖

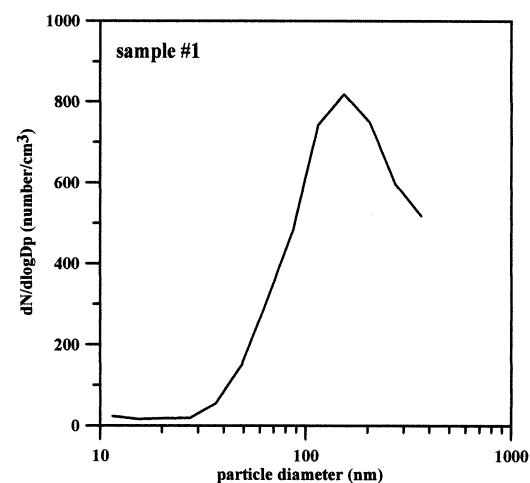


圖 51、四逆散奈米粉粒徑分佈圖

# 整合型計畫---中藥方劑奈米化技術開發及安全性研究(2-2)

張淑貞<sup>1</sup>、林文川<sup>1</sup>、鍾景光<sup>1</sup>、王國禎<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 中國醫藥大學、<sup>2</sup> 中興大學

## 摘要

### 研究方法：

本整合型研究進行「中藥方劑奈米化技術開發及安全性研究」，分項計畫包括：奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究，奈米化中藥方劑之動物安全性，奈米化中藥方劑之細胞毒性試驗及奈米化中藥方劑之製程開發與粒徑分析研究。

### 結果與討論：

本研究完成三家 GMP 中藥廠的小柴胡湯濃縮製劑與噴霧乾燥製劑為微奈米製程柴胡湯微（奈）米化技術開發與安全性研究。小柴胡湯檢品平均粒徑為 8.7-113.2 nm。利用 HPLC 分析指標成分，結果顯示為小柴胡湯之指標成分奈米粉含量較高；動力學亦顯示奈米粉血中濃度含量較高且存留時間較長。小柴胡湯檢品對於動物沒有急、慢性毒性，也無細胞毒性。

本計畫的結果可作為未來中草藥微奈米化製程開發之參考。

關鍵詞：微奈米化中藥方劑，HPLC 分析，安全性評估，細胞毒性

# Study on Development and Safety Evaluation of Nanosizing Chinese Medicine Prescription (2-2)

Shu-Jen Chang<sup>1</sup>, Wen-Chuan Lin<sup>1</sup>, Jing-Gung Chung<sup>1</sup>, Gou-Jen Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>China Medical University, <sup>2</sup>National Chung Hsing University

## ABSTRACT

### Aim:

Nanotechnology stands for an important position in the 21th century. It can be applied in medicine, pharmacy and Chinese herb medicine. However, the influence of nanoparticles in physical property, efficiency, safety, and quality control must be considered. In this integrated project, nanosizing process and safety evaluation was investigated. We compare the difference between spray dried powder, commercial products and nano-scaled Chinese herb medicine prescription.

### Method:

In this study, the particle size, HPLC analysis, safety evaluation and cytotoxicity of nano-scaled and traditional herb Xiao-Chai-Hu-Tang were investigated. The spray dried powder and commercial products are grinded with nano grinding machine to produce nano-scaled herbal powders. The distributions of the diameters of the nano-size particles are examined by the nano characterization equipments such as TEM and SEM. Toxicity of animal and cell model also under investigated.

### Results & Discussion:

Nano-scaled technology development and safety evaluation of Xiao-Chai-Hu-Tang finished in 2009. In the first project, to establish HPLC analysis method and pharmacokinetic study for nano-scaled Chinese prescription, and to integrate the results of four projects were considered.

Form the experimental results indicated that the average particle size of Xiao-Chai-Hu-Tang are 8.7-113.2 nm. Analysis of marker components showed that the content of nano-scaled materials are higher than spray dried powder and commercial products. Safety evaluation results indicate no acute and chronic toxic to animal test as well as cell test.

This project integrates the results for establishing methods for preparing nano- scaled Chinese medicine prescription, quality control, safety evaluation. All results will be provided to CCMP for future reference.

Keywords: Nano-scaled Chinese medicine prescription, HPLC analysis, Safety evaluation, Cytotoxicity

## 壹、前言

中草藥是中華民族的智慧結晶，在中醫藥長期對抗疾病的過程中，已累積了相當豐富的經驗與知識。在近代尖端科學儀器之協助下，中草藥之成分與藥理活性機轉日趨清楚，行政院衛生署中醫藥委員會為為建立高品質、可信且符合國際規範之中藥臨床試驗環境，自九十年起迄今輔導國內教學醫院成立 15 家中藥臨床試驗中心<sup>1-5</sup>。為提升國人之用藥安全<sup>6,7</sup>，最近並在中醫藥委員會之「建構中藥用藥安全環境六年計畫」推動與宣導下，自 94 年 3 月 1 日起，國內全面實施中藥 GMP（優良藥品製造作業規範）<sup>8</sup> 及公佈臺灣傳統藥典<sup>9</sup>，使中醫藥邁向品質保證的一大里程碑。

由於產官學界對近代科學研究的重視，使得中草藥在治病與保健發揮極大的效用，尤其對於慢性疾病，在長期服用西藥有副作用之疑慮下，由中醫師實施辨證論治服用中藥的確有明顯改善，已完成之研究報告顯示中草藥具有抗過敏性鼻炎<sup>10</sup>、抗發炎<sup>11,12</sup>、抗病毒<sup>13</sup>、免疫力增強<sup>12,13</sup>、抗老化<sup>13</sup>、降血糖<sup>14</sup>、保肝<sup>15,16</sup>、抗癌<sup>16,17</sup>、抗愛滋病毒<sup>17</sup>與抗 SARS<sup>18-22</sup>效果。

肝病為特有的「國病」，目前在西藥中並無特效藥，且有副作用。雖然如此，中國古代醫書中卻記載著許多對肝臟有調理效能的中草藥。近年來有關中草藥保肝功效或抗肝纖維化或治療肝硬化之文獻報導日益增加，因而這幾年來本整合型研究均選擇具保肝作用之常用中藥或方劑為研究的標的，95 年度的三黃瀉心湯，96 年度的柴胡，及 97 年度的小柴胡湯、四逆散，98 年為後續擴充之延續計畫，進一步以三家 GMP 中藥廠的小柴胡湯噴霧乾燥製劑與濃縮製劑為微奈米製程的研究對象，進行粒徑測量、指標成分定量、動力學及安全性評估研究，比較不同劑型之差異，以持續開發微奈米化保肝中藥資源為目標。選擇保肝中藥做為研究主體的目的係因臨床上已發現這些中藥具有肝臟保護或治療肝病<sup>23-31</sup>作用，此與中國醫藥大學中醫系主任高尚德教授<sup>32</sup>以中醫觀點建議之保肝中藥或治療肝病常用的中醫方劑相符。

本研究運用奈米科技，進行中草藥微奈米化的製程技術開發、指標成分之分析、動物安全性與功能性及細胞毒性評估。探討並比較其與傳統中藥方劑的差異，作為開發保肝中藥的新劑型，並據以充分應用中藥資源為目標。並且希望延續前面之研究，試圖由一系列保肝中藥或方劑之奈米化製程開發的研究累積成果，找出保肝藥物奈米化之變化趨勢，以便未來訂定奈米中藥之參考規範。

新興奈米技術已成為先進國家決戰 21 世紀的重要技術，跨國企業與頂尖研究單位莫不投入大筆研發經費，企圖在奈米領域中佔領一席之地。奈米技術由於其獨特的小尺寸效應及表面或界面效應，在生物合成及生物製

程中可以表現出比傳統成分更加優異、嶄新的功效。若將奈米技術運用到中草藥的加工，預期可令藥效大幅度提高，並具有高吸收率、劑量低、降低副作用、毒性等特點。因而本研究的目的在於結合中醫藥與尖端的奈米技術，期望能突破傳統醫藥之瓶頸，發揮最佳療效、降低劑量及減少副作用。

有關微（奈）米中藥的粒徑大小，將直接影響物性、藥效、用藥安全及品質評估。爰此，衛生署中醫藥委員會為建立中草藥微奈米化之各項背景依據，以作為制定政策之參考，特於 96 年度「建構中藥用藥安全環境計畫」項下，徵求中藥品質管制類，研究重點 1-3：中藥與微（奈）米化技術之安全性研究，研究目的：應用最新科技如奈米技術對中藥藥理毒理之影響探討中藥及單方濃縮製劑奈（微）米化後對其物理性、有效性及毒性等影響之研究。

本研究依據上述招標重點，進行「中藥方劑奈米化技術開發與安全性研究」之整合型計畫，分別由中藥化學分析、動物試驗、細胞培養、機械製程等不同專業領域之研究人員，組合成跨領域的研究團隊，同心協力共同執行本計畫，期望藉由各研究團隊之專業知識，分別由四項子計畫共同完成達成中藥製程開發技術之目標，建立中草藥奈米製程產品之評估與技術平臺。

四項子計畫預計完成之工作如下：

1. 子計畫一完成微奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究
2. 子計畫二完成微奈米化中藥方劑之動物安全性研究
3. 子計畫三完成微奈米化中藥方劑之細胞毒性研究
4. 子計畫四完成微奈米化中藥方劑之製程開發與粒徑分析研究

本研究於 97 年完成小柴胡湯中藥材直接微奈米化之製程開發與安全性評估研究<sup>33</sup>，98 年希望再進一步探討 GMP 廠噴霧乾燥劑型與濃縮方劑之微奈米化製程開發，希望多方面累積更多的研究成果，才能對中藥或方劑微奈米化製程的開發與安全性評估建立較完整之參考資訊。

本年度進行步驟為將三家 GMP 廠的小柴胡湯之噴霧乾燥劑型與濃縮製劑，以乾式研磨方式微奈米化，比較微奈米化前、後各項物化性及指標成分、動物安全性、細胞毒性研究，以評估中藥濃縮製劑微奈米化之可行性與實用性，並進一步探討微奈米化中藥之藥物動力學，作為未來臨床用藥之參考。

總計畫與各子計畫之規劃如下：

總計畫：中藥濃縮方劑微奈米化技術開發及安全性研究，由中國醫藥大學

藥學系張淑貞副教授執行，負責中藥材之文獻蒐集、採購與鑑定、研究規畫、進度追蹤、結果整合及子計畫間之聯繫、報告彙整等。

子計畫一：微微奈米化中藥、噴霧乾燥劑型與濃縮製劑之指標成分分析及藥物動力學研究，並與第二、三、四子計畫建立三組間樣品之分析結果整合，此子計畫由中國醫藥大學藥學系張淑貞副教授執行。

子計畫二：微微奈米化中藥、噴霧乾燥劑型與濃縮製劑之動物安全性研究，包括急性毒性試驗( $LD_{50}$ )，肝、腎毒性試驗等項目。此子計畫由中國醫藥大學醫學系林文川教授執行。

子計畫三：微奈米化中藥、噴霧乾燥劑型與濃縮製劑之細胞毒性試驗研究，包括細胞毒性測試，以比較濃縮方劑、與微奈米製程中藥濃縮方劑之細胞毒性研究。此子計畫由中國醫藥大學生物科技學系主任鍾景光教授執行。

子計畫四：噴霧乾燥劑型與濃縮製劑之微奈米化製程開發與粒徑分析研究，此子計畫由中興大學機械工程學系王國禎教授執行。

本研究進行小柴胡湯噴霧乾燥劑型與濃縮方劑微奈米化技術開發、指標成分分析，動力學研究，動物安全性、細胞毒性試驗等，整合四項子計畫之結果，建立中藥濃縮方劑微奈米化技術開發與安全性評估之模式與平臺，並提供未來臨床應用之資訊。

## 貳、實施方法

本研究使用的研究材料包括顆粒化製程與微奈米化製程檢品，由三家 GMP 中藥廠提供小柴胡湯噴霧乾燥粉及小柴胡湯濃縮顆粒(加賦形劑)各 15 公斤，六種檢品經奈米化最適製程後分裝成每瓶 100 克，充填氮氣密封，於零下 80°C 冷凍櫃冷藏，共計十二種檢品供四個子計畫進行實驗。

### 一、子計畫一：奈米化中藥方劑之指標成分分析及藥物動力學研究

主持人：中國醫藥大學藥學系 張淑貞副教授

#### HPLC 儀器設備：

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 1. 層析管(Column)        | (1) LiChrospher®100 RP-18 (分析用)<br>(250×4.60mm, 5 μm, Merck 公司)   |
|                       | (2) Synergi 4μ fusion-RP 80 A (動力學用)<br>(250×4.60mm, Phenomenex®) |
| 2. 保護管柱(Pre-column)   | (1) LiChrospher®100 RP-18<br>(2) Security Guard Guard Cartridge   |
| 3. 幫浦(Pump)           | Perkin Elmer series 200   |
| 4. 偵測器(Detector)      | Perkin Elmer 785A   |
| 5. 積分軟體               | Quick Chrom (訊華公司)  |
| 6. 自動取樣儀(Autosampler) | Perkin Elmer USA  |
| 7. 印表機(Printer)       | HP Laser Jet 1022n  |

#### (一) 中藥方劑之指標成分分析

##### 1. 樣品的處理：

###### (1) 小柴胡湯噴霧乾燥粉與濃縮顆粒粉 (添加澱粉) 製程：

由三家 GMP 中藥廠大約自 170 公斤-200 公斤的中藥材，加水煎煮萃取，分別製成小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)及濃縮顆粒粉 (C，加賦形劑) 各 15 公斤，共計三家 GMP 廠的六種檢品。

(2) 奈米化製程：將小柴胡湯噴霧乾燥粉及濃縮顆粒經過奈米化最適製程，於低溫下研磨至奈米粒徑 300 nm 以下，由前述六種檢品 (編號 1A、1C, 2A、2C, 3A、3C)，得到六種奈米粉檢品 (編號 1B、1D, 2B、2D, 3B、3D)。

##### 2. HPLC 分析步驟

###### (1) 標準品溶液配製

###### A. Baicalin 標準溶液

精稱 baicalin 標準品 1.0 mg 置入 5 mL 容量瓶以甲醇定容至 10 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液(200

μg/mL)。

#### B. Baicalein 標準溶液

精取 baicalein 標準品 1mg 置入 5 mL 容量瓶以甲醇定容至 5 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液(200 μg/mL)。

#### C. Saikosaponin A 標準溶液

精稱 saikosaponin A 標準品 1.0 mg 置入 5 mL 容量瓶以甲醇定容至 5 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液(200 μg/mL)。

#### D. Saikosaponin D 標準溶液

精稱 saikosaponin D 標準品 1.0 mg 置入 5 mL 容量瓶以甲醇定容至 5 mL，超音波震盪後，作為標準品儲備母液(200 μg/mL)。

### (2) 檢品溶液配製

精確稱取小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)、濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)等 12 種檢品各 3 克，置入 50 mL 三角瓶中，加入 20 mL 甲醇溶液，以超音波震盪萃取 15 分鐘，重覆 2 次，吸取上清液過濾至容量瓶，合併 2 次濾液，以甲醇定容至 50 mL，以 0.22 μm 過濾膜過濾後作為定量之檢液，供 HPLC 分析。

### (3) 檢量線製作

以微量吸管(micropipet)精確量取適量的 baicalin、baicalein、saikosaponin A、saikosaponin D 等標準品儲備母液，以甲醇稀釋之，濃度分別為 200、100、50、25、12.5、6.25 μg/mL，baicalin、baicalein 各取 10 μL，而 saikosaponin A 和 saikosaponin D 分別取 40 μL 溶液，以 HPLC 分析測定。由所得標準品之波峰面積和標準品濃度作線性迴歸以製作檢量線。

### (4) HPLC 定量分析條件如下

小柴胡湯方劑 12 種檢品之 HPLC 定量分析條件敘述如下：

#### A. Baicalin

檢測波長：276 nm

流速：1 mL/min

移動相：ACN : 0.11% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> sol'n = 28 : 72

分析時間：40 min

注入量：10 μL

### B. Baicalein

檢測波長：276 nm

流速：1 mL/min

移動相：ACN : 0.11% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> sol'n = 28 : 72

分析時間：40 min

注入量：10 μL

### C. Saikosaponin A

檢測波長：210 nm

流速：1 mL/min.

移動相：MeOH : Milli Q = 73 : 27

分析時間：40 min.

注入量：40 μL

### D. Saikosaponin D

檢測波長：210 nm

流速：1 mL/min.

移動相：MeOH : Milli Q = 73 : 27

分析時間：40 min.

注入量：40 μL

## 3. HPLC 結果整理比較

小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)、濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)等 12 種檢品之指標成分含量分析，所得數據經與檢量線計算後，列表比較。

## (二) 中藥方劑之藥物動力學研究

### 1. 動物

雄性 Winstar 大白鼠 96 隻，每組 8 隻，體重介於 330~440 g，實驗前禁食 24 小時。

### 2. 紿藥及採血

依大白鼠體重，將大白鼠分成三批，每批四組，分別給予小柴胡湯噴霧乾燥粉、噴霧乾燥奈米粉、濃縮粉、濃縮奈米粉。大鼠每公斤體重給予相當 4.5 克方劑粉末。經胃管灌食給藥，採血時間點為給藥前 (blank、0 分鐘) 及給藥後 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 分鐘，眼窩採血，每次採血量為 0.4 mL，將檢品離心(9860 g)15 分鐘，取上層血清，並保存於 -80°C，待 HPLC 分析。

### 3. 血漿檢品前處理

精取血漿檢品 100 μL 置入試管中，加入 200 μL 之乙腈溶

液，以震盪器震盪 20 秒，使蛋白質沉澱，再以 8000 rpm 離心 5 分鐘，吸取上清液至另一試管中，以氮氣噴吹至乙腈完全逸離，以甲醇 100  $\mu\text{L}$  溶解之，以 HPLC 分析。

#### 4. 檢量線之製作

精取 100  $\mu\text{L}$  空白血漿加入 100  $\mu\text{L}$  不同濃度之 baicalin 標準溶液，配製成濃度為 200、100.0、50.0、25.0、12.5、6.25、3.125、1.5625  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之標準血漿溶液，再加入 100  $\mu\text{L}$  之乙腈溶液，震盪 20 秒，使蛋白沉澱，以 8000 rpm 離心 5 分鐘，以氮氣吹至乙腈完全逸離後，加入甲醇 100  $\mu\text{L}$  溶解之，以 HPLC 分析之，由所得之 baicalin 之波峰面積與濃度作線性迴歸以製作檢量線。

#### 5. HPLC 分析條件

Baicalin、Baicalein

檢測波長：276 nm

流速：1 mL/min

移動相：ACN : 0.11%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sol'n = 28 : 72

分析時間：40 min

注入量：50  $\mu\text{L}$

#### 6. HPLC 結果整理比較

小柴胡湯 12 種檢品之動力學指標成分含量分析。

### 二、子計畫二：奈米化中藥方劑之動物安全性研究

主持人：中國醫藥大學醫學系 林文川教授

本研究之目的為比較小柴胡湯 12 種檢品之試驗材料對小鼠的毒作用及抗肝纖維化作用，說明如下：

#### (一) 實驗材料

##### 1. 試驗物質

小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)與小柴胡湯含澱粉濃縮粉末(C)，分別由三家 GMP 中藥廠提供，並經台茂奈米化公司研磨製成小柴胡湯噴霧乾燥奈米粉(B)及小柴胡湯含澱粉濃縮奈米粉(D)。本試驗分三次進行，一次以一家廠商四種劑型探討小鼠餵食 28 天的毒性（以肝、腎毒性為主）。共計三家檢品 1A~1D，2A~2D、3A~3D。

##### 2. 動物

ICR 雄性小鼠五週齡，購自樂斯科生技公司。飼養室溫度控制在  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ，明、暗各十二小時，使用福壽牌老鼠塊狀飼料，給水經 RO 逆滲透處理。

## (二) 實驗方法

### 1. 急性毒性試驗

使用體重 26-28 公克小鼠，試驗前禁食 6 小時，經口投與試驗物質，30 分鐘內投與三次，投與體積為 0.2 ml/10 g，總劑量為 13.5 g/kg。觀察中毒症狀，及 7 天內死亡情形。以 Litchfield 及 Wilcoxon (1949)二氏的方法計算出一半致死劑量(LD50)及 95% 可信賴限(confidence limits)。

### 2. 連續餵食 28 天肝、腎毒性試驗

每批使用 ICR 小鼠 130 隻，分成 13 組。4 種劑型，每種劑型使用三個劑量 0.5、1.5、4.5 g/kg。試驗物質經口投與，連續投與 28 天。投與終了，在乙醚麻醉下，由腹腔靜脈採血，供血漿生化學檢查。取出肝臟、腎臟、脾臟、睪丸稱重後，心臟、肺臟、肝臟、腎臟、脾臟、睪丸浸於 10% 中性福馬林溶液。高劑量組及對照組的臟器固定後進行石臘包埋及切片製作，以蘇木青與伊紅染色法(HE, Hematoxylin and Eosin stain)染色，供病理檢查。發現有病變變化的該組織，中劑量組及低劑量組的組織全部進行病理切片檢查。病理檢驗委託國立中興大學獸醫學院動物疾病診斷中心進行。

血漿生化學檢查使用生化自動分析儀(Roche Cobas plus)及市售試劑(Roche)。以測定項目為麴氨酸丙氨基轉氨酶(GPT)、麴氨酸草乙酸轉氨酶(GOT)、白蛋白(albumin)、總蛋白(total protein)、血中尿素氮(BUN)、肌酸甘(cteatinine)。

### 3. 統計方法

本實驗所得之數據，以單尾變異數分析(one-way analysis of variance)，並進行 Dunnet 測試，以 P 值小於 0.05 認為有顯著差異。

## 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性研究

主持人：中國醫藥大學生物科學系主任鍾景光教授

本研究之目的為比較奈米化和顆粒化的中藥試驗材料對細胞的毒性作用。

### (一) 實驗方法

#### 1. 配製藥物

使用 DMSO 將不同廠商之不同形式中藥試驗材料溶解。分別配製 1 mg/ml、2.5 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml 等不同濃度之中藥試驗材料濃度。

## 2. 動物實驗

選用 30 隻正常 BALB/c 小鼠，將小鼠以  $\text{CO}_2$  犧牲且斷頸後，進行解剖以取得新鮮小鼠脾臟，接著將新鮮脾臟均質化，以萃取出脾臟細胞，進行之後之藥物毒性測試。利用 Hank's Buffered Salt Solution (HBSS) 之非等張溶液，將均質化之脾臟組織中的紅血球溶解，以利取得脾臟細胞。離心使去掉紅血球組織或脾臟細胞沉澱。利用 100 目濾網過濾出脾臟細胞，利用 PBS 去沖洗並離心三次。計數脾臟細胞數目並以每 well 中有  $2 \times 10^5$  顆脾臟細胞於 96 孔盤中培養並進行加藥處理。以不同組別與不同濃度中藥試驗材料藥物進行加藥，藥物之最終濃度分別為  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $150 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。培養 24 小時後，以 CellTiter 96<sup>®</sup> kit (Promega Corp., Fitchburg, WI, USA) 處理之，等待反應 4 小時後，加入 10% SDS 將細胞反應之結晶溶解使顏色釋出於溶液中。等待細胞完全溶解後，利用 ELISA reader 以 O.D. 570 nm 波長下的吸光值，測得細胞存活率，推得其細胞毒性檢測。

## 四、子計畫四：常用中藥微（奈）米化之製程開發與粒徑分析

主持人：中興大學王國禎教授

測量顆粒大小和它們的空間分布的儀器相當多，不同種類粒子適用的檢測儀器相當多，檢測方法也有所不同。每一種儀器都有各自的理論依據、優缺點和適用的量測範圍。從早年用的篩網分類，隨後的顯微鏡觀察法，到最近的雷射光阻斷法，在這些檢測方法中，應用的原理包括沉降、遮光、電感帶、靜（動）態光散射、離心沉降、聲波衰退、水力層析等。這些儀器主要是分析粉粒體的表面形態，如大小、形狀等。

本研究採用的儀器設備、實驗方法及粒徑分析如下：

### 1. 儀器設備

儀器中文名稱：高解析度穿透式電子顯微鏡。

儀器英文名稱：High Resolution Transmission Electron Microscope。

廠牌及型號：日本 JEOL JEM-2010。

加速電壓：80，100，120，160，200KV。

放大倍率：50 倍-150 萬倍。

解析度：0.25nm (Point Resolution)，0.14nm (Lattice Resolution)。

燈絲：單晶六硼化鑭( $\text{LaB}_6$ )。

功能：明視野，暗視野，選區繞射，NBD，收斂束電子繞射(CBD)等模式。

試片傾斜角度： $\pm 35$  度。

主要附件：掃描影像觀察原件(Scanning Image Observation Device)，能量分散光譜儀(EDS)。

## 2. 實驗方法

個別取出藥品 0.1 克，加上 99.9 克的水，得到千分之一的稀釋溶液。個別取出藥品 0.1 克，加上 299.9 克的水，得到三千分之一的稀釋溶液。分別將千分之一與三千分之一的稀釋溶液以磁石攪拌半小時以上，確保溶液內的顆粒完全溶解，若無完全溶解則繼續攪拌直到完全溶解為止。將完全溶解的兩種稀釋溶液滴在銅網上，放在鋁箔上，待全部的樣品皆滴完之後，將放了全部樣品的鋁箔放入烘箱內，以  $100^{\circ}\text{C}$  烘烤一小時，將水分烤乾。完成後之銅網即可進行拍攝 TEM 影像。

## 3. 粒徑分析

本研究的粒徑分析是利用 TEM 的拍攝結果，可以量得照片上的顆粒粒徑，並在取得多顆顆粒之粒徑之後，將其取平均值，以此得到平均粒徑。

## 參、結果

### 一、子計畫一：常用中藥微（奈）米化之指標成分分析與動力學研究

#### (一)高效液相層析法定量指標成分之結果

##### 1. 小柴胡湯方劑檢品之 HPLC 定量分析

小柴胡湯方劑之 HPLC 定量分析乃採用四種指標成分 baicalin、baicalein、saikosaponin A、saikosaponin D 之定量，在前述分析條件下，其 HPLC 滯留時間分別為 baicalin 為 7.3 分鐘，baicalein 為 19.5 分鐘，saikosaponin A 為 13.3 分鐘、saikosaponin D 為 26.3 分鐘，見圖 1-圖 4。四種指標成分標準品之波峰面積與各指標成分濃度經線性迴歸所得之檢量線(圖 5-圖 8)顯示於 6.25-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度間具有良好線性關係，其  $r^2$  值 baicalin 為 0.9998，baicalein 為 0.9992，saikosaponin A 為 0.9986，saikosaponin D 為 0.9980。

小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)、濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)等三家 GMP 廠 12 種檢品之指標成分含量，結果如表一，圖 9-圖 11。由 HPLC 結果顯示 baicalin 含量，奈米化製程之噴霧乾燥奈米粉(B)比噴霧乾燥劑(A)含量高，濃縮奈米粉(D)普遍比濃縮粉(C)含量高，但仍有少數例外，如柴胡皂苷 saikosaponin A 則 1A 高於 1B，saikosaponin D 則 1C 高於 1D，而 baicalein 則 2C 稍微高於 2D。

#### (二)動力學研究—血漿檢品 HPLC 定量分析

奈米化的中藥在給藥後，由 5 分鐘至 300 分鐘定時採血，前處理之血漿經 HPLC 分析。血漿中標準品 baicalin 之滯留時間為 7.3 分鐘(圖 12)，檢量線顯示於 1.5625~200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度間具有良好線性關係，見圖 13，監測指標成分 baicalin 之變化，發現三家 GMP 廠之十二種小柴胡湯檢品動力學定量結果如表 2，噴物乾燥奈米粉(B)與噴物乾燥粉(A)比較，前者在血中存留時間較久且濃度也較高，但濃縮粉(C)與濃縮奈米粉(D)比較，多數濃縮奈米粉血中濃度較高，但 3C 則稍微高於 3D，見圖 14-圖 19。

### 二、子計畫二：常用中藥微（奈）米化之動物安全性研究

#### (一)安全性試驗

##### 1. 急性毒性試驗

ICR 小鼠 30 分鐘內投予小柴胡湯檢品三次，總劑量達 13.5  $\text{g}/\text{kg}$ ，動物沒有死亡，7 天內體重也沒有明顯變化。第一家 GMP 廠之小柴胡湯檢品 1A~1D 結果如表 3，第二家 GMP 廠之小柴

胡湯檢品 2A ~ 2D 如表 4，第三家 GMP 廠之小柴胡湯檢品 3A ~ 3D 如表 5。

## 2. 連續餵食 28 天肝、腎毒性試驗

### (1) 體重變化

小鼠每天一次投與三家 GMP 廠之小柴胡湯檢品(0.5、1.5、4.5 g/kg)，持續 28 天，對小鼠體重沒有影響，第一家 GMP 廠之小柴胡湯檢品 1A ~ 1D 結果如表 6，第二家 GMP 廠之小柴胡湯檢品 2A ~ 2D 如表 7，第三家 GMP 廠之小柴胡湯檢品 3A ~ 3D 如表 8。

### (2) 血漿生化值

小鼠每天一次投與三家 GMP 廠之小柴胡湯(0.5、1.5、4.5 g/kg)，持續 28 天，對血漿 GPT、GOT、albumine、globulin、total protein、BUN、creatinine 級 ALP 值等血漿生化值結果如表 9-表 11 所示。其中檢品 1A ~ 1D 對血漿、ALP 活性及 albumin、globulin、total protein 的濃度沒有影響（表 9）。檢品 1C (4.5 g/kg) 及 1D (1.5 、4.5 g/kg) 的 GPT 值較控制組低，1D (4.5 g/kg) 的 GOT 值較控制組低。檢品 1B、1D (1.5 、4.5 g/kg) 及檢品 1C (0.5-4.5 g/kg) 的 BUN 濃度較控制組低（表 9）。檢品 2A ~ 2D 對血漿 GPT、GOT、albumine、globulin、total protein、BUN、creatinine 級 ALP 值沒有影響（表 10）。檢品 3C 的中、高劑量組及 3D 三個劑量組的 BUN 較控制組低，餘皆無影響（表 11）。

### (3) 臟器重量變化

檢品 1A ~ 1D 小柴胡湯對小鼠脾臟、腎臟及睪丸的絕對及相對重量明沒有影響（表 12）。檢品 1D (1.5、4.5 g/kg) 的肝臟相對重量較控制組輕，但絕對重量沒有差異（表 12）。檢品 2B 之 4.5g/kg 組使肝臟相對重量增加，檢品 2D 之 1.5g/kg 組使肝臟絕對和相對重量增加。檢品 2C 之 4.5g/kg 組使脾臟絕對重量增加，其餘沒有影響（表 13）。檢品 3A ~ 3D 小柴胡湯對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸的絕對及相對重量明沒有影響（表 14）。

### (4) 病理檢驗

組織病理判讀結果敘述如下：

對照組、高劑量組 1A-1D、之肝臟、腎臟及脾臟等均無因試驗物質引起毒性組織病理病變（表 15 及圖 20-圖 25）。發現各組小鼠非特異性組織病理變化之臟器。 $H_2O$  組腎臟出

現局部輕微腎囊腔、肺臟局部極微單核炎症細胞浸潤各 1 隻。1B 高劑量組有 1 隻肝臟局部輕微變性壞死，1D 高劑量組有 1 隻心臟局部輕微單核炎症細胞浸潤（圖 25）。肝臟有肝糖堆積現象，為一生理性變化，推測小鼠犧牲前，未有足夠時間禁食有關，常見於一般小鼠，為一非特異性病變。

對照組、高劑量組 2A-2D 高劑量組對心臟、肺臟、肝臟、脾臟、腎臟、睪丸臟等均無因試驗物質引起毒性組織病理病變（表 16 及圖 26-圖 30）。

對照組、高劑量組 3A-3D、之心臟、腎臟及睪丸等均無因試驗物質引起毒性組織病理病變（表 17 及圖 31-圖 35）。肝臟有肝糖堆積現象，為一生理性變化，推測小鼠犧牲前，未有足夠時間禁食有關，常見於一般小鼠，為一非特異性病變。3D 高劑量組有 1 隻肺臟局部輕微發炎（圖 35）。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性研究

三家 GMP 廠提供小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)與小柴胡湯含澱粉濃縮粉末(C)，並經台茂奈米化公司研磨製成小柴胡湯噴霧乾燥微奈米粉(B)及小柴胡湯含澱粉濃縮微奈米粉(D)，利用 Cell Titer 96 kit 檢測中藥成分對小鼠脾臟細胞之毒性，將脾臟細胞 ( $2 \times 10^5$  顆/96 孔盤) 中進行不同濃度 (0, 10, 25, 50, 100 與  $150 \mu\text{g/ml}$ ) 之代號 1A-1D 小柴胡湯中藥成分培養 24 小時後，經 Student's *t*-test 統計分析後，實驗數據呈現平均值(mean)  $\pm$  標準差(S.D.)且三重複試驗，\* $p < 0.05$  為有意義之數據。試驗結果顯示，僅 1B  $10 \mu\text{g/ml}$  噴霧乾燥奈米粉有使細胞數下降約 10% 以外( $80.74 \pm 7.30\%$ )，其餘各式小柴胡湯均對小鼠脾臟細胞無毒性。所有 2A-2D 之各式小柴胡湯均對小鼠脾臟細胞無毒性。僅 3D  $10 \mu\text{g/ml}$  濃縮奈米粉有使細胞數下降約 10% 以外( $86.73 \pm 3.56\%$ )，其餘各式小柴胡湯均對小鼠脾臟細胞無毒性。

見如表 18 及圖 36-38。

### 四、子計畫四：常用中藥微(奈)米化之製程開發與粒徑分析

三家 GMP 廠提供小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)與小柴胡湯含澱粉濃縮粉末(C)，及研磨製成小柴胡湯噴霧乾燥微奈米粉(B)及小柴胡湯含澱粉濃縮微奈米粉(D)，粒徑由中興大學測定，TEM 的量測結果顯示平均粒徑介於 8.7 nm - 113.2 nm 間，團聚後粒徑介於 66.3 nm - 1000 nm 間以平均粒徑及粒子聚集在一起的大小表示如表 19。

## 肆、討論

### 一、子計畫一：中藥方劑奈米化之指標成分分析與動力學研究

本實驗之目的在比較三家 GMP 廠小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、濃縮粉(C)經微奈米化之噴霧乾燥奈米粉(B)及濃縮奈米粉(D)等 12 種檢品的指標成分含量，比較粒徑大小對指標成分釋出率之影響，由表 1 的實驗數據顯示奈米化後指標成分較容易萃取出來，指標成分之含量較高些，含量高的 baicalin, baicalein 多數符合此現象，而含量低的 saikosaponin A、D 則顯示未全部符合，推測原因可能是濃縮粉經藥材煎煮及噴霧粉經噴霧乾燥過程之加熱，可能會導致成分破壞，因此無法像原藥材直接奈米化之萃取率高。另由動力學之數據顯示，奈米粉之經時血中濃度較高且在體內滯留時間長，用藥劑量與頻率宜依比例降低。

本研究由三家 GMP 廠提供之產品小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、濃縮粉(C)進一步奈米化，由於廠商堅持商業機密無法提供詳細製程，僅能就奈米化前後自行比較，雖然奈米化製程仍然可以稍微增加指標成分之萃出量，但成效不如原藥材直接奈米化。以 baicalin 為例，根據 97 年之實驗，以 1 克奈米化藥材量，萃取定容至 50.0 ml，取 10  $\mu$ l 分析，本次研究需以 3 克檢品，萃取定容至 50.0 ml，取 10  $\mu$ l 分析，而 saikosaponin A、D 則需 40  $\mu$ l 才能檢測，HPLC 峰仍不易觀測。推測煎煮藥材及噴霧乾燥過程之加熱，可能會導致成分破壞，在動力學實驗中，由於原來檢品中之含量不如原藥材高，在血漿中之偵測不易，以 baicalin 為例，需取 50  $\mu$ l 分析，才能由 HPLC 觀測到訊號，而 saikosaponin A、D 由於含量低無法進行動力學研究。須要借重更精細之設備如 LC-MS/MS 檢測。

### 二、子計畫二：中藥方劑奈米化米化之動物安全性研究

本實驗之目的在評估三家廠商生產的小柴胡湯噴霧乾燥粉末及含澱粉濃縮粉末奈米化後的急毒及 28 天持續餵食毒性影響。在 28 天持續餵食毒性影響試驗，血漿生化值以肝、腎毒性為主。病理檢查則包含心臟、肺臟、肝臟、腎臟、脾臟及睇丸。

#### (一) 急性毒性

藥物一半致死劑量(LD50)是指單一劑量投與試驗物質引起一半受試動物死亡的劑量。三家廠商各四種劑型合計十二種，劑量達 13.5 g/kg，皆沒有死亡情形，一週內的體重也無明顯變化。十二種種劑型小柴胡湯的小鼠 LD50 大於 13.5 g/kg。

#### (二) 28 天餵食毒性試驗

##### 1. 體重變化

28 天連續投與，十二種種劑型小柴胡湯對小鼠體重皆沒有

影響。

## 2. 臟器重量及病理檢查

十二種劑型的小柴胡湯對腎臟及睪丸的絕對重量及相對重量沒有影響，病理檢查也沒有變異產生。

對脾臟僅第二家產品含澱粉濃縮粉末(2C)高劑量增加脾臟覺對重量，但對相對重量沒有影響，其他十一種劑型皆對脾臟重量沒有影響。病理檢查也沒有變異產生。

第一家濃縮粉末微奈米化(1D)使肝臟絕對重量有減輕的傾向，但卻有意義的降低肝臟相對重量。濃縮粉末(1C)也有此作用的傾向。但噴霧乾燥粉末兩種劑型(1A 及 1B)無此作用。病理檢查也沒有異常發現。噴霧乾燥粉末與澱粉濃縮粉末差異之原因推測詳下述血漿生化學的推論。

第二家濃縮粉末微奈米化(2D)中劑量使肝臟絕對及相對重量增加，但不具用量依存性。噴霧乾燥粉末奈米化(2B)高劑量使肝臟相對重量增加。雖然如此，病理檢查並沒有異常發現。第三家小柴胡湯四種劑型對肝臟絕對及相對重量沒有影響，病理檢查並沒有異常發現。

小柴胡湯主要用於肝病，三家廠商的產品對肝臟重量的影響並不一致，但病理檢查都沒有實質病變產生。

## 3. 血漿生化學檢驗

當肝細胞受損傷時，肝細胞中的 GPT、GOT 酵素會釋放到血中，因此 GPT、GOT 是臨床上肝損傷檢驗的指標，以 GPT 較具專一性<sup>34</sup>。第一家濃縮粉末奈米粉(1D)、高劑量能使血漿中 GPT、GOT 值下降，濃縮粉末(1C)高劑量能使血漿中 GPT 值下降，這些顯示其有肝細胞保護作用。此肝臟保護作用噴霧乾燥劑型較不明顯。按理相同劑量下噴霧乾燥粉所含的小柴胡湯萃出物較多，但在本實驗卻是含賦型劑的劑型影響較大。推測可能的原因是噴霧乾燥過程中溫度的因素造成影響。其他兩家的產品對 GOT、GPT 值沒有影響。

三家的產品對血漿白蛋白、球蛋白、總蛋白濃度及鹼性磷酸酶活性都沒有影響。三家的產品對腎功能指標 creatinine 濃度皆沒有影響。對血中尿素氮(BUN)除順天產品，另兩家的濃縮粉末微奈米化(D)及濃縮粉末(C)產品有下降作用。BUN 是腎臟功能檢查的主要項目之一，腎炎會使血中 BUN 上升，血中 BUN 下降常見於妊娠婦女、低蛋白攝取物、及肝臟疾患<sup>35</sup>。由於使下降的劑型對血中白蛋白濃度沒有影響，推測不是來自食物攝

取的問題。這些劑型也沒有肝炎的情形，因此真正原因不明，有待進一步探討。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性研究

小柴胡湯十二種製劑由試驗結果中顯示，三家廠商所提供的小柴胡湯各式粉末中，除代號 1B  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  噴霧乾燥奈米粉與 3D  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  濃縮奈米粉有使細胞數下降約 10% 以外，其餘各種小材胡湯微奈米化、顆粒化等中藥均對脾臟細胞並無毒性之結果。其可能原因為藥物與細胞接受器結合剛好達到所需濃度並造成生長抑制或是毒殺作用。相關更為詳細之分子機轉，仍然需要更進一步基因與蛋白質層次之分析作為佐證。

本試驗選用溶解度最好的 DMSO 作為溶劑，並盡量以不影響吸光值之濃度做實驗。的於 DMSO 中，進行之後的細胞試驗。由於細胞試驗中，DMSO 仍然會對一般細胞造成毒性的結果，因此，溶劑(DMSO)之總體積以不超過 1% 為宜，故小材胡湯藥粉最終濃度無法高於  $150 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

### 四、子計畫四：中藥方劑奈米化之製程開發與粒徑分析

本製程的檢品的粒徑測量與分析是依照粒徑測量之標準操作程序以 TEM 的拍攝結果，可以量得照片上的顆粒粒徑，並在取得多顆顆粒之粒徑之後，將其取平均值，以此得到平均粒徑。檢品的平均粒徑分佈介於 8.7 nm-113.2 nm 間，小柴胡湯粉末相當容易團聚，即使使用了檸檬酸來分散依然會團聚，所以無法製作粒徑分布圖；不過可以發現，有奈米化過的粒子均有較小的趨勢，和我們預估的情形相符。然而不論有無奈米化過，都還是會有團聚的效果，可能是本身的粒子特性容易結合在一起。

## 伍、結論與建議

結論：

### 一、子計畫一：常用中藥微（奈）米化之指標成分分析研究

奈米化製程可增進三家 GMP 廠小柴胡湯有效成分之釋出，進一步以分析血中濃度及存留時間多數以奈米粉稍高於其他檢品，但如以原藥材直接奈米化則效果更為明顯，推測濃縮粉經煎煮及噴霧粉經噴霧乾燥過程之加熱，可能會導致成分破壞，建議中藥材要才直接奈米化可以作為未來訂定奈米中藥政策之參考。

在動力學實驗中因原來檢品中之含量不如原藥材高，在血漿中之偵測不易。

### 二、子計畫二：常用中藥微（奈）米化之動物安全性與功能性研究

小柴胡湯噴霧乾燥粉末及含澱粉濃縮粉末，分別再經微奈米化產生六種劑型，三家廠商每家提供四種劑型計十二種產品進行小鼠 28 天連續餵食對肝、腎功能影響的評估，未發現因試驗物質所引起的肝臟、腎臟實質病變，在血漿生化學檢驗也未出現因肝炎或腎炎相關的指標值上升。

### 三、子計畫三：奈米化中藥方劑之細胞毒性與免疫調節功能研究

小柴胡湯奈米製劑對 BALB/c 小鼠脾臟細胞，除代號 1B 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  噴霧乾燥奈米粉與 3D 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  濃縮奈米粉有使細胞數下降約 10% 以外，其餘各種小材胡湯微奈米化、顆粒化等中藥均對脾臟細胞並無毒性之結果。

### 四、子計畫四：中藥方劑奈米化之製程開發與粒徑分析

小柴胡湯噴霧乾燥粉與濃縮粉再經奈米化製程，檢品 B、D 平均粒徑分佈在 8.7-46.3 nm 左右，均小於原來的產品 A、C 的平均粒徑，聚集後的粒徑也較小。

	A	B	C	D
1	75.0	17.5	113.2	8.7
2	42.3	25.0	35.0	28.8
3	52.0	46.3	17.3	16.7

單位：nm

建議：

1. 三家 GMP 廠小柴胡湯噴霧乾燥劑(A)、濃縮粉(C)奈米化製程已可以成功開發，經微奈米化之噴霧乾燥奈米粉(B)及濃縮奈米粉(D)等 12 種檢品，整合四項子計畫的結果，可增進小柴胡湯有效成分之釋出，沒有明顯的動物之急、慢性毒性作用，也不具細胞毒性。動力學初步數據顯示雖然多數經奈米化之檢品有較高之血中濃度，但三家之結果並沒有一致性，結果不如原藥材直接奈米化明顯，以奈米粉稍高於其他檢品，但如以原藥材直接奈米化則效果更為明顯，推測濃縮粉藥材經煎煮及噴霧粉經噴霧乾燥過程之加熱，可能會導致成分破壞，建議以中藥材直接奈米化可以作為未來訂定奈米中藥政策之參考。
2. 中藥奈米製劑之規範尚未制訂，今年已有委辦計畫<sup>36,37</sup>，及舉辦奈米生醫產業國際法規研討會<sup>38</sup>，宜參考各國現況召開產官學會議取得共識，以因應未來發展成新劑型，讓產業界有所遵循。
3. 研究限制：

本研究由於無法獲知廠商製程，僅能三家結果自行比較。研究期間，HPLC 分析之標準品及溶劑格波動，以 saikosaponinA、D 漲至每瓶 5mg 19500 元，乙腈每瓶 4L 由 1400 元漲至 5500 元，造成廠商不願意進貨與銷貨，直到價格降回 4500 元才勉強出貨，影響實驗進度。老鼠之動力學與人體試驗仍有差異，未來在奈米中藥之規範制定後仍需進行人體的動力學試驗，較能掌握正確之動力學數據。

## 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 CCMP98-RD-107 提供經費贊助，三家 GMP 中藥廠提供研究用的研究材料，台茂生物科技股份有限公司惠予協助奈米化製程，研究期間研究團隊之知識與技術交流，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

## 陸、參考文獻

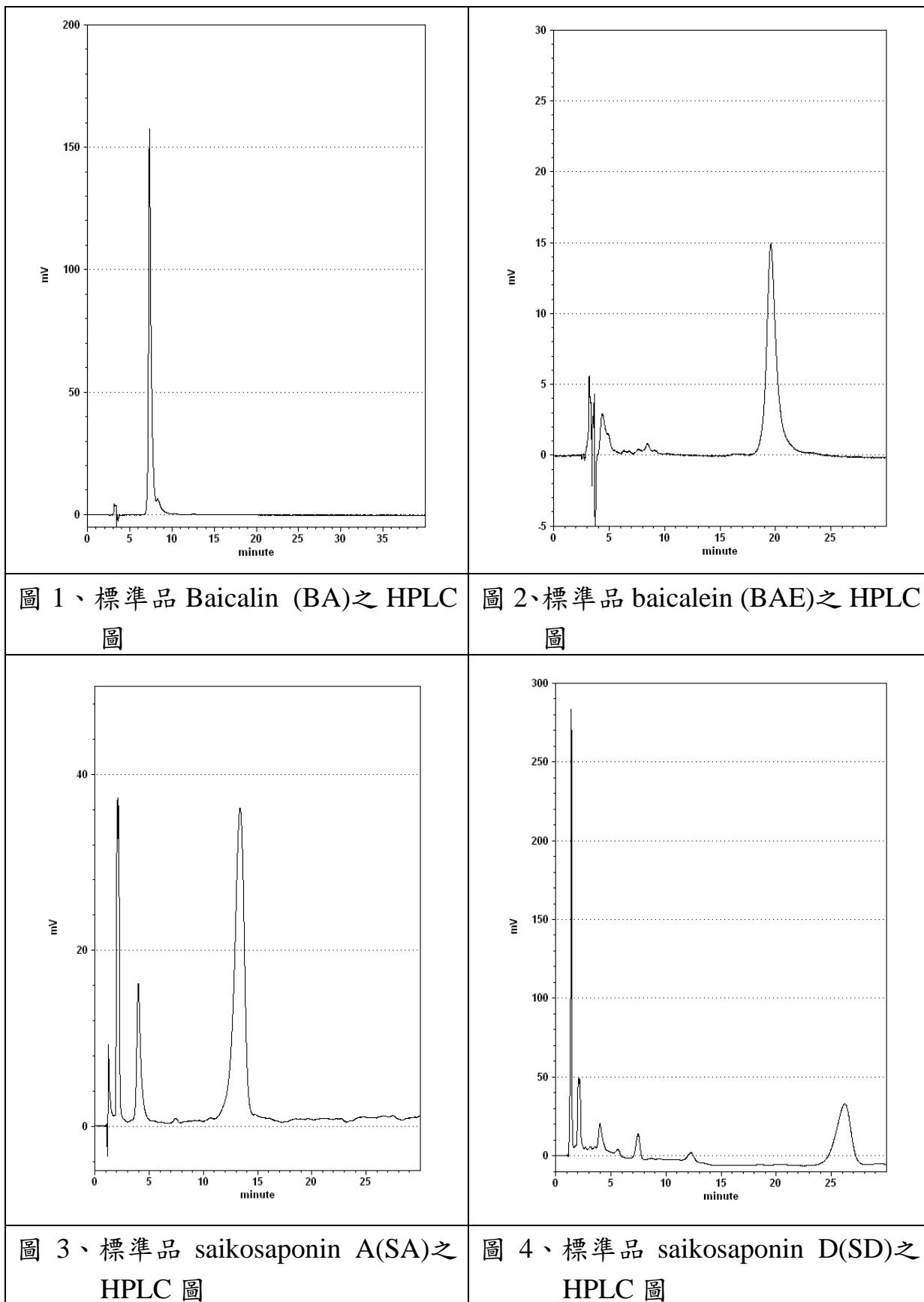
1. 林宜信，張永賢，臺灣中草藥臨床試驗環境與試驗法規（二版一刷），行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
2. 行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果會彙編（2002-2003），行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
3. 林宜信，行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果彙編（第五冊），衛生署中醫藥委員會，臺北，2005。
4. 林宜信，謝伯舟，中藥用藥安全現況與展望—從農藥、重金屬等污穢物談起，中藥用藥安靜之建構研討會，行政院衛生署中醫藥委員會，p. 1-22，臺中，2008。
5. 林宜信，謝伯舟，中藥用藥安全環之建構與展望，中草藥發展與檢驗實務研討會，行政院衛生署中醫藥委員會，p. 70-104，臺中，2008。
6. 林宜信，建構臺灣中藥用藥安全環境，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
7. 林宜信，中藥用藥安全與實務，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2005。
8. 林宜信，中藥 GMP 飲片廠暨中藥商實務，行政院衛生署中醫藥委員會，臺北，2004。
9. 陳建仁主編，中華中藥典，行政院衛生署，臺北，2004。
10. 許昇峰，林育德，林宜信，何威德，過敏性鼻炎之歷代典籍研究，行政院衛生署中醫藥委員會，台北，2004。
11. 楊寧蓀，中草藥之抗發炎與免疫增強活性的系統生物學研究中草藥之抗發炎與免疫增強活性的系統生物學研究，CCMP93-RD-002，CCMP94-RD-027，2004-2005。
12. 李連滋，抗病毒及抗發炎中草藥研發及現代化技術平台之建立，四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9401 - 9712。
13. 吳瑞鈺，免疫調節與抗老化中草藥產品開發四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9001 - 9312。
14. 鄭瑞棠，中草藥可供糖尿病治療的有效成份之研究，行政院國家科學委員會，執行期間 8808 - 8907。
15. 李連滋，肝病及氣喘中草藥新藥開發四年計畫，經濟部技術處補助，執行期間 9001 - 9312。
16. 郭曜豪，臺灣中草藥抗肝炎及抗癌成份之研究，行政院國家科學委員會補助，執行期間 9008 - 9207。
17. 張芳榮，抗癌與抗愛滋病毒中(草)藥之開發研究(III)-薊罂粟、夏枯草、

- 紫草，行政院國家科學委員會補助，執行期間 9008 – 9307 。
18. 張建國，治療嚴重型急性呼吸道症候群中草藥之開發（總計畫），行政院國家科學委員會補助，2004。
  19. Zhang Ting, Chen Daofeng, Anticomplementary principles of a Chinese multiherb remedy for the treatment and prevention of SARS, *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 351-361, 2008.
  20. Laua Kit-Man, Leea Kin-Ming, Konna Chi-Man, et al., Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*, *Journal of Ethnopharmacology*, 118, 79–85, 2008.
  21. Wu Taixiang, Yang Xunzhe, Zeng Xiaoxi, Poole Phillipa, Traditional Chinese medicine in the treatment of acute respiratory tract infections *Respiratory Medicine*, 102( 8), 1093-1098, 2008.
  22. Chen Chung-Jen, Michaelis Martin, Hsu Hseng-Kuang, Tsai Chin-Chuan, Yang Kunder D., Wu Yang-Chang, Jindrich Cinatl Jr., Wilhelm Hans Doerr, *Toona sinensis* Roem tender leaf extract inhibits SARS coronavirus replication, *Journal of Ethnopharmacology*, 120(1), 108-11130, 2008.
  23. 夏瑾瑜，李澤望，中草藥保肝作用機理的研究概況，中西醫結合肝病雜誌，第 4 卷，第 4 期，50-51，1994。
  24. 程力敏，劉超英，趙雅茹，常用保肝中藥的研究進展，中醫藥信息，第 13 卷，第 2 期，15-16，1996。
  25. 蒲昭和，保肝中藥 20 味，首都醫藥，第 11 卷，第 23 期，47-48，2004。
  26. 楊錯，邢立國，劉玉蘭，柴胡對小鼠肝再生及膽汁分泌作用的研究，中醫藥學刊，第 23 卷，11 期，2066-2067，2005。
  27. Yoshikawa M, Murakami T, Hirano K, Inadzuki M, Ninomiya K and Matsuda H, Scorzonerosides A, B, and C, novel triterpene oligoglycosides with hepatoprotective effect from Chinese Bupleuri Radix, the roots of *Bupleurum scorzonerifolium* Willd., *Tetrahedron Letters*, 38(42), 7395-7398, 1997.
  28. Chiang LC, Ng LT, Liu LT, Shieh DE, Lin CC, Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species. *Planta Medica*, 69(8), 705-709, 2003.
  29. Wang BJ, Liu CT, Tseng CY, Wu CP, Yu ZR, Hepatoprotective and anti-oxidant effects of *Bupleurum kaoi* Liu (Chao et Chuang) extract and its fractions fractionated using supercritical  $\text{CO}_2$  on  $\text{CCl}_4$  induced liver damage. *Food & Chemical Toxicology*, 42(4), 609-617, 2004.
  30. 高琳，謝鳴，柴胡-黃芩合煎與分煎液的保肝作用比較，中成藥，第 26

卷，第 1 期，942-943，2004。

31. Joanna Thompson Coon and Edzard Ernst, Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C:a systematic review, *Journal of Hepatology*, 40(3), 491-500, 2004.
32. 高尚德，中草藥之肝傷害-中醫觀點，參見  
[http://www.sim.org.tw/article/A92/%B1%D0%A8\\_32.pdf](http://www.sim.org.tw/article/A92/%B1%D0%A8_32.pdf)
33. 張淑貞，林文川，鐘景光，王國禎， 整合型計畫：中藥方劑微奈米化技術開發及安全性研究(2-1)，行政院衛生署中醫藥委員會補助，計畫編號CCMP96-RD-048，2007。
34. Sturgill, M.G., Lambert, G.H., Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin. Chem.* 43, 1512-1526, 1997.
35. 吳龍源 臨床常見疾病檢驗手冊。台北市中醫師公會，1990。
36. 鄭慧文，鄭幼文，建構奈米化藥品法規審查國際協同化與安全性評估機制，行政院衛生署藥政處，DOH98-PAB-1003，2009。
37. 邱繼明，奈米化藥物、中藥、化妝品及食品之科技管理及法規人才養成計畫，CCMP98-RD-009，2009。
38. 奈米生醫產業國際法規研討會，富邦國際會議中心A廳，2009。

## 七、圖、表



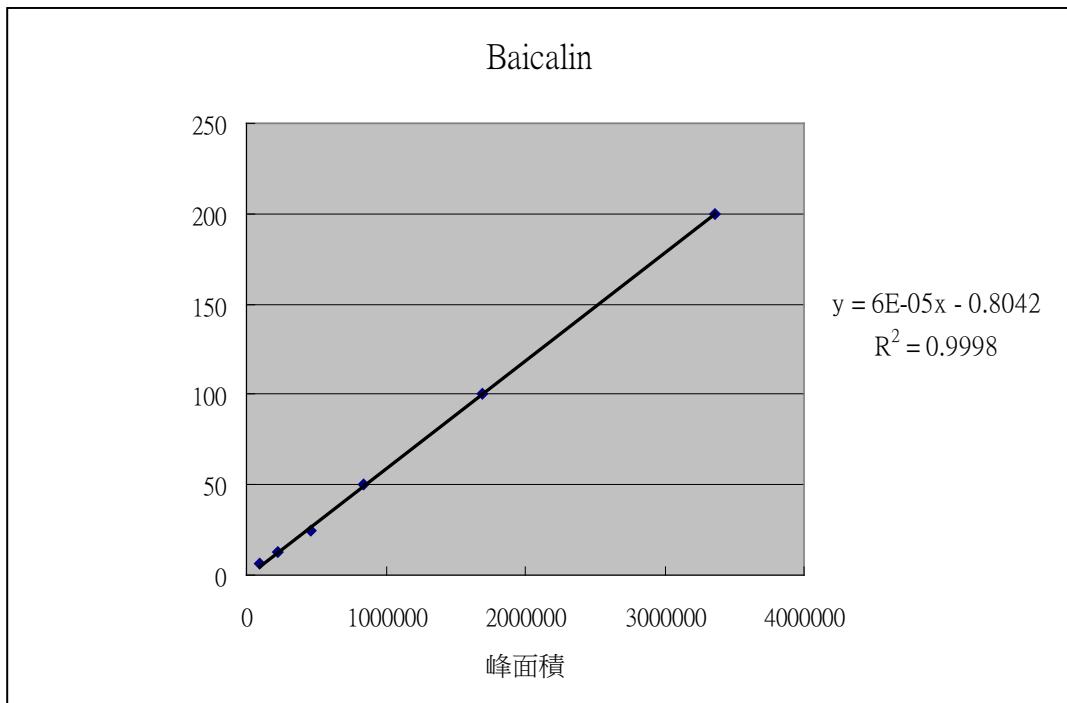


圖 5、標準品 Baicalin (BA) 之檢量線圖

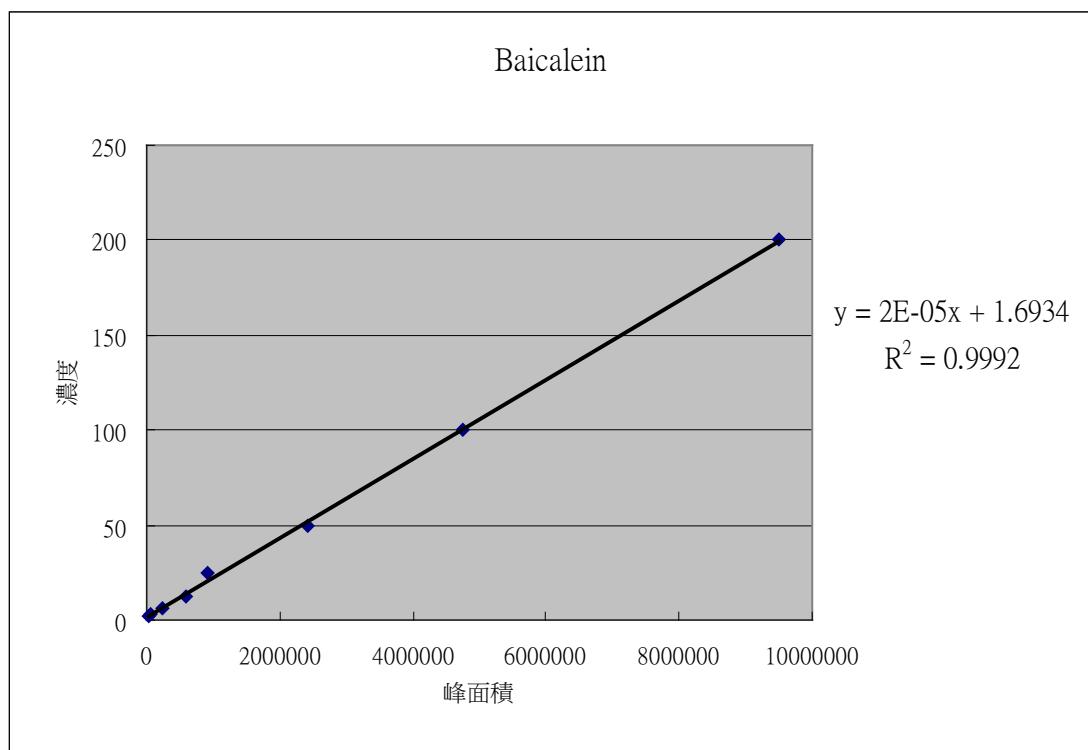


圖 6、標準品 baicalein (BAE) 之檢量線圖

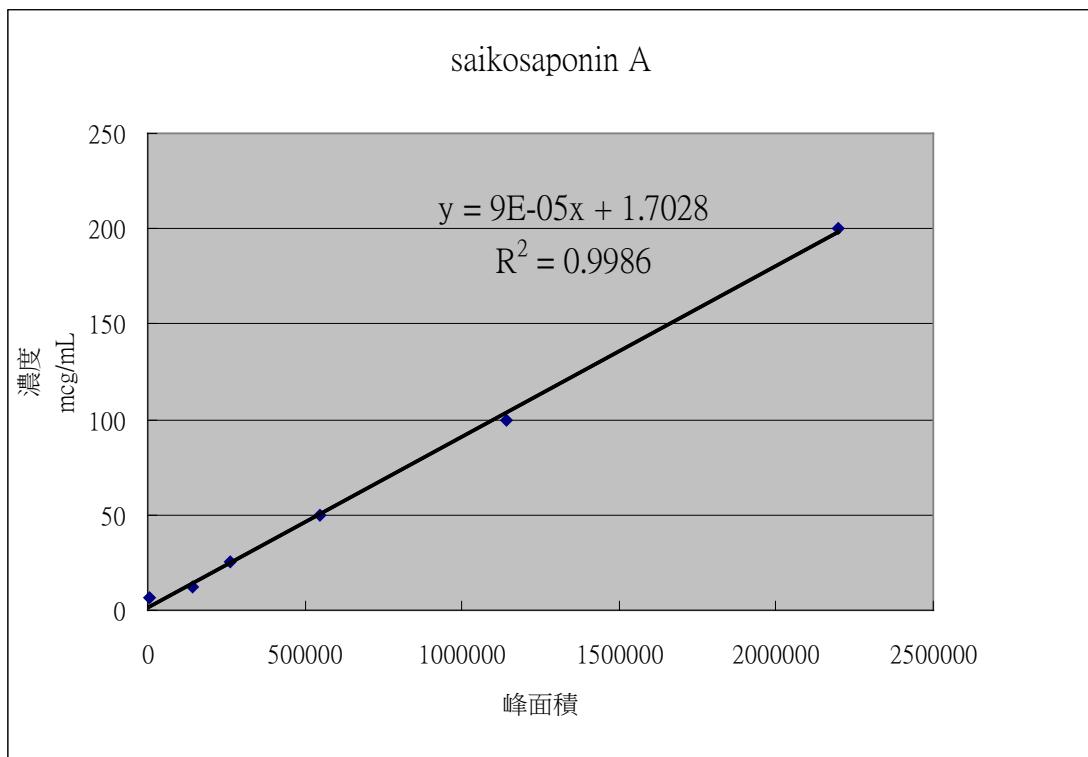


圖 7、標準品 saikosaponin A(SA)之之檢量線圖

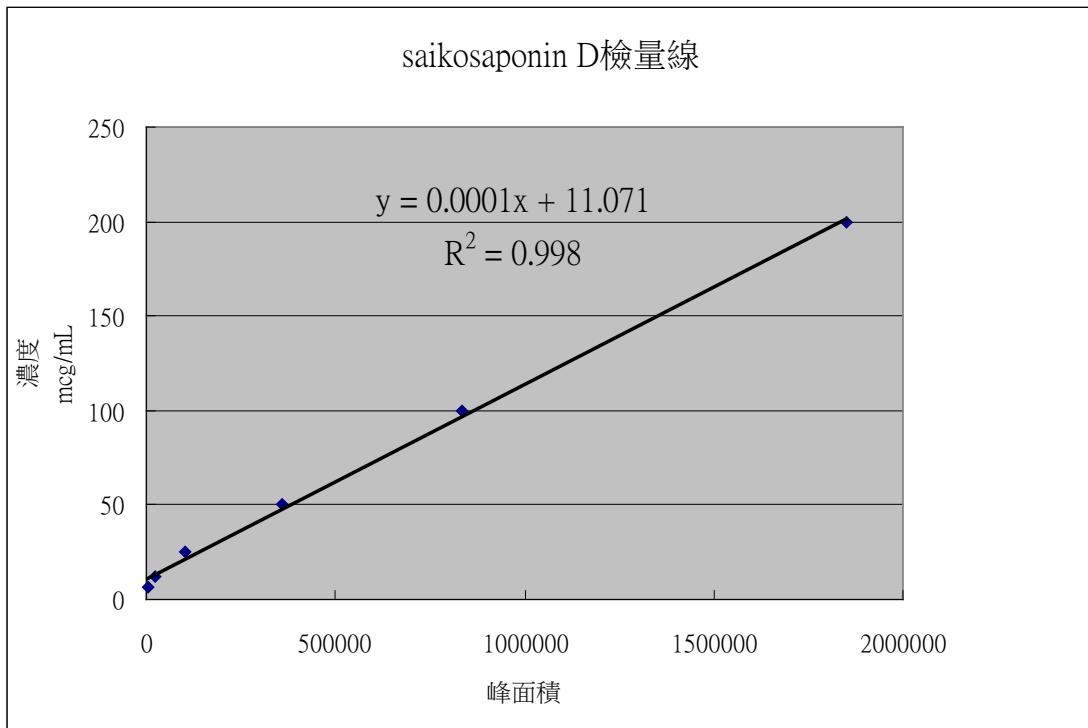


圖 8、標準品 saikosaponin D (SD)之之檢量線圖

表 1、十二種小柴胡湯檢品定量結果(mg/g)

樣品	Baicalin	Baicalein	Saikosaponin A	Saikosaponin D
1A	6.609 ± 0.005	0.395 ± 0.016	1.138 ± 0.021	0.199 ± 0.007
1B	10.605 ± 0.005	0.468 ± 0.022	1.110 ± 0.008	0.473 ± 0.018
1C	5.573 ± 0.008	5.872 ± 0.342	1.744 ± 0.021	2.066 ± 0.013
1D	6.900 ± 0.024	6.139 ± 0.400	1.761 ± 0.003	1.672 ± 0.170
2A	21.123 ± 0.023	0.081 ± 0.016	2.270 ± 0.001	0.212 ± 0.014
2B	22.571 ± 0.009	0.082 ± 0.002	2.428 ± 0.010	0.961 ± 0.010
2C	11.181 ± 0.005	0.070 ± 0.010	4.437 ± 0.043	0.188 ± 0.012
2D	11.212 ± 0.067	0.066 ± 0.015	6.966 ± 0.030	0.232 ± 0.010
3A	8.970 ± 0.003	0.041 ± 0.003	1.247 ± 0.013	0.190 ± 0.010
3B	12.437 ± 0.016	0.054 ± 0.011	1.452 ± 0.010	0.193 ± 0.009
3C	4.237 ± 0.016	0.038 ± 0.004	7.628 ± 0.003	0.189 ± 0.010
3D	6.700 ± 0.036	0.041 ± 0.002	8.580 ± 0.004	0.188 ± 0.009

註：a. 1-第一家 GMP 中藥廠，2-第二家 GMP 中藥廠，3-第三家 GMP 中藥廠

b. 小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)、濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)

c. Mean ± SD (n = 3)

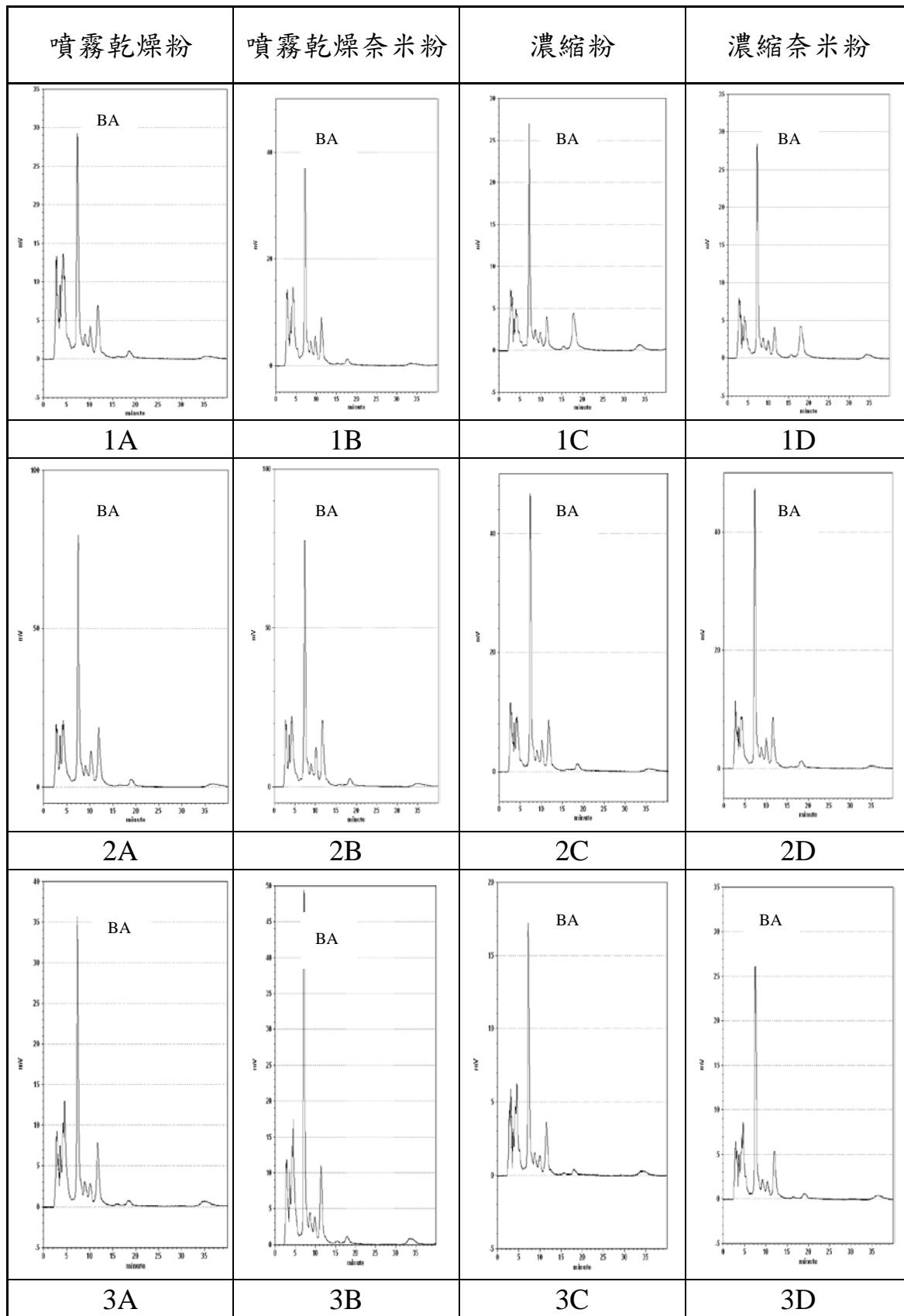


圖 9、十二種小柴胡湯檢品定量 baicalin (BA) 之 HPLC 圖

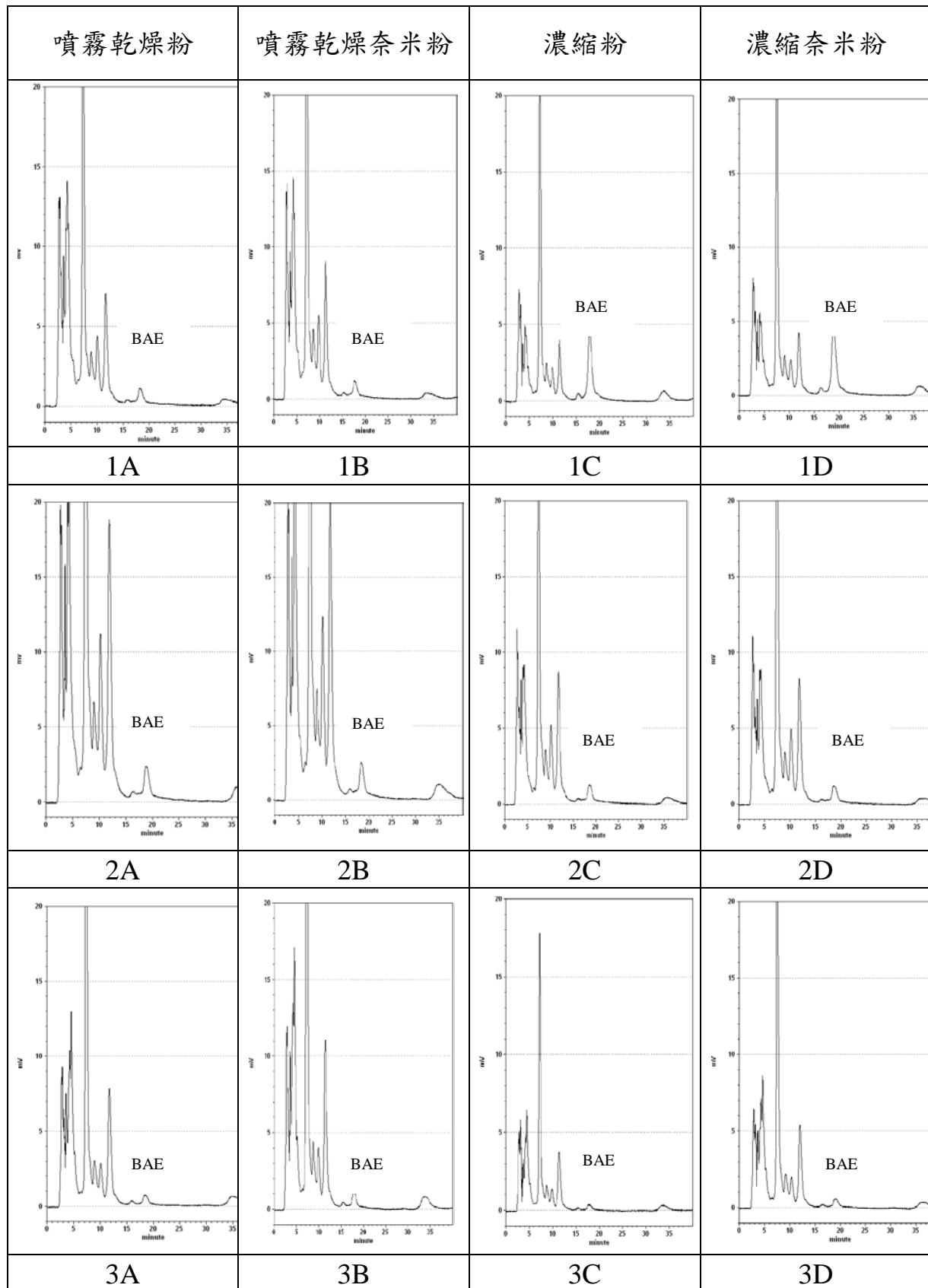


圖 10、十二種小柴胡湯檢品定量 baicalein (BAE) 之 HPLC 圖

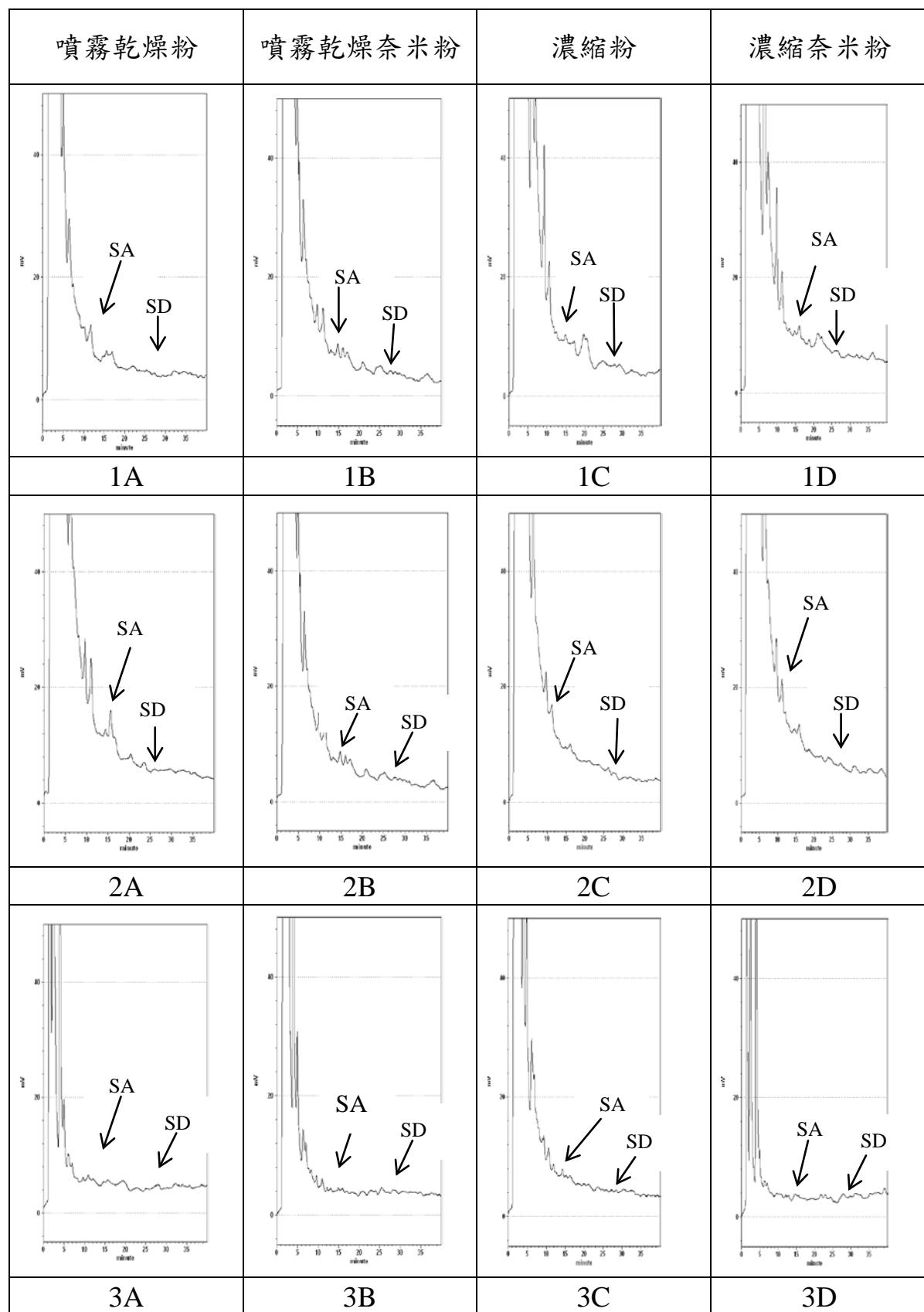


圖 11、十二種小柴胡湯檢品定量 saikosaponin A (SA)與 saikosaponin D (SD)之 HPLC 圖

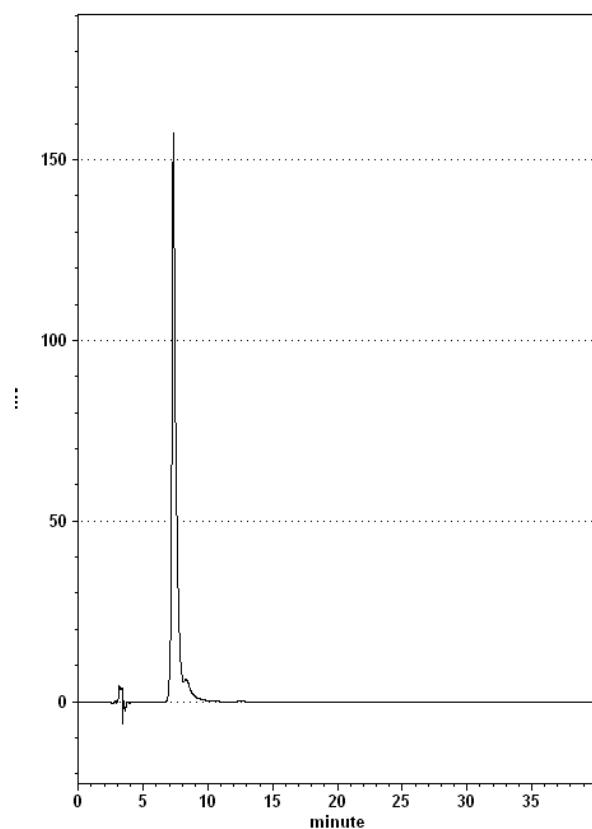


圖 12、血漿中標準品 baicalin (BA)之 HPLC 圖

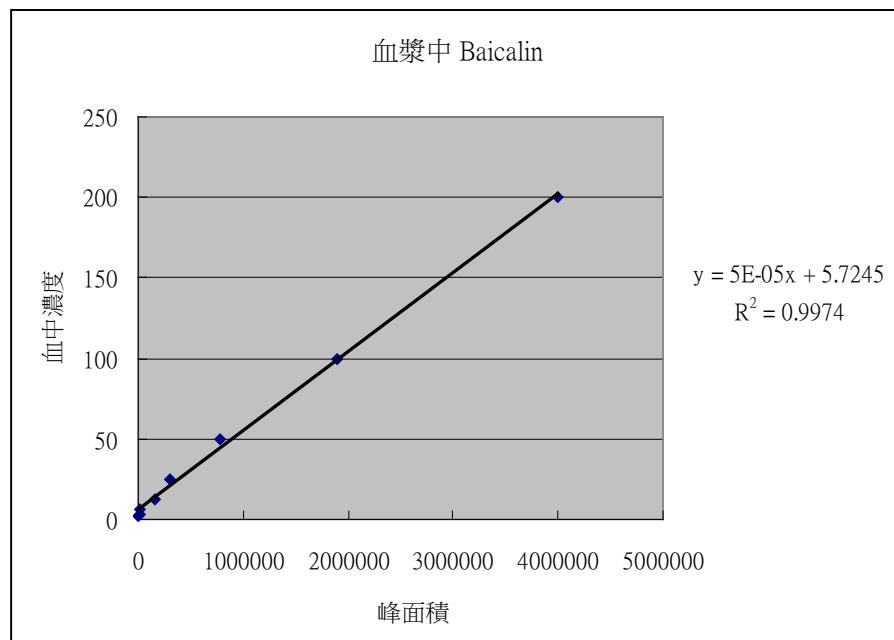


圖 13、血漿中標準品 baicalin (BA)之檢量線

表 2、十二種小柴胡湯檢品動力學定量結果

檢品	Tmax (min.)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1A	$165.000 \pm 143.090$	$6.519 \pm 0.149$	$1924.251 \pm 8.594$
1B	$15.000 \pm 0.000$	$6.525 \pm 0.010$	$1930.292 \pm 11.494$
1C	$45.000 \pm 21.213$	$8.353 \pm 2.233$	$2109.079 \pm 207.651$
1D	$120.000 \pm 0.000$	$9.924 \pm 4.451$	$2191.106 \pm 358.612$
2A	$30.000 \pm 0.000$	$6.538 \pm 0.162$	$1927.648 \pm 1.788$
2B	$160.000 \pm 34.641$	$7.456 \pm 0.709$	$203.697 \pm 116.253$
2C	$140.000 \pm 69.282$	$6.805 \pm 0.017$	$1953.123 \pm 5.780$
2D	$90.000 \pm 45.826$	$7.302 \pm 0.532$	$2002.696 \pm 21.798$
3A	$16.667 \pm 12.583$	$6.853 \pm 0.346$	$1946.089 \pm 26.121$
3B	$180.000 \pm 84.853$	$7.225 \pm 0.102$	$1982.463 \pm 22.422$
3C	$30.000 \pm 0.000$	$6.851 \pm 0.295$	$1957.986 \pm 24.047$
3D	$210.000 \pm 42.426$	$6.730 \pm 0.070$	$1950.267 \pm 18.457$

註：a. 1-第一家 GMP 中藥廠，2-第二家 GMP 中藥廠，3-第三家 GMP 中藥廠

b. 小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)、濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)

c. Mean  $\pm$  SD (n = 3)

d. AUC：血中藥物濃度對時間曲線下面積

Cmax：血中藥物最高濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

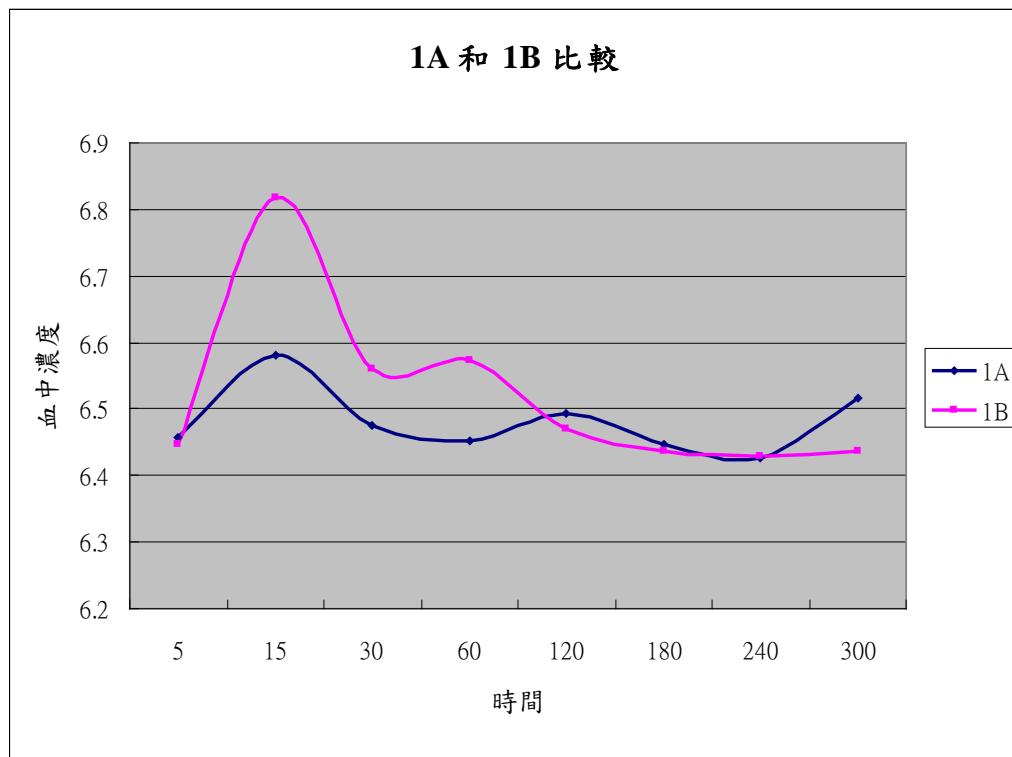


圖 14、第一家血漿檢品中 1A 和 1B 的動力學比較  
小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)

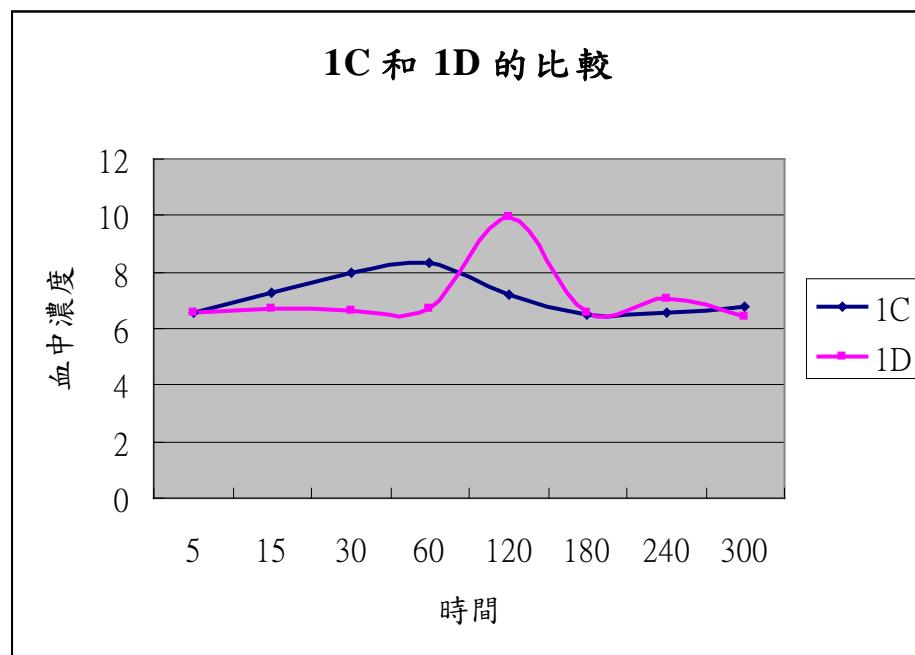


圖 15、第一家血漿檢品中 1C 和 1D 的動力學比較  
小柴胡湯濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)

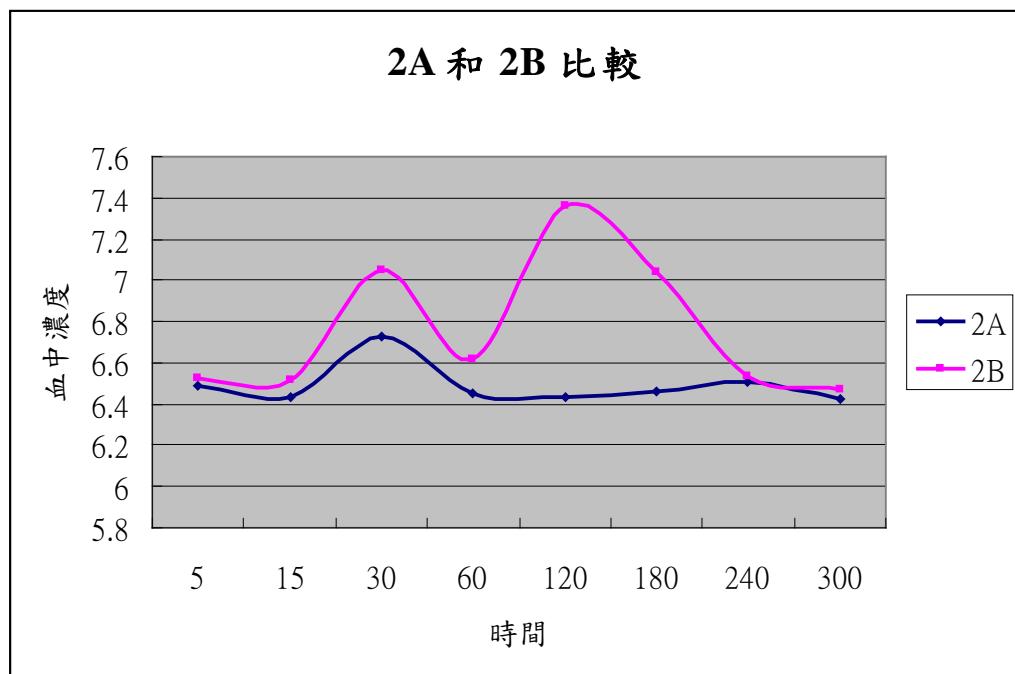


圖 16、第二家血漿檢品中 2A 和 2B 的動力學比較  
小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)

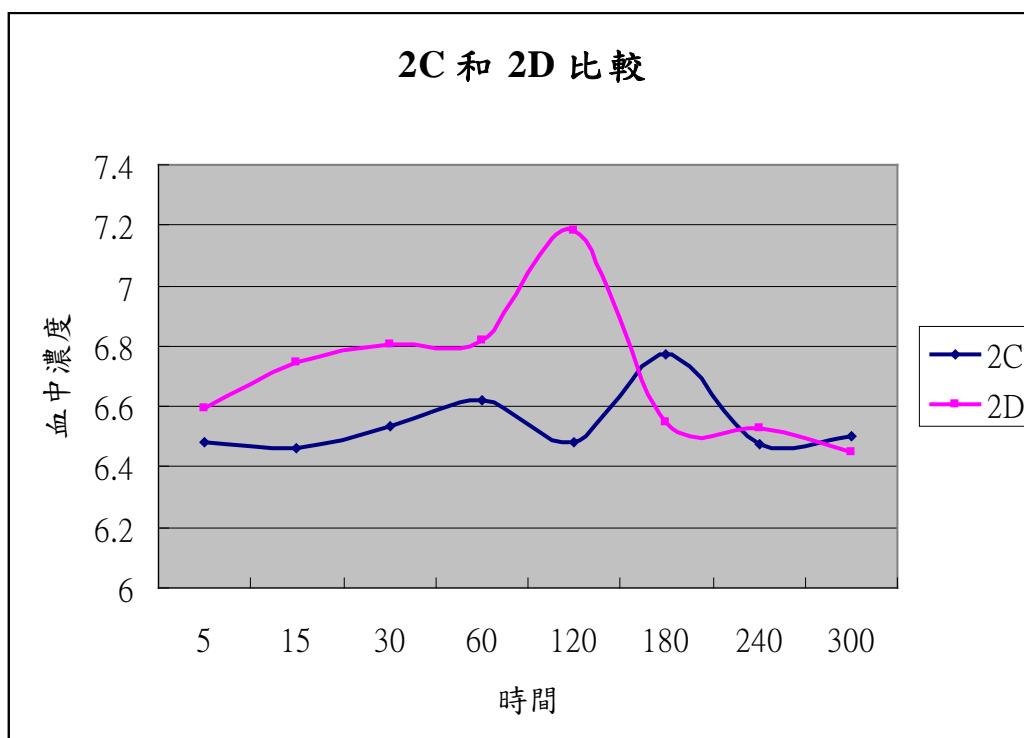


圖 17、第二家血漿檢品中 2C 和 2D 的動力學比較  
小柴胡湯濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)

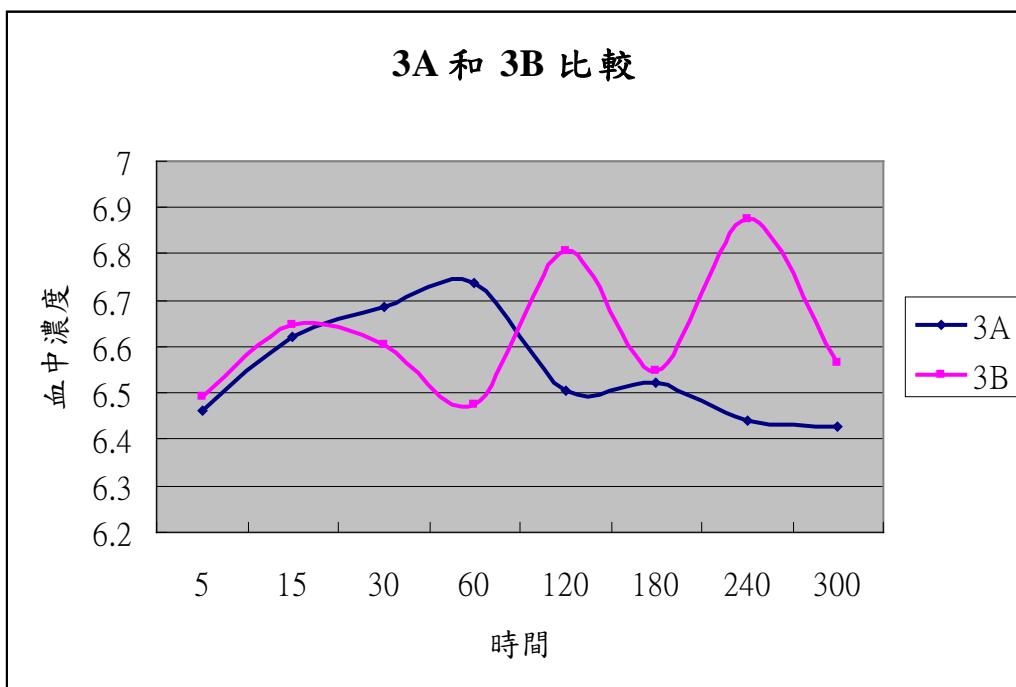


圖 18、第三家血漿檢品中 3A 和 3B 的動力學比較  
小柴胡湯噴霧乾燥粉(A)、噴霧乾燥奈米粉(B)

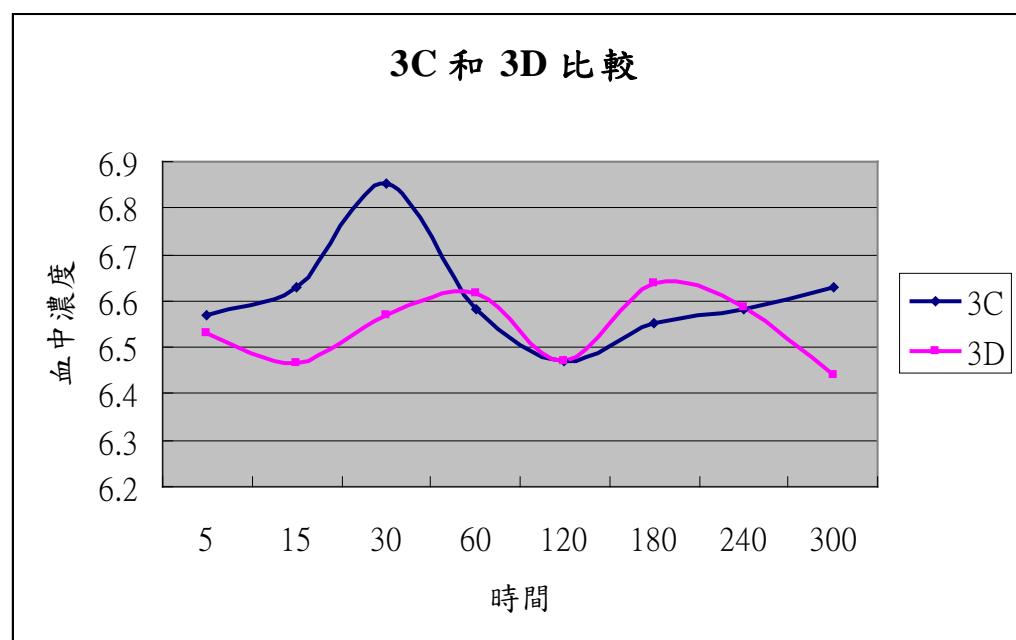


圖 19、第三家血漿檢品中 3C 和 3D 的動力學比較  
小柴胡湯濃縮粉(C)及濃縮奈米粉(D)

表 3、1A–1D 小柴胡湯急性毒性試驗對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7
Control		27.4 ± 0.5	29.2 ± 0.4	29.4 ± 1.1	30.8 ± 0.8	31.7 ± 0.9
1A	13.5	28.2 ± 0.4	28.6 ± 0.5	28.6 ± 0.5	30.4 ± 0.5	31.3 ± 0.6
1B	13.5	27.4 ± 0.5	29.2 ± 1.3	29.0 ± 1.2	31.2 ± 1.3	32.1 ± 1.3
1C	13.5	27.0 ± 1.0	28.0 ± 1.2	27.8 ± 1.5	29.6 ± 1.5	30.5 ± 1.6
1D	13.5	27.0 ± 0.7	28.8 ± 0.8	29.2 ± 0.4	31.2 ± 0.4	32.1 ± 0.5

All values are means ± SD (n = 6).

表 4、2A–2D 小柴胡湯急性毒性試驗對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7
Control		25.8 ± 0.8	27.5 ± 1.2	28.0 ± 0.9	31.2 ± 1.0	32.3 ± 1.2
2A	13.5	25.3 ± 0.5	27.3 ± 1.2	28.7 ± 0.8	31.0 ± 1.5	32.7 ± 1.6
2B	13.5	25.5 ± 0.8	27.7 ± 1.4	29.0 ± 1.5	31.5 ± 1.8	32.8 ± 2.1
2C	13.5	26.0 ± 0.9	27.2 ± 1.0	28.3 ± 1.6	31.0 ± 1.4	32.8 ± 1.6
2D	13.5	25.8 ± 0.8	27.4 ± 0.9	28.6 ± 0.9	31.2 ± 1.3	33.0 ± 1.2

All values are means ± SD (n = 6).

表 5、3A–3D 小柴胡湯急性毒性試驗對小鼠體重變化的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body weight				
		Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7
Control		25.8 ± 1.3	28.5 ± 1.5	30.7 ± 1.4	32.3 ± 1.9	32.8 ± 1.6
3A	13.5	27.0 ± 1.4	28.4 ± 1.4	30.8 ± 1.2	32.8 ± 1.2	32.7 ± 1.8
3B	13.5	26.2 ± 1.0	28.8 ± 0.8	30.8 ± 0.8	33.0 ± 1.4	33.5 ± 1.5
3C	13.5	26.0 ± 0.6	28.8 ± 1.0	31.0 ± 2.4	33.3 ± 3.1	32.8 ± 2.6
3D	13.5	25.3 ± 1.4	28.7 ± 1.9	30.3 ± 1.2	32.3 ± 1.2	33.3 ± 1.8

All values are means ± SD (n = 6).

表 6、1A–1D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body Weight (g)				
		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Control		29.3 ± 2.3	31.4 ± 3.1	32.4 ± 3.7	33.7 ± 3.8	33.8 ± 4.4
1A	0.50	28.3 ± 1.4	31.0 ± 1.9	32.9 ± 2.2	34.9 ± 2.5	34.7 ± 4.0
	1.50	28.4 ± 0.8	31.0 ± 1.5	33.2 ± 2.1	34.7 ± 2.5	35.4 ± 2.6
	4.50	27.9 ± 1.4	31.1 ± 1.5	32.8 ± 1.7	33.9 ± 1.4	34.8 ± 1.9
1B	0.50	28.0 ± 1.7	30.4 ± 2.4	32.5 ± 3.0	34.2 ± 3.0	34.6 ± 3.4
	1.50	28.0 ± 1.7	31.1 ± 1.7	32.7 ± 1.4	34.5 ± 1.7	34.5 ± 1.4
	4.50	28.4 ± 1.6	32.3 ± 2.3	33.5 ± 3.2	35.0 ± 3.8	35.9 ± 3.8
1C	0.50	27.8 ± 2.0	31.1 ± 2.6	32.9 ± 3.1	34.4 ± 3.4	34.6 ± 3.5
	1.50	27.8 ± 1.3	30.7 ± 1.5	32.3 ± 1.6	33.8 ± 1.8	34.7 ± 1.7
	4.50	27.8 ± 1.3	30.7 ± 1.2	32.9 ± 1.1	34.9 ± 1.4	35.1 ± 1.1
1D	0.50	28.0 ± 1.5	31.1 ± 2.4	33.1 ± 2.8	34.5 ± 3.1	35.4 ± 3.6
	1.5	28.1 ± 1.7	31.5 ± 2.1	33.7 ± 1.7	33.7 ± 1.7	35.2 ± 2.6
	4.5	28.2 ± 1.2	30.7 ± 1.9	33.8 ± 2.3	33.8 ± 2.3	33.9 ± 2.6

All values are means ± SD (n = 10).

表 7、2A–2D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body Weight (g)				
		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Control		27.1 ± 1.5	32.2 ± 1.4	33.5 ± 2.5	35.3 ± 2.5	34.8 ± 2.2
2A	0.50	26.6 ± 1.7	30.0 ± 2.4	33.8 ± 3.1	33.7 ± 3.2	33.7 ± 3.4
	1.50	27.5 ± 1.4	30.1 ± 2.2	33.0 ± 2.8	33.4 ± 3.2	34.1 ± 2.9
	4.50	27.1 ± 1.0	29.6 ± 2.0	30.8 ± 2.4	32.6 ± 2.6	34.1 ± 2.9
2B	0.50	26.9 ± 1.5	30.6 ± 2.2	32.0 ± 2.6	36.1 ± 2.9	35.6 ± 2.9
	1.50	26.9 ± 1.9	29.9 ± 2.4	31.3 ± 2.9	34.2 ± 2.8	35.4 ± 2.3
	4.50	27.5 ± 2.3	30.9 ± 3.0	31.7 ± 3.4	34.5 ± 3.9	35.1 ± 3.5
2C	0.50	27.4 ± 1.6	31.7 ± 1.9	32.9 ± 2.6	34.9 ± 4.1	35.9 ± 2.5
	1.50	26.7 ± 1.4	30.8 ± 1.8	31.3 ± 2.5	34.2 ± 3.0	34.2 ± 3.2
	4.50	27.1 ± 1.5	30.8 ± 2.1	31.9 ± 2.5	34.7 ± 3.2	35.0 ± 2.1
2D	0.50	27.2 ± 0.8	31.0 ± 1.0	32.9 ± 1.3	36.1 ± 1.7	36.8 ± 1.7
	1.5	27.3 ± 1.4	31.3 ± 2.7	33.3 ± 3.4	35.9 ± 4.1	36.6 ± 3.4
	4.5	26.9 ± 1.4	30.1 ± 1.7	31.4 ± 2.0	34.6 ± 2.3	34.7 ± 2.2

All values are means ± SD (n = 10).

表 8、3A–3D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠體重的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Body Weight (g)				
		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Control		28.7 ± 1.8	31.6 ± 2.4	33.5 ± 2.5	34.0 ± 2.3	35.3 ± 2.6
3A	0.50	28.0 ± 1.4	31.9 ± 2.0	34.9 ± 2.6	35.6 ± 3.1	37.0 ± 2.8
	1.50	28.1 ± 0.7	31.6 ± 1.0	33.5 ± 1.4	34.0 ± 2.2	35.3 ± 1.8
	4.50	27.3 ± 2.0	30.4 ± 2.3	33.4 ± 2.3	34.1 ± 2.4	35.1 ± 2.3
3B	0.50	27.6 ± 1.3	30.6 ± 1.8	32.7 ± 2.0	33.8 ± 3.5	34.6 ± 3.6
	1.50	27.3 ± 1.0	30.5 ± 1.6	32.5 ± 2.3	33.8 ± 2.3	34.5 ± 2.4
	4.50	28.4 ± 1.0	31.8 ± 1.3	34.4 ± 1.4	35.2 ± 1.8	36.7 ± 2.2
3C	0.50	28.2 ± 1.7	31.1 ± 1.6	33.1 ± 2.3	34.4 ± 2.2	35.6 ± 2.9
	1.50	28.6 ± 1.9	30.9 ± 1.9	33.3 ± 2.4	34.2 ± 2.4	35.1 ± 2.5
	4.50	28.7 ± 1.6	31.6 ± 2.0	34.7 ± 2.6	35.3 ± 2.7	36.0 ± 3.2
3D	0.50	27.8 ± 1.7	30.7 ± 1.7	32.9 ± 1.8	33.6 ± 2.1	34.2 ± 1.9
	1.5	28.7 ± 1.3	32.5 ± 1.3	34.9 ± 1.6	36.0 ± 2.1	36.1 ± 2.5
	4.5	28.4 ± 1.9	31.8 ± 2.6	33.7 ± 3.2	34.8 ± 3.2	35.5 ± 3.1

All values are means ± SD (n = 10).

缺 ANOVA

表 9、1A–1D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	Albumin (g/dL)	Gloublin (g/dL)
Control		34.4 ± 7.2	58.3 ± 7.1	3.47 ± 0.42	2.20 ± 0.31
1A	0.5	28.5 ± 5.0	53.9 ± 11.2	3.27 ± 0.29	2.47 ± 0.36
	1.5	30.0 ± 4.1	47.5 ± 7.5	3.42 ± 0.32	2.30 ± 0.43
	4.5	36.9 ± 10.4	62.9 ± 13.7	3.29 ± 0.49	2.02 ± 0.64
1B	0.5	34.5 ± 16.4	52.5 ± 14.4	3.53 ± 0.17	2.36 ± 0.36
	1.5	27.6 ± 5.7	48.4 ± 7.2	3.52 ± 0.22	2.04 ± 0.27
	4.5	26.1 ± 8.1	54.9 ± 10.7	3.51 ± 0.17	2.21 ± 0.22
1C	0.5	27.3 ± 7.2	48.5 ± 12.4	3.55 ± 0.14	2.18 ± 0.29
	1.5	25.8 ± 8.9	44.6 ± 9.7	3.37 ± 0.19	2.29 ± 0.27
	4.5	23.7 ± 1.7*	47.0 ± 11.9	3.62 ± 0.16	2.08 ± 0.37
1D	0.5	24.2 ± 5.5	50.2 ± 10.8	3.43 ± 0.26	2.05 ± 0.39
	1.5	23.8 ± 9.3*	48.3 ± 4.6	3.14 ± 0.31	2.18 ± 0.24
	4.5	20.3 ± 5.1*	37.8 ± 13.6**	3.23 ± 0.22	2.51 ± 0.41

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01 compared with control group

表 9、1A–1D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	Totsl Protein (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	ALP (IU/L)
Control		5.67 ± 0.24	26.4 ± 2.6	0.072 ± 0.027	61.2 ± 26.5
1A	0.5	5.73 ± 0.29	25.3 ± 3.1	0.062 ± 0.010	66.3 ± 24.5
	1.5	5.73 ± 0.23	24.6 ± 2.5	0.060 ± 0.012	60.0 ± 27.8
	4.5	5.31 ± 0.36	24.3 ± 3.6	0.057 ± 0.016	85.7 ± 20.4
1B	0.5	5.89 ± 0.39	24.0 ± 3.6	0.057 ± 0.016	52.2 ± 31.0
	1.5	5.56 ± 0.30	22.4 ± 2.7*	0.058 ± 0.013	59.9 ± 26.2
	4.5	5.72 ± 0.27	21.9 ± 2.5**	0.066 ± 0.013	58.6 ± 22.4
1C	0.5	5.73 ± 0.32	20.5 ± 2.5***	0.061 ± 0.019	69.6 ± 21.0
	1.5	5.66 ± 0.29	20.5 ± 2.4***	0.062 ± 0.015	55.2 ± 18.9
	4.5	5.70 ± 0.32	21.6 ± 3.2***	0.064 ± 0.007	65.2 ± 29.3
1D	0.5	5.48 ± 0.27	23.3 ± 2.4	0.057 ± 0.015	70.9 ± 16.3
	1.5	5.31 ± 0.02	21.4 ± 3.1**	0.059 ± 0.013	54.3 ± 9.5
	4.5	5.74 ± 0.22	18.1 ± 1.8***	0.064 ± 0.004	72.6 ± 12.7

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01 compared with control group

表 10、2A-2D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	Albumin (g/dL)	Gloublin (g/dL)
Control		33.5 ± 11.9	65.0 ± 15.7	3.62 ± 0.44	2.01 ± 0.39
2A	0.5	31.6 ± 3.7	73.8 ± 12.8	3.77 ± 0.17	1.81 ± 0.27
	1.5	34.1 ± 10.0	63.6 ± 10.3	3.69 ± 0.19	1.70 ± 0.37
	4.5	31.4 ± 7.6	66.0 ± 9.5	3.81 ± 0.20	1.68 ± 0.24
2B	0.5	29.0 ± 8.9	70.7 ± 15.2	3.84 ± 0.34	1.77 ± 0.49
	1.5	33.5 ± 11.5	69.4 ± 12.2	3.75 ± 0.22	1.77 ± 0.43
	4.5	37.0 ± 7.8	67.3 ± 7.1	3.71 ± 0.21	1.62 ± 0.31
2C	0.5	34.9 ± 9.9	75.1 ± 17.3	3.56 ± 0.37	1.60 ± 0.46
	1.5	34.0 ± 10.2	77.1 ± 3.6	3.71 ± 0.18	1.93 ± 0.35
	4.5	35.7 ± 8.5	73.7 ± 7.2	3.51 ± 0.49	1.90 ± 0.38
2D	0.5	38.2 ± 7.2	76.6 ± 7.2	3.73 ± 0.17	1.94 ± 0.37
	1.5	37.6 ± 6.5	78.0 ± 10.7	3.73 ± 0.30	1.78 ± 0.37
	4.5	39.3 ± 8.5	71.0 ± 15.7	3.75 ± 0.31	2.01 ± 0.48

All values are means ± SD (n = 10).

表 10、2A–2D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	Totsl Protein (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	ALP (IU/L)
Control		5.62 ± 0.36	25.3 ± 3.6	0.056 ± 0.015	76.8 ± 7.4
2A	0.5	5.58 ± 0.27	21.6 ± 2.1	0.053 ± 0.010	70.3 ± 7.0
	1.5	5.38 ± 0.33	20.2 ± 3.1	0.066 ± 0.012	85.9 ± 7.0
	4.5	5.48 ± 0.20	22.8 ± 6.4	0.061 ± 0.015	97.3 ± 13.0
2B	0.5	5.61 ± 0.33	20.3 ± 2.5	0.064 ± 0.019	64.9 ± 10.0
	1.5	5.52 ± 0.40	21.9 ± 2.6	0.059 ± 0.010	82.1 ± 8.3
	4.5	5.33 ± 0.25	22.3 ± 3.6	0.063 ± 0.015	80.2 ± 8.2
2C	0.5	5.16 ± 0.23	20.3 ± 3.2	0.059 ± 0.012	74.1 ± 8.1
	1.5	5.64 ± 0.32	22.5 ± 3.5	0.057 ± 0.016	67.1 ± 9.7
	4.5	5.40 ± 0.41	24.6 ± 4.4	0.057 ± 0.015	83.6 ± 8.0
2D	0.5	5.66 ± 0.40	25.0 ± 4.6	0.060 ± 0.013	97.2 ± 8.3
	1.5	5.51 ± 0.41	23.0 ± 4.7	0.062 ± 0.010	80.6 ± 11.8
	4.5	5.77 ± 0.61	21.8 ± 4.3	0.072 ± 0.027	80.2 ± 4.8

All values are means ± SD (n = 10).

表 11、3A-3D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響

Treatment	Dose (g/kg)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	Albumin (g/dL)	Gloublin (g/dL)
Control		36.7 ± 7.5	60.9 ± 10.9	3.52. ± 0.24	2.14 ± 0.45
3A	0.5	35.4 ± 6.8	63.3 ± 11.6	3.58 ± 0.22	1.97 ± 0.27
	1.5	39.3 ± 11.4	61.8 ± 9.5	3.57 ± 0.52	2.24 ± 0.40
	4.5	44.3 ± 9.7	68.3 ± 12.1	3.42 ± 0.15	2.27 ± 0.46
3B	0.5	33.4 ± 4.1	61.8 ± 11.5	3.36 ± 0.15	2.53 ± 0.38
	1.5	32.6 ± 5.5	60.1 ± 8.3	3.16 ± 0.54	2.64 ± 0.52
	4.5	39.1 ± 8.6	72.6 ± 11.6	3.26 ± 0.17	2.57 ± 0.27
3C	0.5	31.6 ± 4.3	54.9 ± 13.4	3.29 ± 0.39	2.37 ± 0.33
	1.5	31.4 ± 6.4	62.9 ± 5.8	3.40 ± 0.23	2.55 ± 0.29
	4.5	31.3 ± 7.6	60.4 ± 10.3	3.0.3 ± 1.14	1.96 ± 0.81
3D	0.5	31.0 ± 7.0	60.6 ± 12.9	3.09 ± 0.23	2.42 ± 0.37
	1.5	31.3 ± 10.3	60.5 ± 8.5	3.04 ± 0.18	2.21 ± 0.47
	4.5	30.6 ± 4.6	61.1 ± 10.7	3.18 ± 0.15	2.36 ± 0.41

All values are means ± SD (n = 10). \*P< 0.5, \*\*P<0.01 compared with control group

表 11、3A–3D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠血漿生化值的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	Totsl Protein (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	ALP (IU/L)
Control		5.66 ± 0.49	26.6 ± 2.6	0.075 ± 0.008	82.0 ± 24.4
3A	0.5	5.55 ± 0.46	23.3 ± 2.8	0.078 ± 0.007	79.7 ± 27.8
	1.5	5.82 ± 0.34	22.5 ± 7.0	0.066 ± 0.008	92.3 ± 31.4
	4.5	5.68 ± 0.42	25.5 ± 2.2	0.074 ± 0.003	83.8 ± 25.2
3B	0.5	5.88 ± 0.38	26.0 ± 5.2	0.073 ± 0.013	76.8 ± 28.4
	1.5	5.34 ± 0.32	27.2 ± 3.8	0.059 ± 0.010	73.5 ± 13.3
	4.5	5.83 ± 0.32	25.6 ± 2.6	0.071 ± 0.014	70.4 ± 16.6
3C	0.5	5.66 ± 0.47	22.1 ± 3.3	0.076 ± 0.022	84.4 ± 18.1
	1.5	5.95 ± 0.35	20.6 ± 2.1**	0.076 ± 0.012	74.5 ± 36.4
	4.5	5.61 ± 0.31	20.3 ± 2.8**	0.065 ± 0.020	69.2 ± 21.0
3D	0.5	5.51 ± 0.42	20.0 ± 2.0**	0.079 ± 0.008	64.3 ± 21.6
	1.5	5.24 ± 0.50	19.9 ± 2.7**	0.084 ± 0.021	74.9 ± 34.7
	4.5	5.54 ± 0.45	21.3 ± 2.7*	0.077 ± 0.013	67.6 ± 28.0

表 12、1A-1D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		2.16 ± 0.38	6.37 ± 0.45	0.12 ± 0.03	0.36 ± 0.06
1A	0.5	2.27 ± 0.24	6.58 ± 0.77	0.14 ± 0.02	0.42 ± 0.04
	1.5	2.34 ± 0.23	6.61 ± 0.28	0.14 ± 0.02	0.38 ± 0.05
	4.5	2.31 ± 0.26	6.63 ± 0.59	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.04
1B	0.5	2.17 ± 0.15	6.29 ± 0.51	0.14 ± 0.03	0.41 ± 0.07
	1.5	2.20 ± 0.25	6.38 ± 0.62	0.13 ± 0.01	0.38 ± 0.04
	4.5	2.33 ± 0.39	6.47 ± 0.58	0.14 ± 0.02	0.38 ± 0.03
1C	0.5	2.01 ± 0.24	5.82 ± 0.53	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.06
	1.5	2.01 ± 0.21	5.80 ± 0.48	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.06
	4.5	1.99 ± 0.14	5.68 ± 0.35	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.05
1D	0.5	1.99 ± 0.24	5.64 ± 0.36	0.14 ± 0.03	0.38 ± 0.07
	1.5	1.86 ± 0.09	5.49 ± 0.31*	0.14 ± 0.05	0.40 ± 0.15
	4.5	1.84 ± 0.68	5.15 ± 1.73**	0.11 ± 0.02	0.33 ± 0.04

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 compared with control group

表 12、1A-1D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	kidneys		Testes	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		0.53 ± 0.08	1.57 ± 0.13	0.22 ± 0.05	0.65 ± 0.10
1A	0.5	0.62 ± 0.10	1.80 ± 0.35	0.24 ± 0.02	0.70 ± 0.10
	1.5	0.62 ± 0.06	1.74 ± 0.13	0.23 ± 0.02	0.65 ± 0.07
	4.5	0.59 ± 0.05	1.71 ± 0.13	0.23 ± 0.02	0.67 ± 0.07
1B	0.5	0.60 ± 0.21	1.75 ± 0.63	0.22 ± 0.03	0.64 ± 0.09
	1.5	0.60 ± 0.06	1.73 ± 0.15	0.25 ± 0.02	0.71 ± 0.07
	4.5	0.61 ± 0.09	1.70 ± 0.16	0.24 ± 0.03	0.67 ± 0.11
1C	0.5	0.57 ± 0.08	1.65 ± 0.14	0.24 ± 0.04	0.69 ± 0.09
	1.5	0.60 ± 0.07	1.74 ± 0.14	0.24 ± 0.03	0.68 ± 0.09
	4.5	0.58 ± 0.07	1.65 ± 0.19	0.22 ± 0.03	0.62 ± 0.09
1D	0.5	0.56 ± 0.16	1.59 ± 0.44	0.23 ± 0.03	0.67 ± 0.10
	1.5	0.60 ± 0.09	1.69 ± 0.17	0.24 ± 0.03	0.68 ± 0.01
	4.5	0.53 ± 0.14	1.58 ± 0.43	0.24 ± 0.03	0.70 ± 0.08

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.01 compared with control group

表 13、2A-2D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		1.89 ± 0.15	5.43 ± 0.38	0.11 ± 0.02	0.33 ± 0.04
2A	0.5	1.84 ± 0.27	5.45 ± 0.37	0.12 ± 0.03	0.36 ± 0.07
	1.5	2.01 ± 0.26	6.05 ± 0.68	0.13 ± 0.02	0.37 ± 0.07
	4.5	1.97 ± 0.19	5.77 ± 0.40	0.11 ± 0.02	0.33 ± 0.04
2B	0.5	1.89 ± 0.31	5.28 ± 0.52	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.07
	1.5	2.12 ± 0.36	6.03 ± 1.23	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.05
	4.5	2.16 ± 0.33	6.13 ± 0.42*	0.14 ± 0.01	0.38 ± 0.03
2C	0.5	2.17 ± 0.27	6.03 ± 0.41	0.14 ± 0.03	0.38 ± 0.07
	1.5	1.96 ± 0.11	5.90 ± 0.32	0.12 ± 0.02	0.35 ± 0.07
	4.5	2.12 ± 0.19	6.06 ± 0.55	0.14 ± 0.02*	0.37 ± 0.13
2D	0.5	2.25 ± 0.22*	6.11 ± 0.42	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.04
	1.5	2.49 ± 0.30***	6.80 ± 0.47***	0.14 ± 0.03	0.38 ± 0.05
	4.5	2.09 ± 0.20	6.04 ± 0.57	0.12 ± 0.02	0.36 ± 0.06

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 compared with control group

表 13、2A-2D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	kidneys		Testes	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		0.58 ± 0.10	1.66 ± 0.25	0.22 ± 0.03	0.64 ± 0.06
2A	0.5	0.60 ± 0.09	1.78 ± 0.19	0.23 ± 0.04	0.68 ± 0.11
	1.5	0.58 ± 0.06	1.71 ± 0.15	0.21 ± 0.07	0.62 ± 0.21
	4.5	0.56 ± 0.05	1.65 ± 0.11	0.22 ± 0.03	0.65 ± 0.09
2B	0.5	0.61 ± 0.11	1.75 ± 0.23	0.21 ± 0.03	0.60 ± 0.10
	1.5	0.58 ± 0.05	1.64 ± 0.17	0.22 ± 0.02	0.62 ± 0.06
	4.5	0.59 ± 0.08	1.67 ± 0.16	0.23 ± 0.03	0.66 ± 0.09
2C	0.5	0.62 ± 0.09	1.73 ± 0.21	0.22 ± 0.04	0.61 ± 0.09
	1.5	0.57 ± 0.05	1.66 ± 0.14	0.22 ± 0.03	0.64 ± 0.07
	4.5	0.61 ± 0.08	1.75 ± 0.18	0.25 ± 0.03	0.71 ± 0.10
2D	0.5	0.62 ± 0.06	1.68 ± 0.12	0.23 ± 0.04	0.64 ± 0.10
	1.5	0.70 ± 0.09*	1.90 ± 0.14	0.24 ± 0.04	0.65 ± 0.10
	4.5	0.62 ± 0.08	1.78 ± 0.06	0.24 ± 0.03	0.68 ± 0.08

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.01 compared with control group

表 14、3A-3D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響

Treatment	Dose (g/kg)	Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		2.24 ± 0.32	6.46 ± 0.54	0.14 ± 0.03	0.39 ± 0.09
3A	0.5	2.21 ± 0.21	5.98 ± 0.28	0.13 ± 0.02	0.36 ± 0.05
	1.5	2.24 ± 0.25	6.34 ± 0.50	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.07
	4.5	2.21 ± 0.21	6.28 ± 0.37	0.13 ± 0.04	0.38 ± 0.12
3B	0.5	2.18 ± 0.22	6.31 ± 0.41	0.13 ± 0.03	0.38 ± 0.08
	1.5	2.22 ± 0.18	6.39 ± 0.45	0.14 ± 0.01	0.40 ± 0.05
	4.5	2.31 ± 0.20	6.28 ± 0.27	0.14 ± 0.01	0.40 ± 0.03
3C	0.5	2.14 ± 0.24	6.02 ± 0.56	0.15 ± 0.02	0.42 ± 0.08
	1.5	2.17 ± 0.14	6.21 ± 0.32	0.14 ± 0.02	0.41 ± 0.04
	4.5	2.23 ± 0.21	6.21 ± 0.54	0.14 ± 0.04	0.42 ± 0.09
3D	0.5	2.09 ± 0.11	6.10 ± 0.27	0.15 ± 0.01	0.44 ± 0.06
	1.5	2.19 ± 0.20	6.07 ± 0.30	0.13 ± 0.02	0.35 ± 0.04
	4.5	2.20 ± 0.22	6.20 ± 0.31	0.16 ± 0.03	0.44 ± 0.08

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 compared with control group

表 14、3A-3D 小柴胡湯 28 天餵食對小鼠肝臟、脾臟、腎臟及睪丸重量的影響(續)

Treatment	Dose (g/kg)	kidneys		Testes	
		(g)	(g/100 g BW)	(g)	(g/100 g BW)
Control		0.59 ± 0.09	1.69 ± 0.17	0.23 ± 0.05	0.67 ± 0.09
3A	0.5	0.69 ± 0.08	1.88 ± 0.17	0.23 ± 0.03	0.63 ± 0.05
	1.5	0.60 ± 0.10	1.70 ± 0.24	0.24 ± 0.03	0.68 ± 0.09
	4.5	0.66 ± 0.10	1.88 ± 0.22	0.26 ± 0.04	0.73 ± 0.10
3B	0.5	0.57 ± 0.06	1.65 ± 0.10	0.21 ± 0.03	0.62 ± 0.11
	1.5	0.61 ± 0.05	1.77 ± 0.13	0.23 ± 0.02	0.66 ± 0.04
	4.5	0.58 ± 0.16	1.59 ± 0.42	0.23 ± 0.02	0.62 ± 0.06
3C	0.5	0.59 ± 0.06	1.67 ± 0.13	0.23 ± 0.03	0.66 ± 0.10
	1.5	0.62 ± 0.08	1.75 ± 0.19	0.24 ± 0.03	0.68 ± 0.06
	4.5	0.61 ± 0.05	1.71 ± 0.18	0.25 ± 0.05	0.69 ± 0.14
3D	0.5	0.58 ± 0.04	1.71 ± 0.10	0.22 ± 0.03	0.65 ± 0.08
	1.5	0.65 ± 0.08	1.79 ± 0.15	0.24 ± 0.03	0.65 ± 0.08
	4.5	0.64 ± 0.09	1.80 ± 0.14	0.24 ± 0.03	0.69 ± 0.14

All values are means ± SD (n = 10). \*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 compared with control group

表 15、1A–1D 28 天餵食毒性試驗雄鼠組織病理綜合評估

Organ	Lesions	Group				
		H <sub>2</sub> O	1AH	1BH	1CH	1DH
Heart						
	Infiltration, mononuclear cell, focal, slight	-	-	-	-	1/10
Kidney						
	Cyst, focal, slight <sup>1</sup>	1/10 <sup>2</sup>	-	-	-	-
Liver						
	Degeneration/necrosis, focal, slight	-	-	1/10	-	-
	Infiltration, glycogen, diffuse, slight to severe/high	9/10	7/10	6/10	3/10	1/10
Lung						
	Bronchiolitis, focal, minimal	1/10	-	-	-	-
Spleen		-	-	-	-	-
Testes		-	-	-	-	-

-: No significant lesions.

<sup>1</sup>: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 =moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

<sup>2</sup> Incidence: Affected mice/ Total examined mice.

表 16、2A–2D 28 天餵食毒性試驗雄鼠組織病理綜合評估

Organ	Lesions	Group				
		H <sub>2</sub> O	2AH	2BH	2CH	2DH
Heart		-	-	-	-	-
Kidney		-	-	-	-	-
Liver		-	-	-	-	-
Lung		-	-	-	-	-
Spleen		-	-	-	-	-
Testes		-	-	-	-	-

-: No significant lesions.

<sup>1</sup>: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 =moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

<sup>2</sup> Incidence: Affected mice/ Total examined mice. n=10.

表 17、3A-3D 28 天餵食毒性試驗雄鼠組織病理綜合評估

Organ	Lesions	Group				
		H <sub>2</sub> O	3AH	3BH	3CH	3DH
Heart		-	-	-	-	-
Kidney		-	-	-	-	-
Liver		-	-	-	-	-
	Infiltration, glycogen, diffuse, minimal to moderate severe	9/10	7/10	6/10	7/10	2/10
Lung		-	-	-	-	-
	Bronchiolitis, focal, slight					1/10
Spleen		-	-	-	-	-
Testes		-	-	-	-	-

-: No significant lesions.

<sup>1</sup>: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 =moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

<sup>2</sup> Incidence: Affected mice/ Total examined mice. n=10.

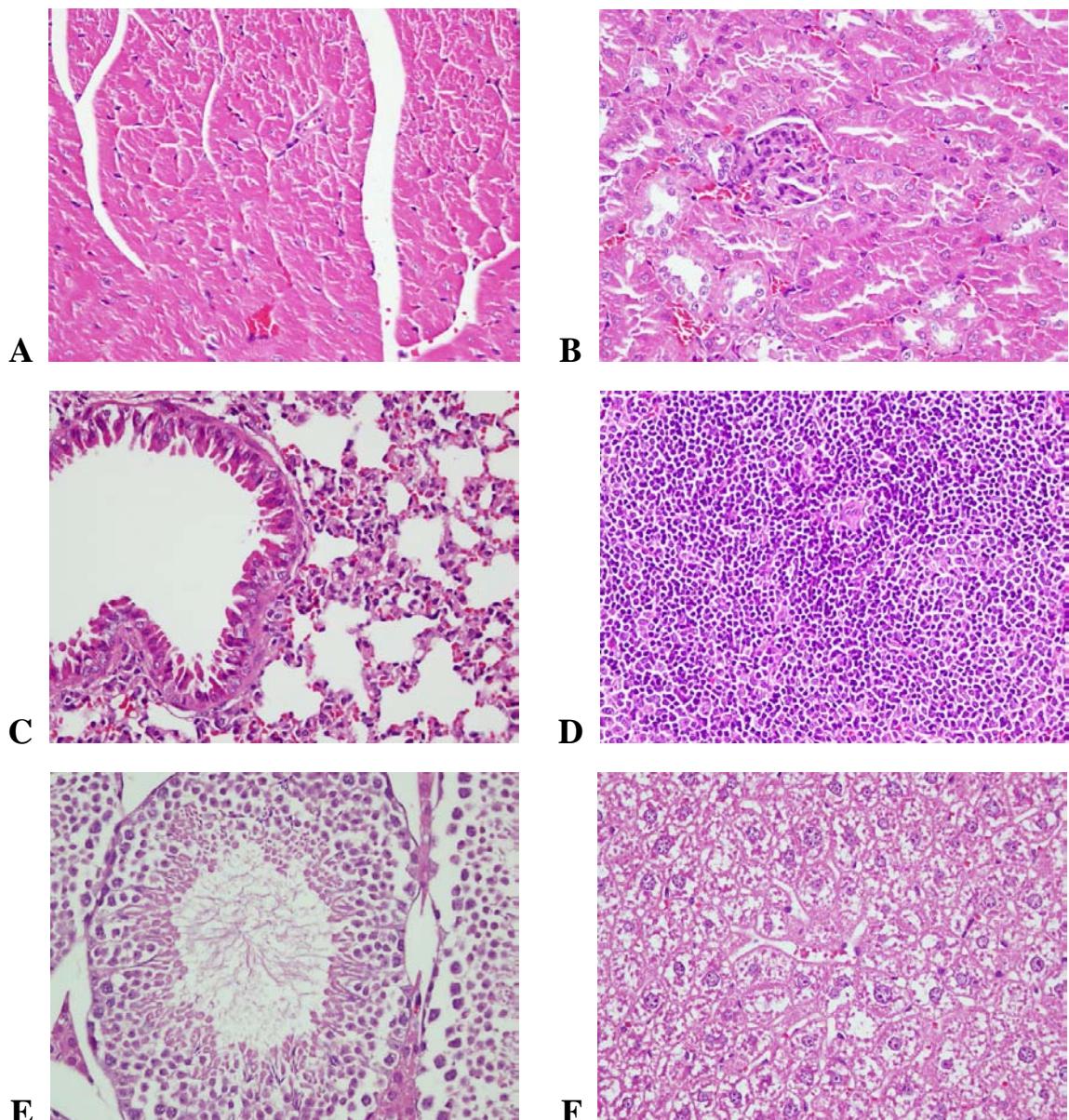


圖 20、28 天餵食毒性試驗 H<sub>2</sub>O 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。H<sub>2</sub>O 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：H<sub>2</sub>O-1）(H&E staining, 400x)。

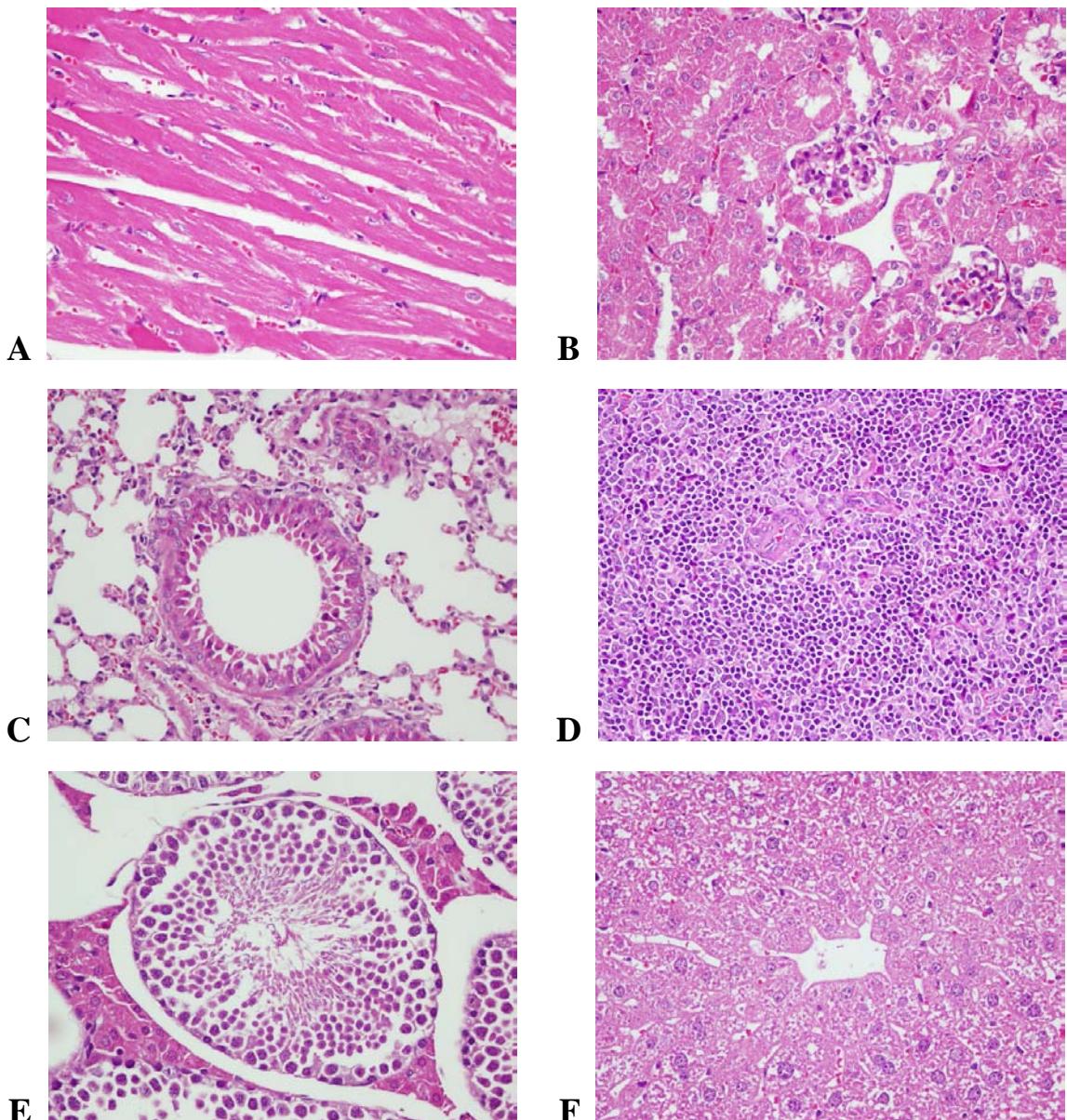


圖 21、28 天餵食毒性試驗 AH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。1AH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：1AH-1）(H&E staining, 400x)。

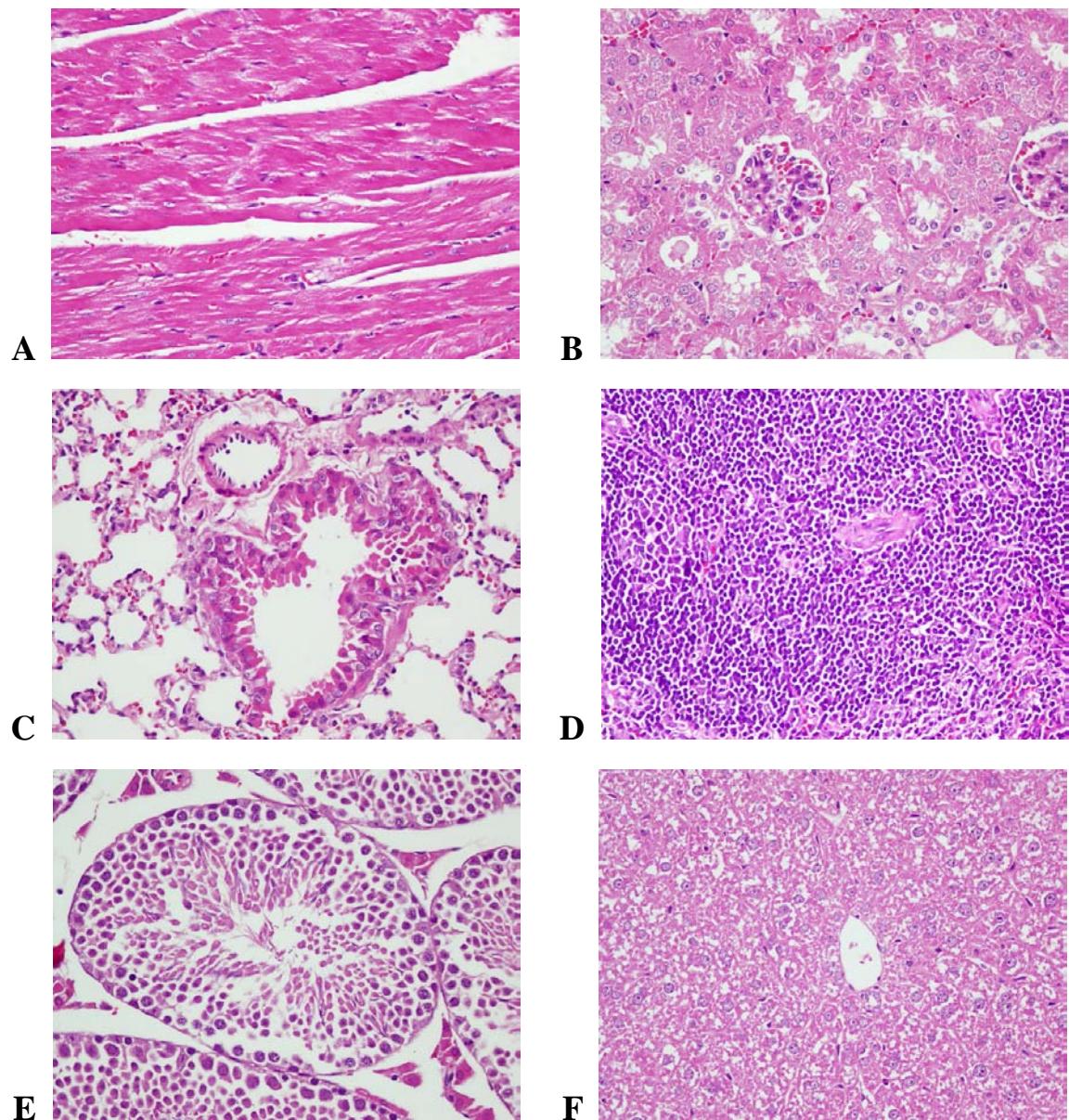


圖 22、28 天餵食毒性試驗 BH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。1BH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：1BH-3）(H&E staining, 400x)。

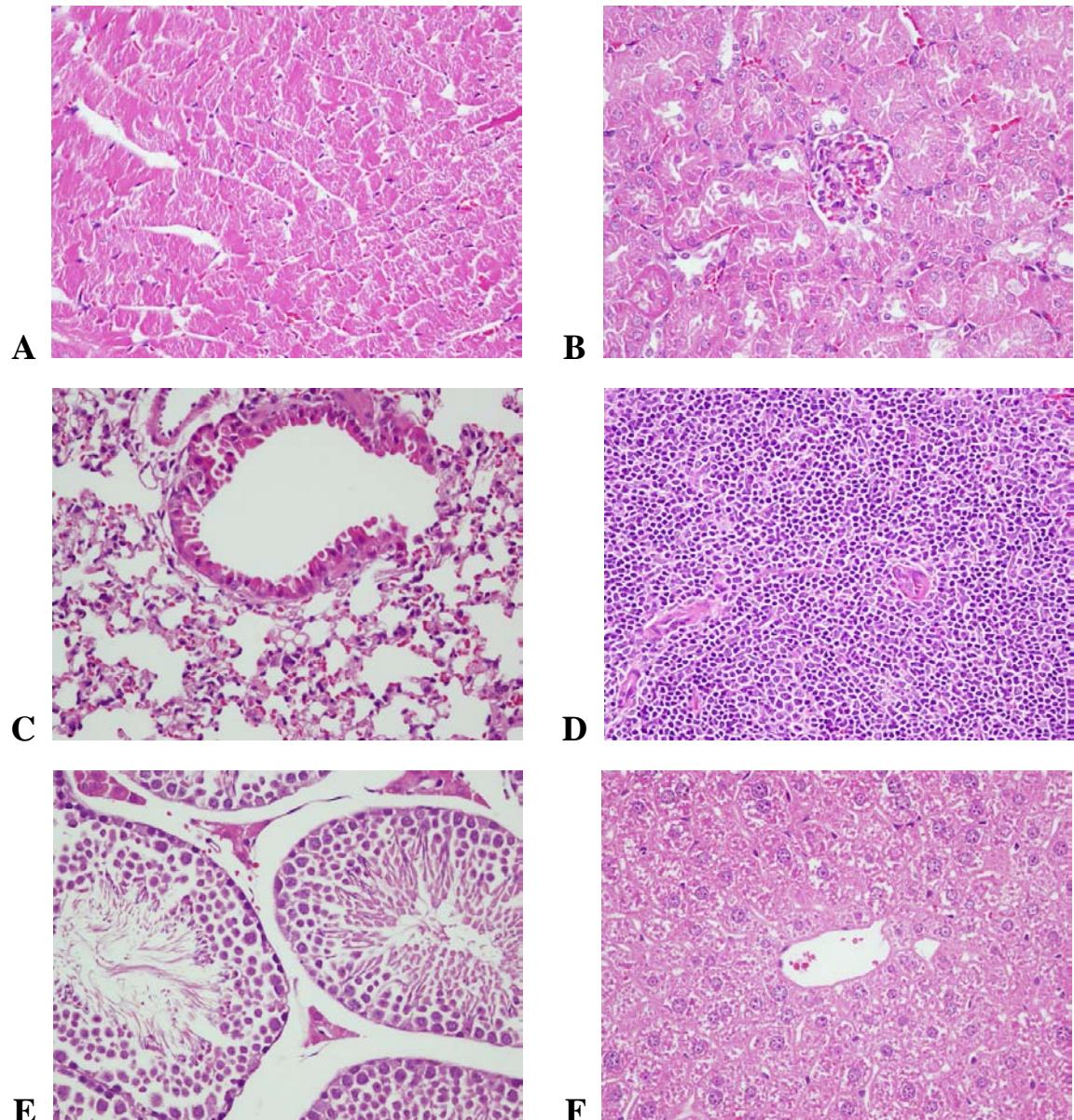


圖 23、28 天餵食毒性試驗 CH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。1CH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：1CH-3）(H&E staining, 400x)。

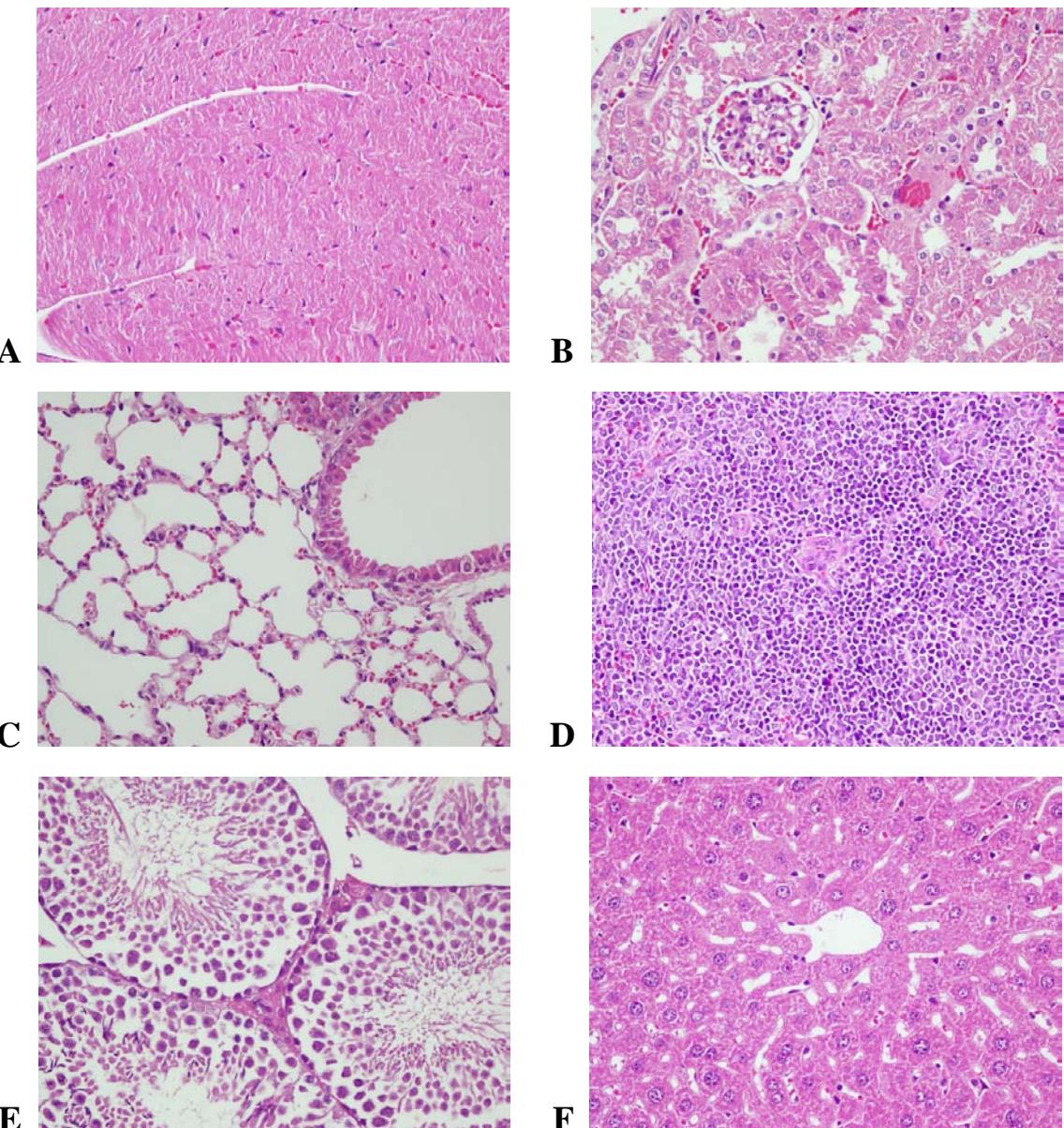


圖 24、28 天餵食毒性試驗 DH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。1DH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)、睪丸(E)及肝臟(F)等臟器無明顯組織病理變化（動物編號：DH-2）(H&E staining, 400x)。

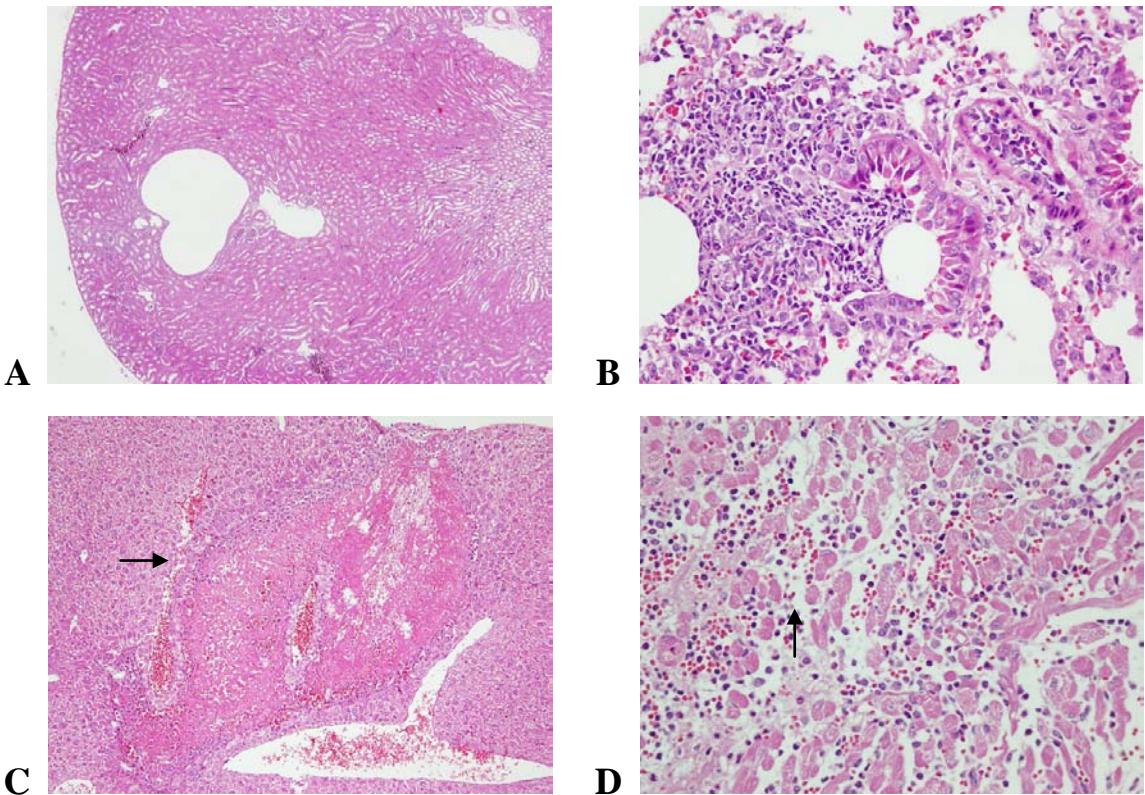


圖 25、28 天餵食毒性試驗各組小鼠非特異性組織病理變化之臟器。H2O 組腎臟出現局部輕微腎囊腔 (A, 40x, 動物編號：H2O-6) 、肺臟局部極微單核炎症細胞浸潤 (B. 400x, 動物編號：H2O-3) 、肝臟局部輕微變性壞死 (C. 40x, 動物編號：1BH-5) 、心臟局部輕微單核炎症細胞浸潤 (D. 40x, 動物編號：1DH-1) 等組織病理變化(H&E staining)。

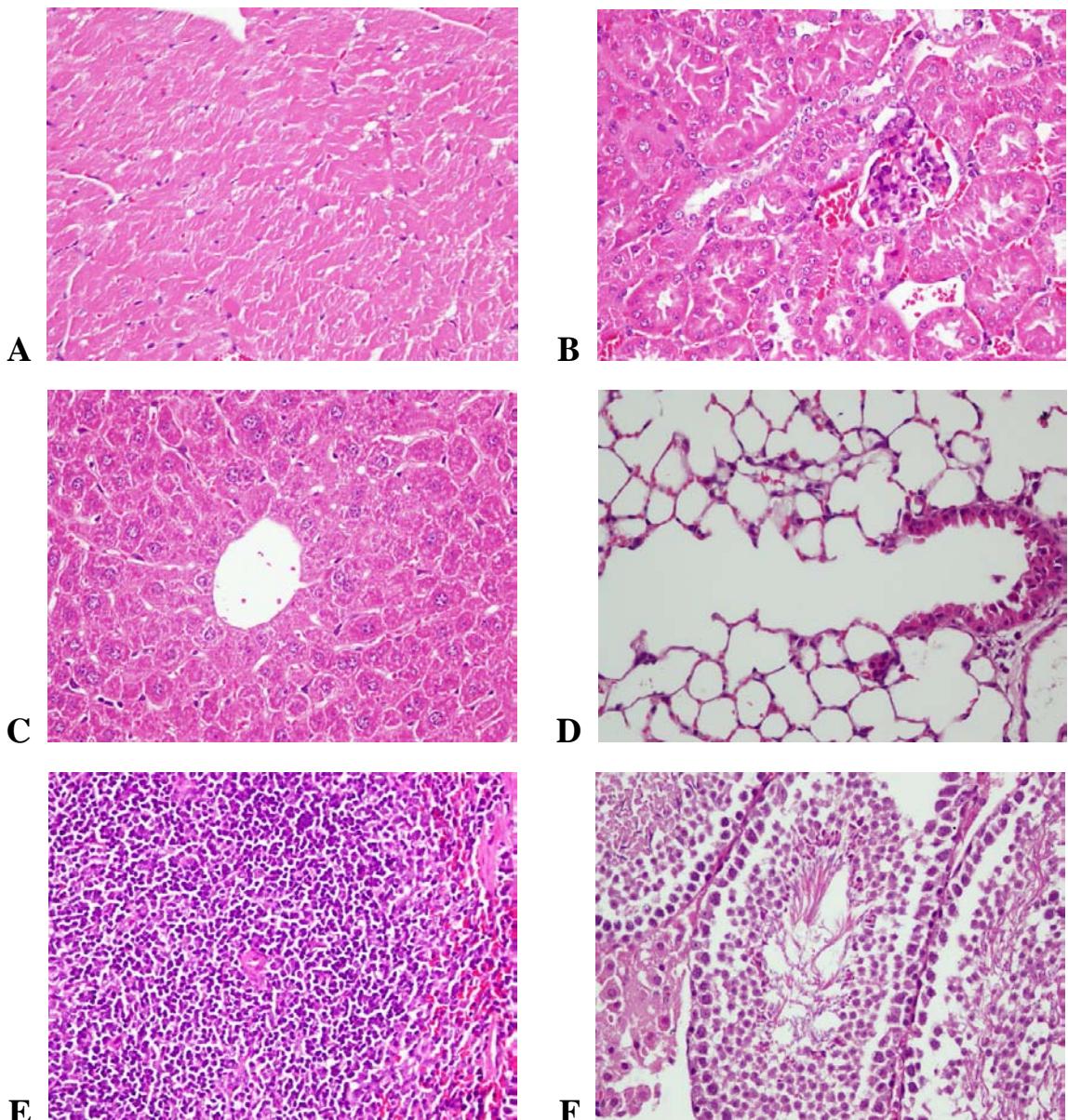


圖 26、28 天餵食毒性試驗 H<sub>2</sub>O 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。H<sub>2</sub>O 組心臟(A)、腎臟(B)、肝臟(C)、肺臟(D)、脾臟(E)及睪丸(F)等臟器均無明顯組織病理變化 (動物編號：H<sub>2</sub>O-1) (H&E stain, 400x)。

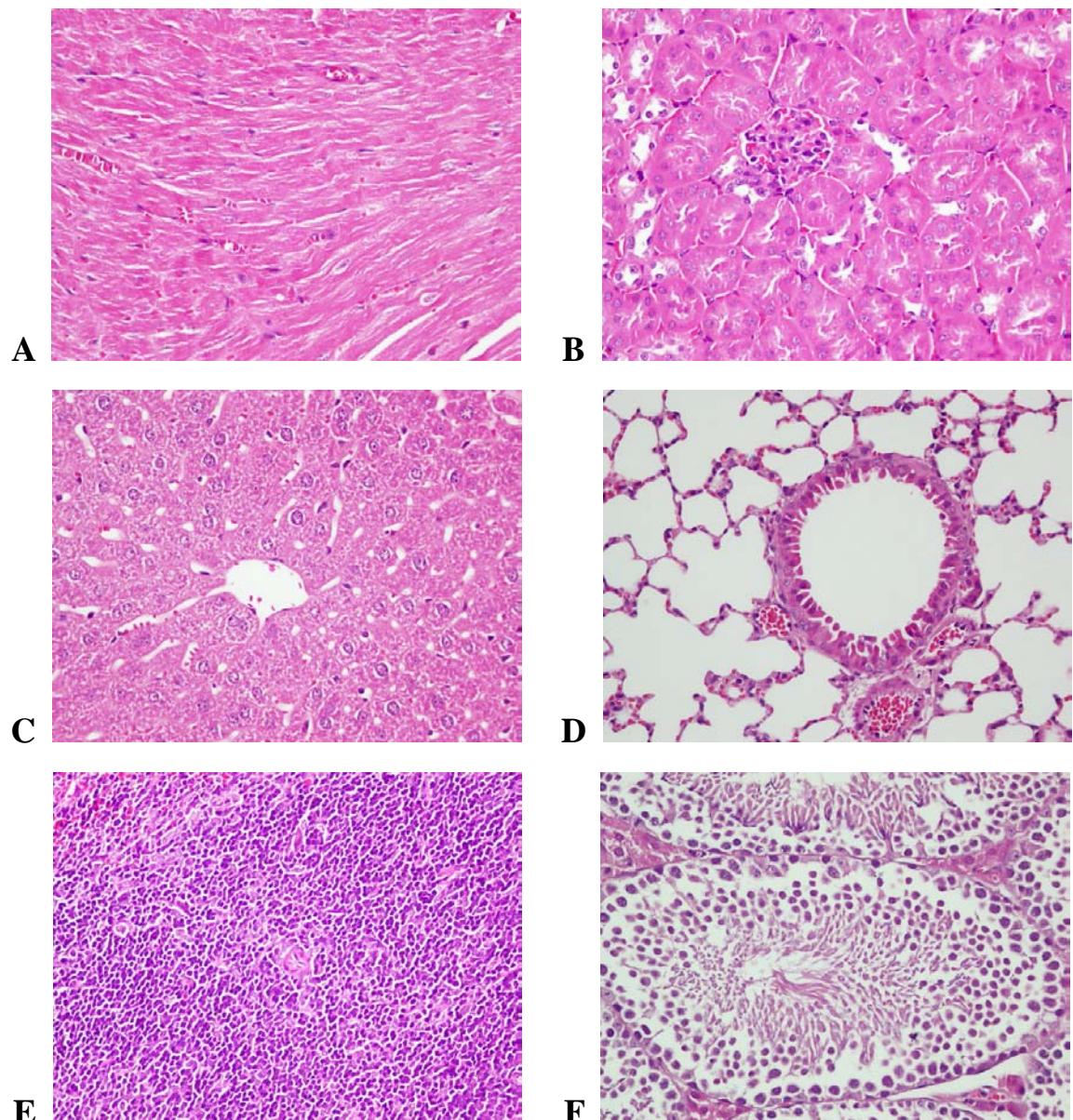


圖 27、28 天餵食毒性試驗 2AH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。2AH 組心臟(A)、腎臟(B)、肝臟(C)、肺臟(D)、脾臟(E)及睪丸(F)等臟器均無明顯組織病理變化 (動物編號：2AH-1) (H&E stain, 400x)。

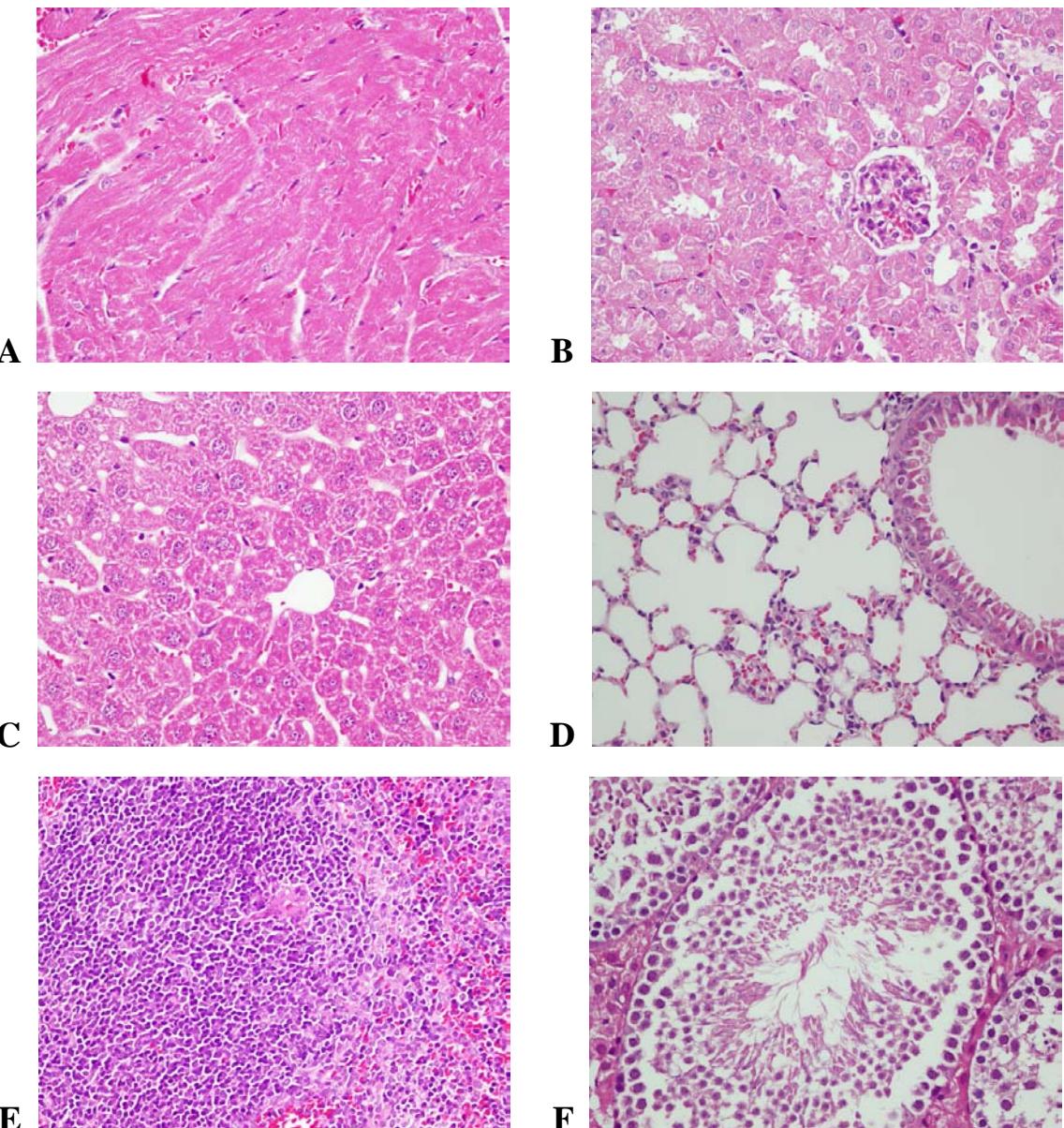


圖 28、28 天餵食毒性試驗 2BH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。2BH 組心臟(A)、腎臟(B)、肝臟(C)、肺臟(D)、脾臟(E)及睪丸(F)等臟器均無明顯組織病理變化 (動物編號：2BH-1) (H&E stain, 400x)。

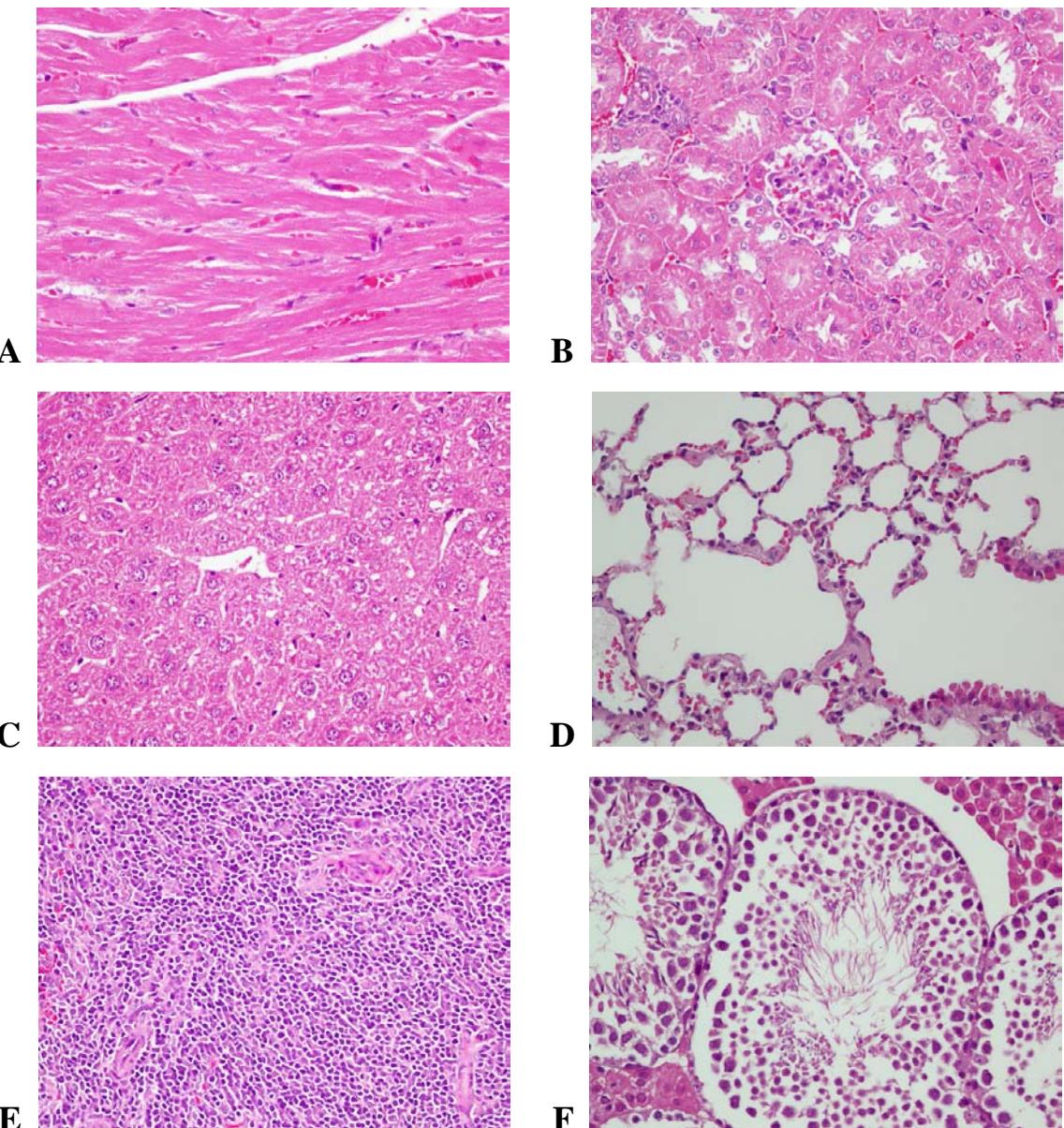


圖 29、28 天餵食毒性試驗 2CH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。2CH 組心臟(A)、腎臟(B)、肝臟(C)、肺臟(D)、脾臟(E)及睪丸(F)等臟器均無明顯組織病理變化 (動物編號：2CH-1) (H&E stain, 400x)。

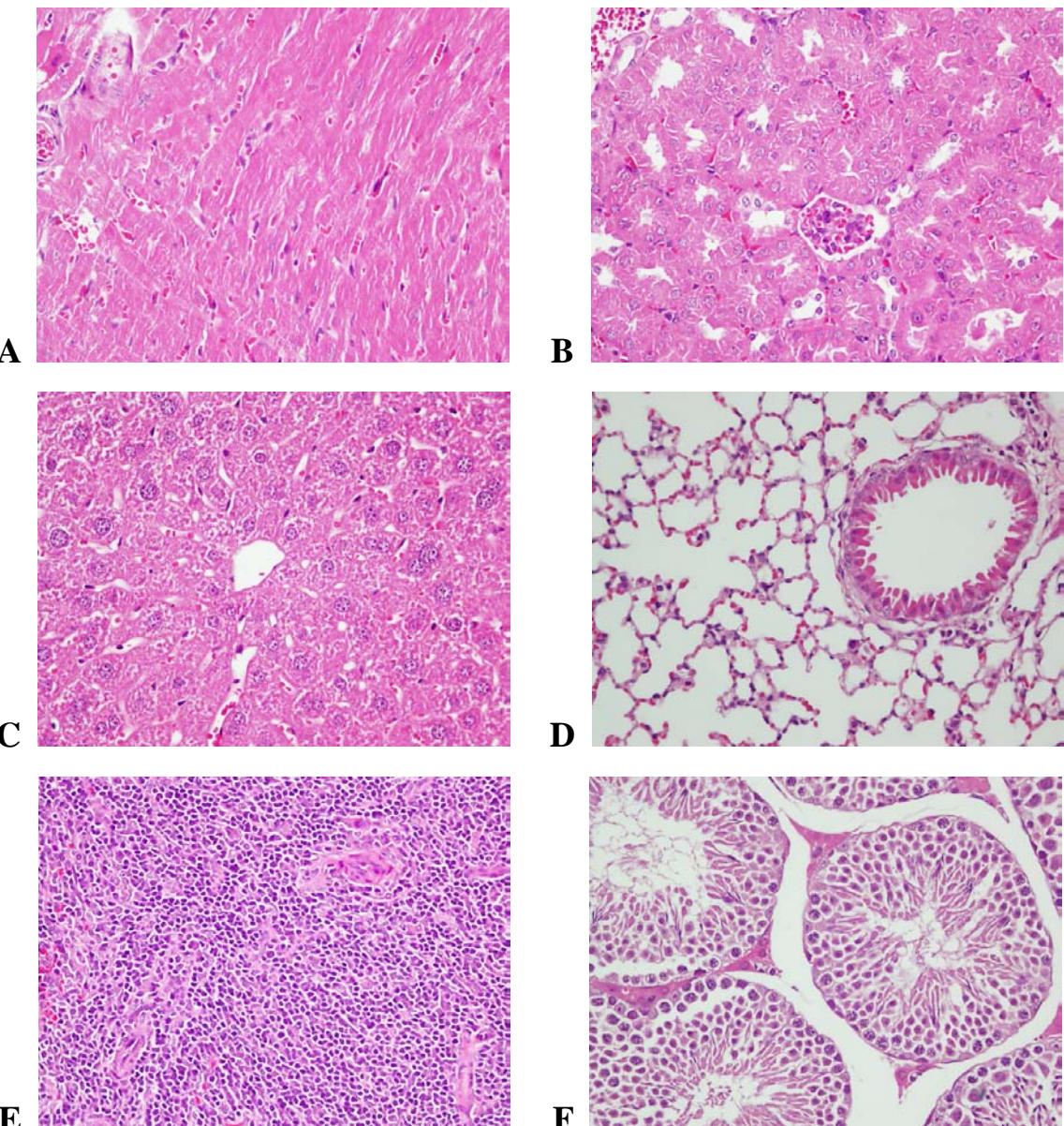


圖 30、28 天餵食毒性試驗 2DH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。2DH 組心臟(A)、腎臟(B)、肝臟(C)、肺臟(D)、脾臟(E)及睪丸(F)等臟器均無明顯組織病理變化 (動物編號：2DH-1) (H&E stain, 400x)。

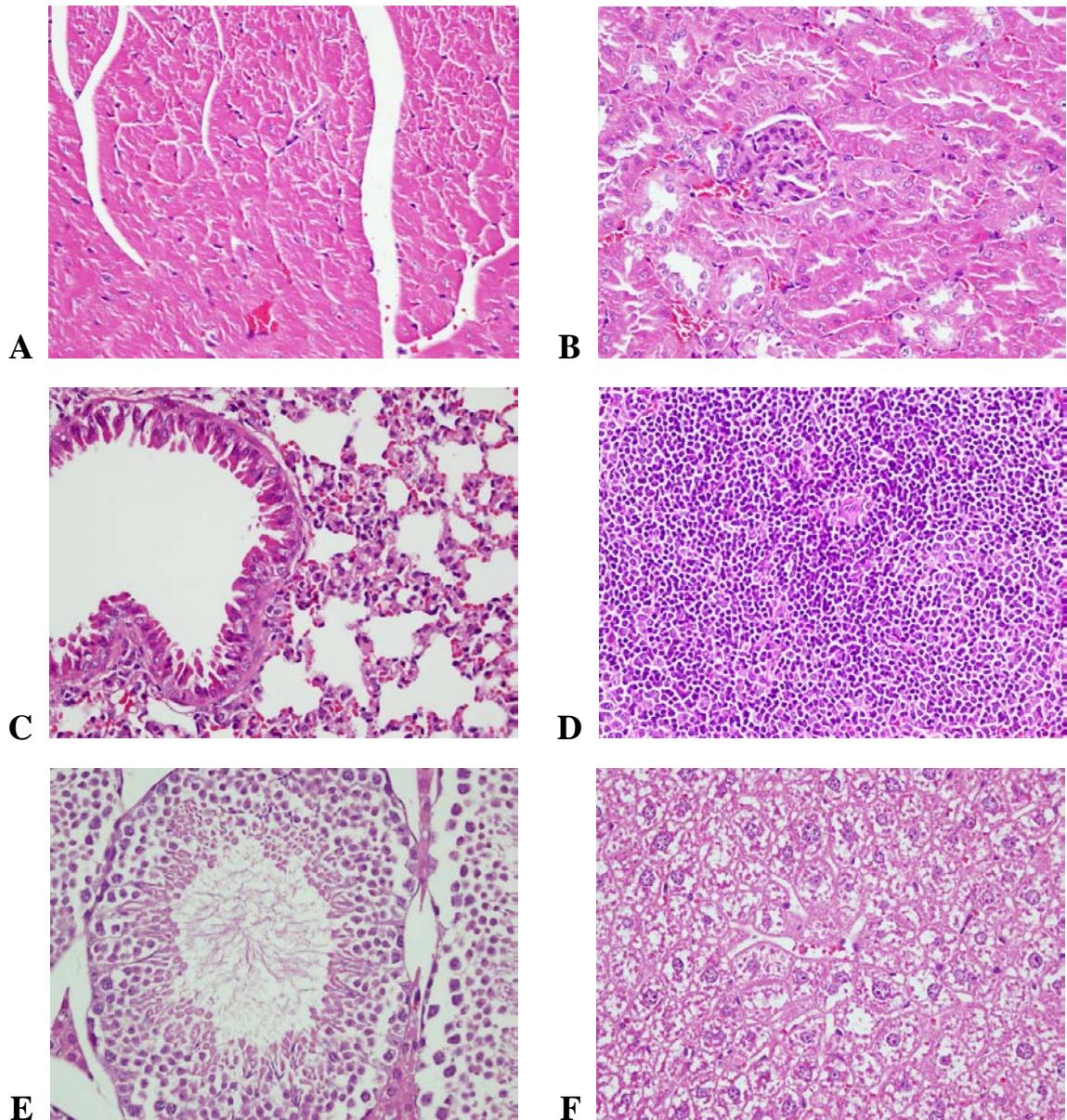


圖 31、28 天餵食毒性試驗 H<sub>2</sub>O 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。H<sub>2</sub>O 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：H<sub>2</sub>O-1）(H&E staining, 400x)。

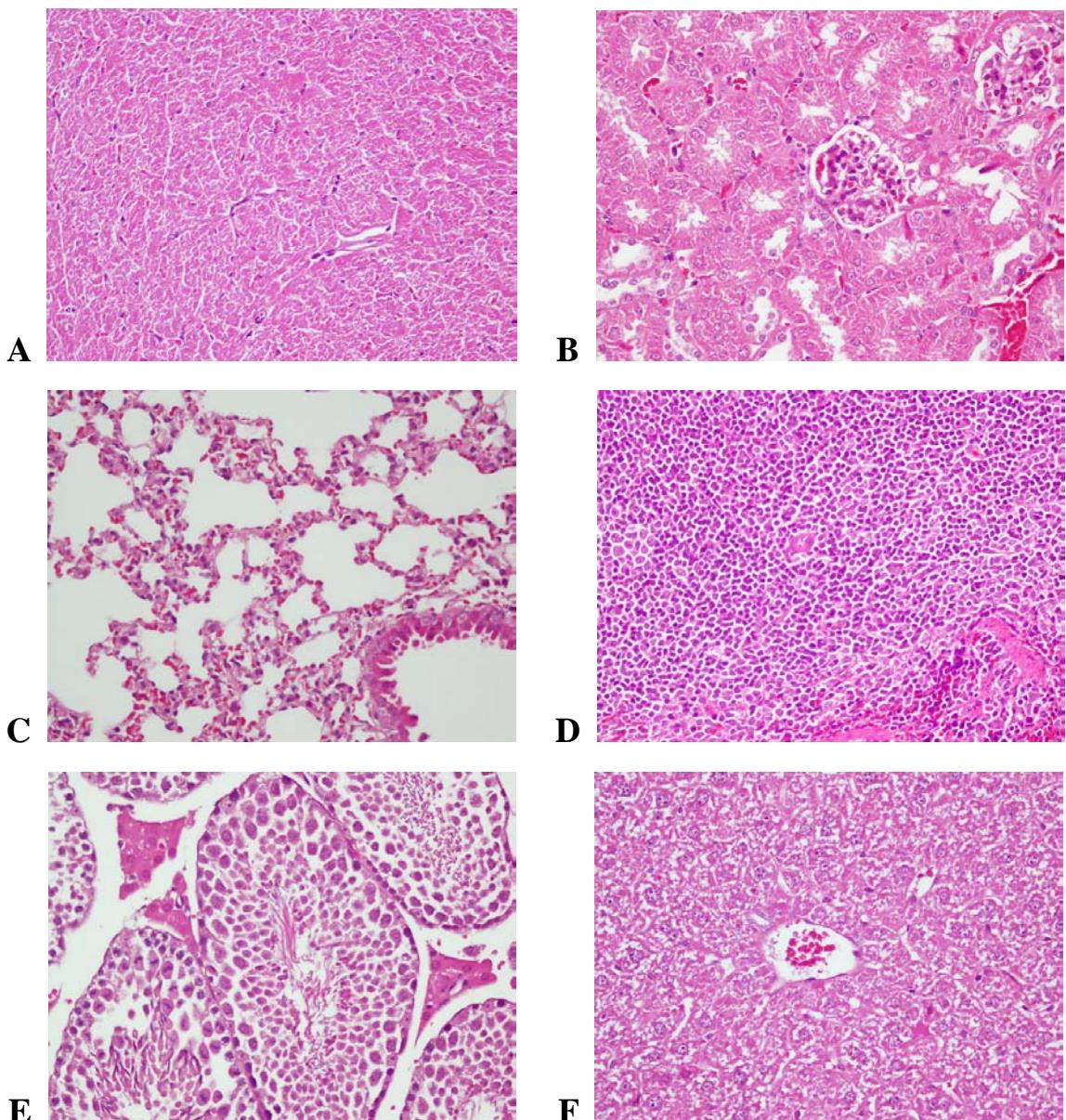


圖 32、28 天餵食毒性試驗 3AH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。AH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化(動物編號：AH-1) (H&E staining, 400x)。

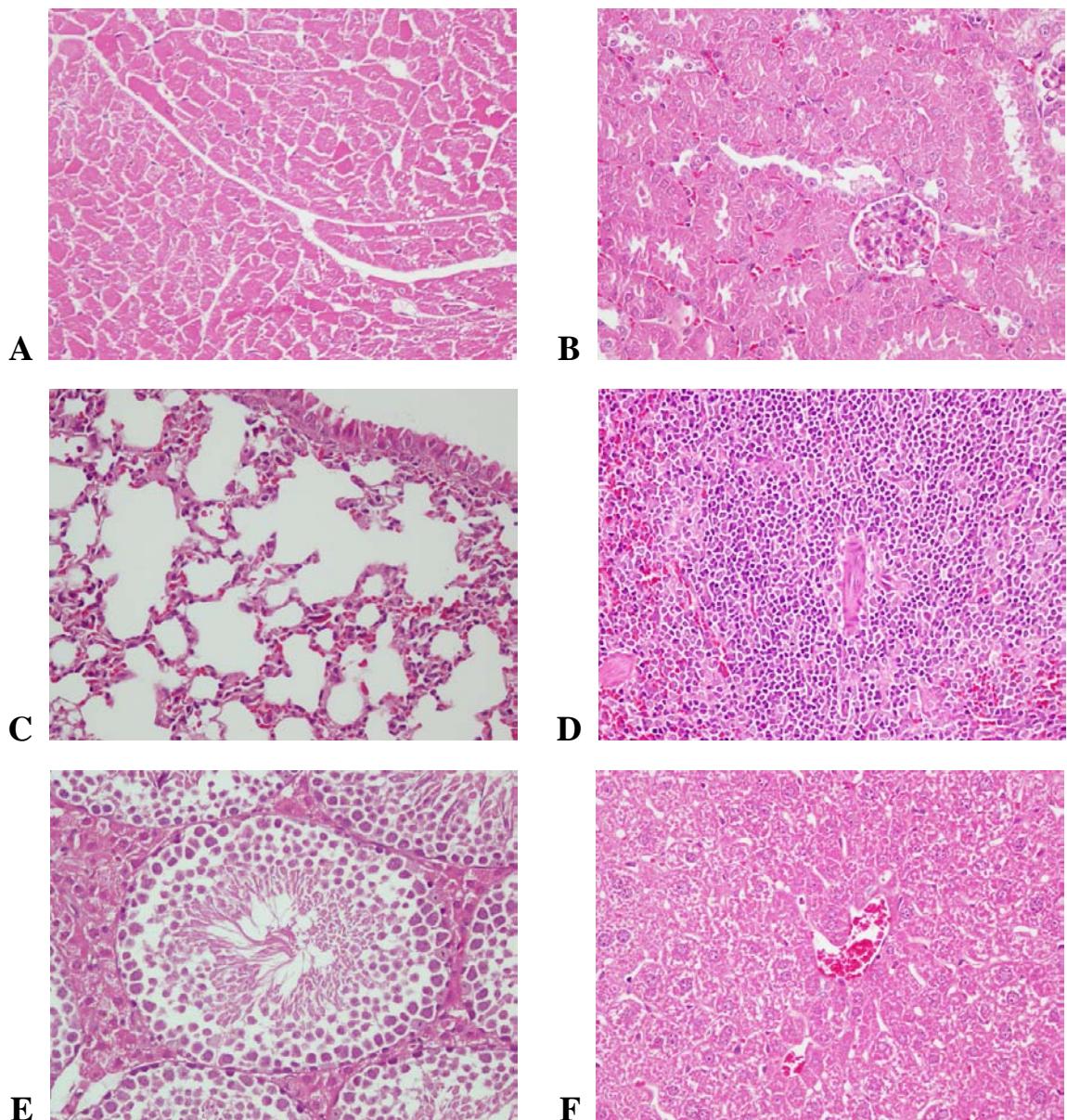


圖 33、28 天餵食毒性試驗 3BH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。BH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：BH-1）(H&E staining, 400x)。

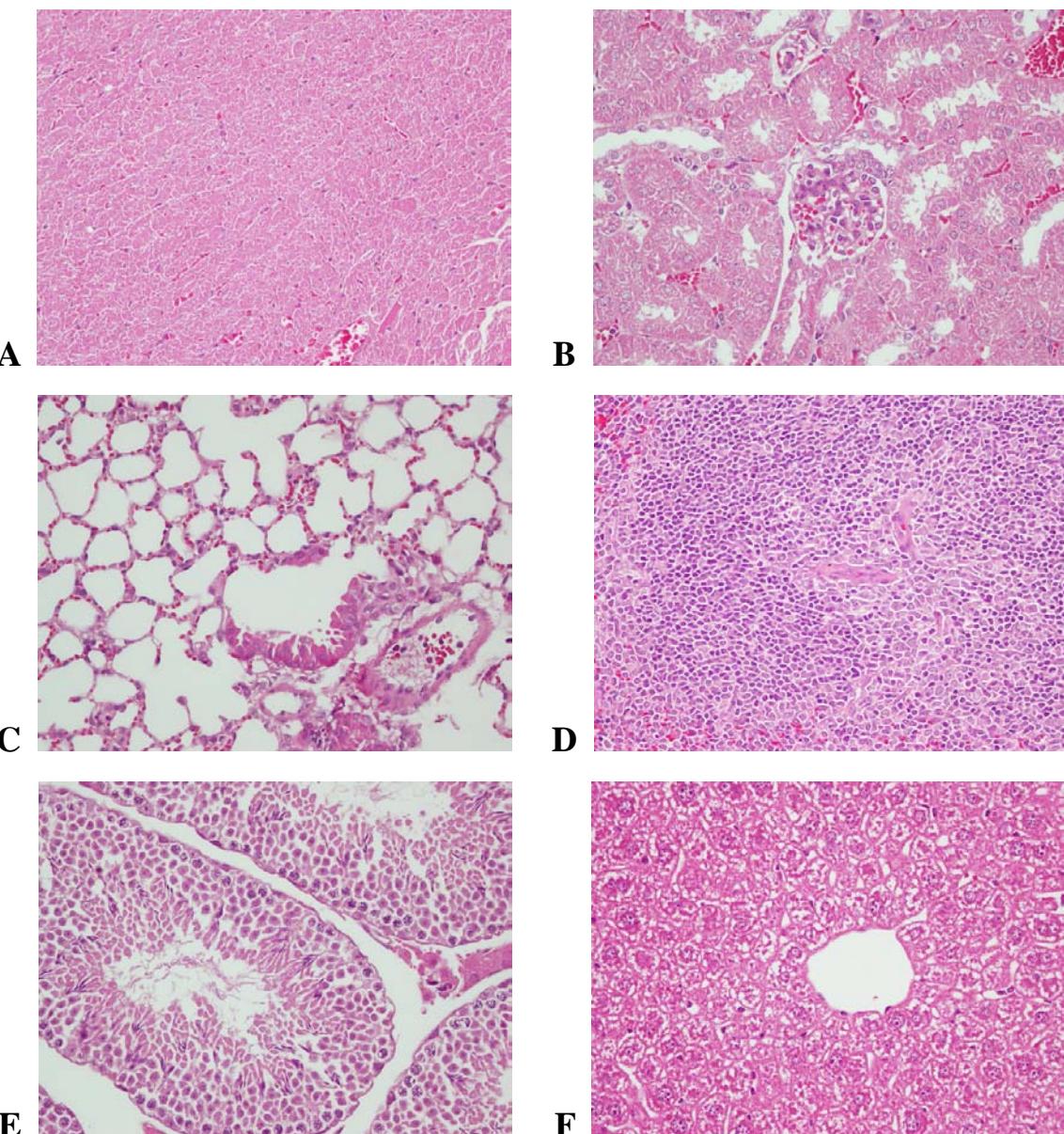


圖 34、28 天餵食毒性試驗 3CH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。CH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：CH-1）(H&E staining, 400x)。

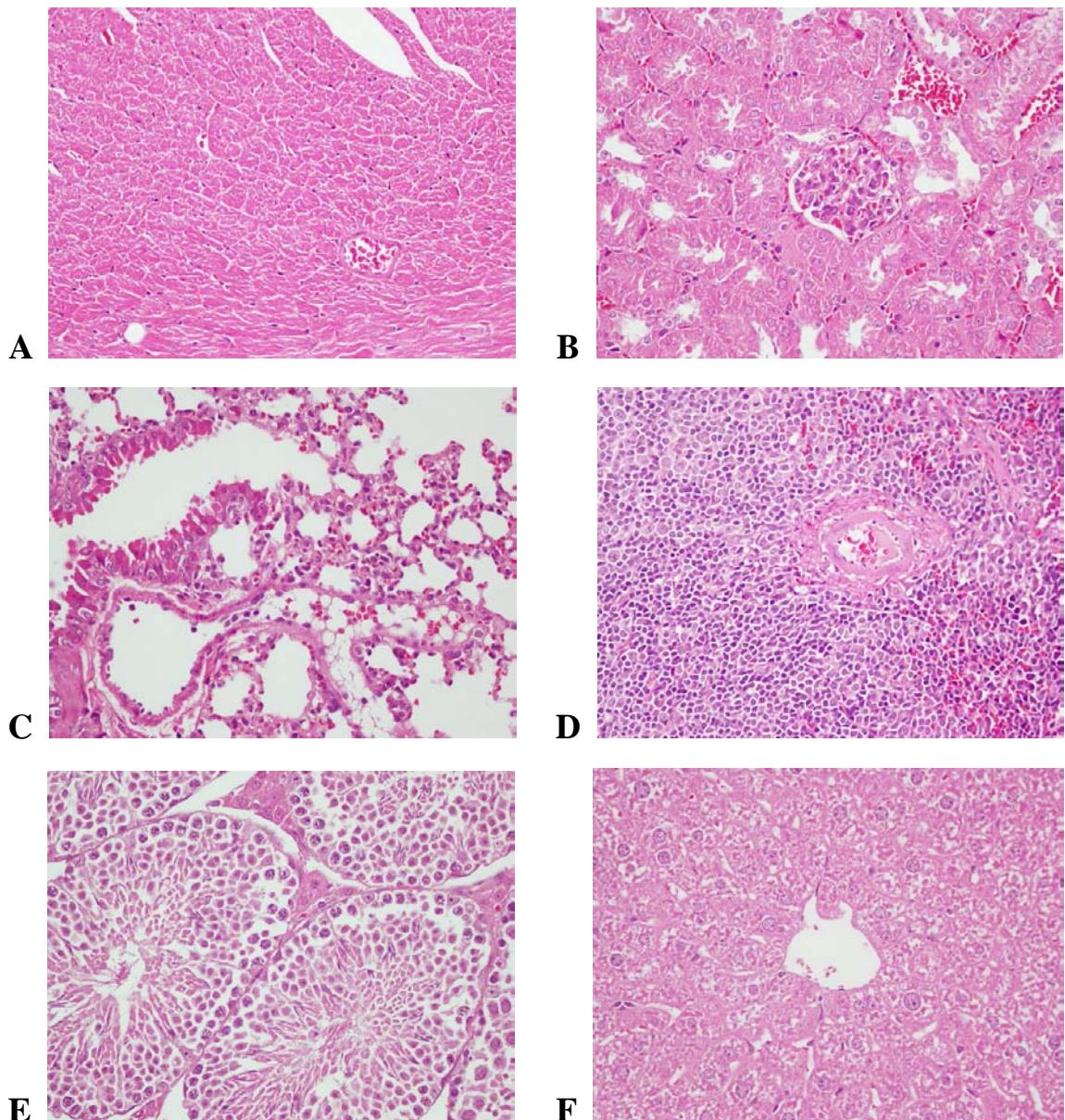


圖 35、28 天餵食毒性試驗 3DH 組小鼠無明顯組織病理變化之臟器。DH 組心臟(A)、腎臟(B)、肺臟(C)、脾臟(D)及睪丸(E)等臟器無明顯組織病理變化，肝臟(F)則因未禁食完全，出現瀰漫性肝醣堆積形成空泡化（動物編號：DH-4）(H&E staining, 400x)。

表 18、三家 GMP 廠之小柴胡湯對正常小鼠脾臟細胞的毒性作用

Cell viability (% of control) (μg/ml)						
代號	Control	10	25	50	100	150
1A	100±4.23	89.54±7.65	98.21±11.73	103.44±12.60	109.95±5.10	113.14±1.17
1B	100±4.23	80.74±7.30	87.63±5.79	135.46±1.01	148.60±2.77	157.40±3.78
1C	100±4.23	101.66±0.44	109.69±2.87	109.31±7.85	107.78±9.07	138.01±5.05
1D	100±4.23	104.34±1.55	114.80±3.27	132.14±6.31	148.47±1.38	161.61±7.70
2A	100±4.23	97.70±1.17	113.39±0.44	127.93±1.96	158.16±1.10	163.52±2.18
2B	100±4.23	106.38±1.01	115.31±3.34	125.51±2.39	139.41±2.60	158.04±6.44
2C	100±4.23	98.60±0.58	102.17±3.31	107.27±4.20	123.98±8.34	146.30±10.31
2D	100±4.23	105.74±4.06	110.84±0.58	118.62±3.13	126.79±1.55	135.20±8.32
3A	100±4.23	93.37±3.65	104.08±5.18	137.37±7.64	164.29±12.05	171.81±12.48
3B	100±4.23	110.97±5.64	126.66±4.64	126.79±7.52	150.13±6.31	157.40±9.11
3C	100±4.23	106.38±1.01	119.90±1.93	130.99±1.55	135.46±7.27	131.12±1.93
3D	100±4.23	86.73±3.56	99.74±7.20	113.78±4.85	148.85±6.73	153.32±8.87

n=3

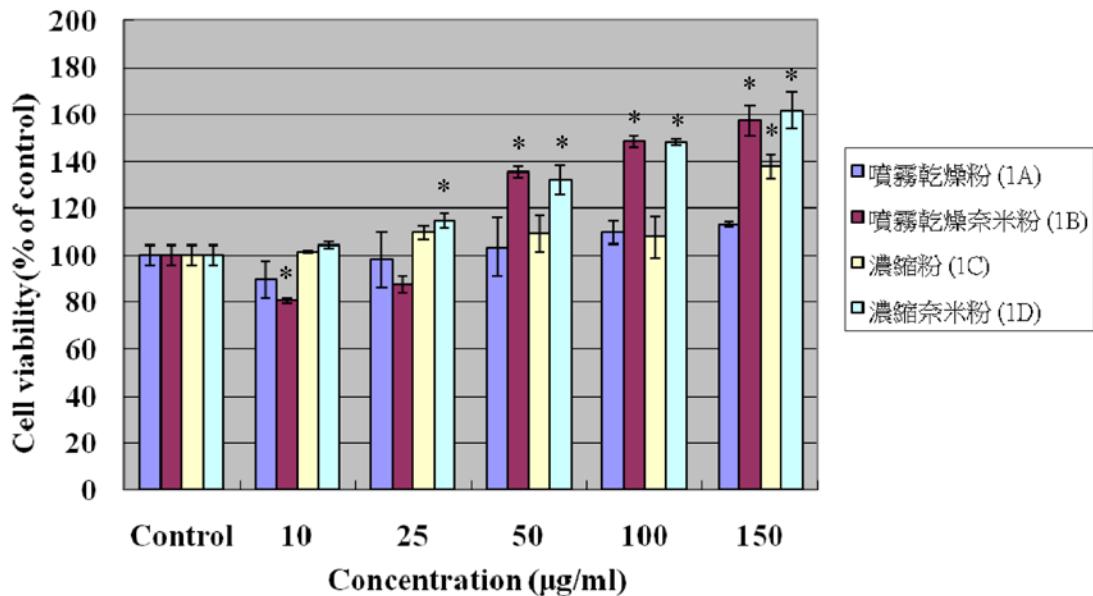


圖 36、第一家 GMP 廠之檢品(1A-1D)測試結果

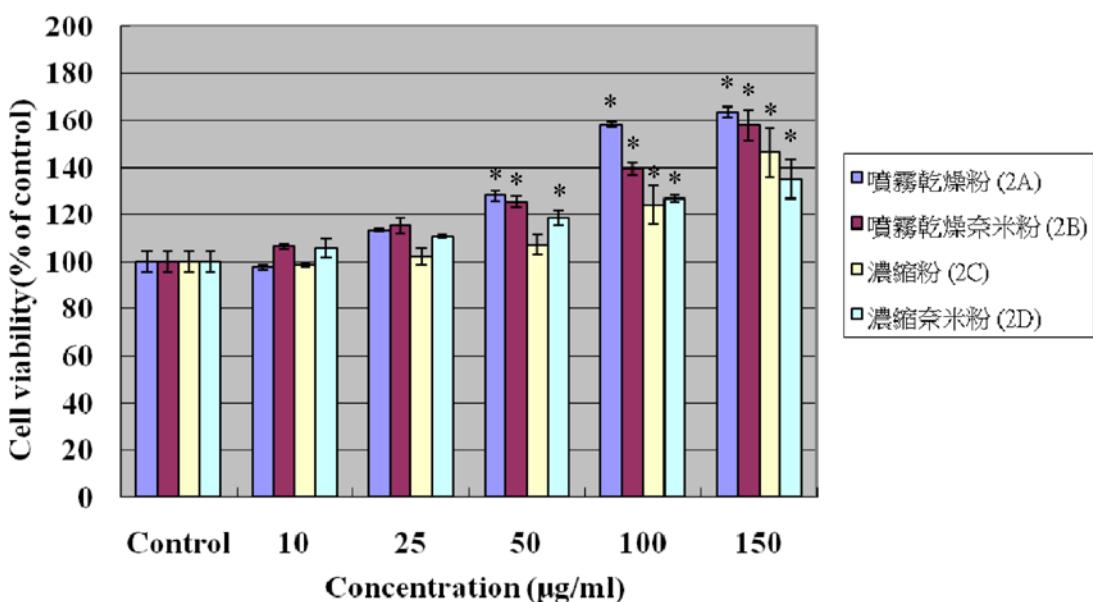


圖 37、第二家 GMP 廠之檢品(2A-2D)測試結果

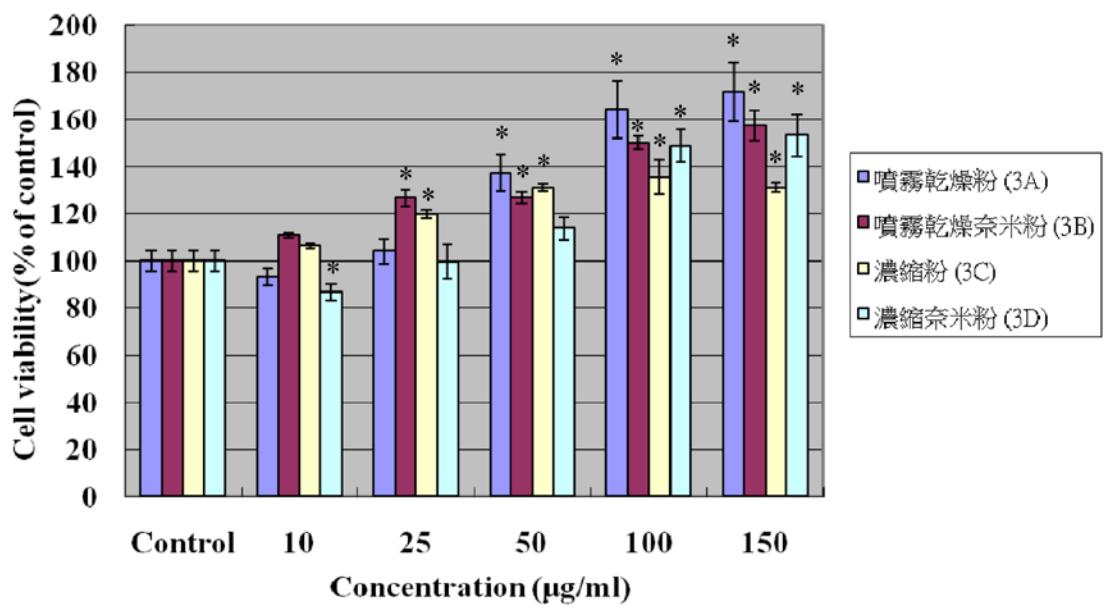


圖 38、第三家 GMP 廠之檢品(3A-3D)測試結果

表 19、TEM 測量粒徑之結果

樣品編號	數值 1	數值 2	數值 3	平均粒徑 (nm)	標準差	聚集(nm)
1A	76.5	73.5	75.0	75.0	1.5	1600.0
1B	14.2	19.2	19.2	17.5	2.9	262.5
1C	112.4	117.5	109.8	113.2	3.9	1141.5
1D	8.3	9.5	8.3	8.7	0.7	128.8
2A	47.5	43.6	35.9	42.3	5.9	257.7
2B	19.0	26.7	29.2	25.0	5.3	66.3
2C	34.2	39.2	31.7	35.0	3.8	147.5
2D	31.3	31.3	23.8	28.8	4.3	50.0
3A	53.1	51.2	51.7	52.0	1.0	173.1
3B	18.0	16.4	17.5	17.3	0.8	134.6
3C	47.5	45.2	46.2	46.3	1.2	509.3
3D	16.9	16.1	17.1	16.7	0.5	125.8

小柴胡湯噴霧乾燥粉(A) , 小柴胡湯噴霧乾燥微奈米粉(B)

小柴胡湯含澱粉濃縮粉末(C) , 小柴胡湯含澱粉濃縮微奈米粉(D)

n=3

# 人類癌症基因體以驗證探討抗癌中草藥--- 總計畫(2-1)

林榮耀

財團法人台北市林榮耀教授學術教育基金會

## 摘要

在本實驗中，我們以人類肝癌細胞株 HepG2 的基因體變化為主軸，以尋找及研究中草藥之成分以及抗癌之分子機制。將小柴胡湯汁萃取液處理 HepG2 細胞，發現其影響細胞存活的比率，並以 Real-time PCR 觀察基因表現的變化，發現 Bcl-2、CCND1、ErBB2、CDC2 及 TNFSF10 的表現量有隨時間及濃度的變化而下降。以各種小柴胡湯汁單方藥萃取液處理細胞後，發現其中以黃芩抑制細胞存活的效果最佳，並且也抑制了 Bcl-2 等五個基因的表現。將處理小柴胡湯及黃芩後，細胞蛋白質的表現則以 CCND1 及 ErbB2 抑制較為明顯。細胞週期的分析發現複方及黃芩會使細胞停留在 G2/M 期，若以更高濃度的萃取液處理後則會發現 G1 期的細胞也會增加。之後我們將小柴胡湯萃取液經由 DEAE 離子交換樹脂萃取出酚類化合物，處理細胞後發現 Bcl-2、CCND1、ErB2、Cdc2、Myc、TNFSF10 的 mRNA 的表現減少，蛋白質的表現則以 ErbB2、Myc 及 CCND1 的抑制較為明顯，細胞週期分析發現小柴胡湯酚類的萃取物也使細胞停留在 G2/M 期。這樣的結果始我們認為小柴胡湯或黃芩萃取液有做為抗癌中草藥之潛力。

總計畫於子計畫監督執行部分：

1. 於 95 年 12 月 8 日、12 月 19 日、96 年 3 月 2 日、4 月 9 日、7 月 2 日及 10 月 11 日，於台大醫學院生化所及國立臺灣師範大學生科系召開會議。
2. 參與人員為：台大醫學院生化所林榮耀教授、呂紹俊教授、國立臺灣師範大學方剛教授、高雄醫學大學吳永昌教授及吳志中教授。

討論各計畫進展及狀況，互相切磋，以求本三子計畫能順利進行。

關鍵詞：中草藥、肝癌基因、基因體

# **Evidenced-base Studies on Anticancer of Chinese Herbs by Genomic Medicine (2-1)**

Jung-Yaw Lin

## **ABSTRACT**

In this study, we took genome changes of human hepatoma cell line HepG2 as the main axle and investigated the molecular mechanisms of anti-cancer effects of components of traditional Chinese herb medicine. Treatment of HepG2 cells with Xiao-Chai-Hu-Tang (XCHT) extracts reduced the viability of cells. By using real-time PCR analysis observed that the expression of Bcl-2, CCND1, ErBB2, CDC2 and TNFSF10 mRNA was decreased by a dose- and time-dependent manner. By treatment of HepG2 cells with 7 constituents of XCHT, we found that Huang-Qin(HQ) had the higher inhibitory effects on cell viability, and also suppressed the Bcl-2, CCND1, ErBB2, CDC2 and TNFSF10 expression. Treatment of the cells with XCHT and HQ, both extracts inhibited CCND1 and ErbB2 protein expression and arrested cells in the G2/M phase as shown by cell cycle analysis. However, after using higher concentrated extracts, cells were arrested in the G1 phase. Furthermore, we removed phenol compounds from XCHT by DEAE ion-exchange column chromatography, and we found that the extracts without phenol compounds decreased both the expression of Bcl-2, CCND1, ErBB2, CDC2, Myc and TNFSF10 mRNA, and the protein levels of CCND1, ErBB2 and Myc. The extracts of XCHT also arrested cells in the G2/M phase. Taken together, we suggest that XCHT and HQ are the potential drugs for the anti-cancer therapy.

1. We held five meetings on December 8, December 19 in 2006 and March 2, April 9, July 2 in 2007 at National Taiwan University, and one meeting on October 11 in 2007 at National Taiwan Normal University.
2. There are four main participants in those meetings, including of Professor Jung-Yaw Lin and Professor Shao-Chun Lu , the institute of Biochemistry and Molecular Biology, college of medicine, National Taiwan University, and Professor Kang Fang, the Department of Life Science of National Taiwan Normal University, and Professor Yang-Chang Wu, Kaohsiung Medical University.

In those meetings, we have discussed about the progress of each one plan and the condition for three sub- programs. We expect to execute smoothly for our projects.

Keywords: Chinese herbal medicine, hepatoma related genes, genome

## 壹、前言

本計畫由財團法人林榮耀學術基金會董事長林榮耀院士與蔡家樺博士在94年發表之論文「利用全長cDNA資料庫鑑定與肝癌相關之目標基因」中指出的七大類基因與肝癌影響有關，子計畫為由來自高雄醫學大學、臺灣師範大學及台大醫學院等三所大學研究學者組成之群體計畫，由GMP藥廠供應可能具有抗癌保肝相關作用之中草藥，本計畫執行第一年提供中草藥單方約24種及複方約22種之萃取液，共46種，以基因體學方法尋找可用於抗肝癌之作用之中草藥。

中草藥研究順序（由GMP藥廠供應★）

	順序	中藥	草藥	方劑
小柴胡湯				
林榮耀教授	1	莪朶	半枝蓮	散腫潰堅湯
	2	牡丹皮	長春花	血府逐瘀湯
	3	蟾酥	酸棗仁	當歸芍藥散
	4			紫草根牡蠣湯
	5			柴胡舒肝湯
方剛教授	6	夏枯草	石上柏	芎歸艾膠湯
	7	山慈姑	鴉膽子	四逆散
	8	苦參	黃獨	香蘇散
	9			黃連解毒湯
	10			半夏厚朴湯
呂紹俊教授	11	鬱金	棉花根	桃核承氣湯
	12	雞血藤	龍舌癀	柴胡加龍骨牡蠣湯
	13	五味子	杜仲	桂枝加龍骨牡蠣湯
	14			桂枝加朮附湯
	15			桂枝茯苓丸
吳永昌教授	16	紅花	細葉碎米蕨	四君子湯
	17	山梔子	劍葉鳳尾草	六君子湯
	18	荊三稜	馬齒莧	大柴胡湯去大黃
	19			小建中湯
	20			大建中湯
				加味逍遙散

★複方：各中藥成分以100°C水萃取後，經濃縮，最後以相當於原中草藥萃取液1g/ml。

單方：如同複方。

## 貳、材料與方法

### 一、中草藥萃取液之製備：

中草藥萃取液由 GMP 藥廠股份有限公司提供。無菌中草藥萃取液混合均勻後分裝至 15 毫升離心管，以 1500 g、20 min 離心後，吸取上清液分裝備用，保存於室溫下。

### 二、肝癌細胞株之培養：

人類肝癌細胞株 HepG2 細胞以 DMEM 加入 10% FBS、100 IU/ml Penicillin/Streptomycin、2 mM L-Glutamine、1X 非必需胺基酸(NEAA)作為細胞培養用之 complete medium。繼代培養或實驗種入細胞時，加入 1X Trypsin 在 37°C 培養 5 分鐘，以培養液沖下後，以 piptte aid 吸沖 30 下，以 1:3~1:6 的比例繼代培養或計數細胞種入新的細胞培養皿或 96 孔細胞培養盤之中。

### 三、分析中草藥萃取物之細胞毒性及抑制癌細胞功能：

- (一) 將中草藥萃取物處理人肝癌細胞株 Hep G2，24 小時後分析其  $IC_{50}$ ，以 MTT 方法分析中草藥萃取物之毒性。
- (二) 將中草藥萃取物處理 Hep G2，12 及 24 小時將細胞萃取 mRNA 並反轉錄為 cDNA，並以 Real-time PCR 方法測試細胞基因表現的變化。
- (三) 將中草藥萃取物處理 Hep G2，24 小時後將細胞萃取細胞質蛋白，以 SDS-PAGE 及 Western blotting，偵測不同處理之細胞特定蛋白質之表現量。
- (四) 分析 Cell cycle 之分佈，中草藥處理後，細胞用 propidium iodide 染色後用 flow cytometer 分析細胞之 cell cycle、G1/S、G2/M 等分佈。

## 參、結果

一、小柴胡湯的功能，中藥材及成分拼音及學名，製備的方法及濃度。

(一) Function : Improvement of liver function

(二) Constituents :

1. 柴胡(Chai-Hu) (*Radix Bupleuri*) : 8 g
2. 黃芩(Huang-Qin) (*Radix Scutellariae*) : 3 g
3. 人參(Ren-Shen) (*Radix Ginseng*) : 3 g
4. 炙甘草(Zhi-Gan-Cao) (*Radix Glycyrrhizae Preparata*) : 3 g
5. 半夏(Ban-Xia) (*Rhizoma Pinelliae Praeparata*) : 5 g
6. 生薑(Sheng-Jiang, Fresh Ginger) (*Rhizoma Zingiberis Recens*) : 3 g
7. 大棗(Da-Zao) (*Fructus ziziphi Jujubae*) : 2 g

Total : 27 g

(三) Water extracts : one g of each constituent was extracted with one ml of water.

二、先以 MTT reduction assay 測試小柴胡湯對 HepG2 細胞存活率的影響，我們選了 10 mg/ml 以及 15 mg/ml 作為接下來實驗使用的濃度。(圖二)

三、以小柴胡湯 10 mg/ml 以及 15 mg/ml 的劑量處理 HepG2，12 及 24 小時候收取細胞 cDNA，測量不同基因是否受到小柴胡的影響，結果顯示 Bcl-2、CCND1、ErBB2 、CDC2 及 TNFSF10 的表現量有隨時間及濃度的變化而下降。(圖三)

四、利用小柴胡湯複方 10 mg/ml 以及 15 mg/ml 及單方成分(等同原複方中的劑量)在 24 小時測量細胞存活率顯示黃芩的效果最佳，因此推測小柴胡湯複方造成細胞的死亡是因為含有黃芩的關係。(圖四)

五、以黃芩 1.1 mg/ml 以及 1.65 mg/ml 的劑量處理 HepG2，12 小時及 24 後收取細胞 cDNA 測量不同基因是否受到黃芩的影響，結果顯示 Bcl2、CCND1、ErBB2 、CDC2 及 TNFSF10 的表現量有隨時間及濃度的變化而下降。(圖五)

六、利用小柴胡湯及黃芩加到 HepG2 細胞 24 小時後，收取細胞蛋白質，結果顯示只有 ErBB2、 CCND1 表現受到明顯抑制。(圖六)

七、利用小柴胡湯複方及黃芩加到 HepG2 細胞 24 小時之後，觀察細胞週期的變化，結果顯示只有中藥會使 S phase 的細胞量下降而 G2/M 的上升，顯示黃芩中的某種成分會造成 G2/M arrest。(圖七)

八、利用更高劑量小柴胡複方 (15 及 30 mg/ml) 及黃芩加到 HepG2 細胞 24 小時之後，觀察細胞週期，結果顯示高劑量黃芩在時 G2/M phase 的細胞量上升 G1 phase 的細胞量也會上升。(圖八)

- 九、利用小柴胡湯萃取物（DEAE 離子交換樹脂萃取小柴胡湯中酚類化合物）加到 HepG2 細胞 24 小時之後，收取細胞 cDNA，測量不同基因是否受到小柴胡的影響，結果顯示 Bcl-2、CCND1、ErBB2、CDC2、Myc 及 TNFSF10 的表現量隨劑量上升而下降。（圖九）
- 十、利用小柴胡湯萃取物（DEAE 離子交換樹脂萃取小柴胡湯中酚類化合物）加到 HepG2 細胞 24 小時候，收取細胞蛋白，偵測 Bcl-2、CCND1、ErBB2、CDC2 及 TNFSF10 的蛋白表現量是否受到影響，結果顯示只有 ErBB2、Myc、CCND1 表現明顯抑制。（圖十）
- 十一、利用小柴胡湯萃取物（DEAE 離子交換樹脂萃取小柴胡湯中酚類化合物）加到 HepG2 細胞 24 小時後，觀察細胞週期，結果顯示 S 下降 G2/M 上升。（圖十一）

## 肆、討論

一、群體計畫於 12/8 於台大醫學院生化所，召開會議：

(一)先研究中藥對 reporter assay 是否有所影響，再以 qRT-PCR、Western blot 分析中藥是否對 30 多種基因對此基因表現產生變化。

(二)擬使用之 Reporter assay 之 plasmids，目前共有下列五種：

AP1-Luciferase、NF-κB-Luciferase、Sp1-Luciferase、ARE-Luciferase, and GRE-Luciferase。

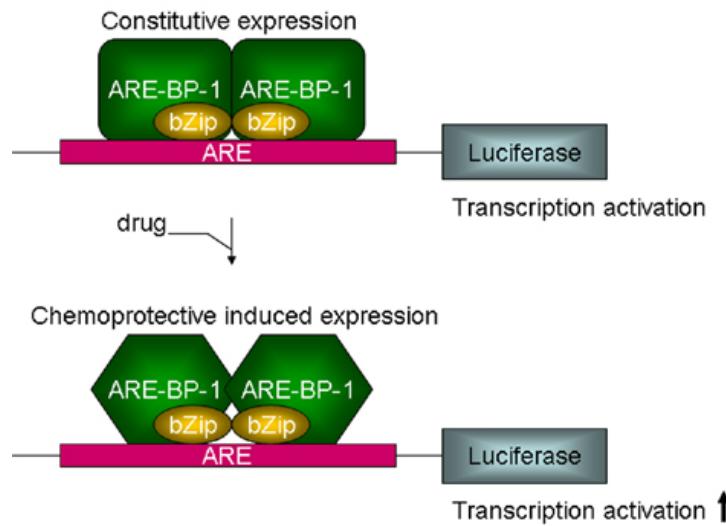
※以 ARE-luc 及 GRE-luc 為 reporter 其原理，如下：

找尋新藥的第一步即篩選適用之化合物。篩選藥物的生物活性測試，可以以純化的蛋白質（例如：純化過的接受器或是酵素）做為標的，此外也可以使用活細胞來建立篩選方法。而轉錄活化分析法 transactivation assay (TA)即為以活細胞為基礎所建立的篩選方法。

大部份轉錄因子(transcription factor)可被小分子受質或促進劑活化或抑制，進而改變目標基因之轉錄的能力。轉錄分析法即被用以評估轉錄因子在細胞內之活性的一種方式。通常此分析法包含將多個接受器反應調控子(multiple repeats of response element)、啟動子(promoter)及報導基因(如luciferase, Luc)接入質體，再將此質體轉殖入細胞內。以此細胞篩選對 luciferase 報導基因表達具改變能力的藥物。以 ARE(antioxidant responsive element) -Luc 及 GRE (Glucocorticoid responsive element) -Luc 為例：

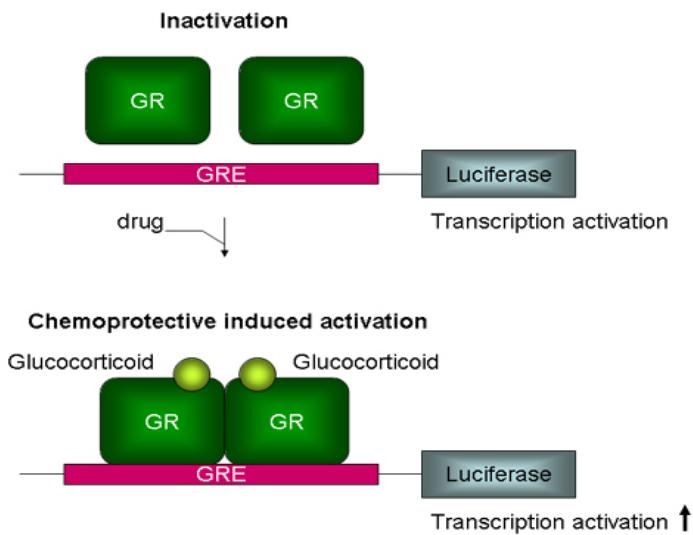
1. ARE已知為與誘導保護型酵素（如phase I cytochrome P450 IAI及phase II GST-Ya）活性上昇有關。誘導轉錄因子ARE binding protein 1 (ARE-BP1)形成雙體結合至ARE之能力上調的藥物被認為具chemoprevention能力，可使癌細胞停止擴大生長或凋亡。本實驗即以ARE-Luc為一篩選工具來篩選出能促使ARE-Luc表達能力上調的藥物。

ARE作用模式如圖：



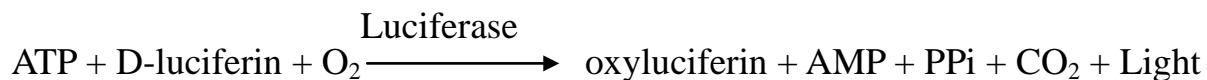
2. GRE已知為與誘導保護型酵素（如phase I cytochrome P450 IAI 及 phase II GST-Ya）去毒性酵素（如 UDP-glucuronosyltransferase 1A1）活性上升有關，誘導核接受器轉錄因子Glucocorticoid receptor (GR)形成雙體並結合至GRE之能力上調的藥物被認為具chemoprevention能力，可使癌細胞停止擴大生長或凋亡。本實驗即以GRE-Luc為一篩選工具來篩選出能促使 GRE-Luc表達能力上調的藥物。

GRE作用模式如圖：



測定Luciferase活性則於96孔盤中取cell lysate加入含ATP, D-luciferin之反應劑，以冷光分析儀定量，在ARE-Luc或GRE-Luc轉染細胞時會同時轉染含紅冷光Renilla Luciferase或β-Galactosidase之 plasmid作為轉染效率之確效，並可作為內標準(internal control)。

Luciferase作用反應如下：



二、群體計畫於 12/19 於台大醫學院生化所，召開會議：

- (一) 各子計畫以小柴胡湯先行測試。
- (二) 中草藥濃縮液以原料 100g 各以 100°C H<sub>2</sub>O 及 70% EtOH 萃取出。  
濃度以 1g : 1ml 為原則，每種中草藥濃縮物至少 50mg 以上。

三、群體計畫於 7/2 於台大醫學院生化所，召開會議：

- (一) 計畫書研究主題基因分類，研究如下：
  - 子計畫一：吳永昌教授—Growth factor、Oncogene
  - 子計畫二：方 剛教授—Angiogenesis、Metastasis
  - 子計畫三：呂紹俊教授—Tumor suppressor gene、Cell cycle  
林榮耀教授—Apoptosis and others
- (二) 通知 GMP 藥廠於 7/16 提供新藥（水萃取液兩罐）給子計畫，次批新藥提供時間於 7/30。
  - 吳永昌教授：四君子湯 (7/16)、六君子湯 (7/30)
  - 方 剛教授：芎歸艾膠湯 (7/16)、四逆散 (7/30)
  - 呂紹俊教授：桃核承氣湯 (7/16)、柴胡加龍骨牡蠣湯 (7/30)
  - 林榮耀教授：散腫潰堅湯 (7/16)、血府逐瘀湯 (7/30)

四、群體計畫於 10/11 於國立臺灣師範大學生科系，召開第一次進度報告會議：

- A：林榮耀教授：小柴胡湯內有較有效成分能改變 HepG2 cell cycle，抑制細胞生長，及相關基因表現。
- B：呂紹俊教授：分配的複方藥以轉染 NF-κB-Luciferase 及 AP1-Luciferase 之 HepG2 細胞篩選，有兩複方有抑制 NF-κB-Luciferase，其餘皆無抑制作用。這兩藥方其一是在林老師的半夏厚朴湯，另一是方老師的黃連解毒湯。
- C：方 剛教授：香蘇散及黃連解毒湯較有效。續做其單方，但應避開已研究發表過之黃連。
- D：吳志中教授：以較低劑量測試細胞存活率，以小建中湯抑制 HepG2 生長有顯著的劑量關係，可以再提高劑量試試。其他藥方再以較高濃度測試。

五、單方藥預計研究順序：(由 GMP 藥廠供應★)

林榮耀教授	10 月	莪朮	半枝蓮
	11 月	牡丹皮	長春花
	12 月	蟾酥	酸棗仁
方剛教授	10 月	夏枯草	石上柏
	11 月	山慈姑	鴉膽子
	12 月	苦參	黃獨
呂紹俊教授	10 月	鬱金	棉花根
	11 月	雞血藤	龍舌廣
	12 月	五味子	杜仲
吳永昌教授	10 月	紅花	細葉碎米蕨
	11 月	山梔子	劍葉鳳尾草 鳳尾草
	12 月	荊三稜	馬齒莧

## 伍、結論與建議

各子計畫研究進度之討論與建議如下：

- 一、小柴胡湯內有較有效成分能改變 HepG2 cell cycle，抑制細胞生長，及相關基因表現。本計畫時實驗設計係擬以肝癌細胞篩選具有抗癌作用之藥物，並對該藥物之作用機轉詳作探討。本計畫將使用腫瘤動物研究該中藥對腫瘤細胞之生長影響
- 二、以轉染 NF-κB-Luciferase 及 AP1-Luciferase 之 HepG2 細胞篩選，有半夏厚朴湯及黃連解毒湯兩複方有抑制 NF-κB-Luciferase，其餘皆無抑制作用。
- 三、小建中湯抑制 HepG2 生長有顯著的劑量關係，以再提高劑量研究。
- 四、黃連解毒湯研究頗有成效，但需避開已研究發表過之黃連。

## 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 CCMP96-RD-203 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. 富田齊門，「於中國常用及試用之抗癌生藥及其處方例」，科學書院，1981。
2. 郁仁存，「現在中醫之癌治療之中藥」，東陽書店，1986。
3. Kazunori Fukuda，「漢方之癌治療」，角川書店，2001。
4. 蕭培根，「中國本草圖錄」(Vol.1~10)，臺灣商務印書館，1988~1990。
5. 發行人：林宜信主任委員，主編：張永勳教授，「臺灣原住民藥用植物彙編」，行政院中醫藥委員會，2002。
6. 發行人：林宜信主任委員、作者：謝文全教授，「臺灣常用藥用植物圖鑑」(Vol. I 、Vol. II 、Vol. III)，行政院中醫藥委員會，2006。
7. Hong-Yen Hsu，「Oriental Materia Medica」：A Concise Guide，Oriental Healing Arts Institute，2005.
8. Finlay GJ, Baguley BC, Wilson WR. A semiautomated microculture method for investigating growth inhibitory effects of cytotoxic compounds on exponentially growing carcinoma cells. *Anal.Biochem.* 1984 ; 139 : 272-7.
9. Mosmann T, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. *J. Immunol. Methods* 1983 ; 65: 55-63.
10. Nordeen, SK *BioTechniques* 1988 ; 6: 454-458.
11. Schweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet, E Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992 ; 359: 843-845.
12. Jett J.H. Mathmatical analysis of DNA: histograms from synchronous and synchronous cell populations In: D. Lutz. editor. *Pulse Cytophotometry*, Brussels: European press: 1978 : 93-102.
13. Pilpel, Y., Sudarsanam, P and Church, GM, Identifying regulatory networks by combinatorial analysis of promoter elements. *Nat. Genet.* 2001 ; 29: 153-159.
14. Slonblim, D.K. From patters to pathways: gene expression data analysis comes of age. *Nat. Genet.* 2002 ; 32, Suppl. 502-508.
15. Chambers, A. F. Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteases in metastasis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994 ; 89: 1260-1270.
16. Egeblad, Mare Werb, Z. New functions for the matrix metalloproteases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002 ; 2: 163-176.
17. Chang C, and Werb, Z. The many faces of metalloproteases: cell growth,

- invasion and metastasis. *Trends Cell Biol.* 2002 ; 11: 537-543.
18. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis *J. Chin. Invest.* 2005 ; 115: 209-218.
19. Shimizu, I. etal Effects of Sho-saiko-to a Jpapnese herbal medicine; on hepatic fibrosis in rats. 1999 ; 29: 149-160.
20. Lissoos, T.W., Beno, D.W. and Davis, B.H. Hepatic fibrogenesis and its modulation by growth factors. *J. pediate Gastro-enterol. Nutr.* 1992 ; 15: 225-231.

## 柒、圖表

表一、小柴胡湯的成分

(1)Function : Improvement of liver function

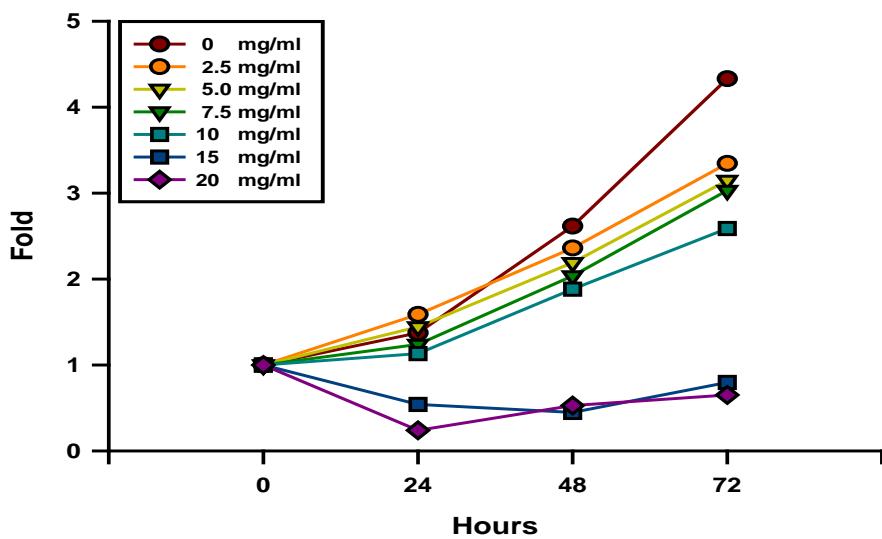
(2)Constituents :

- 柴胡 (Chai-Hu) (*Radix Bupleuri*) : 8 g
- 黃芩 (Huang-Qin) (*Radix Scutellariae*) : 3 g
- 人參 (Ren-Shen) (*Radix Ginseng*) : 3 g
- 炙甘草 (Zhi-Gan-Cao) (*Radix Glycyrrhizae Preparata*) : 3 g
- 半夏 (Ban-Xia) (*Rhizoma Pinelliae Praeparata*) : 5 g
- 生薑 (Sheng-Jiang, Fresh Ginger) (*Rhizoma Zingiberis Recens*) : 3 g
- 大棗 (Da-Zao) (*Fructus ziziphi Jujubae*) : 2 g

Total : 27 g

(3)Water extracts : one g of each constituent was extracted with one ml of water.

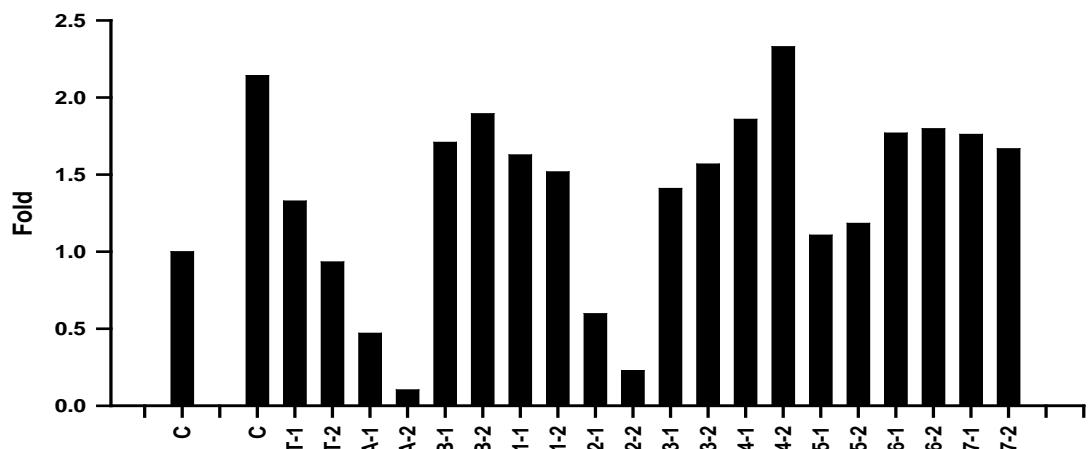
圖二、以 MTT assay 分析不同濃度之小柴胡湯對 HepG2 細胞生長影響



圖三、以 Real time PCR 分析小柴胡湯對 HepG2 細胞之基因調節

Exp.1st	12W10	12W15	24W10	24W15	Exp.2nd	12W10	12W15	24W10	24W15
AHTG	1.0	-1.1	1.0	-2.0	AHTG	-1.6	-1.5	-1.2	-1.9
CDK2	-2.2	-2.0	-2.5	-5.1	CDK2	-2.6	-1.7	-1.5	-1.7
BCL2	-1.9	-2.2	-2.8	<b>-3.6</b>	BCL2	-3.9	-2.4	<b>-3.7</b>	<b>-5.5</b>
CCND1	-1.6	-1.7	-1.2	<b>-3.6</b>	CCND1	-2.2	-3.7	<b>-5.5</b>	<b>-5.5</b>
ERBB2	-2.5	-3.2	-2.6	<b>-16.6</b>	ERBB2	-2.0	-3.0	<b>-9.2</b>	<b>-11.3</b>
BAX	-1.3	-1.1	-1.2	-2.3	BAX	-1.7	-1.5	1.9	1.3
RB	-1.4	-1.8	-2.1	-4.2	RB	-1.4	-1.1	1.1	1.1
MYC	3.0	2.0	<b>3.6</b>	-2.1	MYC	1.3	1.4	<b>7.0</b>	<b>5.9</b>
STAT1	-1.4	-1.3	-1.4	-2.5	STAT1	-2.1	-2.5	1.1	-1.7
VEGF	1.8	2.6	2.2	1.2	VEGF	2.4	2.1	<b>7.0</b>	<b>7.0</b>
CAP1	1.6	1.1	1.4	1.2	CAP1	1.4	1.6	1.5	1.9
CFL1	1.5	1.0	-1.3	-1.4	CFL1	2.3	1.7	1.1	1.7
MET	1.1	-1.9	-2.1	-5.5	MET	1.0	-1.0	2.0	1.9
TDE	1.6	-1.2	1.3	-1.8	TDE	1.1	1.3	2.7	3.5
HIFA	2.0	2.1	-1.0	1.2	ANXA2	-1.1	-1.6	1.4	-1.1
HMOX1	2.1	1.1	1.1	1.2	HIFA	2.1	1.7	2.1	2.5
PFN-1	2.2	2.2	1.5	1.5	HMOX1	2.1	1.9	1.7	2.1
ANXA2	1.1	-1.2	1.0	-1.0	PFN1	1.6	-1.0	-1.0	-1.5
SOCS1	4.1	1.7	4.6	3.2	SOCS1	2.5	2.1	3.7	4.4
ASS	2.1	1.3	1.1	-1.9	ASS	1.3	1.1	1.3	1.7
CCND3	1.5	2.4	-1.6	-2.5	CCND3	1.1	-1.1	-1.1	1.1
CCNE	1.9	-1.6	-5.7	-3.5	CCNE	-1.6	1.0	-1.5	1.2
CDH	-1.4	-1.9	-2.2	-13.9	CDH	-2.2	-2.5	1.6	1.7
SERPIND1	1.1	-1.2	-1.5	-3.5	SERPIND1	1.1	-1.1	-1.9	-1.8
CDC2	1.5	-1.4	-2.8	-4.4	CDC2	-1.4	-1.9	<b>-3.7</b>	<b>-3.5</b>
CDKN2A	3.5	1.7	1.9	2.6	CDKN2A	1.3	1.6	1.3	2.5
P53	1.1	-1.1	-1.7	-13.5	P53	-1.3	-1.7	1.5	1.4
RAF	1.9	1.2	-1.5	-2.5	RAF	-1.1	-1.2	1.1	1.1
TNFSF10	-1.7	-14.9	-6.3	<b>-16.6</b>	TNFSF10	<b>-9.8</b>	<b>-19.0</b>	<b>-17.1</b>	<b>-34.3</b>
ATF4	4.1	4.6	2.5	3.7	ATF4	3.5	4.1	2.1	3.5
CCND3	1.2	1.1	-2.0	-1.6	FASTK	1.3	-1.0	2.0	2.4
FASTK	1.2	1.1	-2.3	<b>-5.5</b>	RHOA	1.1	-1.1	-1.6	-1.2
SMAD4	1.2	1.2	-1.2	-1.1	SMAD4	1.2	1.2	1.7	2.2
TGM2	1.1	-1.3	-2.8	-6.3	TGM2	-2.0	-3.1	-2.4	-1.7

圖四、以 MTT assay 分析小柴胡湯七種單方藥對 HepG2 細胞生長影響



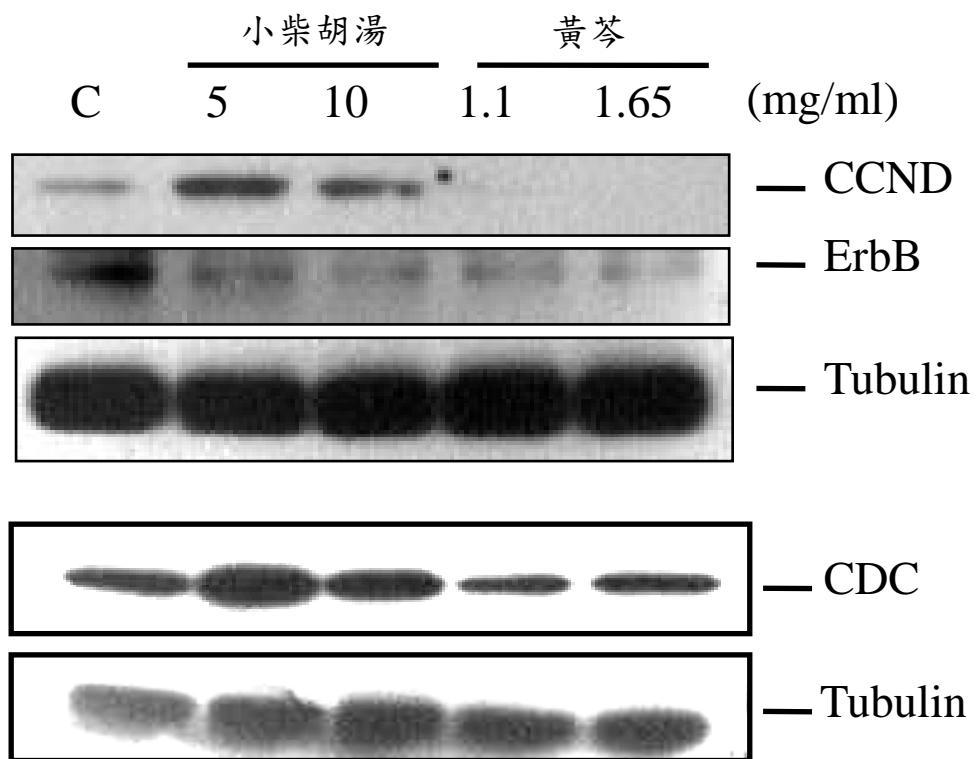
C: Control (medium)      1: 柴胡      5: 半夏      -1: 10 mg/ml  
 T: 小柴胡湯複方(X.C.H.T)      2: 黃芩      6: 生薑      -2: 15 mg/ml  
 A: 柴胡+黃芩+人蔘      3: 人蔘      7: 紅棗  
 B: 炙甘草+半夏+生薑+紅棗      4: 炙甘草

圖五、以 Real time PCR 分析黃芩對 HepG2 細胞之基因調節

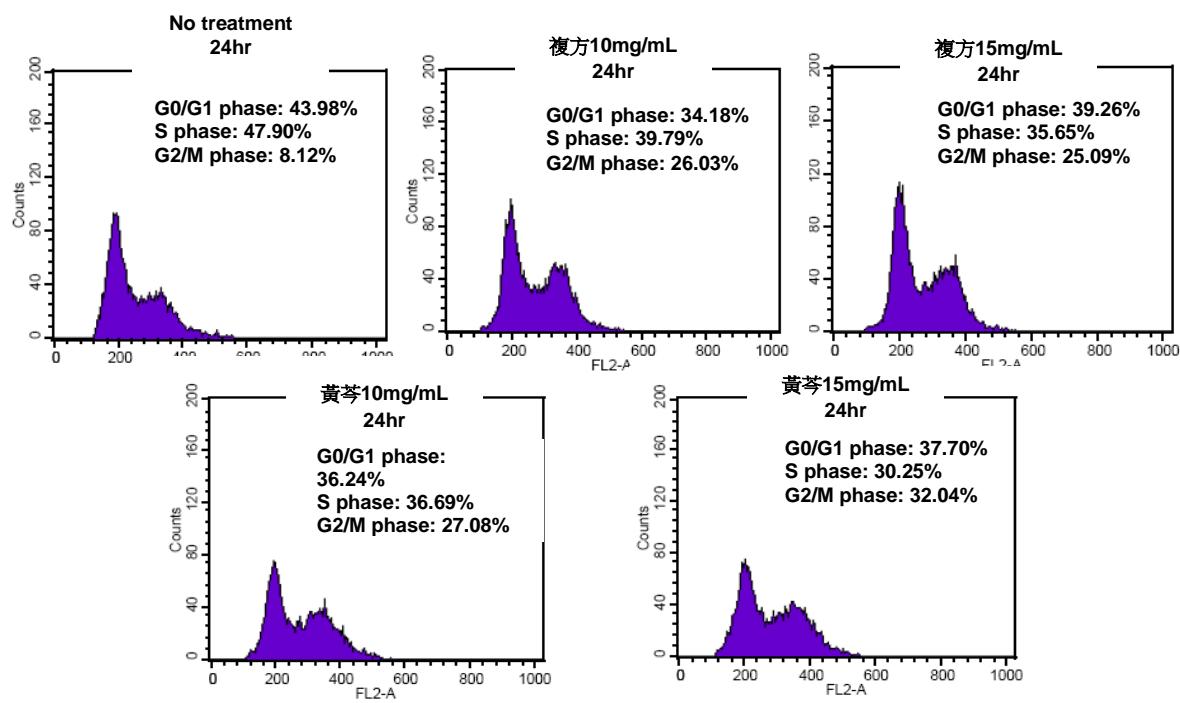
Time (hour)	12		24	
	Conc.(mg/ml)		Conc.(mg/ml)	
ERBB2	-10.6		-20.4	
CCND1	-5.3		-4.6	
BCL2	-2.2		-2.7	
TNFSF10	-9.8		-5.5	
CDC2	-3.0		-2.1	

(IC<sub>50</sub> of HQ is 0.96 mg/ml)

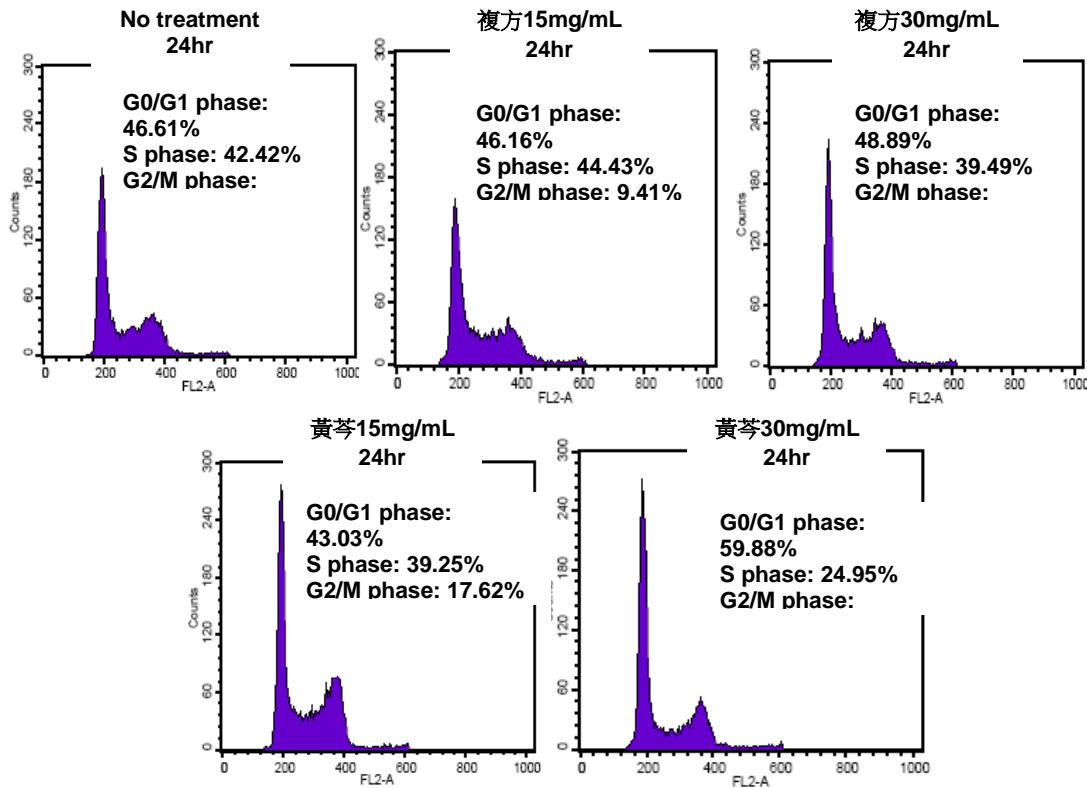
圖六、以西方墨點法分析小柴胡湯與黃芩的基因表現



圖七、以流式細胞儀分析 24 小時低劑量小柴胡湯與黃芩測試 HepG2 細胞



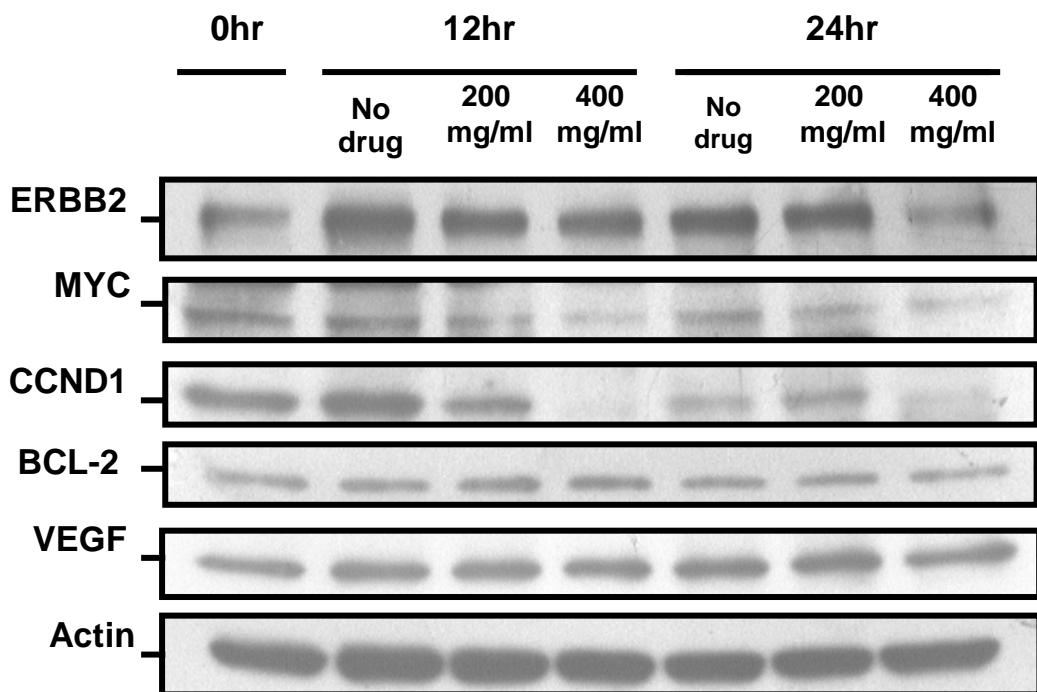
圖八、以流式細胞儀分析 24 小時高劑量小柴胡湯與黃芩測試 HepG2 細胞



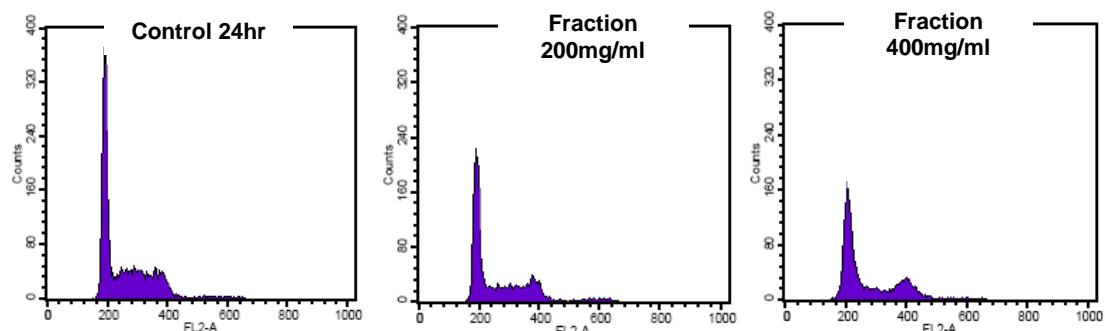
圖九、以 Real time PCR 分析通過離子交換樹脂小柴胡湯-HepG2 細胞之基因表現

	12W200		24W200	
<b>BCL2</b>	-1.6		<b>-4.1</b>	
<b>CCND1</b>	1.5		-1.5	
<b>ERBB2</b>	-2.5		<b>-4.4</b>	
<b>MYC</b>	2.3		1.5	
<b>VEGF</b>	1.6		-1.9	
<b>CDC2</b>	-0.6		0.75	
<b>TNFSF10</b>	-1.2		-0.15	
	12W0	12W200	12W400	24W0
<b>BCL2</b>	-1.6	<b>-4.3</b>	<b>-5.5</b>	<b>-4.9</b>
<b>CCND1</b>	-2.3	<b>-5.3</b>	<b>-3.1</b>	-1.3
<b>ERBB2</b>	-1.0	-2.7	-2.6	1.3
<b>MYC</b>	-1.6	<b>-4.6</b>	-1.1	4.1
<b>VEGF</b>	-6.5	-6.1	-2.9	2.3
<b>CDC2</b>	-1.1	-1.3	-2.6	1.1
<b>TNFSF10</b>	<b>-3.5</b>	<b>-4.1</b>	<b>-3.2</b>	-3.0
	24W200	24W400		
<b>BCL2</b>	<b>-8.0</b>	<b>-17.8</b>		
<b>CCND1</b>	<b>-10.9</b>	<b>-3.4</b>		
<b>ERBB2</b>	<b>-5.9</b>	<b>-13.0</b>		
<b>MYC</b>	<b>-15.5</b>	<b>-3.0</b>		
<b>VEGF</b>	-1.9	-7.2		
<b>CDC2</b>	7.2	<b>-3.4</b>		
<b>TNFSF10</b>	1.3	<b>-5.3</b>		

圖十、以西方墨點法分析通過離子交換樹脂小柴胡湯-HepG2 細胞之基因表現



圖十一、以流式細胞儀分析 48 小時高劑量小柴胡湯與黃芩測試 HepG2 細胞



48 h	G0/G1 (%)	S (%)	G2/M (%)
Control	51.44	44.86	3.70
Fraction 200 mg/ml	53.67	38.44	7.88
Fraction 400 mg/ml	59.20	27.77	13.03

# 人類癌症基因體以驗證探討抗癌中草藥--- 總計畫(2-2)

林榮耀

財團法人台北市林榮耀教授學術教育基金會

## 摘要

### 研究目的：

在本實驗中，我們以人類肝癌細胞株 HepG2 及 Hep3B 的基因體變化為主軸，以尋找及研究中草藥之成分以及抗癌之分子機制。將各中草藥水萃取液處理 HepG2 及 Hep3B 細胞，發現其抑制細胞存活、抑制細胞移行、抑制血管新生、以及降血脂能力，並以 Real-time PCR 或 Western blot analysis 觀察基因表現的變化。計畫執行期間並視需要召開討論會議，討論各計畫進展及狀況，互相切磋，以求本總計畫統籌之三子計畫(CCMP96-RD-204, CCMP96-RD-205, CCMP96-RD-206)能順利進行。

### 研究方法：

1. 總計畫於子計畫監督執行部分，分別於 97 年 9 月 2 日及 10 月 16 日，於台大醫學院生化所、國立臺灣師範大學生科系及高雄醫學大學召開會議。
2. 參與人員為：台大醫學院生化所林榮耀教授(CCMP96-RD-203)、呂紹俊教授(CCMP96-RD-206)、國立臺灣師範大學方剛教授(CCMP96-RD-205)、高雄醫學大學吳永昌教授及吳志中教授(CCMP96-RD-204)。

### 結果與討論：

於本計畫(CCMP96-RD-203)討論各計畫進展及狀況，互相切磋，以求本三子計畫能順利進行。於子計畫 CCMP96-RD-204 中發現六種中草藥具有對 HepG2 與 Hep3B cells 有毒殺及抑制生長能力，其中劍葉鳳尾草效果最佳，並從劍葉鳳尾草中單離出一有效成份 kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (KRG)。子計畫 CCMP96-RD-205 中發現若干藥材會藉由影響細胞制 VEGF 表現以及 MMP-9 的活性以降低肝癌細胞的侵犯與血管新生能力。初步結果顯示，複方藥材中，包括黃連解毒湯與香蘇散最能有效抑制肝癌細胞的增生，另外，單方藥物：夏枯草、鴨膽子、苦參與黃獨均能抑制肝癌細胞生長制肝癌細胞的生長與抑制肝癌細胞的侵犯與血管新生作用。子計畫 CCMP96-RD-206 中發現黃連解毒湯及柴胡疏肝湯可以降低肝細胞脂肪（三酸甘油酯）含量，這兩種方劑都具降低

SREBP-1 抑制脂肪酸合成酵素(acetyl-CoA carboxylase and fatty acid synthase)降低脂肪合成，但對於脂肪分解( $\beta$ -oxidation)則沒有影響。單方藥材中有 13 種具有抑制脂肪合成的作用，4-5 種具有促進脂肪酸氧化的作用，因此由這些藥材組合出新的藥方，正進行其中一種藥方的動物實驗。這些研究成果可做為日後具潛力之臨床用藥之一。

關鍵詞：中草藥、肝癌基因、基因體

# Evidenced-base Studies on Anticancer of Chinese Herbs by Genomic Medicine (2-2)

Jung-Yaw Lin

## ABSTRACT

### Aim:

In this study, based on the genome of human hepatoma cell lines HepG2 and Hep3B, we analysis the chinese herbal medicine-effective genes and the related anti-tumor molecular mechanisms. By treatment of various kinds of chinese herbal medicines, the cell proliferation activity, the cell migration ability, angiogenesis activity as well as serum TG content could be downregulated. By real-time quantitative RT-PCR and Western blot analysis, the related effective genes are identified. In those meetings, we have discussed about the progress of three sub-programs (CCMP96-RD-204, CCMP96-RD-205, CCMP96-RD-206). We expect to execute smoothly for our projects.

### Method:

1. We held seven meetings on September 2 and October 16 in 2008 at National Taiwan University.
2. There are four main participators in those meetings, including of Professor Jung-Yaw Lin and Professor Shao-Chun Lu , the institute of Biochemistry and Molecular Biology, college of medicine, National Taiwan University, and Professor Kang Fang, the Department of Life Science of National Taiwan Normal University, and Professor Yang-Chang Wu, Kaohsiung Medical University.

### Results & Discussion:

In those meetings, we have discussed about the progress of three sub-programs. In CCMP96-RD-204, we have tested six Chinese herbs for their cytotoxicity and anti-proliferative effect on the human liver cancer HepG2 and Hep3B cells. Among them, Sword Brake Fern exerted more potent antitumor effect in the MTT assay and the effective compound was identified as kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (KRG). In CCMP96-RD-205, through hepatocarcinoma cells HepG2 and Huh7, we found that Cyperus & Perilla Formula (香蘇散) and Coptis & Scute Combination (黃連解毒湯) as well as their corresponding single herb components *Perilla frutescens L.* (紫蘇葉) and *Coptis chinensis FRANCH* (黃連) are effective in suppressing cell growth and invasion. in dose- and time-dependent manners. Besides, the single formula herb medicines were concerned, both *Prunella vulgaris L.* (夏枯草) and *Dioscorea bulbifera L.* (黃獨) were shown suppressing VEGF expression, whereas *Brucea javanica* (鴨膽子) and *Sophora tomentosa L.* (苦參) reduced MMP-9 expression and its zymography. In CCMP96-RD-206, we have identified HLJDT and CHSGT that could decrease cellular

TG in HepG2 cells through reducing the activities of SREBP-1, acetyl-CoA carboxylase and fatty acid synthase, and hence decrease fatty acid synthesis. Another 13 herbal medicines were found could decrease cellular TG, another 4 to 5 could increase oxidation of fat. A new mixture that contains herbal medicines that could decrease fat synthesis and increase fat oxidation was designed and used in an animal study. These results could be used as potential anticancer drugs in the future.

Keywords: Chinese herbal medicine, hepatoma related genes, genome

## 壹、前言

本計劃由財團法人林榮耀學術基金會董事長林榮耀院士在 94 年發表之論文「利用全長 cDNA 資料庫鑑定與肝癌相關之目標基因」中指出的七大類基因與肝癌影響有關，子計畫為由來自高雄醫學大學、臺灣師範大學及台大醫學院等三所大學研究學者組成之群體計畫，由 GMP 藥廠股份有限公司供應可能具有抗癌保肝相關作用之中草藥，本計畫執行第一年提供中草藥單方約 24 種及複方約 22 種之萃取液，共 46 種，以基因體學方法尋找可用於抗肝癌之作用之中草藥。

### 中草藥研究順序（由 GMP 藥廠供應★）

順序	中藥	草藥	方劑
小柴胡湯			
1	莪朶	半枝蓮	散腫潰堅湯
2	牡丹皮	長春花	血府逐瘀湯
3	蟾酥	酸棗仁	當歸芍藥散
4			紫草根牡蠣湯
5			柴胡舒肝湯(CHSGT)
6	夏枯草	石上柏	芎歸艾膠湯
7	山慈姑	鴉膽子	四逆散
8	苦參	黃獨	香蘇散
9			黃連解毒湯(HLJDT)
10			半夏厚朴湯
11	鬱金	棉花根	桃核承氣湯
12	雞血藤	龍舌癀	柴胡加龍骨牡蠣湯
13	五味子	杜仲	桂枝加龍骨牡蠣湯
14			桂枝加朮附湯
15			桂枝茯苓丸
16	紅花	細葉碎米蕨	四君子湯
17	山梔子	劍葉鳳尾草	六君子湯
18	荊三稜	馬齒莧	大柴胡湯去大黃
19			小建中湯
20			大建中湯
			加味逍遙散

★複方：各中藥成分以 100°C 水萃取後，經濃縮，最後以相當於原中草藥萃取液 1 g/ml。

★單方：各中藥成分以 100°C 水萃取後，經濃縮，最後以相當於原中草藥萃取液 1 g/ml。

## 貳、材料與方法

### 一、中草藥萃取液之製備：

無菌中草藥萃取液混合均勻後分裝至 15 毫升離心管，以 1500 g、20 min 離心後，吸取上清液分裝備用，保存於室溫下。

### 二、肝癌細胞株之培養：

人類肝癌細胞株 HepG2、Hep3B、Huh7 細胞以 DMEM 加入 10% FBS、100 IU/ml Penicillin/Streptomycin、2 mM L-Glutamine、1X 非必需胺基酸 (NEAA) 作為細胞培養用之 complete medium。繼代培養或實驗種入細胞時，加入 1X Trypsin 在 37°C 培養 5 分鐘，以培養液沖下後，以 pipette aid 吸沖 30 下，以 1:3~1:6 的比例繼代培養或計數細胞種入新的細胞培養皿或 96 孔細胞培養盤之中。

### 三、分析中草藥萃取物之細胞毒性及抑制癌細胞功能：

(一) 將中草藥萃取物處理人肝癌細胞株 Hep G2 及 Hep3B cells，24 小時後分析其  $IC_{50}$ ，以 MTT 方法分析中草藥萃取物之毒性。

MTT assay：先將肝癌細胞培養於 DMEM 培養液中，其中含 10 % 胎牛血清 (FBS) 及含 100 units/ml penicillin 和 100  $\mu$ g/ml streptomycin，長至培養瓶單層長滿 (confluent) 時，medium 以二至五滴的 trypsin 於 37°C 中作用 2~3 分鐘，分離出癌細胞，經染色並置於顯微鏡下計數細胞數目，取適量細胞置入 96 well 的培養盤 (culture plate) 中，於 95 %  $O_2$ 、5 %  $CO_2$  之培養箱中培養 24 小時後，再加入不同濃度之藥物處理 24 小時。之後將舊 medium 吸掉，將 100  $\mu$ l 含 MTT 之 medium (1:9, final conc. 0.5 mg/ml，不含 FBS) 加入各 well，在上述環境繼續培養 1 hrs 後吸掉 medium，加入 100  $\mu$ l DMSO，shake 使結晶完全溶解，以 EIA reader 測定其在 540 nm 的吸光度。其  $IC_{50}$  (50 % Inhibition Concentration) 即代表藥物能抑制 50 % 癌細胞生長之毒殺濃度。

(二) 將中草藥萃取物處理 Hep G2 及 Hep3B cells，12 及 24 小時將細胞萃取 mRNA 並反轉錄為 cDNA，並以 Real-time PCR 方法測試細胞基因表現的變化。

RNA 分離及純化：細胞株之 RNA 以 TRizol<sup>TM</sup> 萃取，步驟簡述如下，將  $5 \times 10^6$  細胞以 1 ml TRizol<sup>TM</sup> 均勻懸浮後，置於室溫約 5 分鐘，加入 200  $\mu$ l 氯仿 (CHCl<sub>3</sub>) 劇烈搖晃 15 秒後靜至室溫 5 分鐘，12000 x g 於 4°C 離心 15 分鐘，取上清液至新離心管中加入 0.5 ml Isopropanol 混合均勻後靜置於室溫 10 分鐘，再以 12000 x g 於 4°C 離心 10 分鐘，倒去上清液，以 75% 酒精清洗，7500 x g 離心 5

分鐘，風乾 2 分鐘，溶解於 50 $\mu$ l DEPC-ddH<sub>2</sub>O 中，可加熱至 60°C 作用 10 分鐘幫助 RNA 完全溶解。利用 spectrophotometer 測量 260 nm 與 280 nm 波長之吸光值，且 260/280 的比值應該要大於 2.0，以 260 nm 的吸光值定量 RNA 的濃度。

反轉錄即時聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR)定量分析：取定量的 RNA (1-5  $\mu$ g)加入 1-5 $\mu$ l random hexamer (50 ng/ml)或 oligo-d (T) (1mM)，於 70°C 反應 10 分鐘，於 4°C 5 分鐘，再加入有 buffer、DTT (10 mM)及 dNTP (10 mM)的混合液，置於 42°C 5 分鐘後加入 1 $\mu$ l Superscript II<sup>TM</sup> RT，於 42°C 反應 50 分鐘、70°C 反應 15 分鐘後，於 4°C 終止反應，RNA 便完成反轉錄成 cDNA。以滅菌二次水將 cDNA 濃度調整為 50ng/ $\mu$ l，取適量 cDNA 作為模板，加入 5 $\mu$ l 10X Taq buffer、1 $\mu$ l 10mM dNTP、3' 與 5' 端引子(皆 10 $\mu$ M)各 1 $\mu$ l，及 0.5 $\mu$ l 5U/ $\mu$ l Taq DNA polymerase (Bioman)，並以滅菌二次水將總體積補至 50 $\mu$ l 以下述條件進行聚合酶連鎖反應(PCR)，反應結束後以 1% 洋菜膠體電泳圖譜觀察其產物。部分實驗以 RT-qPCR 做 RNA 定量，於 0.5 ml 薄壁離心管中，每管加有 5  $\mu$ l 的 4 倍稀釋的 cDNA 作 PCR 的模板，並加入特異性引子正股(sense)和反股(antisense)及 SyBr Green master mix，於聚合酵素鏈鎖反應器(ABI 7300)進行反應。

(三)將中草藥萃取物處理 Hep G2 及 Hep3B cells，24 小時後將細胞萃取細胞質蛋白，以 SDS-PAGE 及 Western blotting，偵測不同處理之細胞特定蛋白質之表現量。

西方轉漬分析(Western blotting analysis)：

細胞株之蛋白質萃取，步驟簡述如下，將 5 $\times$ 10<sup>6</sup> 細胞以 lysis buffer 均勻懸浮後，樣品以沸水加熱 10 分鐘。於室溫 12000 xg 離心 10 分鐘，取上清液，經蛋白質濃度測試，進 SDS-polyacrylamide 明膠電泳分析 (電壓 200V) 60 分鐘。再經以電壓 100V 將蛋白質轉漬至 PVDFmembrane，70 分鐘後以特定抗體進行免疫偵測反應。在室溫下 1 小時或在 4°C 中 16 小時，移除 blocking buffer 後，加入適當稀釋的一級抗體，視個別抗體，在室溫下用震盪器反應 1-2 小時，接著以 TBST 清洗 PVDF membrane 三次，每次時間為 5 分鐘。清洗過後，加入適當稀釋的二級抗體，使其與一級抗體結合，在室溫反應 1-1.5 小時。之後同樣以 TBST 清洗 PVDF membrane 三次，每次時間為 5 分鐘。最後，利用 enhanced-chemiluminescence (ECL) 系統與二級抗體上帶有的酵素 HRP (horse radish peroxidase) 進行反應，產生冷光，並以 Kodak Biomax light film 覆蓋於 PVDF membrane

上進行壓片數分鐘，洗片後即可獲得影像。

細胞內蛋白質定量：

將剩餘之細胞液，利用市售 DC protein assay kit (Bio-rad) 進行定量：首先配製 BSA (bovine serum albumin) 標準品，濃度包括  $1.4\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、 $0.7\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、 $0.35\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、 $0.175\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、 $0\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ，各溶液體積為  $20\mu\text{l}$ 。另外將蛋白質樣品做適當稀釋至體積為  $20\mu\text{l}$ ，加入  $100\mu\text{l}$  反應試劑 A 以及  $800\mu\text{l}$  反應試劑 B 均勻混合，在室溫下反應 15 分鐘後，以分光光度計測量  $\text{O.D.}_{655}$  之吸光值，繪製標準曲線可推算出蛋白質濃度。

(四) 分析 Cell cycle 之分佈，中草藥處理後，細胞用 propidium iodide 染色後用 flow cytometer 分析細胞之 cell cycle、G1/S、G2/M 等分佈。  
細胞週期與細胞凋亡測定：

癌細胞以受測藥物處理後，以 trypsin-EDTA 將細胞切下，洗滌離心後，隨即以 70% 酒精固定，並置於  $4^\circ\text{C}$  隔夜。之後將細胞離心，去除上清液，並加入含有  $25\mu\text{g}/\text{ml}$  RNase 與 0.5 % Triton-X100 的 phosphate-buffered saline (PBS)，將細胞均勻打散，於  $37^\circ\text{C}$  靜置 1 小時。接著將細胞以  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  propidium iodide 染色，並以 flow cytometry 測定分析細胞週期(G0/G1, S, G2/M)與細胞凋亡(sub G1)。

(五) 資料分析 (data analysis)

利用 SigmaPlot 統計軟體分析，當  $p < 0.05$  表具顯著差異。

四、分析中草藥萃取物之抑制癌細胞移行：Hep3B cells 經 24 小時 serum starvation 之後，將細胞置入 Boydon Chamber 並於 medium 中加入中藥，經 8 小時培養後觀察其移行抑制情形。

細胞轉移能力試驗(migration assay)：於 24-well inserts (BD, 353097) 上，將  $5 \times 10^4$  細胞接種於 insert 上，並在 insert 內外各加入  $500\mu\text{l}$  完全培養基，置入培養箱，待細胞穩定後，加入測試藥物，經 24 小時後收取下層細胞，以 trypan blue 計數。實驗結果與並與僅有溶液未加藥的控制組比較。

細胞侵犯能力試驗(invasion assay)：

取  $100\mu\text{l}$  Matrigel (Becton-Dickinson; Mountain View, CA, 354234) 置於 24-well inserts (BD, 353097) 上，於  $37^\circ\text{C}$  培養 30 分鐘，使其膠體活化並凝結，次將  $5 \times 10^4$  細胞接種於 Matrigel 上，並在 insert 內外各加入  $500\mu\text{l}$  完全培養基，置入培養箱，待細胞穩定後，加入測試藥物，經 24 小時後收取下層細胞，以 trypan blue 計數。實驗結果與並與僅有溶液未加藥的控制組比較。

明膠酶譜法(gelatinase zymography)：

由於 matrix metalloproteinase (MMP) 具有明膠酶活性的特點，於 SDS-PAGE 中加入明膠作為其基質，利用電泳依分子量大小分離後，並去除

SDS後，加入酵素反應緩衝液隔夜培養，後經Coomassie Brilliant Blue R250染色，最後以退染劑退染，在可見光下顯影。藉以偵測MMP-9、MMP-2的活性。

蛋白質收取與定量—將 $1\times 10^6$ 細胞培養於60 mm培養皿中，隔夜培養後，加入適當濃度之待測藥物，藥物處理一天後，收取培養液，在4°C下以1000轉離心，收取上清液即得所需之蛋白質。

膠體製備—內含0.1%明膠(Sigma,G3144-100G)的10% separating gel (配方如前述)

電泳—取5  $\mu$ l蛋白質加入樣品緩衝液(4 $\times$  sample buffer, 1 Tris-HCl, pH6.8, 40% SDS, 0.5% Bromophenol blue, 20% Glycerol)，混和均勻並以55°C活化5分鐘後放在冰上靜置5分鐘，置入Separating gel，以電壓85特進行2小時30分鐘電泳。

呈色—電泳結束後取出膠片，以2.5% Triton X-100在室溫下搖晃清洗30分鐘，後加入100 $\mu$ l反應緩衝液(0.05 M Tris-HCl, pH 8.8, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.02% NaN<sub>3</sub>)在37°C 恒溫箱作用16小時，取出膠片以Coomassie Brilliant Blue R250染色3小時，後以退染劑(45% ethanol, 10% acetic acid)退染，最後用二次水清洗並浸泡，以可見光顯影。

五、分析中草藥萃取物之抑制血管新生能力：HUVEC cells 置入含中藥medium 中，經培養後觀察其血管新生能力情形。

六、分析中草藥萃取物之降血脂能力：以 LD 之老鼠進行黃連解毒湯以及柴胡舒肝湯降低 TG 能力實驗。

## 參、結果

CCMP96-RD-203：

本年度我們以 MTT assay 分析完成分配到的中草藥對肝癌細胞 HepG2 的生長抑制能力。我們挑選了生長抑制 IC50 較低的一個複方及兩個單方進行癌症細胞生長抑制的相關研究。以下將分別敘述：

### 一、血府逐瘀湯

此複方之組成單方如表一。以 MTT 分析的結果，血府逐瘀湯對 HepG2 有較強的細胞生長抑制效果（圖一）。接下來研究血府逐瘀湯組成之單方抑制 HepG2 生長的能力，以 MTT assay 分析，發現桔梗的效果最好，其抑制生長的 IC50 為 3 mg/mL（圖二）。分別以 qRT-PCR 與 Western blot 分析桔梗處理後的 HepG2 細胞，cell cycle 相關的基因 CDKN2A (P16) 表現有明顯上升，CDC2 則略為下降；與 apoptosis 相關之基因 BCL2 表現下降，活化狀態之 Caspase 3 及 PARP 的表現量則上升（圖三、圖四）。以流式細胞儀分析桔梗(3.1 mg/mL)處理之 cell cycle 分佈情形，結果其 G0/G1 與 G2/M phase 的分佈比例均有增加，而 S phase 明顯減少（圖五）。而以流式細胞儀分析細胞凋亡的情形，則看到處理桔梗(3 mg/mL)的 HepG2 細胞，其凋亡的比例有明顯增加（圖六）。由以上結果可知，血府逐瘀湯中的主要效用來自於桔梗，而桔梗能抑制細胞生長及改變細胞週期相關基因的表現，未來可進一步進行動物實驗。

### 二、牡丹皮

牡丹皮對 HepG2 有較強的細胞生長抑制效果，其抑制生長的 IC50 為 3.1 mg/mL（圖七）。以流式細胞儀分析牡丹皮(2 mg/mL)處理後之細胞週期分佈情形，其 G0/G1 phase 的分佈比例有增加，而 S phase 則減少；當濃度高達 7 mg/mL 時，sub-G1 的比例有增加的現象（圖八）。以 7 mg/mL 之牡丹皮處理 HepG2 細胞後，分別以 qRT-PCR 與 Western blot 分析基因表現的變化，結果 cell cycle 相關的基因 Cyclin D1、Cyclin E 及 CDK4 表現下降，此結果與流式細胞儀結果相符（圖九、圖十）；在細胞凋亡相關基因方面，BCL2 表現下降，活化狀態之 PARP、Caspase 3 及 Caspase 9 則是升高（圖十一），這暗指細胞可能走向細胞凋亡。由以上結果可知，牡丹皮能抑制 HepG2 細胞生長，使其生長停滯於 G1 phase，也會改變相關基因的表現，另外也能使細胞凋亡相關蛋白活化，可能是一個具有抗癌潛力之單方。

### 三、半枝蓮

半枝蓮抑制 HepG2 生長的 IC50 為 1.9 mg/mL（圖十二）。以流式細胞儀分析半枝蓮處理後之細胞週期分佈情形，當濃度為 5.0 mg/mL 時，其 G0/G1 phase 的分佈比例有增加（圖十三）。以 2.5 mg/mL 之半枝蓮處理

HepG2 細胞後，分別以 qRT-PCR 與 Western blot 分析基因表現的變化（圖十四、圖十五），結果 cell cycle 相關的基因 p21 表現明顯上升，CDK4 明顯下降，Cyclin E 略為下降，而 Cyclin D1 的變化則不明顯。p21 的上升暗指細胞週期可能會有 G1 arrest 的現象。另一部分，與 apoptosis 相關之基因 BCL2 表現下降，活化狀態之 PARP、Caspase 3 及 Caspase 8 則是升高（圖十六），由此可推測細胞可能走向細胞凋亡。綜合以上結果我們推測半枝蓮能抑制 HepG2 細胞生長，且可能經由 p21 的上升使其生長停滯於 G1 phase，另外也能使細胞凋亡相關蛋白活化。

另外我們篩選複方及單方實驗結果顯示，使用栝蔞根、散腫潰堅湯，牡丹皮、血腐逐淤湯等可以抑制 Hep3B 細胞移行能力。（表一及圖十七）。期他詳見各子計畫結果。

CCMP96-RD-204：

#### 細胞毒性及細胞生長抑制

在 MTT assay 中，我們分別就荊三稜，馬齒莧，紅花，細葉碎米蕨，山梔子，劍葉鳳尾草的水萃物對人類肝癌細胞 HepG2 及 Hep3B 的細胞毒性進行測試。如表二顯示，經 72 小時藥物處理，除了荊三稜與馬齒莧在最高濃度下對人類肝癌細胞生長無顯著作用，其他 4 種中草藥萃取物均可抑制人類肝癌細胞生長，其中又以劍葉鳳尾草效果最為顯著，因此我們後續的機轉研究及有效成分的分離與鑑定主要針對劍葉鳳尾草萃取物。劍葉鳳尾草水萃物對 HepG2 與 Hep3B 的生長抑制的  $IC_{50}$  相近(3.6 mg/ml vs. 3.8 mg/ml)，由於 HepG2 具有 wild type p53，而 Hep3B 則具有 mutant p53，因此可初步推論劍葉鳳尾草萃取物的細胞生長抑制作用為 p53 非依賴性。後續研究將針對劍葉鳳尾草萃取物在 HepG2 是否引起 p53 表現增加來進一步證實此項推論。接著，我們進一步探討劍葉鳳尾草萃取物細胞生長抑制作用的時間依存性，發現其以時間與濃度相關的方式抑制 HepG2 的細胞生長（圖十八）。

#### 細胞週期停滯與凋亡

由於劍葉鳳尾草水萃物可抑制人類肝癌細胞的生長，我們進一步探討此作用是否藉由引起細胞週期停滯與細胞凋亡產生。以 propidium iodide 染色及 flow cytometry 分析的方式，發現劍葉鳳尾草萃取物濃度相關的方式造成 HepG2 細胞週期停滯於 G2/M 期，並使 sub G1 期細胞比例增加，顯示藥物引起細胞凋亡（圖十九）。

#### Caspases 活化與 Bcl-2 減少

由於 caspases 是細胞凋亡的重要媒介酵素，因此我們接著探討劍葉鳳尾草萃取物是否造成 caspases 活化。圖二十顯示，劍葉鳳尾草水萃物以濃

度與時間相關的方式造成 procaspase-3, -8, 及 -9 的減少，顯示其發生 proteolytic activation。由於 caspase-8 與 caspase-9 分別媒介 external death pathway 與 internal death pathway<sup>[6, 7]</sup>，顯示此二種細胞死亡途徑均可被劍葉鳳尾草水萃物引發。

另外，Bcl-2 family proteins 對細胞凋亡的調控扮演重要的角色<sup>[8, 9]</sup>。我們分別測定劍葉鳳尾草水萃物對 Bcl-2, Bcl-xL, Bid 的影響。圖二十一顯示，劍葉鳳尾草水萃物以濃度與時間相關的方式造成 HepG2 細胞 Bcl-2 含量減少，對 Bcl-xL 與 Bid 則無顯著影響。

有關劍葉鳳尾草水萃物對 Hep3B 細胞是否也會引起類似的細胞週期停滯以及細胞凋亡機轉，將在後續研究中繼續探討，以比較兩種細胞對藥物的反應機制。

#### 劍葉鳳尾草水萃物對 HepG2 蛋白質體的影響

為了進一步探討劍葉鳳尾草水萃物的抗癌分子機轉，我們將 HepG2 以藥物處理 24 小時後，將細胞溶破，取其均質液針對劍葉鳳尾草水萃物對 HepG2 蛋白質體的分析，初步結果發現有 16 種蛋白質濃度在藥物處理後發生較明顯變化（圖二十二）。經選取 10 種較大量蛋白質進行鑑定，並檢驗出其中 4 種蛋白質身份，包括 high density lipoprotein binding protein (HDL), lysyl-tRNA synthetase, asparaginyl-tRNA synthetase, nonhistone chromosomal protein HMG-1。除了 HDL 外，後面 3 種蛋白質與 tRNA 合成與 DNA 複製有關。因此，我們認為劍葉鳳尾草水萃物可能經由調降 (down-regulation) 這些蛋白質，進而抑制肝癌細胞生長。有關劍葉鳳尾草水萃物影響這些蛋白質的機制，將在後續的研究中探討。這些資訊將有助於進一步闡明劍葉鳳尾草水萃物抗癌機轉。

#### 劍葉鳳尾草萃取物的有效成分分離

我們接著以管柱層析法及光譜分析，由劍葉鳳尾草水萃物中分離並鑑定出 10 種化合物（圖二十三），分別為 kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O- $[\alpha$ -D-apiofuranosyl-(1-2)- $\beta$ -D-glucopyranoside] (1), kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (2), 7-O-caffeoyleydroxymaltol O- $\beta$ -D-glucopyranoside (3), 7-O-coumaroylhydroxymaltol 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (4), hispidin 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (5), caffeoic acid (6), p-coumaric acid (7), 5-caffeoylequinic acid (8), 3,5-di-caffeoylequinic acid (9), 4,5-di-caffeoylequinic acid (10)。我們分別就其中化合物 2, 3, 4, 6, 7 進行對 HepG2 細胞的 72 小時生長抑制作用分析，由圖二十四顯示，化合物 2 與 7 具有較佳活性，其 IC<sub>50</sub> 分別為 143.9 與 155.1  $\mu$ g/ml。進一步以 HPLC 分析上述 5 種化合物在劍葉鳳尾草水萃物的含量顯示（表三），化合物 2 含量約為化合物 7 的七倍，因此推論化合物

2 可能為劍葉鳳尾草水萃物的主要有效成分之一，其活性約較劍葉鳳尾草水萃物強 23 倍。

CCMP96-RD-205：

### 一、中草藥複方及單方對肝癌細胞增生的影響

由複方及單方實驗結果顯示，使用黃連解毒湯、香蘇散、小柴胡湯、柴胡加龍骨牡蠣湯、核桃承氣湯及半夏厚朴湯，及黃獨、苦參、山慈菇、鴨膽子、夏枯草、石上柏等單方可以抑制 HepG2 或 Huh7 細胞生長，而且其效應隨時間與劑量的增加都有明顯的效應，但在低劑量時，則反而會促進細胞生長。其中香蘇散的有效單方是紫蘇葉，黃連解毒湯的有效物質是黃連（表四及表五）。

### 二、細胞侵犯能力的抑制情形

由複方及單方實驗結果顯示，使用黃連解毒湯、香蘇散，及黃獨、苦參、鴨膽子、夏枯草、石上柏等單方可以抑制 HepG2 或 Huh7 細胞侵犯能力。其中香蘇散的有效單方是紫蘇葉，黃連解毒湯的有效物質是黃連（圖二十五及圖二十六）。

### 三、血管新生因子的變化

由西方轉漬法結果顯示，複方及單方實驗使用黃連解毒湯、香蘇散，及黃獨、苦參、山慈菇、鴨膽子、夏枯草、等單方可以抑制 HepG2 或 Huh7 細胞血管新生因子表現情形。其中香蘇散的有效單方是紫蘇葉，黃連解毒湯的有效物質是黃連（圖八及圖九）。黃連(1.4 mg/mL)處理 24 及 48 小時後，能降低 $\beta$ -catenin 與 MMP-9 的表現，石上柏 VEGF、MMP-9 與 $\beta$ -catenin 的表現程度皆沒有顯著變化，因此可以推論石上柏的生長抑制與細胞血管新生的關聯性較低。夏枯草處理 24 及 48 小時後，HepG2 細胞與 Huh 7 細胞 VEGF 的表現皆隨時間的增加而遞減。鴨膽子(10mg/mL)處理 24 及 48 小時後，HepG2 細胞與 Huh 7 細胞 MMP-9 及 $\beta$ -catenin 的表現有隨時間而遞減。山慈菇(10mg/mL)處理 24 及 48 小時後，對於 HepG2 細胞與 Huh 7 細胞 MMP-9 及 $\beta$ -catenin 的表現沒有變化。苦參(10mg/mL)處理 24 及 48 小時後，對於 Huh 7 細胞的 MMP-9 及 $\beta$ -catenin 表現隨時間依賴的關係而呈遞減的趨勢。黃獨 10mg/mL 黃獨處理 24 及 48 小時後，對於 HepG2 細胞的 VEGF 與 $\beta$ -catenin 表現量會隨處理時間的增加而遞減（圖二十七及圖二十八）。

## 肆、討論

一、群體計畫於 97/9/2 於高雄醫學大學勵學大樓三樓第三會議室，召開第五次進度報告會議：

林榮耀教授：

1. 單方牡丹皮可以有效抑制肝癌細胞 HepG2 的生長，使停滯在 G0/G1 期，其機制經由抑制 CCND1, CCNE 與 CDK4 的表現達成。
2. 單方牡丹皮可以有效引發肝癌細胞 HepG2 的 apoptosis，其機制經由活化 PARP, caspase3, 9 達成。

呂紹俊教授：

1. 黃連解毒湯以及柴胡舒肝湯可降低三酸甘油脂(TG)，抑制 FAS、ACC 的表現量並且使 SRFBP-1 (transcription factor)表現下降。
2. 進一步利用 Lipogenic diet 的老鼠（具有脂肪肝的老鼠），餵食藥材後，取老鼠檢體，發現老鼠的 FAS 以及 ALT 下降。這些結果顯示此藥材可能具有抑制 TG 生合成並且有治療脂肪肝的潛力。

方剛教授：

1. 香蘇散及黃連解毒湯較有效抑制 MMP9 以及 VEGF 表現，進一步發現香蘇散中的紫蘇葉也有相同結果。
2. 另外發現夏枯草也可以抑制 MMP9 表現，鴉膽子以及苦參則可抑制 MMP9 以及  $\beta$ -catenin。

吳志中教授：

1. 劍葉鳳尾草藥材可影響 HepG2 以及 Hep3B 兩種 Cancer cell line 的細胞生長(G2/M phase 下降)、Bcl-2 下降以及 Caspase 的活化。
2. 進一步分析劍葉鳳尾草藥材之成分，發現 Kaempferol-3-O- $\alpha$ -L-rhamnosid-7-O- $\beta$ -D-glucoside (KRG) 以及 p-coumaric acid (PCA) 也會導致相同結果並且引起 PARP 的 Cleavaged。

GMP 之林靖哲博士介紹專利權分析（略述）：

1. 根據中醫藥委員會訂定的契約原則上專利的申請權為中醫藥委員會但可以跟中醫藥委員會申請專利之補助。
2. 申請專利時需注意新穎性。
3. 若相同藥材已做過相同實驗並且發表過期刊則無法申請專利，因此申請專利時要確認期刊以及專利文件中有無相似之結果。
4. 通常一個發明只能有一個標的物。(僅適用於複方含三種單方以下)。

二、群體計畫於 97/10/16 於臺灣大學醫學院生化所 824 室，召開第六次進度報告會議：

林榮耀教授：

1. 單方半枝蓮可以有效抑制肝癌細胞 HepG2 的生長，經由抑制 CDK4，Cyclin E 與增加 P21 的表現達成。
2. 複方散腫潰堅湯可以有效抑制肝癌細胞 HepG2 的生長，使其生長停滯在 G0/G1 phase，經由抑制 CCND1 的表現達成。
3. 對 Hep3B 細胞進行 migration 能力的實驗，發現栝蔞根、牡丹皮、散腫潰堅湯以及血府逐瘀湯較有抑制其 migration 的效果。

呂紹俊教授：

1. 已建立餵養 lipogenic diet (LD)引起脂肪肝(TG 升高)及肝發炎(ALT & AST 提高)的動物模式。
2. 將餵養 LD 的老鼠換成餵養 control diet 後，TG 有略為下降，而 AST、ALT 則回復為正常值。目前正在以 LD 之老鼠進行一中藥複方降低 TG 能力的實驗。

方剛教授：

1. 鴨膽子與苦參在 HepG2 中能抑制其移行(migration)能力，在基因表現方面則能抑制 MMP9 與β-catenin 的表現，並且抑制 MMP9 的活性。
2. 在 Huh7 中，則是鴨膽子與紫蘇葉有較好抑制移行的能力。
3. 另外在血管新生方面，夏枯草及黃獨在 HepG2 中能抑制 VEGF 的表現。

吳志中教授：

1. 劍葉鳳尾草對肝癌細胞有較好的抑制效果，能抑制 Bcl2 表現，並活化 caspase3、9。
2. 以 HPLC 分離其成份為 p-coumaric acid (PCA) 及 Kaempferol-3-O-α-L-rhamosid-7-O-β-D-glucoside (KRG)也會導致相同結果並且引起 PARP 的 Cleavage。因為 HPLC 分離成份中 KRG 所佔比例最高，因此推測劍葉鳳尾草中 KRG 是主要有效成份。

## 伍、結論與建議

各子計畫研究進度之討論與建議如下：

### 一、細胞凋亡部分：

- (一) 牡丹皮和半枝蓮以及複方散腫潰堅湯可以有效抑制肝癌細胞 Hep G2 及 Hep3B cells 的生長，使其生長停滯在 G0/G1 phase。其在促進癌細胞凋亡的部分可繼續發展研究。
- (二) 劍葉鳳尾草對肝癌細胞有較好的抑制效果，能抑制 Bcl2 表現，並活化 caspase3、9。以 HPLC 分離其成份為 p-coumaric acid (PCA) 及 Kaempferol-3-O- $\alpha$ -L-rhamnosid-7-O- $\beta$ -D-glucoside (KRG)。

### 二、抑制細胞移行(migration)能力部分：

- (一) 鴨膽子與苦參在 HepG2 中能抑制其移行能力，在基因表現方面則能抑制 MMP9 與  $\beta$ -catenin 的表現，並且抑制 MMP9 的活性。
- (二) 在 Huh7 中，則是鴨膽子與紫蘇葉有較好抑制移行的能力。另外在血管新生方面，夏枯草及黃獨在 HepG2 中能抑制 VEGF 的表現。抑制移行能力。
- (三) 桂圓根、牡丹皮、散腫潰堅湯以及血府逐瘀湯較有抑制其 Hep3B cells
- (四) migration 的效果，可繼續對其作用因子與機轉詳作探討。

### 三、降低 TG 能力的實驗

- (一) 已建立餵養 lipogenic diet (LD)引起脂肪肝 (TG 升高) 及肝發炎 (ALT & AST 提高) 的動物模式。
- (二) 將餵養 LD 的老鼠換成餵養 control diet 後，TG 有略為下降，而 AST、ALT 則回復為正常值。目前正在以 LD 之老鼠進行一中藥複方降低 TG 能力的實驗。

## 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 CCMP96-RD-203 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. 富田齊門，「於中國常用及試用之抗癌生藥及其處方例」，科學書院，1981。
2. 郁仁存，「現在中醫之癌治療之中藥」，東陽書店，1986。
3. Kazunori Fukuda，「漢方之癌治療」，角川書店，2001。
4. 蕭培根，「中國本草圖錄」(Vol.1~10)，臺灣商務印書館，1988~1990。
5. 發行人：林宜信主任委員，主編：張永勳教授，「臺灣原住民藥用植物彙編」，行政院中醫藥委員會，2002。
6. 發行人：林宜信主任委員、作者：謝文全教授，「臺灣常用藥用植物圖鑑」(Vol. I 、Vol. II 、Vol. III)，行政院中醫藥委員會，2006。
7. Hong-Yen Hsu，「Oriental Materia Medica」：A Concise Guide，Oriental Healing Arts Institute，2005.
8. Finlay GJ, Baguley BC, Wilson WR. A semiautomated microculture method for investigating growth inhibitory effects of cytotoxic compounds on exponentially growing carcinoma cells. *Anal.Biochem.* 1984; 139: 272-7.
9. Mosmann T, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. *J. Immunol. Methods* 1983 ; 65: 55-63.
10. Nordeen, SK *BioTechniques* 1988 ; 6: 454-458.
11. Schweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet, E Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992 ; 359: 843-845.
12. Jett J.H. Mathmatical analysis of DNA: histograms from synchronous and synchronous cell populations In: D. Lutz. editor. *Pulse Cytophotometry*, Brussels: European press: 1978 : 93-102.
13. Pilpel, Y., Sudarsanam, P and Church, GM, Identifying regulatory networks by combinatorial analysis of promoter elements. *Nat. Genet.* 2001 ; 29: 153-159.
14. Slonblim, D.K. From patters to pathways: gene expression data analysis comes of age. *Nat. Genet.* 2002 ; 32, Suppl. 502-508.
15. Chambers, A. F. Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteases in metastasis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994 ; 89: 1260-1270.
16. Egeblad, Mare Werb, Z. New functions for the matrix metalloproteases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002 ; 2: 163-176.
17. Chang C, and Werb, Z. The many faces of metalloproteases: cell growth,

- invasion and metastasis. *Trends Cell Biol.* 2002 ; 11: 537-543.
- 18. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis *J. Chin. Invest.* 2005 ; 115: 209-218.
  - 19. Shimizu, I. etal Effects of Sho-saiko-to a Jpapnese herbal medicine; on hepatic fibrosis in rats. 1999 ; 29: 149-160.
  - 20. Lissoos, T.W., Beno, D.W. and Davis, B.H. Hepatic fibrogenesis and its modulation by growth factors. *J. pediatr Gastro-enterol. Nutr.* 1992 ; 15: 225-231.

## 柒、圖、表

表一、十五種中草藥抑制 Hep3B 細胞移行能力之情形

The IC<sub>50</sub>-M and IC<sub>50</sub>-C values of 15 CHM extracts for Hep3B carcinoma cell migration

	IC <sub>50</sub> -M	IC <sub>50</sub> -C	IC <sub>50</sub> -C/IC <sub>50</sub> -M	Grade
桔梗根	0.56	>30	>53.6	+++
散腫漬堅湯	0.35	12.3	35.1	++
血府逐瘀湯	0.69	12.9	18.6	+
牡丹皮	0.22	2.2	10	+
莪朶	>3	27.5	<9.1	-
當歸芍藥散	>3	18.1	<6.0	-
小柴胡湯	>3	14.6	<4.8	-
紫草根牡蠣湯	>3	14.2	<4.7	-
柴胡舒肝湯	>3	13.9	<4.6	-
半枝蓮	>3	8	<2.6	-
長春花	>3	4.3	<1.4	-
蟾酥	>3	<1	<0.3	-
白花舌蛇草	-	-	-	-
喜樹	-	-	-	-
台灣粗榧(三尖杉)	-	-	-	-

IC<sub>50</sub>-C : IC<sub>50</sub> cell growth

IC<sub>50</sub>-M : IC<sub>50</sub> migration

表二、六種中草藥水萃物對人類肝癌 HepG2 細胞與 Hep3B 細胞的生長抑制作用。在培養的人類肝癌細胞加入不同濃度之藥物處理 72 小時。之後以 MTT 方法測定 540 nm 的吸光度，並計算藥物抑制細胞生長的 IC<sub>50</sub>。n=3.

	IC <sub>50</sub> (mg/ml)	
荊三稜	> 10	8.1
馬齒莧	6.7	6.9
紅花	4.7	7.8
細葉碎米蕨	9.3	7.1
山梔子	> 10	> 10
劍葉鳳尾草	3.6	3.8

表三、劍葉鳳尾草水萃物分離之化合物含量

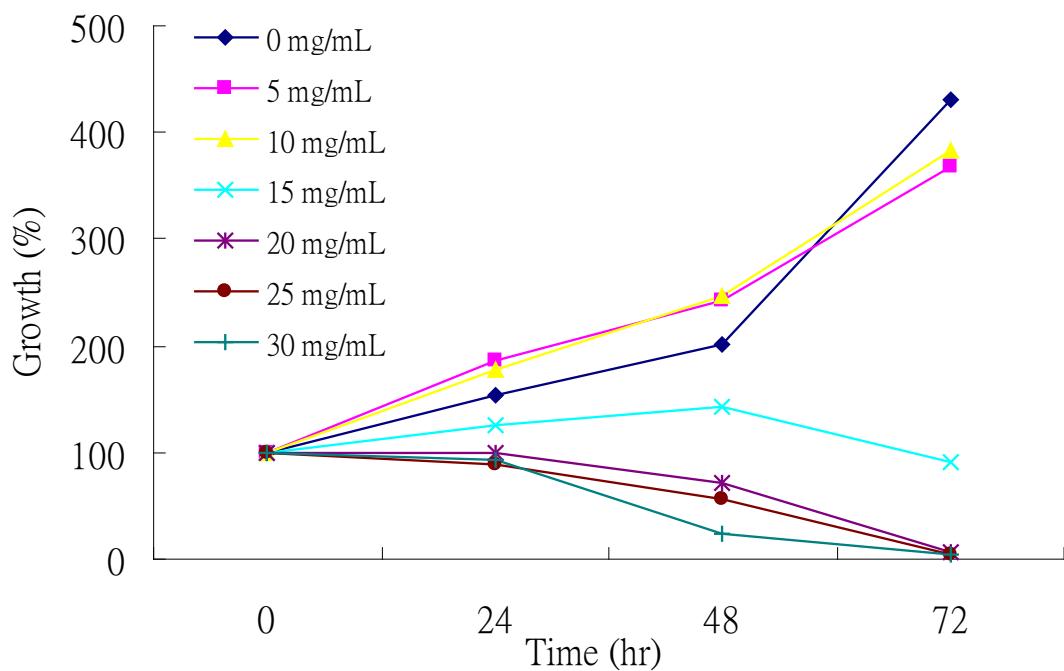
Compounds	Amounts (mg/g dry aqueous extract )
Kaempferol	
3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	2.62 $\pm$ 0.02
7-O-Caffeoylhydroxymaltol O- $\beta$ -D-glucopyranoside	9.99 $\pm$ 0.17
7-O-coumaroylhydroxymaltol 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	1.71
Caffeic acid	2.64 $\pm$ 0.23
p-Coumaric acid	0.37

表四、中草藥複方及單方萃取物處理 HepG2 之 IC<sub>50</sub>

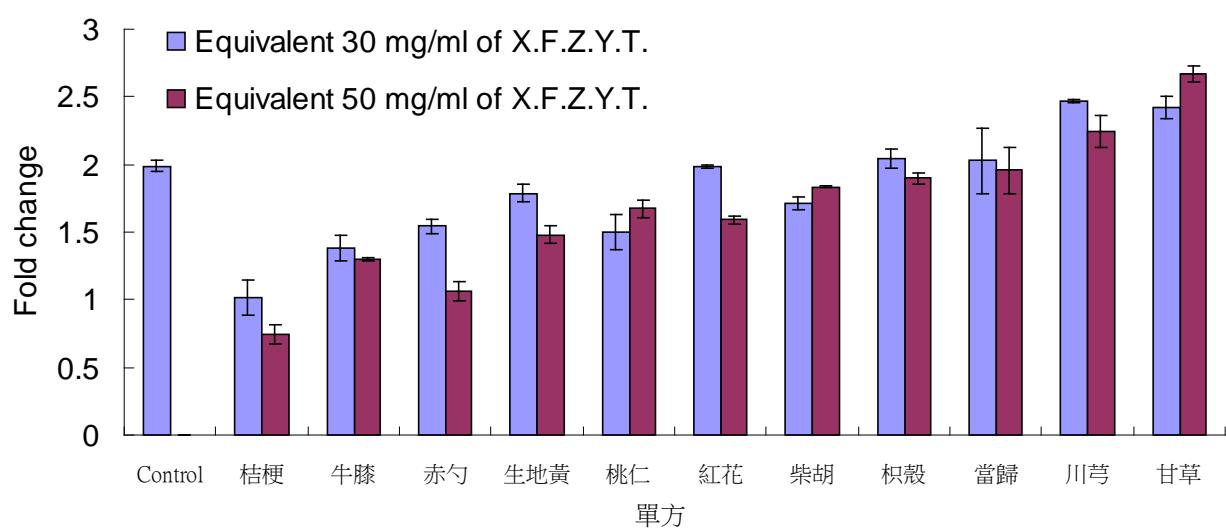
複方及單方草藥	IC <sub>50</sub> (mg/mL)		
	24 小時	48 小時	72 小時
黃連解毒湯	13.9	12.3	11
香蘇散	34.6	35.1	27.2
小柴胡湯(水萃取)	36.7	29.4	25.8
小柴胡湯(70% 酒精萃取)	49.4	31.5	34.5
半夏厚朴湯	47.2	37.5	24.7
核桃承氣湯	156.4	97.3	51.5
柴胡加龍骨牡蠣湯	61.9	64	63.3
黃連	2.8	2.7	2.2
紫蘇葉	10.7	9	6.9
石上柏	47.3	15.2	7.5
夏枯草	33.1	18.7	15.3
鴨膽子	33.3	15.2	7.5
山慈姑	48.2	36.5	27.3
苦參	32.1	37.6	25.5

表五、中草藥複方及單方萃取物處理 Huh 7 之  $IC_{50}$

草藥名稱	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	24 小時	48 小時	72 小時
黃連解毒湯	17.4	14.2	10
香蘇散	26.5	27.5	21.3
黃連	3.9	1.7	1.6
紫蘇葉	11.5	8.9	8.5
石上柏	71.5	48.8	38.5
夏枯草	38.8	25.8	25.3
鴨膽子	31	3.8	2.1
山慈姑	140.9	178.3	120
苦參	41.4	34	26.8
黃獨	49.7	45.5	34.4



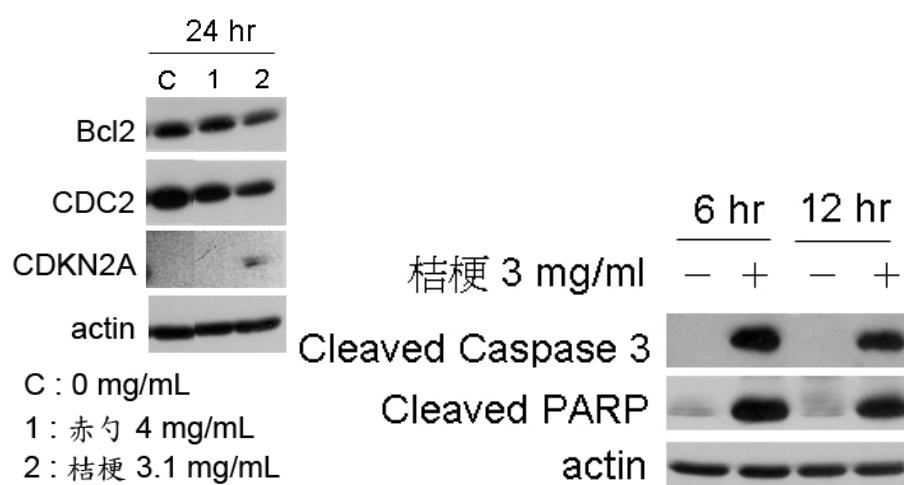
圖一、以 MTT assay 分析血府逐瘀湯抑制肝癌細胞 HepG2 生長的情形



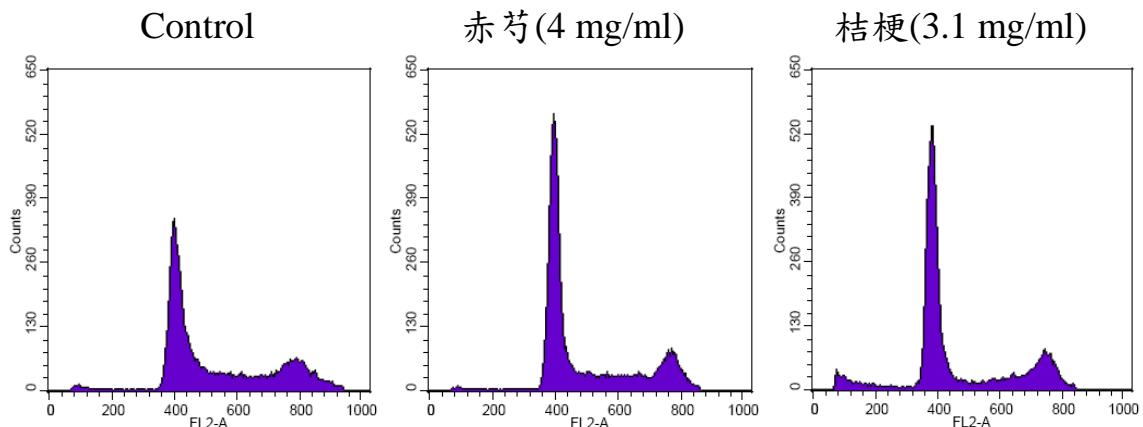
圖二、以 MTT assay 分析血府逐瘀湯 (X.F.Z.Y.T) 的各單方成份抑制肝癌細胞 HepG2 生長的情形

	12 hrs		24 hrs	
	赤芍 (4 mg/ml)	桔梗 (3.1 mg/ml)	赤芍 (4 mg/ml)	桔梗 (3.1 mg/ml)
BCL2	-2.5	-4.0	-1.1	-1.2
CDC2	-1.9	-2.5	-1.2	-1.9
CDKN2A	1.0	1.1	2.1	12.6

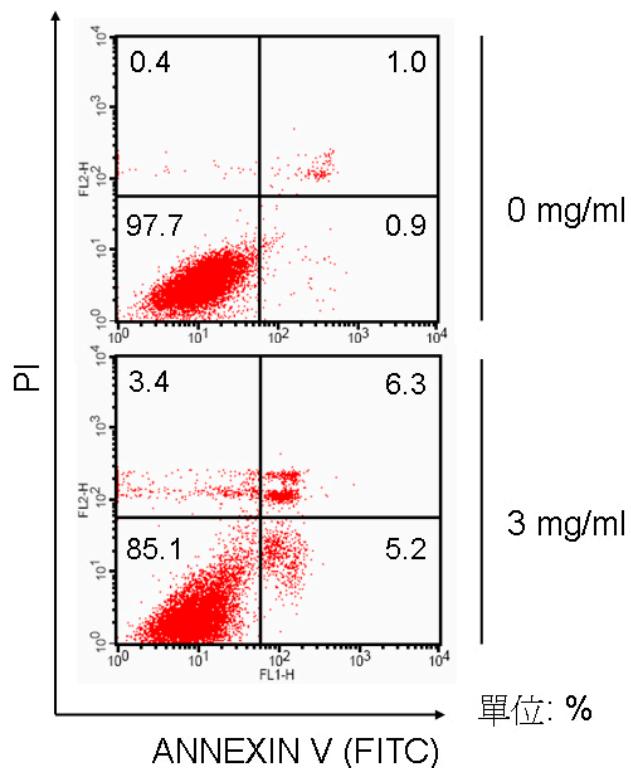
圖三、以 real-time qPCR 分析血府逐瘀湯的成份—桔梗和赤芍處理 HepG2 後基因變化的情形



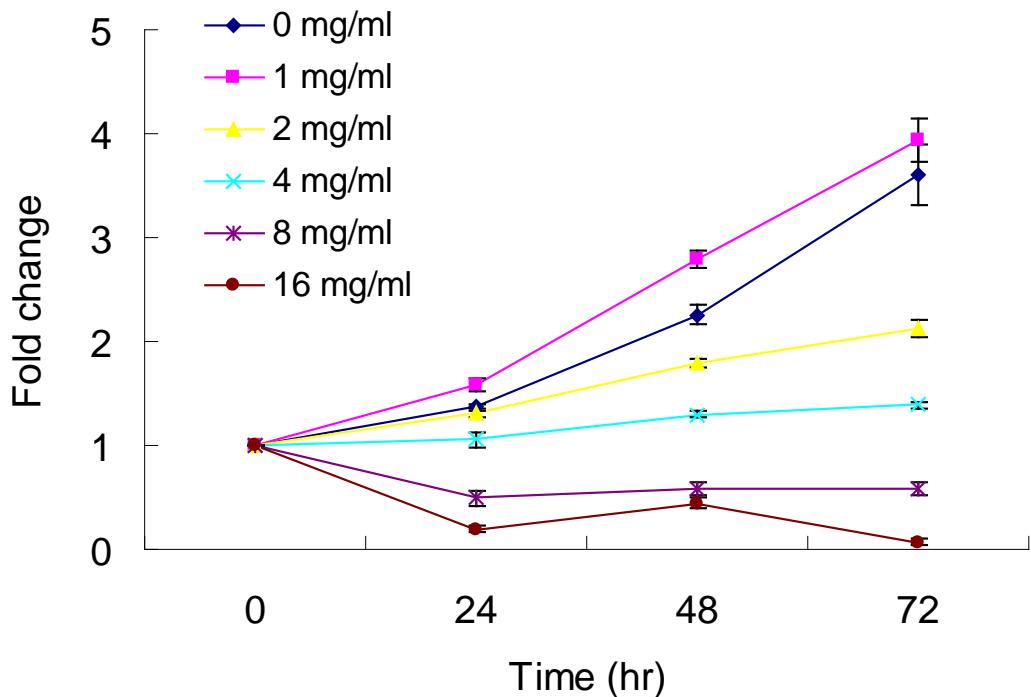
圖四、以 Western blot 分析血府逐瘀湯的成份—桔梗和赤芍處理 HepG2 後基因變化的情形



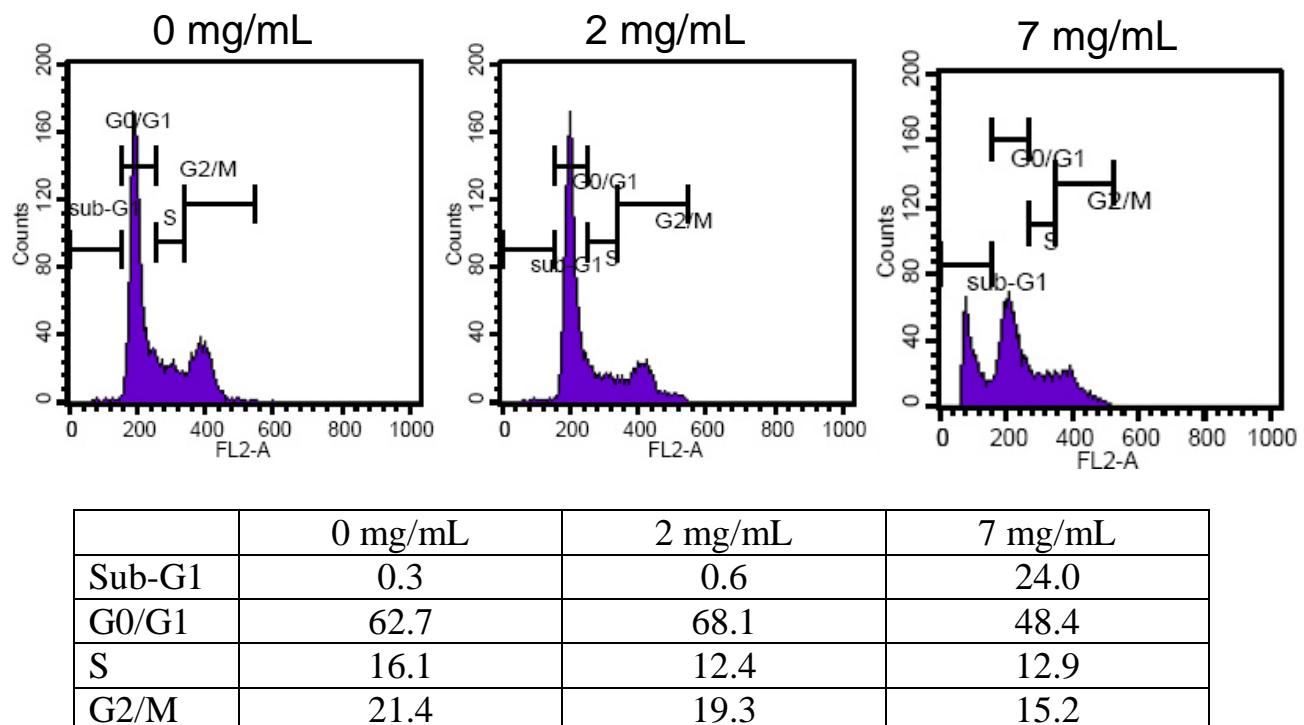
圖五、以流式細胞儀分析血府逐瘀湯的組成單方—桔梗與赤芍對 HepG2 細胞週期之影響



圖六、以流式細胞儀分析桔梗處理過後 HepG2 細胞凋亡的情形

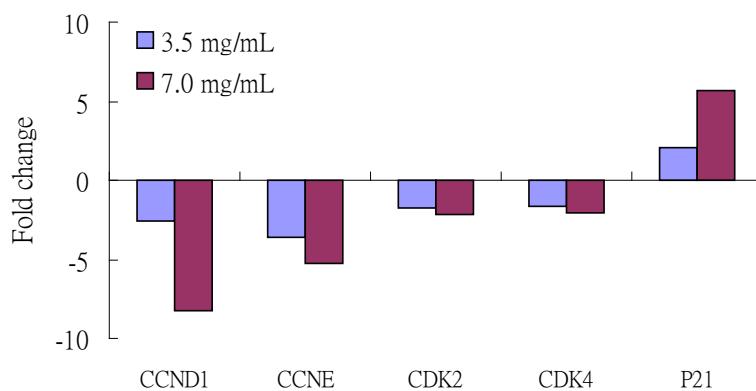


圖七、以 MTT assay 分析牡丹皮抑制肝癌細胞 HepG2 生長的情形

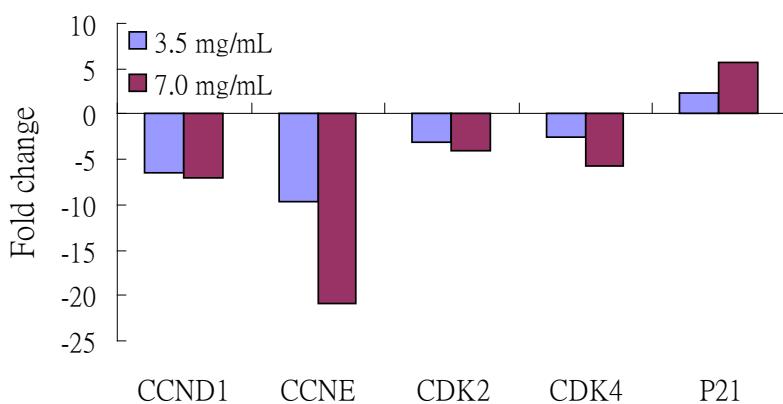


圖八、以流式細胞儀分析牡丹皮對 HepG2 細胞週期之影響

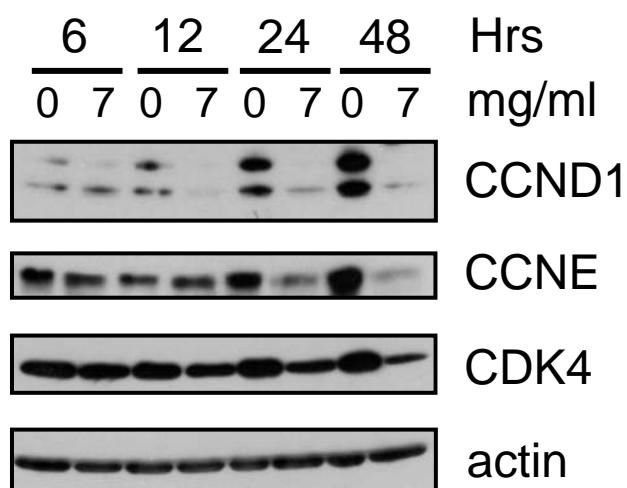
12 hr



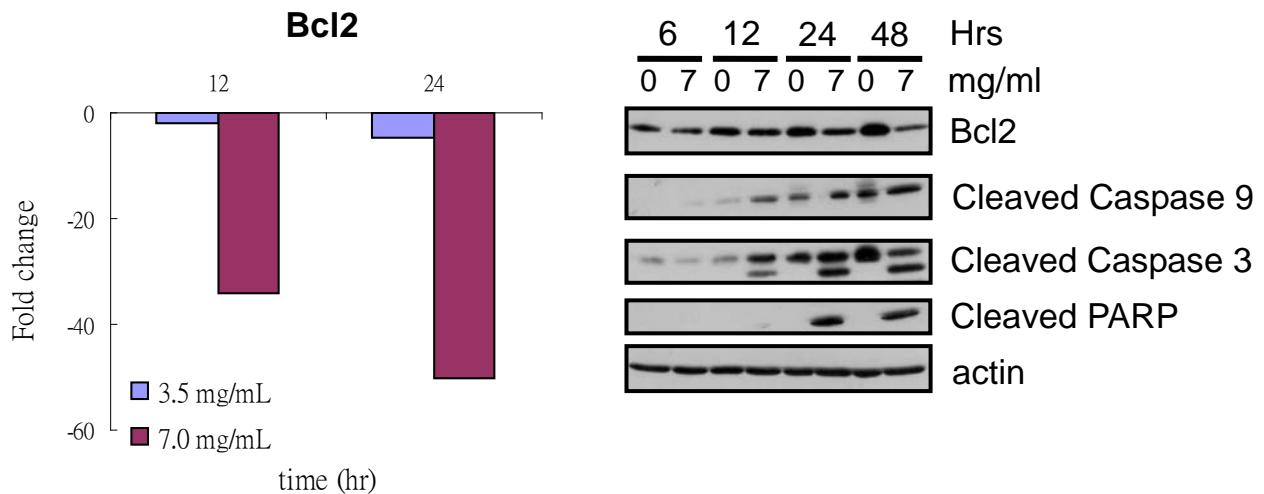
24 hr



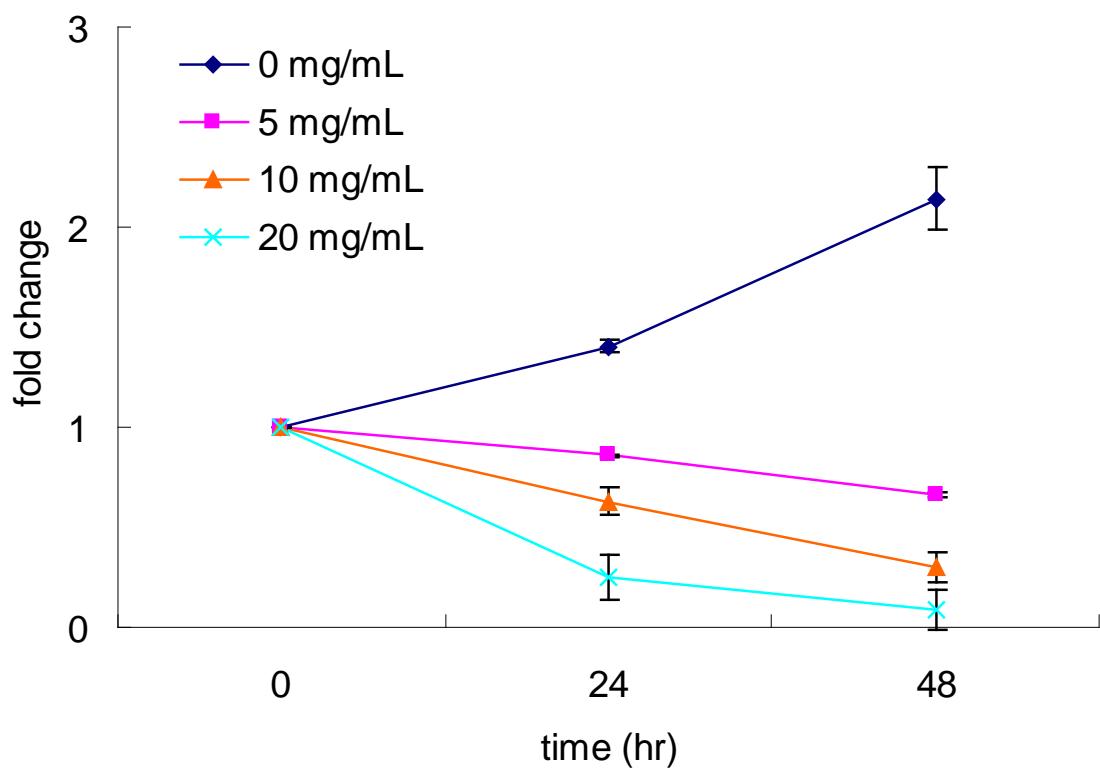
圖九、以 real-time qPCR 分析牡丹皮處理 HepG2 後細胞週期相關基因變化的情形



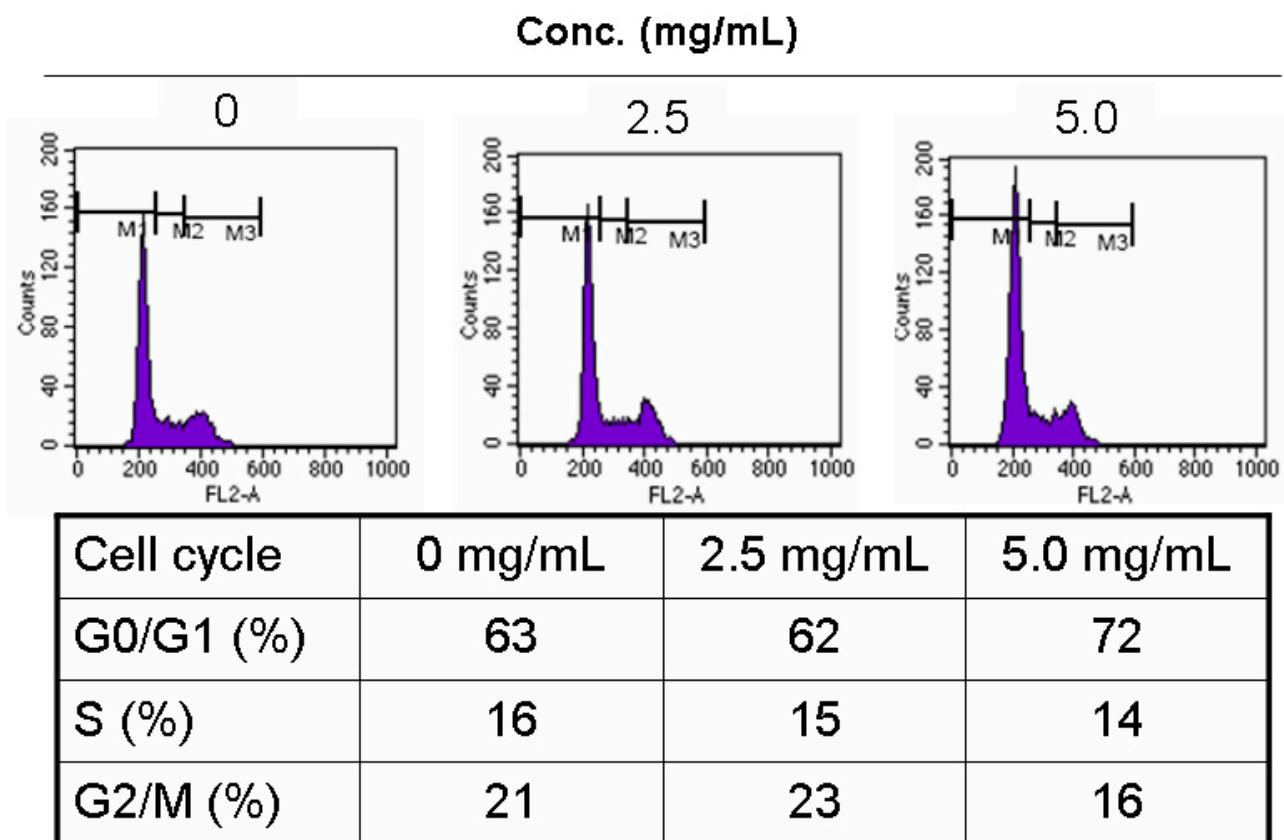
圖十、以 Western blot 分析牡丹皮處理 HepG2 後細胞週期相關基因變化的  
情形



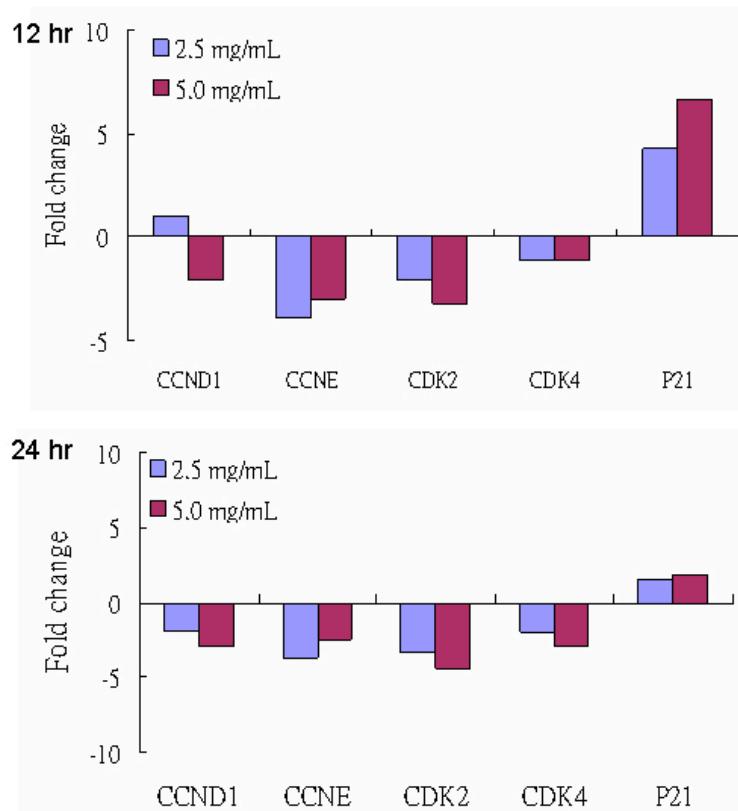
圖十一、以 real-time qPCR 及 westernblot 分析牡丹皮處理 HepG2 後基因變化的情形



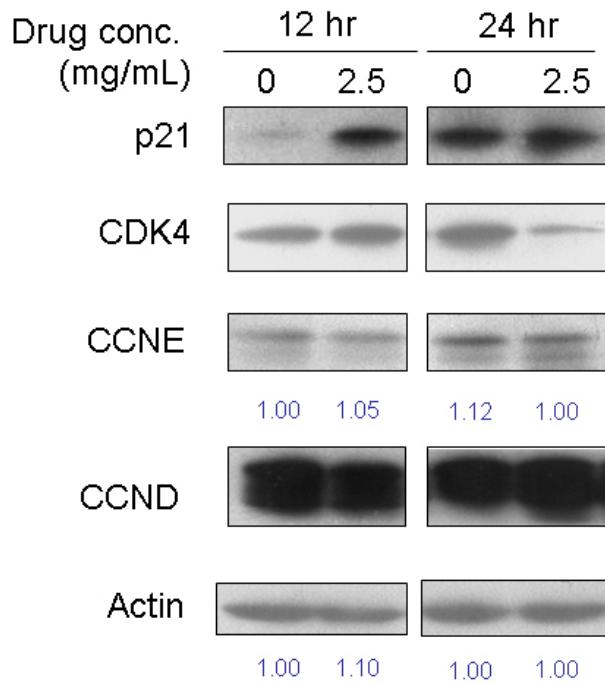
圖十二、以 MTT assay 分析半枝蓮抑制肝癌細胞 HepG2 生長的情形



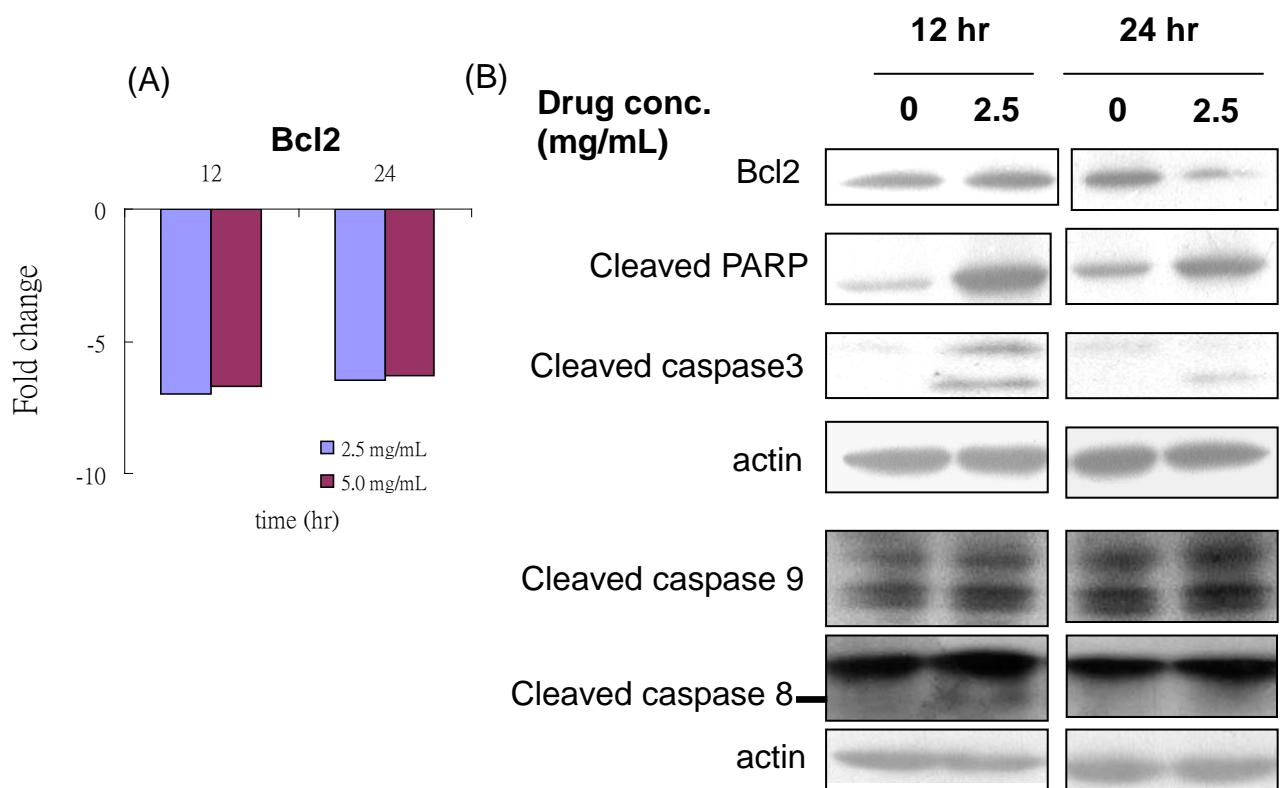
圖十三、以流式細胞儀分析半枝蓮對 HepG2 細胞週期之影響



圖十四、以 real-time qPCR 分析半枝蓮處理 HepG2 後細胞週期相關基因變化的情形

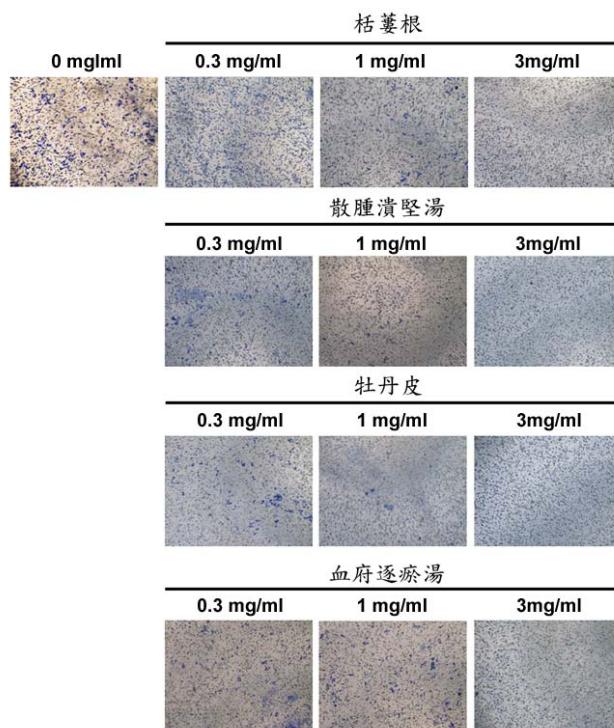


圖十五、以 Western blot 分析半枝蓮處理 HepG2 後細胞週期相關基因變化的情形

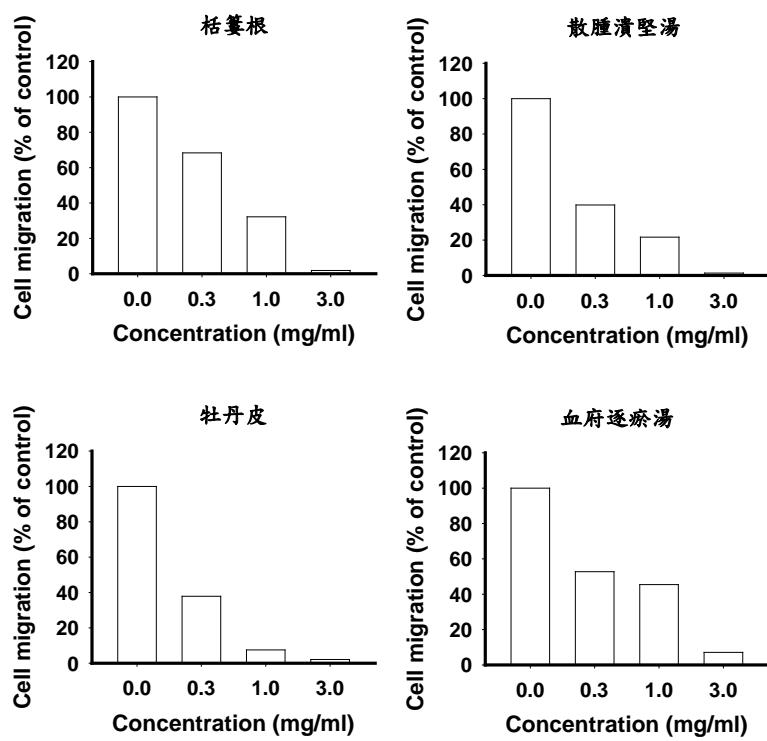


圖十六、以 real-time qPCR (A)及 Western blot (B)分析半枝蓮處理 HepG2 後基因變化的情形

A.

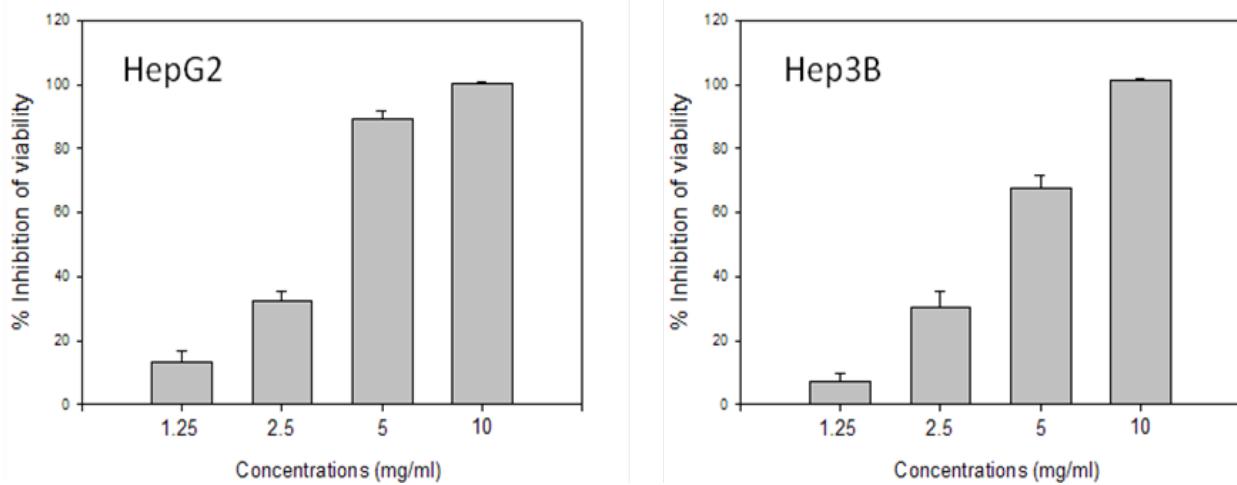


B.

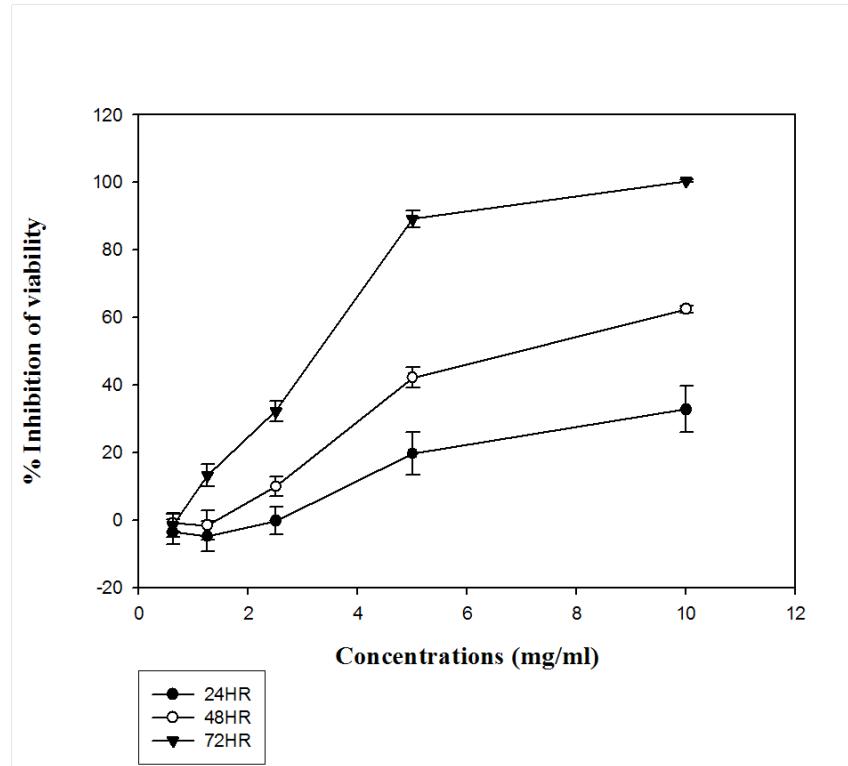


圖十七、以 Boyden Chamber 分析中草藥處理 Hep3B 後移行抑制的情形

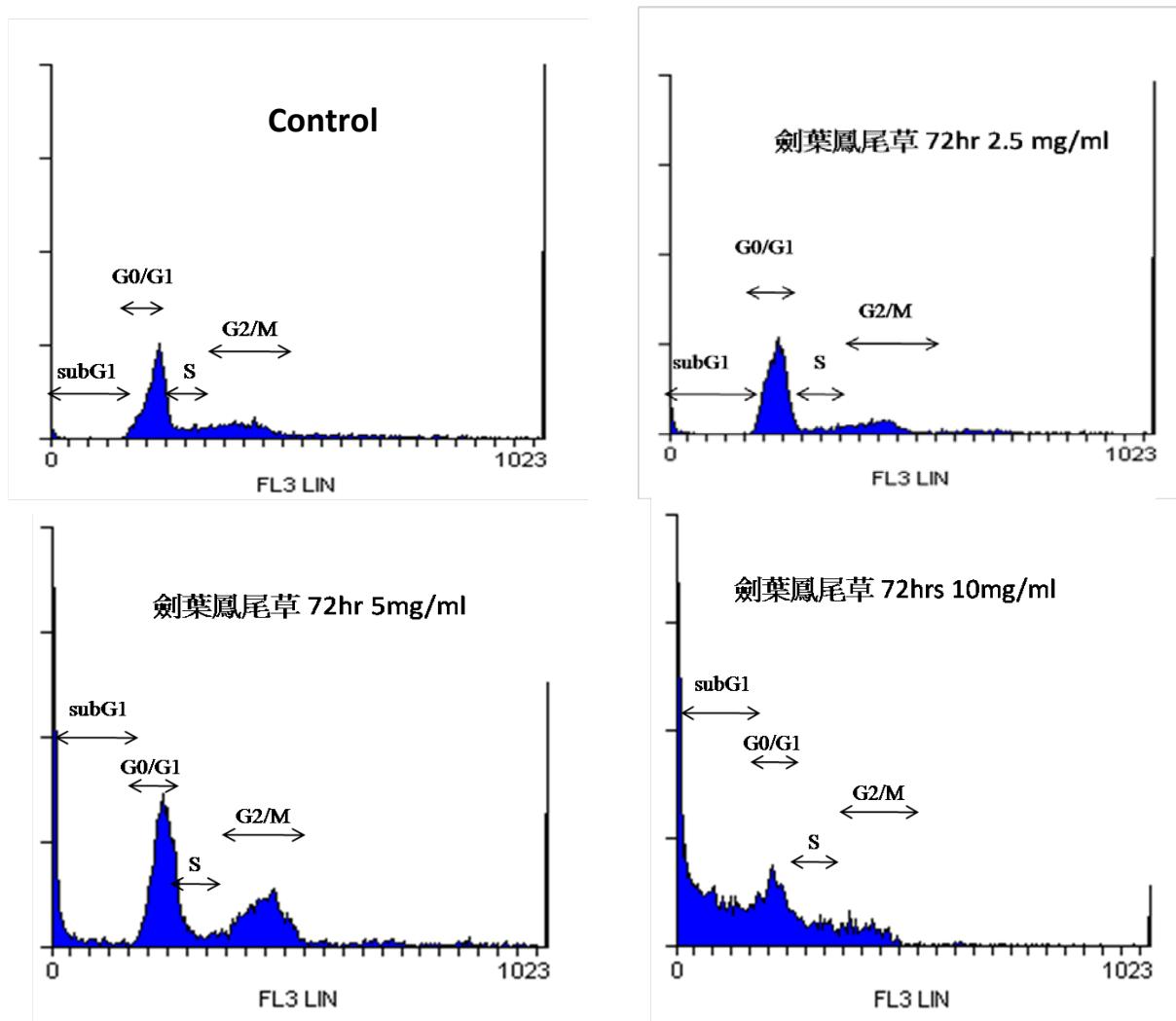
A.



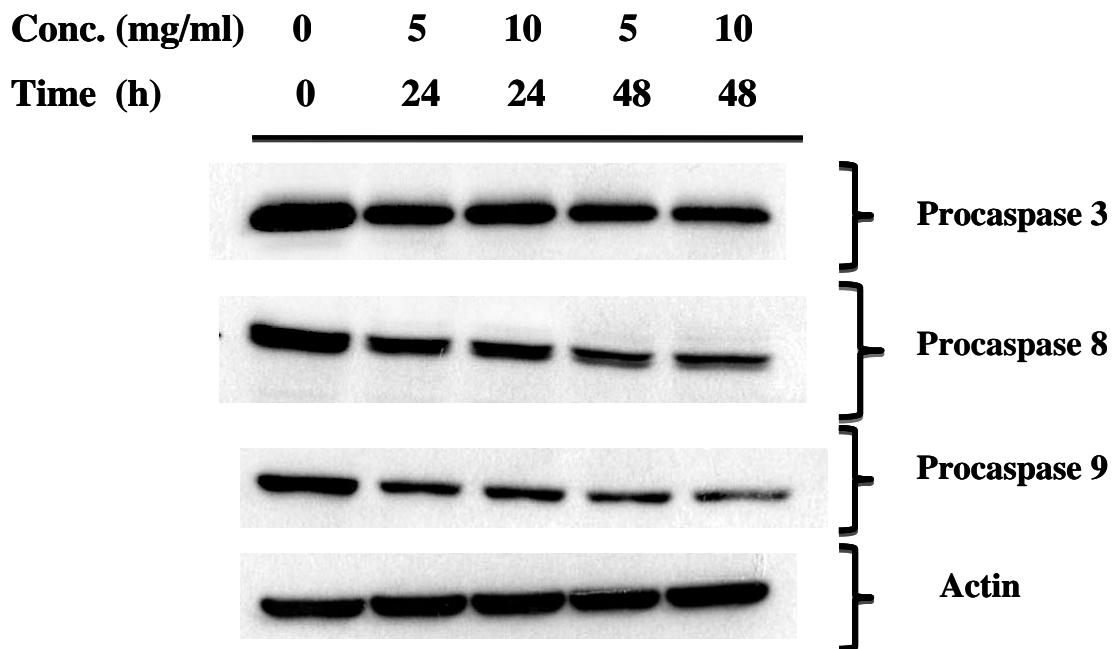
B.



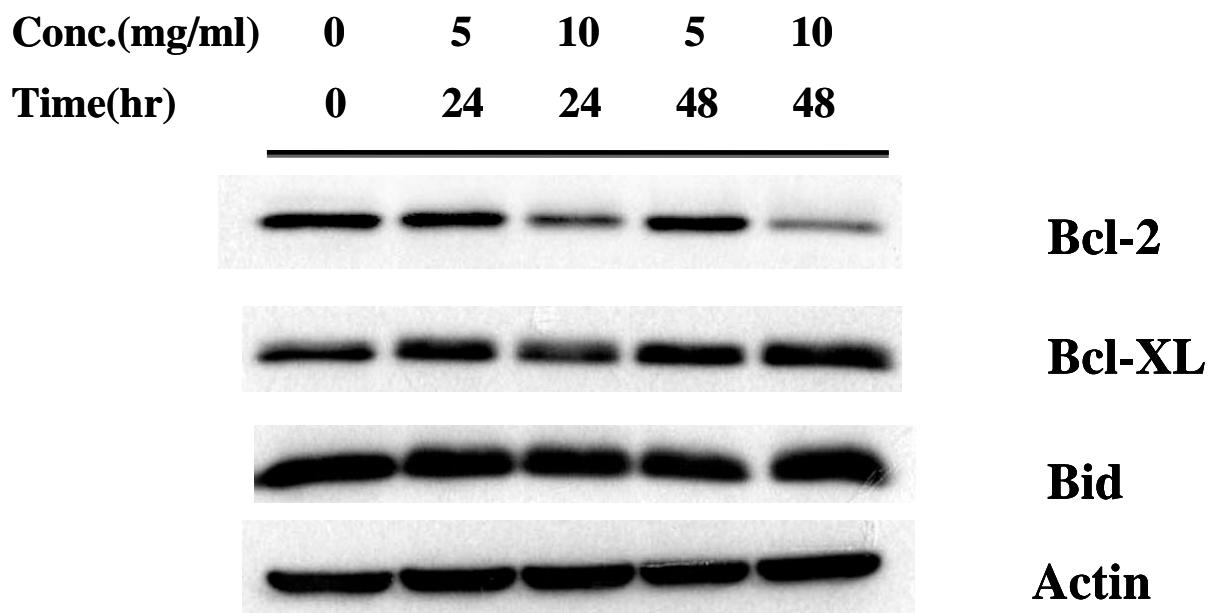
圖十八、劍葉鳳尾草水萃物對人類肝癌 HepG2 細胞與 Hep3B 細胞的生長抑制作用。(A)在培養的人類肝癌細胞加入不同濃度之藥物處理 72 小時。(B)在培養的 HepG2 細胞加入不同濃度之藥物分別處理 24, 48 及 72 小時。之後以 MTT 方法測定 540 nm 的吸光度，並計算藥物抑制細胞生長的百分比。n=3.



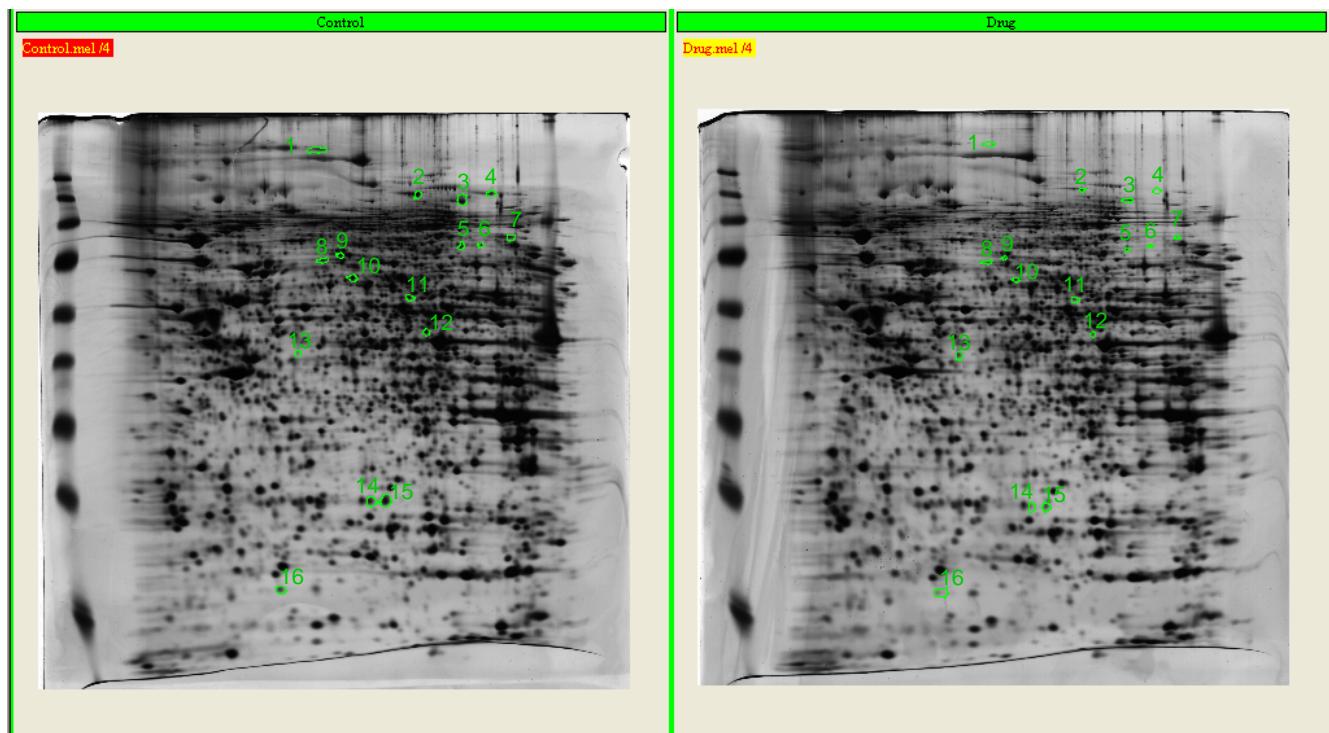
圖十九、劍葉鳳尾草水萃物引發人類肝癌 HepG2 細胞週期停滯與凋亡。癌細胞以不同濃度劍葉鳳尾草水萃物處理後 72 小時收集，隨即以 70 % 酒精固定隔夜，之後加入含有  $25 \mu\text{g/ml}$  RNase 與 0.5 % Triton-X100 的 PBS，於  $37^\circ\text{C}$  靜置 1 小時。接著將細胞以  $50 \mu\text{g/ml}$  propidium iodide 染色，並以 flow cytometry 測定分析細胞週期 (G0/G1, S, G2/M)與細胞凋亡(sub G1)。



圖二十、劍葉鳳尾草水萃物引發人類肝癌 HepG2 caspase 活化。癌細胞以不同濃度劍葉鳳尾草水萃物處理 24 及 48 小時後收集，並以 lysis buffer 溶解，取定量蛋白質進行 Western blot analysis。

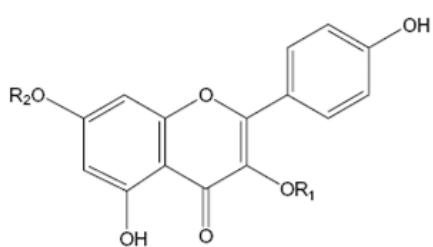


圖二十一、劍葉鳳尾草水萃物對 HepG2 細胞 Bcl-2 family proteins 的影響。癌細胞以不同濃度劍葉鳳尾草水萃物處理 24 及 48 小時後收集，並以 lysis buffer 溶解，取定量蛋白質進行 Western blot analysis。



Sample number	Protein name	Up- or down-regulation
45-1	high density lipoprotein binding protein	Down
498	undetectable	Down
1012	undetectable	Down
1113	lysyl-tRNA synthetase	Down
1161	undetectable	Down
1391	asparaginyl-tRNA synthetase	Down
1759	undetectable	Down
2593	nonhistone chromosomal protein HMG-1	Down
2611	1. keratin 9 2. unnamed protein product	Down
2886	1. keratin 1 2. keratin 9 3. unnamed protein product	Down

圖二十二、劍葉鳳尾草水萃物對 HepG2 細胞蛋白質體的影響。癌細胞以劍葉鳳尾草水萃物(10 mg/ml)處理 24 小時後收集，並以 lysis buffer 溶解，取定量蛋白質進行 2D-SDS-PAGE，並進行染色。圖中圈出的點代表加藥後，濃度有明顯變化的蛋白質。

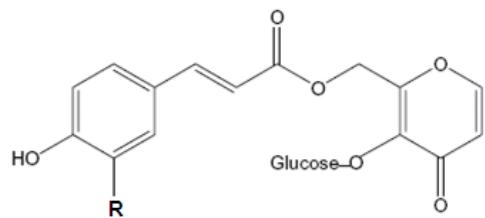


1.  $R_1 = \text{rha}$   $R_2 = \text{glc}$  (2-1) api

Kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O-[ $\alpha$ -D-apiofuranosyl-(1-2)- $\beta$ -D-glucopyranoside]

2.  $R_1 = \text{rha}$   $R_2 = \text{glc}$

Kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside

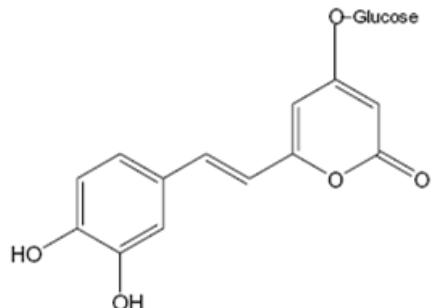


3.  $R = \text{OH}$

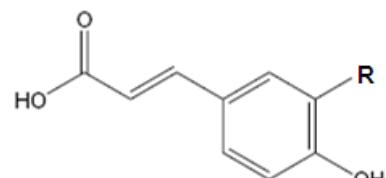
7-O-Caffeoylhydroxymaltol O- $\beta$ -D-glucopyranoside

4.  $R = \text{H}$

7-O-coumaroylhydroxymaltol 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside

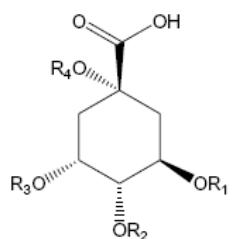


5. Hispidin 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside



6.  $R = \text{OH}$  Caffeic acid

7.  $R = \text{H}$  *p*-Coumaric acid



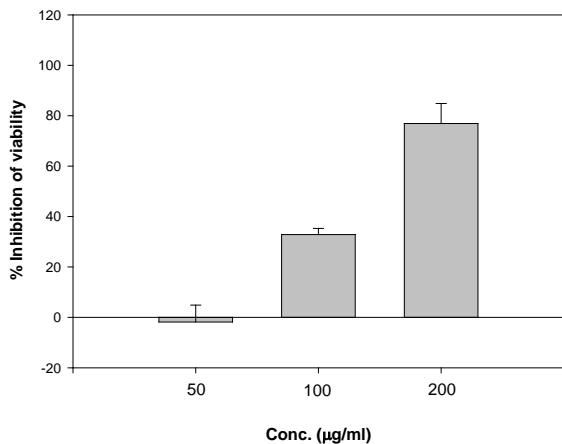
8.  $R_1 = \text{Caffeoyl}$   $R_2 = \text{H}$   $R_3 = \text{H}$   $R_4 = \text{H}$  5-caffeoylequinic acid

9.  $R_1 = \text{Caffeoyl}$   $R_2 = \text{H}$   $R_3 = \text{Caffeoyl}$   $R_4 = \text{H}$  3,5-di-caffeoylequinic acid

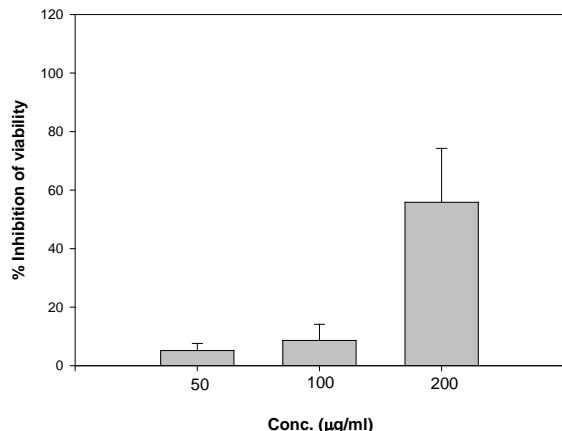
10.  $R_1 = \text{Caffeoyl}$   $R_2 = \text{Caffeoyl}$   $R_3 = \text{H}$   $R_4 = \text{H}$  4,5-di-caffeoylequinic acid

圖二十三、由劍葉鳳尾草水萃物中分離出的化合物

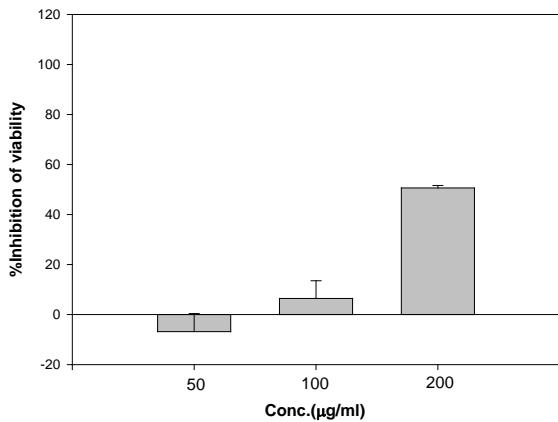
**Kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside**



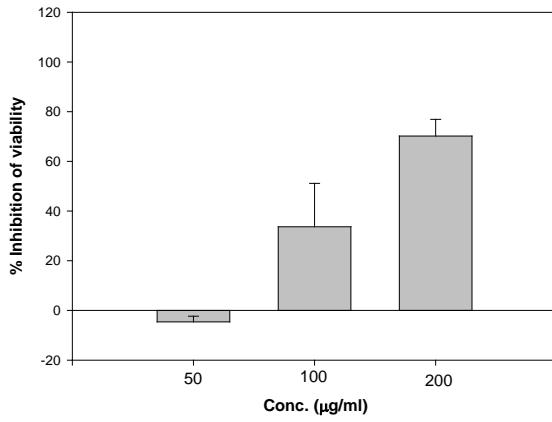
**7-O-coumarolhydroxymaltol 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside**



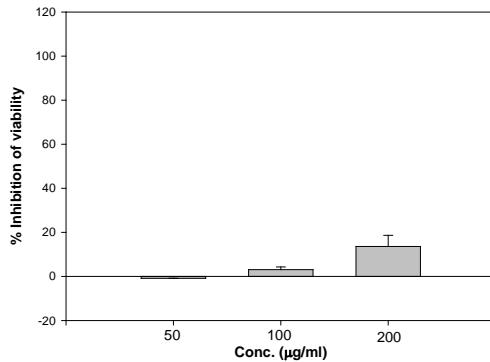
**7-O-caffeoylehydroxymaltol 3-O- $\beta$ -glucopyranoside**



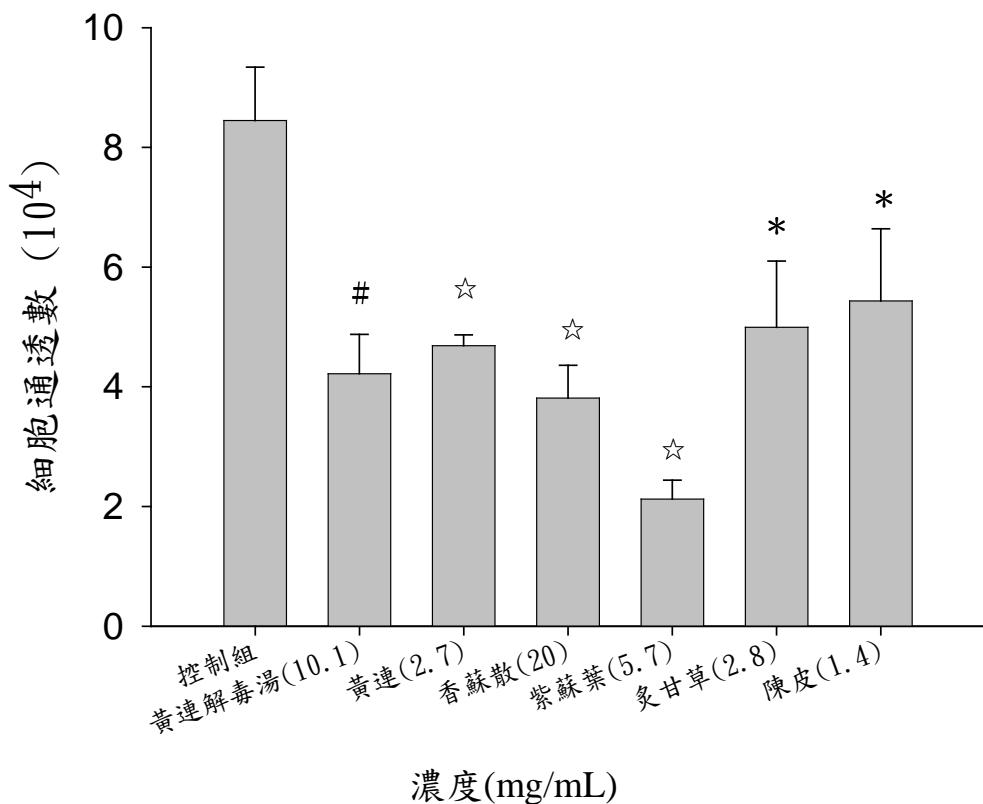
**p-Coumaric acid**



**Caffeic acid**

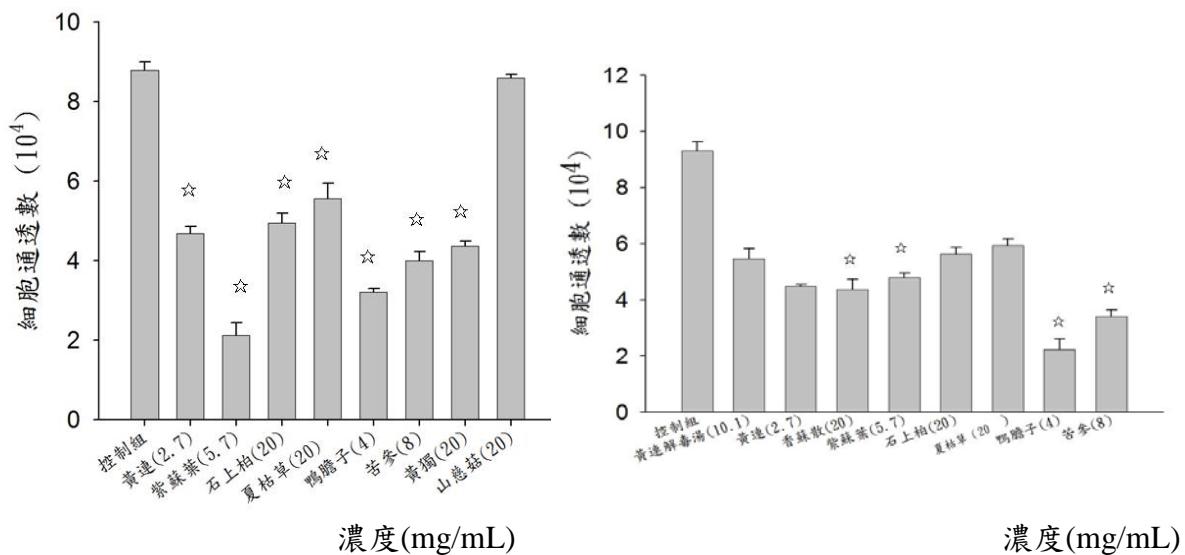


圖二十四、由劍葉鳳尾草水萃物分離之化合物對人類肝癌 HepG2 細胞的生長抑制作用。在培養的人類肝癌細胞加入不同濃度之藥物處理 72 小時。之後以 MTT 方法測定 540 nm 的吸光度，並計算藥物抑制細胞生長的百分比。n=3.



圖二十五、利用 HepG2 細胞評估中藥複方侵犯能力

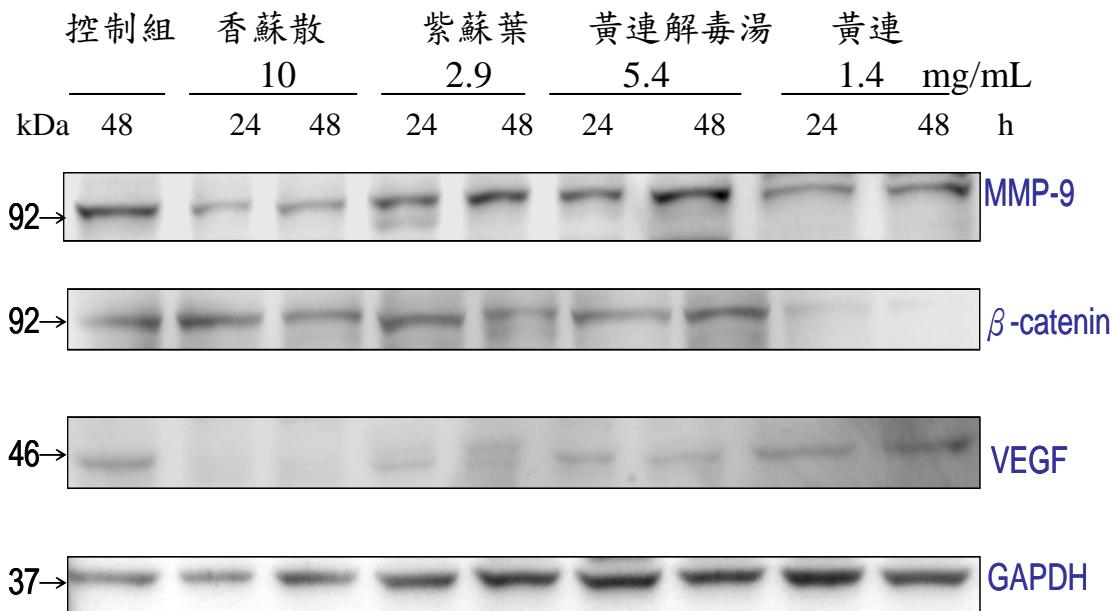
接種  $5 \times 10^4$  HepG2 細胞於 100  $\mu\text{l}$  Matrigel (Becton-Dickinson) 上隨後一起置入 insert 內，於 24 孔盤隔夜貼附培養，加入黃連解毒湯(2.7 mg/mL)、黃連 10.1 (mg/mL)、香蘇散(20 mg/mL)、紫蘇葉 5.7 (mg/mL)、炙甘草(2.8 mg/mL)及陳皮 1.4 (mg/mL)，施以藥物 24 小時後，收取下層貼附於孔盤的細胞，與未加藥物之控制組相比可得知細胞侵犯力及活動能力的情形。平均值為三次獨立實驗的換算結果，error bar 為 standard errors (\*,  $p < 0.05$ ；#,  $p < 0.01$ ；☆,  $p < 0.001$  分別代表由 student  $t$ -test 所換算出具統計意義的結果)。統計分析以控制組與不同藥物間相比所得之結果。



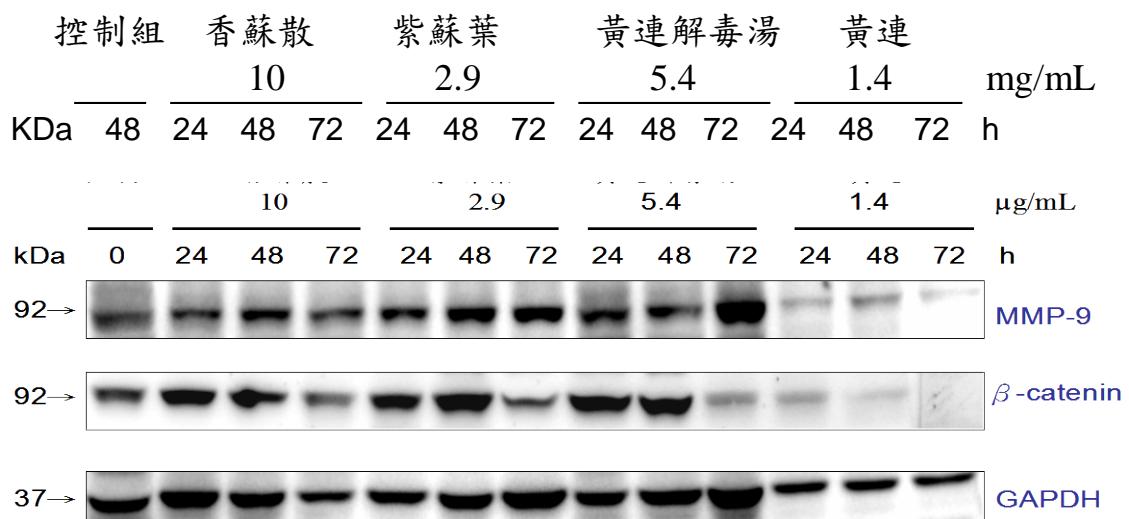
圖二十六、利用 HepG2 及 Huh7 細胞評估中藥單方侵犯能力

接種  $5 \times 10^4$  HepG2 細胞或  $5 \times 10^4$  Huh 7 細胞於 100  $\mu\text{l}$  Matrigel (Becton-Dickinson)上隨後一起置入 insert 內，於 24 孔盤隔夜貼附培養，分別加入石上柏、夏枯草、黃獨、山慈姑萃取液（濃度均為 20 mg/mL）、黃連(2.7 mg/mL)、鴨膽子(4 mg/mL)、苦參(8 mg/mL)、及紫蘇葉(5.7 mg/mL)，24 小時後，收取下層貼附於孔盤的細胞，與未加藥物之控制組相比可得知細胞侵犯力及活動能力的情形。平均值為三次獨立實驗的換算結果，error bar 為 standard errors (\*,  $p < 0.05$ ； #,  $p < 0.01$ ； ☆,  $p < 0.001$  分別代表由 student *t*-test 所換算出具統計意義的結果)。統計分析以控制組與不同藥物間相比較所得之結果。

### HepG2 cells

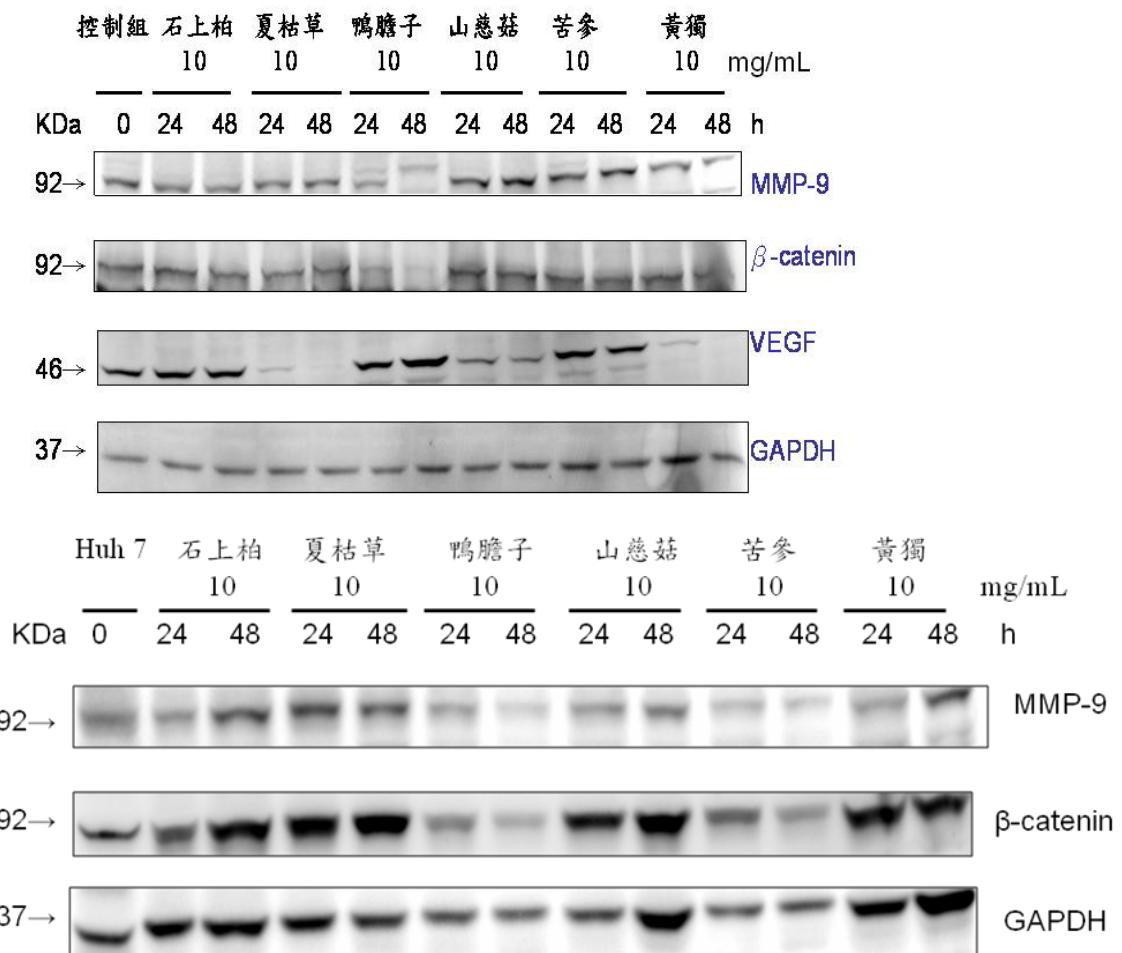


### Huh7 cells



圖二十七、複方及其有效單方處理 HepG2 或 Huh 7 之血管新生相關蛋白表現

接種  $1 \times 10^6$  HepG2 細胞於 6 公分培養盤內。施以香蘇散 10mg/mL、紫蘇葉 2.9mg/mL、黃連解毒湯 5.4mg/mL 及黃連 1.4mg/mL 後，於 24 及 48 小時萃取蛋白質，經 SDS-PAGE 轉漬到 Nitrocellulose transfer membrane 上，以 MMP-9、 $\beta$ -catenin、VEGF 及 GAPDH 抗體雜交，後以 goat-anti-rabbit 二級抗體雜交，再以 Immobilon<sup>TM</sup> Western Chemiluminescent HRP Substrate (Millipore) 呈色並以冷光儀顯相。



圖二十八、中藥單方處理 HepG2 或 Huh7 之血管新生相關蛋白表現

接種  $1 \times 10^6$  HepG2 細胞於 6 公分培養盤內。施以石上柏、夏枯草、鴨膽子、山慈姑、苦參及黃獨濃度均為 10mg/mL 後，於 24 及 48 小時萃取蛋白質，經 SDS-PAGE 轉漬到 Nitrocellulose transfer membrane 上，以 MMP-9、 $\beta$ -catenin、VEGF 及 GAPDH 抗體雜交，後以 goat-anti-rabbit 二級抗體雜交，再以 Immobilon<sup>TM</sup> Western Chemiluminescent HRP Substrate (Millipore) 呈色並以冷光儀顯示呈色結果。

# 中醫參與亞急性照護服務之可行性

林麗嬉

陽明大學臨床暨社區護理研究所

## 摘要

### 研究目的：

本研究目的在：1. 文獻查證，了解國內、外另類療法於長期照護服務體系中之角色功能。2. 經專家焦點團體訪談了解現行長期照護服務輸送之問題。3. 了解中醫參與亞急性照護的障礙與可能的解決策略。4. 經由全國機構大樣本調查，了解機構對中醫介入亞急性照護模式之看法。

### 研究方法：

研究包括四階段，階段一、收集國內、外相關文獻，階段二、以焦點團體探討長期照護服務輸送之問題，階段三、使用焦點團體探討中醫參與亞急性照護的障礙與解決策略。所獲得之資料以內容分析法分析之。階段四、機構問卷調查。郵寄問卷至機構對中醫介入亞急性照護模式之看法。

### 結果：

344 個機構平均開業有 9 年多，佔床率八成。機構各類專業人力中，以中醫師最少；不到一成的機構有拔罐器及中醫診查床，為提供亞急性照護；推拿、中醫治療及針灸是目前機構提供最少的服務項目。近八成以上的機構認為中醫介入亞急性照護的困難為：照護人員在養成教育缺乏中醫藥的知識與技能、非科學中藥處理不易、設備無法配合中醫療法。六成的機構願意提供中醫介入亞急性照護，約九成的機構也都認知倘中醫藥介入亞急性照護，照護人員必須接受中醫訓練、中醫需支援報備，確立機構有無中醫服務療效明確之疾病及估計成本效益。

### 討論：

依據研究結果，未來針對亞急性照護某一疾病如中風進行中醫介入研究，提供臨床實證基礎的服務方案。

關鍵詞：中醫、亞急性照護、長期照護機構

# Feasibility of Traditional Chinese Medicine Involving Sub-acute Care Service

Li-Chan Lin

National Yang-Ming University, Institute of Clinical and Community Health Nursing

## ABSTRACT

### **Aim:**

The purposes of this study were (1) to do a literature search regarding complementary therapy in long-term care delivery systems, (2) to investigate current issues of concern in the long-term care delivery system through the use of focus groups, (3) to investigate hindrances and possible resolution strategies from using traditional Chinese medicine in subacute care settings, and (4) to use survey prevailing opinions of using traditional Chinese medicine in subacute care.

### **Method:**

This study consists of four phases. Phase I collected domestic and international literature sources for reading. Phase II investigated the issue of problems in the long-term care delivery system. Phase III investigated the hindrance and possible resolution strategies of traditional Chinese medicine (TCM) applied to subacute care. Phase IV conducted surveys in long-term care facilities.

### **Results:**

344 long-term care facilities participated the survey. Among them, traditional Chinese medical physicians were the least professionals. Less than 10% of institutions had cupping and TCM Table. Chinese massage, TCM and acupuncture were the least items of services. About 80% of institutions reported hindrances from using TCM in subacute care settings included nurses who did not receive TCM training, unfriendly traditional medicine preparation, equipment did not meet criterion of TCM therapy. About 60% of institutions willing to provided TCM involving sub-acute care service, but reported that caregivers who needed TCM training, TCM physician who needed to register to support at subacute care units, and confirmed the effectiveness of TCM.

### **Discussion:**

Based on research finding, to conduct intervention study based on a specific disease at subacute care is recommended.

Keywords: traditional Chinese medicine, sub-acute care, long-term care facilities

# 壹、前言

## 一、計畫背景

臺灣老人的比例逐年增加，截至 2009 年底，台閩地區 65 歲以上老人人口計 245 萬 7648 人，占總人口比例為 10.63%，老化指數 61.5%（內政部統計資訊服務網，2010）。其中推估需長期照護的老人在 2011 年 449,561 人、2028 年 811,971 人（王，2009）。人口老化對於整體國家社會的福利資源分配是一項新的挑戰，以醫療保健支出為例，陳（2002）的研究顯示 2000 年時老年人口比例為 9.94%，老年醫療費用比重為 24.42%，但至 2030 年時，老年人口佔總人口五分之一強，將使用一半以上的總醫療費用。隨著人口與疾病類型態的變遷，醫療照護預算緊縮，醫護體系已由過去醫院主導的醫療照護型態，漸漸由社區化慢性病醫療照護服務取代。為有效提供需要長期照護的民眾綜合與連續的照護服務，須仰賴政府與民間的通力合作。因此，整合各類專業人力、社會福利及社區資源，以提供失能民眾及其家庭，健全的服務網絡與支持系統，是當前政府與社會亟待研商解決的問題（蔡，2007）。因此，建置健全長期照護體系仍為當務之急。

無縫式接軌是長期照護體制規劃重要的關鍵，如：亞急性照護（或稱中期照護、急性後期照護），衛生署醫管會從 2008 年底指定幾所署立醫院附設護理之家開辦中期照護，2009 年照護處也補助獨立型態的護理之家提供中期照護服務，但因臨床工作人員缺乏亞急性照護設置標準、角色功能、收案標準，致施行成效不彰。其次，以人為中心，考慮多元文化需求，讓失能者取得城鄉一致性的照顧品質，以及具個別性的照護服務是優質服務輸送的要素。據此，美國醫療保險及醫療救助服務中心(The Center for Medicare and Medicaid Services, CMS)在 2005 年確立亞急性/急性後期照護改革原則：1. 病患能獲得適時、適所的亞急性後期照護服務；2. 測量病患的進展與照顧品質，確保能依據病患的需要，在最適當的場所提供優質的服務；3. 經由改善急性照護、急性後期照護和長期照護服務提供優質的轉銜管理，使被保險人接受無縫式連續性照護；4. 經由發展有效的測量，影響急性後期照護體系的方向，如：整體朝向優質照顧輸送。改革重點之一是尊重個案的選擇，除了服務場域的選擇也涵蓋服務型態的選擇，傳統中醫不僅是國人的偏好，也受西方人士所信賴(Singh, Raidoo, & Harries, 2004)。

相較於西方醫學針對疾病不同症狀的治療及處置方式，中醫治療與保健是從整體的角度分析疾病的內在本質，依據疾病所表現出來的臨床特徵共同性及個案的個別性進行治療，並對整體症狀的改善及活動功能的增加做療效的判定。治療方式常見有中藥療法、中成藥療法、針刺療法、耳針

療法、艾灸療法，及飲食療法；自 1970 年代針灸治療逐漸被西方醫學重視，因針灸療法具有調和氣血、疏通經絡、調和臟腑陰陽的功能（王，2003）；WHO 在 1979 年公布 43 種有效的針灸治療適應症後，針灸治療更廣泛的被運用於各種疾病的治療中（許、施、鄧、涂，2004）。

為因應老人國到來，提供需要長期照護失能者個別需求的綜合性與連續性照護服務，並反映我國的特色，本研究之目的在：

1. 了解國內外，包括：香港、韓國、日本及大陸或德國、英國之傳統醫療、輔助性醫療或另類療法於長期照護服務體系中之角色功能。
2. 臺灣之中醫醫療服務於長期照護服務體系中可提供之服務模式之探討。
3. 中醫師及中醫醫療機構面臨長期照護制度所需之因應措施。
4. 經專家焦點團體訪談了解現行長期照護服務輸送之問題。
5. 了解中醫參與亞急性照護的障礙與可能的解決策略。
6. 經由全國機構大樣本調查，了解機構對中醫介入亞急性照護模式之看法。

## 二、現況

雖然近年來政府持續推動長期照護相關方案，但長期照護服務輸送仍存在下列問題：

### (一)普及性不足的長期照護補助對象

長期照顧十年計畫的補助的對象是依年齡層及身份別來界定，包括：年滿 65 歲的老人、年滿 55 歲的山地原住民、年滿 50 歲的身心障礙者以及滿 65 歲僅 IADL 失能且獨居的老人。長期照護的特性，是對失能者提供的支持照顧服務，一旦身心功能遭受損傷，即需相關的服務提供支持或照顧，以及早恢復功能或加強獨立生活的能力，以年齡或身份別來限制計畫補助之對象，限制 65 歲以下失能者的照顧需求，喪失照顧的公平性（蔡、李、林，2008）。目前衛生署規畫長期照護保險涵蓋全民，試圖改善普及性不足的問題。

### (二)缺乏穩定性的長期照護財源

長期以來，長期照護的財源籌措都由政府編列預算以補助方式提供，依經建會的統計，各部會編列與長期照護計畫相關的總計預算，從 2001 年約 36.7 億至 2002 年驟減為 30.3 億，至 2003 年又增為 37 億，至 2005 年及 2006 年則僅維持在 32.5 億左右，而十年計畫則待從 2007 年增為 50 億，並以每年增加 6 億至 30 億不等的額度。據上述，公務預算常受制於政策或政府人事的更迭而調整，目前臺灣經濟成長不如預期，而政府財政困窘的情形下，公務預算的穩定性令人憂心（蔡、李、吳、林，2008）。長期照護保險的規劃

企圖穩定長照的財源。

### (三)連續性不足的服務輸送體系

相較於美國的 Medicare 將亞急性或急性後期照護納入保險給付，雖然我國中央健康保險局有給付居家照護、住院復健、慢性病房、呼吸照護病房、安寧病房等，但未給付居家復健治療、居家呼吸治療、安寧病房喘息服務等（戴、吳、江，2006；US Department of Health and Human Services, 1994）。部分低佔床率醫院，為能提高病床利用，以健保資源提供亞急性或慢性病患照護；部份由急性轉為亞急性或急性後期之病患，因擔心返家後的照護，致不願意出院，這些情形健保是以急性病床的費用在支付亞急性、急性後期或長期之照護，間接影響醫療資源有效配置（吳、林，2002）。Halpert, Pearson, & Reina (1999)指出無需急性照顧的病人進住急性病院，可能增加醫源性合併症的機會(iatrogenic complications)，同時增加住院照顧的花費。且由於我國長期照護服務分散於不同之行政服務體系，福利之獲得有不同之法源依據，由於各體系間各自發展，轉介體系尚未建立，造成國內亞急性和長期照護個案有輕病住院的趨勢，雖然健保局多次調高自付額上限，但相較於機構式照護或家中請看護所需自行負擔的費用，額度仍然偏低。

## 三、亞急性照護之發展

美國急性後期照護之發展，與 1997 年美國平衡預算法案(Balanced Budget Act, BBA)通過醫療保險(Medicare)急性後期照護(post acute care, PAC)支付制度改變有密切的關係，急性後期照護(post acute care, PAC)係指病患可以從急性短期住院轉入較不密集且更合適復原過程的情境(Cotterill, & Gage, 2002)。在 1984 年以前醫療保險採用回溯性成本估算(retrospective cost basis)支付所有急性後期照護的服務提供者，這樣的支付方式對在急性與急性後期單位的服務分佈幾乎毫無影響，但是在 1984 年對急性後期照護病患以出院為基礎的預先支付系統(discharged based prospective payment system, PPS)給醫院誘因降低病患住院日(length of stay)。也就是在 1994 和 1997 年間醫療保險對所有急性後期照護服務快速的增長，例如：在 1986 和 1996 年間急性病院的花費與技術性護理之家/居家照護的比率從 20:1 跌至 3:1。在 1990 和 1995 年間居家健康服務從 39 億美元到 183 億美元，技術性護理之家的花費從 25 億美元增加至 117 億美元。至 2005 年會計年度，美國醫療保險在急性後期照護服務的花費為 420 億美元(Holland, 2008)。醫院增加轉至急性後期照護單位的病患人數；技術性護理之家則隨著來自急性病院病患的增加，也增加輔助服務以及增加所謂的「亞急性照護服務」(Cotterill, & Gage, 2002)。

#### 四、亞急性照護服務

隨著急性病床減床，病患錯置急性病院以及降低平均住院日的壓力增加，導致醫院經營的困難迫使健康照顧服務型態的改變。所謂亞急性照護(subacute care)係指應用廣泛的醫療及復健服務及單位提供急性後期病患的照顧。早期亞急性照護這個名詞係指給無法滿足急性照顧醫療需求標準的病人，但病人仍佔住急性病床或急性照顧，主要是來自缺乏適當可替代的安置場所(U.S. DOHHS, 1994)。雖然陳、黃(2007)宣稱英國的中期照護不是美國的亞急性照護，但在 CINAHL 資料庫的分類中，把中期照護納入亞急性照護的次標題(Melis, Rikkert, Paker, & van Eijken, 2004)。而且英國中期照護的五項目標也與美國的亞急性照護雷同，如：1. 服務對象來自可能非必要的超長住院病患，或是轉變成不當入住機構的個案。2. 服務內容以週全性老人評估為基礎，並根據評估的結果制定個人化的治療與照顧方式。3. 服務在盡可能提升獨立的生活能力，最終讓病患能返家獨立生活。4. 服務具有時間限制，一般以不超過六週為原則，通常一週或兩週以內。5. 服務內容必須涵蓋各治療專業，但必須有單一評估機制、單一病歷記載及可共享的作業流程（陳、黃，2007）。再者，Ostaszkiewicz (2006)指出在澳洲亞急性照護服務可供各年齡層有各種復健需求的人使用，亞急性照護機構亦稱為中期照護機構。從 CINAHL 的分類、Ostaszkiewicz (2006)的研究以及中期照護的目標，亞急性照護與中期照護被視為同義字。

#### 五、中醫參與一具本土特色的亞急性照護模式

亞急性照護服務並不需要動用大型綜合醫院的資源，但可能超過傳統基層醫師的處理範圍，其服務內容可包括：「替代性治療」與「多重需要病患的照顧」(Melis, Rikkert, Paker, & van Eijken, 2004；陳、黃，2007)。主要是服務對象包括：有廣泛的健康問題不直接關係到主要的醫學診斷也不需高科技的醫療監測，他們可能因喪失身體功能有復健需要，如：中風或關節炎；可能因健康狀態的改變有學習的需要，如：心臟的問題、複雜的藥物治療或糖尿病需要飲食或胰島素治療；複雜的傷口癒合問題。故可在家中或傳統技術性長期照護機構治療急性病患照顧提供服務。服務的目標在增進個案最大可能獨立的生活能力、改善生活品質及提供個案學習更多自我照顧技巧的機會，以便他們能長時期有效的管理自己的健康(Vaughan, 1998)。據此，以「人」為中心，多元化與本土化的服務理念為照顧的中心，上述概念與中醫整體性照護的概念一致，故中醫參與長期照護的服務體制，除可幫忙長期照護服務的接軌，亦可發展具有傳統特色的服務模式。

長期照護的基本精神在提供持續性、多元性與本土性的服務，目前雖然健保局、照護處與醫管會開始鼓勵中期照護，但並未對服務設置標準及內涵作規範，且在長期照護機構中，無論中醫治療或保健皆乏善可陳。然

而過去的研究顯示世界各國在傳統醫藥(TCM)和補充及替代醫學(T / CAM)的發展漸趨盛行，開發國家中，美國至少使用過一項傳統中醫療法/另類療法的比率為 34-42%；澳洲在有 48-48.5%；法國 49%，加拿大 70%；印度為 38.5%。在發展中國家，中國 40%，智利 71%，哥倫比亞 40%至非洲國家 80%。而多數關於 TCM 及 T/CAM 的研究，側重於臨床的安全性、有效性和機制和監管問題(Bodeker, Kronenberg, Bodeker, & Kronenberg, 2002; Signgh, Raidoo, & Harries 2004)。研究指出醫療越來越多元，民眾很少只利用任何一個專門的醫療，不少同時使用中西醫整合。在主流醫療設置，TCM 的使用率從 43%~72%，10~18% 西醫和中醫兩個都就診(Wade, et al., 2007)。2001 年 Commonwealth Fund 的醫療保健品質調查針對非裔美國人、西班牙裔和亞裔美國人抽樣，報告使用四種 CAM 療法(草藥、針灸、整脊、和/或就診於傳統治療者)的盛行率。這項研究發現 1/3 (29%) 的亞裔美國人在為期兩年的調查中使用 CAM。最常見的使用原因是維持健康(Wade, et al., 2007)。

另類療法的研究也越來越受重視，如美國在 1995 年國家衛生研究院成立另類療法研究處。且亞急性後期照護重視個別化、多元的輔助服務方案，據此，倘中醫治療與保健能參與組成亞急性後期照護跨專業團隊，有助於對病患做更好的評估及治療，提供醫療、復健、治療與社會支持等多樣性的服務，藉由短期複合式照護的介入，協助病患及早能回到社區，維持日常活動功能之獨立性。

## 貳、材料與方法

本研究共分四階段，一、收集國內、外相關文獻；二、長期照護服務輸送之問題，三、中醫參與亞急性照護的障礙與解決策略。四、經由全國機構大樣本調查，了解機構對中醫介入亞急性照護模式之看法。

第一階段收集國內、外相關文獻，文獻收集的原則：以中、英文為主；涵蓋美國、香港、韓國、日本及大陸或德國、英國；檢索指令包括：中期照護、亞急性照護、急性後期照護、另類療法；資料庫包括：Pubmed, Medline, CINAHL, Cochrane Plus, EBSCO 及 ProQuest 六大醫學最大的資料庫，以及三個中文資料庫包括：中國期刊全文數據庫、中文科技期刊數據庫、臺灣期刊文獻索引以及 Google 學術搜尋，文獻以實證研究為主，論述性文獻為輔。之後，做國內外中醫參與亞急性照護模式的紀錄。

第二階段、長期照護服務輸送之問題，McDermott 和 Plachanes (1994) 指出藉由質性研究可改善人們對不同文化的了解。在質性研究中，常使用直接語言溝通，使受訪者有機會澄清他們的想法。隨著注意受訪者的語言、非語言以及描述的反應，如果問題被誤解研究者常常可以感覺得到，所以經由直接溝通，確認研究者所欲探討的重點。故本研究採立意取樣，樣本來自參與長期照護的醫師、長期照護機構實務工作者、長期照護專家及長期照護管理中心照顧管理專員。由於亞急性後期照護是複雜的多面向概念，對探究複雜的概念焦點團體(focus group)是特別有用的策略(Rantz et al., 1998)，因其可以了解人性的傾向、態度及對產品、服務或方案的知覺。因此，本研究採焦點團體，透過討論可以促進團體成員自我揭露(self-disclosure)，為涵括多重觀點(multiple perspective)故邀請與討論主題有關的不同背景經驗的參與者參與。參與者被告知焦點團體的目的在討論現行長期照護服務輸送的問題。研究開始計畫主持人歡迎參與者，使他們在團體中感覺輕鬆，桌椅安排為半圓形使每個人能看到彼此。錄音機放在參與者看不到的地方以避免侵入性(obtrusive)。

討論的問題包括：議題一、「從長照實務的角度，『西醫住院、中醫輔助診療』對目前機構照護有哪些正面的效應？如機構有意開始該項服務模式，有哪些問題要克服？需要有哪些配套措施？」；議題二、「試辦計畫，針對中風病人，每周接受中醫治療處置次數不得超過 3 次，選擇接受中醫門診照護，不受過去只能擇一選擇針灸或傷科推拿復健的約束，是否能滿足機構中風亞急性照護的需求？」；議題三、「從長期照護服務輸送與財源的考量，除了中風之外，還有哪些照護對象為中醫參與亞急性照護最優先的重點服務對象？」

為使參與者能作深入的討論，且避免訊息太多而有遺漏的現象發生，焦點團體將分兩梯次舉行，每次 9 人，每次 3 小時以避免因資料過多不克

記憶而有遺漏。Lipson 和 Meleis (1989)指出獲得資料最好的方法往往是在正式訪談前的聊天(chat)，所以建議研究者宜小心的記錄這些訊息，因其常常較正式會談的答案正確或重要。另，訪談包括語言能力和溝通技巧，研究者最好使用受訪者覺得舒適的語言訪談。在本研究中，所有的專家皆使用國語。所有的錄音帶將被謄寫為文稿，再進行內容分析，分析結果將先找出亞急性照護服務的面向及重點指標。

第三階段、中醫參與亞急性照護的障礙與解決策略。樣本來自中醫診所醫師、護理機構負責人、傳統醫學系教授及教授中醫護理的教師。團體成員簡單的自我介紹後，計畫主持人會說明為何探討中醫療法與中醫保健與長期照護的關係。在問題鋪陳方面，首先問最不具威脅性的問題，例如：臺灣人不介意問健康相關的問題，機構負責人不介意研究者問他們何時開業？住民的屬性為何？中醫師不介意詢問中醫對那些需要長期照護的疾病最有效益？又，因研究人員與語彙專家的信任關係是優質會談的要素，而研究人員的可信賴度和知道怎麼表現出有禮貌的樣子是建立支持關係最基本的方式(Lipson & Meleis, 1989)。所以，在本研究過程中，研究者對與會專家的意見採不加批判的態度，以示尊重。因此，與會專家會被告知：「中醫有何優勢加入亞急性照護服務？」、「中醫參與亞急性照護，何種照護對象為最優先的重點服務對象？」、「中醫參與亞急性照護需要有哪些配套措施？」、「中醫服務要如何介入？介入後，要怎麼與其他長期照護團隊合作？需要其他專業人員做什麼樣的配合？」

雖然 Berg (1995)認為分析單元越大，如：段落，因包含較多的訊息與較分歧的主題所以越難編碼，故建議以語幹(theme)為分析單元，所謂語幹是一個簡單句包括一個主詞(subject)和述詞(predicate)。然而這樣的分析方法恐未能分析出本研究所隱含之意義。故與研究小組成員討論及文獻查證後，認為質性研究資料的意義較拘泥於分析方法的通則來得重要，因此，改以讀完整篇田野記錄後，再分析(Ort & Phillips, 1992)。所有的錄音帶被謄寫為文稿，再進行內容分析，分析結果將先找出中醫參與亞急性照護的障礙、解決策略及對個案之助益。所獲之結果將與第一階段、第二階段分析之資料合併建構中醫參與亞急性照護服務模式以及機構問卷之初稿，待第四階段使用。

第四階段、機構問卷調查，樣本來自衛生署所轄的護理之家及內政部所轄的養護機構和長期照護機構。將第三階段經由錄音訪談結果建構之問卷，問卷內容包括內容分析後抽出之次概念，寄給五位專家進行問卷的內容效度檢定。收到專家意見後，繼而進行正式施測。正式施測，郵寄 978 份問卷至機構對中醫介入亞急性照護模式之看法給受評機構，再依名單打 500 通電話催其填寫問卷，其中填答不全者，再次電話連絡請其填答，總計

回收 344 份，回收率 35.17%。透過問卷分析，建構中醫介入亞急性照護、硬體的準備度，執行方式的共識，擬定中醫介入模式，供臨床參考。所收集之資料將以描述性統計分析，不同型態及大小之機構依資料性質以 Chi-square 比較之。

## 參、結果

第一階段、收集國內、外相關文獻：

### 一、系統性文獻查證

本研究使用系統性文獻查證方法查詢 Pubmed, Medline, CINAHL, Cochrane Plus, EBSCO 及 ProQuest 六大醫學最大的資料庫，以及三個中文資料庫包括：中國期刊全文數據庫、中文科技期刊數據庫、臺灣期刊文獻索引以及 Google 學術搜尋，以 keywords: sub-acute care, inter-mediate care, post-acute care 逐步合併 complementary therapy, alternative therapy, traditional Chinese medicine 蒐尋中醫介入各國亞急性照護的情形，結果為 7 篇，請見表一~1。在這七篇文獻當中，有四篇文章來自書籍，三篇文章中有兩篇是重複的。因此，真正來自期刊只有兩篇。其中一篇介紹美國的健康照顧系統，其中在醫療分類上美國有西醫及另類治療含中醫，另外由照顧的連續性來看從急性、亞急性到長期照護，並未涉及中醫到亞急性照護的實務報告(Rosenfeld, Anna, 2010, 9, 4 retrieved)。另外一篇在描述護理人員在另類療法中的角色(Newton, 2006)，亦未談及中醫到亞急性照護的實務影響或實證研究結果。

表一、替代療法及傳統中醫相關文獻於重要醫學資料庫之篇數記錄

(2010年8月18日止)

各資料庫及搜尋範圍 關鍵字搜尋	Medline	PubMed	Cochrane library	CINAHL Plus	EBSCO	ProQuest	總計 篇數
“intermediate care”	1199	864	11	913	1234	314	4535
“subacute care”	870	272	11	328	351	349	2181
“postacute care”	171	172	12	185	79	52	671
“intermediate care” or “subacute care” or “postacute care”	2146	1302	21	1416	1659	693	7237
“complementary therapy”	11753	584	60	1049	2527	1171	17144
“alternative therapy”	2181	2255	207	3262	10955	2565	21425
“complementary therapy” or “alternative therapy”	13687	2829	241	3847	12331	3845	36780
{“intermediate care” or “subacute care”} & {“complementary therapy” or “alternative therapy”}	0	0	0	18	17	0	35
“traditional Chinese medicine”	10392	4685	49	672	2327	701	18826
{“complementary therapy” or “alternative therapy”} & {“traditional Chinese medicine”}	213	17	11	33	68	68	410
{“intermediate care” or “subacute care” or “postacute care”} & {“complementary therapy” or “alternative therapy”} & “traditional Chinese medicine”	0	0	0	0	0	0	0

表一~1、中文資料庫

各資料庫及搜尋範圍 關鍵字搜尋	中國期刊全文數據庫	中文科技期刊數據庫	臺灣期刊文獻索引	GOOGLE 學術	總計篇數
“intermediate care” 中期照護	0	0	6	1520000	1520006
“subacute care” 亞急性照護	0	0	4	140,000	140,004
“postacute care” 後期照護	0	0	3	2,210,000	2,210,003
“intermediate care” or “subacute care” or “postacute care” 中期照護 或 亞急性照護 或 後期照護	0	0	13	16,900	16,913
“complementary therapy” 輔助療法	414	370	14	1,150,000	1,150,898
“alternative therapy” 非傳統療法	0	1	0	3,570,000	3,570,001
“complementary therapy” or “alternative therapy”輔助療法 或 非傳統療法	414	371	0	1,690	1,690
{“intermediate care” or “subacute care”} & {“complementary therapy” or “alternative therapy”} 中期照護 或 亞急性照護 及 輔助療法 或 非傳統療法	0	0	0	2,710	2710
“traditional Chinese medicine” 傳統中醫	923	472	300	1,790,000	1,7901,695
{“complementary therapy” or “alternative therapy”} & {“traditional Chinese medicine”}輔助療法 或 非傳統療法 及傳統中醫	0	0	0	2540	2540
{“intermediate care” or “subacute care” or “postacute care”} & {“complementary therapy” or “alternative therapy”} & “traditional Chinese medicine” 中期照護 或 亞急性照護 及 輔助療法 或 非傳統療法 及傳統中醫	0	0	0	7	7

## 二、國內文獻收集

由於系統性文獻查證無中醫於亞急性照護使用之文獻，本研究依據期中審查，審查委員建議收集國內論述性文獻以及實務上國內、外亞急性照護的實施現況，以利對中醫參與亞急性照護的了解。據此，本研究蒐尋亞急性照護的論述性文獻，但由於亞急性照護在國內為新的服務概念，國內迄今僅蒐集到五篇亞急性照護的文獻包括：吳肖琪、林麗嬉(2002)；戴桂英、吳淑瓊、江東亮，(2006)；陳亮恭、黃信彰(2007)；吳肖琪(2008)、林麗嬉(2010)。在這當中，吳肖琪、林麗嬉(2002)著重在探討現行長期照護的問題，

以及二代健保推動亞急性照護的必要性。戴桂英、吳淑瓊、江東亮，(2006)介紹美國老人醫療保險急性後期照護的發展，以及急性後期照護方案開辦後，由醫療照護花費的變化顯示降低急性病床的佔用。陳亮恭、黃信彰(2007)則簡介英國中期照護的定義與理念、支付期間與服務對象。吳肖琪(200)強調在急性醫療與慢性照護中架構-亞急性照護/急性後期照護，探究長期照護政策的走向。林麗嬪(2010)則澄清亞急性照護、中期照護與急性後期照護的定義以及亞急性照護服務的服務對象與作法。據上述，國內的亞急性照護相關論述，均未涉及中醫參與亞急性照護的內涵。

### 三、國內實務上實施亞急性照護方案之機構

本研究再依審查委員意見繼續收集國內實務上提供亞急性照護之情況，結果顯示：衛生署醫管處自 2008 年起陸續補助幾所署立醫院試辦中期照護（亦即亞急性照護）方案以及自 2009 年起照護處開始補助獨立型態護理之家試辦中期照護，迄今共計 11 所。另外，嘉義基督教醫院在 2010 年也開辦亞急性照護單位，員山、埔里、嘉義、龍泉榮民醫院亦開辦中期照護。上述開辦中期照護有使用中醫服務之情況；

1. 醫院附設護理之家：署立屏東醫院(2008)、署立桃園醫院(2008)、署立基隆醫院(2010)、署立苗栗醫院(2010)，共四所。其中，兩所參與焦點團體的署立醫院附設的護理之家表示：亞急性照護的服務對象以中風和骨科手術的病人居多數，醫院中醫部的中醫師定期也會到護理之家提供中醫服務。
2. 獨立型態護理之家(2009)：安泰、寬福、南門、華穗、瑞泰、惠心、獎卿，共 7 所，醫院附設護理之家與獨立型態護理之家，共計 11 所。參與焦點團體的三所護理之家中，有一所機構表示機構必須有一定數量的住民才有機會請中醫師到機構提供服務，故是由機構工作人員帶住民前往中醫診所就診。
3. 嘉義基督教醫院的亞急性照護單位與其他醫院不同，並非附設護理之家的單位，而是直接附設在醫院，計有 57 床。服務對象也是以中風和骨科手術的病人居多數，亦提供復健、療癒花園及中醫服務。此外，員山、埔里、嘉義、龍泉榮民醫院計 4 所亦開辦中期照護，重點在復健服務。

### 四、國外實務上中醫介入亞急性照護方案之機構

計畫主持人於 98 年 10 月 18 日至 25 日代表臺灣長期照護協會率團前往美國西雅圖及明尼亞波里市參訪亞急性照護的服務現況，在參訪的七所提供整合性照護的長期照護機構中有兩所機構提供針灸服務。

## 第二階段、長期照護服務輸送之問題

依據焦點團體訪談分析（請見附件一、二），結果如下：

### 一、目前長期照護的問題

1. 很多住院患者是屬於 sub-acute 患者，出院後都是病人和家屬自己找資源解決其需求，所以提供適當的亞急性照護的確有其必要性。
2. 疾病不同、病程不同，應搭配不同的亞急性照護時間切割點。
3. 除由臨床醫護人員判斷是否為亞急性照護階段，以實證研究確立評估標準待建置。
4. 健保資源不足，影響中醫參與亞急性照護意願
5. 亞急性病患佔住急性病床，如：在醫院的神經科與復健科，或在各急性醫院轉來轉去

### 二、提供亞急性照護所需之準備

1. 與住民及家屬溝通增加復健的必要性
2. 專業人力或時數增加，如：物理、職能治療師，護理人員、照顧服務員
3. 針對主要收住對象，做工作人員在職訓練
4. 各種復健設施準備
5. 事先想如何降低再住院率
6. 評估工具的選擇，（目前實施中期照護的機構多用巴氏量表或 FIM）
7. 照護團隊溝通

## 第三階段、中醫參與亞急性照護的障礙與解決策略

依據焦點團體訪談分析（請見附件一、三），結果如下：

### 一、中醫加入亞急性照護服務之優勢

1. 中醫治療可得到生活品質改善的成效。
2. 相較其他 CAM 更具備全面性、有效性、安全性。
3. 亞急性照護納入中醫醫療資源，不僅可提升使用率，也可有效區分照護層級。

### 二、中醫參與亞急性照護優先服務對象

中風、骨折和關節置換術為大宗，另外還有糖尿病、傷口護理、心肺功能障礙，如：CHF、COPD、吸入性肺炎，治療腸胃科的便秘、脹氣。

### 三、機構執行西醫住院、中醫輔助診療需要克服的問題

1. 病患到機構通常已經過了亞急性照護期（三個月）
2. 護理人員未受中醫訓練，機構不准幫助民餵食中藥。
3. 機構要有足夠的住民人數，增加中醫師及物理治療師至機構服務的意願。
4. 同一住民，其各科醫師不知道彼此開立的處方。

5. 中醫在疾病亞急性照護的客觀具體成果。
6. 中醫師需向衛生局做支援報備。
7. 健保給付中醫治療。
8. 整合性照護概念待加強。

#### 四、中醫參與亞急性照護需要之配套措施

1. 以一個社區作範疇，有整合性的方案。若護理之家可申請支援，讓特約的中醫師進入護理之家。
2. 鼓勵經營不善的中小型醫院及早轉型，建立一套方案，輔導其如何執行；
3. 做個案管理，以管理中心、通報中心作整合；
4. 訓練護理師參與；其中的花費應有專案補助的管理辦法。
5. 設管理中心，須在財團經營模式外，建立超然的典範，整合中西醫及其他另類療法的資源。
6. 建立亞急性照護適應症的中醫標準作業流程與臨床指引。
7. 經由護理師公會或中醫師公會提供中醫再教育的課程或見習單位。
8. 創造中西醫整合醫療服務，推廣中醫醫療，讓外國人有機會來臺灣學習。

#### 第四階段、機構問卷調查

344 個機構開業期間從 2 個月到 64.4 年，平均 9.3 年；住民人數從 3-436 人，平均每個機構約 57.4 人。其中養護機構最多，有 251 所 (73%)，反之，榮譽國民之家最少，1 所 (0.3%)。九成六有合約醫院。機構目前專任的工作人員當中，照顧服務員最多，平均 13.02 人，護理人員次之，平均 4.92 人，行政人員佔第三位，平均 2.48 人，中醫師最少，平均 0.01 人。兼任工作人員當中，醫師最多，平均 0.89 人，營養師次之，平均 0.86 人，最少人是中醫師，平均 0.06 人（見表 1）。

表 1、機構基本資料

(N=344)

變項	人數	百分比	範圍	平均數 $\pm$ 標準差
機構開業年限（月）			2-773	111.88 $\pm$ 121.22
住民人數			3-436	57.44 $\pm$ 58.76
機構服務床數			8-499	70.19 $\pm$ 58.76
機構類型				
獨立型態護理之家	48	14.0		
醫院附設護理之家	44	12.8		
養護機構	251	73.0		
榮譽國民之家	1	0.3		
是否有合約醫院				
是	332	96.5		
否	12	3.5		
行政人員				
全職			0-38	2.48 $\pm$ 4.10
兼職			0-7	0.26 $\pm$ 0.78
照顧服務員				
全職			0-117	13.02 $\pm$ 13.83
兼職			0-25	0.33 $\pm$ 1.66
護理人員				
全職			0-31	4.92 $\pm$ 4.09
兼職			0-5	0.22 $\pm$ 0.60
職能治療師				
全職			0-2	0.06 $\pm$ 0.27
兼職			0-2	0.34 $\pm$ 0.52
物理治療師				
全職			0-3	0.09 $\pm$ 0.35
兼職			0-3	0.53 $\pm$ 0.61
營養師				
全職			0-3	0.11 $\pm$ 0.38
兼職			0-6	0.86 $\pm$ 0.48
社工師				
全職			0-10	0.60 $\pm$ 1.08
兼職			0-3	0.50 $\pm$ 0.54
藥師				
全職			0-5	0.05 $\pm$ 0.34
兼職			0-4	0.68 $\pm$ 0.59
醫師				
全職			0-5	0.08 $\pm$ 0.49
兼職			0-10	0.89 $\pm$ 1.10
中醫師				
全職			0-3	0.01 $\pm$ 0.18
兼職			0-2	0.06 $\pm$ 0.26

將近七成的長期照護機構有餐廳，近六成有娛樂休閒室，四成有治療室，因此若要提供亞急性照護不需增加上述空間，但即使沒有上述空間有一成至三成的機構不願增加上述空間（見表 2）。其中，在 102 家不增加物理治療室中，有 5 家機構指出和復健機構合作故不增加物理治療室。在 112 家不增加治療室中，有 18 家機構指出機構空間限制，故不增加。

表 2、因應亞急性照護服務增加空間設施設備之意願

變項	人數	百分比
<b>物理治療室</b>		
是	115	33.4
否	102	29.7
已有無需增加	127	36.9
<b>職能治療室</b>		
是	122	35.5
否	126	36.6
已有無需增加	96	27.9
<b>娛樂休閒室</b>		
是	100	29.1
否	40	11.6
已有無需增加	204	59.3
<b>治療室</b>		
是	92	26.7
否	112	32.6
已有無需增加	140	40.7
<b>餐廳</b>		
是	63	18.3
否	46	13.4
已有無需增加	235	68.3

有七成以上的機構有扶手、無障礙廁所、斜坡道、門檻改建，除了有一成無斜坡道及門檻改建的機構不願增加該設置外，大多數缺乏無障礙設施的機構也都願意設置（表 3）。

表 3、因應亞急性照護服務增加無障礙設施設備之意願

變項	人數	百分比
扶手		
是	45	13.1
否	5	1.5
已有無需增加	294	85.5
無障礙廁所		
是	57	16.6
否	10	2.9
已有無需增加	277	80.5
斜坡道		
是	47	13.7
否	45	13.1
已有無需增加	252	73.3
門檻改建		
是	51	14.8
否	35	10.2
已有無需增加	258	75.0

在增加生活空間的意願方面，五成以上的機構已有家庭化佈置、個別化使用空間及戶外空間，為提供亞急性照護原來無上述空間的大都願增加上述空間，在不願增加生活空間的機構中有 9 所表示因空間限制無法再增加（表 4）。

表 4、因應亞急性照護服務增加生活空間之意願

變項	人數	百分比
個別化使用空間		
是	98	28.5
否	43	12.5
已有無需增加	203	59.0
家庭化佈置		
是	147	42.7
否	24	7.0
已有無需增加	173	50.3
戶外空間		
是	98	28.5
否	43	12.5
已有無需增加	203	59.0

長期照護機構設備最多的為製氧機或中央式 O2、抽痰設備(75.9%)、其次為霧化治療機(64.5%)及拍痰機(34.6%)。設備最少的是拔罐器(6.1%)及中醫診查床(11%)。即便為提供亞急性照護，機構也不願提供下列設備依序為拔罐器(58.4%)、中醫診查床(54.7%)、超音波治療機(52.6%)、TENS 電療機(50%) (表 5)。在拒絕中醫診查床中，有 1 家表示中醫門診就在機構樓下、1 家無中醫師編制、4 家表示經費有問題無法增加設備。

表 5、因應亞急性照護服務增加設施設備之意願

變項	人數	百分比
電動傾斜床		
是	115	33.4
否	139	40.4
已有無需增加	90	26.2
超音波治療機		
是	100	29.1
否	181	52.6
已有無需增加	63	18.3
TENS 電療機		
是	97	28.2
否	172	50.0
已有無需增加	75	21.8
拍痰機		
是	119	34.6
否	91	26.5
已有無需增加	134	39.0
製氧機或中央式 O2、抽痰設備		
是	58	16.9
否	25	7.3
已有無需增加	261	75.9
霧化治療機		
是	79	23.0
否	43	12.5
已有無需增加	222	64.5
中醫診查床		
是	118	34.3
否	188	54.7
已有無需增加	38	11.0
拔罐器		
是	122	35.5
否	201	58.4
已有無需增加	21	6.1

變項	人數	百分比
肢體訓練組	143	41.6
是	90	26.2
否	111	32.3
已有無需增加		
平行桿		
是	96	27.9
否	66	19.2
已有無需增加	182	52.9
多功能桌		
是	135	39.2
否	106	30.8
已有無需增加	103	29.9
移位輔助設備		
是	130	37.8
否	103	29.9
已有無需增加	111	32.3
生活輔助設備		
是	139	40.4
否	51	14.8
已有無需增加	154	44.8

目前機構提供最多的服務有物理治療(47.7%)、職能治療(39.5%)、懷舊治療(37.8%)；提供最少的服務為推拿(4.9%)、中醫治療(5.8%)及針灸(6.4%)；但即便是提供亞急性照護有近四成的機構也不考慮上述中醫相關服務項目（見表 6）。

表 6、因應亞急性照護考量增加服務項目之意願

變項	人數	百分比
中醫治療		
是	199	57.8
否	125	36.3
已有無需增加	20	5.8
針灸治療		
是	191	55.5
否	131	38.1
已有無需增加	22	6.4
推拿		
是	196	57.0
否	131	38.1
已有無需增加	17	4.9

變項	人數	百分比
芳香治療		
是	221	64.2
否	95	27.6
已有無需增加	28	8.1
園藝治療		
是	195	56.7
否	62	18.0
已有無需增加	87	25.3
感覺統合治療		
是	230	66.9
否	73	21.2
已有無需增加	41	11.9
懷舊治療		
是	182	52.9
否	32	9.3
已有無需增加	130	37.8
寵物治療		
是	185	53.8
否	105	30.5
已有無需增加	54	15.7
音樂治療		
是	198	57.6
否	26	7.6
已有無需增加	120	34.9
藝術治療		
是	202	58.7
否	78	22.7
已有無需增加	64	18.6
物理治療		
是	150	43.6
否	30	8.7
已有無需增加	164	47.7
職能治療		
是	168	48.8
否	40	11.6
已有無需增加	136	39.5

為提供亞急性照護，除了護理師與物理治療師原本就有較多的機構有這兩種人力以致增聘人力的意願低於三成外，有三成以上的機構願意增加相關的人力配備（表 7）。

表 7、因應亞急性照護增加專業人力之意願

變項	人數	百分比	範圍	平均數 $\pm$ 標準差
<b>相關專科醫師</b>				
是	148	43.0		
專任			0-2	0.07 $\pm$ 0.26
兼任			0-2	0.36 $\pm$ 0.56
否	69	20.1		
已有無需增加	127	36.9		
<b>中醫師</b>				
是	174	50.6		
專任			0-2	0.04 $\pm$ 0.21
兼任			0-2	0.44 $\pm$ 0.51
否	153	44.5		
已有無需增加	17	4.9		
<b>護理師</b>				
是	86	25.0		
專任			0-4	0.25 $\pm$ 0.64
兼任			0-3	0.07 $\pm$ 0.30
否	44	12.8		
已有無需增加	214	62.2		
<b>芳療師</b>				
是	153	44.5		
專任			0-1	0.02 $\pm$ 0.15
兼任			0-1	0.37 $\pm$ 0.48
否	186	54.1		
已有無需增加	5	1.5		
<b>推拿師</b>				
是	167	48.5		
專任			0-2	0.04 $\pm$ 0.21
兼任			0-2	0.40 $\pm$ 0.50
否	162	47.1		
已有無需增加	15	4.4		
<b>營養師</b>				
是	78	22.7		
專任			0-1	0.05 $\pm$ 0.22
兼任			0-1	0.16 $\pm$ 0.36
否	35	10.2		
已有無需增加	231	67.2		
<b>職能治療師</b>				

變項	人數	百分比	範圍	平均數 $\pm$ 標準差
是	155	45.1		
專任			0-1	0.07 $\pm$ 0.26
兼任			0-1	0.35 $\pm$ 0.48
否	76	22.1		
已有無需增加	113	32.8		
物理治療師				
是	123	35.8		
專任			0-2	0.08 $\pm$ 0.29
兼任			0-2	0.25 $\pm$ 0.44
否	67	19.5		
已有無需增加	154	44.8		
音樂治療師				
是	168	48.8		
專任			0-1	0.01 $\pm$ 0.11
兼任			0-1	0.42 $\pm$ 0.50
否	146	42.4		
已有無需增加	30	8.7		
園藝治療師				
是	154	44.8		
專任			0-1	0.01 $\pm$ 0.12
兼任			0-1	0.38 $\pm$ 0.49
否	164	47.7		
已有無需增加	26	7.6		

機構認為提供亞急性照護最大的困難以增聘專業人員最多佔 82.6%、空間設置次之(66.3%)、照顧成果展現最沒困難(27%)（見表 8）。除上述結構性問卷的幾項困難外，有 33 所機構表示經費與經營成本效益是最大的困難。

表 8、提供亞急性照護最大的困難

變項	人數	百分比
<b>增聘專業人員</b>		
是	284	82.6
否	60	17.4
<b>接受服務對象</b>		
是	112	32.6
否	234	67.4
<b>決定評估工具</b>		
是	129	32.6
否	215	67.4
<b>空間設置</b>		
是	228	66.3
否	116	33.7
<b>照顧成果展現</b>		
是	93	27.0
否	251	73.0
<b>其他</b>		
經費、經營成本效益	33	100.0

有七成九以上的機構認為中醫介入亞急性照護的困難依序為：照護人員在養成教育缺乏中醫藥的知識與技能、非科學中藥處理不易、設備無法配合中醫療法（見表 9）。

表 9、中醫介入亞急性照護的困難

變項	人數	百分比
中醫師到機構提供服務的意願不高		
是	149	43.3
否	52	15.1
不知道	143	41.6
機構周邊缺乏中醫藥的知識與技能		
是	213	61.9
否	131	38.1
照護人員在養成教育缺乏中醫藥的知識與技能		
是	306	89.0
否	38	11.0
非科學中藥處理不易		
是	291	84.6
否	53	15.4
設備無法配合中醫療法		
是	271	78.8
否	73	21.2

近九成以上的機構認為中醫介入亞急性照護需要的準備有估計成本效益、確立中醫在亞急性照護的實證結果、支援報備、確立機構有無中醫服務療效明確之疾病、與機構人員溝通。

表 10、中醫介入亞急性照護所需之準備

變項	人數	百分比
支援報備		
是	317	92.2
否	27	7.8
照護人員接受中醫相關訓練		
是	313	91.0
否	31	9.0
與機構人員溝通		
是	306	89.0
否	38	11.0
確立機構有無中醫服務療效明確之疾病		
是	311	90.4
否	33	9.6
估計成本效益		
是	319	92.7
否	25	7.3
確立中醫在亞急性照護的實證結果		
是	319	92.7
否	25	7.3
提供中醫介入亞急性照護的意願		
是	234	68.0
否	110	32.0
整體而言，會加入中醫亞急性照護之準備工作		
是	222	64.5
否	122	35.5

表 11 顯示榮譽國民之家、獨立型態護理之家、醫院附設護理之家與養護機構在提供中醫介入亞急性照護服務的意願有顯著不同。本研究除了解機構對中醫參與亞急性照護的醫院外，也想了解機構是否加入亞急性照護的準備工作亦即其行動力，結果發現榮譽國民之家、獨立型態護理之家、醫院附設護理之家與養護機構在也有顯著差異（表 11）。

表 11、不同機構對提供中醫介入亞急性照護意願與行動

	介入亞急性照護意願		$\chi^2$	p value
	是(%)	否(%)		
機構類型			11.30	.010
獨立型態護理之家	40 (83.3)	8 (16.7)		
醫院附設護理之家	35 (79.5)	9 (20.5)		
養護機構	158 (62.9)	93 (37.1)		
榮譽國民之家	1 (100.0)	0 (0.0)		
	加入亞急性照護準備工作		$\chi^2$	p value
	是(%)	否(%)		
機構類型			8.429	.038
獨立型態護理之家	38(79.2)	10 (20.8)		
醫院附設護理之家	32 (72.7)	12 (27.3)		
養護機構	151 (60.2)	100 (39.8)		
榮譽國民之家	1 (100.0)	0 (0.0)		

## 肆、討論

第一階段文獻查證顯示雖然美國在 1990 年代開始從支付制度引導急性病院將病患轉至長期照護機構，故開始探討亞急性照護的成效，也有大量的文獻產出。相對的，中醫或另類療法在尼克森訪問中國大陸後，在西方國家也開始受重視，近年來無論在研究的經費或服務的提供均有快速的成長，中醫在疾病處置的成效易有大量的研究，但針對中醫或另類療法在亞急性照護服務者則無相關實證研究文獻，歐洲亦然。相較於西方國家，由於亞急性照護概念是在 2002 年首見於國內，因此相關的國內期刊都著重在定義、做法、服務內涵、設置標準及支付制度之探討。其次，從實務面看來，國內在 2002 年獲亞急性照護概念但至 2008 年開始才陸續開辦亞急性照護服務，由於為試辦計畫，床位有限，故亦未針對特定疾病類別作實證研究。由於健保局已著手規劃亞急性照護試辦計畫，建議未來與目前提供亞急性照護機構合作，針對特定疾病探討中醫處置成效，並估算介入成本效益，俾便民眾就醫選擇。

第二階段研究發現無論是中醫師、長期照護實務工作者或學者對民眾遊走於各大急性醫院感到無奈，受訪對象指出在急性醫院的中醫部門以及長期照護機構兩者都收不到復健黃金期個案，主要原因健保資源不足，復健科醫師不會將個案轉給上述兩個單位，因此當病患住到長期照護機構已過了復健的黃金期，間接也造成亞急性病患佔住急性床位的問題。整合性照護是未來的趨勢，民眾的就醫意願、機構對亞急性照護的概念、專業人員對整合性照護的堅持有賴教育訓練，建議有關亞急性照護的宣導不僅在專業人員的在職教育，亦應做民眾的教育宣導以減少社會性住院，及專業人員未來在亞急性照護單位提供中、西醫合併治療。

第三階段焦點團體分析結果發現有長期照護機構不准工作人員餵食中藥，部分機構採行只要有中醫師開立的處方用藥就會幫忙給藥，機構對處方藥物的擔心在於各科醫師均不知對方對同一住民所開的處方，加上護理人員在養成教育中，普遍未受過中醫訓練。由於護理人員是機構照護的關鍵人物，在規劃中醫參與亞急性照護時，建議護理師、中醫師學會及長照協會宜針對亞急性照護對象，如：中風、骨折、吸入性肺炎等中醫治療的基本概念，對長照機構的護理人員做在職教育，以利中醫服務的在亞急性照護單位的推廣。其次，研究中發現部分中醫師不知至機構服務可使用支援報備方式提供，建議中醫師公會宜提供該方面訊息給中醫師，俾利中醫輔助診療。

第四階段機構基本資料調查結果顯示參與研究的機構平均開業有 9 年多，約 70 床，住民人數為 57 人，顯示佔床率八成左右，亦即這些機構都

有一定的經營經驗與入住穩定性，也因此會考慮提供新的服務方案。從機構目前的人力看來，以照顧服務員、護理人員與行政人員佔最多，中醫師無論在專任或兼任都是所有人員當中最少的專業人力，顯示中醫在長期照護服務有極大發展的空間。其次，機構為因應亞急性照護服務約有三成的機構願意增加各類空間設施的機構，如物理、職能治療室以及治療室，不增加的原因除了已有各類空間外，由於本研究近 3/4 的機構為養護機構，一般說來小型養護機構的空間狹窄無法增加所致。

有七成以上的機構有無障礙設施，也有一成多的機構願意增加各種無障礙設施，但有一成左右的機構不願增加門檻及斜坡道，原因有大樓住戶反對或空間限制。不過，一般說來，已有無障礙設施設備的比率高，主要的原因可能來自無障礙設施是機構評鑑中環境設施必要的項目，由於參與研究的機構都已經營幾年，故對無障礙設施的要求較能達到。在增加生活空間的意願方面包括個別化使用空間、家庭化佈置等，有五成以上的機構已有上述空間。相較於無障礙設施，上設施較少，雖然上述生活空間也是評鑑的項目之一，但顯然受重視的程度不及無障礙設施，可能原因是無障礙設施是必要指標，攸關機構評鑑是否會被降等所致。

相較於其他設施設備，不到一成的機構有拔罐器及中醫診查床，即使為提供亞急性照護，有半數以上的機構也不願增加拔罐器、中醫診查床、超音波治療機及 TENS 電療機。在超音波治療機與 TENS 電療機部份，有機構反應由合作的復健科提供，所以機構可以不增添；至於不願增加中醫診查床與前面所述，因中醫在機構提供服務極為有限，故機構不願做中醫設備的花費。推拿、中醫治療及針灸是目前機構提供最少的服務項目，三者都在一成以下，且即便是提供亞急性照護有近四成的機構也不考慮上述中醫相關服務項目，研究小組並不意外相較於西醫的人力配置、設備與服務，目前機構中醫的人力、設備與服務都很低，因為缺乏中醫人力進入機構，機構購買中醫設備、提供服務的意願相對低落。

可喜的是為因應亞急性照護有五成的機構願意增加中醫師人力，機構願意增加中醫人力的原因部分是中西醫合併可提供多元化服務，給民眾較多的選擇、民眾信賴中醫即對住民有實質幫助。反對的理由是部分中醫的科學性待驗證、醫師反對、不了解中醫及護理人員須具備相關的中醫知識。不過，雖然八成以上的機構表示增聘專業人員是提供亞急性照護最大的困難，空間設置次之。只有 2-3 成的機構認為決定亞急性照護的評估工具與照顧成果展現是最大的困難，這當中反應機構對提供新的服務模式著重在人力與硬體設施，對於成效的考量較少；亦即機構尚在構思提供亞急性照護的期間，故人力與硬體為首要考量。當機構確實要開辦時，收住對象的評估與成果才會被考量。

約有八成的機構認為照護人員在養成教育缺乏中醫藥的知識與技能、非科學中藥處理不易及設備無法配合中醫療法是中醫介入亞急性照護的困難，這項結果顯示如何加強長期照護機構照護人員的中醫藥知識是相關單位在考量提供中醫服務首要考量，建議未來在專科護理學校或大學護理學系增加中醫護理學的選修課，以增加畢業生就業的競爭力。其次，建議長期照護專業協會、護理學會與中醫師公會針對長期照護機構照護人員的需求，共同研議持務工作人員所需的照護課程，作在職訓練。再者，如何克服非科學中藥的處理也是提供中醫服務不可規避的問題，建議機構未來與合作的中醫師商量，可能的話盡量以具同樣療效的科學中藥取代非科學中藥。

本研究之目的在探討中醫參與亞急性照護的可行性，結果發現將近七成的機構願意提供中醫介入亞急性照護，也有近六成五的機構會加入中醫餐與亞急性照護的準備工作，亦即有意願提供中醫介入亞急性照護也有行動著手準備這項服務。

不過，約九成的機構也認知倘中醫藥介入亞急性照護，照護人員必須接受中醫訓練、中醫也需支援報備，確立機構有無中醫服務療效明確之疾病及估計成本效益。由於亞急性照護的個案為病況逐漸穩定之病患，中醫參與治療有助於緩解症狀和結過，或是病患自我逐漸適應痊癒之過程，更需有更多科學證據支持。研究顯示機構關注有無中醫服務療效明確之疾病亦即強調中醫的實證結果，建議中醫強調實證研究落實中醫處置的適切性，以及後續探討長期照護保險給付是否能提升臨床照護品質。

## 伍、結論與建議

本研究囿於研究時間及經費的限制，無法針對目前國內 9 所醫院附設的亞急性照護單位（包括衛生署補助與不補助）以及 7 所獨立型態的護理之家負責人逐一做個別深入訪談，故無法代表所有提供亞急性照護單位負責人的看法。不過，在第四階段對 344 所機構進行調查，所獲結果與焦點團體的看法相當一致。其次，即便目前健保局尚未開始給付亞急性期照護，且也沒有接受衛生署補助，但為因應後續長期照護保險及健保局亞急性照護試辦計畫，願意提供亞急性照護的機構越來越多，有較多的亞急性照護樣本數，建議未來針對亞急性照護某一疾病如中風進行中醫介入研究，提供臨床實證基礎的服務方案。

在實務方面，由於從 2008 年開始有亞急性照護服務，對各項治療方案尚在摸索階段，建議中醫宜在亞急性照護規劃初期思考亞急性照護適應症的標準作業流程與臨床指引，並規畫課程以便對中醫師及機構護理人員做在職教育。其次，與各縣市長期照護管理中心合作，提供亞急性照護單位有中醫治療服務的資訊給民眾及醫院的個案管理師，以利轉介時的參考。

## 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 CCMP98-RD-036 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. 內政部：*Annual statistics of age population.*  
<http://sowf.moi.gov.tw/stat/month/m1-11.xls> retrieved 03192009
2. 王煥華：中醫療法指南・香港：讀者文摘，2003。
3. 吳肖琪、林麗嬪：探討與釐清急性和亞急性的長期照護之分工與整合。行政院二代健保規劃小組-醫療分配組-公平效率分組報告,台北：行政院二代健保規劃小組 2002; 262-281。
4. 吳肖琪：急性和慢性照護的橋梁-亞急性和急性的後期照護・護理雜誌 2008; 4: 55。
5. 林麗嬪：無縫式照顧服務的關鍵：亞急性和急性的後期照護・長期照護雜誌 2010；14：1-9。
6. 許昇峰、施欣欣、鄧玉貴、涂秀琴：中醫針灸護理學・台北：華杏，2004。
7. 陳亮恭、黃信彰：中期照護：架構老年健康服務的關鍵・臺灣老年醫學雜誌 2007；3：1-10。
8. 陳惠姿、吳肖琪、林麗嬪等：臺灣地區未來長期照護人力供需分析與評估，未發表研究報告，衛生署九十年科技研究發展計畫，台北：中華民國長期照護專業協會 2002。
9. 蔡閻閻：臺灣長期照護制度的發展與國際比較—兼論社區物理治療的定位。物理治療 2007；32：45-50。
10. 蔡閻閻、李玉春、吳肖琪、林麗嬪：評析我國「長期照顧十年計畫」落實的可行性・長期照護雜誌 2008；12：1-10。
11. 戴桂英、吳淑瓊、江東亮：美國老人醫療保險急性和後期照護的發展。臺灣衛誌 2006；25：323-329。
12. Carpenter I, Gladman J RF, Parker S G. & Potter J: Clinical and research challenges of intermediate care. Br Geriatrics Soc 2002; 31: 97-100).
13. Chen ML, Lin LC, Wu SC, & Lin JG: The effectiveness of acupressure in improving the quality of sleep of institutionalized residents. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 1999; 54A: M389-M394.
14. Cotterill PG, & Gage BJ: (2002). Overview: Medicare post-acute care since the Balanced Budget Act of 1997. *Health Care Financ Rev* 2002; 24: 1-6.
15. Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, & Ouslander JG: *Principles of geriatric medicine & gerontology* (4<sup>th</sup> Eds.). New Yor: McGraw-Hill 1999.
16. Holland DE: The Medicare post-acute care payment reform initiative: Impact and opportunity for case management. *Professional Case*

*Management* 2008; 13: 37-42.

17. Lin LC, Yang MH, Kao CC, Wu SC, Tang SH, & Lin JG: Using acupressure and Montessori-based activities to decrease agitation for residents with dementia: A cross-over trial. *The Journal of the American Geriatrics Society* 2009; 57: 1022-1029.
18. Melis R, Olde Rikkert M, Parker SG, & van Eijken M: What is intermediate care? *BMJ* 2004; 329: 360-1.
19. NASPAC: *FAQ*. <http://www.naspac.net/faq.asp> retrieval 05/09/2009.
20. Ostaszkiewicz J: A clinical nursing leadership model for enhancing continence care for older adults in a subacute inpatient care setting. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 2006; 33: 624-629.
21. Ouslander JG, Osterweil D, & Morley J: *Medical care in the nursing home*. 1997; (p.p.81-93) New York: McGraw-Hill.
22. Rantz MJ, Mehr DR, Popejoy L, Zwygart-Stauffacher M, Hicks LL, Grando V, Conn VS, Porter R, Scott J, & Maas M: Nursing home care quality: A multidimensional theoretical model. *Journal of Nursing Care Quality* 1998; 12: 30-46.
23. Singh V, Raftoo MD, & Harries CS: The prevalence, patterns of usage & people's attitude towards complementary & alternative medicine (CAM) among the Indian community in Chatsworth, South Africa. *BMC Complementary & alternative medicine* 2004; 4:1-7.
24. US Department of Health and Human Services: Subacute care: Review of the literature. US Department of Health and Human Service, 1994.
25. Vaughan B: United Kingdom: Caring differently: Intermediate care – an alternative approach to service provision in response to client need and workforce changes in the NHS. *International Journal of Nursing Practice* 1998; 4: 62-67.
26. Villaire M: A fresh start: OAM charts its course for the future. *Alternative Therapy* 1995;1: 18-20.
27. Wu HS, Lin LC, Wu SC, & Lin JG: The psychological consequences of chronic dyspnea in chronic pulmonary obstruction disease: The effects of acupressure on depression. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2007; 13: 253-261.
28. Yang MH, Wu SC, Lin JG. & Lin LC: The efficacy of acupressure for decreasing agitated behavior in dementia: a pilot study. *Journal of Clinical Nursing* 2007; 16: 308-315.

# 結合傳統與互補醫學應用於女性更年期健康照護之研究(2-1)

葉美玲  
國立臺北護理健康大學

## 摘要

### 研究目的：

醫護專業越能在知識經濟時代中掌握知識，也就越能協助提升民眾健康的未來。隨著全球社會經濟、網路訊息的脈動，現代民眾的健康問題型態也產生變化。如今，不論是在傳統醫學或是互補醫學等領域，婦女健康議題日益被重視且更顯重要性。因此，本研究應用電腦網路資訊科技，首先建置婦女更年期健康平台，次為蒐集、整理、儲存、提供相關之最佳實證資料與資訊，最後針對醫護專業者以此更年期健康平台為介入措施，進行實證研究。以增進攸關更年期之健康知識與保健措施訊息與知識，藉此提昇對更年期婦女之中醫與互補醫療的安全性與照護品質。

### 研究方法：

本兩年期之連續型研究計畫旨就中醫藥觀點和性別主流化意識下，進行一項結合傳統與互補醫學應用於婦女更年期健康照護之研究。目標：第一年期，規劃與建置婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統，執行文獻之系統性回顧與統合分析；第二年期，藉由本研究計畫所研發與建置的平台與知識管理系統，提供醫護專業使用，並進行實證研究。

### 結果與討論：

第一年期已完成婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統的規劃與建置，以及文獻之系統性回顧與統合分析。未來，此婦女更年期健康照護知識網中之健康照護平台與知識管理系統可繼續研發，使其得以擴及醫護專業人員，藉由該平台與知識管理系統之環境，進行資料收集、找尋、建立、累積、管理等專業資訊與知識活動，進而能提昇醫護專業人員的傳統醫療暨互補醫學之照顧品質，並發展臨床照護指引。

關鍵詞：更年期婦女、傳統醫學、互補醫學、健康照護、知識管理

# **A Project of Integrating Traditional and Complementary Medicine in Menopausal Health for Women (2-1)**

Mei-Ling Yeh

National Taipei University of Nursing and Health Science

## **ABSTRACT**

### **Aim:**

The more health care professionals can acquire knowledge in the era of knowledge management system, but also will be able to help improve people's health in the future. Today, whether in traditional medicine or complementary medicine and other fields, women's health issues are increasingly more attention and importance. As a result, this project applied a computer network information technology, built up a platform for the female cyber community. Application of the relevant information based on the best evidence was used to construct a knowledge management system and website. As the final, the menopause health website for the intervention measures available to the female cyber community.

### **Method:**

The present two-year research projects aimed at Chinese medicine point of view and sense of gender mainstreaming. A combination of traditional and complementary medicine used in menopause women's healthcare research for the female cyber community. This project accomplished the first year objectives, planning and building menopause women's health care platform and knowledge management systems for the female cyber community, and accomplishing systematic review and meta-analysis. The objective of the second year aims to continuously build the platform for knowledge management system and provide it to female cyber community as intervention to conduct an evidence-based research.

### **Results & Discussion:**

In the future, menopause healthcare platform and knowledge management systems should be continued to develop and study to enable it to extend beyond healthcare professionals. Through the platform and knowledge management systems, data collection, look for the establishment of the accumulated management professional, and other information and knowledge. It encourages that enhancing the healthcare quality of traditional and complementary medicine, and developing clinical practice guidelines by health care professionals.

Keywords: Menopause women, traditional medicine, complementary medicine, healthcare, knowledge management

# 壹、前言

## 一、背景

醫療處置須以實證為基礎的概念，此乃 1972 年英國流行病學家 Archie Cochrane 首先提出。他認為實證醫學的概念是所有的醫療行為都應有嚴謹之研究作為依據來證實其成效，他相信隨機臨床試驗是證實治療效果的最強證據，他並強調研究證據需以系統性方法加以整理統合，並持續以新的研究結果來更新整理統合的結果。世界衛生組織所倡導實證傳統醫學 (evidence-based traditional medicine)，強調臨床研究與實務都應當依據實證醫學方法進行，以便為占全球 80% 的傳統醫療衛生服務落實提供最佳的科學證據。中醫界逐漸體認到實證醫學對中醫臨床研究的重要性和必要性，強調要走實證中醫藥的道路，將實證醫學的理念和方法應用於中醫相關的臨床研究與評價。例如：以實證醫學方法評價中醫臨床照護療效，目的在於避免無效或有害干預措施的濫用 (overuse)，有效或利大於弊的干預措施使用不足 (underuse) 或誤用 (misuse)。這有益於調整中醫藥臨床研究的策略和方法、拓寬研究的領域、實現與國際接軌。

當今，政府提出健康政策認為醫藥生技產業研發之補助應倍增，始能加速中醫藥科學化，比照資訊產業，將以政府力量促進醫藥生技產業之發展與整合，研發補助倍增，以提昇全球性競爭力。我們鼓勵中西醫合作，並主張加強中醫藥教育、藥品管理、建構臨床療效評估制度，以及建構中醫藥就醫用藥安全環境，並加速中醫藥之科學化與現代化。又行政院衛生署也指示未來中醫藥委員會應努力致力於傳統中醫藥之健康範疇，亟需建立中醫藥資訊系統，並提供相關資訊給與國人，亦應收人疾病使用經驗與相關文獻資料，促進中西醫健康照護之整合等，基此，本研究計畫便是築基在此相關健康政策下，期望透過「更年輕鬆過，婦女好健康」婦女更年期健康照護知識網之中醫網站架設與評價，除了提供醫護專業人員之實證研究資料，未來，致力於將該資訊平台普及化，提供一般民眾使用，增進全民婦女之健康。

## 二、現況

在知識經濟的時代中越能掌握醫護專業知識，也越能協助民眾提升健康的未來。現代民眾的健康問題型態也隨著全球社會經濟、網路訊息的脈動而產生變化。無論是在傳統醫學或互補醫學等領域中，婦女健康議題已日益被重視並更顯重要性。近年來社會經濟以及醫療進步，使得婦女平均餘命延長，中老年婦女人口數不斷在增加，世界衛生組織估計全世界在公元 2030 年會有 12 億更年期婦女人口 [4]，根據內政部統計資料顯示，臺灣 50 歲以上的婦女人口佔全國人口的 11% [5]。以我國婦女的平均自然停經年

齡為 49 歲左右，婦女平均餘命為 79.04 歲而言，大多數的婦女會有三分之一的人生是在更年期之後渡過[6]。因此其健康問題，應予相當關注與重視。而更年期是每位婦女人生必經的路程，此期在中年期的人生中是一健康與疾病的過渡期，其身心改變如肌肉鬆弛、體態逐漸改變，體脂肪比及腰臀比及身體質量指數皆比未停經婦女高，此意味著女性在停經後，可能會造成往後心血管疾病危險性之增加[7-8]。也最容易罹患其他慢性病，如：非胰島素依賴型糖尿病、乳癌及骨質疏鬆症[9-10]。

根據過去十年文獻探討更年期的婦女常增加心臟血管疾病、糖尿病、高血壓、乳癌以及代謝上疾病等老化疾病[11]。在先進國家，心臟血管疾病始終是危害婦女健康，甚至造成死亡的重要原因，尤其是停經後婦女。根據統計，美國婦女平均每兩個人就有一人死於心臟血管疾病或腦中風[12]。而在臺灣，九十二年女性主要死因中心臟疾病佔十大死因的第四位[13]。依衛生署(2001)公佈之八十九年臺灣地區女性年齡別主要死因統計資料，臺灣 45-64 歲女性人口死於心臟性疾病的比率由 25-44 歲的 3.03 人/每十萬人口，躍升為 22.72 人/每十萬人口，65 歲以上女性死於心臟性疾病的比率更躍升為 402.78 人/每十萬人口[14]。停經後婦女除了成為心臟疾病（尤其是因動脈粥樣硬化導致的冠狀動脈心臟疾病）的高危險群之外，尚有骨質流失導致骨質疏鬆的危險[15-16]。由以上可知，婦女在更年期需面對即將帶來生理機能的減退以及慢性疾病，不僅對整個家庭、經濟或生活帶來影響，甚至造成國家醫療支出及社會成本的龐大負擔。因此，為能增進婦女在更年期之健康自我照護以及提升健康的晚年生活，加強推動婦女更年期的預防保健是刻不容緩的。

### 三、研究目的

本研究應用電腦網路資訊科技，首先建置婦女更年期健康平台，次為蒐集、整理、儲存、提供相關之最佳實證資料與資訊，最後針對醫護專業者以此更年期健康平台為介入措施，進行實證研究。以增進更年期之健康知識與保健措施訊息與知識，藉此提昇對更年期婦女之中醫與互補醫療的安全性與照護品質。

## 貳、材料與方法

本兩年期之連續型研究計畫旨在中醫藥觀點和性別主流化意識下，進行一項結合傳統與互補醫學應用於婦女更年期健康照護之研究，以期提供一完整的健康照護知識網，並提昇對更年期婦女之中醫與互補醫療的安全性與照護品質。根據本研究計畫之目的，分別提出目標與年度工作項目。以下，將根據每一年度之目標，分別說明已完成之工作項目：

第一年：(一)規劃與建置婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統

1. 規劃「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
2. 建置「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
3. 測試「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
4. 規劃「更年婦女健康」知識網之內容知識架構。
5. 搜尋「更年婦女健康」健康照護資訊。
6. 建置「更年婦女健康」網站與資料庫；婦女更年期健康照護知識網之綱要與資料庫；網站架設；美工設計等。
7. 測試「更年婦女健康」網站。
8. 審查暨諮詢網站內容。

第一年：(二)應用此平台與系統於實證研究之系統性文獻建置

1. 新增「更年婦女健康」知識網之內容。
2. 釐清各項傳統醫療/互補醫學介入措施的成效性。
3. 進行系統性回顧之實證文獻建置~

建立搜尋策略；完成中醫更年期相關實證研究文章之查證。

本研究計畫已完成項目，說明如下：

第一年：(一)規劃與建置婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統

### 一、知識管理系統的建置

本研究計畫的知識管理系統建構於 Microsoft 2003 Server 版作業系統下，所使用之網路伺服器為 IBM 公司之 Websphere 6.0 版網路伺服器，所使用之資料庫為 IBM 公司之 DB2 資料庫。本「更年婦女健康」知識管理系統之網際網路平台是以 Sun 公司所開發之 JSP 動態網頁語法，SQL 結構式資料庫查詢語法，HTML、CSS、Ajax 使用者端瀏覽器靜態語法等，共同開發而成動態網際網路資訊系統。藉由動態網頁設計，不但能呈現網頁上的靜態資料，還能即時顯示伺服器端與資料庫中狀態，例如，即時的異動、增

加或減少的資訊與資料。此作用將可達成具有互動性的網頁設計。在此知識管理平台下，建立「更年婦女健康」知識網之網站，實施方式及步驟說明如下：

- (一)確定婦女更年期健康照護知識網內容大綱；
- (二)架設網站；
- (三)建構資料庫；
- (四)設計美工。

## 二、知識管理系統

### (一)全球資訊網之架構與傳輸

全球資訊網是為 21 世紀資訊傳播最主要的管道，經由網路瀏覽器與全球資訊網的作用，在網際網路上可呈現出各網頁之文字、聲音、影像、圖形與資料。除此，還可跨越平台、資源共享與無時空限制的環境。全球資訊網之架構主要分為：提供資訊之伺服器端，與接收資訊的客戶端。客戶端利用瀏覽器且經由全球資訊網，即可觀看伺服器端所提供的網頁與資料。

### (二)動態網頁之設計

動態網頁設計可呈現網頁上的靜態資料，也可即時顯示伺服器端與資料庫中狀態。此作用將可達成具有互動性的網頁設計。傳輸流程是當客戶端向伺服器請求：瀏覽網頁，則伺服器接受請求後便將該網頁傳送至瀏覽器，再由瀏覽器負責解析網頁，以回應客戶端請求：觀看網頁。客戶端與伺服器電腦通訊協定方式，是透過超文件傳輸協定 HTTP 進行電腦溝通與資料傳送。語法分述如下：

HTML 語法：是超文件標語語言，為建構網頁的基礎語法，可提供網頁之圖片、聲音、字型、連結、表格與表單可呈現之功能，為一種隸屬於客戶端瀏覽器上執行的網頁語言。

CSS 語法：是將文件的結構與顯示分隔開來，好處是可加強文件的可讀性、可更加靈活文件的結構性，如此建構者與使用者可以自己決定文件的顯示方式，也因此簡化文件的結構。使用 CSS 的優點為方便更新資料，提供不同的讀者擁有不同的樣式，簡單化 HTML 文件結構，更精確的控制網頁版面上的元素，適用於各種作業平台與瀏覽器。

Ajax 語法：是非同步的 JavaScript 與 XML，為一種創建互動式網頁應用的網頁開發技術。Ajax 的架構是三層式，即是

在傳統瀏覽器與伺服器間，多了 Ajax 引擎，然而 Ajax 引擎位於瀏覽器端。當客戶端對瀏覽器輸入文字，會被轉換成 JavaScript 並導給 Ajax 引擎，Ajax 引擎會對伺服器發出 HTTP 請求，且在 Ajax 引擎動作的同時，JavaScript 的函式呼叫已經回傳給 Ajax，而當 Ajax 引擎得到伺服器回應，會再通知瀏覽器在客戶端做出反應。

JSP 語法：是提供客戶端能向伺服器提出請求，請求伺服器建立客戶端將要上傳或下載資料的通訊管道。故當伺服器收到客戶端的請求後，便開始建立資料通訊管道，一旦建立完成，便對客戶端回應且進行資料傳送。

SQL 語法與 JDBC 語法：是建立伺服器與伺服器所屬資料庫之資料查尋與修改的功能。當客戶端請求伺服器即時提供儲存於資料庫中之訊息時，為達即時互動之目的，首先，伺服器必須透過 JDBC 為客戶端建立有關資料庫的連結；繼而，資料庫連結建立後，則開始利用資料庫結構化查詢語言 SQL 語法，進行對資料庫之查詢、新增、修改與刪除資料。

### (三) 系統開發環境與網路伺服器資料庫

網路伺服器為伺服端網路之主要執行平台，本研究計畫採用 IBM 公司的 IBM Websphere 伺服器為執行之作業系統。選擇的考量因素如下：

1. 使用之穩定性高、安全性極佳；
2. 有專屬的資料庫 DB2，故無伺服器與資料庫連結的相容性問題與設定性問題；
3. IBM Websphere 系統採用昇陽公司針對企業開發的 Java 語言標準語法格式 J2EE，故對於系統開發完成後與其他系統的整合或相容度極高；IBM 公司所提供之 WSAD 工作環境，可以方便電腦程式設計時利用拖、拉、點、選的動作，以輕易的將 J2EE 格式的系統與動態網頁設定出來。因此，不論在系統開發過程或專案上線與事後系統更新與升級的考量，有標準化的作業流程與安全穩定的執行環境與系統。

第一年：(二) 應用此平台與系統於實證研究之系統性文獻回顧實證分析  
實施方式及步驟說明如下：

- 一、新增「更年婦女健康」知識網之內容。
- 二、釐清傳統醫療/互補醫學介入措施的成效性。
- 三、應用「更年婦女健康」知識網之管理系統資料內容。
- 四、進行系統性回顧之文獻建置，步驟如下：
  - (一)形成問題，描述四項目(patient, intervention, comparison, and outcome, PICO)問題，包含基本資料、年齡、性別、疾病情況等，中醫實證介入措施或與相關措施比較，及青措施等要素。
  - (二)建立搜尋方法，設定方法學上之標準，決定哪些研究達到最低標準並納入文獻回顧。排除標準包括研究限制。尋找文獻資料時，透過電子資源期刊或是其他輔助方式獲得相關的醫學文獻。目前搜尋最佳實證資料，一是使用原始論文資料庫，二是使用經過整理的資料庫。盡量搜尋與所確認問題相同的或較高的證據等級文獻，再謹慎的評估其適用性。尋找文獻，決定訊息的來源包括電子資料庫、對主要的期刊逐篇尋找、使用關鍵詞。首先，本研究計畫所搜尋的資料庫將暫訂為中華民國期刊論文系統、中國期刊網、萬方資料庫、CEPS、MEDLIINE、PubMed、Nursing Collection、CINAHL、EBSCO、Biomedical Collection 等，於該年計畫實施時，依據當時現存之資料庫進行確認資料庫。繼而，關鍵字為與更年期婦女相關之關鍵字，於該年計畫實施時，依據當時所需之關鍵字進行確認。最後，訂定搜尋之年代。
  - (三)建立評讀標準，評讀員對文章方法學的品質評值，並摘錄出資料。摘錄出的資料包括研究參與者、介入措施或暴露、研究設計及研究結果資料。將各研究的資料，探討各研究的同/異質性，決定以量化與非量化的方式將資料整合，得到統合的結果。
  - (四)評估與彙整文獻：原著研究文章品質評估的依據為 5 個實證據等級，包括有 Level I 有顯著意義的隨機對照試驗、Level II 世代研究、Level III 病例及對照組研究、Level IV 病例報告以及 Level V 專家意見。

## 參、結果

醫護專業越能在知識經濟時代中掌握知識，也就越能協助提升民眾健康的未來。隨著全球社會經濟、網路訊息的脈動，現代民眾的健康問題型態也產生變化。如今，不論是在傳統醫學或是互補醫學等領域，婦女健康議題日益被重視且更顯重要性。本研究團隊應用電腦網路資訊科技，首將建置婦女更年期健康平台，次為蒐集、整理、儲存、應用相關之最佳實證資料與資訊以架設知識管理系統與網站，最後以此更年期健康平台為介入措施，提供給使用，以增進攸關更年期之健康知識與保健措施訊息。藉此期能提供一完整的健康照護知識網，以提昇對更年期婦女之中醫與互補醫療的安全性與照護品質。本研究計畫所規劃之工作目表與項目如下：

第一年：(一)規劃與建置婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統

1. 規劃「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
2. 建置「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
3. 測試「更年婦女健康」知識網之平台與知識管理系統。
4. 規劃「更年婦女健康」知識網之內容知識架構。
5. 搜尋「更年婦女健康」健康照護資訊。
6. 建置「更年婦女健康」網站與資料庫；婦女更年期健康照護知識網之綱要與資料庫；網站架設；美工設計等。
7. 測試「更年婦女健康」網站。
8. 審查暨諮詢網站內容。

第一年：(二)應用此平台與系統於實證研究之系統性文獻建置

1. 新增「更年婦女健康」知識網之內容。
2. 釐清傳統醫療/互補醫學介入措施的成效性。
3. 進行系統性回顧之實證文獻建置~

建立搜尋策略；完成中醫更年期相關實證研究文章之查證。

● 為達成本研究計畫第一年：(一)規劃與建置婦女更年期健康之照護平台與知識管理系統目標之項目，說明如下：

一、已完成擬定計畫平台架構與「更年婦女健康」知識網之知識管理系統規劃。「更年婦女健康」知識網在網際網路上可呈現出各網頁之文字、聲音、影像、圖形與資料。除此，還可跨越平台、資源共享與無時空限制的環境。「更年婦女健康」知識網之架構主要分為：提供資訊之

伺服器端，與接收資訊的客戶端。客戶端利用瀏覽器且經由全球資訊網，即可觀看伺服器端所提供的網頁與資料。故本系統區分為管理者介面與使用者介面。

二、本研究計畫的知識管理系統建構於 Microsoft 2003 Server 版作業系統下，所使用之網路伺服器為 IBM 公司之 Websphere 6.0 版網路伺服器，所使用之資料庫為 IBM 公司之 DB2 資料庫。「更年婦女健康」知識管理系統之網際網路平台是以 Sun 公司所開發之 JSP 動態網頁語法，SQL 結構式資料庫查詢語法，HTML、CSS、Ajax 使用者端瀏覽器靜態語法等，共同開發而成動態網際網路資訊系統。圖四為平台網頁。

三、已完成「更年婦女健康」知識網之內容知識的架構規畫，分為更年期認識篇、健康管理篇、營養篇、運動篇以及呵護篇。圖五為「更年婦女健康」知識網之內容知識架構。

(一)更年期認識篇包含：身體與我、心血管系統、內分泌系統、呼吸系統、肌肉骨骼系統、消化系統、排泄系統、生殖系統、神經系統。

(二)健康管理篇包含：症狀困擾、失眠、熱潮紅、盜汗、骨質疏鬆、情緒困擾、性生活改變。

(三)營養篇包含：養管理暨體重控制、保健食材與藥材、蔬食類、穀類、動物類、動手烹調保健藥膳、茶飲點心篇、湯品佐餐篇、其他類。

(四)運動篇包含：運動原理、運動種類、運動益處、居家保健運動、處處運動。

(五)呵護篇包含：經絡穴位按摩、賀爾蒙療法。

本研究計畫所搜尋的資料庫設定以中華民國期刊論文系統、中國期刊網、萬方資料庫、CEPS、MEDLIINE、PubMed、Nursing Collection、CINAHL、Biomedical Collection 等資料庫查詢、收集資料。關鍵字設定為：menopause, menopaus\*, menopausal women, menopausal symptoms, menopausal transition, perimenopause, perimenopaus\*。

四、本計畫已完成搜尋「更年婦女健康」健康照護資訊(相關網站如圖四)，完成建置婦女更年期健康照護知識網之綱要，並進行資料庫建置、資料輸入、網頁管理及初步美工設計建置「更年婦女健康」知識網之平台，本團隊已重複進行平台與知識管理系統的測試，並完成電腦程式撰寫、測試與電腦程式修改。圖六至圖十一為「更年婦女健康」知識網之網頁內容。

● 為達成本研究計畫第一年：(二)應用此平台與系統於實證研究之系統性文

獻建置目標之項目，說明如下：

一、已新增「更年婦女健康」知識網之內容。

(一)更年期認識篇新增內容包含：身體與我、心血管系統、內分泌系統、呼吸系統、肌肉骨骼系統、消化系統、排泄系統、生殖系統、神經系統。

(二)健康管理篇新增內容包含：症狀困擾、失眠、熱潮紅、盜汗、骨質疏鬆、情緒困擾、性生活改變。

(三)營養篇新增內容包含：養管理暨體重控制、保健食材與藥材、蔬食類、穀類、動物類、動手烹調保健藥膳、茶飲點心篇、湯品佐餐篇、其他類。

(四)運動篇新增內容包含：運動原理、運動種類、運動益處、居家保健運動、處處運動。

(五)呵護篇新增內容包含：經絡穴位按摩、賀爾蒙療法。

二、釐清傳統醫療/互補醫學介入措施的成效性。

以系統性文獻回顧與統合分析以釐清運動對健康之更年期婦女之健康效益。

三、進行系統性回顧之實證文獻建置

本計畫以系統性文獻回顧實證性研究文章的方法，已完成分析不同運動對緩和更年期症狀的成效。回顧之文獻以中、英文為主，已搜尋的資料庫包含中華民國期刊論文系統、中國期刊網、萬方資料庫、CEPS、MEDLIINE、PubMed。關鍵字使用更年期、更年期婦女、更年期症狀、停經、絕經、運動、身體活動、menopause、menopausal women、menopausal symptoms、menopausal transition、perimenopause、physical activity、exercise、sport。

(一)形成問題，描述四項目(patient, intervention, comparison, and outcome, PICO)問題，包含 P：健康之更年期婦女，I：運動介入措施，C：無常規運動，O：Body fat (%)、Body mass (kg)、Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)、Fat mass (kg)。

(二)建立搜尋策略：首先，本研究計畫已完成本計畫使用關鍵詞文獻搜尋策略如表一。所搜尋的資料庫為中華民國期刊論文系統、中國期刊網、萬方資料庫、CEPS、MEDLIINE、PubMed、Nursing Collection、CINAHL、EBSCO、Biomedical Collection 等。搜尋文獻之年代未有限制。

(三)更年期相關實證研究文章之查證：於所列之資料庫中搜尋符合關鍵詞的結果：中華民國期刊論文系統為 112 篇、中國期刊網有 59,409 篇、萬方資料庫有 2,131 篇、CEPS 有 4,770 篇、MEDLIINE (EBSCO)

有 41,343 篇、PubMed 有 126,356 篇、Nursing Collection 有 57,806 篇、CINAHL 有 2,107 篇、Biomedical Collection 有 4,150 篇，如表二。

(四)評估與彙整文獻：原著研究文章進行品質評估的依據為 5 個實證據等級，包括有 Level I 有顯著意義的隨機對照試驗、Level II 世代研究、Level III 病例及對照組研究、Level IV 病例報告、以及 Level V 專家意見。本研究計畫採用 Level I 隨機對照試驗之研究文章。已完成依循本研究之方法搜尋，符合計畫研究目的之文獻有共 860 篇，包括中華民國期刊論文系統為 51 篇、中國期刊網為 55 篇、萬芳資料庫為 48 篇、CEPS 有 49 篇、MEDLIINE 有 167 篇以及 PubMed 有 426 篇（更年期文獻中、英文資料庫搜尋結果如：表三、表四）。運動項目包含有氧運動、抗阻運動、健走運動、太極、氣功等。成效指標包含體重、體脂、BMI、骨密度、肌力、肌耐力、血鈣、血磷酸...等。

(五)建立評讀標準，評讀員對文章方法學的品質評值，並摘錄出資料。摘錄出的資料包括研究參與者、介入措施、研究設計及研究結果資料。已從篩選符合計畫研究目的之中、英文文獻（共 860 篇）之中篩選出符合本研究主題之文章。以下為主要篩選要素：

1. 研究對象：更年前期、中期或後期之婦女。
2. 研究設計：Randomized controlled trial (RCT)。
3. 介入措施：有氧運動、抗阻運動、健走運動、太極、氣功等，各式運動措施。
4. 成效指標包含體重(Body mass (kg))、體脂(Body fat (%))、Fat mass (kg))、身體質量數(Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>))、骨質密度 BMD(g/cm<sup>2</sup>)及骨質密度 BMD (L2-4, g/cm2)等。

以上篩選要素，從原 860 篇中、英文文獻中，篩選出 22 篇(中文 2 篇，英文 20 篇)符合之中、英文文章，並將文章之要素：基本資料、年齡、性別、疾病情況、中醫實證介入措施、相關措施比較及介入措施...等，整理至研究樣本特徵彙總表中。以卡方統計 (Chi-square) 檢視樣本差異性 (Heterogeneity)，統計上的異質性指的則是不同研究對效果估計的變異程度，也用以顯示不同研究間純粹因機率關係所呈現的估計差異。當卡方統計值呈現顯著差異時，則表示樣本間偵測到異質性。

I<sub>2</sub> 為量化不一致性檢定，其公式為： $I_2 = 100\% \times (Q - df)/Q$  (Q 即為卡方統計值)，當 I<sub>2</sub> 值小於 25%，顯示樣本間為低

異質性；當  $I^2$  值如大於 50% 時，表示樣本間有存在高異質性，則不適合做統合分析。森林圖(forest plot)檢視綜合效果量及其 95% 信賴區間，森林圖提供每個樣本的研究結果，可觀察個別樣本的效果量(effect size)與 95% 信賴度區間，並從觀察綜合效果中，判斷結論為趨向對照或實驗組。在森林圖中左方顯示各文章之第一作者姓名與文獻年份。圖中四方形記號為各文章之標準化平均值的差，記號面積為個別文章在統合分析中之比重，橫線則表示 95% 信賴度區間，而記號越偏垂直中線則表示其研究介入措施越無效果。漏斗散佈圖(funnel plot)偵測出版偏差(publication bias)，橫軸表示各文章之介入措施效果，縱軸表示樣本或標準差。當圖形顯示為一個對稱漏斗狀時，則顯示沒有偏差。

本計畫已完成使用 Revman 5 軟體對各式運動對緩和更年期症狀之成效進行統合分析。將符合研究目的之文獻（共 42 篇，其中英文 33 篇，中文 9 篇）登陸 Revman 5 軟體後，再進行各文章要素包含：體重(Body mass (kg))、體脂(Body fat (%))、Fat mass (kg))、身體質量數(Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>))、骨質密度 BMD (g/cm<sup>2</sup>)及骨質密度 BMD (L2-4, g/cm<sup>2</sup>)等比較。分析結果如下：

(1) 更年期婦女介入運動後改善體脂之比較結果：

針對文獻 Asikainen 2002、Bocalini 2009、Cheng 2002、Church 2007、Jahangard 2009、Maddalozzo 2007、Orsatti 2008、Silverman2003、Taaffe 2005、Toda 2000、You 2004、顏 2007 等 12 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善體脂成效之統合分析。由表五中顯示綜合效果量為-0.16，其 95% 信賴區間為-0.25 與-0.07。而 Bocalini 2009、Cheng 2002、Jahangard 2009、Maddalozzo 2007、Orsatti 2008、Silverman2003、Taaffe 2005、You 2004 及顏 2007 等各研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。但進行統合分析之效果仍為顯著，表示運動對更年期婦女體脂有改善的效果。

(2) 更年期婦女介入運動後改善體脂之比較結果：

針對文獻 Bouchard 2009、Colado 2009、Fogelholm 2000、You 2004 等 4 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善體脂成效之統合分析。由表六中顯示綜合效果量為-3.77，其 95% 信賴區間為-5.75 與-1.78。而 Colado 2009 及

You 2004 等各研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。但進行統合分析之效果仍為顯著，表示運動對更年期婦女體脂有改善的效果。

(3)更年期婦女介入運動後改善體重之比較結果：

針對文獻 Arsenault 2009、Asikainen 2002、Bocalini 2009、Bouchard 2009、Campbel 2007、Cheng 2002、Church 2007、Dalleck 2009、Fogelholm 2000、Maddalozzo 2007、Ross 2004、Santa-Clara 2003、Taaffe 2005、Toda 2000、You 2004、黃 2009 等 16 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善體重成效之統合分析。由表七中顯示綜合效果量為 -0.75，其 95% 信賴區間為 -1.2 與 -0.31。而 Arsenault 2009、Asikainen 2002、Bocalini 2009、Bouchard 2009、Campbel 2007、Cheng 2002、Church 2007、Dalleck 2009、Fogelholm 2000、Maddalozzo 2007、Santa-Clara 2003、Taaffe 2005、You 2004、黃 2009 等 14 篇研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。但進行統合分析之效果仍為顯著，表示運動對更年期婦女體重有改善的效果。

(4)更年期婦女介入運動後改善體身體質量數之比較結果：

針對文獻 Arsenault 2009、Asikainen 2002、Ay 2005、Bergström 2009、Bocalini 2009、Bouchard 2009、Campbel 2007、Colado 2009、Dalleck 2009、Jahangard 2009、Orsatti 2008、Ross 2004、Santa-Clara 2003、Toda 2000、陳 2007 等 15 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善身體質量數成效之統合分析。由表八中顯示綜合效果量為 -0.59，其 95% 信賴區間為 -0.96 與 -0.22。而 Arsenault 2009、Asikainen 2002、Ay 2005、Bergström 2009、Bocalini 2009、Campbel 2007、Colado 2009、Dalleck 2009、Jahangard 2009、Orsatti 2008、Ross 2004、Santa-Clara 2003、Toda 2000、陳 2007 等 14 篇研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。但進行統合分析之效果仍為顯著，表示運動對更年期婦女身體質量數有改善的效果。

(5)更年期婦女介入運動後改善骨質密度之比較結果：

針對文獻 Bassey 1995、Chilibeck 2002、Englund 2009、Maddalozzo 2007、李 2006 等 5 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善骨質密度(全身)成效之統合分析。由表九中顯示綜合效果量為 0.01，其 95% 信賴區間為 -0.02 與 0.04。而

Bassey 1995、Chilibек 2002、Englund 2009、Maddalozzo 2007、李 2006 等 5 篇研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。且進行統合分析之效果為無達顯著，表示運動對更年期婦女骨質密度並無明顯改善的效果。

(6)更年期婦女介入運動後改善骨質密度之比較結果：

針對文獻周 2003、周 2005、周、2005 周等 3 篇研究，進行更年期婦女介入運動後改善骨質密度(L2-4)成效之統合分析。由表十中顯示綜合效果量為 0.03，其 95% 信賴區間為 0.00 與 0.06。而這 3 篇各研究結果顯示介入措施組與對照組之間差異並不達顯著。且進行統合分析之效果為無達顯著，表示運動對更年期婦女骨質密度並無明顯改善的效果。

## 肆、討論

本研究計畫依篩選要素，從原中、英文文獻（共 860 篇）中篩選出 42 篇（英文 33 篇，中文 9 篇）符合之中、英文文章，包含：Arsenault 2009、Asikainen 2002、Ay 2005、Bassey 1995、Bergström 2009、Bocalini 2009、Bouchard 2009、Campbel 2007、Chan 2004、Cheng 2002、Chilibeck 2002、Church 2007、Colado 2009、Dalleck 2009、Earnest 2008、Englund 2009、Fairey 2005、Fogelholm 2000、Going 2003、Jahangard 2009、Jurca 2004、Larew 2003、Maddalozzo 2007、Orsatti 2008、Rhew 2007、Ross 2004、Santa-Clara 2003、Silverman 2003、Svendsen 1996、Taaffe 2005、Toda 2000、Uusi-Rasi 2003、Vainionpaa 2005、You 2004、周 2003、周 2005、周 2007、周(n=60) 2003、李 2006、陳 2002、陳 2007、顏 2007、黃 2009。並使用 Revman 5 軟體對各式運動對緩解更年期症狀之成效進行統合分析。將符合研究目的之文獻(42 篇)登錄 Revman 5 軟體後，再進行各文章要素包含：體重(Body mass (kg))、體脂(Body fat (%))、Fat mass (kg))、身體質量數(Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>))、骨質密度 BMD(g/cm<sup>2</sup>)及骨質密度 BMD(L2-4, g/cm<sup>2</sup>)之成效。本研究計畫結果發現運動有助於改善更年期婦女體脂(Body fat (%))、Fat mass (kg))、體重(Body weight, kg))、身體質量數(BMI, kg/m<sup>2</sup>)。

以上結果，可更客觀的分析運動對於更年期婦女所造成的影响及可緩解症狀的成效。而許多更年期婦女仍有藉著其他如飲食調理、荷爾蒙治療、藥物…等措施，欲改善自我更年期的症狀的情形，但應將每種措施透過系統性文回顧的方式，分析措施對更年期症狀緩解的成效及影響。此結果將能夠給予為廣大族群的更年期婦女正確且較客觀的建議，並期能夠減少更年期婦女因誤用措施而造成身、心裡更大的問題。雖仍有些研究介入運動措施後並無對更年期婦女症狀有明顯的改善，但其原因可能與運動類型、時間長度及人種有關，期望後續將可進一步釐清影響運動對更年期婦女症狀緩解成效的因子為何。

## 伍、結論與建議

世界衛生組織(World Health Organization, WHO)預計全世界2030年會有十二億更年期婦女人口，而臺灣五十歲以上婦女人口就占全國的12.5%。我國婦女的平均自然停經年齡為49歲左右，平均餘命延長79.4歲，顯示正在經歷更年期或是更年期後的婦女人數可能約有300萬人左右，且逐年增加，所以大多數的婦女有三分之一的人生是在更年期度過，因此，有關更年期婦女的健康議題是我們急需重視。實證醫學越來越受重視且被醫護界廣泛之運用。本研究計畫運用系統系回顧與整合分析之全面性、系統性的方法，回顧、彙整與分析相關的研究文獻，這非僅助於某一現有的研究或論述議題，亦可以避免造成單一研究之間的模糊及矛盾性，及單一研究所做出有顯著性或無顯著性的結論與因果擴論不足。本研究計畫依篩選要素，從原中、英文文獻（共860篇）中篩選出22篇（中文2篇，英文20篇）符合之中、英文文章，並使用Revman 5軟體對各式運動對緩解更年期症狀之成效進行統合分析。結果發現，運動有助於改善更年期婦女的體重、體脂、體脂質、身體質量數。

系統性回顧與統合分析之共同運用最具全面性、系統性的方法，回顧、彙整與分析相關的研究文獻，這非僅助於某一現有的研究或論述議題，亦可以避免造成單一研究之間的模糊及矛盾性，及單一研究所做出有顯著性或無顯著性的結論與因果擴論不足。即是在系統係文獻收集後，統合分析可計算出結合各單一研究的效果量(Combined Effect)，解決單一研究間結果不一樣所造成的爭議。因此，這樣的結果可節省未來研究摸索的時間及經濟的耗費，並避免重複性做一致性結果的研究。統合分析目前在科學領域中佔有重要地位，此種量化的技術，可以更有效的及完整地測試相關的理論。然而各式的運動如何更進一步地影響骨骼系統、肌肉系統、代謝功能、生理負荷等，仍有待未來透過客觀量化的方式，以實證研究與系統性回顧及統合分析加以釐清。

## 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CCMP98-RD-037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. World Health Organization (WHO). WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. World Health Organization, Geneva, 2002.
2. National Center of Complementary and Alternative Medicine. Retrieved March 8, 2007, from <http://nccam.nih.gov/health> 2008.
3. World Health Organization (WHO). World Health Report calls for return to primary health care approach. Retrieved May 8, 2009, from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr38/en/index.html>
4. World Health Organization (WHO). Population of women by child-bearing age group and country. Retrieved May 8, 2009, from [www.wpro.who.int/information\\_sources/databases/demographic\\_tables/eTable5.html](http://www.wpro.who.int/information_sources/databases/demographic_tables/eTable5.html)
5. 內政部統計處（2001，11月2日）・調查報告摘要：89年臺灣地區老人狀況調查摘要分析・內政統計資訊網站・摘自 <http://www.moi.gov.tw/W3/stat/>。
6. 內政部（2004，2月3日）・92年國人平均餘命估測結果摘要・2004年10月16日取自 <http://www.moi.gov.tw/stat/index.asp>。
7. 黃國晉、李龍騰、陳慶餘、林瑞雄(1997)・停經前後婦女體組成改變之探討・中華民國家庭醫學雜誌，7 (3)：151-157。
8. 曹麗英、蘇美禎、安奇(2004)・中年期之健康照護：多重衝擊的人生過渡期・護理雜誌，51 (1)：9-12。
9. Allen, K. M., & Phillips, J. M. (1997). Women's health: Across the life span. New York: Lippincott.
10. Mattnews, K. A., Kuller, L. H., Wang, R. R., & Meilahn, E. N. (1994). Biobehavioral aspects of menopause: Lessons from the healthy women study. Experimental Gerontology, 29 (3-4): 337-342.
11. 蔡秀玲、黃國晉(1999)・更年期婦女體脂肪與心血管疾病危險因子評估・華醫學報，11，11-21。
12. American Heart Association. (1997). Heart and stroke facts: Statistical 1996 update : Dallas, Tex: American Heart Association.
13. 行政院衛生署（2004，10月）中華民國臺灣地區2003全民健保主要疾病就診統計。2004年11月10日取自 <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.html>。
14. 行政院衛生署(2001)・衛生資料統計・八九年死因統計[On-line], Available: <http://www.doh.gov.tw>。

15. 周松男、黃千祝(1999)・停經婦女骨質疏鬆症的荷爾蒙替代療法・臺灣醫學，1 (4)：512-515。
16. 李燕鳴・停經女性骨質疏鬆症的篩檢及預防・臺灣醫學，12(5)：613-619。
17. Pearson, L. (1982). Climacteric. American Journal of Nursing, 82(7), 1098-102.
18. 張玆、陳芬苓(1993)・女性停經期研究的回顧與展望・婦女與兩性學刊，4，236-294。
19. Wilmoth, M. C. (1996). The middle years:women,sexuality, and the self. Journal of Obstetric,Gynecologic, and Neonatal Nursing, 25 (7), 615-21.
20. World Health Organization (WHO). WHO Technical Report Series 866,1998. Research on the menopause in the 1990s.
21. Sowers, M.F., Tomey, K., Jannausch, M., Eyvazzadeh, A., Nan, B., Randolph, J. (2007). Physical Functioning and Menopause States. Obstetrics & Gynecology. 110(6):1290-1296.
22. Bauile, L. A. (1997). Theories of menopause brief comparative synopsis. Journal of Psychosocial Nursing, 35 (2), 36-39.
23. Cook, M. J. (1993). Perimenopause: An opportunity for health promotion. Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing, 22(2), 223-8.
24. Hillard. (1998). Managing the menopause. Nursing Standard, 12(27), 49-86.
25. Peters, H. W., Westendorp, I. C. D., Hak, A. K., Grobbee, D. E., Stehouwer, C. D. A., Hofman, A. & Witteman, J. C. M. (1999). Menopausal status and risk factors cardiovascular disease. Journal of Internal Medicine, 246, 521-528.
26. Njolstad, I., & Amesen, E., & Lund-Larsen, P. G. (1999). Smoking lipids, blood pressure, and sex difference in myocardial infarction. A12-year follow-up of the Finnmark Study. Cirrculation, 96, 450-6.
27. Jackson, R., Chambliss, L., Higgins, M., Kuulasmaa, K., Wijnberg, L. & Williams, D. (1997). Sex difference in ischaemic heart disease mortality and factors in 46 communities: an ecologic analysis. Cardiovase Risk Factors, 7, 46-54.
28. American Heart Association (2001). Rish factors and coronary artery disease. Statistical 2001 update : Dallas, Texas : American Heart Association.
29. American Heart Association. (2002, January 15). Health Tools : Risk assessment. Retrieved Decemder 3, 2004, from <http://www.americanheart.org.tw/templates>.

30. Slemenda, C. W., Christian, J. C., Williams, C. J., Norton, J. A., & Johnston, C. C. (1991). Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene of gene interaction on heritability estimates . *J Bone Miner Res*, 6, 561-7.
31. Eisman, J. A. (1999). Genetics of steoprosis. *Endocrine Reviews*, 20, 722-804.
32. Lindsay, R. (1993). Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*, 341, 801-5.
33. 蔡秀玲、黃晉國(1999)・更年期婦女體脂肪與心血管疾病危險因子評估・*華醫學報*，11，11-21。
34. Horowitz, M., Need, A. G., Morris, H. A., & Nordin, B. E. (1991). Postmenopausal osteoporosis part 1. *Australian Family Physician*, 20(4), 494-499.
35. 石光興、王新台、俞畢勝(1998)・更年期後婦女骨質疏鬆症・*國防醫學*，7(5)，472-477。
36. 王誠偉(2000)・知識地圖建構應用於產品開發之初探・未發表碩士論文，台北：國立臺灣科技大學工業管理系。
37. 周龍鴻(2002)・智慧型知識管理系統建構流程—以半導體產業為例・未發表碩士論文，台南：國立成功大學高階管理碩士在職專班。
38. 林昱(2001)・行動學習設計與知識庫・未發表碩士論文，台北：國立政治大學資訊管理學系。
39. 林淳一(1998)・建立知識管理資料庫以提昇企業競爭力之研究・未發表碩士論文，彰化：大葉大學事業經營研究所。
40. 邱正瀚(2001)・企業知識管理架構通用模式之初期探討研究・未發表碩士論文，台北：國立臺灣大學工業工程學研究所。
41. 洪銘揚(2001)・營建工程知識管理系統架構之探討・未發表碩士論文，台北：國立臺灣科技大學營建工程系。
42. 張音(2003)・醫療產業跨組織資訊系統之策略規劃研究・博士論文，台南：國立成功大學企業管理學系碩博士班論文。
43. 張德勳(2002)・知識管理機制與研發績效關係之研究・未發表碩士論文，台北：中國文化大學國際企業管理研究所。
44. 郭義松(2002)・知識管理應用於新產品研發・未發表碩士論文，台北：國立臺灣科技大學工業管理系。
45. 陳奕達(2002)・我國博碩士論文數位典藏策略之研究・未發表碩士論文，台北：國立政治大學圖書資訊研究所。
46. 游國偉(2001)・由認證的觀點建構品質系統之知識模式・*朝陽科技大學*

工業工程與管理系碩士論文：2001。胡世雄：程式設計概要。台北，高點文化：2002。

47. 葉威徹(2001)·營建工程知識管理系統之建置·未發表碩士論文，台北：國立臺灣科技大學營建工程系。
48. 葉美玲(2005)·中西醫資訊知識管理·未發表博士論文，北京：中國中醫研究院。
49. 蔡丞(2001)·企業知識地圖建構方法之研究·未發表碩士論文，高雄：國立中山大學資訊管理學系研究所。
50. 鄧明瑟(2003)·整合知識管理與軟體開發流程之探討·未發表碩士論文，新竹：國立清華大學工業工程與工程管理學系。
51. 鄧雅婷(2003)·網路化知識地圖介面設計對線上閱讀學習影響之研究·未發表碩士論文，台北：國立臺灣大學農業推廣學研究所。
52. Rosser, D. Slawson, A. Shaughnessy, *Information Mastery: Evidence-Based Family Practice* (2nded). Ontario, Canada: BC Decker, Inc., 2004
53. 徐偉岸、鍾國彪(2005)·實證醫學研究之系統性回顧方法評論—療效研究之品質評估·醫護科技學刊，7 (3)：307-316。
54. 壽大衛(2001)·資訊網路教學·台北：師大書苑。
55. Yeh, M.L. (2000). Critical thinking and computer based systems. *Nursing*, 4(1), 15-26.
56. Yeh, M.L., Liu, B.H., & Chen, H.H. (2005). Effects of multimedia with printed nursing guide in education on self-efficacy and functional activity and hospitalization in patients with hip replacement. *Patient Education and Counseling*, 57 (2), 217-224.
57. Mendrinos, R. (1994). *Building information literacy using high technology: A guide for schools and libraries*. Englewood, CO: Libraries Unlimited.
58. Simkin-Silverman, L. R., Wing, R. R., Boraz, M. A., & Kuller, L. H. (2003). Lifestyle intervention can prevent weight gain during menopause: results from a 5-year randomized clinical trial. *Annals of Behavioral Medicine*. 26 (3), 212-20.
59. Earnest, C. P., Lavie, C. J., Blair, S. N., Church, T. S. (2008). Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study. *PLoS ONE*. 3(6), e2288.
60. Rhew, I., Yasui, Y., Sorensen, B., Ulrich, C. M., Neuhouser, M. L., Tworoger, S. S., Chubak, J., Bowen, D. J., McTiernan, A. (2007). Effects of an exercise intervention on other health behaviors in overweight/obese post-menopausal women. *Contemporary Clinical Trials*. 28(4), 472-81.

61. Cheng, S., Sipilä, S., Taaffe, D.R., Puolakka, J., Suominen, H. (2002). Change in bone mass distribution induced by hormone replacement therapy and high-impact physical exercise in post-menopausal women. *Bone*. *Bone*. 31(1):126-35.
62. Jahangard, T., Torkaman, G., Ghoosheh, B., Hedayati, M., Dibaj, A. (2009). The effect of short-term aerobic training on coagulation and fibrinolytic factors in sedentary healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 64(4), 223-7.
63. Arsenault, B. J., Côté, M., Cartier, A., Lemieux, I., Després, J. P., Ross, R., Earnest, C. P., Blair, S. N., Church, T. S. (2009). Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 207(2), 530-3.
64. Bocalini, D. S., Serra, A. J., dos Santos, L., Murad, N., Levy, R. F. (2009). Strength training preserves the bone mineral density of postmenopausal women without hormone replacement therapy. *J Aging Health*. 21(3), 519-27.
65. Colado, J. C., Triplett, N. T., Tella, V., Saucedo, P., Abellán, J. (2009). Effects of aquatic resistance training on health and fitness in postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 106(1), 113-22.
66. Bergström, I., Lombardo, C., Brinck, J. (2009). Physical training decreases waist circumference in postmenopausal borderline overweight women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 88(3), 308-13.
67. Dalleck, L. C., Allen, B. A., Hanson, B. A., Borresen, E. C., Erickson, M. E., De Lap, S. L. (2009). Dose-response relationship between moderate-intensity exercise duration and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 18(1), 105-13.
68. Bouchard, D. R., Soucy, L., Sénéchal, M., Dionne, I. J., Brochu, M. (2009). Impact of resistance training with or without caloric restriction on physical capacity in obese older women. *Menopause*. 16(1), 66-72.
69. Orsatti, F. L., Nahas, E. A., Maesta, N., Nahas-Neto, J., Burini, R. C. (2008). Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas*. 59(4), 394-404
70. Church, T. S., Earnest, C. P., Skinner, J. S., Blair, S. N. (2007). Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood

- pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 297(19), 2081-91.
71. Campbell, K. L., Westerlind, K. C., Harber, V. J., Bell, G. J., Mackey, J. R., Courneya, K. S. (2007). Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 16(4), 731-9.
  72. Maddalozzo, G. F., Widrick, J. J., Cardinal, B. J., Winters-Stone, K. M., Hoffman, M. A., Snow, C. M. (2007). The effects of hormone replacement therapy and resistance training on spine bone mineral density in early postmenopausal women. *Bone*. 40(5), 1244-51.
  73. Taaffe, D. R., Sipilä, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., Suominen, H. (2005). The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clin Physiol Funct Imaging*. 25(5), 297-304.
  74. Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., Martin, B. S., Mackey, J. R. (2005). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 19(5):381-8.
  75. Ay, A., Yurtkuran, M. (2005). Influence of aquatic and weight-bearing exercises on quantitative ultrasound variables in postmenopausal women. *Am J Phys Med Rehabil*. 84(1), 52-61.
  76. Monninkhof, E. M., Velthuis, M. J., Peeters, P. H., Twisk, J. W., Schuit, A. J. (2009). Effect of exercise on postmenopausal sex hormone levels and role of body fat: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 27(27), 4492-9.
  77. Sipila, S., Taaffe, D. R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., Suominen, H. (2001). Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clinical Science*. 101(2):147-57.
  78. 顏廷(2007)·不同運動方式對絕經后肥胖婦女身體成分影響的研究·《臨沂師範學院學報》, (6)。
  79. 黃彩華、陳俊欽、陳益光、劉禮斌、林建新、倪國新(2009)·運動對 2 型糖尿病絕經婦女血清脂聯素與胰島素抵抗的影響·天津體育學院學報, (5)。

## 柒、圖、表

表一、關鍵字與擬定之搜尋策略

- 
1. Menopause
  2. Menopaus\*
  3. Menopausal women
  4. Menopausal symptoms
  5. Menopausal transition
  6. Perimenopause
  7. Perimenopaus\*
  8. Menopause/menopaus
  9. Menopause/menopausal women
  10. Menopause/menopausal women/menopausal symptoms
  11. Menopause/menopausal women/menopausal symptoms/menopausal transition
  12. Perimenopause/Perimenopaus\*
  13. ...
- 



圖一、登錄界面

到使用者介面 帳號管理 單元管理 笑話區 活動預告 討論區 留言板 痛經Q&A 知識分享 相關網站 E-mail

新增笑話

標題	內容
經痛	<p>某所明星女子高中，某天，某位女同學因經痛想請假回家，到教官室，偏偏全教官室只剩一位男教官。</p> <p>女同學吞吞吐吐的說：「教官，我…今天無法上課，因為我…經痛」，那位教官則埋首於繁忙的公務中，連頭也不抬的說：「你們女生就是這樣，每次都是這裡痛那裡痛的就要請假，一點都不尊重老師！」</p> <p>訓了一陣子後，教官抬起頭來問到：「說了那麼多，你到底是哪根筋在痛？」</p> <p>女同學：@# \$% *◎※.....</p>

修改 刪除

標題	內容
夢遺	<p>忽然阿珠眼睛一亮，看到一本書名叫「夢遺落在草原上」哎呀不得了！「夢遺」居然會落在地上，真神奇！</p> <p>趕緊叫阿花來看，阿花也興奮地打開來仔細一看，他們才猛然發現目錄上寫：「夢，遺落在草原上。」</p> <p>阿珠大失所望，很不高興的說：「將來我要出一本書叫『月經常掛在天上』。」</p>

修改 刪除

圖二、管理者介面

婦女健康促進 資訊網

活動預告 | 更年期照護 | 痛經護理 | 戒菸健康護理 | 心血管疾病護理 | 專業諮詢 | 討論區 | 留言板 | 知識分享

會員登入 Login 登出 密碼

acadmin, 你好

首頁 >活動預告

活動預告 最近有什麼活動呢！

Hot 討論區

Test 1 耳穴新話題 心情小語錄

婦女權益~參加就有神秘貼心小禮物活動

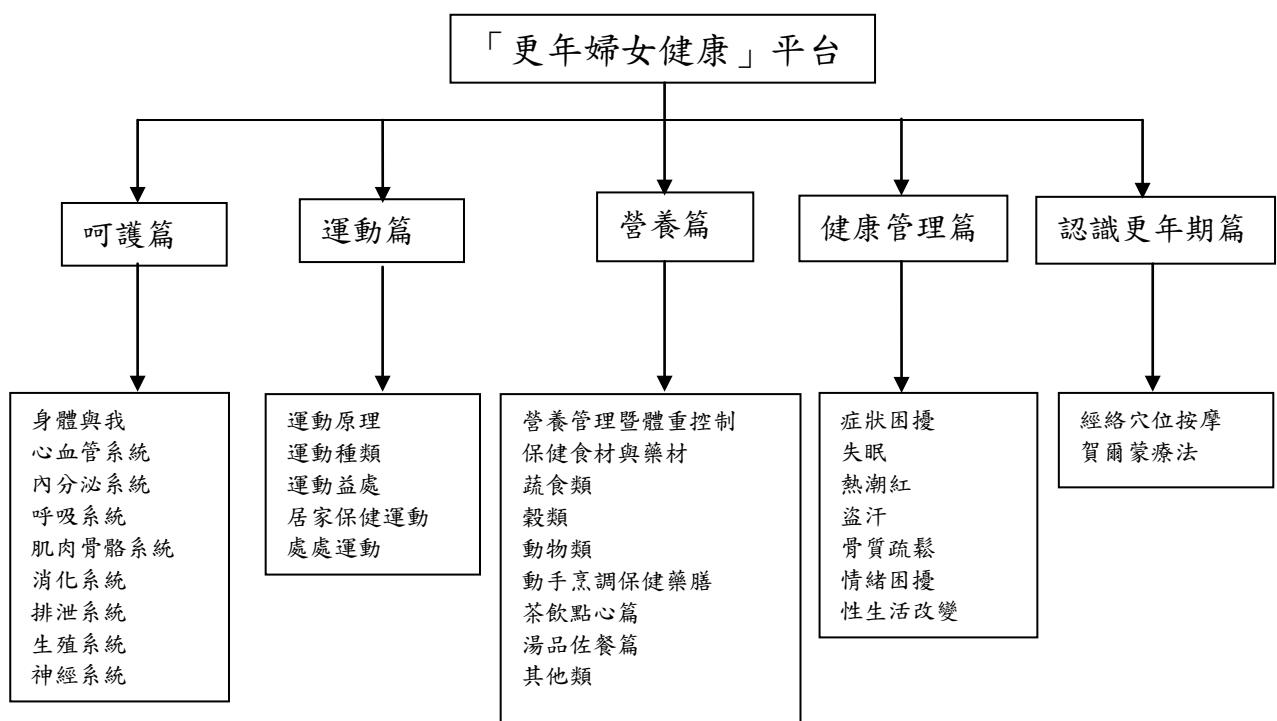
獲得神秘貼心小禮物資格：

1. 每週累積上網次數達3次以上或最多者
2. 回覆他人文章最多者
3. 參加網站中「啖嗑討論區」最多者
4. 連續2個月按時填寫月經週期日誌且每月回傳者
5. 線上測驗~痛經知識自我評量問卷達100分者，可領神秘小禮物哦！

圖三、使用者介面



圖四、平台網頁



圖五、「更年婦女健康」知識網之內容知識架構



圖六、「更年婦女健康」健康照護資訊之相關網站

圖七、「更年婦女健康」知識網認識更年期篇之網頁內容

→ 健康管理篇

- 症狀困擾
- 失眠
- 熱潮紅
- 盜汗
- 骨質疏鬆
- 情緒困擾
- 性生活改變

### 症狀困擾

更年期會有什麼症狀呢!



根據統計資料顯示，台灣女性更年期約發生在45~55歲之間，在這段期間，許多婦女會出現身心方面的不適症狀，亦可稱為更年期症狀 (Post Menstrual Syndrome; PMS)。女性自青春期以後，到停經之前(即所謂的生育年齡)，都生活在含有相當豐富的動情激素(主要是卵巢分泌的雌二醇estradiol)之環境裡，到了停經前後，動情激素之遞減，便引發許多因“動情激素缺乏”的急性症狀，稱之為更年期症候群(climacteric syndrome)，隨著年齡的增加，許多“動情激素依賴性”(estrogen-dependent)的組織器官也會引起萎縮與退化而造成停經後其它疾病(如：子宮脫出，膀胱脫出，骨質疏鬆症，動脈血管硬化等)之發生率增加。

更年期是生命活動的正常規律，對於身體出現的變化，不應過分憂慮。因內分泌功能的減退或失調，牽涉從大腦至皮膚黏膜的全身性改變，可表現各式各樣的症狀，包括月經紊亂、潮熱、多汗、煩躁、失眠、恐慌、感覺異常，陰道炎、頻尿、疲倦乏力、記性差等。這些症狀大都屬短暫的，以功能紊亂為主，是可以控制或避免的。

更年期各種病症的發生，除了內分泌因素之外，和個人體質，心理健康狀況，社會環境，精神因素有密切的關係。中醫認為更年期腎氣漸衰，天癸將絕，衝任子宮功能減退，腎陰陽平衡失調，加上心理、社會及自身體質的差異，或多產房勞、勞心、緊張過度、生活不規律、長期失眠，引起腎陰陽失調加劇，進而影響心、肝、脾等臟失調，導致絕經期前後各種複雜的病症，中醫稱為「絕經前後諸證」或「經斷前後諸證」在1964年，大陸修訂中醫教材時，因病症是由於心、腎、子宮腎系亂所致，故稱之為「心腎-子宮失調綜合徵」。更年期由於卵巢功能衰退，下丘腦-垂體-卵巢軸間平衡失調，腎陰陽平衡失調，可見病症很多，如更年期心悸，更年期眩暈，更年期浮腫，更年期腰痛，更年期乾燥綜合徵，更年期綜合徵，更年期肥胖高血壓，其中更年期綜合徵在臨牀上最常見。根據統計，更年期婦女約有2/3可產生不同程度的更年期綜合徵，有1/4症狀比較明顯影響日常生活和工作，持續時間長短不一，發生的症狀涉及全身各個系統：

圖八、「更年婦女健康」知識網建康管裡篇之網頁內容

→ 营养篇

- 營養管理暨體重控制
- 保健食材與藥材
- 薦食類
- 穀類
- 動物類
- 動手烹調保健藥膳
- 茶飲點心篇
- 湯品佐餐篇
- 其他類

### 營養管理暨體重控制

如何得到最好的照顧呢??



**■ 營養管理暨體重控制**

研究指出，停經對婦女之體脂肪確實有增加的影響，女性在更年期至停經後3年內，平均體重增加2.4公斤，其中有四分之一更年期女性體重的增加，超過4公斤以上，顯示更年期確實是女性發胖重要階段。

停經期體重及體脂增加的因素有三：停經後婦女休閒時之活動量明顯下降、BMR下降(因瘦肉組織減少、黃體期之代謝旺盛期消失)、及飲食量增加(因為飲食之自我抑制減少)。總之，肥胖是人類老化的一種現象，但在婦女停經時，多了荷爾蒙的急遽變化，讓體脂肪在位置及比率上的改變成為不利健康的狀況，這種變化增加了公共衛生及醫療的負擔，如何預防及治療更年期婦女肥胖問題是一值得重視的問題。更年期婦女肥胖，不僅是表面體重數字增加而已，更重要的是外表體態改變，中型型肥胖大大提高了罹患糖尿病及心血管疾病的風險。更年期婦女應該將肥胖視為糖尿病等慢性病，長期關注和追蹤，以健康為減重目標，才能有效減重又不復胖。

由於更年期婦女每年都會流失許多肌肉及骨質，加上有些人可能合併有心肺功能問題以及熱潮紅、記憶力不佳、泌尿道感染、視力衰退等更年期障礙，減重時如果一味採用極低熱量且營養不均衡的減肥法，很容易造成維生素B群、鐵質、鈣質等營養素攝取不足，長期下來可能造成健康的虧損，日後也可能復胖。

營養保健方面，首先要攝取足量的鈣質(每日一千毫克)、蛋白質和維生素，並有合理的日曆。含鈣量高且好吸收的食品有奶類、乳製品、魚貝類、豆類食品。每天喝兩杯以上的牛奶是補充鈣質最好的方法，若無法攝取乳製品，則應適量補充鈣片營養劑。黃豆除了含有不錯的鈣質，還有與雌性激素類似的「植物異黃酮」，被認為有助於紓解更年期的症狀，是值得推薦的食物。此外，又稱為陽光維生素的維生素D可增強鈣的吸收效果，所以不要忘記每天十五分鐘以上的日曬也很重要。

圖九、「更年婦女健康」知識網營養篇之網頁內容

29

→ 運動篇

- 運動原理
- 運動種類
- 居家保健運動
- 運動益處

 聯絡我們
 專業諮詢

## 運動原理介紹

如何得到最好的照顧呢?!





現代人不健康的生活形態，也導致女性荷爾蒙提早失衡。長期熬夜會造成體內男性荷爾蒙增加，女性荷爾蒙相對減少；隨著現今工業社會的進步，生活習慣、飲食習慣的改變，國內婦女平均更年期的年紀由現在的49.7歲慢慢的增加，現在美國人平均是50歲以後才更年期。更年期的症狀包括停經、心悸、熱潮紅、失眠、骨質疏鬆及性生活不美滿等，這些症狀是由於更年期後卵巢停止作用所造成的。對婦女來說，運動除了可以舒緩身心壓力，促進新陳代謝外，還能調節體內荷爾蒙變化、改善經前症候群、舒緩更年期症狀、增加骨質密度、預防脊柱側彎及背痛等；當然更有助於維持適當體重，降低疾病之發生率。其中，全身心運動的游泳、瑜伽、健走是最符合健康體適能理想的選擇。

骨質疏鬆症是更年期後最常見的疾病。醫學研究指出，更年期後一年未接受荷爾蒙治療，骨質每年約流失2.5%，也就是如果十年未接受荷爾蒙治療，骨質約流失四分之一。而運動可以減少骨質的流失，醫學界建議一天卅分鐘，一週三次的運動是必須的。另外補充鈣質的攝取，也可以減緩骨質疏鬆症的發生。婦女一天建議需攝取1000mg的鈣質。未接受荷爾蒙治療的更年期婦女則需要1500mg的鈣質。牛奶、優酪乳、小魚乾、豆腐及甘藍菜、花椰菜都含有鈣質。另外再加上400IU的維他命D，或是曬太陽，可以增加鈣質的吸收。

而無論骨質疏鬆症的預防或治療，基本上都應攝食足量的鈣，蛋白質，和維生素，且應從事合理的運動量。從小即注重運動和營養的人，可有機會擁有比較高的巔峰骨量(peak bone mass)，若是平日更能培養良好生活習慣，積極維持運動及營養的照顧，更可以降低骨流失速率，如此即可大幅減低發生骨質疏鬆症的危險性。更年期後的婦女由於欠缺雌激素的保護，罹患心臟病的比率也大大的增加，因此荷爾蒙的補充格外重要。尤其是有心臟病家族史，高血壓、高血脂的婦女更要補充。運動也可以降低心血管疾病的發生。運動可以增加好的膽固醇 HDL。另外運動可以增加供給心臟營養的冠狀動脈的小分支，預防心臟病。一項瑞典的大規模實驗，有1500人參與，年齡從卅八至六十歲，此研究發現一天卅分鐘，一

圖十、「更年婦女健康」知識網運動篇之網頁內容

→ 呵護篇

- 經絡穴位按摩
- 荷爾蒙療法

 聯絡我們
 專業諮詢

## 經絡穴位按摩

給您最好的呵護!





婦女進入更年期後，由於卵巢中卵泡減少，雌激素的分泌也隨之減少，結果引起內分泌系統和植物神經系統功能失調，出現一系列的症狀，這就是更年期綜合征。

更年期的多數婦女自正常月經轉為月經週期紊亂，經期期限減少，血量趨少，直至完全停止，某些婦女則經期期限延長，流血量多，少數婦女月經突然停止。有些婦女的血管舒張神經不穩定，潮熱、潮紅為典型的症狀，有時還伴有畏寒的感覺，易激動、心悸、眩暈，感覺異常、精神不穩、抑鬱、失眠、乏力等。更年期是人體的第二次動溫期，整個機體由於內分泌系統的調解失衡會發生一系列的疾病，其中較多見的有：高血壓、冠狀動脈硬化症、關節炎及多個關節痛、絕經期肌肉營養不良症、甲狀腺機能亢進、糖尿病、泌尿系統疾病等。因此在更年期應注意心理的和機體的保健。如出現更年期綜合征應及時治療。有資料顯示，約87-5%的女性在更年期內會不同程度地出現上述症狀，同時她們大多還伴有焦慮、抑鬱、失眠等神經精神方面的症狀，醫學上統稱為更年期綜合征。

雖然眾多女性為更年期所苦，但很多人並不知如何選擇合理的治療方式。"目前國內外較常採用性激素治療，如雌激素替代療法。但雌激素的應用必須有實際需要和指征，長期應用還需要監測肝腎功能。另外，臨牀上更年期女性的某些神經精神症狀，實際上與雌激素無關。在1996年11月，在義大利米蘭召開的世界衛生組織會議上，公佈了64種針灸適應症，其中抑鬱、失眠、頭痛以及女子月經方面的疾病，都明確列入其中。臨床實驗證明，針灸對改善更年期綜合征的整體或局部症狀，有較好的效果。

更年期不適症，屬內分泌神經功能失調所致，其發生原因，不外乎體內代謝紊亂，或與外界不良刺激有關。針灸改善體內環境，刺激神經、內分泌、免疫等途徑，從而產生治療作用。具體操作時，醫師經由配穴及適當刺激，例如刺激某些具有興奮卵巢的穴位，促進性激素分泌的穴位，以及調節免疫功能的穴位等，能夠起到多機能綜合調節作用，同時亦發揮個體化診治的特點。針灸治療效果理想，不但解除更年期症狀，亦可推延卵巢衰退過程，幫助身體調適。

圖十一、「更年婦女健康」知識網呵護篇之網頁內容

表二、搜尋資料庫符合關鍵詞結果

資料庫	符合關鍵詞結果
中華民國期刊論文系統	112 篇
中國期刊網	59,409 篇
萬方資料庫	2,131 篇
CEPS	4,770 篇
MEDLIINE (EBSCO)	41,343 篇
PubMed 有	126,356 篇
Nursing Collection	57,806 篇
CINAHL	2,107 篇
Biomedical Collection	4,150 篇

表三、更年期文獻中文資料庫搜尋結果

資料庫	關鍵字	搜尋結果	刪除	重覆	總篇數
CEPS	更年期 and 運動	24	8	1	15
	更年期 and 太極	1	0	0	1
	更年期 and 氣功	0	0	0	0
	更年期 and 瑜珈	0	0	0	0
	更年期 and 身體活動	0	0	0	0
	小計				16
	絕經 and 運動	18	7	0	11
	絕經 and 太極	2	0	0	2
	絕經 and 氣功	0	0	0	0
	絕經 and 瑜珈	0	0	0	0
	絕經 and 身體活動	0	0	0	0
	小計				13
	停經 and 運動	47	27	6	14
	停經 and 太極	1	0	0	1
	停經 and 氣功	0	0	0	0
	停經 and 瑜珈	2	0	0	2
	停經 and 身體活動	6	3	0	3
	小計				20
合計					49

資料庫	關鍵字	搜尋結果	刪除	重覆	總篇數
中國期刊全文數據庫	更年期 and 運動	151	112	82	30
	更年期 and 太極	2	0	0	2
	更年期 and 氣功	11	8	0	3
	更年期 and 瑜珈	1	1	0	0
	更年期 and 身體活動	4	4	0	0
	小計				35
	絕經 and 運動	28	8	1	19
	絕經 and 太極	1	0	0	1
	絕經 and 氣功	0	0	0	0
	絕經 and 瑜珈	0	0	0	0
	絕經 and 身體活動	0	0	0	0
	小計				20
	停經 and 運動	8	8	0	0
	停經 and 太極	0	0	0	0

資料庫	關鍵字	搜尋結果	刪除	重覆	總篇數
	停經 and 氣功	0	0	0	0
	停經 and 瑜珈	0	0	0	0
	停經 and 身體活動	0	0	0	0
				小計	0
				合計	<b>55</b>

資料庫	關鍵字	搜尋結果	刪除	重覆	總篇數
萬芳數據庫	更年期 and 運動	14	4	3	7
	更年期 and 太極	0	0	0	0
	更年期 and 氣功	3	2	0	1
	更年期 and 瑜珈	0	0	0	0
	更年期 and 身體活動	0	0	0	0
				小計	8
	絕經 and 運動	64	15	14	35
	絕經 and 太極	7	3	0	4
	絕經 and 氣功	1	1	0	0
	絕經 and 瑜珈	0	0	0	0
	絕經 and 身體活動	0	0	0	0
				小計	39
	停經 and 運動	0	0	0	0
	停經 and 太極	0	0	0	0
	停經 and 氣功	0	0	0	0
	停經 and 瑜珈	0	0	0	0
	停經 and 身體活動	0	0	0	0
				小計	0
				合計	<b>47</b>
				總計	<b>154</b>

表四、更年期文獻英文資料庫搜尋結果

搜尋項目	資料庫	PubMed	MEDLINE
Menopause & Exercise		268	1796
Menopause & sport		18	422
Menopause & qigong (or Breathing Exercises)*氣功*		3	*
Menopause & physical activity		1	1304
Menopause & Tai Chi*太極* (or Tai Chi)		1	8
Menopause & Yoga*		13	28
Menopausal women & Exercise		97	*
Menopausal women & sport		1	*
Menopausal women & yoga		1	*
Perimenopause& Exercise		17	47
Perimenopause& physical activity		6	583
檢索結果總篇數		426	4188

表五、比較體脂統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
Body Fat (%)	12	1834	-0.16 (-0.25, -0.07)	28.14(0.06)	36%

表六、比較體質量統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
Fat mass (kg)	4	238	-3.77 (-5.75, -1.78)	3.96(0.68)	0%

表七、比較體重(Weight)統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
Weight (Body mass, kg)	16	1823	-0.75 [-1.20, -0.31]	21.6(0.66)	0%

表八、比較身體質量數統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15	1142	-0.59 (-0.96, -0.22)	24.77(0.31)	11%

表九、比較骨質密度 BMD 統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
BMD(Whole body, g/cm <sup>2</sup> )	5	246	0.01 (-0.02, 0.04)	3.34(0.77)	0%

表十、比較骨質密度統合分析摘要表

比較項目	文章數	參與樣本數	Effect size(95% CI)	Chi <sup>2</sup> (P)	I <sup>2</sup> (%)
BMD (L2-4, g/cm <sup>2</sup> )	3	232	0.03 [0.00, 0.06]	0.53 (1.00)	0%

# 中醫在國際醫療著力點之研究

馬作鏗  
中國醫藥大學

## 摘要

### 研究目的：

現代醫學與傳統醫學已經為東西方一致的趨勢，世界衛生組織在 2002 年建請全球 180 餘國家將「傳統醫藥及替代醫藥全球策略」納入該國醫療政策，顯示傳統醫學在全球已受到普遍重視。2007 年 7 月行政院宣布推動「醫療機構服務國際化旗艦計畫」，主要是讓『醫療走出去、顧客走進來』，提供國際衛生醫療人力資源並發揚我國專業醫療技術，創造我國醫療經濟新來源，進而帶動周邊產業之繁榮，藉此吸引更多海外旅客到臺灣進行醫療服務旅遊。本研究目的係建構臺灣推行中醫國際醫療之服務模式與策略，提出具體可行之建議。

### 研究方法：

研究方法包含問卷調查、中醫優勢疾病成本分析、五力分析與 SWOT 分析。首先以問卷調查方式，瞭解全國設有中醫科的區域醫院與醫學中心希望推行之中醫優勢項目，並以院長中醫部主任或專責國際醫療人員為調查對象，共發出 165 份，有效回收率為 76%，共收案 125 份。並由問卷結果之前十大中醫優勢疾病項目，以 2005-2007 年健保資料庫，進行成本分析。由問卷與成本分析結果作為的專家座談會之討論大綱，利用五力分析與 SWOT 分析，找出國內發展中醫國際醫療之優勢項目與醫療機構發展之限制條件，並整合專家意擬訂推行中醫國際醫療服務模型與策略。

### 結果與討論：

研究結果發現，臺灣之醫院皆有意願發展中醫國際醫療，並經由問卷與專家座談會結果可歸納以下七點中醫國際醫療優勢之項目「不孕症疾病」、「癌症輔助治療」、「腦血管疾病」、「坐骨神經痛疾病」、「中醫身體健檢」、「中西醫合併治療」、「中醫養生」。此外透過中醫國際醫療服務之模型建立臺灣中醫國際醫療品牌之形象增加可見度，並建立中醫國際醫療評分標準提升醫療品質，利用多元之方式發展與推行中醫國際醫療至國際。

關鍵詞：國際醫療、五力分析、SWOT 分析

# The study of Chinese medicine on International Medical Service

Tso-Chiang Ma  
China Medical University

## ABSTRACT

### **Purpose of the study:**

In the past decades, the demands for the traditional medicine, especially the Chinese medicine, emphasizing the holistic and natural health care, have increased. World Health Organization (WHO), for the first time, published the “WHO Traditional Medicine Strategy, 2002-2005.” The Department of Health (DOH) has advocated “The Health Care Globalization Plan” since 2007. Therefore, the object of this study is to identify the methods of establishing a Chinese medicine service model and strategies for international medical services.

### **Research methods:**

First, in order to analyze ten major diseases of traditional medicine, we will survey the chief of the departments of traditional Chinese medicine of metropolitan hospitals or academic medical centers by questionnaire. 165 surveys will be conducted randomly with 125 of them being successful. This makes a participation rate of 76%. A cost analysis will be necessary to ensure the appropriateness of such policy. The treatment costs of these will be analyzed by calculating data of 2005-2007 from National Health Insurance (NHI). Then, the first expert symposium will be held for superiority of international Chinese medicine by 5 force analysis. The SWOT analysis will integrate the reorganization of potential customers and limiting conditions of developing medical establishment. Experts’ opinions analysis will be combined by SWOT technique and five power technique to set the preliminary Chinese medical service model and strategies of international medical institutions. The second expert symposium will discuss the final service models and strategies to provide the government and related international medical institutions with suitable and appropriate strategies.

## **Results and Discussion:**

From the research, it can be conclude that the medical institutions of Taiwan are willing to develop international treatment of Chinese Medicine. According to the survey and experts, seven superiorities of International Chinese Medicine Service are: Infertility Treatment, Cancer adjuvant therapy, Cerebrovascular disease therapy, Sciatica treatment, Chinese Medicine physical health examination, Integrative Medicine and Traditional Chinese Medicine Regimen. In addition, by establishing Chinese Medicine grading standard, we can increase current medical standard, establish a better image of TCM of Taiwan and extend Taiwan's TCM to the whole world.

**Keywords:** International Medical Service, 5 Force Analysis, SWOT, Traditional Chinese Medicine (TCM)

## 壹、前言

### 一、國際醫療之起源與簡介

在醫療產業國際化的趨勢下，醫療服務打破了空間限制，使得國際醫療成為必然的趨勢。前行政院院長張俊雄於 2007 年 7 月 12 日在行政院院會上宣布推動「醫療機構服務國際化旗艦計畫」，希望藉此吸引更多海外旅客到臺灣進行醫療服務旅遊。

依世界旅遊組織的定義醫療旅遊(Medical Tourism)是以醫療護理、疾病與健康、康復與修養為主題的旅遊服務。從 1997 年至 2001 年的醫療旅遊隨著醫療產業的發展提供的服務進階為至其他國家進行美容手術、健康檢查等之醫療到現今由保險公司將醫療服務外包(Medical Outsourcing)給他國，再安排客戶到他國接受價廉物美的醫療，都是各國政府所極力想推廣的國際觀光事業(吳明彥，2007)。

### 二、國內中醫醫療服務情況與推行國際醫療之現況

#### (一)臺灣中醫醫療服務整體情形

臺灣於 1995 年 11 月 1 日成立行政院衛生署中醫藥委員會後，統合全國中醫、中藥業務的推展，使臺灣中醫藥蓬勃發展。從健保開辦至 2003 年，研究發現我國民眾對中醫的醫療需求普及性與接受性相當高。經由研究也發現臺灣地區中醫的醫療機構由 1991 年至 2000 年由 1792 家增加至 2525 家，大約成長 40%(吳炫璋、賴榮年、葉家豪，2005)。在國內中醫蓬勃發展下，如何推展至國際為目前需考量與發展的目標。

#### (二)臺灣醫療服務未來中醫國際化發展趨勢

近年來因網際網路與資訊科技的進步，使得全球化的產生也打破了市場距離的障礙。然而在醫療服務上也受到很大之改變(Lynn & Ruthy, 2007)，醫療服務過去被視為無法透過貿易交換，然而近幾年來醫療服務的需求透過無障礙貿易平台、完善的醫療技術與價格等競爭優勢，逐漸造就蓬勃的醫療國際市場。因此近年來於 2007 年 7 月動「醫療機構服務國際化旗艦計畫」，並且成立醫療服務國際化專案辦公室，一方面積極推動醫療服務國際化外，另一方面也帶動國內經濟成長，期望將臺灣醫療推向國際。臺灣觀光醫療產業為近年來發展，主要強調技術與高品質的醫療服務：目前醫療國際化主要針對重症醫療與醫學美容中的五大醫療項目顱顏重建手術、活體肝臟移植、人工生殖技術、心血管治療與關節置換術為主。但短期醫療旅遊可選擇具臺灣特色的健康檢查外結合中醫健檢的醫療服務。目前行政院衛生署為了提升臺灣國際醫療特色，也將中

醫納入發展規劃項目之一。然而在推行中醫國際化上仍有所困難與瓶頸尚未解決。

目前西方醫學的研發，已經面臨瓶頸較不易再突破，因此各國學者皆提倡回歸自然轉向傳統醫學之研究。如學者張國成則認為若要中醫國際化，除了要打破就有中醫只治療慢性疾病之觀念外，也可建立中西醫結合模式開拓市場。譬如治療肌肉萎縮症、睡眠障礙、重症肌力無力症等，配合中西醫治療並推展國際化是大有可為的。鄭弘美(1999)針對美國另類醫療發展研究後也認為相較於美國，臺灣有最好中醫藥臨床研究與醫療服務相關背景之環境，除了政府積極推動外，可以將中西醫結合與推動中醫藥國際化使中醫推向全球。

### 三、中醫治療在國際間使用情形探討

國外的中醫相關研究，大多將中醫歸納於輔助醫療及另類醫療(Complementary and Alternative Medicine, CAM)、或非正統醫療(Unconventional Medicine)。於 1990 年代起，因健保與醫藥政策的改變外，民眾對於預防保健與防止老化的求醫行為越來越盛行。使得中醫近幾年來除了在國內深受人民歡迎外，也逐步引起各國衛生機關與政府的關注。然而，美國調查也發現有 60% 以上成年人使用過替代醫療，並且中醫占最大宗且最重要一部分。1997 年美國召開針灸會議做學術報告外，更於 1999 設立顧問委員會專對另類醫療進行政策性的研究。更因另類醫療的需求增加，更加促使美國國家衛生院成立另類醫療中心，並且於 2001 年增加預算在美國各地成立研究中心，進行包括中醫在內的另類醫療研究。而 WHO 於 2002 至 2005 年的傳統醫藥全球策略中，更呼籲全球國家將傳統醫療納入醫藥政策並設立專責機構致力推展傳統醫學並整合至醫療體系中(WHO, 2002)。

根據 WHO (2002) 年統計發現法國、英國、加拿大、澳大利亞等國家共有 13,800 家中醫診所，美國則有 12,000 註冊針灸師，全球有 130 餘國建立相關中醫藥機構。此外葉美玲、林宜信、陳靜修、陳興夏(2009)研究各國中醫醫療照護發展狀況，發現許多國家已設立國家級相關管理單位，並制定針灸及草藥標準化相關之法規規定，並且部分國家也將中醫保險納入體系中。譬如德國、澳洲與美國已將針灸治療納入醫療保險當中(WHO, 2002)，由此可知中醫在國際間越來越普及。美國目前已將中醫相關醫療如針灸、推拿等慢慢列入正規醫療體系，也將中醫納入聯邦保健之計畫中，由保險公司支付相關醫療之費用。然而仍有學者認為在另類醫療方面之保險制度仍不完善並且政策過於複雜，導致擁有針灸保險民眾少之又少並且部分另類醫療仍沒有保險導致就診費用較高(Cleary Guida, Okvat, Oz, & Ting,

2001)。以針灸為例部分地區針灸治療費用高達 100 美元(約新台幣 1,920~3,200 元)。

#### 四、國際間民眾對中醫治療與服務的消費需求

經許多文獻發現，國外如美國、加拿大、英國、日本、韓國與新加坡等皆有許多有關民眾採取另類醫療治療的研究。種種研究中皆顯示有越來越多民眾接受另類醫療服務，包括整脊術(chiropractic)、順勢療法(homeopathy)、針灸(Acupuncture)、按摩與打坐等等。哈佛大學 Eisenberg 於 1991 年針對美國全國性研究之調查發現 33.8% 的成人於一年中曾經接受另類醫療此外與 1997 年研究更發現增加至 42.1%，花費也從 4 億 2 仟萬美元增加至 6 億 2 仟萬美元。除整脊術外，美國民眾對於草本醫學及針灸的利用次數亦是相當高，其中針灸的利用次數更僅次於整脊術位居第二位。Kelner 與 Wellman (1997)研究發現病人會因疾病病情與狀況選擇特殊的治療方式或者混著使用中醫與西醫治療。另外根據 Quan、Lai、Johnson、Verhoef 與 Musto(2008)學者研究顯示，部分民眾選擇另類醫療會因為種族、教育程度等影響外，許多就醫民眾皆為慢性疾病。Astin (1998)研究則指出隨著教育程度越高與健康狀況較差的情況下，會因不滿意一般西醫治療方式或者與價值觀差異而選擇另類醫療。根據美國 1982 年對關節炎病人的研究發現，90% 的病人曾經使用輔助與替代醫療，甚至有些人用過 13 種不同的方法。並且民眾求助於整脊師、草藥師及針灸師等輔助與替代醫療者的次數、更是超過求助於一般家庭醫師次數的一倍以上。經由國外民眾對中醫消費需求研究的結果，可以讓臺灣針對中醫發展國際醫療服務的策略能有所具體幫助與規劃。

#### 五、五力分析

哈佛大學教授 Michael E. Porter 於 1980 年提出產業結構競爭力分析的五力模型(圖 3)，他研究眾多產業後認為一個產業的潛在獲利能力決定於該產業內的競爭強度。

Porter 於 1980 年指出競爭能力是為一企業經營成敗之核心，而企業在產業中的競爭態勢，可以供應商、購買者、替代者、潛在進入者及競爭者五種競爭動力為構面，如下圖，來做為結構性的競爭分析，每個構面皆可分析其相對議價力之強弱消長。

#### 六、臺灣醫療服務國際化 SWOT 分析

就臺灣於國際醫療的市場而言，做 SWOT 的完整分析，如表一。不論國內或國外在越多民眾嘗試另類醫療下，醫療的專業化與照護的品質也越來越重要。國外學者 Wetzel (2003)認為美國另類醫療的醫學教師的教育不盡完善仍需要加強。Murdoch-Eaton 和 Crombie (2002)研究則認為另類醫療應融入醫療與護理專業中才有助於中醫醫療之發展。

因此臺灣發展中醫國際化，除了加強語文能力外，專業知識等皆仍有補足之空間。此外人員的教育訓練、包裝與行銷，推展國際醫療需政府相關單位、醫界、觀光和旅遊業者的配合與推動。

## 貳、材料與方法

### 一、研究流程

本計畫執行首先瞭解國內醫療機構對於推行中醫國際醫療之基本能力與意願。透過相關文獻彙整與問卷調查方式，初步以根據吳明彥(2008)提出「建置國際醫療服務之成功商業模式」的分類：主要業務模式、瞭解及符合外國病人需要、正確產品定位、正確行銷及溝通方式、績效考核及追蹤等五個面向設計醫療機構推行中醫國際醫療之基本能力與意願的結構式問卷。

探討國內推行中醫國際醫療之優勢項目與潛在顧客群與醫療機構發展及限制條件，將透過召開專家座談會，邀請中醫與國際醫療方面的相關專家學者，以「五力分析」及「SWOT 分析」方法建立國內中醫國際醫療服務導入之最適模式及相關配套措施，研究流程如圖一。

### 二、研究架構

根據計畫目的與相關文獻探討，繪製本研究架構如圖二，為建構國內中醫國際發展策略，以 Porter (1980)提出之五力分析法探討國內實行國際醫療之優勢中醫項目，並以 Humphrey (1960)提出之 SWOT 分析瞭解潛在顧客群與醫療機構發展及限制條件。

### 三、研究工具

#### (一)問卷調查：

1. 問卷設計：問卷內容將依據吳明彥(2008)提出「建置國際醫療服務之成功商業模式」的分類：主要業務模式、瞭解及符合外國病人需要、正確產品定位、正確行銷及溝通方式、績效考核及追蹤等五個面向，設計醫療機構推行中醫國際醫療之基本能力與意願的結構式問卷。
2. 問卷之研究變項與操作型定義：依文獻探討結果設計問卷，其中問卷內容依吳明彥(2008)所提出建置國際醫療服務之成功商業模式(圖七)做為基礎。經由修正後設計醫院推行中醫國際醫療之基本能力與意願之問卷。問卷共分為四部分：第一部分為醫院基本資料；第二部分為目前中醫醫療服務情形；第三部分為推行中醫國際醫療化之意願與疾病項目；第四部分為推行中醫國際醫療化之重要性。
3. 研究對象與收案條件：以全國設有中醫科的區域醫院與醫學中心共 55 家，施測對象為該院院長或專責國際醫療人員為調查對象。以郵寄方式寄出，兩週後回收問卷並以電話進行催收。共發出 165 份，有效回收率為 76%，共收案 125 份。

## (二) 優勢疾病成本分析：

由問卷結果得知醫院有意願推展國際醫療的前十大中醫疾病項目，藉由全民健康保險學術研究資料庫之資料，分析十大疾病之成本，並將其統計結果提供為專家座談會之討論資料。

1. 資料來源：本研究所採用的資料來源為「2005-2007 年國家衛生研究院全民健康保險學術」之抽樣歸人檔，分別自各特定主題分檔：「門診處方及治療明細檔(CD)」與「醫事機構基本資料檔(HOSB)」中擷取所需資料。
2. 研究對象：自 2005-2007 年抽樣歸人檔中，選取就醫科別為「中醫科」，並以符合問卷結果所選取之中醫十大優勢疾病診斷代碼(ICD\_9)作為條件進行研究對象抽取。
3. 研究變項操作型定義：本研究分別自特定主題分檔中擷取所需要的變項資料。說明如下：
  - (1) 「門診處方及治療明細檔(CD)」：取得變項『費用類別』、『申報類別』、『醫事機購代號』、『申報日期』、『案件分類』、『流水號』、『國際疾病分類號一』、『國際疾病分類號二』、『國際疾病分類號三』、『用藥明細金額小計』、『診療明細金額小計』、『診察費項目代號』、『診察費』、『藥事服務費項目代號』、『藥事服務費』、『合計金額』、『部分負擔金額』、『申請金額』等。
  - (2) 「醫事機構基本資料檔(HOSB)」：取得變項『醫事機構代號』、『特約類別』、『型態別』、『評鑑等級』等。

## (三) 專家座談會：

將舉辦專家座談會，藉由諮詢、統整各界專家之意見，擬定中醫國際醫療策略。每一場盡量邀請中醫、衛生署推行國際醫療相關實務經驗之專家、醫院負責人等共 7 位參與討論。專家座談會主要討論方向有分別就五力分析與 SWOT 分析舉辦，進行討論。此外，再經由專家座談會則將針對初步建構之中醫國際醫療策略大綱進行討論。

### 1. 座談會大綱：

- (1) 「發展中醫國際醫療之五力分析」—依據五力競爭模式，分析潛在進入者、供應商、購買者、替代性商品對同業競爭者之影響及如何避開中國的競爭力，以吸引國際病人，再找出國內發展中醫國際醫療之優勢項目。
- (2) 「發展中醫國際醫療之 SWOT 分析」—諮詢專家意見，綜整潛在顧客群與醫療機構發展及限制條件。

(3)「中醫國際醫療實行之可行性」，「推行中醫國際醫療策略」。

#### (四)五力分析：

Porter 於 1980 年指出競爭能力是為一企業經營成敗之核心，而企業在產業中的競爭態勢，可以供應商、購買者、替代者、潛在進入者及競爭者五種競爭動力為構面，如下圖，來做為結構性的競爭分析，每個構面皆可分析其相對議價力之強弱消長。如圖三

1. 潛在進入者的威脅：潛在競爭者就是目前和企業並不在同一產業競爭，但它有能力成為敵對的競爭對手。而潛在對方的競爭力強度是由進入障礙的高度決定。
2. 現有競爭者的抗衡：現有競爭者的競爭策略就是一般常見的卡位、運用價格競爭、促銷戰等。
3. 替代品的威脅：替代品的存在會限制某個產業的可能獲利，使得現有公司總是面臨訂價的上限，無法任意收費。
4. 顧客的議價能力：購買者能否對企業提出要求，取決於企業和購買者議價相對大小，且買賣雙方相對的議價力常會隨時間改變。
5. 供應商的議價能力：供應商可以調高售價或降低品質做為威脅，對產業成員施展議價力量。

#### (五)SWOT 分析：

本研究使用 Andrews (1980)所提出之 SWOT 模式，藉由文獻探討之整理結果，於「發展中醫國際醫療之 SWOT 分析」專家座談會進行 SWOT 分析。其中內部分析(優勢與劣勢)是有助於瞭解國內醫療推行中醫國際醫療之優點及缺點，以便從資源基礎觀點評估是否擁有核心競爭力。假若國內醫療企業能擁有核心競爭力，則可在國際市場取得競爭優勢。外部分析(機會與威脅)部分，則是有助於瞭解外部國際醫療環境的變化，特別是產業結構的改變，並且找出中醫推行國際醫療的潛在客戶群。

#### (六)資料處與統計方法

問卷回收後即進行編碼並輸入電腦，以 Microsoft Excel 2003 進行資料整理與建立，並使用 SAS 9.1 統計軟體進行分析。統計方法為描述性統計，針對每個研究變項做一初步整體性之概括分析，以次數分配、平均數、標準差、百分比等敘述統計方法，來呈現樣本的特性。

## 參、結果

### 一、問卷分析

#### (一)研究回收情形

本研究以全國設有中醫科的區域醫院與醫學中心並以該院院長、中醫部主任與國際醫療人員為研究對象，共郵寄 165 份，回收 125 份，有效回收率為 76%。

本研究結果顯示，125 家醫院中依權屬別有 53 家(42.4%)屬公立醫院、6 家(4.8%)屬私立醫院、66 家(52.8%)屬財團法人醫院。依評鑑等級有 36 家(28.8%)為醫學中心、有 89 家(71.2%)為區域醫院，其中有 46 家(37.4%)通過教學醫院評鑑、有 77 家(62.6%)尚未通過教學醫院評鑑，如表二。

目前提供中醫醫療服務情形中，研究結果發現，中醫部門醫療服務提供內科有 121 家(96.8%)、婦科有 113 家(90.4%)、兒科有 97 家(77.6%)、針灸有 119 家(95.2%)、骨傷科有 71 家(56.8%)。研究結果顯示，有 36 家(29.27%)沒有提供中醫特別門診，有 87 家(70.73%)有提供中醫特別門診。提供中醫特別門之醫院中，有 5 家(4%)提供小兒麻痺醫療服務、有 36 家(29.27%)提供小兒氣喘服務、有 42 家(33.6%)提供腦血管疾病、有 31 家(24.8%)提供肝炎疾病治療、有 41 家(32.8%)提供過敏性疾病治療、有 41 家(32.8%)提供腫瘤癌症疾病治療、有 23 家(18.4%)提供皮膚疾病治療、有 18 家(14.4%)提供糖尿病治療、有 16 家(12.8%)提供心臟疾病治療、有 18 家(14.4%)提供新陳代謝疾病治療。經研究結果顯示，大部分醫院有 78 家(63.41%)沒有發展中西醫結合治療之特別門診。有 81 家(65.85%)醫院有發展中醫特殊治療，有 2 家(1.6%)發展養身 SPA 館、有 54 家(43.2%)發展特別門診、有 25 家(20%)發展中醫健檢、有 34 家(27.2%)發展飲食養生。大部分醫院 96 家(78.05%)尚未發展中醫國際醫療。中醫部門競爭優勢方面，90 家(72%)醫院認為有良好口碑、有 86 家(68.8%)認為醫師醫術高明、有 20 家醫院(16%)認為有先進儀器設備、有 84 家醫院(67.2%)有高品質服務、有 75 家醫院(60%)認為有優秀的醫療專業團隊、有 94 家醫院(75.2%)認為有強的競爭優勢是因為有合理的價格。大部分 98 家(79.67%)醫院目前尚未針對中醫部人員進行語文或專業術語之培訓。

由問卷第二部分研究結果顯示，在中醫國際醫療上醫院有意願發展之項目前二十名依序為：更年期障礙(69.6%)、過敏性鼻炎(67.2%)、中風(63.2%)、失眠(56.8%)、氣喘(53.6%)、糖尿病(46.4%)、

痛經(42.4%)、肥胖症(40.8%)、五十肩(36.8%)、急慢性肝炎(36%)、坐骨神經痛(35.2%)、肩背痛(34.4%)、關節痛(33.6%)、類風濕性關節炎(32.8%)、高脂血症(30.4%)、不孕症(28%)、尋麻疹(28%)、肝硬化(25.6%)、心律不整(24%)、慢性支氣管炎(22.4%)。大部分醫院皆有意願持續發展中醫國際醫療特殊項目之治療(82.11%)，其中以中西醫結合治療(60%)、發展特別門診(54.4%)與飲食養生(48.8%)較有意願。目前大部分醫院在中醫國際醫療上尚未鎖定特定目標族群(68.29%)。在推行中醫國際醫療時大部分醫院皆有意願與其他產業界合作(91.87%)。其中，與當地政府機關(59.2%)、國內其他醫院或醫學院合作(67.2%)、國外醫療機構(51.2%)等為皆是醫院較有意願合作之方式。在瞭解及符合外國病人需要部分，醫院大部分皆有意願利用電子病歷系統有效管理病人資料(59.35%)，也期望培訓接待人員的語文溝通能力(67.48%)與禮儀態度(69.11%)提升服務的品質。在語文溝通部份，大多數醫院皆期望以英文(72.80%)與日文(48.00%)為主要訓練方向，並培訓翻譯語言人員(77.24%)。在專業訓練之部分，醫院皆有意願針對中醫國際醫療服務提升與訓練醫師之語文能力與專業能力(98.37%)。

在推行中醫國際醫療服務策略部分，多數醫院皆有意願開始著手進行醫療行銷與醫療品牌的策略規劃(91.87%)。在行銷方面，醫院皆有意願利用媒體的方式行銷中醫至國際(83.47%)，其中利用網路(64.80%)與國際期刊發表(53.60%)與電視媒體新聞(52.00%)方式意願較高。多數醫院皆有意願設立公關行銷單位專門處理中醫國際醫療相關事務(90.08%)，多數醫院也皆願意在中醫醫療服務後持續追蹤病人治療效果(95.04%)。其中以利用預約下次回診(72.8%)、電話追蹤(72.8%)與網路通訊服務(45.6%)方式較有意願。在醫療品質部分，半數醫院有意願持續通過國際醫療品質認證來提升整體中醫醫療品質服務(61.98%)。由問卷結果發現大多數醫院認為在推動中醫國際醫療服務阻力上，受到資金與資源之不足為主要限制(59.20%)，此外，舉辦大型相關活動與展覽較少導致行銷宣傳不足(53.60%)與簽證申請與資格審查時間過長(44.80%)皆為阻力之一。然而總體而言，大多數醫院皆願意推展中醫國際醫療(93.39%)。在推行中醫國際醫療化之重要性上，大部分醫院皆認為不論是持續發展中西醫結合治療、結合其他產業合作、人員的能力加強、行銷、品質改善等在中醫推行國際醫療上都相當重要。

## 二、資料庫分析

### (一)資料的擷取及分析

資料來源為2005年1月至2007年12月中央健保局提供之100萬人承保抽樣歸人檔，其歸人檔為2005年承保資料檔中「2005在保者」隨機取100萬人，擷取其各年度就醫資料建置而成，並以每4萬人擷取一年度的就醫資料為一單位發行。資料的擷取與分析先自「門診處方及治療明細檔(CD)」中，將案件類別為中醫科門診者擷取出來，依據國際疾病分類號碼(ICD-9 codes)主診斷為主，並排進行深入之分析。疾病每次平均看診費用計算方式為：

$$\text{疾病每次平均看診費用} = \frac{\text{疾病之2005-2007年健保資料庫合計金額總額}}{\text{看診人次}}$$

## (二)重要疾病的擷取

經由問卷前十大有意願發展之中醫醫療疾病項目並至健保資料庫中擷取用藥明細金額、診療明細金額、診察費、藥事服務費、合計金額與部分負擔金額可發現，如表三。

### 1. 問卷前十大疾病成本費用

- (1) 依平均合計金額排序為中風、糖尿病、急慢性肝炎、肥胖症、坐骨神經痛、氣喘、五十肩、更年期障礙、過敏性鼻炎、失眠與痛經。以下依平均合計金額分類大於2000元、2000元至1000元與小於1000元描述。
- (2) 平均合計金額大於2000元只有中風疾病為2115元。
- (3) 平均合計金額介於2000元至1000元疾病有糖尿病為1536元、急慢性肝炎為1361元、肥胖症為1207元、坐骨神經痛為1150元、氣喘為1019元。
- (4) 平均合計金額小於1000元疾病有五十肩為653元、更年期障礙為589元、過敏性鼻炎為562元、失眠為513元、痛經為460元。

## (三)資料庫中疾病成本費用

在健保資料庫中依照疾病分類了解各項疾病成本費用，可以了解哪一些醫療疾病為目前使用最多，未來有潛力可以加入中醫國際醫療項目，並後續可以加以探討。其中擷取用藥明細金額、診療明細金額、診察費、藥事服務費、合計金額與部分負擔金額。

### 1. 依中醫常見疾病分類，依合計金額排序(詳細如表四)

- (1) 依平均合計金額排序為心痛、中風、糖尿病、膽石、急慢性肝炎、坐骨神經痛、肌肉萎縮、黃疸、氣喘、高血壓、肥胖症、支氣管哮喘、子宮脫垂、心悸、顏面神經麻痺、肝硬化、腓腸肌痙攣、頭痛偏頭痛、陽痿、五十肩、頸肌痛、脫肛、

更年期綜合症、過敏性鼻炎、腰肌痛、便祕、嘔吐、遺精、失眠、子癲症、經前緊張症候群、脅肌痛、背肌痛、胃脘痛、月經不調、痛經、帶下病、閉經、腹瀉、牙痛、妊娠嘔吐、咳嗽等。以下依平均合計金額分類大於 3000 元、2999 元至 2000 元、1999 元至 1000 元與 999 元至 500 元與小於 499 元描述。

- (2) 平均合計金額大於 3000 元疾病只有心痛為 3173 元。
- (3) 平均合計金額介於 2999 元至 2000 元疾病只有中風為 2049 元。
- (4) 平均合計金額介於 1999 元至 1000 元疾病有糖尿病為 1533 元、膽石為 1277 元、急慢性肝炎為 1217 元、坐骨神經痛為 1208 元、肌肉萎縮為 1199 元、黃疸為 1154 元、氣喘為 1152 元、高血壓為 1142 元、肥胖症為 1123 元、支氣管哮喘為 1026 元。
- (5) 平均合計金額介於 999 元至 500 元疾病有子宮脫垂為 957 元、心悸為 924 元、顏面神經麻痺為 850 元、肝硬化為 824 元、腓腸肌痙攣為 768 元、頭痛/偏頭痛為 683 元、陽痿為 665 元、五十肩為 639 元、頸肌痛為 588 元、脫肛為 588 元、更年期綜合症為 570 元、過敏性鼻炎為 559 元、腰肌痛為 550 元、便祕為 541 元、嘔吐為 539 元、遺精為 532 元、失眠為 531 元、子癲症為 519 元、與經前緊張症候群為 501 元。
- (6) 平均合計金額小於 499 元疾病有脅肌痛為 496 元、背肌痛為 490 元、胃脘痛為 486 元、月經不調為 464 元、痛經為 461 元、帶下病為 455 元、閉經為 453 元、腹瀉為 423 元、牙痛為 414 元、妊娠嘔吐為 390 元、咳嗽為 333 元。

## 2. 依 ICD-9 疾病中分類，依合計金額排序如表五

- (1) 依平均合計金額排序為等。以下依平均合計金額分類大於 10,000 元、7,000 元至 6,000 元、5,999 元至 5,000 元、4,999 元至 4,000 元、3,999 元至 3,000 元與 2999 元至 2,000 元與小於 1,999 元描述。
- (2) 平均合計金額大於 10,000 元疾病有腎炎、腎徵候群及腎變性病為 17697 元、人類免疫不全病毒感染為 17185 元。
- (3) 平均合計金額介於 7,000 元至 6,000 元疾病有呼吸及胸內器官之惡性腫瘤為 6194 元。
- (4) 平均合計金額介於 5,999 元至 5,000 元疾病有淋巴及造血組

織之惡性腫瘤為 5138 元。

- (5) 平均合計金額介於 4,999 元至 4,000 元疾病有肺性循環疾病 4404 元、唇、口腔及咽喉之惡性腫瘤為 4182 元、骨結締組織皮膚及乳房之惡性腫瘤為 4170 元。
- (6) 平均合計金額介於 3,999 元至 3,000 元疾病有泌尿生殖器官惡性腫瘤為 3572 元、消化器及腹膜之惡性腫瘤為 3461 元。
- (7) 平均合計金額介於 2999 元至 2,000 元疾病有其他及未明示位置之惡性腫瘤為 2860 元、性態未明之腫瘤為 2138 元、腦血管疾病為 2038 元、精神病為 2006 元。
- (8) 平均合計金額小於 1,999 元疾病有傳染病及寄生蟲病之後期影響為 1975 元、腹腔疝氣為 1941 元、診斷欠明及原因不明之病因及死因為 1863 元、缺血性心臟病為 1755 元、未明示性質之腫瘤為 1720 元、伴有流產後果之妊娠為 1693 元、智能不足為 1689 元、結核病為 1661 元、外物所致之肺沉著症及其他肺部疾病為 1573 元、其他內分泌腺疾病為 1544 元、節肢動物媒介之病毒性疾病為 1541 元、原位癌為 1518 元、呼吸系統之其他疾病為 1504 元、其他中樞神經系統疾患為 1501 元、動物媒介細菌性疾病為 1481 元、良性腫瘤為 1466 元、急性風濕熱為 1426 元、其他形態心臟病為 1378 元、消化系統之其他疾病為 1301 元、慢性風濕性心臟病為 1270 元、動脈、小動脈及毛細血管疾病為 1261 元、其他泌尿系統疾病為 1206 元、高血壓疾病為 1180 元、循環系統靜脈及淋巴管疾病為 1120 元、闌尾炎為 1107 元、其他細菌性疾病為 1101 元、末梢神經系統疾患為 1093 元。

### 3. 依 ICD-9 疾病大分類，依合計金額排序，詳細如表六

- (1) 依平均合計金額排序為等。以下依平均合計金額分類大於 3,000 元、2,999 元至 2,000 元、1,999 元至 1,000 元、999 元至 500 元與小於 500 元描述。
- (2) 平均合計金額大於 3,000 元疾病有血液系統疾病為 3613 元、腫瘤疾病為 3198 元。
- (3) 平均合計金額介於 2,999 元至 2,000 元疾病有泌尿生殖疾病為 2380 元。
- (4) 平均合計金額介於 1,999 元至 1,000 元疾病有先天畸形疾病為 1802 元、精神系統疾病為 1458 元、循環系統疾病為 1398 元、內分泌代謝疾病為 1344 元。
- (5) 平均合計金額介於 999 元至 500 元疾病有消化系統疾病為

931 元、妊娠生產併發症為 832 元、脫臼骨骼損傷為 824 元、關節肌肉疾病為 809 元、感染性疾病為 731 元、神經系統疾病為 723 元、徵候急診斷欠明為 591 元、周展期病態為 502 元。

(6) 平均合計金額小於 500 元疾病有皮膚系統疾病為 411 元、呼吸系統疾病為 398 元。

### 三、專家座談會

藉由專家座談會諮詢、統整各界專家之意見，擬定中醫國際醫療策略。專家經由主持人與協同主持人討論並選定適合之中醫、衛生署推行國際醫療相關實務經驗之專家、醫院負責人或醫院執行單位等共 7 位專家參與討論。經由問卷之結果討論與尋找出中醫國際醫療五力分析（圖四）與 SWOT 分析（表七）。

#### (一)五力分析

1. 潛在進入者的威脅：因中國大陸醫院相對也有中醫醫療服務，並且中醫推行國際醫療上比臺灣早，因此可能對現況將帶來威脅，導致消費者也會有意願至中國大陸就醫。臺灣在市場需定位上需與中國大陸有相對之差異性。
2. 現有競爭者的抗衡：目前臺灣中醫有發展國際醫療之醫院部分較少，大多採用特約門診或國際門診方式做中醫醫療之服務。目前臺灣中醫現有競爭者相對較少，然而臺灣醫院眾多未來如果中醫國際醫療有發展優勢，未來競爭可能提高。
3. 替代品的威脅：中醫治療需長時間觀察與治療，然而西醫治療或手術方式成效較快速，部分消費者可能會轉向西醫治療導致中醫國際醫療上之威脅。
4. 顧客的議價能力：目前臺灣醫療價格皆為公開固定收取方式，因此顧客的議價能力應該較低。
5. 供應商的議價能力：因中醫藥材與一般醫院進行中醫醫療服務時使用之藥材種類大多雷同，此外與中醫藥商因有建立良好之關係，不會影響到議價能力。

#### (二)SWOT 分析

1. 優勢
  - (1) 醫療技術進步：醫療水準高。
  - (2) 服務價格優勢：治療費用較西醫治療方式低，符合「物美價廉」的條件。
  - (3) 平均醫療品質較印度、泰國、馬來西亞、南韓等國家高，醫療成本亦合理。

(4)制度化的醫療服務內容與收費標準。

(5)中醫醫療具國際知名度。

## 2. 劣勢

(1)尚未與異業結合因此推行至國際仍具困難。

(2)醫療廣告行銷法規限制。

(3)語文能力不足，醫事人員外語能力尚未普及，造成溝通上困難。

(4)合作平台(網路)未建立，缺乏包裝、行銷，及異業結盟整合。

## 3. 機會

(1)東南亞國家的公共衛生及環境的劣勢，醫療品質參差不齊，將成為中醫崛起機會。

(2)可以開發華人市場：吸引華僑、台商、歐美人士民眾中經濟水平較好者。

## 4. 威脅

(1)如果中國大陸未來對醫療品質有所改善並著重醫療水準，將可能造成威脅。

(2)文化差異，容易產生醫療糾紛。

(3)國際合作的行銷管道尚未暢通。

(三)建立中醫國際醫療發展策略模式經由資料統計與專家討論後，綜合出以下幾點中醫國際醫療上可行之發展項目，如圖五，表八。

### 1. 醫療服務項目

(1)不孕症治療

(2)癌症(輔助治療)

(3)腦血管疾病治療

(4)坐骨神經痛(更年期疾病)治療

(5)體質表現(中醫身體健檢)

(6)中西醫合併治療

(7)中醫(飲食)養生

2. 目標市場：短期目標為東南亞地區華人、華裔與國內非華人為主。中期目標為亞洲地區國家人士，此外長期目標為歐美人士。

3. 建立中醫國際醫療標準並舉行評比。藉由成立中醫國際醫療評分標準，並透過評分加以改善品質。此部分評分標準參考「臺灣私立醫療院所協會醫療服務國際化專案管理中心」發展之「醫療服務國際化輔導訪查評分項目表」並加以修訂。

4. 行銷方式：短期可以建立一至兩家中醫國際醫療推行之醫院建立臺灣中醫國際醫療的可見度。例如利用中國醫藥大學品牌與

資源之優勢建立臺灣之中醫醫療品牌之據點，當一提到中醫國際醫療，就想到台中之中國醫藥大學附設醫院。並利用學校之優勢提升中醫師之專業素質之外，也可提升醫師語文能力素質。中長期目標，可將短期目標之方法結果加以討論並推展至有意願醫院。此外可於私立醫療院所協會醫療服務國際化專案管理中心架設中醫國際醫療相關資料之網站，行銷與藉由網路之力量將臺灣中醫推展至國際。

## 肆、討論

- 一、本研究經由文獻探討與問卷分析後整理出十大醫院有意願發展之國際醫療，並在經由專家座談會討論國際醫療整體發展之疾病治療項目強項與整體發展之方向。
- 二、中醫國際療發展疾病項目經由初步問卷結果發現，更年期障礙、過敏性鼻炎、中風、失眠、氣喘、糖尿病、痛經、肥胖症、五十肩、急慢性肝炎、坐骨神經痛。由此發現大多為慢性或不急迫之疾病。在經由健保資料庫分析，中醫常見疾病分類，依合計金額小計可知醫療疾病目前使用寡，結果發現心痛、中風、糖尿病、坐骨神經痛、肌肉萎縮、氣喘、高血壓、肥胖與支氣管哮喘等為成本費用使用較高之疾病。此外這些疾病為可能有潛力發展中醫國際醫療之疾病項目。與問卷結果比較，其中以中風、氣喘、糖尿病、肥胖症、坐骨神經痛疾病為有重複之疾病項目。因此可知除了醫院認為有發展可能性外，由健保資料庫中也發現這些疾病為中醫國際醫療上可能可發展之項目。
- 三、經由問卷與健保資料庫分析後，再經由專家座談會討論，利用五力分析尋找優勢之中醫醫療項目，經由討論最後中醫國際醫療模型之結果，可推行之中醫優勢疾病項目為「不孕症治療」、「腦血管疾病治療」、「坐骨神經痛(更年期疾病)」。此三種中醫優勢疾病項目，為專家討論後認為問卷與健保資料庫重覆之疾病外仍有優勢疾病項目。
- 四、由問卷結果發現，大部分醫院皆有意願持續發展中醫國際醫療特殊項目，其中以中西醫結合治療、發展特別門診與飲食養生較有意願。此外「癌症(輔助治療)」、「中醫體質健檢」、「中西醫合併治療」與「中醫養生」為專家座談會專家認為能發展的服務強項。經由兩種分析重覆結果可發現，除了傳統醫療疾病治療外，包含中西醫結合治療與其他健康養生。綜合三種不同與多元之醫療服務方式期望可以發展臺灣中醫國際化。
- 五、由 SWOT 分析主要為找出潛在客戶與醫院之發展與限制，由結果發現，臺灣中醫發展國際醫療不論在價格與品質上仍有很大之潛力與優勢，然而在醫療法規與制度上仍有需改進之處。此外在機會與威脅上，在國際上除了有中國大陸之威脅、文化差異與國際合作之管道為暢通皆會影響中醫國際醫療之發展。
- 六、由研究中發現中醫推行國際醫療之 SWOT 分析，與需多研究針對臺灣發展國際醫療結果大致雷同。(吳彬安，2005；吳俊賢，2008；張沅合，2008)臺灣目前醫療水準高，但語文能力需加強此外行銷上也受限，許多方面皆需加強才具競爭力。

- 七、由三種分析中醫國際醫療發展方向，可歸納出推動中醫國際醫療發展模型。結果發現，中醫國際醫療短期目標可針對國內非華人與東南亞地區華人為主。因國內非華人可能為長期定居的外國人，對臺灣之醫療環境也大致接觸過，如果以他們為目標，將較有發展優勢。發展中醫國際醫療之影響因素，由問卷結果、健保資料庫分析結果與專家座談會討論結果，皆發現中醫目前不論中醫師素質與服務人員素質皆有意願且須要加強，與研究者(葉美玲、林宜信、陳靜修、陳興夏，2009)有相同之結果。此外經由專家座談會討論出中醫國際醫療模型流程，透過國內中醫國際醫療評比標準，除了可以提升醫院醫療服務外也可藉由規範增加專業人員訓練提升整體品質讓中醫師人員或其他醫療人員之訓練需持續且不斷之進修。
- 八、由研究結果專家座談會中發現臺灣雖有成立跨部門獨立醫療旅遊服務指導單位(私立醫療院所協會醫療服務國際化專案管理中心)規劃臺灣國際醫療之推動，但是在中醫上尚未建立完善。因此可借由私立醫療院所協會醫療服務國際化專案管理中心與行政部門(行政院衛生署中醫藥委員會)合作聯手規劃中醫國際醫療之推行。並經由私部門(如醫院、旅遊公司、飯店業者等)與公部門(如外交部、移民署、觀光局)協助與合作使推行中醫國際醫療時能順利進行，如圖六。經由雙方合作可以更加確認中醫國際醫療發展之方向與市場，並經由國際醫療專案管理中心統一網站定期更新內容讓中醫行銷至國際。
- 九、由研究結果與文獻可知，目前臺灣法規上仍受許多限制(楊勝評，2007；劉宜君)。由表九整理可知。經由專家座談會，許多專家也認為部分法規將限制國際醫療發展，因此仍有許多改善討論空間。在醫療法第 85 條「除醫療機構、診療及醫師個人相關訊息之外，不得進行廣告行銷」部分，專家學者建議可以予以修正。專家學者認為，許多醫院可透過醫師知名度與口碑加以宣傳治療結果，此種方式為讓消費者明確了解治療結果之方法之一。然而經由法規限制將影響國際醫療發展。
- 十、由健保資料庫疾病成本分析，可瞭解優勢疾病項目成本，由過去研究發現(97 厚生基金會-醫療旅遊白皮書)，臺灣的醫療機構提供病人優良的醫療服務品質和物超所值的價格，一般來說，在臺灣全民健保(以三人床為例)的外科手術費用約為歐美國家的 1/5 至 1/6。因此國際病人的價格，因為外國人沒有繳稅的關係，且要求住單人床，價格即使為全民健保的 1.7-2.0 倍。本研究如推估中醫優勢疾病之國際醫療成本，以平均健保價格的兩倍計算。計算後可發現，臺灣的醫療水準不輸其他亞洲地區，此外費用也較歐美國家低。與其他目前以發展國際醫療之國家比較，中醫國際療發展趨勢與方向雖不盡相同，然而醫療品質相

對較佳，總體而言仍有發展之趨勢。此外經由專家座談會，專家也認為除了朝國際醫療發展外，也可結合旅遊朝向旅遊醫療方向。

## 伍、結論與建議

### 一、對政府單位之建議

- (一)在發展中醫國際醫療之前提，除了需要公部門與各醫院配合建立網站行銷，在醫療法規上需加以修訂與放寬。並且需整合公部門與醫院之資源，提升中醫國際醫療之競爭力。
- (二)為了提升醫療服務品質，需建立中醫國際醫療評估標準，提升中醫國際醫療服務之服務品質。因此本研究建立中醫國際醫療上之評分標準，期望未來可加以修訂並實施。
- (三)藉由評估標準實施與建立相關規範，除了建立完善流程與資料收集，期望能順帶推動各類醫事人員教育訓練提升醫療品質。

### 二、對醫院管理者之建議

如果中醫國際醫療評估標準可廣為實施，除了可以提升醫療品質外，將可透過此力量推動醫院加強設備、醫療人員素質與能力。

本研究結果將有助於未來發展中醫國際醫療時醫院與政府單位可參考之資料。現今因環境與經濟之狀況，目前實施中醫國際醫療之醫院不多甚至有推行之醫院也沒有非常之健全，因此後續研究者可進一步於探索研究推行此研究後之情形。

## 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CCMP98-RD-041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

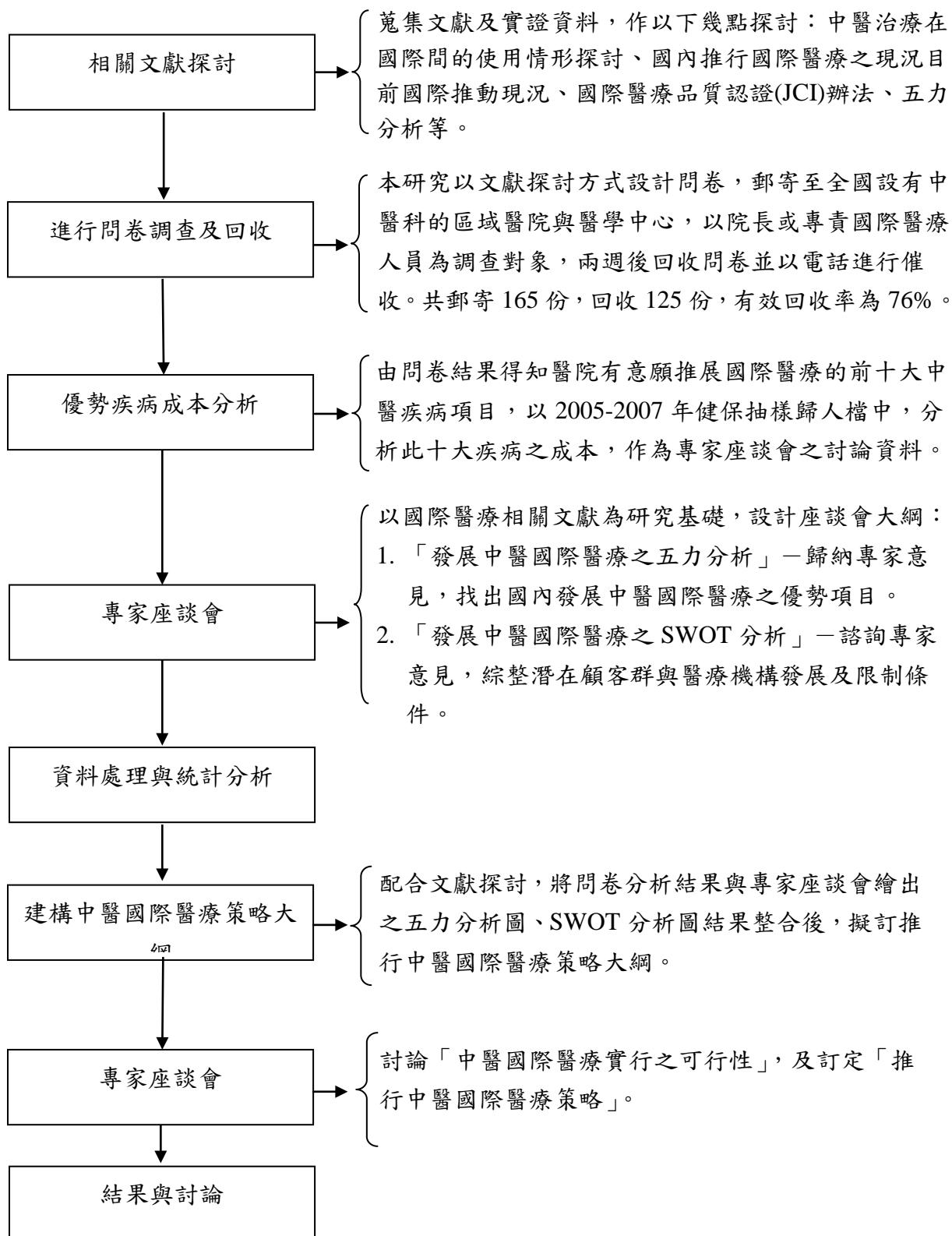
1. Astin JA: Why Patients Use Alternative Medicine: Result of a National Study. *JAMA* 1998; 279(19): 1548-1553.
2. Burke A, Kuo T, Harvey R, Wang J: An International Comparison of Attitudes Toward Traditional and Modern Medicine in a Chinese and an American Clinic Setting. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 1-9.
3. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL
4. Fattorusso R, Frutos S, Sun X, Sucher NJ, Pellecchia M: Traditional Chinese medicines with caspase-inhibitory activity. *Phytomedicine* 2006; 13: 16-22.
5. Frances E. Norlock, David R. Calkins, and Thomas L. Delbanco: Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328(4): 246-252.
6. Ghayur MN: Traditional Chinese Medicine Research and Education in Canada. *J Altern Complement Med* 2009; 15(6): 689-694.
7. Kelner M, Wellman B: Health care and consumer choice-Medical and alternative therapies. *Soc Sci Med* 1997; 45(2): 203-212.
8. Liao HL, Ma TC, Chiu YL, Chen JT, Chang YS: Factors Influencing the Purchasing Behavior of TCM Outpatients in Taiwan. *J Altern Complement Med* 2008; 14(6): 741-748.
9. Maiers M, McKenzie E, Evans R, McKenzie M: Patient Outcomes at a Traditional Chinese Medicine Teaching Clinic: A Prospective Data Collection Project. *J Altern Complement Med* 2008; 14(9): 1083-1088.
10. Miltiades HB, Wu B: Factors affecting physician visits in Chinese and Chinese immigrant samples. *Soc Sci Med* 2008; 66: 704-714.
11. Pafford B: The Third Wave-Medical Tourism in the 21st Century. *South Med J* 2009; 102(8): 810-813.
12. Quan H, Lai D, Johnson D, Verhoef M, Musto R: Complementary and alternative medicine use among Chinese and white Canadians. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1563-1569.
13. Zhu X, Carlton AL, Bensoussan A: Development in and Challenge for Traditional Chinese Medicine in Australia. *J Altern Complement Med* 2009; 15(6): 685-688.
14. 丁志音：互補與另類療法的執業人員與療癒特質：一個初步的比較研

- 究。行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告，國立臺灣大學公共衛生學院公共衛生學系 2002。
15. 王碧玲：淺論臺灣醫療旅遊之發展。科技發展政策報導 2008；2：94-98。
  16. 吳明彥：臺灣適合的醫療旅行發展模式。臺灣醫療服務國化企業模式及發展策略國際研討會 2008。
  17. 吳明彥：臺灣醫界新藍海—醫療服務國際化。臺灣服務業發展簡訊 2007；15：2-7。
  18. 吳俊賢：臺灣發展醫療旅遊商業模式初探研究。國立臺灣大學公共衛生學院醫療機構管理研究所碩士論文 2008。
  19. 吳炫璋、賴榮年、葉家豪：臺灣的中醫醫療政策。北是醫學雜誌 2005；2(10)：879-894。
  20. 吳彬安：我國發展健康保健 旅遊可行性模式之探討。國立臺灣大學管理學院碩士在職專班高階公共管理組碩士論文 2008。
  21. 吳淑珍：臺灣地區以上醫院資材主管物流的態度與意願及醫院實施現況之探討。台北醫學大學醫務管理學系 91 學年度碩士論文 2003。
  22. 呂鴻基：促進中西醫整合全人照護模式及中西醫學教育之研究總報告。中醫藥年報 2008；23(3)：249-288。
  23. 李經緯：中西醫結合與中醫國際化趨勢。2004；15(3)：137-150。
  24. 林志宏：國際醫療服務推動經驗分享—醫療服務國際化之推動與展望長庚歡迎全世界。2008；2(1)：40-45。
  25. 林登圳、邱創冠、徐秋桃：如何推動臺中市國際醫療觀光產業，營造優質國際新都，行銷臺中。臺中市衛生局 2009。
  26. 郝宏恕：民眾對中醫藥之認知態度及消費行為特質之研究。中醫藥委員會委託計畫，中國醫藥大學。
  27. 張成國：中醫藥發展的藍海策略。2006。
  28. 張成國：海峽兩岸中醫藥發展的藍海策略。2006。
  29. 張沅合：醫療機構服務國際化競爭優勢之研究。亞洲大學經營管理研究所 2008。
  30. 梁淑勤：全民健保中醫門診利用之研究。中國醫藥大學環境醫學研究所碩士論文 2003。
  31. 陳俐利：國際醫療概述。聯新醫管 2007；65-66：8-8。
  32. 陳錫銘：臺灣醫療旅遊產業創新服務之策略研究。國立交通大學高階主管管理學程碩士班 2008。
  33. 程華強：泰國觀光醫療產業發展之研究。國立暨南國際大學東南亞研究所碩士論文 2008。
  34. 黃郁喬、林宜信、葉美玲：傳統醫療與互補另類醫療支援留與發展趨勢。

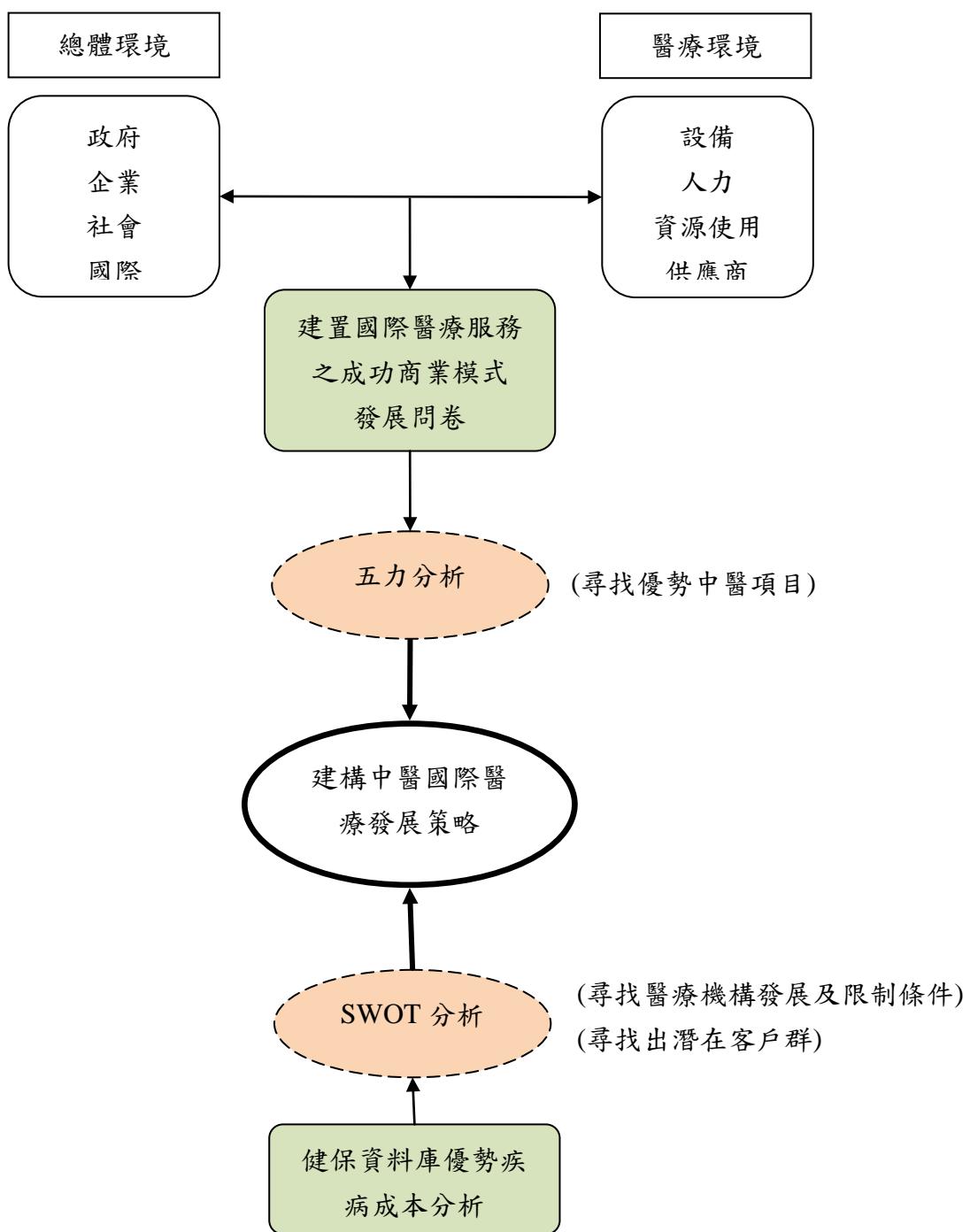
護理雜誌 2008；55(2)：81-85。

35. 黃梁榮：影響國內私立醫院機構赴大陸投資醫院之因素探討。台北醫學大學醫務管理學系 91 學年度碩士論文 2002。
36. 楊勝評：整合休閒、健康、養生及醫療之區域規劃及發展機制委託研究案。臺北：財團法人長庚紀念醫院（行政院經濟建設委員會委託研究）2007。
37. 葉美玲、林宜信、陳靜修、陳興夏：中醫醫療照護於各國之發展與現況。醫護科技期刊 2009；11(1)：47-56。
38. 劉宜君：醫療觀光政策與永續發展之探討。第六屆臺灣公共行政與公共事務系所聯合會(TASPA)暨學術論文發表會 39592。
39. 劉競明：推動國內各大醫療體系通過國際醫療品質認證(JCI)之我見。臺灣醫界 2008；51(1)：38-39。
40. 蔡兆勳、黃怡超、邱泰源：輔助與替代醫療的現況與挑戰。臺灣醫學 2008；12(2)：171-177。
41. 蔡素玲、邱文達、吳明彥：國際 療未來展望。2008；2(1)：55-61。
42. 蔡素玲：國際醫療服務發展趨勢。醫療品質雜誌 2008；2(1)：26-30。
43. 鄭弘美：美國另類醫療發展狀況。中西整合醫學雜誌 1999；1(1)：39-43。
44. 黎家銘、楊銘欽：影響民眾使用全民健保成人健檢及其滿意度度相關因素。醫務管理期刊 2002；3(3)：70-79。
45. 魏立民：醫院對於推動健保 IC 卡配合意願及因應策略之研究。國立陽明大學公共衛生研究所碩士論文 2002。

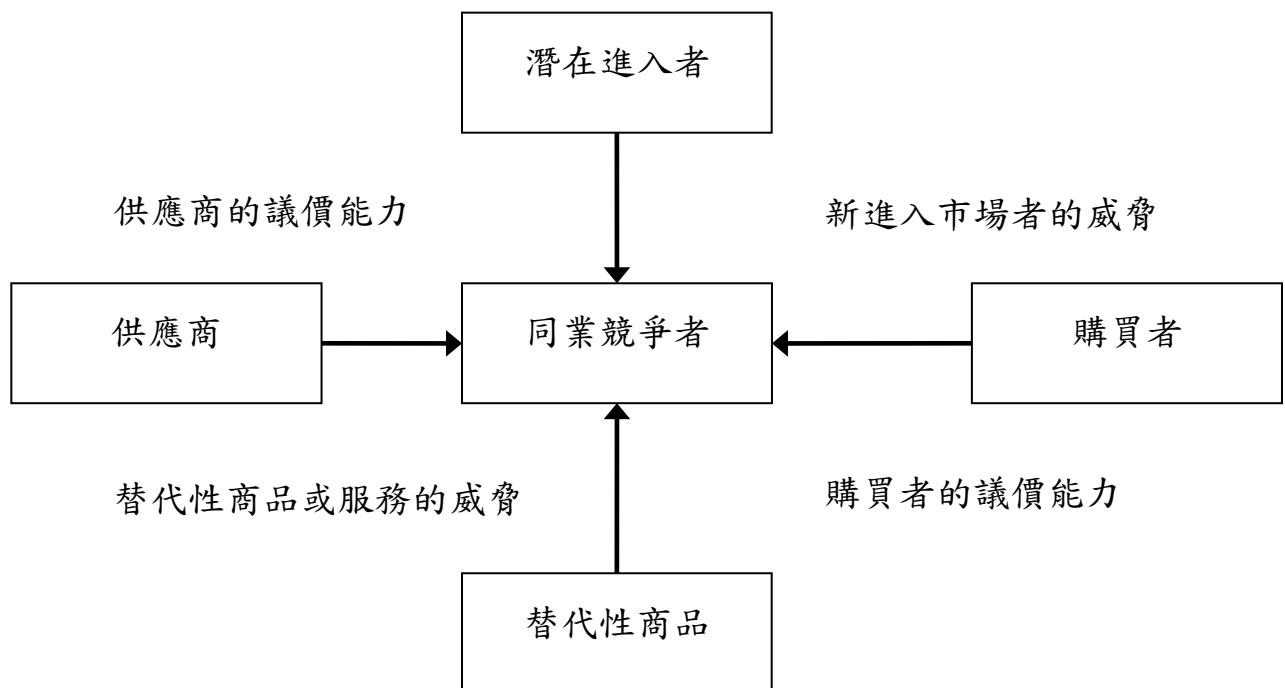
## 柒、圖、表



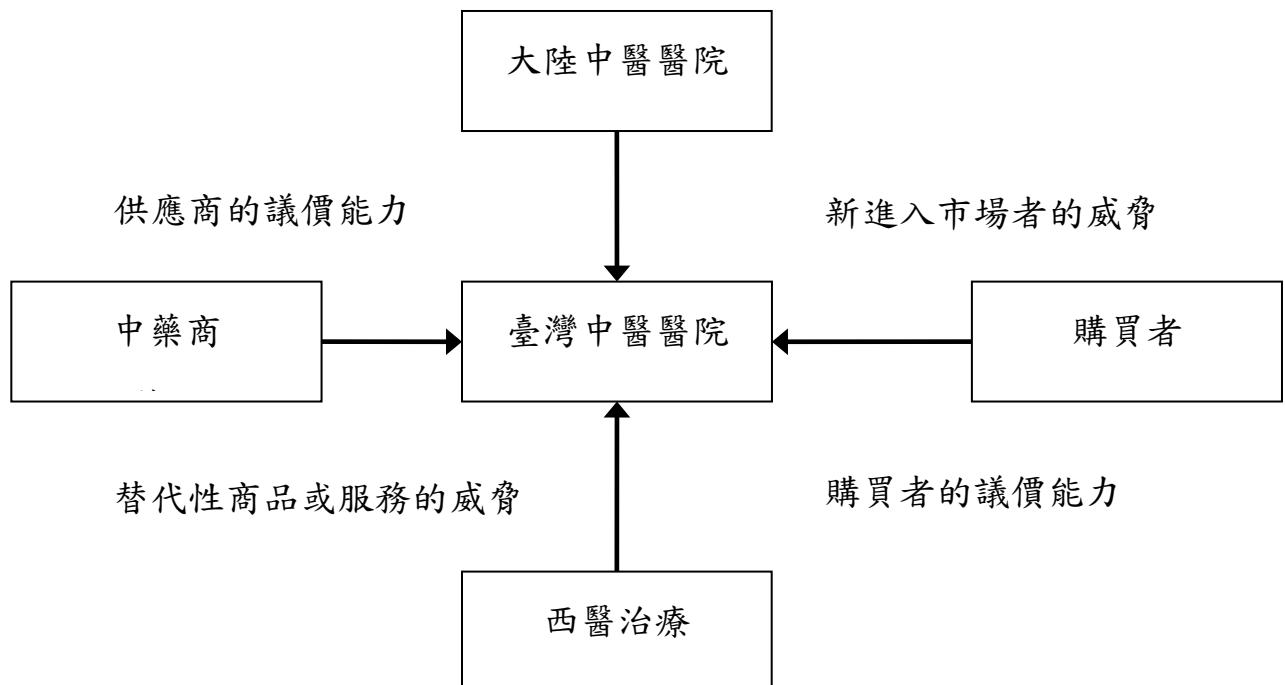
圖一、研究流程圖



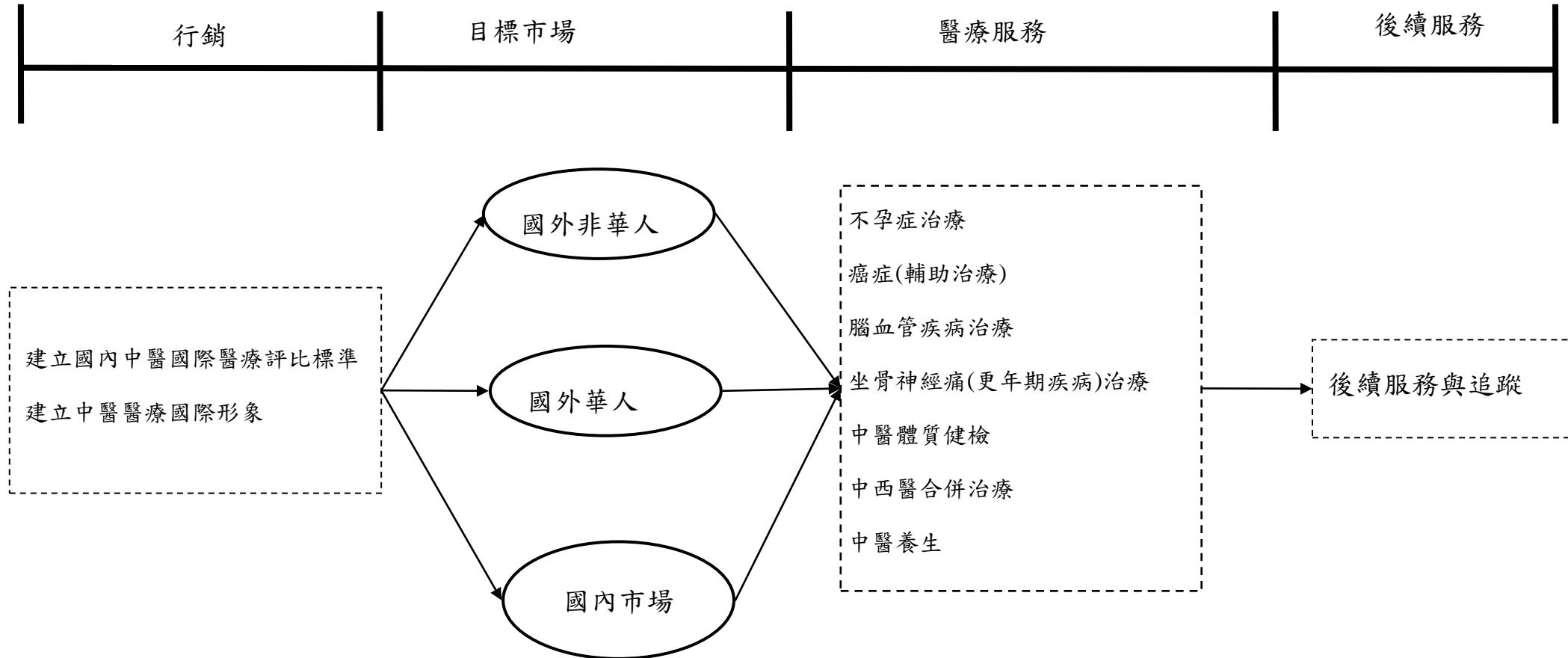
圖二、研究架構



圖三、五力分析

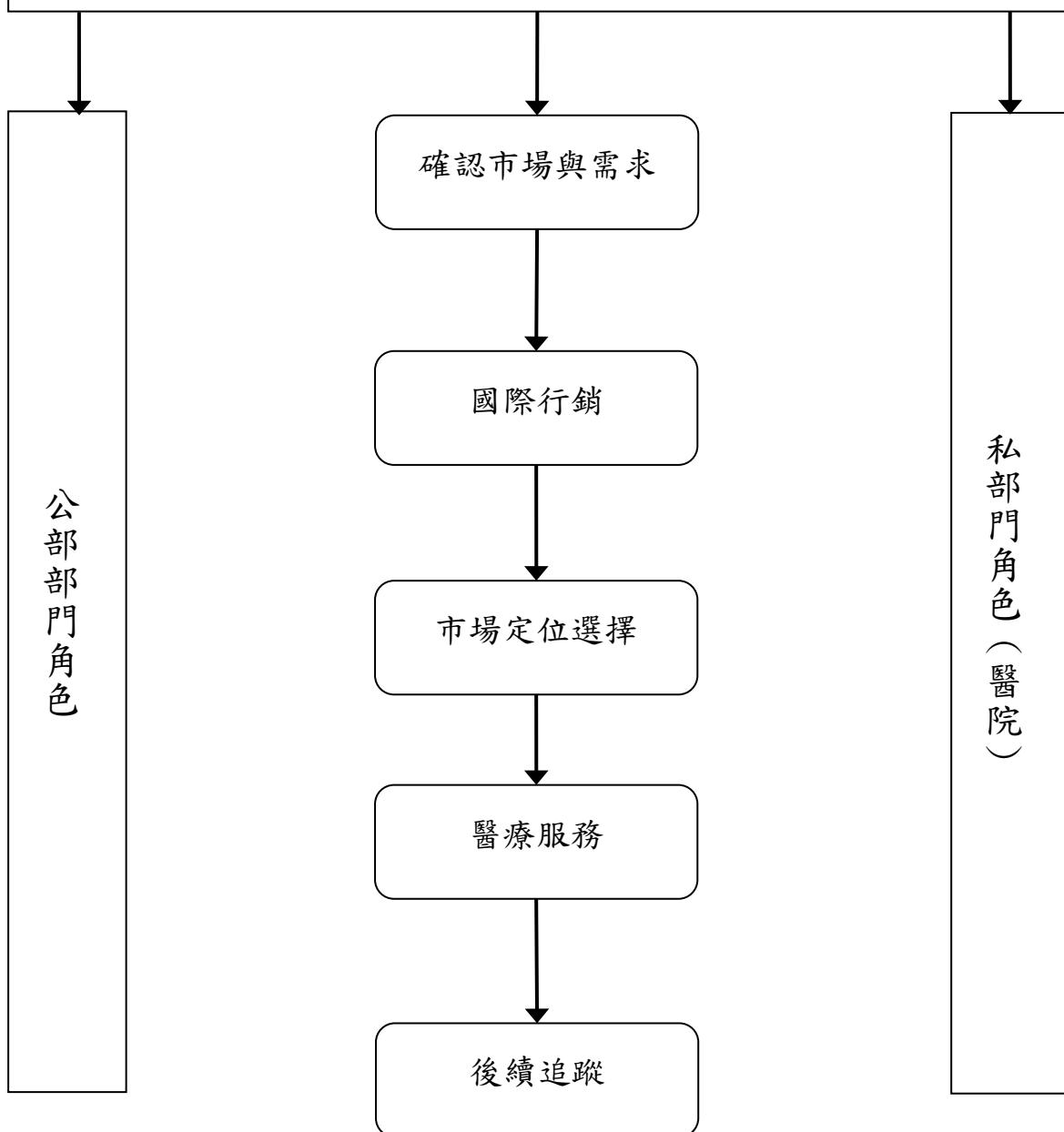


圖四、中醫國際醫療五力分析

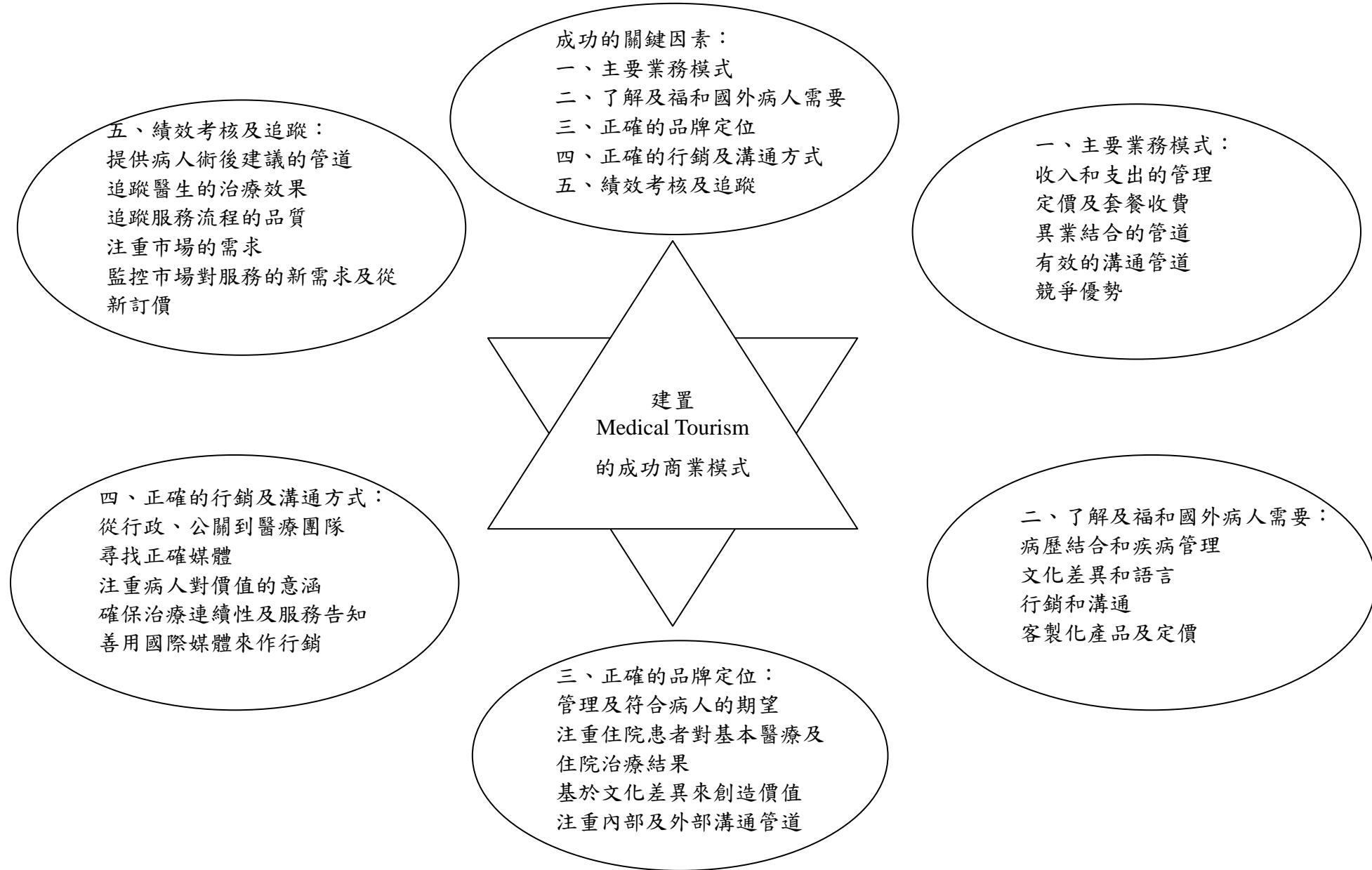


圖五、推動中醫國際醫療發展階段圖

跨部門獨立醫療旅遊服務指導單位（私立醫療院所協會醫療服務國際化專案管理中心）與行政院衛生署中醫藥委員會合作



圖六、推動中醫國際醫療之策略流程圖



圖七、建置醫療旅遊的成功商業模式（參考吳明彥、2008）

表一、醫療服務於國際醫療上之-SWOT 分析

<p><b>優勢(Strength)</b></p> <p>物美價廉：醫療水準高、費用較歐、美、日等國家低。</p> <p>平均醫療品質較優於印度、泰國、馬來西亞、南韓等國家，醫療成本亦合理。</p> <p>華人地區語言相通，中華文化保存完整。</p> <p>位居亞洲轉運站，就醫方便性高。</p>	<p><b>劣勢(Weakness)</b></p> <p>英語化醫療團隊不足。</p> <p>缺乏包裝、行銷，及異業結盟整合。</p> <p>異業合作平台（網路）未建立，觀念溝通待協調。</p> <p>法令的限制，如大陸地區人民進入臺灣許可辦法第 20 條之規定。</p>
<p><b>機會(Opportunity)</b></p> <p>華人市場潛力：吸引大陸白領階級來台。</p> <p>鄰近國家品質不一：馬來西亞和泰國醫療費用便宜，但醫療品質參差不齊。</p> <p>醫療無國界：經由國內醫師在外國（駐）診時轉介病人來台就醫。</p> <p>以行動醫療團、國際災難救治，提昇我國知名度。</p> <p>臺灣醫院、旅遊服務業等意願高。</p>	<p><b>威脅(Threat)</b></p> <p>泰國、新加坡、印度先站卡位。</p> <p>產品〔品牌〕差異發展待突破。</p> <p>藍海策略是否能延伸疆域。</p> <p>國際合作的行銷管道尚未暢通。</p>

表二、研究對象基本資料描述性統計

變項	N=125	
	個數	(%)
權屬別		
公立醫院	53	42.40
私立醫院	6	4.80
財團法人	66	52.80
評鑑等級		
醫學中心	36	28.80
區域醫院	89	71.20
是否有通過教學醫院評鑑		
是	46	37.40
否	77	62.60
目前中醫部門提供科別		
內科	121	96.80
婦科	113	90.40
兒科	97	77.60
針灸	119	95.20
骨傷科	71	56.80
目前提供中醫特別門診		
沒有	36	29.27
有	87	70.73
目前提供中醫特別門診科別（複選題）		
小兒麻痺	5	4.00
小兒氣喘	36	28.80
腦血管疾病	42	33.60
肝炎疾病	31	24.80
過敏性疾病	41	32.80
腫瘤癌症疾病	41	32.80
皮膚疾病	23	18.40
糖尿病	18	14.40
心臟科疾病	16	12.80
新陳代謝疾病	18	14.40
是否有中西醫結合科		
沒有	78	63.41
有	45	36.59
中西醫結合科治療疾病（複選題）		
小兒科疾病	6	4.80

變項	N=125	
	個數	(%)
婦科疾病	8	6.40
生殖系統疾病	4	3.20
腦血管疾病	16	12.80
泌尿系統疾病	2	1.60
腫瘤癌症疾病	25	20.00
心臟科疾病	4	3.20
消化系統疾病	4	3.20
呼吸道與耳鼻喉病	10	8.00
免疫系統疾病	4	3.20
精神心理疾病	2	1.60
皮膚疾病	6	4.80
腎臟肝膽疾病	5	4.00
新陳代謝疾病	6	4.80
保健美容	4	3.20
慢性疾病	10	8.00
過敏性疾病	10	8.00
是否發展中醫特殊治療方式		
沒有	42	34.15
有	81	65.85
發展中醫特殊治療方式（複選題）		
養身 SPA 館	2	1.60
特別門診	54	43.20
中醫健檢	25	20.00
飲食養生	34	27.20
中醫國際醫療是否發展治療疾病		
沒有	96	78.05
有	27	21.95
中醫國際醫療上發展治療疾病項目（複選題）		
小兒科疾病	5	4.00
婦科疾病	6	4.80
生殖系統疾病	2	1.60
腦血管疾病	14	11.20
泌尿系統疾病	4	3.20
腫瘤癌症疾病	18	14.40
心臟科疾病	4	3.20
消化系統疾病	5	4.00
呼吸道與耳鼻喉病	6	4.80

變項	N=125	
	個數	(%)
免疫系統疾病	7	5.60
精神心理疾病	0	0.00
皮膚疾病	5	4.00
腎臟肝膽疾病	4	3.20
新陳代謝疾病	6	4.80
保健美容	10	8.00
慢性疾病	8	6.40
過敏性疾病	6	4.80
中醫部門競爭之優勢（複選題）		
口碑	90	72.00
醫師醫術高明	86	68.80
先進儀器設備	20	16.00
高品質服務	84	67.20
優秀的專業團隊	75	60.00
合理價格	94	75.20
是否有針對中醫部門人員培訓相關語文或專業術語 培訓		
沒有	98	79.67
有	25	20.33
期望在國際醫療上發展中醫疾病治療項目（複選題）		
氣喘	67	53.60
支氣管擴張症	8	6.40
慢性支氣管炎	28	22.40
肺氣腫	10	8.00
急慢性咽喉炎	6	4.80
急慢性鼻竇炎	10	8.00
過敏性鼻炎	84	67.20
中風	79	63.20
肥胖症	51	40.80
高脂血症	38	30.40
高尿酸血症	24	19.20
糖尿病	58	46.40
更年期障礙	87	69.60
攝護腺肥大	16	12.80
慢性腎衰竭	23	18.40
腎或泌尿道結石	4	3.20
急慢性腸胃炎	24	19.20

變項	N=125	
	個數	(%)
胃潰瘍	22	17.60
潰瘍性結腸炎	8	6.40
急慢性肝炎	45	36.00
肝硬化	32	25.60
肝癌	20	16.00
十二指腸潰瘍	16	12.80
痛經	53	42.40
子宮肌瘤	8	6.40
巧克力囊腫	12	9.60
不孕症	35	28.00
骨質疏鬆症	26	20.80
尋麻疹	35	28.00
類風濕性關節炎	41	32.80
退化性關節炎	28	22.40
僵直性脊椎炎	22	17.60
骨關節炎	24	19.20
痛風	20	16.00
心律不整	30	24.00
心臟衰竭	20	16.00
瓣膜性心臟病	6	4.80
心室中隔缺損	2	1.60
先天性心臟病	4	3.20
風濕性心臟病	2	1.60
貧血	25	20.00
失眠	71	56.80
肩背痛	43	34.40
五十肩	46	36.80
坐骨神經痛	44	35.20
關節痛	42	33.60
腦性麻痺	24	19.20
小兒運動失調	12	9.60
智能遲緩	8	6.40
是否有意願持續發展中醫國際醫療治療特殊項目		
沒有	22	17.89
有	101	82.11
有意願持續發展中醫國際醫療治療特殊項目 (複選題)		

變項	N=125	
	個數	(%)
養身 SPA	14	11.20
發展特別門診	68	54.40
中醫健檢	43	34.40
飲食養生	61	48.80
中西醫結合治療	75	60.00
發展上述之疾病與治療項目有何競爭之優勢 (複選題)		
專業的醫師	111	88.80
專業的醫療團隊	77	61.60
高品質服務	91	72.80
服務價格低	40	32.00
優良科技儀器設備	34	27.20
提供中西醫結合治療	86	68.80
是否期望中醫國際醫療服務的目標族群		
沒有特定族群	84	68.29
有	39	31.71
期望中醫國際醫療服務的目標族群 (複選題)		
老人	33	26.40
婦女	27	21.60
小孩	20	16.00
青少年	8	6.40
青壯年	0	0.00
重症病患	22	17.60
輕症病患	7	5.60
是否期望中醫國際醫療主要服務對象		
沒有特定族群	96	78.05
有	27	21.95
是否期望中醫國際醫療主要服務對象 (複選題)		
美國人	13	10.40
澳洲人	2	1.60
歐洲人	4	3.20
中東人	2	1.60
東南亞人	10	8.00
大陸人	13	10.40
日本人	13	10.40
華僑	23	18.40

變項	N=125	
	個數	(%)
推行中醫國際醫療服務是否有意願與其他產業合作		
沒有	10	8.13
有	113	91.87
推行中醫國際醫療服務有意願與其他產業合作方式 (複選題)		
當地政府機關	74	59.20
國內其他醫院或醫學院聯盟合作	84	67.20
醫療相關公司	38	30.40
飯店	32	25.60
旅行社	39	31.20
航空公司	24	19.20
國外醫療機構	64	51.20
保險公司	41	32.80
有意願發展電子病歷系統以符合中醫國際醫療需要		
非常願意	46	37.40
願意	73	59.35
不願意	2	1.63
非常不願意	2	1.63
有意願針對中醫國際醫療培訓人員的禮儀態度		
非常願意	38	30.89
願意	85	69.11
不願意	0	0.00
非常不願意	0	0.00
有意願針對中醫國際醫療培訓接待人員的語文能 力、溝通能力		
非常願意	40	32.52
願意	83	67.48
不願意	0	0.00
非常不願意	0	0.00
有意願針對中醫國際醫療培訓中醫師的語文能力、 與專業能力		
非常願意	38	30.89
願意	83	67.48
不願意	2	1.63
非常不願意	0	0.00
是否有意願針對中醫國際醫療培訓翻譯語言人員		
沒有	28	22.76

變項	N=125	
	個數	(%)
有意願針對中醫國際醫療培訓翻譯語言種類（複選題）	95	77.24
英文	91	72.80
日文	60	48.00
韓語	7	5.60
德文	10	8.00
法文	2	1.60
有意願著手進行中醫國際醫療行銷及醫療品牌的策略規劃		
非常願意	21	17.07
願意	92	74.80
不願意	10	8.13
非常不願意	0	0.00
是否有意願利用媒體行銷中醫至國際		
沒有	20	16.53
有	101	83.47
有意願利用媒體行銷中醫至國際方式（複選題）		
網路	81	64.80
國外期刊發表	67	53.60
活動與展覽	48	38.40
電視媒體與新聞	65	52.00
指派行動醫療團至國外	32	25.60
設立海外醫療站	20	16.00
是否有意願針對中醫國際醫療提供哪些有形與無形之服務		
沒有	38	31.40
有	83	68.60
有意願針對中醫國際醫療提供哪些有形與無形之服務方式(複選題)		
機場接送或安排	23	18.40
住宿與行程安排	37	29.60
提供私人隱私會診空間	56	44.80
因文化與風俗之差異提供客製化服務	36	28.80
有多元動線與語言標語	38	30.40
專職護士於服務時全程跟隨	24	19.20
翻譯人員全程跟隨	39	31.20

變項	N=125	
	個數	(%)
有意願設立公關行銷單位專門處理中醫國際醫療相關事務		
非常願意	14	11.57
願意	95	78.51
不願意	12	9.92
非常不願意	0	0.00
有意願追蹤病人中醫醫療後的治療效果		
沒有	6	4.96
有	115	95.04
有意願追蹤病人中醫醫療後的治療效果方式 (複選題)		
利用預約下次回診時間	91	72.80
電話追蹤	91	72.80
網路通訊服務	57	45.60
與其他國家醫院建立合作關係，透過國外醫師或家庭醫師定期回報狀況	43	34.40
有意願通過國際品質認證提升中醫服務品質		
沒有	46	38.02
有	75	61.98
有意願通過國際品質認證種類 (複選題)		
JCI 認證	36	28.80
ISQua	43	34.40
有意願持續調查中醫市場需求並做供需之調整		
非常願意	28	23.14
願意	87	71.90
不願意	6	4.96
非常不願意	0	0.00
認為推動中醫國際醫療服務阻力為何 (複選題)		
醫療法對醫療廣告的限制	10	8.00
醫院醫療收費金額未透明化	36	28.80
簽證申請與資格審查時間過長	56	44.80
舉辦大型相關活動與展覽較少行銷宣傳不足	67	53.60
資金及資源不足	74	59.20
尋找合作對象不易	38	30.40
資訊取得不易	2	1.60
體而言貴院是否有意願發展中醫國際醫療		
非常願意	22	18.18

變項	N=125	
	個數	(%)
願意	91	75.21
不願意	8	6.61
非常不願意	0	0.00
持續發展中西醫結合治療服務		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	10	8.13
重要	52	42.28
非常重要	61	49.59
持續尋找其他產業界合作		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	24	19.51
重要	73	59.35
非常重要	26	21.14
持續建立電子病歷系統做有效疾病管理		
非常不重要	2	1.63
不重要	0	0.00
普通	20	16.26
重要	69	56.10
非常重要	32	26.02
提升專業人員語文能力		
非常不重要	0	0.00
不重要	2	1.63
普通	12	9.76
重要	75	60.98
非常重要	34	27.64
培訓中醫人員專業術語能力		
非常不重要	0	0.00
不重要	2	1.63
普通	12	9.76
重要	73	59.35
非常重要	36	29.27
持續發展行銷中醫之策略至全球各地		
非常不重要	0	0.00
不重要	4	3.25
普通	20	16.26

變項	N=125	
	個數	(%)
重要	76	61.79
非常重要	23	18.70
提供客製化中醫服務		
非常不重要	0	0.00
不重要	4	3.25
普通	16	13.01
重要	79	64.23
非常重要	24	19.51
將持續了解外國顧客之需求以至提供更好之服務		
非常不重要	0	0.00
不重要	4	3.25
普通	12	9.76
重要	79	64.23
非常重要	28	22.76
將持續改善中醫之產品的定位		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	16	13.01
重要	711	57.72
非常重要	36	29.27
因應文化之差異持續培訓人員並創造價值		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	24	19.51
重要	68	55.28
非常重要	31	25.20
設立專門醫療與公關單位提供服務		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	18	14.63
重要	83	67.48
非常重要	22	17.89
善用國際媒體行銷方式推廣中醫醫療		
非常不重要	0	0.00
不重要	2	1.63
普通	16	13.01
重要	79	64.23

變項	N=125	
	個數	(%)
非常重要	26	21.14
將持續發展與推行如何績效考核與追蹤中醫的醫療服務		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	14	11.38
重要	77	62.60
非常重要	32	26.02
通過國際品質評鑑提升服務品質水準		
非常不重要	0	0.00
不重要	2	1.63
普通	18	14.63
重要	71	57.72
非常重要	32	26.02
持續了解中醫市場需求		
非常不重要	0	0.00
不重要	0	0.00
普通	10	8.13
重要	67	54.47
非常重要	46	37.40

表三、問卷統計前十大優勢疾病項目

疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
中風	49906	878	1004	194	39	137	2115
糖尿病	827994	1039	251	203	43	134	1536
急慢性肝炎	83641	590	545	199	27	156	1361
肥胖症	5163	653	339	182	33	163	1207
坐骨神經痛	59181	130	798	204	18	167	1150
氣喘	215848	520	252	214	32	134	1019
五十肩	94247	49	377	219	8	79	653
更年期障礙	163938	211	98	241	38	102	589
過敏性鼻炎	439910	223	66	250	23	100	562
失眠	205459	195	39	259	20	78	513
痛經	57427	137	39	268	16	81	460

表四、依中醫常見疾病分類統計各醫療費用

疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
心痛	199	1122	1742	257	52	186	3173
中風	2561	896	923	190	40	152	2049
糖尿病	51671	1047	242	200	44	141	1533
膽石	182	298	745	199	35	145	1277
急慢性肝炎	8027	526	455	210	26	133	1217
坐骨神經痛	3331	139	853	198	18	164	1208
肌肉萎縮	39	71	905	215	7	93	1199
黃疸	11773	459	458	209	28	129	1154
氣喘	3396	609	308	199	35	132	1152
高血壓	57001	770	92	238	42	108	1142
肥胖症	273	613	283	194	32	164	1123
支氣管哮喘	12221	514	290	192	30	127	1026
子宮脫垂	61	95	638	211	13	121	957
心悸	158	408	248	228	40	106	924
顏面神經麻痺	667	148	464	213	25	135	850
肝硬化	415	336	214	248	26	117	824
腓腸肌痙攣	110	91	400	257	20	72	768
頭痛/偏頭痛	694	259	147	247	31	135	683
陽痿	367	269	148	216	32	134	665
五十肩	5022	49	364	219	8	80	639
頸肌痛	3584	38	318	225	7	76	588
脫肛	18	187	118	257	25	91	588

疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
更年期綜合症	10836	214	83	233	40	94	570
過敏性鼻炎	25128	223	69	245	23	97	559
腰肌痛	26956	87	207	242	13	73	550
便祕	11215	197	64	258	21	71	541
嘔吐	8546	206	59	255	19	74	539
遺精	164	110	175	226	22	117	532
失眠	11138	204	49	257	21	77	531
子癲症	6	32	241	216	30	117	519
經前緊張症候群	219	198	23	266	14	83	501
脅肌痛	6115	94	143	242	17	75	496
背肌痛	12896	71	155	250	14	69	490
胃脘痛	31770	141	64	263	19	71	486
月經不調	11245	87	97	264	16	71	464
痛經	2905	132	45	268	16	82	461
帶下病	2346	140	36	266	13	71	455
閉經	5463	83	97	259	13	70	453
腹瀉	43016	78	57	269	20	58	423
牙痛	777	43	111	251	9	50	414
妊娠嘔吐	495	42	63	268	17	58	390
咳嗽	271353	57	6	254	15	46	333

表五、依 ICD-9 疾病中分類統計各醫療費用

排序	疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
1	腎炎、腎徵候群及腎變性病	223743	1267	16265	138	27	69	17697
2	人類免疫不全病毒感染	6834	15502	1438	199	47	5	17185
3	呼吸及胸內器官之惡性腫瘤	44580	3495	2432	204	64	24	6194
4	淋巴及造血組織之惡性腫瘤	27502	3465	1437	178	58	17	5138
5	肺性循環疾病	3663	3739	407	207	51	157	4404
6	唇、口腔及咽喉之惡性腫瘤	63732	485	3441	213	43	13	4182
7	骨、結締組織、皮膚及乳房之惡性腫瘤	97759	2048	1877	192	52	15	4170
8	泌尿生殖器官惡性腫瘤	78632	1360	1963	201	47	20	3572
9	消化器及腹膜之惡性腫瘤	140031	1543	1665	201	52	21	3461
10	其他及未明示位置之惡性腫瘤	31467	930	1678	202	49	24	2860
11	性態未明之腫瘤	7756	711	1216	186	25	157	2138
12	腦血管疾病	438345	805	998	196	38	137	2038
13	精神病	452766	1297	424	238	47	85	2006
14	傳染病及寄生蟲病之後期影響	5357	445	1292	210	28	146	1975

排序	疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
15	腹腔疝氣	14095	104	1594	222	21	126	1941
16	診斷欠明及原因不明之 病因及死因	9589	123	1358	360	21	107	1863
17	缺血性心臟病	325000	1160	333	208	54	151	1755
18	未明示性質之腫瘤	16323	154	1353	194	19	178	1720
19	伴有流產後果之妊娠	24890	50	1365	259	20	99	1693
20	智能不足	8716	361	1106	204	19	91	1689
21	結核病	36224	868	587	170	37	42	1661
22	外物所致之肺沉著症及 其他肺部疾病	9648	894	409	225	46	36	1573
23	其他內分泌腺疾病	1103464	1038	261	201	43	138	1544
24	節肢動物媒介之病毒性 疾病	194	448	813	242	38	162	1541
25	原位癌	6200	136	1139	218	25	166	1518
26	呼吸系統之其他疾病	36355	265	970	248	21	94	1504
27	其他中樞神經系統疾患	192087	692	556	222	32	103	1501
28	動物媒介細菌性疾病	74	732	496	218	35	128	1481
29	良性腫瘤	206175	102	1131	215	19	146	1466
30	急性風濕熱	88	493	653	243	37	160	1426
31	其他形態心臟病	237700	710	404	216	47	148	1378
32	消化系統之其他疾病	367646	462	589	220	30	140	1301
33	慢性風濕性心臟病	19913	716	317	186	51	140	1270

排序	疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
34	動脈、小動脈及毛細血管疾病	39020	557	439	230	34	105	1261
35	其他泌尿系統疾病	449361	149	776	254	26	114	1206
36	高血壓疾病	1666102	797	104	236	43	113	1180
37	循環系統靜脈及淋巴管疾病	110014	213	642	235	30	130	1120
38	闌尾炎	6441	82	736	266	23	173	1107
39	其他細菌性疾病	28436	282	530	262	27	85	1101
40	末梢神經系統疾患	121812	239	608	217	28	136	1093

表六、依 ICD-9 疾病大分類統計各醫療費用

疾病	N	用藥明細 金額小計	診療明細 金額小計	診察費	藥事服務費	部份負擔 金額	合計 金額
血液系統疾病	77751	2849	514	220	30	124	3613
腫瘤疾病	720440	1200	1753	204	41	62	3198
泌尿生殖疾病	2324320	275	1842	239	24	93	2380
先天畸形疾病	59998	453	1125	201	24	92	1802
精神系統疾病	1058306	804	380	234	40	115	1458
循環系統疾病	2839853	810	321	224	44	125	1398
內分泌代謝疾病	1684960	843	252	209	41	132	1344
消化系統疾病	6519560	101	566	253	11	68	931
妊娠生產併發症	112441	60	504	251	17	97	832
脫臼骨骼損傷	2356891	65	494	249	16	98	824
關節肌肉疾病	3309874	199	360	230	21	103	809
感染性疾病	1006961	291	181	238	21	74	731
神經系統疾病	3045808	177	277	244	24	80	723
徵候急診斷欠明	2945705	130	169	273	19	82	591
周展期病態	12229	31	233	224	13	15	502
皮膚系統疾病	2389368	99	51	242	19	66	411
呼吸系統疾病	11717702	92	36	252	17	56	398

表七、中醫在國際醫療著力點之研究-SWOT 分析

	正面	負面
內部分析	<p><b>優勢</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 醫療技術進步：醫療水準高。</li> <li>● 服務價格優勢：治療費用較西醫治療方式低，符合「物美價廉」的條件。</li> <li>● 平均醫療品質較印度、泰國、馬來西亞、南韓等國家高，醫療成本亦合理。</li> <li>● 制度化的醫療服務內容與收費標準。</li> <li>● 中醫醫療具國際知名度。</li> </ul>	<p><b>劣勢</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 尚未與異業結合因此推行至國際仍具困難。</li> <li>● 醫療廣告行銷法規限制。</li> <li>● 語文能力不足，醫事人員外語能力尚未普及，造成溝通上困難。</li> <li>● 合作平台(網路)未建立，缺乏包裝、行銷，及異業結盟整合。</li> </ul>
外部分析	<p><b>機會</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 東南亞國家的公共衛生及環境的劣勢，醫療品質參差不齊，將成為中醫崛起機會。</li> <li>● 可以開發華人市場：吸引華僑、台商、歐美人士民眾中經濟水平較好者。</li> </ul>	<p><b>威脅</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果中國大陸近年醫療品質漸漸提升，也開始著重醫療水準，將可能造成威脅。</li> <li>● 文化差異，容易產生醫療糾紛。</li> <li>● 國際合作的行銷管道尚未暢通。</li> </ul>

表八、臺灣中醫國際醫療產業發展之方向

項目	發展具體方法
廣告行銷	<p>短期目標：建立一至兩家中醫國際醫療推行之醫院建立臺灣中醫的可見度。</p> <p>譬如利用中國醫藥大學品牌與資源之優勢建立臺灣之中醫醫療品牌之據點，當一提到中醫國際醫療，就想到台中之中國醫藥大學附設醫院。並利用學校之優勢提升中醫師之專業素質之外，也可提升醫師語文能力素質。</p> <p>中長期目標：將短期目標之方法結果加以討論並推展至有意願醫院。</p>
目標市場	<p>短期目標：東南亞地區華人、華裔與國內非華人為主。</p> <p>中期目標：亞洲地區國家人士。</p> <p>長期目標：歐美人士。</p>
服務需求	<p>專業醫療諮詢</p> <p>專人服務</p> <p>交通接送</p>
醫療服務	<p>以上述七大項之優勢疾病為項目，並可利用中醫後續預期醫療照顧做為中醫國際醫療之推展方向。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不孕症治療</li> <li>2. 癌症(輔助治療)</li> <li>3. 腦血管疾病治療</li> <li>4. 坐骨神經痛(更年期疾病)</li> <li>5. 中醫體質健檢</li> <li>6. 中西醫合併</li> <li>7. 中醫養生</li> </ol>
後續服務	<p>醫療服務後續追蹤</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電話追蹤</li> <li>2. 預約回診</li> <li>3. 回國追蹤</li> </ol>

表九、相關法規整理

法規來源	法規內容
醫療法第 85 條	除醫療機構、診療及醫師個人相關訊息之外，不得進行廣告行銷
醫療法第 61 條	醫療機構不得以不當之方法，招攬病患。
醫療機構設置標準第 20 條	聯合門診之設置場所，不得設有商業性之機構。
醫療法	未針對民俗療法進行認證或排除為不屬於醫療行為範疇
出入管理辦法	申請人必須備妥相關基本文件，要求改辦簽證或延長期限的說明書，突發事件的相關證明文件，向外交部 領事事領局或各分支辦事處提出申請
大陸地區人民進入臺灣許可辦法	尚未針對大陸地區人民來台就醫提出相關規定與辦法

表十、各國國際醫療狀況整理

國家	新加坡	泰國	印度
主要對象	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 印度、馬來西亞為主占 75~80%</li> <li>● 美國與加拿大占 5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 阿拉伯、日本、美國、澳洲與其他東南亞國家</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 90% 以上來自亞洲、中東</li> <li>● 10% 左右來自東南亞及鄰近國家</li> </ul>
未來趨勢與方向	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以心臟、眼科、癌症等重點領域為主</li> <li>● 和國外保險公司合作，吸引日本、中國及東南亞之客戶</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 關節、白內障、整容</li> <li>● 全身健檢；牙醫、關節、近視、換腎、整型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 透過保險公司吸引歐美客戶</li> <li>● 主流醫療（心臟、癌症、眼科、健檢）</li> <li>● 低價位(1/3 西方價格)</li> </ul>
競爭優勢	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 隱密性高 專業醫療技術照護 地理位置佳 語言優勢</li> <li>● 政府大力的支持與配合國際病人服務中心與國際知名醫學中心合作</li> <li>● 多次舉辦大型的醫療旅遊研討會</li> <li>● 在各國設立辦事處和展銷會</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 價格低、新科技與泰式服務精神</li> <li>● 20 多種翻譯人才</li> <li>● 專設國際行銷部門</li> <li>● 與多家保險公司合作</li> <li>● 觀光資源豐富</li> <li>● 廉價的醫療人力成本</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 專業醫療技術照護</li> <li>● 廉價的醫療人力成本語言優勢</li> <li>● 具國際認證</li> </ul>
效益	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新加坡醫療和旅遊當局估計，若醫療旅客人數如果能繼續保持現有穩健增長的趨勢，到 2012 年時至少能增加到 100 萬人，並且帶來每年 17 億美元的消費，創造 1300 個工作職位。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依據統計與預測，醫療服務、保健與 SPA 水療以及藥草產品等相關三項產業的收入，2006 年已達 396 億泰銖，預計 2007 年將可提高至 493.9 億泰銖，2008 年則再提高至 628.2 億泰銖。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 根據統計，2004 年到印度治病的國外人多達 15 萬，，而其這一數字還在以每年增長，印度政府並估計 2012 年，印度醫療旅遊業的年收入可達 22 億美元。</li> </ul>

(資料來源：吳俊賢，2007)

# 以中醫醫療結合芳香療法為背景研究 中醫在國際醫療著力點之願景

楊賢鴻、張恒鴻、陳俊良、黃慈心、李采芬、林淑瓊  
長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院

## 摘要

全球化時代的來臨，使得國際間的互動更為頻繁，而如何在此互動中，讓臺灣的衛生產業與國際接軌，並更進一步促進臺灣醫療產業的發展，成為相當重要的課題。世界衛生組織也將「健康促進」做為最有效的預防保健策略，其目的乃透過改善生活型態以減少罹患疾病的危險性。

本研究將藉由長庚中醫養生健康中心的經驗，研究中醫結合芳香治療是否適合國際醫療。我們將藉由國內外相關資訊的蒐集；專家會議的進行及中醫芳療實證醫學的統計數據，來了中醫芳療跨足國際醫療的可行性。研究結果顯示，醫療結合芳香療法已有許多國際期刊刊登實證研究結果，顯示以醫療結合芳香療法是可行的，我們再藉由與整形外科合作的正顎手術結合中醫芳香療法統計資料，發現中醫芳香療法對於術後的身心壓力緩解及疼痛解有一定的效果，因此如果善加規劃及與院方的國際醫療中心合作，應有一定的國際醫療市場。

本研究結果顯示，中醫結合芳香療法具有足夠的專業特色及吸引力來從事國際醫療活動，然而從是之前須考慮到相當多的配套措施，且缺一不可，因此並非所有的中醫師均適合從事中醫芳療的國際醫療業務，反而是已經有從事西醫國際醫療及較具規模的醫學中心較適合來推廣，因為只要有完整訓練的中醫及護理人員；適當的軟硬體規畫及好的營運策略下，再與國際醫療部門合作，如此成功的機會才會較大。

關鍵詞：中醫藥、芳香治療、國際醫療

# **Study the Possible Aspect of International Health Care under Combination of Traditional Chinese Medicine and Aromatherapy**

Sien-Hung Yang, Hen-Hong Chang, Jiun-Liang Chen, Tzu-Hsin Huang,  
Tsae-Fan Lee, Shuv-Chung Lin  
Chang Gung Medical Foundation

## **ABSTRACT**

How to promote the health care in Taiwan is an important issue due to there is more active interaction from country to country in recent years. WHO also mentioned that the best way to promote health care, one should find the way to prevent the diseases occurs.

In this study, we corrected the information about medical SPA from Taiwan or Europe by the internet; a specialist meeting was held and we also corrected the results of questionnaire from the patients who accept the aromatherapy before and after a plastic operation, these results shown us that it had been reported the beneficial effects of aromatherapy on some diseases treatment. We also found that aromatherapy was help for reduced the stress and painful before and after operation. The data shown us the possibility of doing the international medical therapy by Chinese aromatherapy.

The results of this study provide a way to international health medical care of Chinese medicine combined with aromatherapy, nevertheless, not every doctor of Chinese medicine can provide the medical care due to it need many facilities, the hospital, especially a medical center is more suitable for doing international medical care.

Keywords: Chinese medicine; Aromatherapy; International health care

## 壹、前言

### 一、研究動機：

1948 年世界衛生組織（以下簡稱 WHO）憲章將「健康」定義為：「身體的、心理的與社會的完整寧適狀態，而不只是沒有疾病或虛弱而已」，揭橥「全人健康」為世界衛生組織與各國政府之努力目標，而此亦為健康促進醫院之核心精神。隨著慢性病、事故傷害與自殺等文明病成為現代人主要的健康威脅，先進國家開始注意到：再投入更多的醫療資源與醫療支出，已無法獲得國民健康等比例的改善，於是加拿大在 1973 年率先提出「健康領域概念」，指出若欲進一步改善國民健康，則不能再僅著重於醫療領域，還必須在生活型態、環境因素與人體生物因素各領域均衡發展，在 Lalonde Report 五大策略中第一個策略即是「健康促進策略」—教育、影響並支持個人與組織，使其能接受更多責任並更積極地參與能影響身心健康的事務；1979 年美國第一份以「健康促進與疾病預防」為主題的 Surgeon General's Report 亦指出，預防醫學的時代已經來臨，惟有透過人民採取具體行動以及透過公私部門決策者的行動，才能顯著提昇民眾的健康。

「健康促進」是最有效的預防保健策略，其目的乃透過改善生活型態以減少罹患疾病的危險性。由目前疾病的類型來看，生活型態是影響健康最重要的因素；而除抽菸外，飲食型態與營養的影響最為重要。以臺灣過去十大死因排序的變化來看，早期主要是因營養不良，造成免疫系統的降低，加上環境衛生不良及醫學的落後，使傳染疾病成為主要的死因；然而近幾十年來，臺灣邁向富裕社會，飲食習慣與生活型態顯著改變，因此造成國人愈來愈多的文明病，例如心血管疾病、腦血管疾病、高血壓和糖尿病等；此外，因脂肪攝取量的增加與蔬菜及水果等纖維質攝取量的不足，進而便秘、慢性病及癌症等發生的機率亦逐年的增加。因此近年來在政府大力將國際醫療列入跨部會整合型之旗艦計畫，因此臺灣的健康產業推動及與國際接軌已是定局的趨勢及未執行的大方向。(4)

近年來，許多歐美人士利用旅遊的機會，到東南亞國家做健康檢查、整型或一般醫學美容。這樣「旅遊與健身」同時存在的遊覽方式，成為歐美人士鍾意的度假選擇。究其原因，東南亞國家醫療費用比起歐美當地，幾乎擁有一半左右的競爭優勢。由於旅遊醫療的逐漸突出，泰國、新加坡與韓國早就把旅遊醫療列為政府施政重點之一。甚至醫療費用十分高昂的香港，拜中國大陸開放之賜，也開始經營這塊旅遊醫療市場。

從各國的旅遊醫療發展經驗來看，政府的整體輔導占了非常重要的地位。以臺灣、香港、新加坡、韓國與泰國相較，臺灣的醫療資源及技術水準遠遠高於這些國家。醫學美容從業人員的素質相比，臺灣的醫師素質在

亞洲也是居於首位。

臺灣中醫藥在民眾深受好評，臨床上接受中醫藥治療的民眾也日益增加，然而不可否認的是，臺灣中醫健保成長比例每年約增加4%，但是中醫師的成長每年約5%，遠大於健保給付的成長，因此未來中醫臨床業務勢必受到嚴重衝擊，所以如果能夠發展結合養生保健的芳香療法與中醫，來進行中醫國際醫療，如此一方面可以落實中醫的養生保健觀念精神，同時也可以減緩中醫臨床業務的壓力，對於臺灣中醫藥的發展應有實質的幫助。這也是本研究進行的動機。

## 二、研究目的：

本研究計畫的目的在探討國際醫療服務模式中，中醫醫療服務導入之可行性及相關配套措施。研究畫中考量如何才能讓臺灣的中醫藥為國外人士所接納。由於全世界各地許多國家已有中醫相關醫療的認可及執業醫師，諸如美國及加拿大部分省份已經認可中醫藥的職業，又歐洲也有部分國家具有中醫醫療的業務，因此如果單純以中醫藥治療來吸引國外旅客到臺灣來接受中醫治療，其效果應相當有限。因此中醫藥有必要與大多民眾能接受的養生療法結合，藉以突顯中醫的養生觀念及治療方式，如此才有機會吸引國外旅客到臺灣來接受中醫結合芳香療法的治療。

## 三、芳香療法簡介：(6-8)

芳香療法(Aromatherapy)，又名香薰療法，是指藉由芳香植物所萃取出的精油(essential oil)做為媒介，並以按摩、泡澡、薰香等方式，經由呼吸道或皮膚吸收進入體內，來達到舒緩精神壓力與增進身體健康的一種自然療法。起源於古埃及，近代盛行於歐洲。芳香療法(Aromatherapy)起源於古埃及等古文明，近代盛行於歐洲，是使用精油來達到舒緩精神壓力與增進身體的健康。起初多用在提神或宗教、冥想等方面，「芳香療法」(Aromatherapy)是近代才有的名詞，法國化學家 René Maurice Gattefossé 1928 年發表其研究成果於科學刊物上，首先運用此一名稱而開始了芳香療法。此外，經由 Gattefoss'e 的經驗也證實了植物精油在科學上的立論根據，亦即「植物精油因其極佳的滲透性，而能達到肌膚的深層組織，進而被細小的脈管所吸收，最後經由血液循環，到達被治療的器官」。

自古人類便發現某些芳香植物可以幫助減輕生病時的疼痛與不適，而早在幾千年前的古文明大國藥典書籍中，也有詳細記載藥草治病的記錄，甚至觀察動物生病時也會本能地尋找天然藥草來治病的神奇力量，於是芳香植物可以治病的經驗就這樣長久傳承下成，延續至今。「Aroma/芳香」：表示嗅覺芳香氣味，「Therapy/治療」：是指設計一種治療方式來治癒個體，而「Aromatherapy/芳香療法」是指藉由芳香植物所萃取出的精油做為媒介，並以按摩、泡澡、薰香等方式，經由呼吸或皮膚吸收進入體內，達到預防

身心靈疾病與保健的功效，因此「芳香療法」亦可說是一種預防醫學。「芳香療法」在歐洲歷史悠久，而近幾年，臺灣人為擁有更健康、更美好的生活品質以及回歸自然風的養生觀念下，對於「芳香療法—植物所提供的自然能量」，逐漸重視與喜愛，並實際應用在日常生活中，以提昇整體素質。

#### 四、芳香治療與中醫藥：

芳香植物應用在傳統醫學的歷史相當悠久。傳說中，中醫學起源於「神農嘗百草」，中醫經典「神農本草經」記載著許多對植物運用的智慧，是現代藥草學家的指南。而明朝李時珍編撰的「本草綱目」則記載了兩千多種藥材與八千多種配方，直到今天，仍被中醫視為養生、治療疾病的重要參考資料。另外，在印度持續使用 5000 年的阿輸吠陀療法（它亦是世上最古老的醫書 Vedas 吠陀經）中，也記載了許多芳香植物使用在宗教及醫療上的用途，但是在歷史上真正首度廣泛使用精油的證據可以追溯到古埃及時代。

目前臺灣及世界各國的民間已普遍的使用芳香療法，而各地政府及學院也陸續將芳香療法視為一門正式學科，國許多私人的診所、醫院、療養院等也使用這種整體治療法來輔助人們恢復健康，對臺灣而言，過去的芳香治療都一直是屬於民間追求舒壓的非醫療性方法。直到近年來長庚醫院正式將中醫醫療與芳香療法結合在一起，作為預防保健的一種治療方式，因此對臺灣的芳香治療開啟新的一頁，也對中醫藥的養生保健觀念有所延伸。

## 貳、材料與方法

### 一、國外相關資訊的蒐集

本研究將利用醫療期刊檢索工具OVID進行芳香療法的實證醫學檢索，並以一般網路搜尋，尋找國外芳香治療單位是否有結合醫藥的實際臨床運作，其內容將作為臺灣中醫結合芳香療法治療的參考依據，也將順勢與長庚醫院中醫健康中心的運作內容相比較，做為未來中醫藥與芳香治療產業結合的參考依據。

### 二、如何有效結合傳統中醫藥及芳香療法

針對國外蒐集的資訊與長庚中醫健康中心實際營運的經驗，以專家小組會議探討傳統中醫藥與芳香療法結合的過程中會產生哪些問題？及如何解決任何可能存在的問題。

根據長庚中醫養生健康中心的實際營運經驗及內容，將提供相關資料包括：

1. 接受治療之人口相關資訊統計
2. 客戶的需求及與外界民間芳療的需求差異
3. 中醫藥與芳香治療小組人員組織架構如何建立
4. 中醫結合芳療能提供之養生保健項目
5. 整體營運之現場流程技術如何克服
6. 相關養生產品如何搭配
7. 如何以實證醫學呈現未來之成果

### 三、評估中醫藥結合芳香治療可提供之醫療項目

從長庚中醫養生健康中心實際營運的專案資料予以統計及分類，以了解何種型態的疾病病患較有意願能接受此種治療，並且提供實際參考數據及統計資料，此資料將有助於未來設計相關療程及治療的參考依據。

### 四、評估中醫藥結合芳香治療可提供之最適預防保健服務項目

藉由從長庚中醫養生健康中心實際營運的專案資料統計及分析，以了解中醫結合芳香療法是否能取得實證支持，此資料將可作為未來實際進行之參考依據。

### 五、所需具有的經營策略及軟硬體規劃

藉由專家小組討論的方式，以長庚中醫健康中心實際營運的經驗，研究及了解實際運作時硬體的需求；人力的配置；相關周邊配置；行銷方式及如何規劃經營策略。專家小組將以醫師、護理、行政小組分組討論及聯合討論，以了解營運過程中相關配套措施的需求。

### 六、提供國際醫療服務，所應具備之相關知能及訓練內容

藉由專家小組討論的方式，以長庚中醫健康中心實際營運的經驗，研

究及了解實際運作時，相關作業人員應具備的相關知能及訓練內容，並且對教育訓練的內容分類深入探討，做為未來中醫藥與芳香治療產業結合人員訓練的參考依據。藉由實際接觸國外客戶的經驗，收集及研究了解國外客戶的需求及喜好，並研擬套裝療程作為未來推動國際醫療的服務內容。

七、綜合整理上述研究資料匯集成冊，以供日後中醫藥予國際醫療接軌時之指導手冊。

## 參、結果

### 一、國外相關資訊的搜集：

經由醫學期刊搜尋結果，與紓壓有關之期刊計 61 篇，呼吸道疾病計 11 篇退化性關節疾病計 2 篇及皮膚疾病計 3 篇(如附件 13)，至於腸胃疾病及泌尿疾病則未搜尋到相關文獻。

經搜尋相關文獻各取兩篇代表摘要如下：

#### (一)紓壓：

[Essential oils and anxiolytic aromatherapy.](#) (34)

Setzer WN.

Natural Product Communications. 4(9):1305-16, 2009 Sep.

A number of essential oils are currently in use as aromatherapy agents to relieve anxiety, stress, and depression. Popular anxiolytic oils include lavender (*Lavandula angustifolia*), rose (*Rosa damascena*), orange (*Citrus sinensis*), bergamot (*Citrus aurantium*), lemon (*Citrus limon*), sandalwood (*Santalum album*), clary sage (*Salvia sclarea*), Roman chamomile (*Anthemis nobilis*), and rose-scented geranium (*Pelargonium spp.*). This review discusses the chemical constituents and CNS effects of these aromatherapeutic essential oils, as well as recent studies on additional essential oils with anxiolytic activities.

[\[The effects of aromatherapy on pain, depression, and life satisfaction of arthritis patients\]. \(Korean\)](#) (35)

Kim MJ. Nam ES. Paik SI. Daehan Ganco Haghoeji. 35(1):186-94, 2005 Feb.

**PURPOSE:** The purpose of this study was to investigate the effect of aromatherapy on pain, depression, and feelings of satisfaction in life of arthritis patients. **METHOD:** This study used a quasi-experimental design with a non-equivalent control group, pre-and post-test. The sample consisted of 40 patients, enrolled in the Rheumatics Center, Kangnam St. Mary's Hospital, South Korea. The essential oils used were lavender, marjoram, eucalyptus, rosemary, and peppermint blended in proportions of 2:1:2:1:1. They were mixed with a carrier oil composed of almond (45%), apricot(45%), and jojoba oil(10%) and they were diluted to 1.5% after blending. The data were analyzed using an 2-test, Fisher's exact test, t-test and paired t-test. **RESULT:** Aromatherapy significantly decreased both the pain score and the depression score of the experimental group compared with the control group. However, aromatherapy didn't increase the feeling of satisfaction in life of the experimental group compared with the control group. **CONCLUSION:** The result of this study clearly shows that aromatherapy has major effects on decreasing pain and depression levels. Based on our experiment's findings, we suggest that aromatherapy can be a useful nursing intervention for arthritis patients.

#### (二)關節疾病

[Aromatherapy massage for joint pain and constipation in a patient with Guillain Barre.](#) (36)

Shirreffs CM.

Complementary Therapies in Nursing & Midwifery. 7(2):78-83, 2001 May.

The following case study will look at the efficacy of aromatherapy massage in a patient diagnosed with Guillain Barre Syndrome admitted to an IntensiveTherapy Unit. The pathophysiology of this disorder will be discussed, medical treatment will be outlined and adjuncts to conventional nursing care will be presented. Aromatherapy massage was used to complement the conventional nursing and medical treatment of joint pain and constipation. The Mead Model for nursing care was used for assessment and the plan of care devised from this. Evaluation of outcomes were incorporated into the implementation protocol to ensure positive outcomes were achieved.

[Treatment with lavender aromatherapy in the post-anesthesia care unit reduces opioid requirements of morbidly obese patients undergoing laparoscopic adjustable gastric banding.](#) (37)

Kim JT. Ren CJ. Fielding GA. Pitti A. Kasumi T. Wajda M. Lebovits A. Bekker A. Obesity Surgery. 17(7):920-5, 2007 Jul.

**BACKGROUND:** Parenteral administration of opioids and NSAIDs has been the mainstay for postoperative pain control in patients undergoing laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). Both classes of drugs, however, are associated with serious adverse effects. An addition of complimentary analgesic techniques may decrease requirement for traditional analgesics, thus reducing the incidence of side-effects. We designed the study to evaluate the effectiveness of Lavender aromatherapy in reducing opioid requirements after LAGB. **METHODS:** A prospective randomized placebo controlled study was carried out on 54 patients undergoing LAGB. Upon arrival to the post-anesthesia care unit (PACU), patients in the study group were treated with lavender oil, which was applied to the oxygen face mask; the control group patients received nonscented baby oil. Postoperative pain was treated with morphine. Numerical rating scores (0-10) were used to measure the level of pain at 5, 30, and 60 min. Sedation was evaluated using the Observer Assessment of Alertness/Sedation scale (0-5). Data analyzed included the amount of opioids, NRS, OAA/S, PACU discharge time, as well as the incidence of side-effects. **RESULTS:** The two groups were comparable with regard to patient characteristics, intraoperative drug use, and surgical time. Significantly more patients in the Placebo group (PL) required analgesics for postoperative pain (22/27, 82%) than patients in the Lavender group (LAV) (12/26, 46%) ( $P = .007$ ). Moreover, the LAV patients required significantly less morphine postoperatively than PL patients: 2.38 mg vs 4.26 mg, respectively ( $P = .04$ ). There were no differences in the requirements for post-operative antiemetics, antihypertensives, or PACU discharge time. **CONCLUSIONS:** Our results suggest that lavender aromatherapy can be used to reduce the demand for opioids in the immediate postoperative period. Further studies are required to assess the effect of this therapy on clinically meaningful outcomes, such as the incidence of respiratory complications, delayed gastric emptying, length of hospital stay, or whether this therapy is applicable to other operations.

### (三)呼吸道疾病

[Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction.](#) (38)

Hasani A. Pavia D. Toms N. Dilworth P. Agnew JE.

Journal of Alternative & Complementary Medicine. 9(2):243-9, 2003 Apr.

**BACKGROUND:** Complementary and alternative medicine have become an increasingly topical theme in respiratory medicine. Aromatics are a commonly used ingredient in a number of proprietary medicines. It is well established that lung mucus clearance is impaired in patients with chronic airways obstruction. This study investigated whether aromatics delivered by inunction could be objectively shown to enhance lung clearance. **METHODS:** We studied 12 patients with chronic bronchitis with a mean standard error (SE) age of 67 (2) years (mean [SE] tobacco consumption history of 64 [12] pack-years). We used a randomized, single-blinded, placebo-controlled crossover trial within patient design assessing the effect of 7.5 g of aromatics inunction (compared to a "no-treatment baseline" and to a petrolatum "placebo") on lung mucus clearance measured by a standard radioaerosol technique. **RESULTS:** Aromatic treatment significantly enhanced clearance at two time points 30 ( $p < 0.05$ ) and 60 ( $p < 0.02$ ) minutes postradioaerosol inhalation but had no demonstrable further effect over the following 5 hours despite further application of the inunction. The clearance improvement (relative to a baseline) observed during the first hour of testing was significantly correlated ( $p < 0.01$ ) with the concentration level of aromatics. **CONCLUSION:** Our data, thus, provide objective evidence of a positive effect of aromatics inunction on mucus clearance in chronic airways obstruction.

[\[Aromaphytotherapy in prevention of acute respiratory diseases in children\]. \[Russian\]](#) (39)

Khan MA. Chervinskaia AV. Sotnikova EN. Vakhova EL. Korolev AV. Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury. (2):9-12, 2005 Mar-Apr.

The authors' studies show pathogenetic validity of using aromaphytotherapy in children predisposed to acute respiratory diseases. Courses of essential oils aromaphytotherapy produce a wide spectrum of physiological changes reducing frequency of the respiratory diseases, exacerbations of chronic ENT diseases in children.

#### (四)皮膚疾病

[Clinical inquiries. Do nonmedicated topicals relieve childhood eczema?. \[Review\] \[13 refs\]](#) (40)

Yates JE. Phifer JB. Flake D.

Journal of Family Practice. 58(5):280-1, 2009 May.

Emollients are effective first-line treatment to decrease symptoms of eczema and reduce the need to use steroids in children. Tar preparations work, but compliance may be limited. Gamma-linoleic acid preparations, borage oil, and evening primrose oil show efficacy in small studies. MAS063DP cream (Atopiclair) is effective. Chamomile and bathing in acidic hot spring water may be effective, but these treatments have not been adequately evaluated. Wet wrap dressings may be effective but increase the risk of skin infections. Hamamelis distillate creams and massage with essential oils/aromatherapy are ineffective.

Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. (41)

Anderson C. Lis-Balchin M. Kirk-Smith M.

Phytotherapy Research. 14(6):452-6, 2000 Sep.

Childhood atopic eczema is an increasingly common condition in young children. As well as being irritating to the child, it causes sleepless nights for both the child and the family and leads to difficulties in parental relationships and can have severe effects on employment. A group of eight children, born to professional working mothers were studied to test the hypothesis that massage with essential oils (aromatherapy) used as a complementary therapy in conjunction with normal medical treatment, would help to alleviate the symptoms of childhood atopic eczema. The children were randomly allocated to the massage with essential oils group and both counselled and massaged with a mixture of essential oils by the therapist once a week and the mother every day over a period of 8 weeks. The preferred essential oils, chosen by the mothers for their child, from 36 commonly used aromatherapy oils, were: sweet marjoram, frankincense, German chamomile, myrrh, thyme, benzoin, spike lavender and Litsea cubeba. A control group of children received the counselling and massage without essential oils. The treatments were evaluated by means of daily day-time irritation scores and night time disturbance scores, determined by the mother before and during the treatment, both over an 8 week period; finally general improvement scores were allocated 2 weeks after the treatment by the therapist, the general practitioner and the mother. The study employed a single case experimental design across subjects, such that there were both a within-subject control and between-subjects control, through the interventions being introduced at different times. The results showed a significant improvement in the eczema in the two groups of children following therapy, but there was no significant difference in improvement shown between the aromatherapy massage and massage only group. Thus there is evidence that tactile contact between mother and child benefits the symptoms of atopic eczema but there is no proof that adding essential oils is more beneficial than massage alone. Further studies on the essential oil massage group showed a deterioration in the eczematous condition after two further 8 week periods of therapy, following a period of rest after the initial period of contact. This may have been due to a decline in the novelty of the treatment, or, it strongly suggests possible allergic contact dermatitis provoked by the essential oils themselves. The results of this study indicate the necessity of prolonged studies with novel plant extracts as short-term beneficial results could be overturned by adverse effects after repeated usage.

經由一般網路透過對國外芳療機構的蒐尋發現，國外芳療均以標榜健康及紓緩壓力為治療主軸，此目標與長庚醫院中醫健康中心的目標一致，然而國外從事芳香治療幾乎完全以芳香治療為主，只有極少的單位從事醫療結合芳香治療，即使有的話，醫療部分大多也以草藥為主，較少以正統醫學結合芳香治療，下列舉出國外執行醫療結合芳香治療較具規模的網站(43)：<http://www.herbsbyholly.co.uk/index.html>

該醫療中心對於疾病治療的範圍說明如下：

Herbal medicine is effective for a wide range of medical conditions. It is also ideal for maintaining good health, supporting the body through a detox programme or in establishing a healthier diet and lifestyle. When prescribed by a qualified practitioner, herbal medicine can work safely and effectively alongside orthodox medicines.

Listed below are some commonly treated health problems:

- Digestive and bowel disorders - stomach ulcers, flatulence, constipation, irritable bowel syndrome, candida
- Migraines and stress related conditions including panic attacks, anxiety and insomnia
- Respiratory conditions such as asthma, bronchitis, colds and flu
- Hayfever and other sinus problems
- Eczema, psoriasis, acne and other skin complaints
- Arthritis and gout
- Menstrual and gynaecological conditions - PMS, endometriosis, menopausal symptoms
- Cystitis and urinary disorders
- Chronic fatigue syndrome
- High and low blood pressure

Herbs can be effective in supporting you both physically and emotionally if you are giving up smoking, and can help to reduce the cravings for cigarettes.

由上可知，國外芳香治療結合醫療，其治療病的範圍相當廣，從消化；呼吸；骨關節；泌尿；皮膚病及婦科疾病均包含在內，然而真正進行實證檢索時，並非所有適應項目都有實證發表於國際期刊，而及所列治療範圍顯然比長庚醫院現有的治療範圍還要寬廣，值得我們未來針對新的適應症與已開發成臨床上新的適應症。

我們進一步以泰國 medical SPA 為例比較以臺灣長庚模式與泰國的差別：(附件 14)

Medical SPA 為結合醫療及 SPA 的養生保健醫療，此種治療目前在亞洲只見於泰國的 St. Carlos Hospital，根據我們考察發現該院從事 Medical SPA 的背景為，該院是位於距曼谷 27 公里的 Pathumthani 市，醫院成立十年二個月，具有 300 床的規模，因為該院並非位處曼谷市中且成立不久，因此病患不多且競爭力不佳，所以該院引進結合醫學與 SPA 的服務治療作為該院的特色。泰國因為觀光事業相當發達，所以到處都有 SPA 治療，然而其他地方的 SPA 均以休閒為主，由於 St. Carlos Hospital 是醫療院所，因此也是泰國眾多 SPA 中能夠與醫療結合的唯一場所，所以與其他醫療機構相比較下，該院的 Medical SPA 具有不可替代性的優勢，也是該院能夠經營下去的重要因素。

該院主要客源為俄羅斯觀光客，並且針對國外觀光客設計數種不同的套裝治療療程如下：

Packages	Price US\$
Mini Package (A day SPA)	130
Medislim Package (A day SPA)	160
Head to Toe Revival Package (A day SPA)	260
A Touch of Luxury Package (2 days / 1 night)	350
Journey to Serenity Package (3 days / 2 nights)	580
The Ultimate Tropical Escape Package (7 days / 6 nights)	1500
St. Carlos intensive Medislim Package (7 days / 6 nights)	1500

比照長庚模式一同如下：

	長庚模式	泰國 St. Carlos Hospital
Medical SPA	中醫結合 SPA	西醫結合 SPA
客戶來源	目前以臺灣為主外過客戶較少	以外國俄羅斯觀光客為主
醫護人員參與	中醫師護理師及中藥師參與	西醫師及技術員參與
套裝療程	單日療程	1-7 天療程
醫師辯證	中醫師執行醫師辯證	西醫師參與未執行體質變證
藥浴	有	有
精油按摩	有	有
價位	中價位	高價位

## 二、如何有效結合傳統中醫藥及芳香療法

### (一) 接受治療之人口相關資訊統計：(附件 1)

根據收集長庚醫院中醫健康中心客戶計 958 人，人口相關資料男性與女性比為 1:3.8，年齡群以 30-39 歲最多占總人數的 36%，其次為 20-29 歲占總人數的 23%、40-49 歲占總人數的 21%，職業別以醫療服務業居多占總人數的 52.8%，其他職別占 16.8%，軍警公教占 10.4% 等。

根據中華紓壓健康發展協會報告數據提出(42)，世界人口中接受 SPA 治療中以按摩項目占約 50% 最高，SPA 平均人口年齡為 41 歲，其中女性占 41%。但是在臺灣女性占率高達 90%，且平均年齡為 35 歲。此結果女性占率與我院女性占率約 80% 有些差距，但是年齡分佈我院為 30-39 歲最多占總人數的 36%，次項結果符合中華紓壓健康發展協會報告的 35 歲年齡。

## (二)客戶的需求及與外界民間芳療的需求差異：

經比較本院客戶需求與民間芳療客戶的需求差異為，本院客戶較重視醫師診視部分，並且會想要了解自己的體質狀況，甚至於會希望有一份如同健康檢查的報告書，讓他對自己的健康狀態有所了解。至於民間芳療客戶的需求，根據我們在專家會議中出席的民間芳療專家代表認為，一般民間芳療的民眾的需求以手法的好壞為最多，因此常會選擇固定的芳療師，但是由於民間芳療並沒有醫師參與，因此客戶通常不會要求診斷相關的醫療行為。

## (三)中醫藥與芳香治療小組人員組織架構如何建立：

依據長庚醫院中醫健康中心的實際運作，提供適當組織架構（如附件 2），中醫養生健康中心是架構在中醫部下，設有主任一人由中醫師出任，其任務為規劃領導中醫芳療作業；中醫師數名，其任務為位客戶進行體質變證及設計健康療程；芳療經理師一人，其任務為開拓業務，協調現場運作及相關文宣規劃，事務員一人，其任務為現場作業行政事務處理；芳療師 4 人，其任務為芳香治療相關業務實施。

## (四)中醫結合芳療能提供之養生保健項目：

根據國外 medical SPA 的治療範圍(43)其實相當廣泛，治療範圍幾乎包括各系統如：消化；呼吸；骨關節；泌尿；皮膚病及婦科疾病等。目前中醫養生健康中心因為人力結構上不是太大，且我們希望能夠結合實證醫學，因此目前所提供的治療項目以肩頸痛、下背痛及失眠這三項疾病佔最大比例。

## (五)整體營運之現場流程技術如何克服：

由實際的臨床運作我們發現，應先以適當的規劃流程及服務動線才能避免凌亂的現場作業，因此依據長庚醫院中醫健康中心的實際運作，我們規劃出適當整體營運之現場流程技術（如附件 3-1），此外我們也請護理部門制定現場作業準則作為現常實際運作之規範（如附件 3-2）。

## (六)相關養生產品如何搭配：

目前中醫養生健康中心所推出的養生產品有，養生茶 11 種；中藥浴 10 種，養生產品販售前，一定須經由醫師診視體質後再予以建議，並非採用開放式選購，其目的在針對醫療的專業性及提供客戶最適宜的養生產品，養生產品則適度結合文宣讓客戶對產品有所了解。

## (七)如何以實證醫學呈現未來之成果：

目前已針對肩頸痛、下背痛及失眠這三項不適症狀及兩種專案

## 芳療的實際服務

內容做為研究對象，分別於治療前及治療後予以不同的問卷調查及統計相關資料，以了解芳香治療的效果。此資料將來將會作為實證醫學的寶貴資料及臨床治療參考。問卷相關資料(如附件 12)，肩頸痛使用 NECK PAIN DISABILITY INDEX QUESTIONNAIRE (NDI)共有 20 位養生健康中心顧客接受芳香治療前及芳香治療後評估，NDI 總分為 50 分，每分問卷劑算方式為得數除以 50 乘以 100%就是每份問卷的，芳香治療前 NDI 分數平均值為 11 (22%)，芳香治療後 NDI 分數平均值為 3 (6%)，改善程度的平均值為 8 (16%)。下背痛使用的是 Oswestry low back paindisability index (ODI) 共有 10 位養生健康中心顧客接受芳香治療前及芳香治療後評估，ODI 總分為 50 分，每分問卷劑算方式為得數除以 50 乘以 100%就是每份問卷的，芳香治療前 ODI 分數平均值為 32 (16%)，芳香治療後 ODI 分數平均值為 8 (4%)，改善程度的平均值為 24 (48%)。失眠使用的是 Insomnia Self-Assessment Inventory 目前只有芳香治療前分數尚未回收到芳香治療後資料。

### 三、評估中醫藥結合芳香治療可提供之最適服務疾病項目

從長庚中醫健康中心實際營運的資料 958 位顧客資料予以統計及分類發現，臨床上以肩痛前來接受治療的比例最高佔 31%；其次為頸痛佔 21%；腰痛佔 12%；背痛佔 8%及頭痛佔 6%。睡眠障礙也是就醫的一大要素，根據統計發現，睡眠障礙約佔所有客戶的 57%，其中以易醒佔 37%最多，其次為難入眠佔 29%及多夢佔 23% (附件 5)。比較國外客戶共有 11 位其中占最高比例也為肩痛 25%其次為頸部痛及背痛均為 22%再來則是頭部痛占 13%，上肢痛、下肢痛及腰痛都各占 6%，由此可知不管國內人士還是國外人士肩頸痛所占比例為最高。睡眠部份由於 11 為客戶大都為睡眠問題所以無法做比較。

有關民眾對於芳療治療的療效評估，我們推出顱顏正頸手術芳療優質服務專案與國際醫療接軌計畫中收列 37 位治療對象以接受整形正頸手術結合芳香治療專案的統計呈現出結果。(如附件 6)

計畫中收列 37 位治療對象，調查情形分別為：

手術前評估：

對住院時增加芳香服務流程感到滿意者，同意或是非常同意佔 84.6%。對於所提供之精油薰香能減輕我對於手術的焦慮者，同意或是非常同意佔 69.2%，認為尚可者佔 30.8%。認為本次手術接受芳香療法對我是有幫助的，同意或是非常同意佔 75.6%，認為尚可者佔 21.6%，但也有 2.7%非常不同意。認為本次手術接受芳香療法讓我覺

得滿意者，同意或是非常同意佔 80.6%，認為尚可者佔 19.4%。

手術後評估：

術後接受遠端穴位按摩或足浴能讓我減輕疼痛者，同意或是非常同意佔 77.8%，認為尚可者佔 19.4%，但也有 2.8% 非常不同意。術後接受遠端穴位按摩或足浴能讓我減輕壓力者，同意或是非常同意佔 86.2%，認為尚可者佔 13.9%。術後繼續接受薰香精油能讓我減輕焦慮者，同意或是非常同意佔 78.3%，認為尚可者佔 21.7%。術後繼續接受薰香精油能讓我減輕疼痛者，同意或是非常同意佔 70.2%，認為尚可者佔 27.0%，但也有 2.7% 非常不同意。

#### 四、評估中醫藥結合芳香治療可提供之最適預防保健服務項目

由目前長庚中醫健康中心實際營運的資料統計發現，臨床上常見不適症狀而到中醫養生健康中心治療之項目，不外是：睡眠障礙；頸背僵硬痠痛；下肢血循不順等諸多原因，由於上述客戶每人體質差異極大，因此經由處方不盡相同，也因此統計上較困難，但是經由正顎手術結合芳香治療的統計發現，芳香治療對壓力緩解及疼痛疏緩有實際之幫助，因此或許者是未來設計專病臨床治療的方向。有鑑於臨床上我們遇到的問題；因此我們嘗試以專病的套裝療程做為治療的處方，其好處就是未來便於臨床上的統計，目前推出的數種套裝療程（如附件 7）。

#### 五、所需具有的經營策略及軟硬體規劃

經營策略部分，由於本中心隸屬於醫學中心，因此無法如外界芳療中心可借助媒體文宣來宣傳，至於如何讓個案增加回流的比例部分，主要需要靠客戶對於服務的滿意度來決定，另外醫師對於專業的建議也是可行之道。本中心營運過程中發現，大部分的客戶都能夠接受醫師的建議，通常在醫師的判斷下建議治療後的康復期需要幾次的回診，大多數的客戶都會充分遵守。因此歸納起來我們認為經營上需有數項需求：

1. 需有專科經營助理，該人員需具備有醫療及芳香治療相關知識，並且有能力對外接觸招商及規畫經營策略等事項。
2. 任何方案的推動應能具有彈性，避免受制於醫院之經營框架。
3. 芳療師的訓練時數及技巧應盡量加強，如此才能與商業芳療業者競爭。
4. 人員具有一定的外語能力及所有硬體標誌，均須有外語搭配。
5. 網頁應能同時呈現中文及英文。
6. 芳療硬體須包括：氣泡按摩浴缸、藥浴缸、泡腳桶、SPA 床、蒸氣室、溫熱室、藥浴室、呼叫鈴系統、沐浴用品、保養用品、專屬置物櫃、網路服務區、書報休息區、體質辨證區、VIP 套房區（請參考附件 9）。

## 六、提供國際醫療服務，所應具備之相關知能及訓練內容

依本健康中心過去實際服務國外客戶的經驗認為，以語言（英文）溝通是最重要的一環，無論是醫師；護理師或是芳療師，都需要能夠充分與客戶以英文溝通，其次是能夠以英文表達專業相關詞彙，此才能讓國外客戶充分得到好的服務，因此外語能力的訓練應是從事國際醫療最基本的需求。此外硬體標誌須同時有英文，且介紹及衛教單張也須有英文版本，如此方能提供外國客戶一個有好的環境。有關新進人員或是舊員工的在職進修課程中，外語能力的加強也有其重要性及必要性，畢竟語言溝通是從事國際醫療最重要的要素。

專家會議建言：

藉由主持人會議、小組討論、專家座談會及實際接觸國際醫療服務個案。歸納出以下幾項結果：

### 1. 中醫藥結合芳香療法試行國際醫療推動的阻力。

對國際醫療推動的阻力是不知道如何行銷、如何結盟，以及如何在自己中醫的專業之上發展有特色的芳香療法。

目前經濟部外貿協會致力於將臺灣的醫療往國際推廣，醫療界雖然不可以行銷但只要是國際醫療就可以，可以透過旅行業者的產業結盟此稱為異業結盟，另外台商協會、台商聯盟會也是可以著力的點以上為行銷面。也可與當地文化做結合例如與附近休閒景點飯店做結合以林口長庚為例附近有華夏飯店、芙蓉飯店、景點有大溪文化、百年媽祖廟巡禮、高爾夫球場等。結合與大眾傳播業做結合：例如華航每月的雜誌或是網頁、全球海外華人最常看的世界日報推行國際醫療可以在這些刊物上刊登行銷。

### 2. 如何有效結合傳統中醫藥及芳香療法。

產品要有特色：我們應該基於專長往上走，與芳療之間的關係應該發展專業，特色要有專業才是加分，可以經由精油的研發、辨證能力加強拉大與一般業界的不同，實證醫學是很重要的例如結合基礎醫學去探討吸入性精油與直接吸收的差異性等。一定要有很多實務加實證，定位於辯證強化將專業形象提昇更進一步發展個別化產品。

### 3. 評估中醫藥結合芳香療法可提供之最適預防保健項目。

評估目前進行中、未來可能進行項目及參考國外的養生保健項目來做比較並評估增加新服務項目的可能性，目前養生健康中心進行中的項目是體質辨證、中藥藥浴治療、精油按摩、及中醫養生茶及五行音樂。未來發展中有中藥藥酒以上這些項都是需經由中醫師辨證後使用的。

#### 4. 如何強調芳香療法之實證醫學及如何驗證。

芳療要做得好要因人、因時、因地而不同，中醫也是一樣，但要真的做到因人、因時、因地是很困難的，所以要有幾項配方如失眠、痛經、休閒運動痠痛配方等先選一兩項作實證研究，目前規畫從養生健康中心歷年來資料統寄出的最常見項目前三項做起：肩頸痛、下背痛及失眠這三項著手。

#### 5. 藉由實際接觸國外客戶的經驗提供相關作業人員應具備的相關知能與教育訓練內容，研擬套餐療程做為未來推動國際醫療服務的內容。

在實務上顧客經由辨證都比較想要知道自己到底適合哪種精油，所以醫師方面必須再強化辨證以及與顧客間的互動。根據外貿協會帶來的加州團覺得我們的環境與治療很好，但希望在辨證與經絡按壓時能與顧客多作互動與解說。

目前長庚國際醫療最多的是骨科及人工生殖的個案較多。藉由術前的中醫芳香療法使他們能放鬆心情減少熬夜或失眠提高免疫系統對於隔天的治療或手術是有幫助的。這些國際醫療很多病患都非常緊張以至於很多該聽的注意事項都沒聽進去，藉由中醫經絡與芳香療法的放鬆能幫助他們及衛教過程更有利於術後的自我照顧。此外也可規畫來臺灣做健康檢查的這一塊，在完整的健康檢查後接上完整的調理此為我們可以著力的。

#### 6. 中醫藥結合芳香療法導入於國際醫療服務模式中，所需具有的經營策略及軟硬體規劃。

臺灣坊間的芳療大概也有十幾年了，主要是做一些美容這一塊而且做得很好，舒壓、放鬆、美體甚至於讓顧客傾訴也都做得很好。但保健與治療的康復期都沒有，在長庚中醫養生健康中心的角色很適合做這保健與康復期的治療。

至於如何讓個案常回來，在坊間店長很重要行銷要很強，但在醫院體系裡就不太適合讓管理者來做行銷的部份，而這角色應該是醫師-主動約回診。大部分的病患都很聽醫師講的話，在醫生的判斷下建議治療後的康復期需要幾次的回診由醫師主動向顧客說明，大概都會遵守。

#### 7. 中醫藥結合芳香療法打破中醫藥侷限於臨床醫療的部份跨足休閒產業，對臺灣中醫藥產業經濟發展的實際上助益。

精油與中草藥都是天然植物且都有藥理成分，跟中藥藥理學一樣，所以中醫介入這一塊(芳療)是很適合的，在臨床上只要對精油足夠了解特性就可以區分。目前全球對於古老的自然療法非常感興

趣如中醫的經絡療法、中醫養生療法，但外國人不習慣吃中藥卻對中醫的診斷部分相當認同，所以中醫結合芳香療法式推向國際的一個很好的立基點。在實務上經驗來過中醫養生健康中心體驗的歐美人士都覺得我們的專業度很夠。目前政府很重視國際醫療，本院國際醫療服務中心有去國外參加一些展覽，外貿協會也有帶過很多國外團體來中醫養生健康中心參訪，也有請美加的一些記者來做實際體驗，效果與反應都很好。再透過與透過旅行業者及飯店業者的產業異業結盟，如此便可成功的結合中醫藥、芳療與休閒產業，使臺灣的中醫藥產業在國際醫療上有一席之地。

## 肆、討論

由國外網站搜尋到的資料顯示，全世界的民眾普遍對SPA療法有極高的接受度，至於medical SPA在歐美國家也有相當大的群眾支持，此現象在臺灣其實也不例外，只是過去臺灣並沒有醫療結合芳香療法的先例，而純粹是芳香療法。但是如果單靠芳香療法，臺灣並不會有優於國外的競爭力，如果芳香療法與中醫藥結合，則是沒有替代性且具有特色的芳香療法。

由網路檢索收詢資料發現國外芳療主要目的以紓壓佔有最大的比重，從檢索中發現致了有相關之研究成果計61篇，其次為呼吸道疾病計有11篇，退化性關節疾病計2篇，皮膚疾病計3篇，至於腸胃疾病及泌尿疾病則未搜尋到相關文獻，有關未有研究成果報告之主題可能是實證醫學證據的發表較困難而非沒有從事，這些結論至少在紓壓的部分與我院的資料是相吻合的即是佔絕大多數。

傳統醫藥近年來逐漸為外國人所接受，但是僅止於針灸治療而非藥物治療，然而中醫結合芳香療法的治療並不需要服用中藥，而是將中醫的理論加諸於芳香療法上，且客戶接受的都是非侵襲性的治療，因此應該較有機會爭取到外國客戶的治療意願。

由於目前臺灣中醫界除長庚醫院外，尚無中醫結合SPA的實例，因此我們是以「長庚模式」來探討中醫結合SPA是否可以促使臺灣中醫走向國際醫療，研究中我們發現國外人士對於中醫藥結合SPA療法的確有極大的興趣及吸引力，因此後續臺灣中醫界如何藉由結合SPA來發展國際醫療，則仍需由政府號召中醫界工商未來推動的可行性及辦法，至於「長庚模式」則可作為參考範本。

過去我們有機會服務不少的外國客戶，他們大多對中華文化及中醫藥抱有極大的好奇心，並且也相當能接受長庚中醫養生健康中心提供的療程。因此如果我們能於現有的療程加以實證醫學的證據，相信對於國外客戶應能更具吸引力。我們從與整形外科合作的正顎手術術後統計發現，中醫結合芳香療法的確對病患的壓力緩解及疼痛緩解有一定的幫助，如果我們能增加實證數據的項目，則對於吸引客戶當具有更高的說服力。

然而要吸引及接待外國客戶，仍需有相當的規劃及軟硬體合才可行，長庚中醫健康中心由於編制不大，因此難以獨立撐起國際醫療業務，因此我們選擇與長庚醫院的國際醫療中心合作，如此可補足對於國外聯繫管道不足及外國語言能力不足的缺失。

綜合本研究的資料我們歸納國際醫療的進行需具備數項要點下：

一、吸引國外客戶的專業醫療項目並須具有特色。

以本健康中心為例，我們在世界共通的芳香療法中加入中醫藥的體質

變證及中醫的養生方法如：中藥養生茶飲；中藥藥浴等項目，這些國外不易接觸到的養生元素，如果加以適度包裝，應可具有相當的吸引力。

## 二、需有較具吸引力的套裝療程。

必須有好的套裝療程對於國外的客戶才能有足夠的吸引力，以我們與整形外科合作為例，我們藉由每年固定來台從事整型的外國人士，結合中醫芳療程為套裝療程，如此讓中醫芳療更能主動與外國客戶互動，如此較可吸引國外人士接受中醫芳香治療。但是先決條件是，這些療程最好是有實證醫學做為背景支持，如此效益才會更大。

## 三、中醫師與護理人員的芳療知識養成。

臺灣的中醫師教育或是護理教育並沒有芳香治療相關課程訓練，因此如果要從事中醫芳療業務，則中醫師或是護理芳療師須先接受課堂上的課程學習至少20小時，及實際的臨床學習至少20小時，如此才能初具臨床實做能力。當然後續的在職訓練仍是需要的。

## 四、良好的軟硬體設備。

好的硬體設備加上訓練有術的醫療專業人員才能提供好的服務品質，然而流暢的英文表達能力則是最不可缺的要項，因此人員訓練極其重要。本中心也因此設計英文問卷（如附件9）並加入院方的國際醫療服務中心宣傳，藉由網路宣傳以及參加旅遊醫療展，以及實務上國際人士的滿意度（滿意度問卷如附件10）回饋，依各個國家族群的特性找出他們的需求再推廣之，今年度養生健康中心共有11為國際人士填寫滿意度回饋，問卷滿意度部份每題最低分為1分最高分為5分，總滿分為85分，平均總得分數為76分，平均最低分項目為第6項3.81（中醫諮詢師清楚告知注意事項）及第8項3.72（醫師提供我身體狀況的完整資訊）滿意度。針對此兩項平均分數較低的原因做檢討發現此兩項的最低分分別為1分及2分主要來自兩位客戶，並請幫該兩位客戶的醫師加強與客戶溝通及辯證說名的部份希望能即時改善其他的滿意度分數大致上都落在4分及5分。

中醫養生健康中心的網頁也與國際醫療服務中心網頁結合（網址：<http://www.cgmh.org.tw/isc/cht/feature.htm>），此外養生健康中心工作人員提升語言溝通能力，擬至少通過全民英檢初階資格，並由芳療師提出常需要用到的句型請英文老師實際教導發音及應對方式。

## 五、實證醫學的介入。

當我們將芳香療法結合醫療時，此種治療的療效是否有效則須藉由實證醫學研究來證實，如此才能取得客戶的信賴，也需因藉由實證研究來清楚了解，哪些疾病是適合以中醫芳療來治療，如此對未來業務的推廣才能有所幫助，也因此才能具有吸引國外客戶來台的要素。

## 六、適度的宣導及行銷。

當整體醫療業務都具備後，如何有效的宣導及行銷成為日後是否能順利發展的關鍵，但是需考量到如果是醫療院所從事中醫芳療業務時，宣導及行銷的方式可能需考量到不能抵觸衛生法令，因此最好是結合實證醫學的研究成果來宣導，如此較符合醫療院所的服務精神，由於服務對象是外國人士，因此建議可與旅遊業結盟或於國外人士所接觸的雜誌刊物進行文宣，否則將難以吸收到外國的客戶。

## 伍、結論與建議

本研究結果顯示，藉由長庚養生健康中心實際運作的「長庚模式」中，中醫結合芳香療法具有足夠的專業特色及吸引力來從事國際醫療活動，然而從事之前須考慮到相當多的配套措施，且缺一不可，因此並非所有的中醫師均適合從事中醫芳療的國際醫療業務，反而是已經有從事西醫國際醫療及較具規模的醫學中心較適合來推廣，因為只要有完整訓練的中醫及護理人員；適當的軟硬體規畫及好的營運策略下，再與國際醫療部門合作，如此成功的機會才會較大。上述結論乃藉由長庚養生健康中心為例探討中醫藥跨入國際醫療的著力點，因此非以長庚醫院為代表。謹此聲明。

本研究主題對臺灣中醫開創新的醫療項目及跨入國際醫療有極大的幫助，建議可繼續後續相關研究主題的進行。

## 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CCMP98-RD-042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

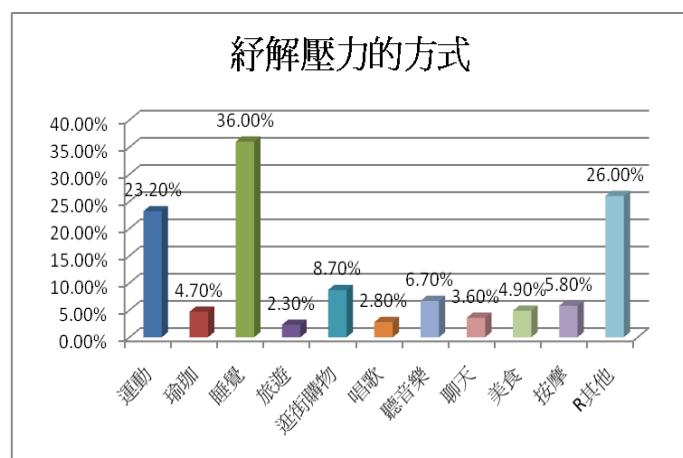
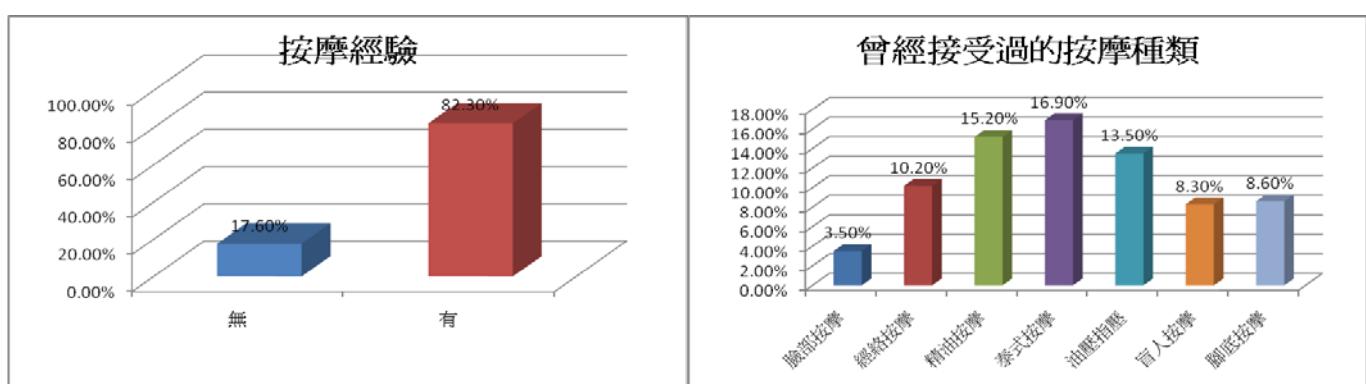
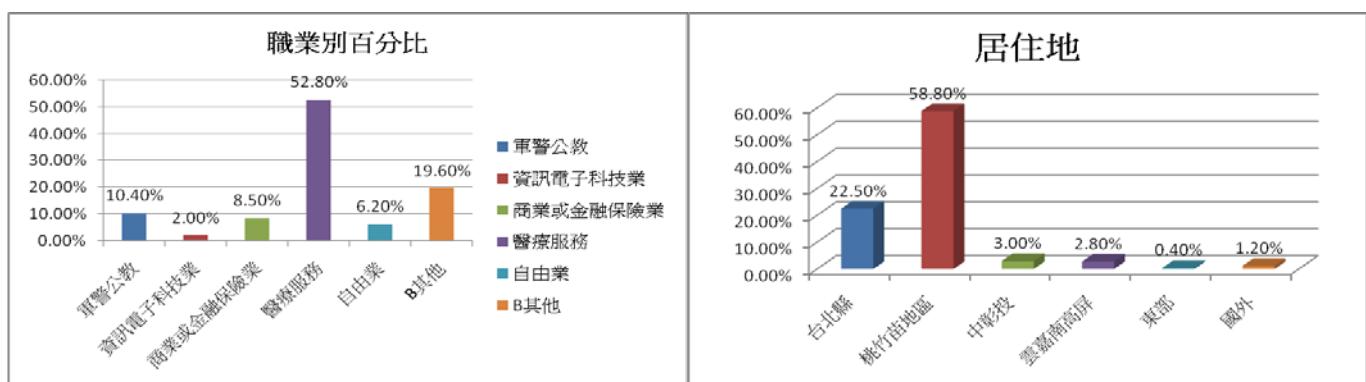
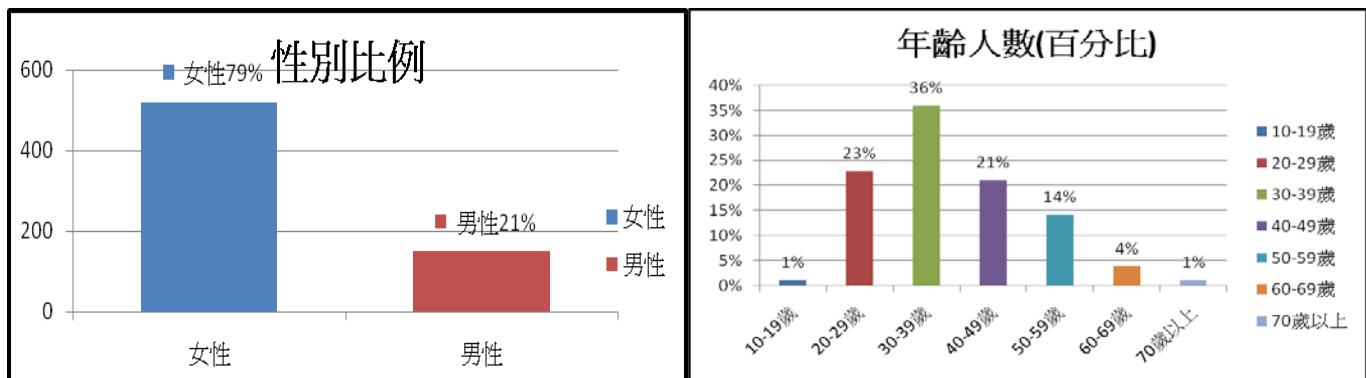
1. 蔡素玲，廖慧娟・國際醫療服務發展趨勢。醫療品質雜誌・2008；2(1)：26-30。
2. 劉競明・推動國內各大醫療體系通過國際醫療品質認證之我見。臺灣醫界。2008；51(1)：38-39。
3. 劉佳明・國際醫療服務發推動經驗分享---義大醫院國際醫療服務發推動經驗分享・醫療品質雜誌・2008；2(1): 45-48。
4. 邱淑媞・臺灣健康促進醫院網絡之緣起與前瞻・<http://www.hph.org.tw/>。
5. 王嘉琦・世界趴趴走旅遊醫療行。健康世界。2007；258：41。
6. 梁健成，王銘富，許雅淨，黃克峰・由五行觀點談芳香療法・美容科技學刊。2008；5(1)：51-56。
7. 林慧光，丁春・芳香療法的作用機理。福建中醫學院學報・2007；17(1)：26-28。
8. 曾月霞・芳香療法於護理的運用・護理雜誌・2005；52(4)：11-15。
9. 梅家齊・芳香療法產品標準的安全性評價・香料香精化妝品 2009 年 02 期。
10. 趙勛國・芳香療法---精油的保健和治療作用・日用化學品科學 2005 年 06 期。
11. 杜建・芳香療法源流與發展.中國醫藥學報 2003 年 08 期。
12. 汪激・芳香性中藥的功效及藥理特點淺識・浙江中醫學院學報，2002，(02)。
13. 洪蓉，金幼菊・日本芳香生理心理學研究進展・世界林業研究，2001，(03)。
14. 隋毅，聶贊・經絡學說與透皮給藥系統・中國中醫基礎醫學雜志，2003 年 01 期。
15. 傅冠民・芳香療法的由來、作用及其應用・香料香精化妝品，2002，(05)。
16. 格哈特・布赫鮑爾，李宏，葉詠平・芳香療法研究中使用的各種方法・香料香精化妝品，2000，(03)。
17. 李靜・傳說中的芳香療法・全國新書目，2007，(15)。
18. 張慧，張杰，劉明・芳香療法溯源及中藥精油的研究進展・中醫研究，2005，(10)。
19. 劉琳娜，梅其炳，程建峰，李欣・當歸精油治療痛經的藥理研究・解放軍藥學學報，2002，(02)。
20. 王文魁，沈映君，齊云・辛夷精油的抗炎作用・陝西中醫學院學報，2000，(02)。

21. 汪開治・植物芳香療法[J]・植物雜志，1998，(03)。
22. 王群紅，李宏建・芳香療法與芳香油的臨床應用・國外醫學・中醫中藥分冊，2001，(06)。
23. 樊樹英・傳統芳香療法應予以開發・湖南中醫藥導報，1999，(08)。
24. 陳娟，汪麗影，彭義・在芳香中感受生活的美好---妙用芳香療法[J]・中華養生保健，2001，(09)。
25. 芳香療法---吸入健康・世界科學技術---中藥現代化，1998，(03)。
26. 托馬斯・海思・自然療法和中醫在歐洲的發展・雲南中醫學院學報，2003，(01)。
27. 華碧春，杜建・中藥芳香外治療法的源流與應用探討・中醫藥通報，2002，(04)。
28. 莊淑真(2008)。芳香療法介入對罹患慢性肩頸酸痛社區婦女之疼痛、關節活動及疲憊症狀成效之探討。碩士論文，國立台北護理學院。
29. 林晴筠、杜明勳、薛光傑(2007)。芳香治療在臨床醫學的運用新知。基礎醫學，22 (11)，408-413。
30. 陳芳伶(2007)。薰衣草薰香吸入對更年期婦女失眠及經絡之成效探討。碩士論文，國立台北護理學院。
31. 張慧、張杰、劉明(2005)。芳香療法溯源及中藥精油的研究發展。中醫研究。18 (10)，62-64。
32. 劉大元(2006)。從醫療到養生---淺談芳香療法。中華民國能量醫學學會，第四屆第一次學術研討會，43-45。
33. Katie S., Karen V., Stephen C., Caroline L., & Sue A.(2004). A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliative Medicine*, 18, 87-92.
34. Setzer WN. Essential oils and anxiolytic aromatherapy. *Natural Product Communications*. 4(9):1305-16, 2009 Sep.
35. Kim MJ. Nam ES. Paik SI. The effects of aromatherapy on pain, depression, and life satisfaction of arthritis patients. *Daehan Ganho Haghoeji*. 35(1):186-94, 2005 Feb.
36. Shirreffs CM. Aromatherapy massage for joint pain and constipation in a patient with Guillain Barre. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*. 7(2):78-83, 2001 May.
37. Kim JT. Ren CJ. Fielding GA. Pitti A. Kasumi T. Wajda M. Lebovits A. Bekker A. Treatment with lavender aromatherapy in the post-anesthesia care unit reduces opioid requirements of morbidly obese patients undergoing

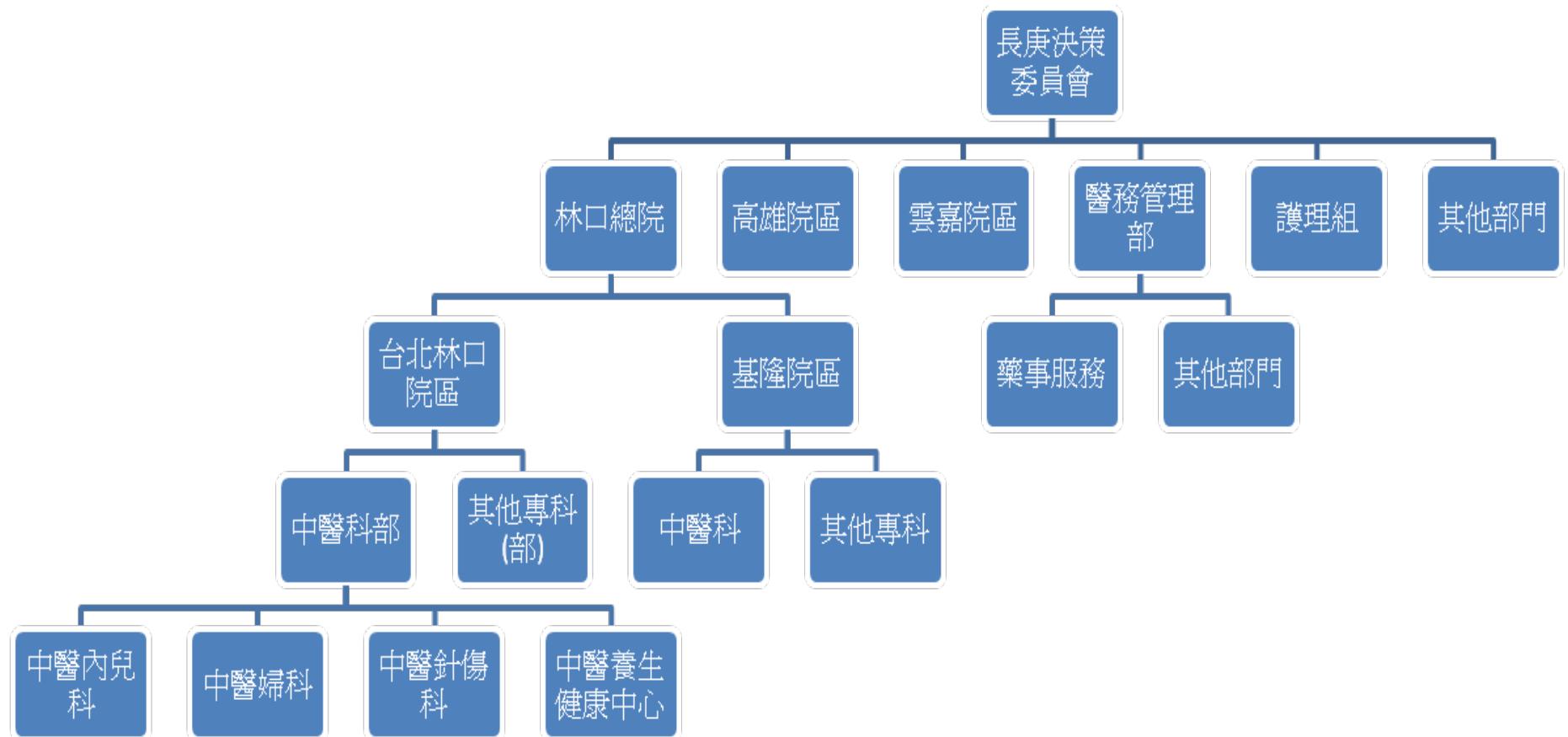
- laparoscopic adjustable gastric banding. *Obesity Surgery*. 17(7):920-5, 2007 Jul.
38. Hasani A. Pavia D. Toms N. Dilworth P. Agnew JE. Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 9(2):243-9, 2003 Apr.
  39. Khan MA. Chervinskaia AV. Sotnikova EN. Vakhova EL. Korolev AV. Aromaphytotherapy in prevention of acute respiratory diseases in children. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. (2):9-12, 2005 Mar-Apr.
  40. Yates JE. Phifer JB. Flake D. Clinical inquiries. Do nonmedicated topicals relieve childhood eczema?. *Journal of Family Practice*. 58(5):280-1, 2009 May.
  41. Anderson C. Lis-Balchin M. Kirk-Smith M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. *Phytotherapy Research*. 14(6):452-6, 2000 Sep.
  42. <http://nccur.lib.nccu.edu.tw/bitstream/140.119/35756/6/25800706.pdf>
  43. <http://www.herbsbyholly.co.uk/index.html>
  44. Changulani M. **Evaluation of responsiveness of Oswestry low back pain disability index.** Shaju A. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*. 129(5):691-4, 2009 May

## 柒、附件

### 附件 1、接受治療之人口相關資訊統計 根據收集長庚醫院中醫健康中心客戶計 958 人

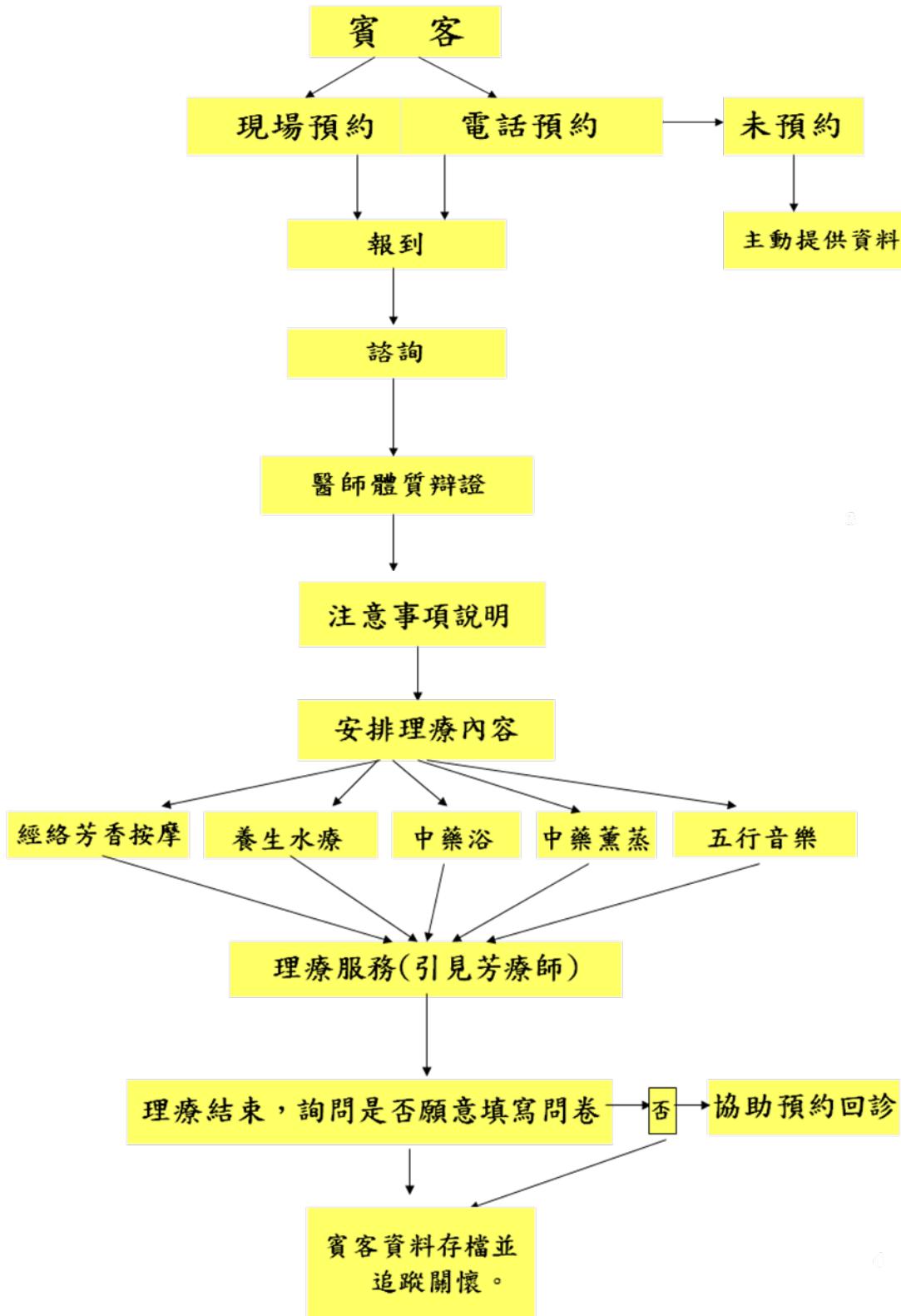


## 附件 2、組織架構圖



附件 3-1、中醫養生健康中心服務流程圖

## 養生健康中心服務流程說明



## 附件 3-2、中醫養生健康中心作業準則目次及作業範例

### 目次表

目次	年度	文件內容摘要	附註
一		人事管理規則	
二		中醫養生健康中心 級長工作職責	修訂中
三		中醫芳療師 DB 班工作常規	
四		中醫芳療師 GB 班工作常規	
五		事務員工工作常規	
六		健診樂活一日套餐作業常規	
七		顧顏正顎手術芳療優質服務常規	
八		“生日快樂”養生體驗優惠辦法	
九		服務禮儀應對手冊	
十		護理部急救車管理原則	
十一		醫療用冰箱管理則	
十二		一般芳香經絡按摩標準作業規範	
十三		薰浴療法標準作業規範	
十四		協助氣泡按摩標準作業規範	
十五		烤箱操作標準作業規範	
十六		協助蒸氣療法標準作業規範	
十七		五行音樂治療標準作業規範	
十八		刮痧標準作業規範	
十九		紫外線消毒箱使用標準作業規範	
二十			

### 薰浴療法 (Herb Bath Therapy) 標準作業規範 (一)

編號：N3P017

頁數：5-1

總頁數：5

作業目的	適用範圍及執行人員	使用器材、工具
將藥物煎湯，進行全身洗浴、浸泡，透過藥物加熱後的熱力和藥力作用，達到疏通經絡、氣血調和、消腫止痛、活血化瘀、祛風除濕、殺蟲止癩作用。	<p>一、適用範圍</p> <p>內科疾病：感冒、慢性結膜炎、痢疾、高血壓、中風、非特異性消渴性結膜炎、尿路感染、腎功能障礙、性功能障礙、前列腺炎、麻風及關節炎等。</p> <p>二、外科疾病：瘡、癰、化膿性淋巴結炎、急性單丸炎、睾丸鞘膜積液、腹痛、消腫、肛裂、軟組織損傷及骨質增生等。</p> <p>三、皮膚科疾病：胞疹、扁平疣、尋常疣、癬、疥瘡、尖銳濕疣、麻疹、蕁麻疹及粉刺等。</p> <p>四、婦科疾病：外陰炎、黴菌性陰道炎及滴蟲陰道炎等。</p> <p>五、五官科疾病：麥粒腫、急性結膜炎及酒糟鼻等。</p> <p>六、小兒科疾病：腹瀉、流行性腮腺炎、體關節半脫位、脫肛、腹腔瘻及瘻子等。</p> <p>七、美容保健：具有潤膚、增白、減肥、去屑、烏髮、護髮、皮膚破裂、汗手及手乾燥等。</p> <p>八、其他：預防疾病（如感冒、冰癢）、爽身、安神及延年益壽等。</p> <p>三、適用人員 護理人員。</p>	<p>一套、設備類</p> <p>一、浴缸.....一套</p> <p>二、水溫計.....一個</p> <p>三、定時器.....一個</p> <p>四、冷水、熱水.....體量約 2/3 浴缸</p> <p>武、藥物類</p> <p>中藥藥液.....視醫囑</p> <p>參、布品類</p> <p>一、浴巾.....一條</p> <p>二、大浴巾.....一條</p> <p>三、乾淨衣物或病人服.....一套</p>

公佈日期：90 年 03 月 修訂日期：98 年 03 月第七次修訂

基層護理人員工作規範

### 一般芳香經絡按摩 ( ) 標準作業規範 (一)

編號：

頁數：11-1

總頁數：11

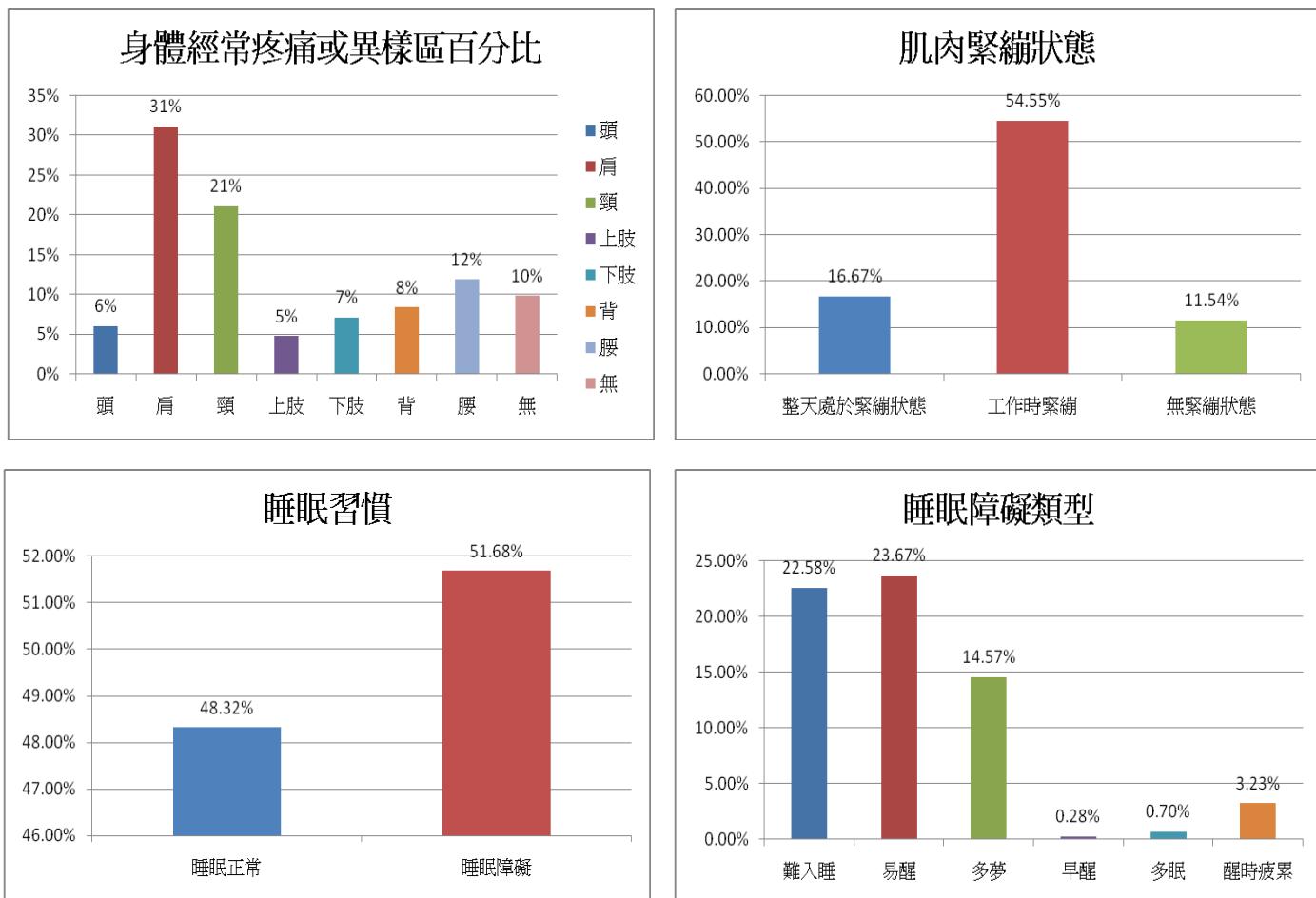
作業目的	適用範圍及執行人員	使用器材、工具
一、是透過精油的使用搭配穴點刺激，加速精油透過皮膚進入血液的效果，運用特殊的手法，使全身或局部經絡穴位在按摩刺激下血脈循行通暢，身心放鬆達到療癒身心病痛之目的。	<p>一、適用範圍</p> <p>全身痠痛、消化不良、頭痛、感冒、及全身不適預紓緩之顧客。</p> <p>二、經痛、預產期前一週之產婦。</p> <p>三、適用執行員 中醫護理人員。</p>	<p>一套、設備類</p> <p>一、按摩床.....1 張</p> <p>二、枕頭.....視需要</p> <p>三、電熱毯.....2 張</p> <p>四、圍廉.....1 張</p> <p>五、按摩輔助物.....視需要</p> <p>武、製劑類</p> <p>一、精油(含基底油) .....1 盒</p> <p>參、布品類</p> <p>一、頭巾.....1 條</p> <p>二、美容衣.....1 件</p> <p>三、大毛巾.....1 張</p> <p>四、小毛巾.....1 張</p> <p>肆、不計價類</p> <p>一、紙牌.....1 件</p> <p>二、紙拖鞋.....1 雙</p> <p>三、深色小瓶子.....1 個</p>

公佈日期：年月 修訂日期：年月第次修訂

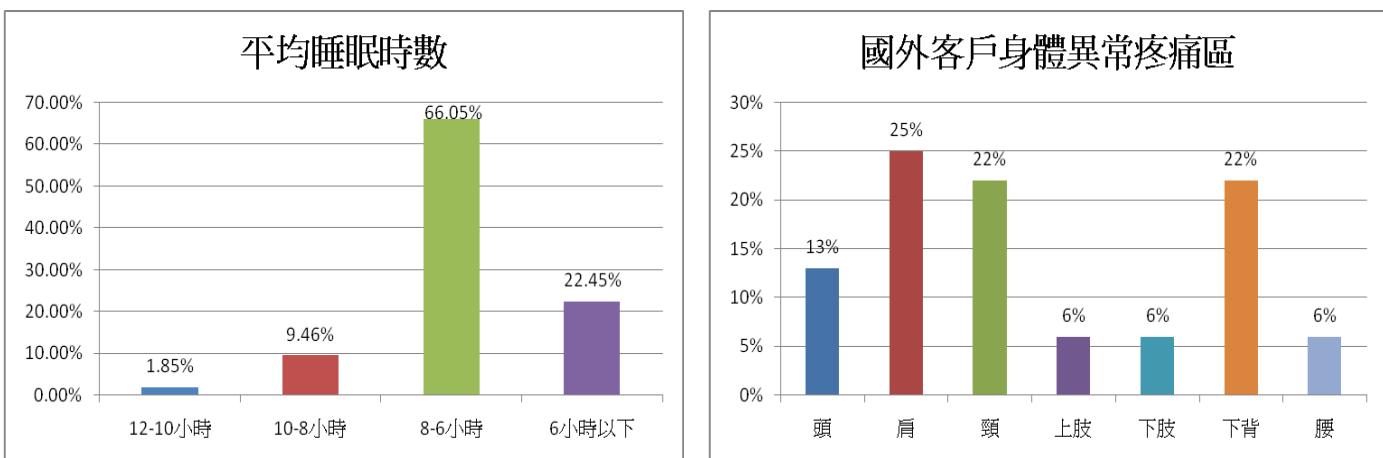
基層護士工作規範

## 附件 5、最常見不適症狀之相關統計

以下根據收集長庚醫院中醫健康中心國內客戶計 958 人



以下為根據國外 11 位客戶 資料統計結果



附件 6、顱顏整形正顎手術專案  
空白問卷

中醫養生健康中心服務問卷調查

\* 第一部分：基本資料 (請在□方格內打勾)

親愛的貴賓您好：

感謝有機會能讓本中心為您服務，為了讓我們日後能提供更完善專業服務，懇請您填寫下列問題。

感謝您的協助 敬祝 順心 如意 ！

中醫養生健康中心 敬啟

1. 接受服務日期：\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

2. 請問您來長庚中醫養生健康中心的次數：\_\_\_\_次

3. 請問您有接受過經絡按摩服務？ 是 否

4. 請問您的年齡：\_\_\_\_歲

5. 性別：男 女

6. 教育程度：未受教育 小學 國中 高中職 大專 碩士 博士 其他

7. 婚姻狀況：已婚 未婚 分居 離婚 喪偶 其他

8. 職業：公務人員 教職人員 商 工 農 醫護相關行業 軍 服務業 自由業  
家管 其他

9. 您目前入住西醫病房原因 手術，手術部位\_\_\_\_\_ 檢查 治療疾病\_\_\_\_\_

10. 請問您以前是否有接觸過芳香療法？ 有，如：\_\_\_\_\_ 沒有

11. 請問您於手術前您的主治醫師是否有給予說明本中心之服務？ 有 沒有

\* 第二部分：

非 常 同 意	同 意	尚 可	不 同 意	非 常 不 同 意
------------------	--------	--------	-------------	-----------------------

1. 對住院時增加芳香服務流程感到滿意

2. 中醫芳療師能給予我詳細的說明

3. 中醫醫師於術前的體質辨證對我是有幫助的

4. 對於所提供之精油薰香我能接受精油的味道

5. 對於所提供之精油薰香能減輕我的焦慮

6. 對於所提供之精油薰香能減輕我的疼痛

7. 對於術後中醫師的訪視對我有幫助的

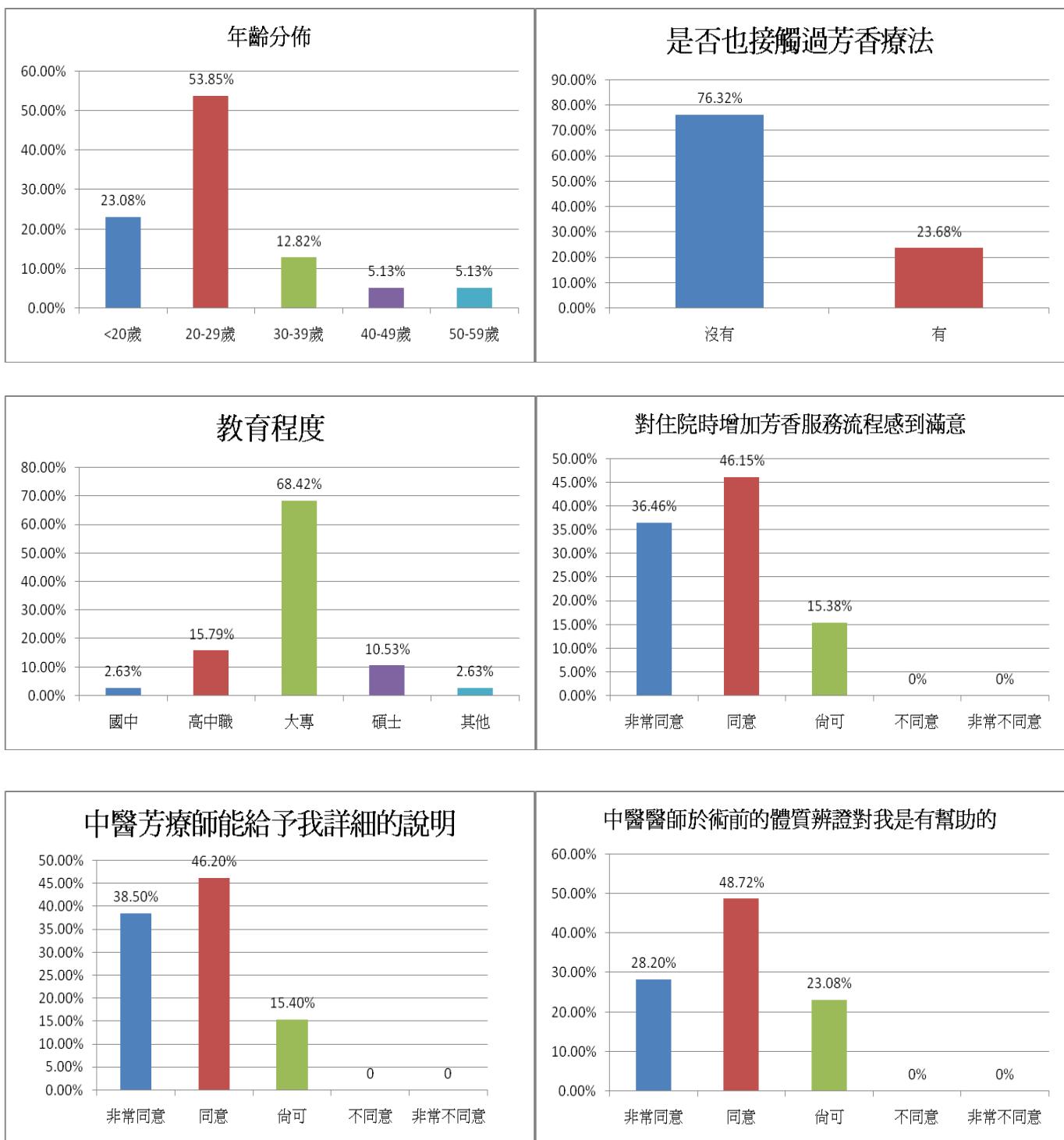
8. 術後中醫芳療師提供的服務對我是有幫助的

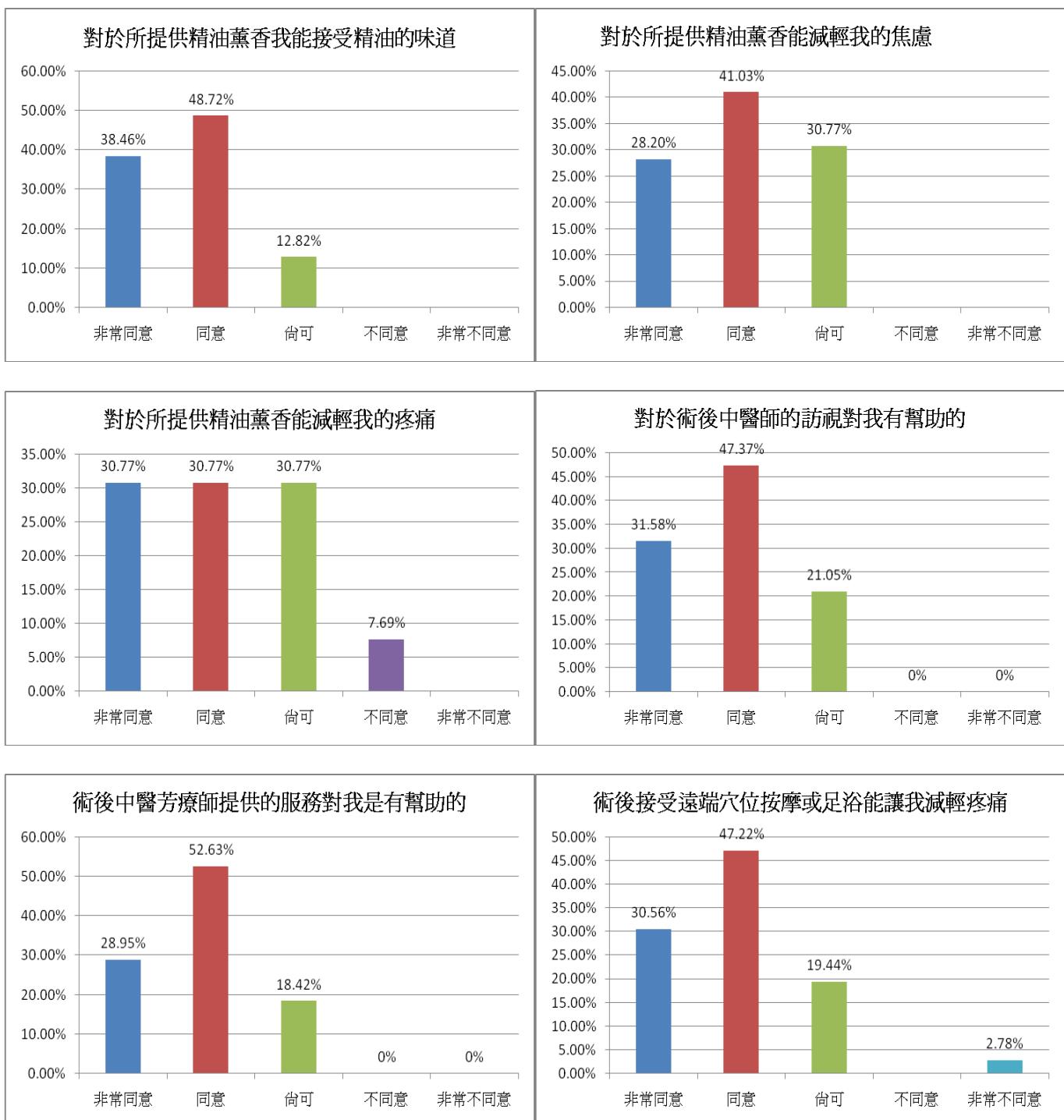
9. 術後接受遠端穴位按摩或足浴能讓我減輕疼痛

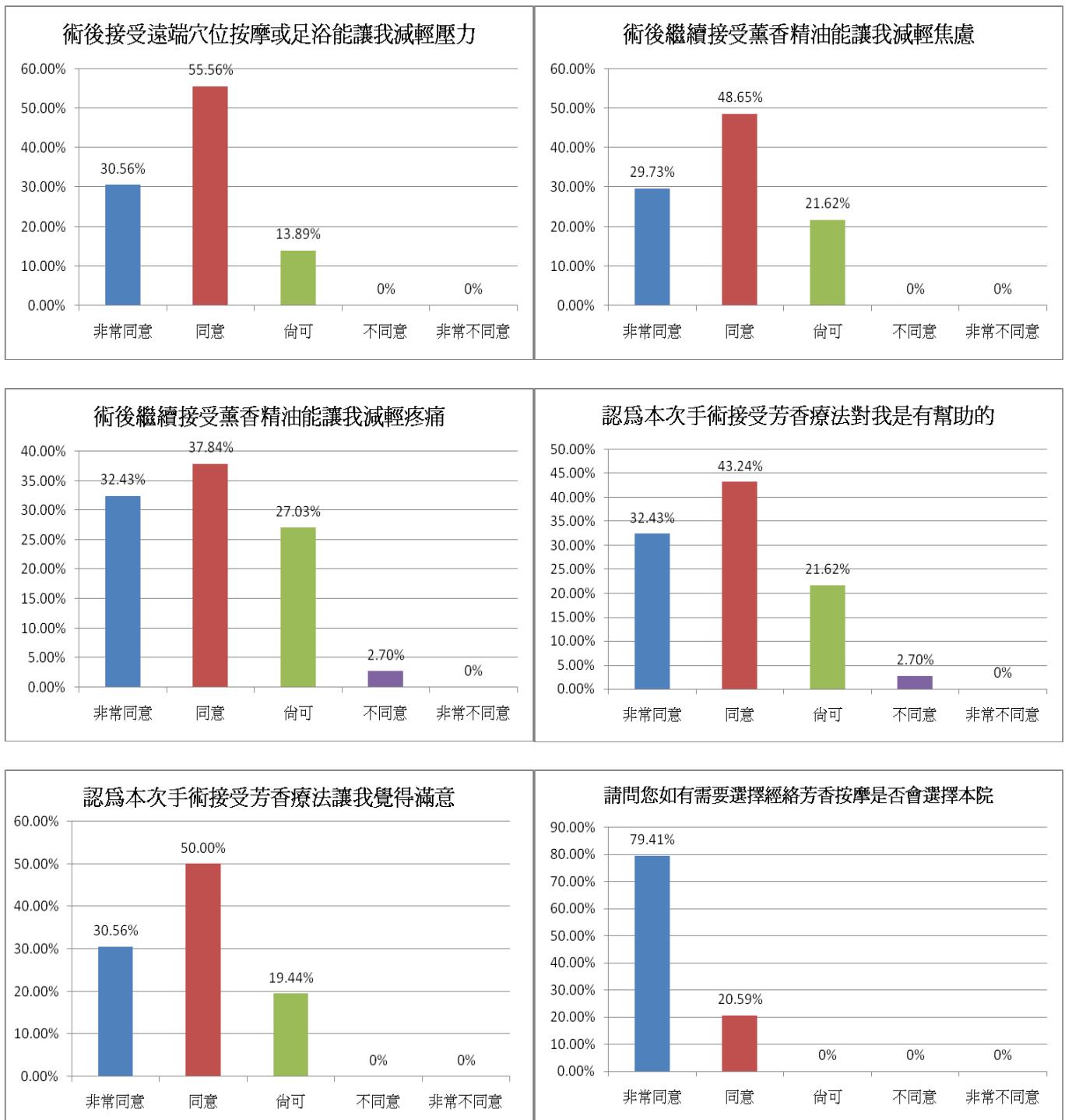
請翻面作答，謝謝您！

- 10.術後接受遠端穴位按摩或足浴能讓我減輕壓力
- 11.術後繼續接受薰香精油能讓我減輕焦慮
- 12.術後繼續接受薰香精油能讓我減輕疼痛
- 13.認為本次手術接受芳香療法對我是有幫助的
- 14.認為本次手術接受芳香療法讓我覺得滿意
- 15.請問您如有需要選擇經絡芳香按摩是否會選擇本院 會 不會，原因\_\_\_\_\_
- 16.其他建議改善事項（或各項處置之感受）：  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 滿意度統計計畫中收列 37 位治療對象







## 附件 7、套裝療程設計

建議療程	療程內容	療程效果
經典療程 (全身舒壓)	中醫體質辨證 + 中藥浴 + 全身經絡調理舒壓。	十二經脈調理氣血，排除身體代謝廢物及多餘水份，經醫師辯證後，提供您經絡調理集體質改善。
局部療程	香甜入夢	中醫體質辨證及中藥浴後，肩、背經絡調理。
	理氣整腹	中醫體質辨證及中藥浴後，腹部經絡調理。
	鬆肩舒筋	中醫體質辨證及中藥浴後，頭、肩、頸部經絡調理。
	漫步雲端	中醫體質辨證及中藥浴後，下肢經絡調理。
中藥浴	安眠浴－安神解鬱、活血消腫、養心安神、祛風通絡。  松腰浴－補肝腎、強筋骨、化瘀止血。  威靈浴－祛風濕、通經絡、活血去瘀、補肝腎、強筋骨。  解壓浴－寧心安神、疏肝理氣、調經止痛。  舒肩浴－解表散熱、去風勝濕、溫通經脈。  香附浴－調經止痛、利尿消腫、清熱解毒。	

## 附件 8

### 行政院衛生署中醫藥委員會委託辦理研究計畫「以中醫醫療結合芳香療法為背景研究中醫在國際醫療著力點之願景」專家座談會

#### 討論事項：

1. 中醫藥結合芳香療法試行國際醫療推動的阻力。
2. 如何有效結合傳統中醫藥及芳香療法。
3. 評估中醫藥結合芳香療法可提供之最適預防保健項目。
4. 如何強調芳香療法之實證醫學及如何驗證。
5. 藉由實際接觸國外客戶的經驗提供相關作業人員應具備的相關知能與教育訓練內容，研擬套裝療程做為未來推動國際醫療服務的內容。
6. 中醫藥結合芳香療法導入於國際醫療服務模式中，所需具有的經營策略及軟硬體規劃。
7. 中醫藥結合芳香療法打破中醫藥侷限於臨床醫療的部份跨足休閒產業，對臺灣中醫藥產業經濟發展的實際上助益。

## 附件 9、硬體設備

氣泡按摩浴



缸藥浴室



蒸氣室



書報休息區



溫熱室



專屬置物櫃



呼叫鈴系統



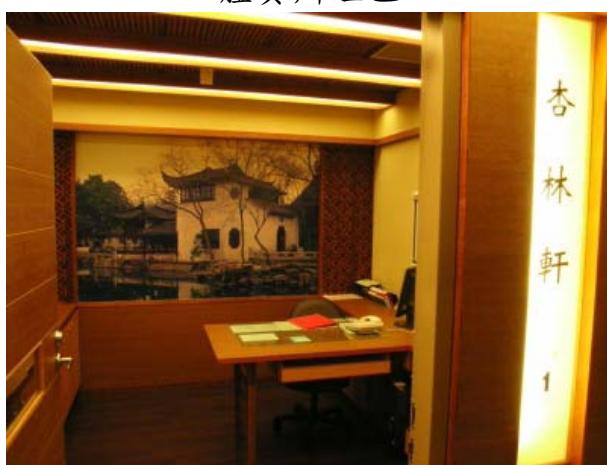
沐浴用品



飲茶休息區



體質辯證區



網路服務區



VIP 套房區



個人按摩區



櫃檯區



音療區



附件 10

Chang Gung Memorial Hospital TCM Health Center  
Report of Pattern Identification

Inspection				
Stature	<input type="checkbox"/> medium <input type="checkbox"/> obese <input type="checkbox"/> thin <input type="checkbox"/> strong <input type="checkbox"/> weak			
Facial complex	<input type="checkbox"/> bloomy <input type="checkbox"/> withered-yellow <input type="checkbox"/> bright white <input type="checkbox"/> lusterless <input type="checkbox"/> dark <input type="checkbox"/> red cheek			
Skin	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> incrusted skin <input type="checkbox"/> dark maculae <input type="checkbox"/> acne			
Lip	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> red <input type="checkbox"/> pale <input type="checkbox"/> dark			
Tongue examination	Tongue body	<input type="checkbox"/> old <input type="checkbox"/> tender <input type="checkbox"/> shrinkage <input type="checkbox"/> enlargement <input type="checkbox"/> fissures <input type="checkbox"/> teeth mark <input type="checkbox"/> red speckles <input type="checkbox"/> stasis speckle		
	Color of tongue body	<input type="checkbox"/> pale <input type="checkbox"/> pale red <input type="checkbox"/> bright red <input type="checkbox"/> crimson <input type="checkbox"/> purple		
	Tongue fur	<input type="checkbox"/> thin <input type="checkbox"/> thick <input type="checkbox"/> moistness <input type="checkbox"/> glossy <input type="checkbox"/> dry <input type="checkbox"/> slimy <input type="checkbox"/> fissure <input type="checkbox"/> peeling <input type="checkbox"/> furless <input type="checkbox"/> mirror tongue		
	Color of tongue fur	<input type="checkbox"/> white <input type="checkbox"/> white and yellow <input type="checkbox"/> yellow <input type="checkbox"/> dyeing		
Audio-olfactory examination				
Smell	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> mal-odor <input type="checkbox"/> other odors			
Voice	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> hoarse <input type="checkbox"/> faint frail <input type="checkbox"/> shortage of breath			
Inquiry				
General	<input type="checkbox"/> aversion to heat <input type="checkbox"/> aversion to cold <input type="checkbox"/> fever <input type="checkbox"/> tired <input type="checkbox"/> heavy <input type="checkbox"/> spontaneous sweating <input type="checkbox"/> night sweating <input type="checkbox"/> easily sweating			
Mood	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anger <input type="checkbox"/> anxiety <input type="checkbox"/> sad <input type="checkbox"/> fear <input type="checkbox"/> easily frightened <input type="checkbox"/> nervous <input type="checkbox"/> forgetful <input type="checkbox"/> irritable			
Sleep	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> difficulty in falling asleep <input type="checkbox"/> difficulty in maintenance <input type="checkbox"/> early awakening <input type="checkbox"/> much dreams <input type="checkbox"/> unrefreshing sleep <input type="checkbox"/> hypersomnia			
Head and neck	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> headache <input type="checkbox"/> dizziness <input type="checkbox"/> neck stiffness <input type="checkbox"/> dry eye <input type="checkbox"/> blurred vision <input type="checkbox"/> stuffy <input type="checkbox"/> rhinorrhea <input type="checkbox"/> post nasal drip <input type="checkbox"/> sneeze <input type="checkbox"/> tinnitus <input type="checkbox"/> dry mouth <input type="checkbox"/> bitter taste <input type="checkbox"/> oral ulcer <input type="checkbox"/> phlegm in throat			
Chest	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> chest tightness <input type="checkbox"/> chest pain <input type="checkbox"/> short of breath <input type="checkbox"/> sigh <input type="checkbox"/> cough <input type="checkbox"/> sputum <input type="checkbox"/> palpitation <input type="checkbox"/> rib-side pain			

Abdomen	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> good appetite <input type="checkbox"/> fair appetite <input type="checkbox"/> poor appetite <input type="checkbox"/> acid regurgitation <input type="checkbox"/> belching <input type="checkbox"/> hiccup <input type="checkbox"/> nausea <input type="checkbox"/> rumbling intestines <input type="checkbox"/> fart <input type="checkbox"/> abdominal pain
Excretion	<input type="checkbox"/> constipation <input type="checkbox"/> diarrhea <input type="checkbox"/> inadequate excretion <input type="checkbox"/> tenesmus <input type="checkbox"/> heat in anus <input type="checkbox"/> prolapse sensation
Back	<input type="checkbox"/> yellow urine <input type="checkbox"/> foamy urine <input type="checkbox"/> frequent <input type="checkbox"/> dysuria <input type="checkbox"/> painful urination <input type="checkbox"/> urgent <input type="checkbox"/> post-voiding dribble <input type="checkbox"/> urine retention <input type="checkbox"/> incontinence <input type="checkbox"/> nocturia
Limbs	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> backache <input type="checkbox"/> lumbar sore <input type="checkbox"/> lumbar pain <input type="checkbox"/> aching lumbus and limp knees <input type="checkbox"/> coccydynia
Period	Menstruation <input type="checkbox"/> regular <input type="checkbox"/> irregular Mount <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> much <input type="checkbox"/> few Color <input type="checkbox"/> dark red <input type="checkbox"/> bright red <input type="checkbox"/> pale red <input type="checkbox"/> clot <input type="checkbox"/> pain <input type="checkbox"/> mammary tenderness <input type="checkbox"/> diarrhea <input type="checkbox"/> headache <input type="checkbox"/> lumbar sore Leucorrhea <input type="checkbox"/> colorless <input type="checkbox"/> white <input type="checkbox"/> yellow <input type="checkbox"/> much <input type="checkbox"/> few <input type="checkbox"/> thin <input type="checkbox"/> thick
Pulse examination	
Left pulse	<input type="checkbox"/> floating <input type="checkbox"/> sunken <input type="checkbox"/> slow <input type="checkbox"/> rapid <input type="checkbox"/> slippery <input type="checkbox"/> rough <input type="checkbox"/> fine <input type="checkbox"/> stringlike <input type="checkbox"/> tight <input type="checkbox"/> slow <input type="checkbox"/> soggy
Right pulse	<input type="checkbox"/> floating <input type="checkbox"/> sunken <input type="checkbox"/> slow <input type="checkbox"/> rapid <input type="checkbox"/> slippery <input type="checkbox"/> rough <input type="checkbox"/> fine <input type="checkbox"/> stringlike <input type="checkbox"/> tight <input type="checkbox"/> slow <input type="checkbox"/> soggy

★According to the pattern identification, your pattern is :

Qi deficiency Blood deficiency Yin deficiency Yang deficiency  
Qi stasis Blood stasis Exuberant yang Dampness Damp-heat

★According to the pattern identification, the suggestion for healthy is as attachment

Signature of the TCM doctor : \_\_\_\_\_

## Health Center of TCM questionnaire

Dear customers,

Thank you for visiting our TCM Health Center and it's our pleasure to serve you. In order for us to evaluate and improve our service, please take a few minutes to complete the following questionnaire.

Best regards,

Health Center of TCM

Chang Gung Memorial Hospital

1. Based on your personal feeling or experience with our health center's service, how much do you agree with the following statements?

	Strongly Disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree
a. It is easy access to the TCM health center by transportation.	<input type="checkbox"/>				
b. The direction signs are clear for me to get to the TCM Health Center in Chang Gung Hospital.	<input type="checkbox"/>				
c. It is cozy inside the TCM Health Center.	<input type="checkbox"/>				
d. The environment of the Health Center is clean.	<input type="checkbox"/>				
e. The receptionist is polite and friendly.	<input type="checkbox"/>				
f. The health care consultant informs me clearly about the service process.	<input type="checkbox"/>				
g. The TCM physician gives me a careful body checkup and diagnose.	<input type="checkbox"/>				
h. The TCM physician provides me a detailed information on my physical conditions.	<input type="checkbox"/>				
i. I clearly understand the health care treatment suggested by the physician.	<input type="checkbox"/>				
j. The therapist considers and respects my feeling during the massage.	<input type="checkbox"/>				
k. I satisfied with the techniques of the therapist.	<input type="checkbox"/>				
l. I think the therapist has professional qualification According to the following health care treatments offered by our center, are they helpful to you in understanding and improving the uncomfortable symptoms of your physical conditions?	<input type="checkbox"/>				
m. Physician's diagnose	<input type="checkbox"/>				
n. Spa	<input type="checkbox"/>				
o. Herbal Bath	<input type="checkbox"/>				
p. Meridian Massage	<input type="checkbox"/>				

2. In general, are you satisfied with our health center's service?

extremely satisfied  satisfied  neutral  dissatisfied  very dissatisfied

3. Which service or treatment of our center do you think is the most impressive and unique?

diagnose of our physician  meridian massage  spa  herbal bath

4. Your reason(s) for today's visit:  
 neck and shoulder pain  lower back pain  sleep disorders  
 others, please specify \_\_\_\_\_
5. Have you ever received TCM medical service?  
 NO  
 YES please check:  acupuncture  herbal medicine  others: \_\_\_\_\_
6. Have you ever been to the aromatherapy?  
 NO  
 YES
7. Your expense on every aromatherapy visit:  
Lowest cost \_\_\_\_\_ Highest cost \_\_\_\_\_ Average cost \_\_\_\_\_
8. Do you think our price is reasonable?  
 YES  NO Your suggested price: \_\_\_\_\_
9. Will you visit our center again in your next trip to Taiwan?  
 YES  NO Reason(s): \_\_\_\_\_
10. Will you recommend your friends to visit our center whenever they come to Taiwan?  
 YES  NO Reason(s): \_\_\_\_\_ -  
 Maybe(please specify): \_\_\_\_\_

Your personal information:

1. Your age:  below 20  20-25  26-30  31-35  36-40  over 40
2. Your education background:  junior high school  high school  vocational/technical school  
 college/university  master degree or above
3. Your career profession:  civil servant  financial  education  manufacturing  travel  
 customer service  health care  engineering  accounting  
 technology/telecommunication  others \_\_\_\_\_
4. Your annual income:  under US\$10,000  US\$10,000 ~19,999  US\$20,000 ~ 29,999  
 US\$30,000 ~ 39,999  above US\$40,000

**THANK YOU FOR YOUR HELP AND WE ARE LOOKING FORWARD TO SEEING YOU SOON!**

## 附件 12

### 評估問卷：下背痛

### Chinese ODI 2.1

### Chinese version of the Oswestry Disability Index 2.1

這份問卷的設計是要讓我們了解您的背痛或下肢疼痛，如何影響您處理日常生活的能力。請回答每一個部分的問題，勾選出一個最接近您今天狀況的敘述。

#### 第一部份：疼痛程度

- 我現在不痛。
- 我現在的疼痛非常輕微。
- 我現在的疼痛中等程度。
- 我現在的疼痛相當嚴重。
- 我現在的疼痛非常嚴重。
- 我現在的疼痛已無法形容。

#### 第二部份：自我照顧（例如洗澡、穿衣服等）

- 我可以自我照顧，不會更痛。
- 我可以自我照顧，但覺得很痛。
- 自我照顧時很痛，我的動作需小心緩慢進行。
- 大部分自我照顧都可以自己來，但需要一些協助。
- 每天的自我照顧大部分都需要協助。
- 我無法自己穿衣服，洗澡有困難，我都躺在床上。

#### 第三部份：抬舉物品

- 我可以舉起重物，不會更痛。
- 我可以舉起重物，但會更痛。
- 疼痛讓我無法從地面舉起重物，但如果放在方便的位置，我就可以。  
(例如：放在桌上)
- 疼痛讓我無法舉起重物，但如果放在方便的位置，我就可以舉起輕到中等重的東西。
- 我只能舉起很輕的東西。
- 我完全無法舉起或攜提任何東西。

#### 第四部份：走路

- 我不受疼痛阻礙，可以走任何距離。
- 疼痛使我無法走超過 1.6 公里。(大約 4 圈大操場)
- 疼痛使我無法走超過 400 公尺。(大約 1 圈大操場)
- 疼痛使我無法走超過 100 公尺。
- 我只有依靠柺杖才能走。
- 我大部分時間都臥床，無法走到廁所。

#### 第五部份：坐

- 我可以坐任何椅子，想坐多久都可以。
- 我只能坐特定椅子，想坐多久都可以。
- 疼痛使我無法坐超過 1 小時。
- 疼痛使我無法坐超過半小時。
- 疼痛使我無法坐超過 10 分鐘。
- 疼痛使我無法坐著。

Chinese ODI 2.1

#### 第六部份：站

- 我要站多久都可以，不會更痛。
- 我要站多久都可以，但會更痛。
- 疼痛使我無法站超過 1 小時。
- 疼痛使我無法站超過半小時。
- 疼痛使我無法站超過 10 分鐘。
- 疼痛使我無法站著。

#### 第七部份：睡眠

- 我的睡眠從未受到疼痛干擾。
- 我的睡眠偶而受到疼痛干擾。
- 因為疼痛，睡眠時間少於 6 小時。
- 因為疼痛，睡眠時間少於 4 小時。
- 因為疼痛，睡眠時間少於 2 小時。
- 疼痛使我無法入睡。

#### 第八部份：性生活（如果有的話）

- 我的性生活正常而且不會增加背痛。
- 我的性生活正常但會增加背痛。

- 我的性生活幾乎正常但背部非常疼痛。
- 因為背痛，我的性生活受到嚴重限制。
- 因為背痛，我幾乎沒有性生活。
- 因為背痛，我完全沒有性生活。

#### 第九部份：社交生活

- 我的社交生活正常而且不會更痛。
- 我的社交生活正常但會增加疼痛的程度。
- 除了無法從事激烈運動外，身體疼痛對我的社交生活並無明顯影響。
- 疼痛限制了我的社交生活，使我不常出門。
- 疼痛使我的社交生活侷限在家裡。
- 因為疼痛，我沒有社交生活。

#### 第十部份：旅遊

- 我可以到處旅遊不會疼痛。
- 我可以到處旅遊但會更痛。
- 我可以旅遊超過 2 個小時，但疼痛令人不適。
- 疼痛限制我只能從事少於 1 個小時的旅程。
- 疼痛限制我只能從事少於 30 分鐘必要的外出活動。
- 除了接受治療，疼痛讓我無法外出活動。

## 評估問卷：肩頸痛

這份問卷的設計是要讓我們了解您的頸部疼痛，如何影響您處理日常生活的能力。請回答每一個部分的問題，勾選出一個最接近您今天狀況的敘述。

### 第一部份：疼痛程度

- 我現在不痛。
- 我現在的疼痛非常輕微。
- 我現在的疼痛中等程度。
- 我現在的疼痛相當嚴重。
- 我現在的疼痛非常嚴重。
- 我現在的疼痛已無法形容。

### 第二部份：自我照顧（例如洗澡、穿衣服等）

- 我可以自我照顧，不會更痛。
- 我可以自我照顧，但覺得很痛。
- 自我照顧時很痛，我的動作需小心緩慢進行。
- 大部分自我照顧都可以自己來，但需要一些協助。
- 每天的自我照顧大部分都需要協助。
- 我無法自己穿衣服，洗澡有困難，我都躺在床上。

### 第三部份：抬舉物品

- 我可以舉起重物，不會更痛。
- 我可以舉起重物，但會更痛。
- 疼痛讓我無法從地面舉起重物，但如果放在方便的位置，我就可以。  
(例如：放在桌上)
- 疼痛讓我無法舉起重物，但如果放在方便的位置，我就可以舉起輕到中等重的東西。
- 我只能舉起很輕的東西。
- 我完全無法舉起或攜提任何東西。

### 第四部份：閱讀

- 我可以閱讀，想閱讀多久都可以，不會有頸部疼痛。
- 我可以閱讀，想閱讀多久都可以，但有輕微的頸部疼痛。
- 我可以閱讀，想閱讀多久都可以，但有中等程度的頸部疼痛。
- 我無法閱讀我想閱讀的量，因為有中等程度的頸部疼痛
- 我無法閱讀我想閱讀的量，因為有嚴重程度的頸部疼痛。

我完全無法閱讀。

#### 第五部份：頭痛

我完全沒有頭痛。  
 我有輕微的頭痛，但不經常有。  
 我有中等程度的頭痛，但不經常有。  
 我經常有中等程度的頭痛。  
 我經常有嚴重程度的頭痛。  
 我幾乎一直在頭痛。

#### 第六部份：專心

當我想專心時就可以完全做到，不會有困難。  
 當我想專心時就可以完全做到，有輕微的困難。  
 當我想專心時有相當程度的困難。  
 當我想專心時有很多的困難。  
 我幾乎無法專心。

#### 第七部份：工作

我可以工作，想做多少都可以。  
 我只可以做我經常做的工作，但無法再增加更多的工作。  
 我可以做大部份我經常做的工作，但無法再增加更多的工作。  
 我無法做我經常做的工作。  
 我幾乎無法做任何的工作。  
 我無法做任何的工作。

#### 第八部份：開車

我可以開車，沒有任何的頸部疼痛。  
 我可以開車，想開多久都可以，但有輕微的頸部疼痛。  
 我可以開車，想開多久都可以，但有中等程度的頸部疼痛。  
 我可以開車，但無法想開多久都可以，因為有中等程度的頸部疼痛。  
 我幾乎無法開車，因為有嚴重程度的頸部疼痛。  
 我完全無法開車。

#### 第九部份：睡眠

我沒有睡眠困擾  
 我的睡眠有略微的不安（少於 1 小時的睡不著覺）

- 我的睡眠有輕度的不安 (1-2 小時的睡不著覺)
- 我的睡眠有中度的不安 (2-3 小時的睡不著覺)
- 我的睡眠有重度的不安 (3-5 小時的睡不著覺)
- 我的睡眠是完全的不安 (5-7 小時的睡不著覺)

#### 第十部份：娛樂

- 我可以從事我所有的娛樂活動，不會有頸部疼痛。
- 我可以從事我所有的娛樂活動，但會有一些頸部疼痛。
- 我可以從事大多數，但並不是所有的休閒活動，因為我的頸部會疼痛。
- 我只可以從事少數娛樂活動，因為我的頸部會疼痛。
- 我幾乎不能從事任何娛樂活動，因為我的頸部會疼痛。
- 我不能從事任何娛樂活動。

評估問卷：失眠症自我評估量表  
Insomnia Self-Assessment Inventory

No	請根據過去四星期的睡眠狀況勾選最適當的敘述	從未	很少	偶爾	經常	總是
1	我有入睡困難的情形					
2	我需要超過一個小時以上才能睡著					
3	我夜間會醒來三次以上					
4	我夜間醒來，常要花很長的時間才能再度入睡					
5	我早上會太早醒來					
6	我擔心不能睡好					
7	我會喝酒幫助入睡					
8	我躺床時，腿部會有不安寧或抽動的感覺					
9	我早上會起不來					
10	我醒來時仍然感覺疲倦					
11	我的睡眠無法讓我感到精神飽滿甦活					
12	雖然我躺床的時間夠長，卻未得到足夠需要的睡眠					
13	我的睡眠讓我在白天覺得疲乏					
<p>注意：如果你在上述問題中有兩個或兩個以上的答案是「經常如此」或「總是如此」時，你可能要與醫師討論你的睡眠狀況。</p>						
<p>※本量表中文翻譯之版權為臺灣安斯泰來製藥股份有限公司所有※</p>						

## 附件 13、相關文獻摘要

### Airway

#### 1. Neural regulation of mucosal function.

Baraniuk JN. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 21(3):442-8, 2008.

#### ABSTRACT

Nociceptive, parasympathetic and sympathetic nerves play critical roles in regulating glandular, vascular and other processes in airway mucosa. These functions are vital for cleaning and humidifying ambient air before it is inhaled into the lungs. Recent identification of subsets of nociceptive nerves has tipped the donkey cart of dogma and led to the discovery of new receptor and ion channel families that respond to culinary odorants ("aromatherapy"), inhaled irritants, temperature and other "humors"; a new interpretation of airway nociceptive nerve axon responses; and an understanding of the neural plasticity induced by inflammation and different neurotrophic factors.

#### 2. Neural regulation of mucosal function.

Baraniuk JN. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 21(3):442-8, 2008.

#### ABSTRACT

Nociceptive, parasympathetic and sympathetic nerves play critical roles in regulating glandular, vascular and other processes in airway mucosa. These functions are vital for cleaning and humidifying ambient air before it is inhaled into the lungs. Recent identification of subsets of nociceptive nerves has tipped the donkey cart of dogma and led to the discovery of new receptor and ion channel families that respond to culinary odorants ("aromatherapy"), inhaled irritants, temperature and other "humors"; a new interpretation of airway nociceptive nerve axon responses; and an understanding of the neural plasticity induced by inflammation and different neurotrophic factors.

#### 3. Acute effects of exposure to vapours of standard and dearomatized white spirits in humans. 2. Irritation and inflammation.

Ernstgard L. Iregren A. Juran S. Sjogren B. van Thriel C. Johanson G. Journal of Applied Toxicology. 29(3):263-74, 2009 Apr.

#### ABSTRACT

Low aromatic and dearomatized white spirits (deWS) are often considered less hazardous to health than 'standard' or aromatic white spirit (stdWS, 15-20% aromatics). However, data on health effects of deWS in humans are sparse and controlled exposure studies are lacking. The aim of this study was to compare deWS and stdWS with respect to irritation and inflammation. Six female and six male healthy volunteers were exposed on five occasions in balanced order to 100 or 300 mg m<sup>-3</sup> deWS (0.002% aromatics) or stdWS (1% aromatics), or to clean air, for 4 h at rest. Discomfort in the eyes, nose and throat and breathing difficulty were assessed by ratings on visual analogue scales. The only significant increases in ratings (compared to clean air) were seen for eye irritation at the high stdWS exposure and for solvent smell at all but the low deWS exposure. Excluding smell, all average ratings were at the lower end of the 0-100 mm scale, and did not exceed the verbal expression 'somewhat'. Ratings during stdWS exposure tended to be higher than during deWS exposure. No exposure-related effects on pulmonary function, nasal swelling, nasal airway resistance, breathing frequency, blinking frequency, plasma inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6) or biochemical variables (sodium, potassium, amylase, creatine kinase, urate) were seen. In conclusion, stdWS appears to be slightly more irritating than deWS. This could, however, not be confirmed by objective measurements.

#### 4. Experimental studies on nasal sensation of airflow.

Eccles R. Lancashire B. Tolley NS. Acta Oto-Laryngologica. 103(3-4):303-6, 1987 Mar-Apr.

#### ABSTRACT

Objective and subjective measurements of nasal airflow were made before and after inhalation of vanilla and a commercial mixture of aromatics used to treat nasal stuffiness. These substances had no effect on nasal resistance to airflow but caused significant changes in the subjective sensation of nasal airflow. The use of a visual numerical scale for the assessment of nasal sensation of airflow is discussed in terms of its significance as regards quantifying changes in nasal sensation of airflow before and after nasal surgery.

#### 5. The effect of aromatics on inspiratory and expiratory nasal resistance to airflow.

Eccles R. Lancashire B. Tolley NS. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. 12(1):11-4, 1987 Feb.

#### ABSTRACT

Unilateral inspiratory and expiratory nasal resistance to airflow were measured in 35 subjects using active anterior rhinomanometry. No significant difference was found between inspiratory and expiratory resistance.

Inhalation of a mixture of aromatics, camphor, menthol, oil of pine needles and methyl salicylate had no effect on inspiratory or expiratory nasal resistance. Factors influencing inspiratory and expiratory resistance and the actions of aromatics are discussed.

6. [Screening-based discovery and structural dissection of a novel family 18 chitinase inhibitor.](#)

Schuttelkopf AW. Andersen OA. Rao FV. Allwood M. Lloyd C. Eggleston IM. van Aalten DM. *Journal of Biological Chemistry.* 281(37):27278-85, 2006 Sep 15.

ABSTRACT

Family 18 chitinases play key roles in the life cycles of a variety of organisms ranging from bacteria to man. Very recently it has been shown that one of the mammalian chitinases is highly overexpressed in the asthmatic lung and contributes to the pathogenic process through recruitment of inflammatory cells. Although several potent natural product chitinase inhibitors have been identified, their chemotherapeutic potential or their use as cell biological tools is limited due to their size, complex chemistry, and limited availability. We describe a virtual screening-based approach to identification of a novel, purine-based, chitinase inhibitor. This inhibitor acts in the low micromolar ( $K_i=2.8+/-0.2$  microM) range in a competitive mode. Dissection of the binding mode by x-ray crystallography reveals that the compound, which consists of two linked caffeine moieties, binds in the active site through extensive and not previously observed stacking interactions with conserved, solvent exposed tryptophans. Such exposed aromatics are also present in the structures of many other carbohydrate processing enzymes. The compound exhibits favorable chemical properties and is likely to be useful as a general scaffold for development of pan-family 18 chitinase inhibitors.

7. [\[Lung cancer and occupational exposures \(asbestos not considered\)\].](#)

Paris C. Bertrand O. de Abreu RR. *Revue du Praticien.* 54(15):1660-4, 2004 Oct 15.

ABSTRACT

Lung cancer is associated to numerous occupational exposures, apart from asbestos. Today, the most frequent products observed in France were polycyclic aromatics hydrocarbons, silica, diesel exhaust, radon and some metal salts as chromium, nickel, cadmium, and beryllium. The main occupational exposures were described and tools for the screening of these exposures were proposed. The role of the general practitioner in the occupational diseases claims device is underlined.

8. [Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction.](#)

Hasani A. Pavia D. Toms N. Dilworth P. Agnew JE. *Journal of Alternative & Complementary Medicine.* 9(2):243-9, 2003 Apr.

ABSTRACT

**BACKGROUND:** Complementary and alternative medicine have become an increasingly topical theme in respiratory medicine. Aromatics are a commonly used ingredient in a number of proprietary medicines. It is well established that lung mucus clearance is impaired in patients with chronic airways obstruction. This study investigated whether aromatics delivered by inunction could be objectively shown to enhance lung clearance. **METHODS:** We studied 12 patients with chronic bronchitis with a mean standard error (SE) age of 67 (2) years (mean [SE] tobacco consumption history of 64 [12] pack-years). We used a randomized, single-blinded, placebo-controlled crossover trial within patient design assessing the effect of 7.5 g of aromatics inunction (compared to a "no-treatment baseline" and to a petrolatum "placebo") on lung mucus clearance measured by a standard radioaerosol technique. **RESULTS:** Aromatic treatment significantly enhanced clearance at two time points 30 ( $p < 0.05$ ) and 60 ( $p < 0.02$ ) minutes postradioaerosol inhalation but had no demonstrable further effect over the following 5 hours despite further application of the inunction. The clearance improvement (relative to a baseline) observed during the first hour of testing was significantly correlated ( $p < 0.01$ ) with the concentration level of aromatics. **CONCLUSION:** Our data, thus, provide objective evidence of a positive effect of aromatics inunction on mucus clearance in chronic airways obstruction.

9. [Trichloroethylene. III. Prediction of carcinogenicity of investigated compounds including trichloroethylene.](#)

Motohashi N. Nagashima H. Molnar J. *In Vivo.* 13(3):221-4, 1999 May-Jun.

ABSTRACT

The mutagenicity and carcinogenic properties of trichloroethylene (TCE) derivatives, and their correlation with its molecular properties were analyzed. The observed cancer incidence was compared to the predicted, calculated incidence. The predictions were based on the rodent bioassay results and were consistent with human data. The electrophilic data of molecules of the Ke system provided evidence for 205 rodent carcinogens, where Ke correlated with energy of the lowest unoccupied molecular orbital. The majority of carcinogenic compounds were found to be electron acceptors with decreased lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energy, indicating the particular DNA-reactivity leading to mutations and abnormal cell division. Based on the mutagenic activity in Ames test, the affinity of target organs for mutagens and non mutagens were compared in 351 rodent carcinogens. Nearly 80% of carcinogens (mutagenic and non mutagenic ones) were positive in the mouse and rat,

in at least one of the most frequent target organs, i.e. liver, lung, mammary gland, stomach, kidney, hematopoietic system, urinary bladder and vascular system. Several predictive methods have been developed over the last 5 years based on structure-activity relationship studies known as US National Toxicology Program. One of these programs, called "PROGOL" is widely used for the prediction of carcinogenesis for a wide variety of compounds, e.g., nitro aromatics and suramin analogs. This program provides a simple model for predictive carcinogenesis, despite of the fact that the very first steps of carcinogenesis are not fully understood yet.

## 10. Oils and cancer.

Tolbert PE. *Cancer Causes & Control*. 8(3):386-405, 1997 May.

### ABSTRACT

Epidemiologic evidence on the relationship between mineral oil exposure and cancer is reviewed. The review is restricted to occupations involving substantial dermal and inhalational exposure and for which an epidemiologic literature exists: metal machining, print press operating, and cotton and jute spinning. Mineral oils are complex mixtures of aliphatic hydrocarbons, naphthenics, and aromatics, the relative distribution of which depends on the source of the oil and the method of refinement. End-use products contain a variety of additives, and contamination by other agents generally occurs during use. Suspect agents include polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) (particularly benz[a]pyrene), nitrosamines, chlorinated paraffins, long-chain aliphatics, sulfur, N-phenyl-2-naphthylamine, and formaldehyde. The heterogeneity of this exposure makes epidemiologic study difficult and meta-analysis inappropriate. Nonetheless, several associations emerge from the literature with varying degrees of support. There is clear evidence that early formulations of mineral oils used in cotton and jute spinning and in metal machining were carcinogenic to the skin. Associations of mineral oil exposure with laryngeal and rectal cancer have received some support in the literature, particularly with respect to straight oils. Evidence is suggestive that grinding operations (which can entail either mineral oil-based or ethanolamine-based fluids) are associated with excess risk of cancer of the esophagus, stomach, and pancreas. A number of bladder cancer case-control studies have noted an association with work as a machinist. There is limited evidence of an association with cancer of the colon, prostate, and sinonasal region. Several studies of printers have yielded positive findings for lung cancer, whereas studies in metal machinists have been generally negative. The PAH and nitrosamine content of current formulations is lower than in the past and the implications of these changes in composition to the carcinogenicity of the formulations are not yet known.

## Dermatolog

### 1. Occupational contact dermatitis due to essential oils.

Trattner A. David M. Lazarov A. *Contact Dermatitis*. 58(5):282-4, 2008 May.

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Allergic contact dermatitis induced by the occupational use of products containing essential oils has not been studied comprehensively. **OBJECTIVES:** The aim of the present report was to describe the characteristics, diagnosis, and outcome of 5 patients with occupational contact dermatitis because of essential oils attending our outpatient dermatology clinics over a 2-year period. **PATIENTS:** These patients are added to the 11 cases reported thus far in the literature. **RESULTS:** The research shows that for proper diagnosis, patch tests with the standard series and the fragrance series should be performed, in addition to tests with the specific oils to which the patients were exposed. **CONCLUSIONS:** Patients should be instructed to avoid the allergens identified. Sensitization to essential oils has important implications for the occupational future of affected individuals.

### 2. Complementary psychocutaneous therapies in dermatology.

Shenefelt PD. *Dermatologic Clinics*. 23(4):723-34, 2005 Oct.

### ABSTRACT

The skin and the nervous system develop side by side in the fetus and remain intimately interconnected and interactive throughout life. Because of the skin-nervous system interactions, there is a significant psychosomatic or behavioral component to many dermatologic conditions. This permits complementary nonpharmacologic psychotherapeutic interventions, such as acupuncture, aromatherapy, biofeedback, cognitive-behavioral therapy, hypnosis, placebo, and suggestion, to have positive impacts on many dermatologic diseases. Complementary pharmacologic psychotherapeutic interventions, such as herbs and supplements, also may help improve some dermatologic disorders.

### 3. The use of complementary medicine by patients referred to a contact dermatitis clinic.

Nicolaou N. Johnston GA. *Contact Dermatitis*. 51(1):30-3, 2004 Jul.

### ABSTRACT

Our aim was to quantify and qualify the use of complementary medicine (CM) by patients referred to our contact dermatitis clinic in Leicester, UK. A face-to-face structured questionnaire study was made of 109 consecutive patients referred to the contact dermatitis clinic. 109 such questionnaires were completed. 21/109 (20%) of patients were Indo-Asian and 86/109 (79%) white Caucasian. 33/109 (30%) had tried some form of CM to treat their skin condition. This use was higher in the Indo-Asian group, where 13/21 (62%) had tried some form of CM.

21/33 (63%) who had used CM were happy to recommend it to other patients with skin disease, even though only 10/33 (30%) of these reported an improvement in their skin condition while using CM. The most frequently used CM treatments were herbal medicine [17/33 (51%)], Chinese herbal medicine [6/33 (18%)], traditional Indian medicine [4/33 (12%)] and aromatherapy [6/33 (18%)]. These proportions were similar in all ethnic groups. In a population of adults referred to a contact dermatitis clinic in a city-centre teaching-hospital dermatology department in Leicester, UK, 30% use, or intend to use, CM and this use is associated with ethnicity.

#### 4. Complementary medicine use in children: extent and reasons. A population-based study.

##### **ABSTRACT**

Simpson N. Roman K. *British Journal of General Practice*. 51(472):914-6, 2001 Nov.

This study used a cross-sectional population survey to determine the prevalence of complementary medicine use in children. Some form of complementary medicine had been used by 17.9% of children at least once, and 6.9% had visited a complementary medicine practitioner. Homoeopathy, aromatherapy, and herbal medicine were most frequently used, most commonly for ear; nose, and throat; dermatology; musculoskeletal; infant; respiratory; and emotional/behavioural health problems. Complementary medicine was used mainly because of word-of-mouth recommendation, dissatisfaction with conventional medicine, and fear of side-effects of conventional treatments. Complementary medicine use is widespread in children; professionals should be aware of this, be alert for possible side-effects/interactions, and encourage adherence to effective conventional treatments where important.

#### 5. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata.

##### **ABSTRACT**

Hay IC. Jamieson M. Ormerod AD. *Archives of Dermatology*. 134(11):1349-52, 1998 Nov.

**OBJECTIVE:** To investigate the efficacy of aromatherapy in the treatment of patients with alopecia areata. **DESIGN:** A randomized, double-blind, controlled trial of 7 months' duration, with follow-up at 3 and 7 months. **SETTING:** Dermatology outpatient department. **PARTICIPANTS:** Eighty-six patients diagnosed as having alopecia areata. **INTERVENTION:** Eighty-six patients were randomized into 2 groups. The active group massaged essential oils (thyme, rosemary, lavender, and cedarwood) in a mixture of carrier oils (jojoba and grapeseed) into their scalp daily. The control group used only carrier oils for their massage, also daily. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Treatment success was evaluated on sequential photographs by 2 dermatologists (I.C.H. and A.D.O.) independently. Similarly, the degree of improvement was measured by 2 methods: a 6-point scale and computerized analysis of traced areas of alopecia. **RESULTS:** Nineteen (44%) of 43 patients in the active group showed improvement compared with 6 (15%) of 41 patients in the control group ( $P = .008$ ). An alopecia scale was applied by blinded observers on sequential photographs and was shown to be reproducible with good interobserver agreement ( $\kappa = 0.84$ ). The degree of improvement on photographic assessment was significant ( $P = .05$ ). Demographic analysis showed that the 2 groups were well matched for prognostic factors. **CONCLUSIONS:** The results show aromatherapy to be a safe and effective treatment for alopecia areata. Treatment with these essential oils was significantly more effective than treatment with the carrier oil alone ( $P = .008$  for the primary outcome measure). We also successfully applied an evidence-based method to an alternative therapy.

#### 6. Stress management in dermatology patients.

##### **ABSTRACT**

Marshall M. *Nursing Standard*. 5(24):29-31, 1991 Mar 6-12.

The association of skin disorder with emotion has been recognised for some time. Maureen Marshall explores the use of stress management techniques such as relaxation, aromatherapy and therapeutic massage as a means of helping patients with dermatological conditions to cope with the pressures which may exacerbate their skin problems. Nurses, working in tandem with psychologists, have a key role to play in patients' emotional care, but greater commitment in terms of training and funding are required to prepare properly them for this function.

#### 7. Aromatherapy in dermatology.

##### **ABSTRACT**

Stevensen CJ. *Clinics in Dermatology*. 16(6):689-94, 1998 Nov-Dec.

Aromatherapy is the therapeutic use of volatile, aromatic essential oils which are extracted from plants. Aromatherapy may be regarded as having a close relationship to herbal medicine; the major difference between them is in the former essential oils are extracted from parts of the plant, whereas the whole plant is used in herbal medicines. The term "aromatherapie" was coined by the French chemist René-Maurice Gattefossé, who published a book of the same name in 1937. He is considered by many to be the father of modern-day aromatherapy. Essential oils are also used in the food, cosmetic, and perfume industry, who are presently the largest users of essential oils in the world, currently more so than in the therapeutic use of aromatherapy. The term aromatherapy is so loose that many associate essential oils purely with the beauty and cosmetics industry, not understanding their important therapeutic potential.

## 8. Complementary medicine in dermatology.

Millikan LE. Clinics in Dermatology. 20(5):602-5, 2002 Sep-Oct.

### ABSTRACT

For dermatologists, there has long been an interest in complementary medicine. Alternative therapies have been used by dermatologists and other health care providers for many skin diseases. It is estimated that 80% of the population in developing countries relies on complementary or alternative medicine; the use of herbals, and other agents.<sup>[1]</sup> In these same countries, there is a severe shortage of dermatologists, and this has led to the development of the initiatives in Africa and the new ones in Central America to train nonphysicians, the so-called "barefoot doctors," to meet the dermatologic needs of the population. <sup>[2]</sup>Skin disease represents a major cause of morbidity and mortality in developing countries, and the availability of expensive therapeutic agents from First-World sources is limited greatly by funding. Thus, there has been an interest by dermatologists and others in the use of native medications and alternative medicine for our dermatologic patients, especially those with the chronic disorders that still lack specific or effective therapy. One of the first summaries of complementary/alternative medicine covered a meeting held on September 6 to 9, 1995, at St. Ann's College in Oxford, covering traditional health systems and policy, and that focused on the initiative, the so-called Global Initiative For Traditional Systems, or GIFTS. At this meeting, actions taken at other GIFTS-sponsored meetings around the world and articles presented, as well as abstracts, were included in a volume that appeared in 1996.<sup>[3]</sup> The participants included Terence Ryan, who was one of the dermatologists at the meeting, and he reviewed dermatologic needs and the interaction with and utilization of alternative medicine. In the United States, in the fall of 1998, major journals covered an Editorial initiative on alternative medicine, including *Clinics in Dermatology*, with the November/December issue and the second issue in 1999.<sup>[4]</sup> and <sup>[5]</sup> Similarly, the *Archives in Dermatology*<sup>[6]</sup> followed the same initiative looking at alternative medicine. These at the present time serve as the major foundation for the interactions between dermatology and alternative/complementary medicine. These references are highly recommended, and some of the information will be referred to subsequently. The history of dermatologists involved in alternative medicine, homeopathy, and allopathy spans the last century and before. Hahneman, who began the homeopathic focus, is a name that still is familiar because of the medical school in Philadelphia named after him. The differences between the two schools were significant in that with homeopathy, each patient had a different synergy, or drug dosage, as opposed to the usual dosage based on weight-per-kilogram, heavily used in today's "modern," or allopathic, medicine.

## Stress

### 1. Efficacy of a comprehensive program for reducing stress in women: a prospective, randomized trial.

Wiegand B. Luedtke K. Friscia D. Nair M. Aleles M. McCloskey R. Current Medical Research & Opinion.

26(4):991-1002, 2010 Apr.

### ABSTRACT

OBJECTIVE: This study evaluated the efficacy of a comprehensive stress management program in reducing perceived stress among women who reported moderate-to-high stress levels. METHODS: A total of 562 highly motivated females, aged 25-45, with moderate to high stress levels, were enrolled in a 14-week study. Participants were randomized into one of three groups: Group 1 included Internet-based coaching focusing on behavior modification, daily use of proprietary olfactory-based personal care products, and periodic feedback reports; Group 2 consisted of only online coaching; and Group 3 had no active stress management program. Participants in the three groups filled out validated psychometric assessments at baseline and throughout the study period. Several outcomes including Perceived Stress Scale (PSS), Profile of Mood States (POMS), St Mary's Hospital Sleep Questionnaire (SMS), the Trier Inventory of Chronic Stress (TICS), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Short-Form-36 (SF-36) and the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), were measured periodically to assess changes in subject-perceived stress, stress-related comorbidities, and sleep quality and to evaluate overall program efficacy. Ethical approval of protocols was conducted by the Allendale Investigational Review Board (AIRB). Voluntary informed consent was obtained from each subject. RESULTS: At the end of the 14-week study period, subjects in Group 1 had statistically significant improvement in the PSS score vs. Group 3 ( $p < 0.01$ ). There were statistically significant improvements in other efficacy outcomes such as POMS total mood disturbance, TICS work overload and social responsibility subscales, STAI and in the number of night awakenings, assessed by the SMS questionnaire ( $p < 0.05$ ). Self-reported program efficacy was also significantly higher for Group 1 ( $p < 0.001$ ). CONCLUSION: Despite study limitations, including reduction of stress in Group 3, this study demonstrates that this comprehensive stress management program is effective in reducing stress among women with moderate to high stress levels.

### 2. Effectiveness of the essential oils lavender and ginger in promoting children's comfort in a perianesthesia setting.

Nord D. Belew J. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 24(5):307-12, 2009 Oct.

### ABSTRACT

This randomized, controlled, blinded study examined the effectiveness of an aromatherapy intervention on the reduction of children's distress in a perianesthesia setting. The sample included children with and without

developmental disabilities (n = 94). Subjects in the intervention group received an aromatherapy intervention of lavender and ginger essential oils. The control group received a placebo intervention of jojoba oil. Distress was measured at two times: before induction and in the PACU, using the Faces, Legs, Arms, Cry and Consolability (FLACC) scale. The mean distress level was lower for the children in the essential oil group, but the effect was not statistically significant (P = .055). Parents' responses to survey questions about satisfaction with aromatherapy did not differ between groups, although open-ended comments indicated a more positive opinion of the benefits of the intervention in the aromatherapy group.

### 3. Essential oils and anxiolytic aromatherapy.

Setzer WN. Natural Product Communications. 4(9):1305-16, 2009 Sep.

#### ABSTRACT

A number of essential oils are currently in use as aromatherapy agents to relieve anxiety, stress, and depression. Popular anxiolytic oils include lavender (*Lavandula angustifolia*), rose (*Rosa damascena*), orange (*Citrus sinensis*), bergamot (*Citrus aurantium*), lemon (*Citrus limon*), sandalwood (*Santalum album*), clary sage (*Salvia sclarea*), Roman chamomile (*Anthemis nobilis*), and rose-scented geranium (*Pelargonium spp.*). This review discusses the chemical constituents and CNS effects of these aromatherapeutic essential oils, as well as recent studies on additional essential oils with anxiolytic activities.

### 4. Effects of music and essential oil inhalation on cardiac autonomic balance in healthy individuals.

Peng SM, Koo M, Yu ZR. Journal of Alternative & Complementary Medicine. 15(1):53-7, 2009 Jan.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The purpose of the present study was to investigate the effect of listening to soft music or inhaling *Citrus bergamia* aroma on autonomic nervous system activity in young healthy individuals. **STUDY DESIGN, LOCATION, AND SUBJECTS:** This single-institution study was an open-label randomized controlled trial carried out on 114 healthy undergraduate students at a university located in south Taiwan. **INTERVENTION:** Participants were randomly allocated to one of four study groups including (1) a music group, (2) an aroma group, (3) a combined music and aroma group, and (4) a control group. Participants in the music group were asked to listen to preselected soft music for 15 minutes, and those in the aroma group were asked to inhale *Citrus bergamia* essential oil vapor generated from an ultrasonic atomizer for 15 minutes. **OUTCOME MEASURE:** The outcome measure involved heart rate variability (HRV) indices measured before and after the intervention. The low frequency (LF) and high frequency (HF) components of the HRV were used to quantify modulation of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. **RESULTS:** The percentage changes of normalized LF (p = 0.003), normalized HF (p = 0.001), and the ratio of LF to HF (p < 0.001) were significantly different among the four groups. Tukey's post hoc analysis revealed that the percentage change of normalized LF and HF were significantly different between the control group and the music group. For the percentage change of the ratio of LF to HF, the negative change in the music group, the aroma group, and the combined group was significantly different from that of the increase in the control group. In addition, no significant differences were found in the percentage changes in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean heart rate in the four groups. **CONCLUSIONS:** Listening to soft music and inhaling *Citrus bergamia* essential oil was found to be an effective method of relaxation, as indicated by a shift of the autonomic balance toward parasympathetic activity in young healthy individuals.

### 5. The effects of aromatherapy on stress and stress responses in adolescents.

Seo JY. Journal of Korean Academy of Nursing. 39(3):357-65, 2009 Jun.

#### ABSTRACT

**PURPOSE:** This study was done to examine the effects of aromatherapy on stress and stress responses in adolescents. **METHODS:** A two-group cross-over design was used for this study. The experimental treatment was aroma essential oil inhalation and the placebo treatment was carrier oil inhalation using a necklace. The sample included 36 female high school students. Fisher's exact test, t-test, and paired t-test using SPSS/WIN program were used to analyze the data. **RESULTS:** Stress levels were significantly lower when the students received the aroma treatment compared to when they received the placebo treatment. The stress responses except salivary IgA levels were significantly lower when the students received the aroma treatment. **CONCLUSION:** Aroma inhalation could be a very effective stress management method for high school students. Therefore, it is recommended that this program be used in clinical practice as an effective nursing intervention for high school students.

### 6. Individual olfactory responses of students repeatedly exposed to essential oils.

Komarova IA, Avilov OV. Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury. (2):33-6, 2009

Mar-Apr.

#### ABSTRACT

The study demonstrated that periodical exposure students to essential oils throughout a session enhanced parasympathetic influence on the cardiac rhythm and decreased the level of psychoemotional stress.

**7. Relaxing effect of rose oil on humans.**

Hongratanaorakit T. Natural Product Communications. 4(2):291-6, 2009 Feb.

**ABSTRACT**

One increasingly popular type of alternative therapy is aromatherapy, but scientific validation in this field is still rare. The aim of this study was to investigate the effect of rose oil (*Rosa damascena* Mill, Rosaceae) on human autonomic parameters and emotional responses in healthy subjects after transdermal absorption. In order to exclude any olfactory stimulation the inhalation of the fragrances was prevented by breathing masks. Forty healthy volunteers participated in the experiments. Five autonomic parameters, i.e. blood pressure, breathing rate, blood oxygen saturation, pulse rate, and skin temperature, were recorded. Emotional responses were assessed by means of rating scales. Compared to placebo, rose oil caused significant decreases of breathing rate, blood oxygen saturation and systolic blood pressure, which indicate a decrease of autonomic arousal. At the emotional level, subjects in the rose oil group rated themselves as more calm, more relaxed and less alert than subjects in the control group. These findings are likely to represent a relaxing effect of the rose oil and provide some evidence for the use of rose oil in aromatherapy, such as causing relief of depression and stress in humans.

**8. Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards.**

O'Connor DW. Ames D. Gardner B. King M. International Psychogeriatrics. 21(2):225-40, 2009 Apr.

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To provide a systematic review of selected experimental studies of psychosocial treatments of behavioral disturbances in dementia. **Psychosocial treatments** are defined here as strategies derived from one of three psychologically oriented paradigms (learning theory, unmet needs and altered stress thresholds). **METHOD:** English language reports published or in press by December 2006 were identified by means of database searches, checks of previous reviews and contact with recognized experts. Papers were appraised with respect to study design, participants' characteristics and reporting details. Because people with dementia often respond positively to personal contact, studies were included only if control conditions entailed similar levels of social attention or if one treatment was compared with another. **RESULTS:** Only 25 of 118 relevant studies met every specification. Treatment proved more effective than an attention control condition in reducing behavioral symptoms in only 11 of the 25 studies. Effect sizes were mostly small or moderate. Treatments with moderate or large effect sizes included aromatherapy, ability-focused carer education, bed baths, preferred music and muscle relaxation training. **CONCLUSIONS:** Some psychosocial interventions appear to have specific therapeutic properties, over and above those due to the benefits of participating in a clinical trial. Their effects were mostly small to moderate with a short duration of action. This limited action means that treatments will work best in specific, time-limited situations. In the few studies that addressed within-group differences, there were marked variations in response. Some participants benefited greatly from a treatment, while others did not. Interventions proved more effective when tailored to individuals' preferences.

**9. Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials.**

Ernst E. Supportive Care in Cancer. 17(4):333-7, 2009 Apr.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Massage is a popular adjunct to cancer palliation. This systematic review is aimed at critically evaluating all available randomised clinical trials of massage in cancer palliation. **MATERIALS AND METHODS:** Six databases were searched to identify all trials of classical massage for cancer patients. Studies of other types of massage, e.g. reflexology, aromatherapy, were excluded. Fourteen trials met all inclusion criteria. **DISCUSSION:** Collectively, they suggest that massage can alleviate a wide range of symptoms: pain, nausea, anxiety, depression, anger, stress and fatigue. However, the methodological quality of the included studies was poor, a fact that prevents definitive conclusions. **CONCLUSION:** The evidence is, therefore, encouraging but not compelling. The subject seems to warrant further investigations which avoid the limitations of previous studies.

**10. The effects of lavender and rosemary essential oils on test-taking anxiety among graduate nursing students.**

McCaffrey R. Thomas DJ. Kinzelman AO. Holistic Nursing Practice. 23(2):88-93, 2009 Mar-Apr.

**ABSTRACT**

Test taking in nursing school can produce stress that affects the ability of students to realize their goals of graduation. In this study, the use of lavender and rosemary essential oil sachets reduced test-taking stress in graduate nursing students as evidenced by lower scores on test anxiety measure, personal statements, and pulse rates.

## 11. Emergency department waiting room stress: can music or aromatherapy improve anxiety scores?

Holm L. Fitzmaurice L. Pediatric Emergency Care. 24(12):836-8, 2008 Dec.

### ABSTRACT

The aim of this study was to determine the effect of music alone, aromatherapy alone, and music in addition to aromatherapy on anxiety levels of adults accompanying children to a pediatric emergency department waiting area. METHODS: The study was conducted over 28 consecutive days, assigned to 1 of 4 groups: no intervention, music, aromatherapy, and both music and aromatherapy. Adults accompanying children to the emergency department of an urban pediatric tertiary care referral center were given a survey including a Spielberger state anxiety inventory with additional questions about whether they noticed an aroma or music and if so their response to it. The music was classic ingenre with a tempo of 60 to 70 beats per minute. The aromatherapy used the essential oil Neroli dispersed using 2 aromatherapy diffusers placed in strategic airflow ends of the emergency department. RESULTS: The 1104 surveys were completed. There was a statistically significant decrease in anxiety level on those days when music was playing (36.3 vs. 39.2; P = 0.017). There was no difference in anxiety levels on those days when aromatherapy was present compared with the nonaromatherapy days (37.3 vs. 38.0; P = 0.347). CONCLUSIONS: Music is an easy and useful way to decrease the anxiety of visitors in an emergency department waiting area. Although no difference was detected for the aromatherapy group, this could be because of environmental conditions or imprecise application of the aromatherapy; further study is needed to either prove or disprove its effectiveness in this setting.

## 12. Aromatherapy in nursing and mental health care.

van der Watt G. Janca A. Contemporary Nurse. 30(1):69-75, 2008 Aug.

### ABSTRACT

There is well documented evidence for the increasing and widespread use of complementary and alternative medicine in the treatment of symptoms of both physical and mental disorders within Western populations. This paper aims to provide a focused review of recent literature on the use of one of these therapies, namely aromatherapy, in nursing and mental health care of people suffering from anxiety and depressive disorders. The evidence base for the efficacy of aromatherapy used to treat these conditions remains poor with a particular paucity of methodologically rigorous studies. However, there are some promising results which suggest that further research is warranted to investigate the potential of essential oils in treating anxiety, depression and symptoms of stress. The experimentally designed inhalation studies are of particular importance as both health professionals and consumers demand more accurate and scientifically based information about the effects and safety of essential oils.

## 13. Healing scents: an overview of clinical aromatherapy for emotional distress.

Butje A. Repede E. Shattell MM. Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services. 46(10):46-52, 2008

Oct.

Individuals in emotional distress are often treated with psychotherapeutic agents, but other treatment options exist. One safe and effective adjunct for the prevention and treatment of emotional distress is aromatherapy. This article describes the physiological effects of scent, reviews the research on aromatherapy, presents practical information on the use of clinical aromatherapy for emotional distress, and suggests resources for additional training and education.

## 14. Expectancies, not aroma, explain impact of lavender aromatherapy on psychophysiological indices of relaxation in young healthy women.

Howard S. Hughes BM. British Journal of Health Psychology. 13(Pt 4):603-17, 2008 Nov.

### ABSTRACT

OBJECTIVES: In aromatherapy, lavender aroma is reputed to assist with relaxation. However, while there is much anecdotal evidence to that effect, the empirical literature is very inconsistent. Failure to employ adequate placebos, proper blinding, objective measures, or screening of prior beliefs about aromatherapy means that many previous findings could have been influenced by expectancy biases. The present study sought to establish whether lavender aroma and/or expectancies affect post-stress relaxation. DESIGN: A double-blind, 3 (aroma) x 3 (instruction) x 10 (time in minutes) mixed-factorial placebo-controlled trial. METHOD: In a laboratory, 96 healthy undergraduate women were exposed to lavender, placebo, or no aroma during physiologically assessed relaxation after an arousing cognitive task. Where an aroma was presented, an instructional priming procedure was used to manipulate participants' expectancies about the aroma's likely impact on their ability to relax. RESULTS: Results showed no effect of aroma on galvanic skin response during relaxation. However, the nature of instructional prime was associated with relaxation patterns: when expecting the aroma to inhibit them, participants relaxed more; when expecting facilitation, participants relaxed less. The effect was not seen with regard to self-reported relaxation (as represented by changes in state anxiety) and was independent of ratings of attitudes towards aromatherapy. CONCLUSIONS: The findings imply that the previous associations of lavender aroma with assisted relaxation may have been influenced by expectancy biases, and that the relevant expectancies are easily manipulable.

## 15. Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin.

Stringer J. Swindell R. Dennis M. Psycho-Oncology. 17(10):1024-31, 2008 Oct.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The objective is to identify whether single 20 min massage sessions were safe and effective in reducing stress levels of isolated haematological oncology patients. **DESIGN:** Based on a randomised controlled trial, 39 patients were randomised to aromatherapy, massage or rest (control) arm. **MEASURES:** The measures were serum cortisol and prolactin levels, quality of life (EORTC QLQ-C30) and semi-structured interviews. Primary outcome measure was the fall in serum cortisol levels. **RESULTS:** A significant difference was seen between arms in cortisol ( $P=0.002$ ) and prolactin ( $p=0.031$ ) levels from baseline to 30 min post-session. Aromatherapy and massage arms showed a significantly greater drop in cortisol than the rest arm. Only the massage arm had a significantly greater reduction in prolactin than the rest arm. The EORTC QLQ-C30 showed a significant reduction in 'need for rest' for patients in both experimental arms compared with the control arm, whereas the semi-structured interviews identified a universal feeling of relaxation in patients in the experimental arms. **CONCLUSION:** This pilot study demonstrated that in isolated haematological oncology patients, a significant reduction in cortisol could be safely achieved through massage, with associated improvement in psychological well-being. The implications are discussed.

## 16. Relaxation effects of lavender aromatherapy improve coronary flow velocity reserve in healthy men evaluated by transthoracic Doppler echocardiography.

Shiina Y. Funabashi N. Lee K. Toyoda T. Sekine T. Honjo S. Hasegawa R. Kawata T. Wakatsuki Y. Hayashi S.

Murakami S. Koike K. Daimon M. Komuro I. International Journal of Cardiology. 129(2):193-7, 2008 Sep 26.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** It has been reported that mental stress is an independent risk factor for cardiovascular events and impairs coronary circulation. Lavender aromatherapy, one of the most popular complementary treatments, is recognized as a beneficial mental relaxation therapy. However, no study has examined the effect of this therapy on coronary circulation. We aimed to assess the effect of lavender aromatherapy on coronary circulation by measuring coronary flow velocity reserve (CFVR) with noninvasive transthoracic Doppler echocardiography (TTDE). **MATERIAL AND METHODS:** We enrolled 30 young healthy men (mean age 34+/-4.7 years, range 24-40 years). Coronary flow velocities in the left anterior descending coronary artery were recorded by TTDE at rest and during hyperemia induced with an intravenous infusion of adenosine triphosphate (ATP). CFVR was calculated as the ratio of hyperemic to basal mean diastolic flow velocity. CFVR was assessed at baseline and immediately after lavender aromatherapy (four drops of essential oil diluted with 20 ml of hot water and inhaled for 30 min). Simultaneously, serum cortisol was measured as a marker of stress hormones. To exclude the relaxation effects of rest, the same measurements were repeated in the same volunteers without aromatherapy as a control study. **RESULTS:** CFVR measurements were obtained in all volunteers (100%). Blood pressure and heart rate responses to ATP infusion were not affected by lavender aromatherapy. Serum cortisol significantly decreased after lavender aromatherapy (8.4+/-3.6 to 6.3+/-3.3,  $p<0.05$ ), but remained unchanged in controls (9.1+/-3.5 to 8.1+/-3.9,  $p=ns$ ). In addition, CFVR significantly increased after lavender aromatherapy (3.8+/-0.87 to 4.7+/-0.90,  $p<0.001$ ), but not in controls (3.9+/-0.8 to 3.9+/-0.8,  $p=ns$ ). **CONCLUSIONS:** Lavender aromatherapy reduced serum cortisol and improved CFVR in healthy men. These findings suggest that lavender aromatherapy has relaxation effects and may have beneficial acute effects on coronary circulation.

## 17. Effects of aroma hand massage on pain, state anxiety and depression in hospice patients with terminal cancer.

Chang SY. Daehan Ganho Haghoeji. 38(4):493-502, 2008 Aug.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** The purpose of this study was to examine the effects of aroma hand massage on pain, state anxiety and depression in hospice patients with terminal cancer. **METHODS:** This study was a nonequivalent control group pretest-posttest design. The subjects were 58 hospice patients with terminal cancer who were hospitalized. Twenty eight hospice patients with terminal cancer were assigned to the experimental group (aroma hand massage), and 30 hospice patients with terminal cancer were assigned to the control group (general oil hand massage). As for the experimental treatment, the experimental group went through aroma hand massage on each hand for 5 min for 7 days with blended oil-a mixture of Bergamot, Lavender, and Frankincense in the ratio of 1:1:1, which was diluted 1.5% with sweet almond carrier oil 50 ml. The control group went through general oil hand massage by only sweet almond carrier oil-on each hand for 5 min for 7 days. **RESULTS:** The aroma hand massage experimental group showed more significant differences in the changes of pain score ( $t=-3.52$ ,  $p=.001$ ) and depression ( $t=-8.99$ ,  $p=.000$ ) than the control group. **CONCLUSION:** Aroma hand massage had a positive effect on pain and depression in hospice patients with terminal cancer.

**18. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers.**

Toda M. Morimoto K. Archives of Oral Biology. 53(10):964-8, 2008 Oct.

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** We evaluated the stress relief effect of lavender aroma by measuring sensitive salivary endocrinological stress markers, cortisol and chromogranin A (CgA). **DESIGN:** Thirty healthy students performed a serial arithmetic task for 10min and then rested for 10min. During the resting period, 16 students (aroma group) were exposed to airborne organic essential oil of lavender. Saliva samples were collected immediately before and after the arithmetic task, and at 5 and 10min after that. Salivary cortisol and CgA levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **RESULTS:** In the aroma group, levels of CgA that had been elevated at the end of the arithmetic task were statistically significantly lower 10min later. The control group showed no such change. During the protocol, no statistically significant changes in levels of cortisol were detected in either the aroma group or the control group. **CONCLUSIONS:** These findings suggest that lavender aroma has a stress relief effect.

**19. Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment.**

Takeda H. Tsujita J. Kaya M. Takemura M. Oku Y. Journal of Alternative & Complementary Medicine.

14(6):655-61, 2008 Jul.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The wide use of herbal plants and essential oils for the prevention and treatment of diseases dates back to ancient times. However, the scientific basis for the beneficial effects of such plants and oils has not been precisely clarified. **OBJECTIVE:** The purpose of this study was to evaluate the effects of aromatherapy body treatment on healthy subjects. **DESIGN:** We compared the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment (E), massage treatment with carrier oil alone (C), and rest in healthy adults. **SUBJECTS:** Seven (7) female and 6 male volunteers participated as subjects. **INTERVENTIONS:** Each subject underwent 3 trials, in which the Advanced Trail Making Test (ATMT) was given as a stress-inducing task before and after 1 of 3 treatments. **OUTCOME MEASURES:** The State Anxiety Inventory (SAI), the Visual Analog Scale, and the Face Scale were used to assess anxiety, feelings, and mood, respectively. **RESULTS:** After the treatments, the SAI score and the feelings of fatigue were decreased, the positive and comfortable feelings were increased, and mood improved significantly in C and E. Furthermore, significant declines in the feelings of mental and total fatigue were maintained even after the second ATMT in E. On the other hand, the cortisol concentration in the saliva did not show significant changes in any of the trials. Secretory immunoglobulin A levels in the saliva increased significantly after all treatments. **CONCLUSIONS:** We conclude that massage treatments, irrespective of the presence of essential oils, are more advantageous than rest in terms of psychologic or subjective evaluations but not in terms of physiologic or objective evaluations. Furthermore, as compared to massage alone, the aromatherapy body treatment provides a stronger and continuous relief from fatigue, especially fatigue of mental origin.

**20. Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants.**

Field T. Field T. Cullen C. Largie S. Diego M. Schanberg S. Kuhn C. Early Human Development. 84(6):399-401, 2008 Jun.

**ABSTRACT**

Very young infants were given a bath with or without lavender-scented bath oil. The mothers in the lavender bath oil group were more relaxed, smiled and touched their infants more during the bath. Their infants looked at them a greater percentage of the bath time and cried less and spent more time in deep sleep after bath. The cortisol levels of this group of mothers and infants significantly decreased, confirming the behavioral data showing increased relaxation of the mothers and their infants. These findings support a body of research showing the relaxing and sleep-inducing properties of lavender aroma.

**21. Dementia care. Part 2: understanding and managing behavioural challenges. [Review] [28 refs]**

Ouldred E. Bryant C. British Journal of Nursing. 17(4):242-7, 2008 Feb 28-Mar 12.

**ABSTRACT**

Management of dementia should focus on the maintenance of function and independence for the person with the disease. Non-pharmacological interventions to manage dementia include reality orientation, aromatherapy and validation therapy. Non-pharmacological ways of managing challenging behaviour are recommended in current guidance. Drug treatments, which may stabilize the symptoms of Alzheimer's disease or slow down further progression for a time, have been available in the United Kingdom since 1997 and may help some people with dementia. There are high levels of stress, distress and psychological illness in family caregivers of individuals with dementia, and practitioners are well placed to signpost carers to appropriate support organizations.

## Arthritis

### 1. [Why do patients with rheumatoid arthritis use complementary therapies?](#)

Rose G. Musculoskeletal Care. 4(2):101-15, 2006 Jun.

#### ABSTRACT

OBJECTIVES: (1) to develop an understanding as to how the use of complementary therapy (CT) affects a patient's perspective of health and well-being, (2) to offer the rheumatology professional insight and understanding as to why a patient chooses to use a CT, and (3) to raise awareness as to the forms of CT most commonly used by patients with rheumatoid arthritis. METHODS: This qualitative study was based on phenomenological principles applied through focused inquiry to develop an understanding of the lived experience of the study participants. The inclusion criteria of an established diagnosis of rheumatoid arthritis and known use of CT were applied to a convenience sample of patients attending a rheumatology outpatient department clinic on two consecutive days. Of the 15 eligible patients identified, five were randomly selected for inclusion in the study. Narrative data were collected through analysis of transcripts taken from audiotape recordings of unstructured interviews with study participants. A manual indexing system was used to develop four significant categorisation themes to reflect the findings: (1) incentives to use CT, (2) perceived benefits of CT use, (3) the choice of CT used, and (4) perceived disadvantages and risks of CT use. RESULTS: Incentives to use CT included dissatisfaction with conventional treatment, often in the form of side effects, and drug ineffectiveness. Social factors, such as loss of employment and social activities, were also indicated, as were psychological changes in the form of depression, hopelessness and fear. Perceived benefits were categorised as either physical or psychological with associated aspects of choice and control viewed as important elements of personal empowerment. The choice of CT used fell into three categories; physical, spiritual and herbal. The most commonly used of these were herbal remedies and supplements, closely followed by aromatherapy massage. Disadvantages and risks were identified as physical (pain and discomfort), psychological (fear and uncertainty), and/or material (cost). CONCLUSIONS: This study suggests that regular use of CT by patients with rheumatoid arthritis offers holistic benefits. Compared to conventional treatments, CT is seen to have advantages in terms of a lower incidence of adverse reactions, greater patient choice, psychological comfort and an increased quality of the patient/therapist relationship. The use of CT by patients with rheumatoid arthritis indicates a need for evidence-based information about its use and safety in order to direct practice within a rheumatology department. Copyright 2006 John Wiley & Sons, Ltd.

### 2. [Suppression of carrageenan- and collagen II-induced inflammation in mice by geranium oil.](#)

Maruyama N. Ishibashi H. Hu W. Morofuji S. Inouye S. Yamaguchi H. Abe S. Mediators of Inflammation.

2006(3):62537, 2006.

#### ABSTRACT

To obtain experimental evidence on the therapeutic efficacy of essential oils in aromatherapy for inflammatory diseases, we examined the effects of geranium oil on carrageenan-induced and collagen II-induced inflammation in mice, to assess acute and chronic anti-inflammatory activities of the oil. Single intraperitoneal injection of 5  $\mu$ L of geranium oil clearly suppressed the carrageenan-induced footpaw edema and increase in tissue myeloperoxidase activity, and repeated administration of the oil suppressed collagen-induced arthritis. These results revealed that geranium oil suppressed both acute and chronic inflammatory responses in mice.

### 3. [The effects of aromatherapy on pain, depression, and life satisfaction of arthritis patients.](#)

Kim MJ. Nam ES. Paik SI. Daehan Ganhoeji. 35(1):186-94, 2005 Feb.

#### ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of this study was to investigate the effect of aromatherapy on pain, depression, and feelings of satisfaction in life of arthritis patients. METHOD: This study used a quasi-experimental design with a non-equivalent control group, pre-and post-test. The sample consisted of 40 patients, enrolled in the Rheumatics Center, Kangnam St. Mary's Hospital, South Korea. The essential oils used were lavender, marjoram, eucalyptus, rosemary, and peppermint blended in proportions of 2:1:2:1:1. They were mixed with a carrier oil composed of almond (45%), apricot(45%), and jojoba oil(10%) and they were diluted to 1.5% after blending. The data were analyzed using an 2-test, Fisher's exact test, t-test and paired t-test. RESULT: Aromatherapy significantly decreased both the pain score and the depression score of the experimental group compared with the control group. However, aromatherapy didn't increase the feeling of satisfaction in life of the experimental group compared with the control group. CONCLUSION: The result of this study clearly shows that aromatherapy has major effects on decreasing pain and depression levels. Based on our experiment's findings, we suggest that aromatherapy can be a useful nursing intervention for arthritis patients.

### 4. [Aromatherapy in arthritis: a study.](#)

Brownfield A. Nursing Standard. 13(5):34-5, 1998 Oct 21-27.

#### ABSTRACT

In an attempt to redress the lack of research into the use of complementary therapy in the nursing care of patients with rheumatoid arthritis, the author studied the effects of massage and aromatherapy on patients'

wellbeing.

5. [Traditional and complementary therapies used together in the treatment, relief and control of Chron's disease and polyarthritis.](#)

Ballard AE. Complementary Therapies in Nursing & Midwifery. 2(2):52-4, 1996 Apr.

**ABSTRACT**

A diagnosis of polyarthritis and later Chron's disease was initially treated by traditional treatments and medicines, which was later supported by aromatherapy and acupuncture, but the turning point to a full recovery followed from a visit to a naturopath and the commencement of an individual/personal diet regime. Over the months of the acute phase of the illness, a valuable insight was gained to the challenges of a physical disability and the difficulties of immobility, and the loss of independence. Also, the experience of being a patient rather than a nursing practitioner, gave first hand experience of the different situations patients meet on a daily basis throughout the health care services, both traditional and complementary, from a patient's perspective rather than from a nursing point of view. The following paper will hopefully help others to consider a fresh individual situations, reflect on the collaboration of traditional and complementary treatments, and treatment of underlying cause as well as symptoms.

## 泰國 Medical SPA

楊賢鴻

### 一、前言

臺灣中醫醫療市場隨著中醫師人數的成長（每年約增加 200 人次，來源包括中醫系 30 人，學士後中醫系 100 人，特考 60 人，西學中 10 人），中醫醫療市場並未因中醫師人數的成長呈現相同比例的成長，因此中醫健保醫療的收入勢必愈形競爭，儘管如此，長庚中醫因位處醫療中心門診，健保業務仍然比外界中醫具有競爭力因此影響較小，然而面對未來健保管理制度的改變，及兩岸未來學歷認證後，數千畢業於大陸中醫學院的人士返台，臺灣中醫市場之競爭度只會更加險惡，因此配合長庚中醫醫院之興建，未來中醫發展目標之定位有其重要性。

如何建構一個具有不可替代性的傳統醫藥中心，其服務內容以兼具健保，自費市場為主，其教學研究發展則以，結合現代醫學與傳統醫學為重點，如此我們才能繼續保有優勢的競爭力，也才能在臺灣中醫居於領導的地位。

所以此次泰國考察的主要目的在，詳估未來長庚中醫應如何結合其他傳統醫療或現代保健觀念，以開發具有龐大潛力及利機的，中醫自費醫療市場。考察過程中我們發現許多醫療相關的服務項目，的確適合在本院中實施，希望藉由此次的考察能夠讓未來長庚中醫的發展方向更加明確及落實，也對未來中醫發展空間有更大的助益。

### 二、Medical SPA



Medical SPA 為結合醫療及 SPA 的養生保健醫療，此種治療目前在亞洲只見於泰國的 St. Carlos Hospital，根據我們考察發現該院從事 Medical SPA 的背景為，該院是位於距曼谷 27 公里的 Pathumthani 市，醫院成立十年二

個月，具有 300 床的規模，因為該院並非位處曼谷市中且成立不久，因此病患不多且競爭力不佳，所以該院引進結合醫學與 SPA 的服務治療作為該院的特色。泰國因為觀光事業相當發達，所以到處都有 SPA 治療，然而其他地方的 SPA 均以休閒為主，由於 St. Carlos Hospital 是醫療院所，因此也是泰國眾多 SPA 中能夠與醫療結合的唯一場所，所以與其他醫療機構相比較下，該院的 Medical SPA 具有不可替代性的優勢，也是該院能夠經營下去的重要因素。

### (一) Medical SPA 的流程：

#### 1. 住院接待報到

住院櫃檯近似於旅館接待櫃檯（負責人聘請自旅館專業經理人）

#### 2. 填寫基本資料及住院

住院病床有特等、單人及雙人床

#### 3. 至櫃檯報到

填寫個人資料單（相當於個人病例）

#### 4. 醫師診治

病史詢問，血壓脈搏測量，必要時血液生化檢驗或放射線檢驗

#### 5. 處方開具

醫師依病情與病患體質給予不同治療處方，治療項目包括：中藥，精油按摩（數種不同種類的精油及不同種類的按摩方式）及水療。

#### 6. 附帶處置

包括：健身房肌肉訓練，游泳池

### (二) Medical SPA 套裝治療種類：

套餐治療包括單日、三日及七日，其中以七日療程為最多

Packages	Price US\$
Mini Package (A day SPA)	130
Medislim Package (A day SPA)	160
Head to Toe Revival Package (A day SPA)	260
A Touch of Luxury Package (2 days / 1 night)	350
Journey to Serenity Package (3 days / 2 nights)	580
The Ultimate Tropical Escape Package (7 days / 6 nights)	1500
St. Carlos intensive Medislim Package (7 days / 6 nights)	1500

### (三) Medical SPA 的治療內容：

#### 1. 醫師診治：

由一位西醫師及中醫師（畢業於福建中醫學院）診斷後，開具必要的檢驗（西醫檢驗）並對病患的體質分類，疾病種類

以身心症及體重過重為主，並給予不同處方如下：

(1) 內服藥物：以中藥及泰國草藥製成之健康飲料為主（不用西藥）

(2) 外用藥浴：以泰國草藥為主

(3) 精油按摩：精油種類依不同病情及體質有所不同，按摩則以瑞典式及泰國式為主

2. 口服藥物：該院有一位福建中醫學院畢業的中醫師，負責開具中藥處方及飲片煎煮，藥材總類不多應少於 50 種，然而該院有自行開發之泰國草藥相關健康食品包括：減肥茶，降脂茶，健身茶等，但這些產品大多無法提出臨床療效實證。

3. 精油：精油為按摩時重要之潤膚劑，精油為不同種類植物提煉出的芳香油，種類極多，但是常用基礎精油約只有 6-8 種，另有單味精油當作添加用，包括中藥及泰國草藥提煉，治療時以基礎精油依不同病情及體質加入不同的添加精油做為處方。

4. 按摩：按摩種類按摩分足底及全身性，按摩方式大致以瑞典式及泰國式為主，瑞典式按摩手法較輕適合虛症體質病患，泰國式按摩手法較重適合實症體質病患。

### 三、總結：

醫學結合休閒 Medical SPA 是一種創新的作法，此種醫療模式已被泰國 St. Carlos Hospital 實施且證實其可行，長庚中醫與泰國 St. Carlos Hospital 的共同點為兩者均非位處都市中心，且均有自費醫療之必要性，其相異點為，St. Carlos Hospital 的客人來源為國外觀光客，且治療是以泰式傳統醫療為主，而長庚中醫病患來源則為本國患者，且治療將以傳統中醫藥加上部分泰式傳統醫療為主，因此泰國 St. Carlos Hospital Medical SPA 的重點為 SPA 治療，而長庚中醫則應是以中醫藥治療為主，再擴展中國傳統醫療為世界性的傳統醫療，如此相信長庚醫院將可在臺灣中醫市場創造出一個具有不可替代性的傳統醫療中心。

# 中醫藥新藥開發潛力研究計畫之篩選與評估

葉嘉新  
財團法人醫藥品查驗中心

## 摘要

行政院衛生署（中醫藥委員會）委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行我國歷年來中醫藥研究成果之中醫藥新藥開發潛力研究計畫之篩選與評估。本研究計畫之執行，係以查驗中心具豐富經驗與專業之研究人員為研究主體，由化學製造管制、臨床前藥毒理以及臨床醫師等專業人員組成中醫藥評估小組，分階段篩選中醫藥委員會歷年來委託產學界進行非臨床與臨床試驗之相關研究計畫成果，從(1)進入新藥開發的技術成熟性、(2)中醫藥新藥的學理依據、(3)已執行中醫藥新藥之療效評估，以及(4)其未來醫療用途的價值等面向，尤其以收載於傳統典籍之固有成方製劑為優先考慮，進行上述相關研究計畫的專業評估。並在研究過程中，配合向具有中醫藥新藥開發潛力案例之計畫主持人施行問卷調查，與相關廠商業者就「中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理」之議題，做意見調查研究，綜整提出適當我國中醫藥新藥開發之建議。本研究計畫之成果，包括(1)推薦具中醫藥新藥開發潛力的研發成果 2 項，提供法規科學發展策略；(2)於國家衛生研究院所主辦之「中醫藥發展論壇」上，發表 2 篇有關中醫藥新藥法規科學之研究論文；(3)綜整我國中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理之業者期待與提出具體之建議。

關鍵詞：新藥開發、中醫藥新藥、法規科學

# **Screening and Evaluation on the Potential Research Projects for New Drug Development from Traditional Chinese Medicine**

Yeh, Chia-Hsin, Ph.D.  
Center for Drug Evaluation

## **ABSTRACT**

The Committee on Chinese Medicine and Pharmacy (CCMP), Department of Health, Executive Yuan has authorized Center for Drug Evaluation (CDE) to screen and evaluate the results of research projects supported by CCMP annually for potential new drug development from Traditional Chinese Medicine (TCM). The present project is mainly executed by experienced researchers in CDE, that professional researchers specialized in chemistry, manufacturing and controls, pre-clinical pharmacology and toxicology, and medicine form the TCM evaluation team and perform the evaluation process divided into different stages. This evaluation is based on (1) the technical maturity for being the candidate of new drug development, (2) the rationale and scientific basis of Chinese medicine, (3) the efficacy evaluation for the clinical studies, and (4) the value for medical use in the future while the priority is given to traditional formulae listed in TCM literatures. Principle investigators (PIs) of potential projects selected are asked to fill in a detailed questionnaire. In addition, a survey and detail discussion is conducted to obtain the advice from TCM-related industry concerning administration of clinical trial/registration for TCM so as to integrate and make proper suggestions for new drug development of TCM. The outcomes of the present project are stated as follows. (1) Two research projects are selected and recommended for further development from aspect of regulatory science. (2) Two research papers regarding regulatory science of TCM are published in Forum on Traditional Chinese Medicine Research and Development held by National Health Research Institutes. (3) The recommendation and proposal integrated with the expectation from industry for administration of clinical trial/registration for TCM.

Keywords: New drug development, New drug of TCM, Regulatory Science

## 壹、前言

新藥開發為我國生技製藥科技與產業政策重要的項目之一，特別是中醫藥新藥(new drug of TCM)固有方劑的開發與臨床療效驗證，在我國有相當的發展優勢與符合國際規範的法規策略。過去十年來政府已對於中醫藥新藥開發與健全法規體系投下相當的人力與物力，奠定良好的成功基礎。行政院衛生署對於中醫藥生物科技產業的國際發展，已擬妥一套「中藥生物科技產業發展策略」，選擇中醫有利競爭之疾病，篩選有效方劑進行動物試驗、體外試驗，並輔導業界著手製造生物晶片，將經臨床實驗證明具有療效之中草藥製劑，由符合優良藥品製造規範(GMP)之藥廠製造具藥典規格之中藥飲片，並結合教學醫院臨床試驗團隊，配合教學研究計畫，培育臨床試驗專業人才。衛生署中醫藥委員會歷年來委託產學界進行非臨床與臨床試驗之相關研究計畫達 500-600 件之多，雖獲致相當之研究成果，惟這些成果仍需針對中醫藥新藥開發與臨床運用的潛力作進一步的篩選與評估研究，以增進其研究成果之價值。

為何中醫藥之新藥開發具有相當的優勢與發展潛能呢？傳統上，一個新藥的產生，須歷經從藥物的發現到上市許可的一連串過程。首先需有疾病治療目標的確認，與引導藥物的鑑別與最佳化，然後才可能發展為藥物的候選者進入臨床試驗階段與上市核可。從世界各國新藥研發的經驗可知，一個從藥物的發現到上市許可之新藥誕生，須歷經約 10-15 年，與約需 8 億美元資金的研究發展，才能從超過 1 萬個引導藥物中，經過層層的考驗與篩選，產生出一個新藥上市核可。是以，具有基礎療效理論，在華人（如中醫方劑）與全世界（如傳統替代療法的生藥製劑等）的醫療體系中佔有一席地位的中醫藥新藥開發，將可成為傳統化學合成、基因工程生物製劑的藥物開發外，一項重要的新藥研發途徑與策略。惟對於中醫藥新藥的開發，我們必須有以下的體認：因為中醫藥新藥（尤其是新複方）的發現，往往來自於臨床的直接觀察和經驗，所以這一「新複方」已具有一些人體使用經驗，而且組成「新複方」的每個單味藥，也往往具有許多的人體使用經驗。正因為「新複方」往往來源於臨床的摸索、觀察和經驗，所以往往也已經“知道”了「最佳劑量」。基於這些廣泛的人體使用經驗，對於中醫藥新藥的臨床前資料要求，以及臨床試驗的進展時程，常與化學新藥不同。但是另一方面，這些來自臨床經驗的「新複方」，或是有幾百年、上千年古籍記載的傳統中藥，並未經過嚴格且具有良好科學設計的臨床試驗的驗證，直接觀察或是個案的經驗總結難免有其片面性、侷限性，甚至是有可能錯誤的。尤其是經過新的製程，或是新的給藥途徑，可能已脫離了傳統典籍的記載或傳統使用經驗的範疇，使中醫藥新藥的有效性、安全性可能

與傳統典籍的記載不盡相同。所以中醫藥新藥的臨床試驗仍是中醫藥新藥研發中至關重要、不可或缺的一環。其中，在中醫藥新藥選方上，最理想的應選擇目前西藥治療效果不滿意的疾病，或是西藥治療副作用大或是治療費用昂貴的，以及臨床試驗設計可行的疾病。

另外，法規科學(Regulatory science)是促成新藥開發重要而且有用的工具與過程。蓋代表公權力的法規單位，對新藥臨床試驗的審查與要求，都必須有明確的法令規範，以利於申請者(Sponsor)可事先確知其所受的規制內容。但新藥進行臨床試驗所展現的高風險、高門檻與未來不確定性，又必須要有符合嚴謹邏輯，與要求實證的科學研究來解決各種疑慮，由此結合法規與科學的新興學門—法規科學—因應而生。所謂法規科學乃符合法制規範的實證科學，其以法令制度為經、實證科學的要求與評估為緯，交織出現今法規單位審核評估新藥臨床試驗的依據與作為。法規科學是一種以符合法規管制要求為前提的實證科學，在藥政管理與新醫藥品的開發上，扮演重要的角色且為其關鍵途徑。歷年來，加強法規科學能量，並加以落實與國際接軌，已成為我國在生技新藥產業推動政策中的重要一環，具體成果諸如自 1998 年起成立財團法人醫藥品查驗中心，培養專職專責的新藥臨床試驗與查驗登記的審查人才與法規科學研究人員；在 2009 年行政院生技起飛鑽石行動方案中，規劃成立食品藥物管理局，建置與國際銜接的現代化藥政，並提供產學研界持續、主動式的全程法規科學諮詢與輔導等。對於我國中醫藥的未來發展，也在行政院層級有相關的政策擬定，包括「中醫現代化」、「中藥科學化」及「實證醫學」等工作項目的持續推動，責成衛生署進行「以臨床療效為基準，訂定合乎植物新藥所需之標準化評估機制」、「建立源頭管理機制，以確保中藥材品質」與「提升中藥、植物藥與其藥品成分檢驗能力，使能配合新藥研發上市步調」等具體施政方向。

本研究報告即以法規科學為觀點，以查驗中心具豐富經驗與專業之研究人員為研究主體，由化學製造管制、臨床前藥毒理以及臨床醫師等專業人員組成中醫藥評估小組，分階段篩選中醫藥委員會歷年來委託產學界進行非臨床與臨床試驗之相關研究計畫成果，從(1)進入新藥開發的技術成熟性、(2)中醫藥新藥的學理依據、(3)已執行中醫藥新藥之療效評估，以及(4)其未來醫療用途的價值等面向，尤其以收載於傳統典籍之固有成方製劑為優先考慮，進行上述相關研究計畫的專業評估。並在研究過程中，向具有中醫藥新藥開發潛力案例之計畫主持人施行問卷調查，與依中醫藥委員會之要求，相關廠商業者就「中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理」事宜，進行意見調查研究，綜整提出適當我國中醫藥新藥開發之建議。

## 貳、材料與方法

### 一、中醫藥委員會委託研究案之篩選與評估

分析由中醫藥委員會所交付其自民國 85 年到民國 97 年間，委託國內學研單位之中醫藥研究案，共計 502 案。

#### (一) 第一階段書面資料的技術性分類與評估

本案在接獲中醫藥委員會所提供之委託研究案成果報告後，由三位博士級研究員與一位資深醫師研究員分別依本研究計畫書所預設之篩選指標，作化學製造管制(CMC)、臨床前藥毒理與臨床試驗方面之專業領域評估，並由研究助理與計畫主持人做必要之協助與綜觀分析。

其中 CMC 與臨床前藥毒理之評估研究為針對所有 502 件進行，剔除非屬中草藥療效研究案共計 312 案後，由臨床前藥毒理研究人員進行中草藥非臨床療效研究案之臨床前安全性與有效性之專業評估共計 123 案，與由臨床醫師研究人員進行中草藥臨床療效研究案之臨床試驗有效性之專業評估共計 67 案。

至 98 年 11 月，完成第一階段 502 案之評估，並逐案填寫評估報告備查。此外，除定性之個別研究案評估報告外，亦以量化方式為具有療效開發潛力之研究案，共計 108 案進行篩選評估，評分原則如下：

- CMC 部份評分原則：5 分-配合基原鑑定 GMP 固有成分或類似等級；4 分-GMP 或基原鑑定及詳述；3 分-一般良方或詳述自製過程；2 分-無詳述；1 分-有疑慮。
- 藥毒理評分原則：5 分-顯著有效(活體試驗)+無安全性疑慮；4 分-顯著有效(活體試驗)+安全性資料不足；3 分-顯著有效(離體試驗)+無安全性疑慮；2 分-顯著有效(離體試驗)+安全性資料不足；1 分-不有效，不安全。
- 臨床療效試驗案之評估標準，依據中醫藥研究案特性，以療效及安全性原則為考量設定評分標準：5 分-治療主要疾病初步有效；4 分-治療主要疾病無結果，值得近一步試驗；3 分-設計良好但無結果，或治療次要疾病初步有效；2 分-無效或不顯著；1 分-確定無效。

最後全數研究案之評比結果，選出非臨床試驗案 32 件及臨床試驗案 25 件共計 57 件進入第二階段評估作業。

#### (二) 第二階段初步問卷與電話訪查作業

考量本計畫所能投入之研究資源與為第二階段的深入評估作業能順利進行，故本階段就上述 57 件候選研究案，進行個別了案

件之間卷與電話訪查；該問卷內容依據試驗年份差距、試驗再現性，後續研究、臨床應用等議題進行設計，而施行方式為由本計畫研究人員先以 e-mail 寄發問卷，再以電話聯繫計畫主持人，表達本問卷之填寫目的，並就主持人對問卷的相關疑慮進行解釋。

至 99 年 4 月完成「中醫藥新藥開發潛力研究計畫之間卷調查」之題目設計、問卷發送及回收確認作業，而在 57 件填寫問卷案件中，回覆者有 20 件非臨床療效研究案、10 件臨床療效研究案，其他則為期限內未回覆或拒絕填寫，共計 27 件。而 30 件回覆問卷，由問卷調查之回收內容，就其現況發展、未來規劃、臨床應用與本中心細部交流意願等，擇定 12 件具潛力研究案，進入第二階段的深入評估作業。

### (三) 第二階段細部評估作業

由查驗中心內部組成「中醫藥新藥專業評估小組」，針對 12 件進階研究案，以案例探討方式，就中醫藥研究案之完整性、材料品質差異性及臨床發展性等相關問題做深度分析，必要時也針對其他如產品之市場價值進行適當討論。另在第二階段評估作業的同時，亦邀請候選案件之執行主持人至中心演講，同時進行面對面深度訪談，以獲得該研究案之後續發展進度，並深入了解其研發意願以及目前研發過程中所面臨的難題。

最後本階段綜整了各計畫案之個案分析報告結果與相關策略分析結果，推薦 2 件具中醫藥新藥開發潛力之案件。

### (四) 對於推薦案件進行實地法規諮詢 (On-site consultation)

擬以派遣研究小組至執行計畫人研究室的方式，實地了解所推薦潛力研究案之相關化學製造管制及臨床前藥毒理試驗與臨床療效驗證之資料，並提供法規科學觀點之未來新藥開發規劃策略。

## 二、中醫藥新藥開發之法規科學討論

### (一) 舉辦 ICH M3(R2)法規指引討論會

適值於研究期間，國際法規協和會(ICH)公告新藥非臨床安全性評估的國際法規指引 M3(R2)，為促進本計畫研究人員對於中醫藥新藥開發的法規素養，於民國 98 年 12 月 31 日邀請衛生署藥物諮詢委員會(藥諮詢會)三位專家與委員至本中心與本計畫研究人員共同討論上開法規指引。

### (二) 參加中醫藥研究發展論壇

為了解目前國內中藥新藥之研發環境、廣收各中醫藥學者、專家與研究人員在新藥開發相關政策與法令之看法與意見，本計畫相關研究人員於民國 99 年 7 月 2 日至 7 月 3 日參加國衛院所主

辦之「中醫藥研究發展論壇」，並於該會議由本計畫研究人員葉嘉新組長報告「植物新藥從 IND 到 NDA 的法規科學策略」及陳恆德執行長受邀演講之講題「從法規科學觀點對我國中醫藥未來發展之建議」。

### 三、中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理調查研究

本中心執行 98 年度中醫藥委員會「中醫藥新藥開發潛力研究計畫之篩選與評估」計畫(以下簡稱中醫藥計畫)，於期中進度報告時，中醫藥委員會提出希望藉重本中心在中藥與西藥新藥臨床試驗與查驗登記之豐富經驗，委託研究有關未來中藥新藥轉至 TFDA 後，雙方在相關政策與法規之間的銜接辦法，並提出政策建言。為達提出適切且符合國內現況之法規與策略建言，故本計畫亦實施對國內發展中草新藥之產官學單位在現行相關研發環境、政策與法令之意見調查研究案。其執行方式如下：

#### (一) 研發單位/廠商搜尋

本調查研究規劃事項包含先由生技製藥產業名錄、網路關鍵字搜尋國內進行中藥新藥/植物藥研發單位或廠商，預計選出 10 家具代表性之單位或廠商進行深入問卷訪談，以完成業者對中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理之意見彙整，期能作為相關法規研擬與政策建言之重要依據。

#### (二) 業者訪談問卷設計

根據本研究專案之實施目的及國內中藥新藥/植物藥單位或廠商需求為主，進行進階議題規劃並產出一份訪談問卷。

#### (三) 進行業者訪談

本訪談主要方式是先給予接受訪談之廠商本中心所製作的問卷，在前往該廠商訪談前先請該廠商閱讀並簡單填寫。在研究人員抵達進行訪談時，就該廠商所填寫之問卷，以提問的方式引發廠商更深入的思考問卷的內容，進而讓廠商能夠更精確的了解現行兩項法規的相同與差異處，當廠商回饋一些對未來合併後的期許時，研究人員再將其回答製作成訪談紀錄。

#### (四) 進行資料彙整與分析

將 10 家業者訪談紀錄及問卷相關數據進行彙整分析，提出未來中藥新藥相關政策與法規之建言。

### 四、召開中醫藥新藥開發產學圓桌會議

為廣納產學研先進之寶貴意見，提出符合國內需求之中醫藥政策與法規建言，本計畫亦邀請國內各界中醫藥新藥之外部專家，舉辦一場中醫藥新藥開發圓桌會議，就我國中醫藥新藥開發發展現狀，對我國中醫藥新藥開發的未來策略以及中醫藥相關的法規科學議題進行討論。

## 參、結果

### 一、中醫藥委員會委託研究案之篩選

本篩選作業於各階段之結果與分析如下：

#### (一)第一階段篩選結果

本計畫收到中醫藥相關委託研究案共 502 案，於第一階段技術性分類為中草藥非臨床療效研究案及臨床療效研究案後，依 CMC、臨床前藥毒理及臨床部分之綜合評比結果，篩選出可能具開發潛力案件，包括非臨床 41 案與臨床 67 案列入量化分析。最終選取具顯著療效與安全性可接受之案件列為可能具有研究開發之潛力者，包括非臨床研究 32 案與臨床研究 25 案，共計 57 案。此 57 案之量化評分綜合排序表與個案評估。

綜觀本計畫所初步評估 502 案之相關研究案，分析其特性如下：

- 502 件之委託研究案中，其中 85 年計畫共 47 件，86 年計畫共 39 件，87 年計畫共 47 件，88 年計畫共 45 件，89 年計畫共 54 件，90 年計畫共 38 件，91 年計畫共 28 件，92 年計畫共 49 件，93 年計畫共 35 件，94 年計畫共 36 件，95 年計畫共 45 件，96 件計畫共 29 件以及 97 年 15 件。
- 502 案中之 312 案，包括中醫相關之醫療方式之研究，如針灸、診脈與舌診等；中醫診斷醫療器材之研究；中藥材或中藥製劑之品質管制或技術開發研究；中藥材種植技術之相關研究；替代藥材之研究；中藥成份之毒性研究；藥動研究/藥品交互作用；與其他如中草藥使用之市場調查、教育訓練、資料庫系統之建立等非屬本計畫所規劃之篩選具中醫藥開發潛力研究案對象。
- 屬中草藥臨床療效研究案共計有 67 案，屬中草藥非臨床療效研究案共計有 123 案，其中有 82 案之研究案，因為療效不足（例如無統計意義/療效有限，與/或比現有治療藥物之作用差）、無法確立療效（例如在不同模式中之測試結果不同、證據不足、無宣稱適應症之連結，與或活體試驗設計有缺失等）、無對應之西醫適應症（例如老化研究等），以及其他如抗氧化篩選平台、基因研究等考量，評估並不具有中醫藥研究開發之潛力（圖一）。
- 分析上述中草藥非臨床療效試驗及中草藥臨床療效試驗案件，依疾病研究方向可分為：中樞神經系統研究（如腦血管栓塞、癲癇）、心血管系統研究、腎臟疾病、骨骼相關研究（如骨質疏鬆），肝臟疾病研究（如肝炎、肝硬化）、糖尿病研究案、癌症相關研究（多為現有治療方式配合中草藥之協同作用研究）、免疫疾病

相關研究（如中草藥增加免疫力、過敏性鼻炎）、類風濕性關節炎研究、氣喘研究、抗病毒/細菌類研究、抗氧化研究及其他（如肌肉萎縮症）之研究（圖二）。

## （二）第二階段初步問卷與電話訪查結果

99年4月完成「中醫藥新藥開發潛力研究計畫之間卷調查」之題目設計、問卷發送及回收確認作業，其中57件填寫問卷案件中，回覆者有20件非臨床療效研究案、10件臨床療效研究案，其他27件則為期限內未回覆或拒絕填寫，使得本問卷作業僅達52.6%的回收率。基本上本問卷執行作業並不困難，所有問卷除其中一件之計畫主持人失聯外，都確實發送給計畫主持人，而本計畫執行助理亦透過電話進行進一步確認，但仍有27件未回收，其中18件之計畫主持人在期限內不做任何意願說明和回覆，而有8件計畫主持人直接表明拒填，拒填原因包含計畫已結案不願多做回應或先前已被中醫藥委員會判為試驗設計不良而終止等，一方面透露出部分計畫主持人對先前在執行中醫藥委員會委託計畫時的失望與不滿，一方面亦顯示部分計畫主持人對於該研究成果無後續產業化之意願，都可能造成本業務在問卷回收率低的原因。而就此30份回覆問卷中，依據其是否仍有延續研發、執行主持人之意願以及臨床應用等因素，選出12件進階案件以順利進行後續第二階段細部評估作業。

而在回覆的30件問卷中，有關下列回覆內容之統計分析結果如下：

- 有關該研究案試驗藥品目前研發的狀態，除其中八件為臨床上已使用之產品外，有一件為已技轉並以食品方式上市，而有六件仍有持續之發展，包含已有規劃進一步之動物試驗或臨床試驗；另外有10件已中止，中止原因有多數是因為人力經費不足，或該研究為以論文發表為目的，另外則是臨床試驗結果顯示無顯著療效。
- 有關該研究案試驗藥品之臨床規劃應用情形方面，其中有六件之回覆為發展與西醫併用之產品，15件為發展單獨使用之產品，另有2件則認為單獨或與西藥併用皆可。
- 有關執行主持人與本中心做進一步細部交流之意願方面，大部分都回覆願意提供更詳細的資料以供本中心進行相關評估作業，然有5件非臨床療效研究案及1件臨床療效研究案之計畫主持人回覆不願做後續訪談。

## （三）第二階段細部評估結果

本階段所進行細部分析之12件進階案件分別為：

1. CCMP95-RD-207 應用蛋白質體學研究中藥茵陳蒿湯對保肝作用的分子調控機制（長庚大學 李宗謙）
2. CCMP87-RD-034/ CCMP88-RD-037/ CCMP89-RD-022 癲癇的中西醫學整合研究-中藥方柴胡龍骨牡蠣湯的實驗抗癲癇作用研究（成功大學 蔡景仁）
3. CCMP87-RD-043 進行性肌肉萎縮症中藥療效之評估-肌胚細胞培養及動物實驗之研究（高雄醫學院 陳順勝）
4. CCMP94-RD-047/CCMP95-RD-208 利用基因微陣列圖譜與動物之離體及活體模式評估中藥 ZC008 抗肝纖維化之功效（台中榮總 徐士蘭）
5. CCMP96-RD-015 桑黃輔助癌症化學治療與評估改善多重藥物抗藥性表現之藥理機制探討（南台科技大學 褚俊傑）
6. CCMP94-RD-029 中藥抑制癌瘤細胞遷移和侵犯作用之系統分析研究（中山醫學大學 謝易修）
7. CCMP94-RD-022 黃岑有效成分對脂多醣所誘發之急性腎絲球腎炎動物模式之療效評估（國防醫學院 周志中）
8. CCMP88-RD-020 口服大黃.天麻.鉤藤對 Kainic Acid 誘發癲癇發作老鼠效用之研究（中國醫藥學院 謝慶良）
9. 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（台灣大學 陳燕惠）
10. CCMP94-RD-109 辛夷散對過敏性鼻炎治療臨床療效評估（長庚醫院 楊賢鴻）
11. 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（馬偕紀念醫院 楊育正）
12. CCMP90-CT-16 杞菊地黃丸對乾眼症之臨床療效評估（中國醫藥附設醫院 張永賢）

其中八件為非臨床研究案，四件為臨床研究案，有關此 12 件在 CMC、臨床前有效性資料、安全性資料與未來執行臨床試驗等之細部分析評估結果。

綜觀此 12 案之研究發展方向包含 1：傳統中藥之藥理研究，如茵陳蒿湯在肝臟疾病之治療，2：傳統中藥加減方之藥理研究，如柴胡龍骨牡蠣湯汁抗癲癇作用 3：中藥新適應症研究，如黃岑在腎絲球腎炎治療之研究以及左歸丸與六味地黃丸在肌肉萎縮症治療之研究 4：中藥材或民間草藥萃取物研究如桑黃、ZC008、欖仁樹葉之研究，以及 5：傳統中藥之臨床研究，各該研究都有其卓越之

成果，如桑黃在輔助癌症化療之相關研究，該研究充分建立癌症侵犯與轉移之藥理評估模式，而有關桑黃在合併現有化療藥物治療肺癌之研究應屬重大發現，但該研發案仍可能受限於未申請相關專利，及該試驗樣品之來源不一，無法確立該試驗結果之再現性之因素而保留為不推薦案件。

最後此 12 件在各領域評估後，並考量該開發藥物之研發價值，推薦兩件具發展潛力研究案分別為：

1. CCMP94-RD-047/CCMP95-RD-208 利用基因微陣列圖譜與動物之離體及活體模式評估中藥 ZC008 抗肝纖維化之功效（台中榮總 徐士蘭）。
2. CCMP87-RD-034/ CCMP88-RD-037/ CCMP89-RD-022 癲癇的中西醫學整合研究-中藥方柴胡龍骨牡蠣湯的實驗抗癲癇作用研究（成功大學 蔡景仁）。

#### (四)對於推薦案件進行實地法規諮詢 (On-site consultation)

鑑於推薦案件 ZC008 之資料繁多，為深入瞭解並考量保護研發資料之隱密性，因此本中心採派遣中醫藥專案小組於 99 年 8 月 10 前往台中榮總實地參閱 ZC008 所有相關研發資料，並於當日與徐博士就法規科學觀點提供未來新藥開發規劃策略之分析與建議，同時將會議內容做成紀錄，回執一份給徐博士做確認與存底。

## 二、中醫藥新藥開發之法規科學討論

有關本計畫執行時在中醫藥相關法規成果如下：

- (一) 本計畫執行過程，於中心內部舉辦「ICH M3(R2)法規指引討論會」，進行本中心研究人員與衛生署藥諮詢會專家委員，在新藥開發藥品非臨床安全性評估所需試驗資料的共識與討論，本會除對於促進本計畫研究人員的法規素養大有助益，並對本計畫在執行中醫藥潛力案件的篩選與評估時，有益於考量該中醫藥研究案在非臨床部份與國際接軌之能力，以增加其成功要素。
- (二) 本年度 7 月 2 日至 7 月 3 日國衛院舉辦了「中醫藥研究發展論壇」，該會議有三大主題，分別為「中醫藥前景與挑戰」、「台灣中醫藥之現況」及「中醫藥未來發展」，本計畫之研究人員藉由參與該會議，有助於了解國內中醫藥研發環境特性，對本計畫在執行中醫藥潛力案件的篩選與評估時，考量該中醫藥研究案在國內發展環境優劣勢，以增加其成功要素；另本計畫研究人員葉嘉新組長與陳恆德執行長分別於會議上報告「植物新藥從 IND 到 NDA 的法規科學策略」及受邀演講「從法規科學觀點對我國中醫藥未來發展之建議」之論文發表，以廣徵國內各中醫藥學者專家在中醫藥相關法規議題上之

想法與思維，並獲得熱烈之回響。

### 三、中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理調查研究

本調查研究案針對國內 10 家具代表性之中藥新藥/植物藥研發單位或廠商進行問卷填寫及深入問卷訪談，訪談廠商基本資料、訪談問卷與訪談紀錄內容如附件六所示。研究結果之間卷研究概況分析如下：

#### 題組一：基本資料

◎ 請問 貴公司已進行下列哪一類新藥研發？（可複選）

廠商/類型	中藥	植物藥	其他
A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (小分子藥物)
D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
F	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (小分子新藥、胺基酸類)
G			<input type="radio"/> (無新藥開發)
H		<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (小分子藥物)
I		<input type="radio"/>	
J		<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (天然物發酵品)

說明：新藥研發領域以「植物藥」居多，「中藥」次之，其他以小分子藥研發為主。但大部分單位/廠商仍以中藥、植物藥並行（圖三）。

◎ 請問 貴公司的新藥研發案進入下列哪一階段？（可複選）

廠商/研發階段	IND 申請	phase I	phase II	phase III	NDA
A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (主導進行)		
B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (由廠商主導進行)		
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
E	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>
F			<input type="radio"/>		
G					
H	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (SFDA)	<input type="radio"/> (SFDA)
I	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (採聯盟方式進行)		
J	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		

\*G 廠商無新藥開發

說明：新藥研發案以進行至「phase II」(30%)及「IND 申請」(30%)居多，多數研發案仍處於前期臨床試驗中(IND, phase I, phase II)約佔 82% (圖四)。

#### 題組二：有關中藥新藥之藥政管理部分

◎ 未來「中藥新藥」若由中醫藥委員會轉由 TFDA 統籌管理時，您是否同意？

廠商/同意原因	權責機關統一	可提高審查效率	因為未來新藥的處方權在西醫	因為可能提高健保給付價格	其他	中醫對於西醫適應症之療效指標認知不足
A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
D	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
F	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	
G						
H	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
I	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
J	<input type="radio"/>					

\*G 對於「中藥新藥」轉由 TFDA 統籌管理未表達具體意見

說明：90%的廠商對於未來「中藥新藥」轉由 TFDA 統籌管理表示贊同。

同意的原因以「權責機關統一」(27%)、「權責機關統一」(24%)、「因為未來新藥的處方權在西醫」(18%)居多。將各廠商勾選的項目表化後 (下表)，顯示多數廠商對於未來 TFDA 統籌管理「中藥新藥」時的寄望著重於權責機關統一之後，案件送審的效率可相對提高 (圖五)。

題組三：中藥/植物藥新藥業者針對現行法規的看法與意見

◎ 請問您或 貴公司執行相關法令時最常發生的疑慮與困難為何？（可複選）

廠商/困難原因	藥材 CMC	半製品及成品 CMC	藥理試驗	毒理試驗	臨床試驗 phase 1	臨床試驗 phase 2	臨床試驗 phase 3	查驗登記
A		○	○	○		○		○
B	○	○	○	○				
C	○				○			○
D	○	○			○			
E	○							○
F	○			○				○
G	○	○	○	○				○
H								
I	○							
J	○		○	○		○		

\*H 此題未回答

說明：業者在執行相關法令時最常發生的疑慮與困難為「藥材 CMC」(27 %)，其次為「毒理試驗」(17%)、「查驗登記」(15%)（圖六）。

◎ 您是否贊成”中藥新藥臨床試驗基準”和”植物藥新藥臨床試驗基準”合併為一個基準？

80%的業者贊成中藥新藥臨床試驗基準和植物藥新藥臨床試驗基準合併，20%的業者無意見，而「不贊成」為零。

#### 題組四：中藥或植物藥新藥研發環境及面臨的困境

◎ 您是否認同下列為目前國內植物藥新藥研發案之問題？（可複選）

廠商/研發問題	藥材數過多	臨床資源及專業尚不足	純化程度不足	CMC未能與療效、安全性聯結	缺乏與臨床療效有關的生物活性指標	分析方法未能真正顯示產品的安定度	安定性試驗未偵測分解產物	缺乏藥動學研究
A		○	○				○	○
B				○	○			
C		○		○	○	○		○
D	○	○	○	○				
E					○	○	○	○
F	○		○	○	○			○
G			○					
H	○		○	○	○			○
I		○		○	○	○		○
J		○	○	○	○	○		

說明：目前國內植物藥新藥研發常見問題以「CMC 未能與療效、安全性聯結」(16%)、「缺乏與臨床療效有關的生物活性指標」(16%)最多，其次為「純化程度不足」(14%)、「缺乏藥動學研究」(14%)（圖七）。

◎ 請問您認為中藥或植物藥新藥研發的困境為何？（可複選）

廠商/研發困境	資金籌募不易	人才招募及培訓不易	天然物之研發技術困難度高	要達到法規標準困難	市場上難以與西藥競爭	健保藥價的問題	臨床資源及專業尚不足	自我研發能量不足	未來國內技術授權對象尋求不易	未來國外技術授權對象尋求不易
A	○		○			○	○	○	○	
B					○	○				
C			○	○	○	○	○		○	○
D	○	○	○			○	○			○
E			○	○	○					
F	○		○	○	○	○			○	○
G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
H	○	○								
I	○		○	○	○	○				
J	○	○	○	○			○	○		

說明：目前國內植物藥新藥研發困境以「天然物之研發技術困難度高」(14%)最多，其次為「資金籌募不易」(12%)、「健保藥價的問題」(12%)（圖八）。

## 題組五：有關產學合作方式的看法與建議

◎ 貴公司是否有產學合作的經驗？

◎ 您認為產學合作具備的好處為何？（可複選）

廠商/效益	專家學者專業知識結合	學校研發資源的利用	降低企業研發成本	降低研發風險	有利獲取政府補助與獎勵	其他
A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
B						
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
E						
F	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
G	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>
H	<input type="radio"/>					
I	<input type="radio"/>					
J	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

\*B、E此題未回答

說明：90%的廠商皆曾參與產學合作案，普遍認為「專家學者專業知識結合」(28%)、「學校研發資源的利用」(28%)是產學合作模式中最能提供給業者的效益（圖九）。

◎ 您認為下列哪一項是產學合作目前存在的問題？（可複選）

廠商/問題	學界研發成果多屬前瞻性研究，企業承接後短期內難以商業化	研發的觀念與需求看法不同，導致產學間的互動不良	智慧財產權的歸屬爭議	政府對產學合作缺乏提供統一服務平台及輔導機制	其他
A			<input type="radio"/>		
B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
E			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
F			<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
G					
H	<input type="radio"/>				
I					
J	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

\*G、I此題未回答

說明：「智慧財產權的歸屬爭議」(33%)是業者認為推動產學合作的最大阻

礙，其次是「學界研發成果多屬前瞻性研究，企業承接後短期內難以商業化」(21%) (圖十)

#### 四、中醫藥新藥開發產學圓桌會議

本計畫於 99 年 8 月 19 日進行中醫藥新藥開發產學圓桌會議。

## 肆、討論

### 一、中醫藥委員會委託研究案之篩選與評估

在本計畫共評估 190 件有關中藥研發研究案之篩選過程，雖其中不乏有卓越成效之試驗，但發現中醫藥研究案多存在下列的問題與困難：

- (一) 缺乏產業化考量：由於大部分委託計畫之執行主持人屬研究單位或學術界，通常迫於有限的研發經費規模、升等與評鑑制度的壓力，因此所得的研究成果大多以發表論文為目的，而當論文發表後，便屬於公開資訊，若無事先進行專利申請，則其開發價值就可能受到侷限。
- (二) Translation gap-即臨床前藥理試驗有效，然應用於人體臨床試驗則發現為無效之研究，部分原因是來自於臨床前藥理試驗設計之缺失，包含 1：僅進行離體藥理試驗評估，而所篩選之作用標的對該適應症的影響有限，如抗氧化作用藥物在肝炎之治療。2：臨床前動物疾病模式無法反映在臨床上的病理機轉，如以  $CCl_4$  誘發肝纖維化的動物模式已被證實其臨床的預測性不佳。3：臨床前動物試驗只投與單一劑量，無法推測人體之最佳有效劑量。
- (三) 中草藥之品質不易管控，包含 1：大部分之中藥材都必須仰賴大陸，不易進行源頭管控 2：指標成分不代表活性成分，而通常活性成分未知，很難確保各批次間的生物活性。3：許多試驗藥品的組成方可能多達十幾種藥材，該試驗品很難以建立指紋圖譜來進行品質管控。
- (四) 若研究的試驗藥品屬中藥基準方，如杞菊地黃丸、茵陳蒿湯、辛夷散，由於可為中醫臨床直接開立使用，當正面結果發表時，通常只造就產地藥材的價錢提升，然就開發者立場而言反而開發意願低，唯有再從中進行改良，如加減方、製程變更或部分純化才得以申請專利以提升其開發價值。
- (五) 研究經費短缺：有關申請中醫藥之國家型補助計畫的途徑不多，其主要還是仰賴中醫藥委員會之委託計畫，而中醫藥委員會之申請計畫也必須依據當年之重點研究方向才得以提出相關計畫申請，對於有潛力之研究成果無從得到延續性的補助方法，進而使藥物開發工作滯礙難行。

而本計畫在經過多重之篩選作業後，選出 ZC008 與 TW001 兩件潛力研究案，其推薦原因為：

- (一) 在中藥 ZC008 在肝臟疾病之治療一案中，由於該案不論在藥理試驗與 CMC 方面都具有相當程度之研究，包含已完成單方、水萃取

物以及不同比例之乙醇萃取物的生物活性與療效評估，並宣稱已分離並鑑定出四個活性成分，同時目前亦著手對於藥材進行本土GAP栽種；而ZC008亦有若干臨床研究結果，且其中一種複方組合為已上市之營養補充品，因此某種程度上可能具有人體使用經驗而免除部分非臨床安全性試驗，可得以進入早期臨床試驗。唯目前現有資料中所指的ZC008泛指幾個不同組成配方或萃取方式，若該試驗資料能作系統性整理（如釐清各試驗中ZC008不同配方組成），應具有相當之開發價值。

(二)在柴胡龍骨牡蠣湯TW001之抗癲癇作用研究一案中，本案屬固有成方之加減方，依據美國國家研究院在猶他大學對抗癲癇藥開發研究計畫之施行準則循序漸進，確實證實TW001之抗癲癇作用；在CMC方面，該試驗藥品已委託GMP藥廠進行水煎方式配製，該製程有進行SOP管理並留下紀錄，並選取其中兩個指標成分作為品質管制，雖目前尚未找到活性成分，但該試驗樣品都有留存，可藉由建立指紋圖譜進行比對，唯本案藥材組成達13種，可能管控之難度較高，另活性與上市抗癲癇藥物比較下仍有限，而執行主持人亦研究以併用的方式顯示TW001能增加上市抗癲癇藥物在低劑量下之作用，仍不失其未來在與西藥併用之開發價值。

目前本計畫所篩選之兩件研究計畫仍屬早期之研究計畫，其中TW001為87至89年的三年期執行計畫，在完成該兩年計畫案後，雖然具有相當之執行成果，但鑑於早期藥物開發管道之不明朗化，在人力、技術與財力得不到充足的資源支持下，實而無從進行後續的開發計畫。而ZC008為94至95年的兩年期執行計畫，該計畫成果雖部分技轉給食品公司，並以健康食品上市，雖在小規模的公司資金贊助下，持續進行ZC008之相關研究工作，但是由於藥品之開發所需耗費之資金與食品相差甚鉅，該產學合作之模式並無法具有藥品開發量能，而在得不到政府相關計畫之補助的情況下，ZC008的開發工作卻也緩如牛車。總結來說，本計畫就目前各計畫案之研發成果確實認為TW001與ZC008具有推薦之價值，然在推薦之餘，兩者仍需借助政府相關主事機關之扶植，結合各相關之研發量能，才得以引導與促進其研發成功。

## 二、中藥新藥臨床試驗/查驗登記藥政管理

進行本研究案之調查研究，發現受訪廠商對於發展中醫藥新藥之開發深具信心與期待，惟對於我國中藥新藥的臨床試驗與查驗登記管理有相當多積極性的建議，茲整理如下：

(一)希望藥政單位能提供中藥/植物藥有直接進入OTC的法規途徑

1. 建議主管機關能研訂「中藥指示藥新藥認定基準」，讓中藥與或植物藥新藥可以不需經由處方藥的過程直接用 OTC 上市。
2. 建議主管機關可以提供中草藥進入 OTC 的法規途徑，中藥若是有作 phase II 之臨床試驗，基於傳統中醫藥材中沒有什麼毒性，應該要鼓勵上市，讓這些中藥與或植物藥新藥可以往 OTC 指示用藥的方向發展。

## (二) 建立中藥及植物性新藥的安全性評估分級制度

1. 建議主管機關能參考英國的法規，其對於有長期使用經驗的傳統方在審查時相對寬鬆，但是只要有改變藥方的部份就要遵循新藥法規。
2. 不論中藥或植物藥，建議主管機關未來統一管理需要有一套完善的審查分級制度，在安全性評估方面可參考類似健康食品的分級制度。
3. 建議主管機關當傳統方的改變約在 20% 內時，應該不需以新藥進行審查，而傳統方的新適應症，在審查時應該可以免除一些流程項目。

## (三) 提供國內外授權平台

授權平台缺乏，導致國內外技術授權對象尋找不易。建議政府能夠提供一個讓國內外的廠商都可以輕易找到技術授權對象的平台，而不是利用口耳相傳的方式來尋求對象。

## (四) 重視藥物經濟學

希望主管機關能夠以藥物經濟學的觀點輔導廠商來進行開發。在開發新藥或在選材前就應該要以藥物經濟學為主來評估該新藥是否有其開發的重要性及市場性。使國內中藥、植物藥新藥的發展能夠有所突破，進而邁向國際發展。

## (五) 業界及學界共同主導產學合作計畫

以目前的國科會、國衛院及衛生署等產學合作來看，除委託研究外，多數都是以學界為主導，相對於業界在智慧財產權方面可能會產生一些困擾，建議在產學合作計畫中，學界及業界都能共同平行主導計畫。

## (六) 建立具溝通與彈性的審查空間

希望能夠與主管機關有溝通、討論的空間與管道，多一些與審查委員會討論的機會。並非挑戰審查委員們的專業，是希望可以讓委員們能夠更了解所開發的藥物及特性，方便釐清審查時之疑慮。

## 伍、結論與建議

生技醫藥產業是集合人才、技術、資金、法規的高度知識密集型產業，在現今西藥研發面臨的瓶頸情況下，造就了全球植物藥市場之蓬勃發展，而如何有效利用中醫藥長期以來累積的知識與經驗，透過現代醫藥科學研究方法，研發具市場潛力並推向國際舞台之中醫藥新藥，無不為華人國家所重視的課題。本計畫在經過多重中醫藥研究計畫之評估作業後，雖國內不乏有卓越成效之試驗，但鑑於中醫藥成分之複雜性與高技術性，建議國內研發者應透過適切的選題與選方，執行與紀錄藥材與產品之品質管制，並藉由產學合作放大研發量能，善用法規減免規定，有效利用早期臨床試驗進行療效探索，以加速新藥研發速度並減少失敗風險。而本案依據進入新藥開發的技術成熟性、已執行中醫藥新藥之療效評估、具未來醫療用途與開發價值等方向，在推薦 ZC008 與 TW001 之中藥新藥開發潛力之餘，預期未來在適當時機與機制下，提供法規科學資源，以協助該新藥開發。而針對中醫藥新藥開發的發展環境上，建立完善的產學合作機制，解決智慧財產權的歸屬議題，輔以深入專案的法規科學諮詢與輔導，為促使研究成果推進到轉譯研究之臨床試驗或產品化的重要關鍵，並以藥物經濟學的觀點輔導廠商來進行開發。至於在法規管理上，建議管理單位能夠統一，並且能仿國外制度建立安全性分級管理，對於具相當安全性之中藥新藥與或植物新藥，能有直接以 OTC 模式上市之管道與可能；盡速制定「植物新藥查驗登記審查基準」，以利中醫藥新藥開發業者之遵循；暢通業者與審查委員就個案審查法規科學議題溝通之管道，加強諮詢輔導與教育訓練，以加速我國中醫藥新藥開發之契機。

## 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 CCMP98-RD-046 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

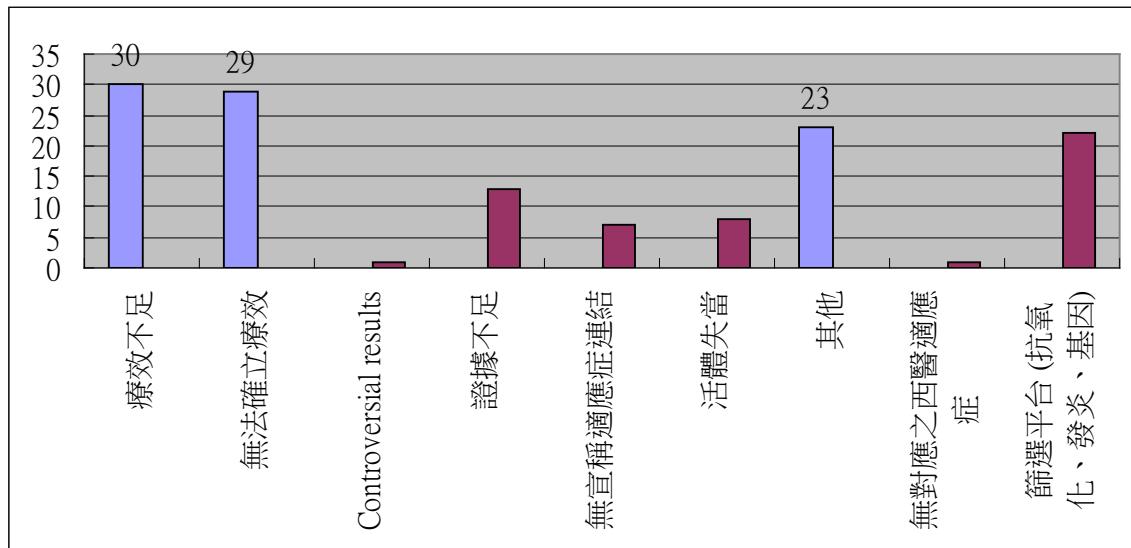
## 陸、參考文獻

1. Chen SS, Wang DC, Chen TJ, and Yang SL:Administration of Chinese Herbal Medicines Facilitates the Locomotor Activity in Dystrophin-Deficient Mice. *American Journal of Chinese Medicine* 2001; 29: 281-292.
2. Yeh JH, Chiu HF, Wang JS, Lee JK, and Chou TC: Protective Effect of Baicalein Extracted from *Scutellaria baicalensis* against Lipopolysaccharide-Induced Glomerulonephritis in Mice. *International Journal of Pharmacology* 2010; 6(2): 81-88.
3. Yang SF, Chen MK, Hsieh YS, Yang JS, Zavras A-I, Hsieh YH, Su SC, Kao TY, Chen PN, and Chu SC : Antimetastatic effects of *Terminalia catappa* L. on oral cancer via a down-regulation of metastasis-associated proteases. *Food and Chemical Toxicology* 2010.
4. Wong BS, Hsiao YC, Lin TW, KS Chen, Chen PN, Kuo WH, Chu SC, and Hsieh YS: The in vitro and in vivo apoptotic effects of *Mahonia oiwakensis* on human lung cancer cells. *Chemico-Biological Interactions* 2009; 180: 165-174.
5. Chu SC, Yang SF, Liu SJ, Kuo WH, Chang YZ, and Hsieh YS: In vitro and in vivo antimetastatic effects of *Terminalia catappa* L. leaves on lung cancer cells. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45: 1194-1201.
6. Yang SF, Chu SC, Liu SJ, Chen YC, Chang YZ, and YS Hsieh: Antimetastatic activities of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) on lung cancer cells in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2007; 110: 483-489.
7. Chang YH, Lin HJ, and Li WC: Clinical evaluation of the traditional chinese prescription Chi-Ju-Di-Huang-Wan for dry eye. *Phytother Res.* 2005; 19: 349-354.
8. Hsieh CL, Chen MF, Li TC, Li SC, Tang NY, Hsieh CT, Pon CZ, and Lin JG: Anticonvulsant effect of *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jack. in Rats with kainic acid -induced epileptic seizure. *Am J Chin Med* 1999; 27(2): 257-264.
9. Hsieh CL, Tang NY, Chiang SY, Hsieh CT, and JG Lin: Anticonvulsive and free radical scavenging actions of two herbs, *Uncaria Rhynchophylla* (Miq) Jack and *Gastrodia elata* Bl., in kainic acid-treated rats. *Life Sciences* 1999; 65(20): 2071-2082.
10. Hsieh CL, Chang CH, Chiang SY, Li TC, Tang NY, Pon CZ, Hsieh CT, and Lin JG: Anticonvulsive and free radical scavenging activities of vanillyl

- alcohol in ferric chloride-induced epileptic seizures in Sprague-Dawley rats, *Life sciences* 2000; 67(10): 1185-1195.
11. Hsieh CL, Chiang SY, Cheng KS, Tang NY, Lee CJ, Pon CZ, Hsieh CT, Lin JG: Anticonvulsive and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* BL. In kainic acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med* 2001; 29(2): 331-341.
  12. Hsieh CL, Chen CL, Tang NY, Chuang CM, Hsieh CT, Chiang SY, Lin JG and Hsu SF: *Gastrodia elata* BL. Mediates the suppression of nNOS and microglia activation to protect against neuronal damage in kainic-acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med* 2005; 33(4): 599-611.
  13. Hsieh CL, Lin JJ, Chiang SY, Su SY, Tang NY, Lin GG, Lin Ih, Liu CH, Hsiang CY, Chen JC, and Ho TY: *Gastrodia elata* modulated activator protein-1 via c-jun N-terminal kinase signaling pathway in kainic acid-induced epilepsy in rats. *J. Ethnopharmacol* 2007; 109: 241-247.
  14. Chen PJ, Hsieh CL, Su KP, Chiang HM, Lin IH, and Sheen LY: The antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl. On the forced-swimming test in rats. *Amer. J. Chin. Med.* 2008, 36(1): 95-106.
  15. Hsieh CL, Ho TY, Su SY, Lo WY, Liu CH, and Tang NY: Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline inhibit c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor- $\kappa$ B activity in kainic acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med.* 2009; 37(2):351-360.
  16. Tang NY, Liu CH, Su SY, Jan YM, Hsieh CT, Cheng CY, Shyu WC, and Hsieh CL: *Uncaria rhyncholylla* (Miq) Jack plays a role in neuronal protection in Kainic acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med* 2010: 38(2): 251-263.
  17. ICH M3 Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. 2009.
  18. 中藥新藥臨床試驗基準(2008)。
  19. 植物藥新藥臨床試驗基準(2009)。

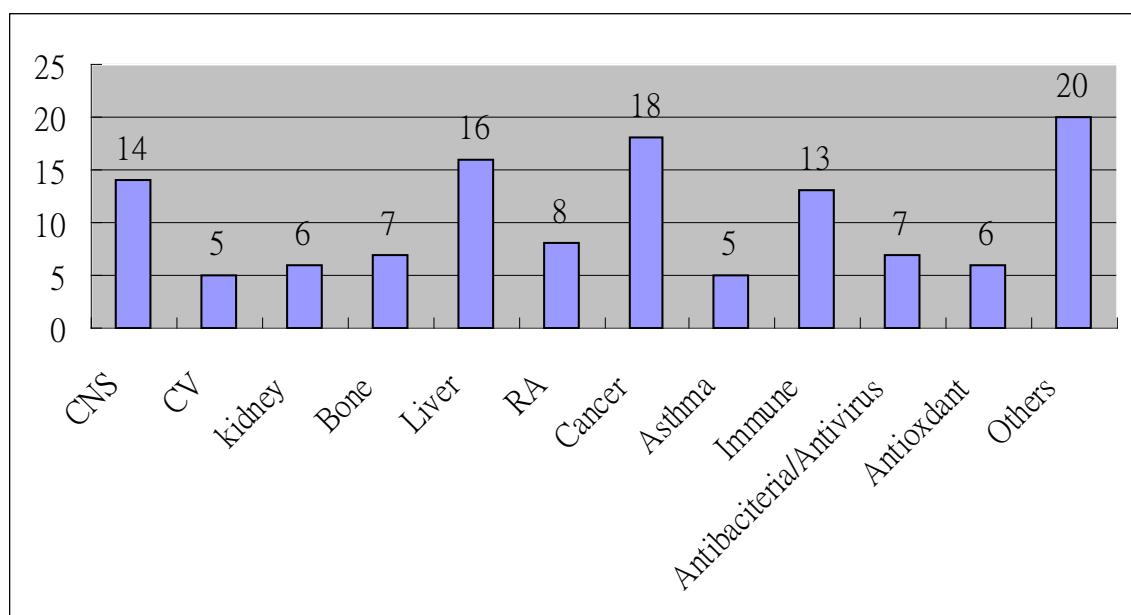
## 柒、圖、表

圖一、第一階段淘汰案件原因之分析圖

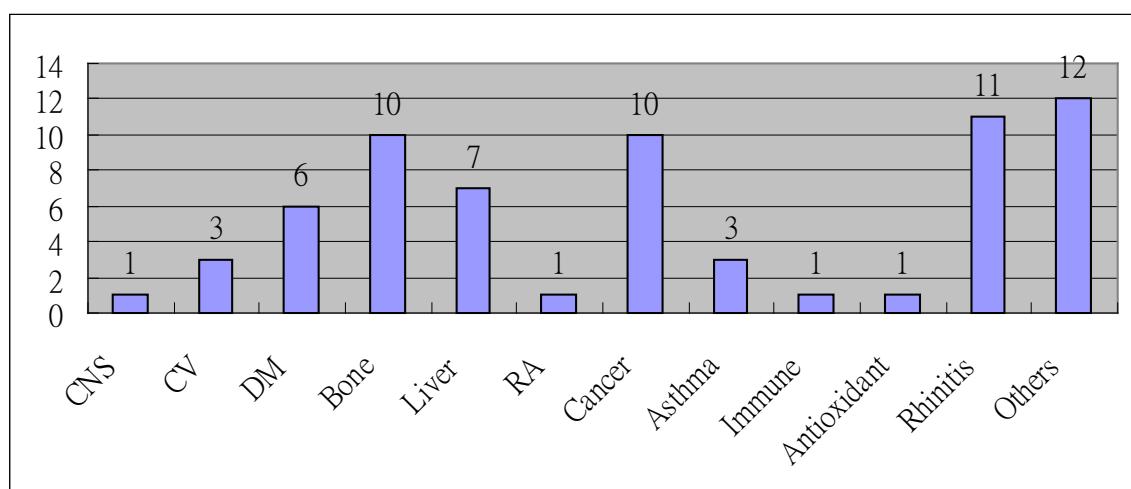


圖二、中醫藥研究案所宣稱適應症之分析圖

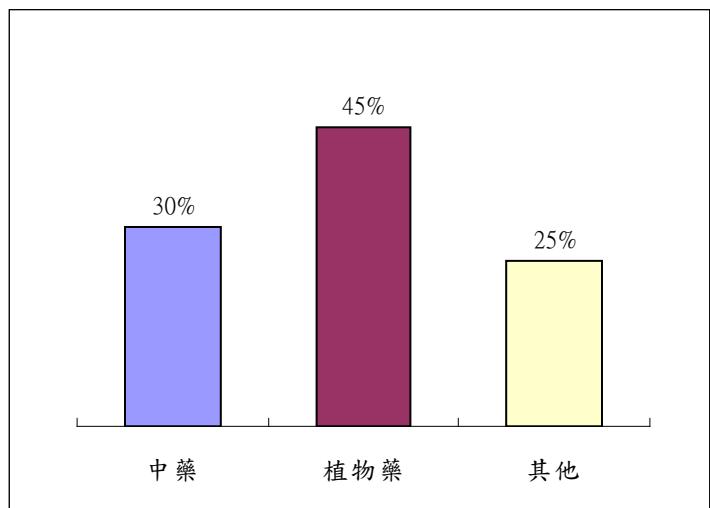
(A) 中草藥非臨床療效試驗



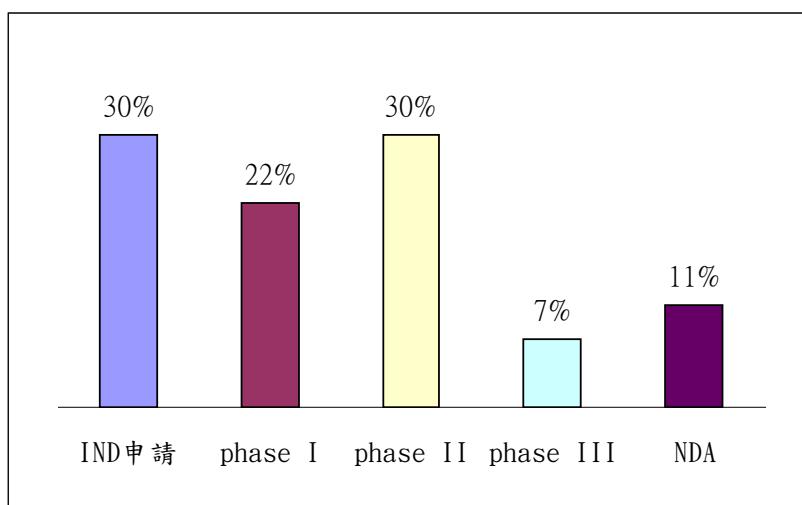
(B) 中草藥臨床療效試驗



圖三、受訪廠商基本資料分析(I)—新藥研發類別分析

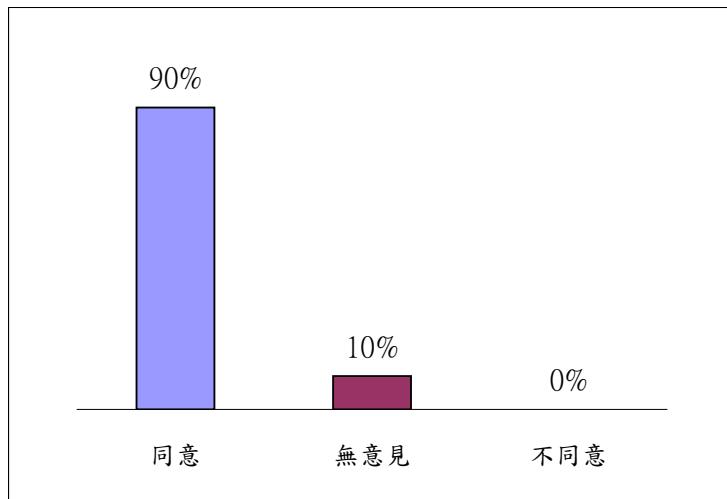


圖四、受訪廠商基本資料分析(II)—新藥研發階段分析

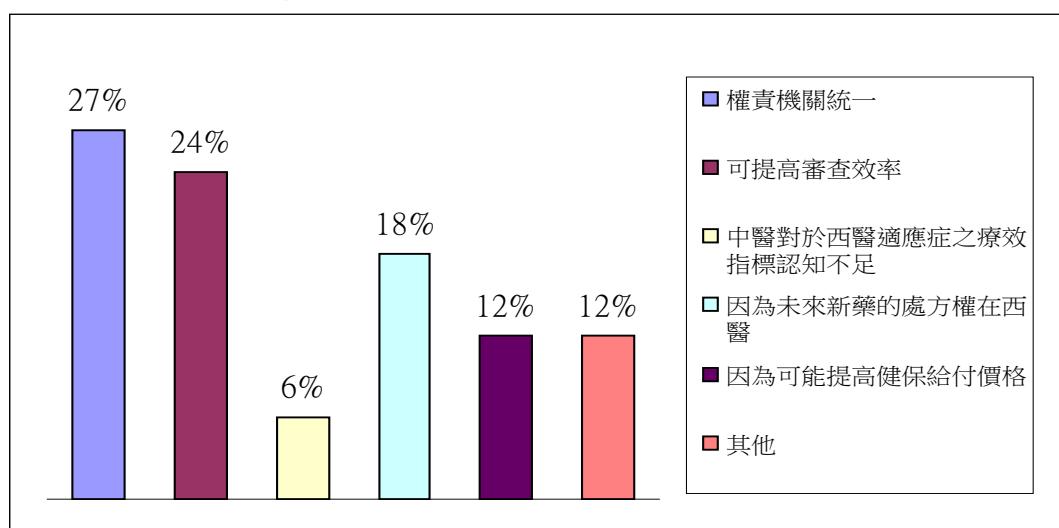


圖五、受訪廠商對於未來「中藥新藥」若由中醫藥委員會轉由 TFDA 統籌管理之態度分析

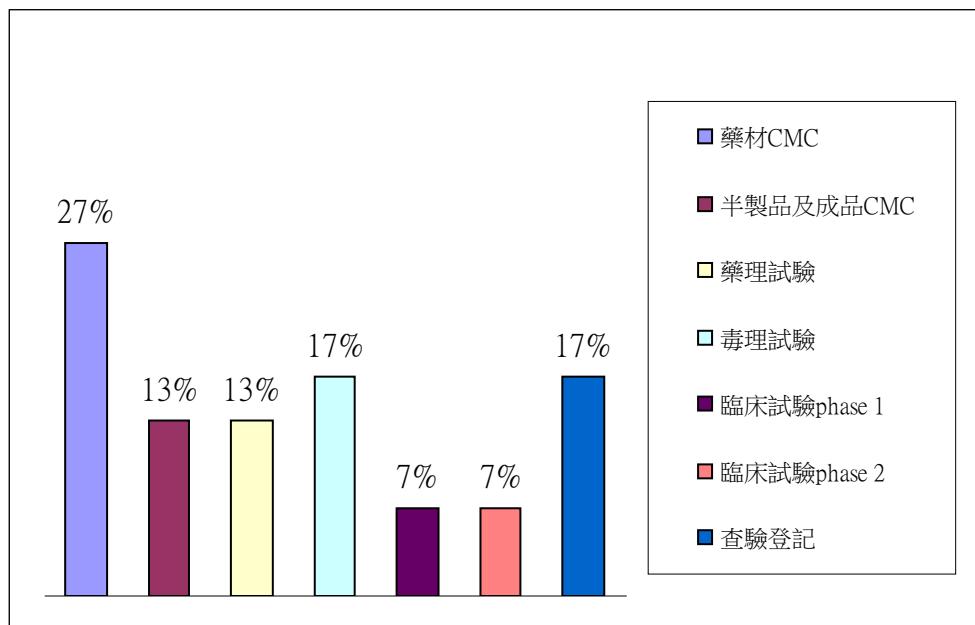
### 5.1. 表態同意分析



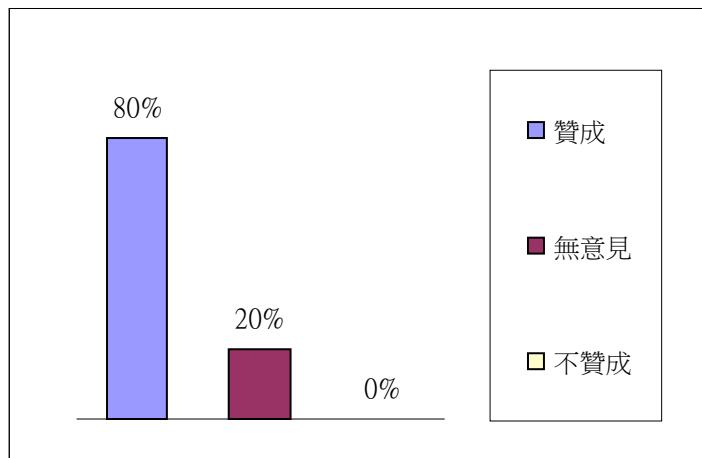
### 5.2. 同意原因分析



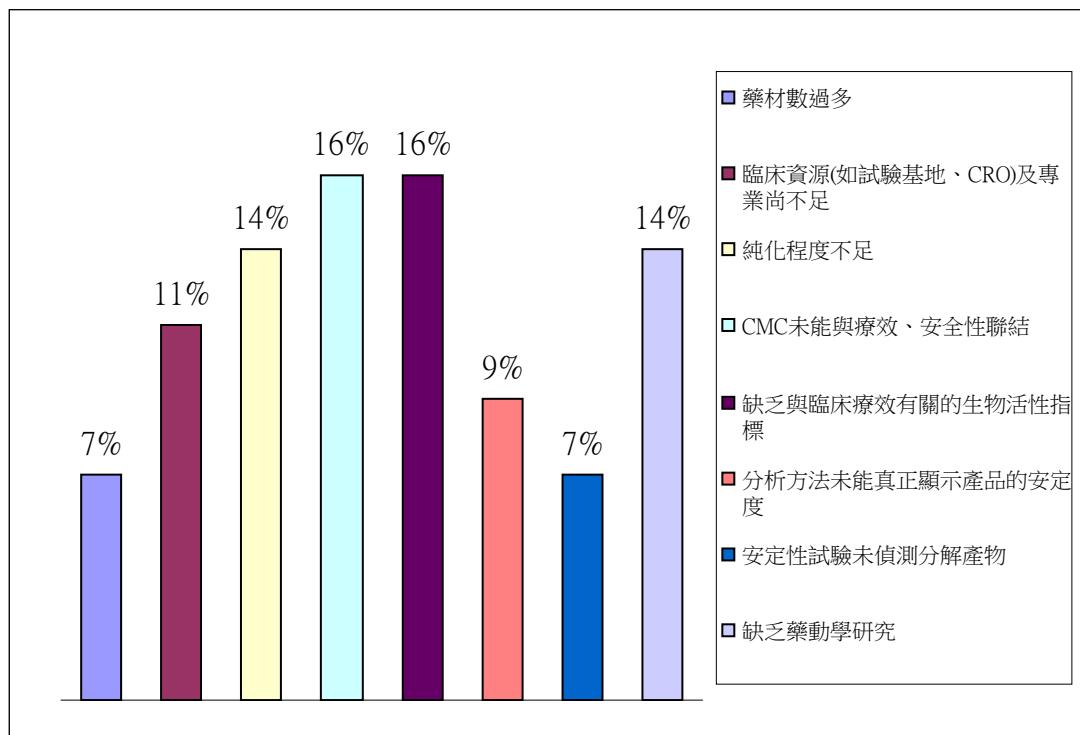
圖六、受訪廠商在執行中醫藥相關法令時最常發生的疑慮與困難分析



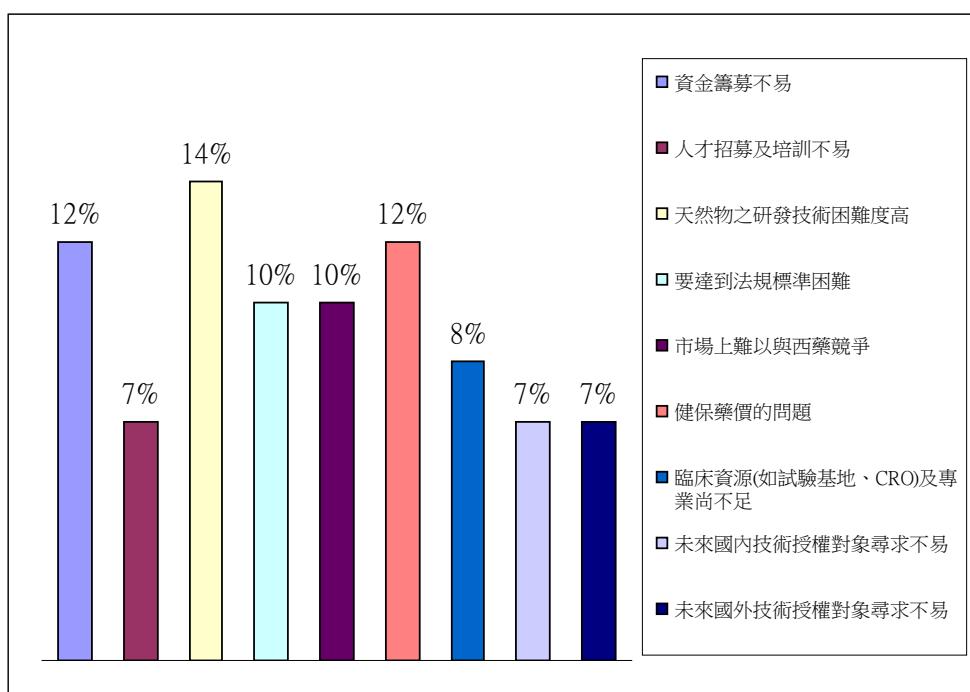
圖七、受訪廠商對於「中藥新藥臨床試驗基準」與「植物藥新藥臨床試驗基準」合併之態度分析



圖八、受訪廠商對目前國內植物藥新藥研發案問題之分析

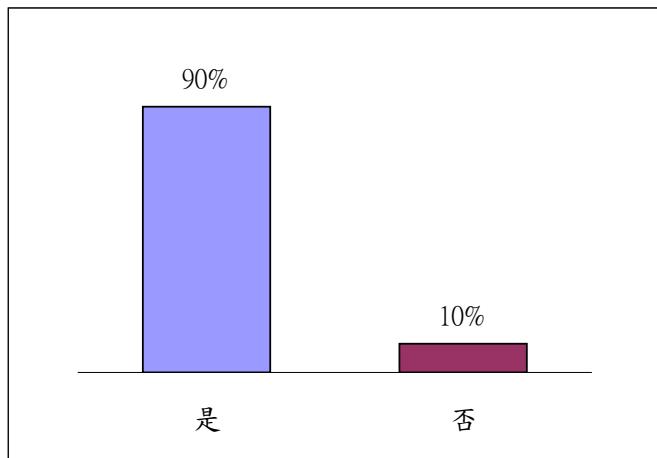


圖九、受訪廠商認為中藥或植物藥新藥研發的困境分析

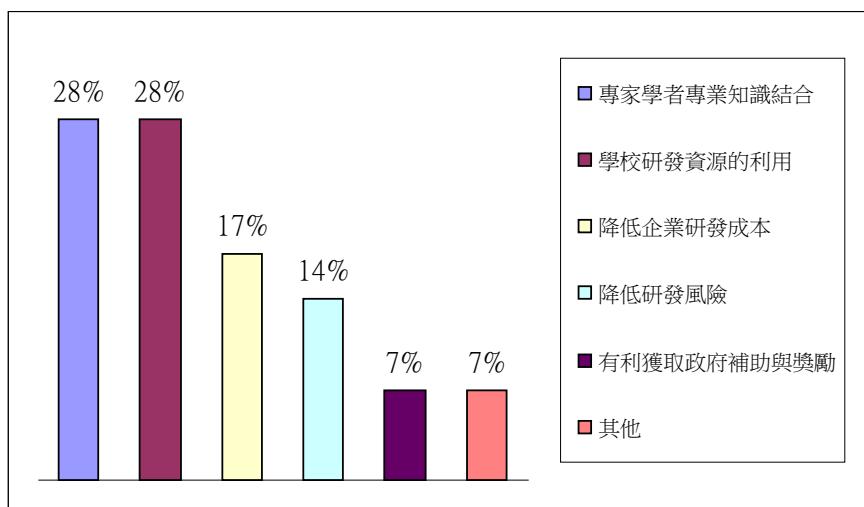


圖十、受訪廠商對於產學合作方式的看法與建議分析

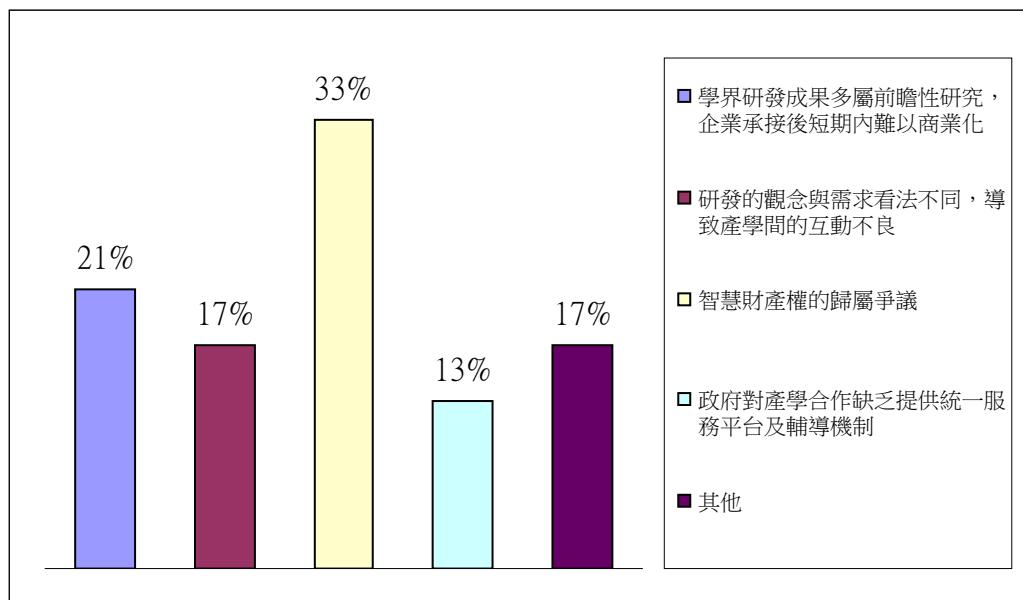
### 10.1. 受訪廠商的產學合作經驗分析



### 10.2. 受訪廠商對於產學合作的看法分析



### 10.3.受訪廠商對於目前產學合作機制問題的看法分析



# 探討護理相關科系或研究所納入中醫護理 課程之可行方案

鍾蕙如

台灣中醫護理學會

## 摘要

本研究目的是瞭解目前臺灣各學校護理系中醫護理課程開設情況，及研擬可行方案提供各學校人力培育之參考。研究方法係以北、中、南已開設中醫護理相關課程之學校、醫院以及在各護理系進修的護理人員學生為研究對象，已訪談及專家座談方式進行資料收集，並以質性研究方式將訪談記錄逐字稿後編碼歸類統計分析與彙整。

研究結果發現，護理主管都認為希望延攬具備中西醫護理雙專長及能力的護理人才，但與各學校護理系產學間的互動又缺乏平台，以致學校並不瞭解業界的需求，此議題值得政府與專業團體重視。全國大學護理系有二十一家佔 87.5% 的護理系皆有開設中醫護理課程，且多是將之列入選修，部分將之列為必修並開設中醫護理學程。未開設有三家佔 16.7%。各學校護理系執行中醫護理課程困難需協助的事項分別是，(1)缺乏博士中醫護理師資；(2)缺乏中醫護理臨床實習場所，(3)教學環境的限制；(4)缺乏招考用的誘因；(5)課程內容差異大。

各學校護理系執行中醫護理課程之建議事項是(1)持續爭取護理業界及學界認同支持；(2)爭取教育部支持及增加誘因（列入學校教學評鑑加分項目）；(3)建請主管機關及護理界積極重視培育博士級中醫護理師資；(4)建置中醫護理人員證照制度，積極推展教師中醫護理繼續教育；(5)呼籲各校積極發展「健康照護體系」的特色理念與行動；(6)善用教學資源與設施建置；(7)發展適合中醫護理的教科書及研究；(8)提供完善的中醫護理實習場所。(9)政府應多鼓勵專業團體及學校教學資源投入。

關鍵詞：中醫護理、核心課程、認證制度

# **The Discussion Nursing Related Branch is or the Research Institute Integrates the Traditional Chinese Medicine Nursing Curriculum the Feasible Plan**

HUI-JU CHUNG

Taiwan Traditional Medicine Chinese Nurse Association

## **ABSTRACT**

### **Aim:**

The research goal discusses Taiwan various schools department of nursing Chinese medicine nursing curriculum start situation, and draws up the feasible plan to provide reference of the various schools talented person cultivation.

### **Method:**

North of the research side legal system, south has opened school, the hospital as well as in various departments of nursing further education the Chinese medicine nursing related curriculum nursing staffs student is the object of study, already the interview and the expert discuss the way to carry on the acquisition of information, and after nature research way interview record word by word manuscript codes the classification statistical analysis with to collect puts in order.

### **Results & Discussion:**

The findings discovered that nurses the managers to think the hope solicits has the doctor practicing western medicine to nurse the double specialty and ability nursing talented person, but produces study the interaction with various schools department of nursing to lack the platform, so that the school did not understand that the field the demand, this subject is worth the government and the professional organization takes seriously. The national university department of nursing has 21 to occupy 87.5% departments of nursing to have the start Chinese medicine nursing curriculum, and is includes takes as an elective, the part will list as compulsory and opens the Chinese medicine nursing course. The start has not had three to account for

16.7%. Various schools department of nursing Chinese medicine nursing curriculum still at develops is unable to open reasons of the four branch is: because (1) nurses the teachers to come from the doctor practicing western medicine fosters the background, in the traditional Chinese medicine and the Chinese medicine nurse in the situation which the teachers are insufficient, selectivity offer courses. because (2) the Chinese medicine is the proportion which occupies is small in medicine handling, in teaching resources limited, can only open the conceptional curriculum first. because (3) does not have the traditional Chinese doctor teachers and the Chinese medicine teaching resources subsidy, is unable to establish the Chinese medicine teaching facility. (4) for long, in Taiwan area medical service pattern's system, has neglected traditional, aboriginality Chinese medicine nursing education and clinical practice cultivation. Various schools department of nursing carries out the item which the Chinese medicine nursing curriculum difficult must assist respectively is, (1) lacks doctor the Chinese medicine to nurse the teachers; (2) lacks the Chinese medicine nursing clinical practice place, (3) teaching environment limit; (4) gives public notice of entrance examination deficient with cause; (5) curriculum content difference is big.

Keywords: Traditional Chinese medicine nursing, Core training program, Accreditation Standards.

## 壹、前言

就護理教育的經濟意義而言，人力培育的發展目標，即為醫療市場充分供應所需的人力資源，並提高醫療照護的品質，藉以促進醫療技術升級，帶動國家醫療的經濟發展。人力培育的目的在充分供應就業市場所需的人力，以及提高勞動者的生產力，促進經濟的成長（李大偉、王昭明，1997）。

在臺灣中醫護理師人力培育的大環境中，「教」、「考」、「訓」、「用」一直存在有相互無法配合問題。中醫護理的養成教育必須在護理學校畢業後才接受中醫臨床專業訓練，學校教育無法滿足中醫醫院的中醫護理人才用人需求，中醫護理人員在缺乏良好的臨床訓練場所及教育環境下，而影響中醫病患照護的品質。衛生署中醫藥委員會於民國八十九年訂定中醫基本護理訓練七科目九學分最低標準並發函通知並建議全國大專護理學校二十七家（七科目為中醫學概論二學分、中藥學一學分、針灸護理學一學分、中醫傷科護理學一學分、中醫護理學二學分、藥膳學一學分、中醫護理實習一學分），建議在學校教育學程中能規劃中醫基本護理訓練七科目九學分供護理學生選修，並委託教具嚴謹及公信力之台灣中醫護理學會辦理「中醫基本護理教育訓練課程七科目九學分」之課程認證基準與審查制度設計，包括七科目教育學程之授課綱要、內容及師資、時數等標準，並於民國九十五年三月一日開始實施「建立護理人員完成中醫基本護理訓練課程審查認定標準」之認證制度，期望以系統性培育發展推廣中醫護理專業知識相關學科之臨床教學，培育中醫護理人才。

在臺灣中醫護理人才培育體系包括：1. 研究所、大學、專科等正規教育開設中醫護理課程；2. 推廣教育中心開設中醫護理學分班；3. 護理專業學會及學校、醫院辦理中醫護理研習會及講習。台灣中醫護理學會自民國九十四年推廣中醫基本護理訓練七科九學分課程審查認定基準及認定作業制度迄今，目前全國各醫院接受訓練向學會認證的護理人員共 3873 人，其中七科目九學分都完成的人數已達 1061 人，每年持續成長中。

護理人員為醫療團隊中重要的一環，其素養優劣與服務品質息息相關。無庸置疑地，長久以來臺灣地區醫療模式的教育體制中，忽略了其傳統性，本土化的中醫護理教育與臨床實務培育。從人力資源發展之觀點，本研究以國內開設中醫學分課程的學校老師，實務界台灣中醫護理學會、臨床負責中醫護理教育訓練的主管人員，以及在職就學的護理人員為對象。藉由這些研究對象能夠瞭解其課程學習、師資、環境、困難，進而能檢視當前中醫護理人力培育的兩大系統—學校與臨床（台灣中醫護理學會、醫療院所）。期盼藉由對研究對象系統性的探討，能夠提出建議以作為人力培育的方針。為能更清楚瞭解本研究目的，歸納為以下：

- 一、瞭解中醫護理學校中醫護理教育（中醫基本護理七科目九學分教育學程）實施現況。
- 二、瞭解實務界（台灣中醫護理學會、醫療院所）在職訓練人才培育之需求現況。
- 三、收集學校正規教育執行之困難及建議。
- 四、檢討「中醫基本護理訓練七科九學分課程審查認定基準及認定作業制度」，以建置可行的中醫護理核心課程方案，進而提供各護理系所納入教育學程並推廣，且提供衛生主管機關及各學校、醫院之參考。

同時透過各護理系所訪談中了解其需要，協助解決可能遇見之困難，提高我國中醫護理訓練資源的使用效益，並有助於建立本土中醫護理之特色，提升中醫護理人員執行中醫護理業務之健康照護品質及專業能力。

## 貳、材料與方法

### 一、研究設計與研究方法

本研究於確定研究主題與方向，根據研究動機與目的，回顧相關理論文獻，建構研究架構與研究方法。然後，進入進行專家效度訪談題目修正，於正式訪談題目修正後，隨即進入研究現場。最後根據訪談、觀察、文件內容資料進行整理歸納、分析、解釋，並針對研究結果提出建議。有關本研究流程詳圖 1 如下：

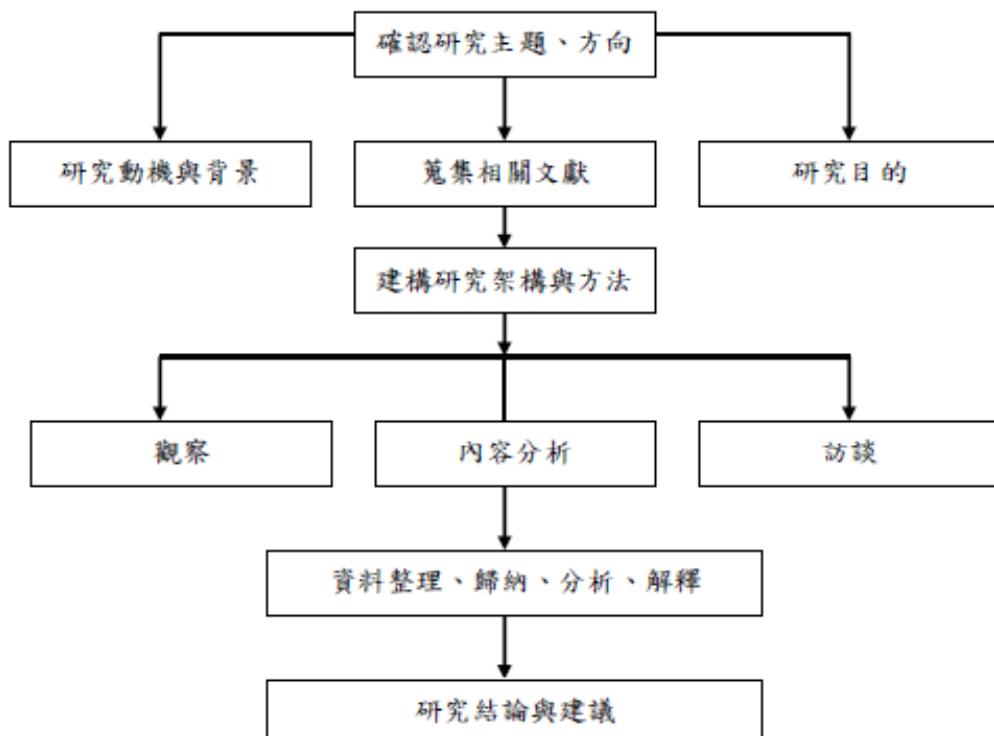


圖 1、本研究流程

第一階段由本研究為瞭解護理人員（學生）在學期間對選讀中醫護理課程之反應，以已開設中醫護理學程系所之學生且至台灣中醫護理學會申請學分認證者為收案條件，以結構性問卷電話訪談收集學生之學習成效及學習反應，瞭解專業學習及選課上課時困難及需協助之處。已開設中醫護理學程系所之收案條件：1. 具已開設中醫護理七科目九學分任一科目者，並已成本會中醫基本護理訓練（七科九學分）認證者；2. 未開設中醫護理七科目九學分任一科目者，能有意願能配合問卷訪談者。

為了解目前各護理學校系所設立「中醫基本護理七科目九學分教育學程」之情形，並檢討學會的「中醫基本護理訓練七科九學分課程審查認定基準及認定作業制度」，以建置可行的中醫護理核心課程方案，進而提供各護理系所納入教育學程並推廣。故以「護理系所開設中醫護理七科目九學

分之間卷表」，且以專家訪談方式收集目前各護理系所開設中醫護理七科目九學分之情況，並收集已開設中醫護理七科目九學分護理系所執行之困難需協助事項及對中醫護理學程審查認定制度之建議，以及未開設中醫護理學程之護理系所的原因及建議。

第二階段由研究小組研擬修訂「中醫基本護理認證制度及核心學程納入護理系所方案規畫建議」，修訂護理人員完成中醫基本護理訓練課程審查認定基準，包括申請認定對象、訓練機構條件、訓練師資資格及訓練課程綱要等項目。結合現代醫學訓練等教學策略下，期能達成中醫護理之照護品質要求。並與各醫院護理部門及護理院校共同訂定中醫進階護理訓練課程審查管理制度及認定作業程序。並邀請產、官、學界中醫護理專家會議收集專家意見，先進行中醫護理臨床專家進行臨床專家問卷內容鑑定，修訂研擬理想方案。

## 二、研究範圍

### (一)研究對象

本研究對象係以北中南部學校護理系開設中醫護理課程發展較完善及尚在發展中或未發展的學校為其篩選對象，而發展較完善的學校乃指中醫護理課程開設有四門以上，發展中的學校乃指中醫護理課程一至二門。（北部：陽明大學、臺北醫學大學、臺北護理學院、長庚大學、長庚技術學院、經國管理暨健康學院、元培科技大學、亞東技術學院、臺灣大學、輔仁大學共十家，中部：中國醫藥大學、中山醫學大學、弘光科技大學、中臺科技大學共四家，南部：輔英科技大學），實務界的台灣中醫護理學會及臨床的醫療院所（北部：長庚醫學中心，中部：中國醫藥大學附設醫院，南部：中華醫事科技大學、高雄醫學大學、輔英科技大學、大仁科技大學、美和技術學院、義守大學、長榮大學、成功大學共八家，東部：慈濟大學、慈濟技術學院共二家）等護理系主任、教師及畢業護理學生作為研究對象。收案說明如下：

1. 護理人員（學生）：自民國民國九十八年八月一日至十月三十一日止，共計三個月，至台灣中醫護理學會申請學分認證者為收案條件，以結構性問卷訪談，共電話訪談收案二百三十三人。
2. 護理系所護理主任、副主任或所長及專任教師：收集北區、中區、南區、東區各護理系所開設中醫護理課程情形，針對不明確呈現者再以電話訪問方式補強資料。收集九十二至九十八年，至臺灣護理學會申請七科九學分教育學程認證之護理學校系所，開設之科目、學分數及師資條件。為使收集之資料更正確，於九十八年十一月六日上午十點桃園長庚醫院舉辦專家座談會

議，就各護理系所開設中醫護理課程的目的及科目學分數等逐一收集及進行專家意見會議收集，並研擬修訂。原預訪談二十七家之護理系所護理主任、副主任或所長及專任教師各一名，共二十四家，原預訪談四十八人，但因有六人出國故先訪談四十二人，六月十日至十五日再補訪六人。

3. 中醫護理專家會議之專家：為瞭解目前中醫醫院及西醫附設中醫部門護理主管（主任、副主任、督導）共十一位對學校中醫護理教育學程推展之看法及建議，於九十八年十一月十八日至十一月三十日以專家訪談方式進行資料收集，就各學校護理系辦理中醫護理課程及對於中醫護理學程審查認定辦法之建議。

## （二）研究內容

本研究以中醫護理人力培育的兩大系統—學校正規教育、實務界的人力培育需求訓練為主，就相關的人才培育、課程、師資、環境、困難、建議等培育現況實施作為探討的面向，瞭解其培育規劃之方向與訓練的推動情況。

## 三、名詞解釋

### （一）中醫護理(traditional chinese medicine nursing)

中醫護理乃是以我傳統中醫基礎理論進行辨證施護，擬定護理計畫及措施，給予臨床個案及社區民眾健康照護。業務內容包括運用望、聞、問、切四種資料評估技巧進行各項問題之護理評估，以辨證施護為依據進行病室管理、病情觀察、生活起居護理、情志護理、膳食護理、服藥護理及護理技術之執行。如針刺、灸法、拔罐、放血、推拿、按摩、刮痧、耳穴埋豆、敷藥、薰洗等護理及提供預防保健指導等（陳、王、林、張，2004）。

### （二）中醫基本護理訓練（七科目九學分）與認證

中醫基本護理訓練是指衛生署中醫藥委員會於民國八十九年函告中醫基本護理訓練最低標準七科目九學分，包括中醫學概論二學分、中藥學一學分、針灸護理學一學分、中醫傷科護理學一學分、中醫護理學二學分、藥膳學一學分、中醫護理實習一學分，並建議全國大專護理學校在學校教育學程中能規劃中醫基本護理訓練七科目九學分供護理學生選修，並委託教具嚴謹及公信力之台灣中醫護理學會辦理「中醫基本護理教育訓練課程七科目九學分」之課程認證基準與審查制度。

## 四、資料收集方法

本研究係以質性研究半結構式訪談為主，由研究者與受訪者面對面的語言交換，並使受訪者表達他們的意見或認知等資料可以是量化導向或是

質化導向模式的半結構式訪談型式，主要是研究者利用較寬廣的研究問題作為訪談的依據，導引訪談的進行。本研究資料收集方法分為兩階段進行。第一階段研究，研究小組先向研究對象說明，逐筆資料檢誤，有疑問處理立即與其溝通討論，以便改正，力求資料正確。能有意願配合問卷訪談者，先依本會已建檔具七科九學分訓練合格之學校護理系所的名冊，訪談以錄音逐字稿方式記錄。第二階段先由研究助理協助將收集後之問卷資料結果建檔彙整後，研究小組研擬「中醫護理核心學程納入護理系所方案規畫」，將之製成專家效度問卷調查表，邀集臨床專家諮詢意見後彙整。再採專家諮詢法，由專家審查內容及填寫問卷。參考國內外中醫護理相關文獻，收集專家多年臨床經驗填寫並計算平均值。

## 五、研究工具信度及效度

本研究工具包括結構式問卷及開放性建議，係參考文獻自擬設計之「護理系所開設中醫護理專業進階培育訓練需求核心課程問卷表」，及建構「中醫護理核心學程納入護理系所方案規畫」。訪談問卷內容包含：個人基本屬性和中醫護理核心課程內容、課程安排之困難與建議等三部份。問卷效度則是透過專家內容效度(Content validity)加以評鑑，就問卷的適切性及正確性進行審核後加以修正，整體問卷之專家內容效度指數(Content Validity Index, CVI)預定為.8，未達.8之題項將予以修正。為使問卷具有可靠性或穩定性，測量時有一致性的程度，在開始作統計分析之前，先對這些問卷做信度分析。問卷信度將採柯能畢曲  $\alpha$  係數內容一致性信度(即一般常用的  $\alpha$  reliability)，量測一組同義或平行測驗總和的信度，如果尺度中的所有項目都在反映相同的特質，則各項目之間應具有真實的相關存在。若某一項目和尺度中其他項目之間並無相關存在，就表示該項目不屬於該尺度，而應將之剔除。相關係數愈高，內部一致性愈高。

本研究問卷信效度，專家內容效度指數(Content Validity Index, CVI)未達.8之題項予以逐題修正。整體問卷之 CVI 值達.924；問卷信度分析 Cronbach's Alpha 值達 .915，研究問卷具信效度。

## 六、資料統計分析

本研究係以質性研究半結構式訪談為主，第一階段「護理系所開設中醫護理專業進階培育訓練需求核心課程問卷表」調查結果，做描述性統計量(Descriptive Statistics)及推論性統計，採用平均數(Mean)、標準差(Standard Deviation)、次數表(Frequency table)、百分比等描述性統計分析，顯示有關變數的分佈(配)情況。質性訪談的資料分析則利用研究者所採用的教學設計理論架構為基礎，將問題的反應做分類。進行質性訪談後，在分析資料之前必須先進行「建立逐字稿」；將所有訪談的口語資料、情緒反應及其相關訪談情境付諸於文字表達，建立完整詳細的逐字稿；逐字稿完成之後

我們再著手進行資料的分析，以質性資料的分析方法「內容分析法(Content analysis)」根據研究的主題及目的先做登錄手冊，根據登錄手冊之號碼將訪談內容的字或句分門別類歸納，加以計算頻率或進行深入的統計分析。

第二階段由研究小組研擬「中醫護理核心學程納入護理系所方案規畫」，並以團隊焦點研究法中醫藥護專家進行專家意見訪談調查，以錄音設備收取焦點團體討論的聲音，另一研究者記錄參與者發言的順序及非語言的溝通(如貼名牌)，以及每位發言者的開頭語等，以有效的確認是誰發言，在某些情況下可以要求每位發言者確認自己的身分再發言，但這可能不是很自然的事情，再以內容分析法中最常被用來分析焦點團體訪談資料的方法是口語資料分析法(Protocol analysis)，它與內容分析法最大的不同在於此法是在完成訪談逐字稿後，先進行剪貼分類，剪貼技巧的第一步是瀏覽整篇逐字稿，並仔細找出和研究相關的部分。憑藉著這初步的閱讀，可一邊發展或修改研究的主題，並區別出在逐字稿內有哪些部分與主題相關與不同，根據主題與內容的關聯性進行初步的概念化定義，即可進行「編碼」。編碼是將蒐集來的資料分解成一個個單位，仔細檢視並比較異同，再針對資料中所反映的現象而提出問題的過程。透過熟讀受訪者的回答，並且持續思考該內容與研究主題間的關係以及所代表的意涵，同時於編碼處記錄下感想與評註並標出受訪者表達之重點及關鍵字，再將每份逐字稿的內容與位置給予不同的分類編號。碼之後就可以進行核心資料的分析，即「建構類屬及概念化」，將主題資料歸納後，根據其所涵蓋的意義賦予一個適當的概念名稱。也就是針對摘要內容的主題加以分類、比較、歸納後，將屬性相同的編碼歸類，予以命名。而命名方式可採用既有的理論概念或是研究者自行建構的概念，以形成研究中的主要核心類屬。並以專家認為的理想「中醫護理核心學程納入護理系所方案規畫」，專家內容效度(Content validity)著重於測量「護理人員中醫護理核心課程暨認證制度之標準內容的適宜性及正確性。

## 參、結果

本研究立意選取護理人員（學生）在學期間對選讀中醫護理課程之反應，以已開設中醫護理學程系所之學生且至台灣中醫護理學會申請學分認證者為收案對象，以結構性問卷電話訪談收集學生之學習成效及學習反應，瞭解專業學習及選課上課時困難及需協助之處。並訪談護理系所護理主任、副主任或所長及專任教師，已開設中醫護理七科目九學分護理系所執行之困難需協助事項及對中醫護理學程審查認定制度之建議，以及未開設中醫護理學程之護理系所的原因及建議。依據所統整的研究結果對我國未來中醫護理之服務提供、研究方向、相關政策之制定提供建言。

### 一、護理人員（學生）在學期間對各護理系所開設選讀中醫護理課程之反應情形

以個別電話訪談方式，分別訪談各學校已修習中醫護理課程七科目九學分之學生共 233 位，其對於修習中醫護理教育學的看法、對於中醫護理教育學程的選課的動機以及對於中醫護理所需具備的專業知識及技能的看法等意見。結果發現分述如下：

#### (一)護理系所修習中醫護理七科目九學分學生之基本資料

收集各學校已修習中醫護理課程之各學生之看法與意見結果發現，共電話訪談 233 人，100%的學生是在職進修時修習中醫護理課程，其基本資料 233 人佔 100% 皆是女性，服務機構類型有 128 人服務於西醫醫院附設西醫部門佔 54.9% 最多；其次是有 76 人服務於西醫醫院附設中醫部門佔 32.6%；再次是有 27 人服務於中醫醫院佔 11.6%。年齡以 30 歲(含)以下最多 145 人佔 62.2%；其次是 31 至 40 歲 55 人佔 23.6%；再次是 41 歲(含)以上 33 人佔 14.2%。教育程度則以大學最多 163 人佔 70%，其次是專科 70 人佔 30%。服務年資以 5 年(含)以下 141 人佔 60.5% 最多，其次是 6 年-10 年 19 人佔 8.2%；認為修習中醫護理課程對臨床工作認為非常有幫助者有 145 人佔 45.1% 最多，認為有幫助者 69 人佔 29.6%，認為普通者 59 人佔 25.3%（表一）。

表一、護理系所修習中醫護理七科目九學分學生之基本資料

N=233 人

基本資料	人數	百分比
性別		
男	0	0
女	233	100%
服務機構類型		
西醫醫院附設西醫部門	128	54.9%
西醫醫院附設中醫部門	76	32.6%
中醫醫院	27	11.6%
中醫門診或診所	2	0.9%
未就業	0	0
年齡		
30 歲（含）以下	145	62.2%
31 至 40 歲	55	23.6%
41 歲（含）以上	33	14.2%
教育程度		
專科（含）以下	70	30.0%
大學	163	70.0%
碩士以上	0	0
服務年資		
5 年（含）以下	141	60.5%
6 年-10 年	19	8.2%
11 年（含）以上	73	31.3%
您認為修習中醫護理課程對您的臨床工作是否有幫助？		
非常有幫助	105	45.1%
有幫助	69	29.6%
普通	59	25.3%
沒幫助	0	0

## (二)護理系所學生對於中醫護理教育學程的看法

有 59.7% 的學生認為一旦獲知有中醫護理學程一定會選課；且有 60.9 當她為自己定下重要學習目標時，很少能達成；有 63.1% 表示會設法面臨在教育學程活動時所面臨的問題；有 48.1% 的學生如果教學的目標看起來很複雜，不會不想嘗試參與；有 51.9% 上課時學習新知識及事務，若一開始不順利是不會很快放棄；有 51.9% 對能達成學習目標的能力具信心（表二）。

表二、護理系所學生對中醫護理教育學程的看法

N=233

問 項	非常同意		同意		普通		不同意		非常不同意	
	人數	%	人數	%	人數	人數	%	人數	%	人數
1. 一旦獲知有中醫護理學程訓練計畫，我一定會選課	139	59.7	70	30.0	24	10.3	0	0	0	0
2. 我的問題之一是：我無法專心投入中醫護理課程	26	11.2	25	10.7	32	13.7	90	38.6	60	25.8
3. 當我為自己定下重要學習目標時，我很少能達成	142	60.9	72	30.9	15	6.4	2	0.9	2	0.9
4. 我會設法面臨在教育學程活動時所面臨的問題	147	63.1	74	31.8	11	4.7	0	0	0	0
5. 如果教學的目標看起來很複雜，我會不想嘗試參與	52	22.3	28	12.0	112	48.1	23	9.9	18	7.7
6. 上課時學習新知識及事務，若一開始不順利我就會很快放棄	12	5.2	16	6.9	38	16.3	121	51.9	46	19.7
7. 當我決定學習目標後，我會馬上去做	147	63.1	74	31.8	11	4.7	0	0	0	0
8. 我對我能達成學習目標的能力缺乏信心	6	2.6	12	5.2	38	16.3	121	51.9	56	24.0

### (三)護理系所學生參加中醫護理教育學程訓練的動機

有 85.4%的學生（非常同意 98 人、同意 101 人）認為參加中醫護理課程可以滿足個人的求知欲；且有 86.7%的學生（非常同意 98 人、同意 104 人）認為參加中醫護理課程有助於專業發展；有 86.7%的學生（非常同意 98 人、同意 104 人）認為修習中醫護理課程對個人的專業發展是重要的，有 85.9%的學生（非常同意 98 人、同意 104 人）認為參加中醫護理課程有助於可以提升個人的專業素質。但只有 21.5%認為會增加個人的升遷機會及增加個人在醫院(診所)的地位。但卻有 43.3%認為提升個人在醫院的地位是很重要(表三)。

表三、護理系所學生參加中醫護理教育學程訓練的動機

N=233

問項	非常同意		同意		普通		不同意		非常不同意	
	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%
1. 參加中醫護理課程可以滿足我個人的求知欲	98	42.1	101	43.3	10	4.3	8	3.4	6	2.6
2. 參加中醫護理課程有助於我的專業發展	98	42.1	104	44.6	12	5.2	12	5.2	7	3.0
3. 參加中醫護理課程會增加我的升遷機會	12	5.2	38	16.3	30	12.9	120	51.5	23	9.9
4. 參加中醫護理課程會增加我在醫院(診所)的地位	12	5.2	38	16.3	30	12.9	120	51.5	23	9.9
5. 參加中醫護理課程，可以讓我的護理執業證照持續	98	42.1	101	43.3	10	4.3	8	3.4	6	2.6
6. 個人的專業發展對我而言是重要的	98	42.1	104	44.6	12	5.2	12	5.2	7	3.0
7. 獲得專業肯定，對我是很重要的	98	42.1	104	44.6	12	5.2	12	5.2	7	3.0
8. 提高在醫院(診所)的地位對我而言是很重要	45	19.3	56	24.0	90	38.6	28	12.0	14	6.0
9. 參加中醫護理課程有助於提升我的專業素質	98	42.1	102	43.8	13	5.6	12	5.2	8	3.4
10. 參加中醫護理課程，對我是很重要的	98	42.1	104	44.6	12	5.2	12	5.2	7	3.0

#### (四)護理系學生對於中醫護理所需具備的專業知識及技能的看法

經收集護理系學生對於中醫護理所需具備的專業知識及技能的看法，分別以使用頻率、重要性、訓練需求三方面統計。結果發現，在使用頻率前五名依序：1. 中醫針灸科常見疾病中醫診斷方法；2. 中醫針灸科常見疾病護理評估技巧；3. 中醫傷科常見疾病辨證論治；4. 中醫傷科常見疾病中醫診斷方法；5. 中醫傷科常見疾病護理評估技巧。另護理系所學生對中醫護理所需具備的專業知識及技能的重要性看法前五名依序：1. 中醫內科常見疾病護理評估技巧；2. 中醫傷科常見疾病中醫診斷方法；3. 中醫傷科常見疾病護理評估技巧；4. 中醫針灸科常見疾病護理評估技巧；5. 中醫婦科常見疾病中醫診斷方法。

而護理系所學生對中醫護理所需具備的專業知識及技能的訓練需求前五名依序：1. 中醫內科常見疾病中醫診斷方法；2. 中醫內科常見疾病護理評估技巧；3. 中醫傷科常見疾病中醫診斷方法；4. 中醫傷科常見疾病護理評估技巧；5. 中醫針灸科常見疾病中醫診斷方法。

#### (五)護理系學生個人基本資料與對中醫護理教育學程的看法之相關分析

經以皮爾森相關分析統計結果顯示，1. 在一旦獲知有中醫護理學程訓練計畫，一定會選課、2. 無法專心投入中醫護理課程、會設法面臨在教育學程活動時所面臨的問題、3. 上課時學習新知識及事務，若一開始不順利我就會很快放棄、4. 當我決定學習目標後，我會馬上去做四項看法上與機構類型、年齡及教育程度上皆無相關( $p>.05$ )。但在5. 當我為自己定下重要學習目標時，我很少能達成的看法方面則在年齡上有顯著差異( $p<.01$ )，以薛費式事後比較檢定發現30歲以下者大於31至40歲，表示年齡越輕者學習動力及意願較高；6. 如果教學的目標看起來很複雜，我會不想嘗試參與看法方面則在教育程度上有顯著差異( $p<.05$ )，以薛費式事後比較檢定發現專科學歷者大於大學畢業者，表示未取得學士學歷者越希望教學目標不要太複雜。7. 我對我達成學習目標的能力缺乏信心的看法方面，機構類型及教育程度上皆有差異( $p<.05$ )，以薛費式事後比較檢定發現，服務機構類型是在診所的護理人員較醫院的護理人員對於中醫護理課程的學習較缺乏自信未取得學士學歷(專科學歷)的護理人員者對中醫護理課程學習的自信也較學士學歷者低(表四)。此項研究發現能提供台灣中醫護理學會及衛生主管機關參考，如何協助教育資源較缺乏的診所護理人員再進修

及繼續教育。

表四、護理系所學生個人基本資料與對中醫護理教育學程的看法之相關分析

N=233

問項	機構類型	年齡	教育程度	Scheffe method 事後比較
1. 一旦獲知有中醫護理學程訓練計畫，我一定會選課	-.68	-.008	-.012	
2. 我的問題之一是：我無法專心投入中醫護理課程	.224	-.297	.233	
3. 當我為自己定下重要學習目標時，我很少能達成	.042	<b>-.469**</b>	-.073	30 歲以下 > 31-40 歲
4. 我會設法面臨在教育學程活動時所面臨的問題	-.130	.076	-.347	
5. 如果教學的目標看起來很複雜，我會不想嘗試參與	0.27	-.048	<b>.362*</b>	專科 > 大學
6. 上課時學習新知識及事務，若一開始不順利我就會很快放棄	-.075	-.130	.013	
7. 當我決定學習目標後，我會馬上去做	-.237	.165	-.099	
8. 我對我能達成學習目標得能缺乏信心	<b>.380*</b>	.042	<b>.426*</b>	診所 > 醫院 專科 > 大學

\*在顯著水準為 0.05 時 (雙尾)，相關顯著。

\*\*在顯著水準為 0.01 時 (雙尾)，相關顯著。

## 二、收集中醫醫院及西醫附設中醫部門護理主管對學校中醫護理教育學程推展之看法及建議：

經訪談各醫院護理主管 (主任、副主任、督導) 11 位建議調查結果發現，11 位(100%)表示在新進人員招募時，是否希望能招到已具有修習中醫護理課程 (七科九學分) 的人員；且皆會鼓勵目前正在職進修的人員選修中醫護理課程。有 11 位(100%)表示目前醫院皆已開展中醫醫療或中西醫結合醫療服務；且皆會鼓勵護理人員從事具特色的中西醫結合理論專案或實證護理研究。有 9 位(82%)表示會建議護理系所應開設並鼓勵學生學習中醫護理課程；但只有 5 位(45%)曾經向與往來的護理系所建議開設中醫護理課程。

## 三、國內護理系所開設中醫護理課程 (七科目九學分) 之情況：

調查結果發現目前國內各學校之護理系所開設中醫護理課程情形是：

1. 北區 (含基隆、台北、桃竹苗) 10 家學校護理系有八家 (陽明大學、台

北醫學大學、台北護理學院、長庚大學、長庚技術學院、經國管理暨健康學院、元培科技大學、亞東技術學院)開設，只有 2 家(臺灣大學、輔仁大學)未開設中醫護理課程。有開設者多是將七科列入選修，或者在系內另設立中醫護理組、另開體質保健學專論及中西醫結合健康照護專論選修及推廣教育學程。2. 中區四家學校護理系(中國醫藥大學、中山醫學大學、弘光科技大學、中台科技大學)皆有開設中醫護理課程，有學校將中醫學概論、中藥學及中醫護理學列為必修；餘大多以選修方式，且是在內另設立中醫護理組。南區八家學校護理系有七家開設(中華醫事科技大學、高雄醫學大學、輔英科技大學、大仁科技大學、美和技術學院、義守大學、長榮大學)，只有一家(成功大學)未開設中醫護理課程。有開設者亦是將七科列入選修，中醫護理推拿學為必修，另開設另類醫學及另類療法護理選修。也有將中醫學概論、中藥學及中醫護理學列為必修。3. 東區 2 家學校護理系(慈濟大學、慈濟護理技術學院)皆有開設中醫護理課程，以選修及推廣教育學程；並開設遠距教學，另開中醫營養學選修。

研究結果發現，全國大學護理系共 24 家，有 21 家佔 87.5% 的護理系皆有開設中醫護理課程，且多是將之列入選修，部分將之列為必修並開設中醫護理學程。未開設有 3 家佔 16.7%，2 家皆是公立學校、1 家私立教會學校。依據開設中醫護理課程發展較完善(四科以上)及尚在發展中(一至三科)或未發展(都沒開設者)的學校，全國各學校護理系開設中醫基本課程之情形，全國發展較完善(四科以上)有 13 家，佔 54.2%，尚在發展中(一至三科)有 8 家，佔 33.3%，未發展有 3 家，佔 12.5%；其中以北部學校發展較完善之家數 5 家佔 20.8% 最多，其次是中部 4 家佔 16.7%，再次是南部 3 家佔 12.5% (表五)。

此外，目前全國護理專科學校 14 家(馬偕護專、康寧護專、耕莘護專、新生護專、仁德醫護管理專科學校、敏惠護專、慈惠護專、新生護專、新生護專、聖母護專、育英護專、崇仁護專、慈濟技術學院、長庚技術學院)有 9 家開設中醫護理課程則不在本研究範圍。15 家護理研究所皆未開設，但考量學生研究需求，故多是在護理系設選修課程，鼓勵學生從事研究前先到護理系或學會選修方式強化中醫護理專業資歷與知能。

表五、全國各學校護理系開設中醫基本課程之情形

區域	發展較完善 (四科以上)	尚在發展中 (一至三科)	未發展 (都沒開設者)
北部	5	20.8%	3
中部	4	16.7%	0
南部	3	12.5%	4
東部	1	4.2%	16.7%
合計	13	54.2%	2
		8	0
		33.3%	1
		3	4.2%
		12.5%	0

說明：此調查不含護理專科學校及護理研究所

#### 四、收集護理系開設完善、尚在發展中、未開設中醫護理教育學程者有那些困難及需協助事項

經收集了解 24 家護理系共有 21 家（佔 87.5%）開設中醫護理課程，以訪談方式了解其對中醫護理教育學程展看法、執行之困難需協助事項及建議事項，訪談 24 家學校護理系主任及教師各 1 人共訪問 48 人，其基本資料分析以女性 45 人佔 93.7% 最多；服務學校類型以大學 14 人佔 29.2% 最多、其次是科技大學及護理學院各 12 人各佔 25%、再次是技術學院 10 人佔 20.8%；年齡以 41 至 50 歲 29 人佔 60.4% 最多、其次是 31 至 40 歲 11 人佔 22.9%、再次是 51 至 60 歲 8 人佔 16.7%；教育程度多為碩士 27 人佔 56.3%、其次是博士 21 人佔 43.8%；服務年資以 16 至 20 年 24 人佔 50% 最多、其次是 11 至 15 年 11 人佔 22.9%；有 87.5% 表示有開設中醫護理教育學程（表六）。

表六、各學校護理系主任及教師之基本資料

N=48

項目		人數	百分比%
性別	男	3	6.3%
	女	45	93.7%
服務學校類型	大學	14	29.2%
	科技大學	12	25.0%
	護理學院	12	25.0%
年齡	技術學院	10	20.8%
	31至40歲	11	22.9%
	41至50歲	29	60.4%
教育程度	51至60歲	8	16.7%
	碩士	27	56.3%
	博士	21	43.8%
服務年資	5年以下	1	2.1%
	6-10年	6	12.5%
	11-15年	11	22.9%
	16-20年	24	50.0%
	21年以上	6	12.5%
貴系、所是否有開設 中醫護理教育學程？	是	42	87.5%
	否	6	12.5%

此外，收集護理系開設完善、尚在發展中、未開設中醫護理教育學程者有那些困難及需協助事項，歸納結果為：

#### (一)各學校護理系對開設中醫護理教育學程之看法方面

1. 24家護理系有16家（佔66.7%）對於衛生署中醫藥委員會建議各護理系開設中醫護理課程之的七科目九學分的緣由很清楚，有8家（佔33.3%）則並不清楚；2. 24家護理系有21家（佔87.5%）對於台灣中醫護理學會所提供之中醫護理課程之的七科目九學分的課程綱要、內容及師資都認為很適合，足以提供各學校開課規劃時之參考，且學會提供的教學進度也很能提供中醫護理教師授課進度安排時之參考。但未開設課程的3家（佔12.5%）護理系則因未開課故沒有深入了解。3. 但在學分數（時數）安排上有18家（75%）認為部分課程較不足，如中藥學、針灸護理學、傷科護理學及藥膳學等四科的學分數一學分十八小時，若扣除期中及期末測驗實質課室時間是十六小時，授課教師及學生都反應容易因時數不足

授課匆促不夠深入，建議可以時數增加為二學分三十六小時，或希望台灣中醫護理學會或臺灣護理學會在職教育方面可針對此範圍再加強安排中醫進階護理強化內容及學習範圍（表七）。

表七、各學校護理系對開設中醫護理教育學程之看法

問項		N=21	
		家數	百分比
1. 對於開設中醫護理課程之的七科目九學分的緣由	很清楚	16	66.7%
	不清楚	8	33.3%
2. 對於台灣中醫護理學會所提供之中醫護理課程之的七科目九學分的課程綱要、內容及師資	很適合	21	87.5%
	不適合	3	12.5%
3. 對於七科九學分之學分數（時數）安排	很適合	6	25.0%
	不適合	18	75.0%

另外收集目前國內十五家各校護理研究所未開設中醫護理課程之原因：1. 有 100% 認為研究所課程著重在研究方法與論文寫作，學分數受限，故未開設。2. 有 100% 認為研究生若需以中西醫護理結合研究為主題，再鼓勵選修補強能力。3. 有 100% 認為師資不足，系所內較少有專研中醫護理研究之師資。4. 有 2 家(66.7%) 未開設中醫護理課程之學校皆只設立學士班，未設在職班及進修班，故表示基本學分數已達高標，西醫基礎課程都教不完，缺乏師資。但近年來護理所學生對中醫護理或中西醫結合護理研究很有興趣，因此解決的方式就是請學生到護理系或學會再加強選修，但研究部分指導教授大多針對科學研究設計與方法做指導，鼓勵學生尋求具副教授教職的中醫師或中醫護理教師協助指導（表八）。

表八、各校護理研究所未開設中醫護理課程之原因

問項		家數	百分比
1. 研究所課程著重在研究方法與論文寫作，學分數受限，故未開設	是	3	100%
	否	0	0%
2. 研究生若需以中西醫護理結合研究為主題，再鼓勵選修補強能力。	是	3	100%
	否	0	0%
3. 師資不足，系所內較少有專研中醫護理研究之師資。	是	3	100%
	否	0	0%
4. 只設立學士班，未設在職班及進修班，故表示基本學分數已達高標，西醫基礎課程都教不完，缺乏師資。	是	2	66.7%
	否	1	33.3%

## (二)各校護理系執行中醫護理課程之困難需協助事項

經訪談收集目前各校護理系屬於尚在發展中者(開設一至三科者)及未發展(未開設者)在執行中醫護理課程之困難需協助事項及建議事項，結果歸納分為尚在發展中(開設一至三科者)及未發展(未開設者)分述如下：

### 1. 瞭解各校護理系中醫護理課程尚在發展中(開設一至三科者)之原因

以訪談方式收集了解尚在發展中的學校系主任 6 人及護理教師 8 人共 14 人，瞭解無法開設四科以上之原因，(1)有 10 人(71.4%)表示，因護理師資多來自於西醫養成背景，在中藥及中醫護理師資不足的情況下，選擇性開設課程。(2)有 8 人(57.1%)表示，因中醫在醫學處置上畢竟是佔的比例較小，在教學資源有限下，只能先開設概念性課程。(3)有 6 人(42.9%)表示，因沒有中醫師師資及中醫教學資源補助，無法設置中醫教學設施。(4)有 5 人(35.7%)表示，護理人員為醫療團隊中最重要的一環，其素養優劣與服務品質息息相關，無庸置疑地，長久以來，臺灣地區醫療模式的體制中，忽略了傳統性，本土性的中醫護理教育與臨床實務培育，體認發展中醫護理，提昇護理人員具備中醫護理知識與照護、衛教，諮詢品質實為刻不容緩的當前課題，但確又一直不受重視。

### 2. 瞭解未開設的學校護理系無法開設之原因

另以訪談方式收集了解未開設的學校系主任 3 人及護理教師 2 人共 5 人，瞭解未開設之原因歸納是：(1)有 5 人(100%)表示因該系是大學部一般生，因為學分數很多，修習學生都是高中畢業無工作經驗，必修的西醫基礎能力科目太多，無法在安排開設中醫護理課程。(2)有 3 人(60%)表示中醫護理師資不足，護理師資多來自於西醫養成背景，從事中醫護理經驗很少。(3)有 3 人(60%)表示中醫護理課程的開設，在大學護理系教學評鑑上無法加分，且無易取得教學資源。

研究資料收集中發現，私立學校護理系尤其是有在職專班或進修部護理系者 100% 皆有開設中醫護理課程，且以訪談方式收集了解是因為在職專班或進修部學生多是有工作經驗或是正在職一邊工作一邊上課進修，都是具有西醫基礎能力，工作及個人需求上會主動要求學校開課，且面對職場要求，私立學校較能彈性應變更改調整課程規劃與設計，並延攬中醫護理師資人才。

此外，雖然學校教育的宗旨朝向專業與多元教育，但在實際的執行上卻面臨許多限制。本研究依訪談內容，將其歸納為以下五個面向，包括：(1)缺乏博士中醫護理師資，(2)缺乏中醫護理臨床實習場所，(3)教學環境的限制，(4)缺乏招考用的誘因，(5)課程內容差異大。最後也整理受訪者之意見，對人力培育提出看法與困難。分述如下：

(1) 缺乏博士中醫護理師資：

目前護理學校擔任中醫護理課程教學的老師都是由中醫師、護理老師來擔任。有的學校有中醫博士班，師資較充裕，但現在已不招生，有的學校有博士師資，但不教中醫護理，是以西醫護理為主，且近幾年多數是社區護理及長期照護以老年護理為主流，近年來中醫護理師資多是由北部某校中西醫結合護理研究所畢業的碩士級講師或現有校內講師級對中醫護理有興趣的教師，再參加台灣中醫護理學會所舉辦的七科九學分課程，她們上完課回到學校擔任講師。學校雖然面臨博士級中醫護理師資缺乏，但又想趕上這個潮流，以及希望能做出具健康學校的特色下，這個師資缺乏的議題是值得有關單位探討及解決的問題。

(2) 缺乏中醫護理臨床實習場所

醫學是一門實用及應用科學，護理是持續經驗的累積與傳承，技能是要不斷的練習。但是目前全國的醫療院所並不願意設中醫病房，多是只有中醫門診，因此中醫護理實習的場所也只能安排在中醫門診。門診的治療有內、婦、針灸、傷科四大科為主，病人都是看診為主，來去匆匆，雖然在診間可以學到很多護理技術，但是對於全人的照護並無法充分發揮護理獨特的功能。更何況，中醫護理強調辨證論治及施護，沒有充分時間運用四診評估收集病患資料，哪能知道確定病患有哪些的護理問題，採取因人、因時、因地的辨證施護措施。

(3) 環境的限制

目前中醫在護理人員的設置要求是每一個門診設0.5人，各醫院的中醫門診不一定分科，醫師沒分科就做不大，再加上目前中醫健保給付只開放中醫門診，並沒有中醫住院的給付，因此在中醫護理人力的需求上並沒有這麼殷切，護理學校的畢業生也大都從事西醫護理工作。加上學校受限於師資，實習場所的原因，無法提供較好的學習環境給學生。

#### (4) 缺乏教、考、用的誘因

現階段的學生或現有的護理人員因為想走出自己除了西醫護理的第二條路，或是自己有興趣、或是因為工作的醫院要中醫評鑑的壓力(中醫評鑑有規定每部門至少要有一名須修中醫護理七科九學分)下，才修習中醫護理的課。但是目前中醫醫療院所的護理人員，除了少部分有規定護理人員必須是受過中醫護理相關的訓練課程的人員外，大部分的醫院並沒有要求護理人員要接受中醫護理相關訓練課程。而且政府並沒有設定中醫護理執照考試，或是要求執行中醫護理業務的護理人員要接受七科九學分，而大部分的護理人員並不認為她們有必要去學無用的東西，無用指的是教、考、用這個部分，所以只要把西醫護理學好就好了。

#### (5) 課程內容差異大

目前國內開設有關中醫護理課程的學校大多課程大多數是選修，少部分是必修課程，且以技職體系的學校為多。學生在護校或護專已經有修習過西醫護理的課程，故學校為讓學生有第二專長及發展學校特色考量下，廣設中醫護理課程。在訪談的過程中，多位老師均表示各校開設的課程並無統一教材，而且內容的差異性也頗大，憂心學生將來到臨床會無所適從，產生困惑的疑慮。

### 小結

綜上所述，各學校護理系目前對中醫護理人力培育所採行的方式分為三類。第一類是發展較成熟完善的學校廣設中醫護理課程（四科以上）。第二類是發展中的學校，為了發展學校特色，趕上時代潮流也開了1、2門中醫護理課程。第三類是維持西醫護理的特色，沒有開設任何中醫護理有關的課程。

發展較成熟完善的學校，因其本身資源充沛（師資、課程），故除了西醫護理為主流外，積極發展中醫護理相關課程，不管在大學、二技，甚至是研究所，尤其在二技的部分更放入更多的中醫護理的課程，他們的戰術是希望中西醫護理能同時發展變成具有一定規模水準的學校。

### (三) 護理系執行中醫護理課程建議事項

彙整各校護理系對於執行中醫護理課程之建議事項如下：

#### 1. 持續爭取護理業界及學界認同支持

國內推展中醫護理已有近十年的時間，所採用的方式主要是在現有的護理教育或在職教育中融入中醫的照護內容；中醫

護理推展初期免不了面對一些阻力，有許多來自中醫界與護理界反對的聲音，在學校亦一樣，長期以來學校護理高層多是受西方醫學及西醫護理教育，對於中醫學並不甚了解且接受度不高，且並無法源依據有執照的護理人員未接受中醫護理訓練者不能執行中醫護理行為。因此每次在校務會議或系務會議中經常會因支持者少反對聲多，而影響開設中醫護理課程的動機及意願度。

## 2. 爭取教育部支持及增加誘因（列入學校教學評鑑加分項目）

過去醫療發展以西醫為主導，對中醫理論及中醫護理發展並不被重視。中醫護理應用望、聞、問、切四診方法收集病人資料，運用各種辨證分析病因，找出可能的疾病原因，應用護理措施。雖然程式上與西醫護理相似，但其基礎的理論卻不同，例如在不同證型、體質、季節，中醫護理會給不同的護理指導，例如陽盛陰虛體質，飲食宜涼。但是西醫護理並未教導此相關理論，造成沒有中醫護理理論及實務經驗又不足的臨床護理人力。

各學校護理系所開設中醫護理學程並沒有誘因，但因應學生需求故大多要滿足因此會開設選修學程。但是因為學校必需例行接受教育部TMAC (Taiwan Medical Education Accreditation Council)教學評鑑，開設中醫護理學程並不會加分，甚至反而會因為有些評鑑委員不甚能接受中醫，而會挑戰質詢傳統醫學並不科學，如何教學生獲得先進知識及實證護理研究驗證。

## 3. 建請主管機關及護理界積極重視培育博士級中醫護理師資

課程開設不足主要是因為需要有中醫中藥及中醫護理豐富臨床經驗且符合教職資格的師資，且最好能符合學校教學評鑑所需的高等師資（博士級中醫護理師資）。

中國醫藥學院護理系是中醫護理人員養成教育最早的學校，學生們在畢業前必須研習中醫理論、中藥、中醫護理等。但是這些畢業學生並沒有全部從事中醫護理工作。大多數的護理學校並未將中醫護理教育納入必修課程，造成沒有中醫護理專業知識的從業人員在醫院診所工作。這些護理人力，有的是具有西醫護理知識的人員，但更令人擔心的是，大多數從事中醫部門工作的護理人員完全沒有中、西醫專業知識。試問，這樣的醫護水準怎能給病人最好的醫護服務。

短期內希望在衛生署或是台灣中醫護理學會及中醫師公會能提供跨院校或跨科系教師人力資源訊息及平台，課程強調理

論與實務結合，以具備豐富之實務經驗且實務經驗與課程規劃緊密契合者為考量，以提昇同學針對學校課程中理論之印證，且有助未來實習與就業之安排。長期目標對整體而言，是希望透過完善課程規劃，產、官、學合作研究計畫與實習課程，培養未來具有專業知能、創業精神、國際宏觀、和兼具理論知識與實務應用能力之高級博士級專業人才，期能有效提升醫療產業之競爭力、增進國民健康福祉，並因應國家衛生政策發展之所需的中醫護理人才。

從上述的情形我們不難發現目前學校中醫護理相關課程的師資非常缺乏，在缺乏正規教育養成的護理師資下，只好借助醫師的專業知能，但中醫師無法講授臨床護理的應用。

#### 4. 建置中醫護理人員證照制度，積極推展教師中醫護理繼續教育

醫療法醫療機構設置標準第六條中明確規定，中醫師應有兩年以上的訓練，中藥調劑人員藥師應修習中藥課程達其標準16學分。然而，反觀在中醫醫院應設置的三種醫事人員中，卻僅有護理人員未被要求應俱備相關的訓練背景。護理人員法對執業於中醫醫療院所之護理人力卻無相關條文可循；考選部亦無設置中醫護理人員證照制度；也緣於這些原因，中醫醫療院所護理人員權責不及西醫護理明確及法令可循。根據研究顯示，中醫醫療機構之護理職責，服務範圍多由醫師主導，而且規章並不健全。職責劃分不清，缺乏足夠的保障，減低合格護理人員至中醫院所服務的意願。因此，確有必要檢討現行制度的合理性，明確地規範中醫護理人員的職責，並研擬完整的培訓制度。國內護理人員的執業標準中，並無規定護士需要具備中醫藥相關知識之規定，及應接受何種教育背景和訓練。過去學習方式大多是師徒傳授，沒有紮實的理論基礎和實務的臨床護理人才。

加強學校中醫護理教育，呼籲學校積極開設中醫護理相關課程，能讓未來中醫護理人員在養成教育中得到良好的專業知識及訓練。中醫護理人員應擁有照護病人的基本入門條件，接受完整的相關課程訓練，以具備資格提供合適的中醫照護。在中醫臨床護理人員進階能力的培育上，也應儘早制定各級護理人員應接受那些進階中醫護理的知識。在臨床在職教育方面，中醫護理人員應有能力對病患提供連續性照護並能定期追蹤其成效。設置中醫臨床專科護理師或中醫護理進階護理師，提昇中醫臨床護理的照護品質是目前中醫護理人員培育的重要議

題，也是未來應努力的方向。

#### 5. 呼籲各校積極發展「健康照護體系」的特色理念與行動

建議各校領導人在醫藥衛生類組之發展方向應在於迎合WHO積極推動「健康照護體系」的理念，及配合國家衛生體系發展，及邁向高齡化社會，老人醫療與長期照護市場迅速崛起；其次，全民健保改制及網際網路的運用，扭轉往昔「疾病治療機構」為主，而以「健康促進機構」取而代之的競合經營體系，因此加速培育健康照護與保健醫療護理專業人才中，要把中醫護理人才培育列入重要發展項目，有效提升健康照護品質；而中醫護理學程應能因應國民健康需求，優化生活品質之教育目標，與其他系所含健康管理研究所、長期照護學系、醫務管理學系、生活應用學系間，在課程規劃及教師專長配合上善加運用整合資源。臺灣在缺乏中醫護理養成教育及師資環境下，在在暴露出許多後續問題。政府相關政策的制訂當是刻不容緩的工作。

#### 6. 善用教學資源與設施建置

中醫護理學是一門實踐性強的應用學科，是在中國傳統文化背景下形成的。交融合了人文科學和自然科學，在長期與疾病作戰中有巨大的貢獻。培養具有紮實的中醫護理理念基礎，豐富的護理臨床經驗和具創新求新高水準的中醫護理專業人才是中醫護理發展的關鍵。

目前教師教學方法與教具使用，多以簡報(PowerPoint)或其他相關實作器具來呈現。相關筆記型電腦、投影機等教學器材除由學校供應外，並由資深教授及學術主管捐資採購，以應不時之需。而中醫護理課程最生動吸引學生學習的就是具實務性的中醫護理技術操作，如針刺護理中的起針護理、灸療護理、刮痧、拔罐、耳穴埋豆、穴位按壓或按摩等。各校應設置中醫護理實驗教室，增購教具及教學材料，設置中醫護理技能模擬訓練教室，提供學生畢業前技能練習的機會，及提供教師教學之參考。

#### 7. 政府支持發展適合中醫護理的教科書及研究

目前臺灣有關中醫護理的教科書較少，可能要有一些發展適合臺灣本土化的教材，因為畢竟我們不可能一直使用來自於大陸的教材。教材的研發來自於專業實證研究發展，中醫護理研究匱乏，客觀的證據不足，政府及主管機關應該多多鼓勵臨床及學界從事中醫護理研究，提供師資培育管道以及師資的認

定是有其必要性，發展可以提供護理人員臨床照護病人的指引，及一套適合學習的教材版本。

#### 8. 提供完善的中醫護理實習場所

護理除了專業知識的增進外，更注重臨床的體驗。目前中醫護理實習的場所只有門診，而且實習的環境又因各醫療院所注重項目不同而有不同，很難將所學的知識應用在臨床。目前雖然台灣中醫護理學會舉辦的7科9學分的教育訓練是基礎的中醫護理師，但中醫護理臨床實習也只有一學分，安排五天的中醫護理實習，分為六至八個梯次，在實習場地的安排上也只是限於在門診，舉凡針灸、電針、拔針、推拿、按摩、內科跟診、拔罐、薰洗、藥膏製作等內容實習可執行的重點各醫院不一，護生難以收集客觀的證據，政府應該在這方面多做探討，想辦法以試辦方式鼓勵醫院設置中醫病房，能充分提供中醫護理實習的場所。未來透過中醫護理進階制度的實行，能讓護理人員學理及技術更增進，對於病人健康促進有實質幫助。

## 肆、討論

政府機構與醫院從1990年代初期，均不餘遺力投入中醫護理人才培育工作，再注在護理人員專業在職訓練的發展中，聘請很多中醫師菁英們投入教育訓練，從研究中各學校目前的中醫護理師資人力支援更多的在職訓練活動中得到印證。然經過完善設計的在職教育訓練將使得個人及組織提高效率與效能，以達到所欲之目標，此也正是在職教育訓練與人才培育的宗旨。中醫護理基礎訓練其宗旨勢必也是朝著以上所述而辦理，欲達到個人及台灣中醫護理學會的目標，那麼政府的支持與學會的努力與規劃是同等重要。以下針對資源（含師資、課程、實習場地）、政策配合分為學校、業界、學生三方面進行討論。

研究結果發現，師資充裕、實習管道暢通的學校在中醫護理相關課程的提供也相對增多，有的學校礙以師資因素只開設一~二門課，其中一門為必修，另一門為選修。雖然2000年衛生署邀請中醫中藥及護理專家訂立「中醫護理訓練」選修課程之科目及學分數，並發函各護理學校，建議開辦「中醫護理訓練」選修課程，但迄今十年來，各學校仍然顯現中醫護理師資缺乏而無法開設完善的中醫護理課程的窘境。研究中我們不難發現目前學校中醫護理相關課程的師資非常缺乏，在缺乏正規教育養成的護理師資下，只好借助中醫師的專業知能。但是中醫師師資卻無法滿足護理人員需要的護理知識與技能，但是目前這樣的現象不只在單一學校發生，而是在多數，這樣的情形正透露著在「師資」是值得有關單位正視的課題。

研究中發現資源（師資、課程、實習場地）的多寡悠關其執行的成果。研究發現在課程發展較成熟完善的學校在執行的成果上較仍在發展中的學校有較好的成果展現，但這些有較好成果的學校，也有待加強的地方，例如在師資、課程、環境、訓練時數的議題。衛生署2000年函告「中醫基本護理訓練」後，再2007年1月29日總統令修正「護理人員法」，護理人員執業，應每六年接受一定時數繼續教育，始得半理執業執照更新。政府長期較關注在西醫與西醫護理的發展，而忽略了中醫乃是我國傳統文化的珍貴資源，故鮮少在護理教育中放入中醫護理的部分，尤其是資源投入方面。因此，政府除在促進中醫醫療事業健全發展，應督促中醫醫事及有關團體將繼續教育納入重要工作項目，並積極推動中醫護理人員之繼續教育及進階訓練規畫是當務之急。

從訪談中發現學校方面，各護理所因受研究所學分數之限制及師資問題，若學生有學習需求則建議在護理系開設中醫護理課程。此種被動式的教學設計，不但無法滿足學生的學習及研究需求外，也間接影響科學化中醫實證護理蕙中西醫結合護理研究的推動。而在醫院方面，護理主管都認

為希望延攬具備中西醫護理雙專長及能力的護理人才，但與各學校護理系產學間的互動又缺乏平台，以致學校並不瞭解業界的需求，疏不知西醫的醫院一樣有中醫護理業務，尤其是各醫院特色發展下已紛紛設置癌症中心及長期照護業務，積極在西醫住院中會診中醫醫療及在護理之家風或復建病患與中醫結合照護，而有選修中醫護理課程之需求，此議題值得政府與專業團體重視。在護生方面，認為修習中醫護理課程可以提升專業發展，且學習意願度高。對於中醫專科診療及護理的知識學習需求度高；專科學歷尚就學者對於訂定重要學習目標及學習達成之自信心較低，而學生的學習會受服務機構類型(診所)、年齡與教育程度等因素的影響，如何提供資源較少的診所護理人員自我充實機會及教學協助，也是值得政府與專業團體重視。

在我國衛生主管機關自全民健保實施後雖已將中醫門診業務納入醫療保險制度，並於八十九年七月一日開始實施中醫門診總額支付制度，但沒有全面開放中醫住院給付。嚴重影響提供中醫臨床訓練之機構和人力之培育發展，傳統的中醫藥發展日漸落後，難以達成「中醫現代化，中藥科學化，中西一元化」之目標，研究結果也發現此情況已嚴重影響各學校課程發展的方向，政府與相關機關在以中醫藥護人才培育的宏觀策略上，應可再多作著墨。

## 伍、結論與建議

本研究是以北、中、南已開設中醫護理相關課程之學校、臨床上開辦中醫護理在職訓練之醫療院所以及在各護理系進修的護理人員學生為研究對象，主旨旨在瞭解目前臺灣各學校護理系中醫護理課程開設情況，及研擬可行方案提供各學校人力培育之參考。研究結果發現有85.4%的學生（非常同意98人、同意101人）認為參加中醫護理課程可以滿足個人的求知欲；且有86.7%的學生（非常同意98人、同意104人）認為參加中醫護理課程有助於專業發展；有86.7%的學生（非常同意98人、同意104人）認為修習中醫護理課程對個人的專業發展是重要的，有85.9%的學生（非常同意98人、同意104人）認為參加中醫護理課程有助於可以提升個人的專業素質。但只有21.5%認為會增加個人的升遷機會及增加個人在醫院（診所）的地位。但卻有43.3%認為提升個人在醫院的地位是很重要。而在醫院方面，護理主管都認為希望延攬具備中西醫護理雙專長及能力的護理人才，但與各學校護理系產學間的互動又缺乏平台，以致學校並不瞭解業界的需求，此議題值得政府與專業團體重視。

研究結果也發現，全國大學護理系共二十四家，有二十一家佔87.5%的護理系皆有開設中醫護理課程，且多是將之列入選修，部分將之列為必修並開設中醫護理學程。未開設有三家佔16.7%，二家皆是公立學校、一家私立教會學校。全國發展較完善（四科以上）有13家，佔54.2%，尚在發展中（一至三科）有8家，佔33.3%，未發展有3家，佔12.5%；其中以北部學校發展較完善之家數5家佔20.8%最多，其次是中部4家佔16.7%，再次是南部3家佔12.5%。各校護理系中醫護理課程尚在發展中無法開設四科之原因是：1. 因護理師資多來自於西醫養成背景，在中藥及中醫護理師資不足的情況下，選擇性開設課程。2. 因中醫在醫學處置上畢竟是佔的比例較小，在教學資源有限下，只能先開設概念性課程。3. 因沒有中醫師師資及中醫教學資源補助，無法設置中醫教學設施。4. 長久以來，臺灣地區醫療模式的體制中，忽略了傳統性，本土性的中醫護理教育與臨床實務培育。另國內十五家各校護理研究所未開設中醫護理課程之原因：1. 研究所課程著重在研究方法與論文寫作，學分數受限，故未開設。2. 研究生若需以中西醫護理結合研究為主題，再鼓勵到護理系選修補強能力。3. 系所內較少有專研中醫護理研究之師資。4. 研究所基本學分數已達高標，西醫基礎課程都教不完。

而目前各學校護理系執行中醫護理課程困難需協助的事項分別是，1. 缺乏博士中醫護理師資；2. 缺乏中醫護理臨床實習場所，3. 教學環境的限制；4. 缺乏招考用的誘因；5. 課程內容差異大。整體而言目前國內七

科九學分的授課師資在中醫概論及中藥學課程領域的師資是足夠的，但在中醫護理領域方面則明顯較不足。建議衛生署、教育部及專業學會，可從中醫護理專業領域的種子師資培育著手，適切協助各學校護理系人才培育，並提供適度進修經費補助，以解決長期以來各學校缺乏中醫護理專業領域師資之窘境。

各學校護理系執行中醫護理課程之建議事項是：1. 持續爭取護理業界及學界認同支持；2. 爭取教育部支持及增加誘因(列入學校教學評鑑加分項目)；3. 建請主管機關及護理界積極重視培育博士級中醫護理師資；4. 建置中醫護理人員證照制度，積極推展教師中醫護理繼續教育；5. 呼籲各校積極發展「健康照護體系」的特色理念與行動；6. 善用教學資源與設施建置；7. 發展適合中醫護理的教科書及研究；8. 提供完善的中醫護理實習場所。

為能有效推動七科九學分應有一系列的配套方案，建議未來在中醫基本護理七科九學分課程推動時除再針對中藥學、藥膳學、針灸護理學、傷科護理學四門課程學分數由一學分調整為二學分外，建議應再掌握幾項原則及配套方案：1. 密切整合中、西醫護理學的護理介入措施，透過適合中醫實證護理的研究方法，發展統一教材；2. 中醫護理課程的發展亦應著重學校護理師資的培育；3. 中醫進階護理課程應建立認證制度。4. 對於中醫護理技術或照護程序應建立全國性操作標準。5. 鼓勵中醫護理研究發展。6. 政府應多鼓勵專業團體及學校教學資源投入。

## 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CCMP98-RD-050提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

各學校護理系所、台灣中醫護理學會中醫護理專家前輩等協助專家訪談，具體對中醫護理課程可行方案提出具體建議，謹此誌謝！

## 陸、參考文獻

1. 衛生署中醫藥委員會(2000)，中醫藥療管理法規彙編，二次修正出版。
2. 衛生署中醫藥委員會(2005)，臺灣中醫藥發展策略與成果：行政院衛生署中醫藥委員會成立 10 週年紀念特輯。
3. 衛生署中醫藥委員會(2004)，行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果會彙編，衛生署中醫藥委員會出版。
4. 行政院衛生署(2006)・民國 94 年醫療機構現況及醫療服務量統計摘要・取自 <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>。
5. 林宜信、劉淑娟、張曼玲、林綽娟(2004)・臺灣中醫護理政策與發展・護理雜誌，51(2)，19-22。
6. 林宜信(2003)・臺灣中醫藥整合與前瞻・台北：衛生署中醫藥委員會。
7. 張曼玲、陳麗麗、施欣欣、林君黛(2001)・臺灣中醫護理過去、現在與未來・護理雜誌，3(1)，57-62。
8. 史安俐，(1998)，試論我國醫藥衛生認證制度，中華預防醫學雜誌第32卷第4期，大陸。
9. 王敏，(1994)，中醫護理概況，山西護理雜志，1994年05期，大陸：山西。
10. 周新華，(1995)，談談中醫護理的整体觀，江西中醫藥，1994年05期，大陸：江西。
11. 曾珍麗、尹裕君、陳都美，(2002)，護理人員能力進階制度實施成效之探討，護理雜誌，04 頁 30-36，台北。
12. 張曼玲、陳麗麗、王純娟、林君黛(2004)，中醫護理學，台北：華杏出版社。
13. 呂素英(1992)，中醫護理學，台北：知音出版社。
14. 張曼玲(2004)，兩岸三地中醫護理研討會講義，台中：臺灣中醫護理學會。
15. 汪蘋，(1997)，醫學中心基層護理人員臨床專業能力進階制度實施經驗分享，榮總護理，第 3 卷，台北。
16. 韓麗莎，(1997)，中醫教育，19 卷第 4 期，45-46 頁，大陸：北京。
17. 張愛蓮、張秀英，(2004)，中國實用護理雜誌，第20卷第10期，大陸：北京。
18. 鍾蕙如，(2004)，中醫護理現況與發展，長庚技術學院中醫護理學講義。
19. 朱宗藍、廖美南、施欣欣(2000)・臺灣中醫護理實務現況與未來發展・護理雜誌，47(6)，20-24。
20. Davidson SB, Beardsley K, Busch AH, et al. 2001, Statutory and regulatory

- recognition for clinical nurse specialist in Oregon. *ClinicalNurse Specialist*, 15 (6): 276 - 283.
21. Lyon BL Minarik PA. 2001, Statutory and regulatory issues for clinical nurse specialist (CNS) practice: ensuring the public's access to CNS services. *Clinical Nurse Specialist*, 15 (3): 108 - 114.
  22. 林宜信、劉淑娟、張曼玲、林綽娟(2004)・臺灣中醫護理的政策與發展・護理雜誌・51(2)19-22。
  23. 陳麗麗、張曼玲、曾雅玲、林君黛、賴東淵、施欣欣(2002)：台灣地區中醫醫療機構人員對中醫護理業務的看法・護理雜誌・49(5)・28-36。
  24. 施欣欣、張曼玲、曾雅玲(2001)：臺灣地區中醫護理教育現況與未來發展・中國醫藥科學雜誌 2(3)・193-205。
  25. 張曼玲(2000)：中醫護理整合於護理的方法與策略之研究・中國・南京中醫藥國際學術論壇。
  26. 施欣欣、張曼玲(2000)：從大陸經驗來看臺灣地區中醫相關護理教育現況與未來發展・護理雜誌・47(6)：13-19。
  27. 張曼玲(2000)：中西結合護理之研究・中西整合醫學雜誌・1(1)：33-38。
  28. 施欣欣、張曼玲、曾雅玲、陳麗麗、鄭睿芬、林君黛、賴東淵(1999)：臺灣地區中醫醫療機構護理人力暨中醫護理教育需求與發展趨勢之研究・衛生署。

# 利用功能性基因體學平台為基礎進行中藥 免疫調控之研究(3-3)

項千芸  
中國醫藥大學

## 摘要

### 研究目的：

在本研究中，我們利用活體冷光影像導引之微陣列分析方法，分析與解釋中草藥抗發炎、提升免疫力、改善化療傷害及與宿主交互作用的活性及機轉。

### 研究方法：

我們構築帶有會受到 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 調控的冷光酵素基因轉殖鼠，並利用細菌脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)、5-fluorouracil (5-FU) 等刺激物，誘發不同的動物模式。接著我們將中草藥或天然化合物餵食小鼠後，利用活體冷光影像判定中草藥調控免疫的功效及影響的器官，進一步選取這些器官進行 DNA 微陣列的分析，以解讀中草藥或天然化合物的作用機轉。

### 結果與討論：

將黃柏及其化合物 berberine 餵食 LPS 誘發急性全身性發炎之小鼠後，發現黃柏可以抑制 LPS 所誘發之 NF- $\kappa$ B 冷光訊號，而且以抑制下腹部器官的冷光訊號較為明顯。進一步利用微陣列進行分析，發現黃柏及 berberine 可以干擾 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 訊息傳導路徑，代表黃柏及 berberine 可以藉由 TGF- $\beta$  訊息傳導路徑，抑制 LPS 所誘發之急性全身性發炎反應，而且以抑制腹部的發炎反應較為明顯，這一點也與傳統中醫認為黃柏治下焦的觀點吻合。5-FU 為臨床上最常使用於治療惡性腫瘤的化療藥物，而黏膜炎及下痢是最常見的副作用。由微陣列進行分析後發現 5-FU 所影響的基因都會受到 NF- $\kappa$ B 所調控，小腸內的 NF- $\kappa$ B 冷光訊號也會被 5-FU 所活化，但是水楊酸類化合物可以藉由抑制 NF- $\kappa$ B 的活性，而緩解 5-FU 造成的小腸黏膜炎，這些結果代表 NF- $\kappa$ B 可以當作未來開發抗化療傷害，尤其是抗黏膜炎藥物的標靶。將中草藥餵食基因轉殖鼠後進行中草藥與宿主交互作用的分析，發現中草藥會影響許多器官冷光訊號的強弱，而且影響的倍率會隨中草藥的種類及器官而異，例如白芍可以活化肺臟中 NF- $\kappa$ B 的活性，並刺激與免疫球蛋白有關基因的表現，而肝臟及腎臟是大部份中

草藥共同會影響的臟器。將中草藥的基因表現圖譜與疾病、西藥或藥物代謝的圖譜進行比對，發現這些中草藥的基因表現圖譜類似於代謝性疾病、心血管疾病以及抗發炎、抗癌、抗氧化西藥的圖譜，而且這些中草藥都會干擾與藥物代謝有關的酵素基因，這些結果暗示固有方劑可能具有舊藥新用的潛能，另外中草藥幾乎都會干擾藥物的代謝，因此中西藥併用時要特別留意可能的交互作用。經由上述實驗，我們認為分子影像導引之 DNA 微陣列分析平台可以加速中藥調節免疫功效的評估，而活體內基因表現圖譜的建立，將提供探勘中藥調節免疫機轉的基礎，並成為中藥免疫基因體學的重要資料。

關鍵詞：中草藥、免疫、NF-κB、活體冷光影像、DNA 微陣列

# Study on the Immunomodulation of Chinese Medicinal Herbs by Functional Genomic Platform Approaches (3-3)

Chien-Yun Hsiang  
China Medical University

## ABSTRACT

### Aim:

We applied bioluminescent imaging-guided microarray techniques to analyze and elucidate the therapeutic efficacies and immunomodulatory mechanisms of Chinese medicinal herbs.

### Method:

Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-dependent bioluminescent signal in transgenic mice was used as the guide to monitor the herbs-affected organs. Lipopolysaccharide (LPS) and 5-fluorouracil (5-FU) were used to establish the inflammatory models in transgenic mice. Inflammatory mice were orally administrated with Chinese medicinal herbs or phytochemicals. The immunomodulatory effects and mechanisms were further evaluated by bioluminescent imaging and DNA microarray.

### Results and Discussion:

Oral administration of *Phellodendri* cortex and its constituent berberine to LPS-induced mice showed that *Phellodendri* cortex and berberine decreased LPS-induced NF- $\kappa$ B bioluminescent signals in abdominal organs. Microarray analysis further showed that *Phellodendri* cortex and berberine inhibited LPS-induced acute systemic inflammation via transforming growth factor- $\beta$  signaling transduction pathway. 5-FU is a commonly used drug for the treatment of malignant cancers. However, approximately 80% of patients undergoing 5-FU treatment suffer from gastrointestinal mucositis. Our data showed that 5-FU induced inflammation in the small intestine. Network analysis of 5-FU-affected genes showed that the expression of most genes was regulated by NF- $\kappa$ B and NF- $\kappa$ B was the central molecule in the 5-FU-regulated biological network. NF- $\kappa$ B activity was activated by 5-FU in the intestine; however, salicylic acid-like compounds inhibited 5-FU-induced NF- $\kappa$ B activation. These findings suggested that NF- $\kappa$ B was the critical molecule associated with the pathogenesis of 5-FU-induced mucositis and inhibition of NF- $\kappa$ B activity ameliorated the mucosal damage caused by 5-FU. Oral administration of herbs or formulae showed that the luminescent signals of kidney and liver were affected by herbs. By comparing the gene expression signatures of formulae with those of disease states or drugs, we found that mice responsive to formula treatments might be related

to disease states, especially metabolic and cardiovascular diseases, and drugs, which exhibit anti-cancer, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects. Moreover, most formulae altered the expression levels of cytochrome p450, glutathione S-transferase, and UDP glycosyltransferase genes, suggesting that caution should be paid to the potent drug-formula interaction. Furthermore, the similarities of gene expression profiles between formulae and toxic chemicals were low in kidney, suggesting that these formulae might not induce nephrotoxicities in mice. In conclusion, the functional genomic platform approach established in this study provides an overall monitoring of the gene expression profiles of herbs *in vivo*. The gene expression profiles further provides a basis for analyzing the immunomodulatory mechanisms of Chinese medicinal herbs.

**Keywords:** Chinese medicinal herb, immune response, NF-κB, bioluminescent imaging, DNA microarray

## 壹、前言

在美國及西歐，替代醫學的使用，包括藥用植物及營養補充品，已有逐漸增加的趨勢(Bray and Greenway, 2007)。使用藥用植物的族群，以慢性病患者居多，其中包含了癌症、自體免疫疾病、氣喘以及後天性免疫缺乏症候群等患者(Bodeker et al., 2006; Canter et al., 2006; Pierce, 2007)。此外，隨著紫錐花(echinacea)及北美黃蓮(goldenseal)被證實可能具有增強免疫力的效果，而在市場上成為高銷售的中草藥產品後，顯示越來越多的消費者轉而使用藥用植物來增強免疫力，或是抑制特定的免疫反應(Blumenthal, 2005)。

許多中草藥已被證實可以藉由調控不同的免疫分子，而達到調節免疫的功效(Spelman et al., 2006)。舉例來說，靈芝(*Ganoderma lucidum*)在細胞或是活體動物的模式中，會活化巨噬細胞、T 淋巴細胞與自然殺手細胞，並且會誘導細胞產生細胞激素，包括 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、interleukins (IL) 與 interferons 等。臨床的證據也顯示，靈芝可藉由刺激淋巴細胞增生及產生細胞激素，而對罹患侵襲性大腸直癌(advanced colorectal cancer)的患者產生免疫調節的作用(Chen et al., 2006; Sanodiya et al., 2009)。另外，人蔘(ginseng)可以增加來自於後天性免疫缺乏症候群患者與健康個體周邊血液單核球細胞的活性(See et al., 1997)。臨床試驗也顯示，人蔘可以增加健康人嗜中性白血球、CD4 T 細胞與自然殺手細胞的功能(Scaglione et al., 1990)。此外，人蔘也具有佐劑的功能，在與流行性感冒疫苗共同使用的情況下，可以增加特異性抗體的力價及抗體的中和能力(Quan et al., 2007)。除了人蔘以外，薑(*Zingiber officinale*)也被發現可以藉由活化巨噬細胞，而刺激 TNF- $\alpha$  的產生，進而抑制流行性感冒病毒的繁殖(Imanishi et al., 2006)。雖然中草藥的免疫調控功效已被許多學者研究過，這些研究大多是藉由分析淋巴細胞與細胞激素的反應來判斷中草藥調控免疫的功效，但是否單由淋巴細胞與細胞激素的反應就足夠說明中草藥免疫調控的機制呢？這一點是存疑的。此外，中草藥於體外測試的反應是否與體內的反應具有一致性，這一點也是令人懷疑的。因此，在本計畫中，我們主要是利用活體冷光影像導引之微陣列分析方法，分析與解釋中草藥調控免疫的活性及機轉。

Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)轉錄因子與活化 NF- $\kappa$ B 的訊號傳遞路徑是調節先天性免疫反應與特異性免疫反應的關鍵步驟。NF- $\kappa$ B 是一種核內的轉錄因子，由 RelA (p65)、c-Rel、RelB、p50、及 p52 等蛋白質組成。NF- $\kappa$ B 的活性可以被細菌、病毒、壞死細胞的產物或細胞激素所誘導。當受到刺激時，NF- $\kappa$ B 會結合到位於免疫反應基因啟動子上的 NF- $\kappa$ B 結合位，而刺激免疫反應基因的表現。因此 NF- $\kappa$ B 在免疫調控上是不可或缺的分子

(Barnes et al., 1997; Karin and Ben-Neriah, 2000; Bonizzi and Karin, 2004)。

傳統上，中草藥引起的免疫反應是藉由抗體、細胞激素、淋巴細胞增生等免疫學技術來評估的。進行這些實驗時，血液與淋巴組織等樣品通常是在中藥投與後之特定時間才由動物體中取得的，這種方式無法即時地反應出動物體內的免疫狀態。最近，我們已利用非侵入性分子影像技術直接觀察並評估中草藥接合之生醫材料在 NF- $\kappa$ B 基因轉殖鼠內所引起免疫反應，由活體生物冷光影像結果與病理組織變化具有高度的一致性看來，非侵入性影像技術可以被用來掃描基因轉殖鼠體內即時性的免疫反應(Ho et al., 2007)。

全基因體基因表現圖譜已被用來分析中醫方劑或中草藥的作用機制。例如，PC-SPES 為一種營養補充品，主要由八種不同中草藥所組成，包括黃芩、甘草、靈芝、板藍根、三七、菊花、茜草、扁行棕櫚(Kubota et al., 2000; Small et al., 2000)。PC-SPES 可作為前列腺癌患者的替代療法，而由基因表現圖譜也顯示，干擾參與細胞週期、細胞結構與男性賀爾蒙反應基因的表現，可能是造成 PC-SPES 細胞毒性的原因(Bonham et al., 2002; Shabbir et al., 2008)。六味地黃丸是由熟地黃、山藥、山茱萸、茯苓、丹皮、澤瀉等六種中草藥組成的，六味地黃丸已被廣泛地用於抗老，而且在亞洲國家已有上百年的使用經驗(Hsieh et al., 2003)。由基因表現圖譜也顯示，六味地黃丸可以誘導與保護神經細胞、增強神經細胞分化以及神經生長相關基因的表現，並且藉由刺激這些基因的表現，而增強記憶力(Hsieh et al., 2003; Rho et al., 2005)。薑黃素(curcumin)是薑黃(*Curcuma longa*)的主要組成分，可作為香料，使得咖哩具有特殊的味道與顏色，也可作為化妝品或是藥品製備過程中的材料(Govindarajan, 1980)。薑黃素在動物體內具有抑制腫瘤生成的活性(Huang et al., 1988)，利用 DNA 微陣列技術分析其作用機轉，發現薑黃素抗癌的機制主要是藉由調控與癌細胞分化相關基因的表現，進而抑制癌細胞的生長(Chen et al., 2004)。中草藥或是天然物的萃取物中含有非常多具有不同生物活性的分子，但是因為萃取物的複雜性以及萃取物中組成份的交互作用，造成中草藥萃取物的生物活性通常不易分析。而藉助高密度微陣列技術所獲得的全基因體基因表現圖譜提供了一個簡單的方法，可以測試中草藥的生物活性，並從中了解這些中草藥的潛在療效及可能的副作用(Watanabe et al., 2001)。

許多文獻指出，中草藥在體內或體外可以藉由改變免疫功能的活性，而調節免疫反應。但是這些研究通常只測定少量淋巴細胞的功能或是少數幾種基因或蛋白質的含量。因此，本研究的目的是利用分子影像導引之微陣列分析方法，分析與解釋中草藥調控免疫的活性及機轉（圖一）。本研究所建立的功能性基因體學平台可以綜觀中草藥所影響的器官中之基因表現

圖譜，而本研究所建立的全基因體基因表現圖譜可進一步作為探勘中草藥調節免疫活性的基礎。

## 貳、材料與方法

### 一、建立具有免疫調控潛力的中草藥庫

#### (一) 中醫方劑、單味藥及天然化合物的收集

我們依照三種準則來進行中醫方劑、單味藥及天然化合物的收集：中草藥的研究文獻、中醫師常用方劑、全民健保常用中藥。例如具有清熱解毒潛能的山梔子、黃芩、黃連、黃柏、板藍根以及金銀花等。又如靈芝與人蔘具有免疫調控功效是眾所皆知的，而且已經有許多文獻也證實了這種功效。這些中草藥在本計畫中會視分析平台的結果，決定可能的實驗及方向。

#### (二) 中醫方劑及單味藥的萃取

中醫方劑及單味藥購自順天堂，天然化合物則自 Sigma、Wako 等公司購入。中醫方劑及單味藥的萃取方法為：先將中醫方劑及單味藥處理成較小的粉末，再將 100 公克的粉末與 500 毫升的去離子水混合後，在 4°C 搖晃至隔夜。之後將萃取液以 10,000 xg 離心 5 分鐘，收集上清液後置於真空烘箱中乾燥，然後再次以去離子水混勻至最終濃度為 1 mg/ml，最後分裝保存於-20°C 冰箱中。天然化合物主要以酒精等溶媒溶解，分裝保存於-20°C 冰箱中。

### 二、活體冷光影像平台的建立

#### (一) NF-κB-luc 基因轉殖鼠的構築與繁殖

NF-κB-luc 質體 DNA 是將 5 個 NF-κB 結合位 (5'-GGGACTTTCC-3') 置於冷光酵素基因(luciferase, luc)的上游所構築而成的。先將 NF-κB-luc 利用 SuperFect 試劑送入 HepG2 細胞中，測試 NF-κB-luc 是否可以真實地報導 NF-κB 的活性後，再將 NF-κB-luc 利用原核顯微注射技術，送到 FVB 小鼠的卵細胞中。基因轉殖鼠繁殖後的子代利用 PCR 的方式篩選，PCR 所使用的引子序列为 5'-AACTGCATAAGGCTATGAAGAGATAAGCCC-3' 及 5'-TTAAAACCGGGAGGTAGATGAGATGTGACG-3'。所有的基因轉殖鼠皆互相雜交，以生產出具有 FVB 遺傳特性的 NF-κB-luc 基因轉殖鼠。

#### (二) 活體內與活體外冷光影像的測定

活體內與活體外冷光影像的測定參考自 Ho 等(Ho et al., 2007) 及 Hsiang 等(Hsiang et al., 2009)。活體內冷光影像測定的方法為：小鼠先使用吸入型麻醉劑 isoflurane 麻醉，再將每公斤體重 150 mg 的 luciferin 以腹腔注射的方式，注射到小鼠腹腔中。5 分鐘後，將小鼠腹部或背部朝上置於 IVIS Imaging System® 200 Series (IVIS)

(Xenogen, Hopkinton, MA, USA)的光影艙中，再利用 Living Image<sup>®</sup> software (Xenogen, Hopkinton, MA, USA) 計算自組織散出的光子數。訊號強度的計算是將固定範圍內每秒所測到的光子總數減去背景值而求得，訊號強度的結果是以 photons/sec 呈現。

活體外冷光影像測定的方法為：小鼠先使用吸入型麻醉劑 isoflurane 麻醉，再將每公斤體重 150 mg 的 luciferin 以腹腔注射的方式，注射到小鼠腹腔中。5 分鐘後進行解剖，將器官摘出後，再置於 IVIS Imaging System<sup>®</sup> 200 Series 的光影艙中，利用 Living Image<sup>®</sup> software 計算自組織散出的光子數。訊號強度的計算為組織所測到的光子總數，訊號強度的結果是以 photons/sec 呈現。

### 三、基因表現圖譜分析平台的建立

#### (一) RNA樣品之製備

RNA 樣品是以 RNeasy Mini kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) 製備。RNA 樣品先利用分光光度計(Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)進行 RNA 的定量，A260/A280 比值大於 1.8 的樣品則進一步利用 Agilent 2100 bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)評估其 RNA 的品質。只有當樣品的 RNA integrity number 高於 8.0 時，才會用於下述的微陣列實驗分析。

#### (二)微陣列的流程

將 RNA (5  $\mu$ g)先利用 MessageAmp<sup>TM</sup> aRNA kit (Ambion Austin, TX, USA)，經由試管內轉錄的步驟加以放大。放大的 RNA (amplified RNA, aRNA)再和 Cy5 染劑進行化學反應，將 Cy5 染劑標定到 aRNA 上，使得 aRNA 成為帶有螢光標定的 aRNA。螢光標定完成後，將螢光標定的 aRNA 與 Whole Genome OneArray<sup>TM</sup> (Phalanx Biotech Group, Hsinchu, Taiwan)混合，於 50°C 經過一夜的雜合反應後，藉由清洗步驟將非專一性結合的 aRNA 從晶片上清除。接著將晶片以離心的方式使之乾燥，並利用 Axon 4000 掃描器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)進行螢光強度的掃描。我們使用 genepix 4.1 軟體(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)對晶片上每一點的 Cy5 螢光強度進行分析。每一點的訊號經由扣除周圍背景值的方式校正其強度。我們刪除作為內在控制的探針(probe)或是訊雜比(signal-to-noise ratio)小於零的點。通過這些門檻的點藉由 R 程式的 limma package 進行歸一化(normalization) (Smyth, 2005)。

#### (三)程式分析

歸一化的資料使用 limma package 計算並尋找表現有統計差

異的基因。接著，將表現有差異的基因利用 Gene Ontology Tree Machine (<http://bioinfo.vanderbilt.edu/gotm/>) 進行 Gene Ontology 分析，以找出這些受調控的基因所影響的細胞行為模組。Gene Ontology Tree Machine 是一個在網路上使用、以基因群組(gene set)為分析基礎的資料探勘工具(Zhang et al., 2005)。我們進一步使用 R 程式的 PGSEA package，從擷取自 Molecular Signature Database web site ([http://www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/msigdb\\_index.html](http://www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/msigdb_index.html)) 的 522 個基因群組(gene sets)中，進行統計並找出表現有差異的基因群組(Kim and Volsky, 2005)。這些表現有差異之基因群組中的基因再藉由 TIGR Multiexperiment Viewer (<http://www.tm4.org/index.html>) 進行階層式叢集分析(hierarchical clustering analysis)，以展現這些基因彼此之間的相關性(Eisen et al., 1998)。最後，我們利用 BiblioSphere Pathway Edition 軟體 (Genomatix Applications, <http://www.genomatix.de/index.html>) 建構表現有差異基因之間的交互作用網路(interaction network)。

#### 四、動物模式的構築

##### (一) 急性全身性發炎反應的動物模式

革蘭氏陰性菌的脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)為一種內毒素，可以造成全身性的發炎反應(Wang et al., 2000)。全身性發炎反應動物模式的建立方法為將 LPS (4 mg/kg) 以腹腔注射的方式，注射到基因轉殖鼠腹腔中，發炎反應以活體冷光影像圖譜、免疫組織化學染色或血清中細胞激素的濃度來判定。

##### (二) 化療傷害的動物模式

5-Fluorouracil (5-FU)是最常用來治療惡性腫瘤的化療用藥，不過大約 80% 使用 5-FU 治療的病人都會出現黏膜炎及下痢等副作用 (Longley et al., 2003)。本模式的方法為將 5-FU (100 mg/kg) 以腹腔注射的方式投與基因轉殖公鼠，2 天後犧牲小鼠，小腸的發炎反應以活體冷光影像圖譜及免疫組織化學染色來判定。

## 參、結果

### 一、利用活體冷光影像導引之微陣列分析方法研究中草藥抗發炎的療效及機轉

在過往的研究中，我們發現許多具有清熱解毒功效的中草藥或食材，包括山梔子、黃連、黃柏、牛樟芝以及苦瓜，在動物體內確實可以降低LPS所誘導之NF-κB活性，其中牛樟芝及山梔子的組成份genipin可以藉由抑制NF-κB的活性或影響interferon-induced proteins及chemokine ligands相關基因的表現，降低IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的產生，進而抑制LPS所誘導之全身性炎症反應(Hseu et al., 2010)。在本年度的研究中，我們利用NF-κB活體冷光影像導引之微陣列分析方法深入探究黃柏抗發炎的潛能。將黃柏萃取物(4 mg/kg)餵食基因轉殖鼠後，再以LPS刺激全身性發炎反應，4小時後利用活體冷光影像監測。圖二(A)顯示LPS可以活化下腹部器官中NF-κB的冷光訊號，而黃柏可以抑制器官中LPS所活化的NF-κB冷光訊號，其中肝臟、脾臟、胰臟、胃、小腸、大腸及腎臟的冷光訊號分別被抑制1.36倍、1.85倍、1.05倍、3.6倍、2.58倍、2.92倍及5.09倍，而且腎臟的抑制倍數已達顯著差異。接著我們利用免疫組織化學染色法測定與發炎有關的細胞激素TNF- $\alpha$ ，圖二(B)顯示LPS可以刺激腎臟中TNF- $\alpha$ 的表現量，而黃柏及其組成份berberine則會抑制LPS所刺激的TNF- $\alpha$ 表現量，這些結果顯示黃柏及berberine可以抑制LPS所誘發的發炎反應。

我們進一步選取腎臟進行微陣列分析，利用路徑分析(pathway analysis)後發現黃柏及berberine可以干擾與transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )訊息傳導路徑有關的基因(表一)，這些基因包括mitogen-activated protein kinase kinase 4、mitogen-activated protein kinase 1、interferon regulatory factor 9、integrin alpha V、TGF- $\beta$  receptor I及CD14 antigen，大部分基因的表現都被黃柏及berberine所抑制，其中因為mitogen-activated protein kinase kinase 4及mitogen-activated protein kinase 1與轉錄因子activator protein 1 (AP-1)的活化有關，因此我們利用細胞試驗探究berberine對AP-1活性的影響。圖三顯示，berberine可以抑制細胞中AP-1的活性，而且抑制現象呈現劑量反應，這些結果顯示黃柏及berberine可以藉由TGF- $\beta$ 訊息傳導路徑，抑制LPS所誘發之急性全身性發炎反應，而且以抑制腹部的發炎反應較為明顯，這一點也與傳統中醫認為黃柏治下焦的觀點吻合。

### 二、以活體冷光影像導引之微陣列分析方法研究中草藥提升免疫力的療效及機轉

我們依照中草藥的研究文獻(NF-κB及免疫相關)、中醫師常用及全民健保常用中藥等三種準則來進行中醫方劑、單味藥及天然化合物的收集及

篩選。經由上述準則決選出的藥物以人體一倍劑量餵食正常未經誘導的基因轉殖鼠，7天後將小鼠犧牲，解剖將器官取出後，再測定冷光訊號，以判定中藥所影響的器官。接著選擇經中藥灌服後 NF- $\kappa$ B 活性有差異之器官，利用微陣列進行基因圖譜的分析，以便解釋中藥調節免疫的潛能及機轉。

我們總共進行了 15 種中醫方劑及至少 6 種中藥的分析，方劑的資料見表二。結果呈現，其中 3 種中醫方劑，包括麻杏石甘湯、小青龍湯及葛根湯都會抑制肺臟中 NF- $\kappa$ B 的活性。進一步選取肺臟進行微陣列分析，發現麻杏石甘湯、小青龍湯及葛根湯會抑制大部分與免疫球蛋白有關基因的表現（表三），在 47 個與免疫球蛋白有關的基因中，25 個基因的表現會被麻杏石甘湯所抑制，30 個基因的表現被小青龍湯所抑制，而 26 個基因的表現被葛根湯所抑制。因為麻杏石甘湯、小青龍湯及葛根湯都屬於解表散寒、溫肺化飲、發汗解肌類的方劑，在臨牀上主要用來治療呼吸道過敏或呼吸道發炎，因此這三種方劑可以降低肺部 NF- $\kappa$ B 的活性並抑制大部分與免疫球蛋白有關基因的表現或許可以解釋這些方劑治療肺部疾病的機轉。

除了方劑外，我們也進行人蔘、當歸、枸杞、黃耆、何首烏、靈芝、地黃、川芎、白芍及冬蟲夏草等單味藥調節免疫的研究。結果顯示這些中藥大多會造成器官冷光訊號的增強，但是增強的倍率會隨中藥種類及器官而異，其中白芍可以活化肺臟中 NF- $\kappa$ B 的活性，而利用微陣列分析後發現，白芍會刺激與免疫球蛋白有關基因的表現（表四），代表服用白芍可能可以藉由活化肺部抗體的生合成，而增強呼吸道的抵抗力。

### 三、以活體冷光影像導引之微陣列分析方法研究中草藥改善化療傷害的潛能及機轉

5-FU 是臨床上最常用來治療癌症的化療藥物，不過 5-FU 會造成病人不同程度的副作用，嚴重者甚至因而停止化療療程。5-FU 最常引起的副作用包括皮炎、骨髓抑制、心臟毒性、下痢及黏膜炎，其中黏膜炎大約會發生在 8 成左右接受 5-FU 治療的病人，黏膜炎的發生會進而使腹部腫脹並導致嘔吐及下痢(Longley et al., 2003)。為了分析中草藥是否具有改善化療傷害的潛能，我們先構築 5-FU 誘發黏膜炎的動物模式。將 5-FU 以腹腔注射方式給予小鼠，兩天後將小鼠犧牲，收集小腸固定切片再以 H&E 染色觀察。圖四顯示 5-FU 會造成小腸黏膜的傷害，絨毛會變短變鈍，許多免疫細胞的浸潤及液體的累積會造成腺窩變長及腸壁變厚，這些結果證實 5-FU 可以導致小腸黏膜的傷害及發炎。

為了了解哪一個關鍵分子與 5-FU 造成的小腸黏膜炎有關，所以我們選取小腸進行微陣列分析。在 29,922 個基因中，1,228 個基因的表現會被 5-FU 所活化，而 1,383 個基因會被 5-FU 所抑制，選取這些基因進行網路分析(network analysis)後發現，這些基因會形成一個複雜的網路（圖五），大部

分的基因都直接連接到 NF-κB，代表大部分基因的表現都受到 NF-κB 所調控，此外，網路的中心分子為 NF-κB，這些結果顯示 NF-κB 可能是參與 5-FU 造成小腸黏膜炎的關鍵分子。

既然 NF-κB 可能與 5-FU 造成的小腸黏膜傷害有關，因此我們利用活體冷光影像、免疫組織化學染色及病理切片分析中草藥是否可以藉由抑制 NF-κB 的活性，而緩解 5-FU 造成的小腸黏膜炎。將水楊酸類化合物餵食基因轉殖鼠，30 分鐘後將 PBS 或 5-FU 以腹腔注射方式給予小鼠，兩天後再進行冷光影像及免疫組織化學染色的測定。圖六顯示 5-FU 可以增強小腸中的冷光訊號及組織中 NF-κB 的含量，代表 5-FU 確實可以活化小腸中 NF-κB 的活性，而水楊酸類化合物則可以抑制 5-FU 所活化的 NF-κB 活性。進一步利用免疫組織化學染色觀察小腸中發炎激素 TNF-α 的含量，發現 5-FU 可以增加 TNF-α 的含量，但是水楊酸類化合物會抑制 TNF-α 的含量，暗示水楊酸類化合物可能可以改善 5-FU 所造成的黏膜發炎。最後利用病理切片判讀黏膜炎的嚴重程度，圖七顯示，5-FU 如預期一般，會使絨毛會變短變鈍、腺窩變長及腸壁變厚，但是水楊酸類化合物可以改善腺窩變長及腸壁變厚的狀況，這些結果顯示水楊酸類化合物可以藉由抑制 NF-κB 的活性，而緩解 5-FU 造成的小腸黏膜炎，此外，NF-κB 也可當作未來開發抗化療傷害，尤其是抗黏膜炎藥物的標靶。

#### 四、以活體冷光影像導引之微陣列分析方法研究中草藥與宿主的交互作用

NF-κB 除了可以報導體內的免疫反應之外，因為 NF-κB 可以被許多不同的因子所活化，此外也與多種疾病發展與多種訊息傳導路徑有關聯，因此 NF-κB 涉及許多訊息傳導路徑的特性，使得活體內 NF-κB 活性的變化非常適合作為多重生理現象的感應器，反應出中草藥會影響哪一些臟器。在本計畫中，我們餵食 15 種中醫方劑給基因轉殖鼠，利用活體冷光影像分析後，發現方劑會影響許多器官冷光訊號的強弱，而且影響的倍率會隨方劑種類及器官而異，其中肝臟及腎臟是這 15 種方劑共同會影響的臟器，因此我們選取肝臟及腎臟進行微陣列分析。我們首先利用”geneSetTest”找出表現有差異的基因，再進行路徑分析(pathway analysis)解讀肝臟內受影響的訊息傳遞路徑。圖八顯示至少 9 成以上的生物現象會被這些方劑干擾，其中與代謝有關路徑的分數都是正的，代表這些方劑可以活化代謝作用。此外，許多路徑是這 15 種方劑共同影響的，包括與動脈粥狀硬化有關的 low-density lipoprotein signaling pathway 與二次代謝有關的 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethane (DDT) degradation 及與細胞吸附有關的 serum response factor-mediated pathway 都會被這些方劑所抑制，而其他調節的路徑，包括 antigen processing and presentation、complement and coagulation cascades、limonene and pinene degradation 及 metabolism of

xenobiotics by cytochrome p450 都會被這些方劑所活化。另外，與細胞週期有關的路徑，包括 insulin-like growth factor signaling pathway、Gas6 signaling pathway、prothymosin signaling pathway，與神經生長有關的路徑，包括 retinoic acid signaling pathway 和 Wnt signaling pathway，與代謝有關的路徑，包括 glutathione metabolism、oxidative phosphorylation 及 tyrosine metabolism，也都會被這些方劑所活化。這些結果顯示這些方劑在肝臟可能干擾類似的生物反應。

接著，我們想要了解這些方劑的基因表現圖譜是否類似與這些方劑可以治療的疾病之基因表現圖譜，因此我們進行 Medical Subject Headings (MeSH) 資料庫的比對。MeSH 資料庫包含 735 種疾病的基因表現圖譜，我們可以從基因表現的上下調現象推演與疾病之間相關的訊息。圖九顯示，在與這些中醫藥有相關性的前 30 種已知疾病中，超過一半的疾病都屬於代謝性及心血管疾病，包括糖尿病、血栓、高脂血症等。另外，為了探討這些方劑的基因表現圖譜是否類似目前西藥之基因表現圖譜，我們進行 Connectivity Map (Cmap) 資料庫的比對。CMap 共收集了 1,300 多種上市藥物及小分子化合物處理 4 種人類癌症細胞株後，共 6,100 張晶片的基因圖譜。表五顯示其中 6 種藥物，包括 fulvestrant、17-allylamino-geldanamycin、sirolimus、staurosporine、LY-294002 及 resveratrol 的基因表現圖譜最類似於這些方劑的基因表現圖譜，fulvestrant、17-allylamino-geldanamycin 及 staurosporine 具有抗癌功效，sirolimus 是免疫抑制藥物，而 resveratrol 具有抗老、抗發炎及抗氧化的功能，這些結果顯示方劑的基因表現圖譜與抗癌、免疫抑制、抗老、抗發炎及抗氧化藥物最為類似。

我們進一步探究中醫方劑是否會干擾與藥物代謝有關的酵素基因，圖十顯示大部分的cytochrome p450 family 4、GSTs及UGTs基因的表現都會被中醫方劑所干擾，其中ALDH6A1、CYP24A1、CYP2B13、CYP2C38、SFT1B1 及UGT2A1基因的表現會被大部分的方劑所抑制，而UGT1A1基因的表現則會被大部分方劑所活化。在這15種方劑中，川芎茶調散可以活化幾乎所有與藥物代謝有關的酵素基因。除了方劑是否影響藥物代謝外，我們也將方劑的基因表現圖譜與Environment, Drugs and Gene Expression (EDGE)網站的資料庫進行比對，此分析網站包含223種自然環境中的毒素處理細胞之基因表現圖譜，我們利用階層式叢集分析15種中醫藥與毒物基因表現圖譜的相似性，圖十一顯示除了川芎茶調散外，方劑彼此之間的距離都很近，但是與毒物的距離都很遠，代表方劑的基因表現圖譜與毒物的圖譜差距甚遠，也代表這些方劑在正常使用下應該不會造成小鼠的腎毒性。

## 肆、討論

建立一個可以預測及評估中草藥在活體內作用的平台是一件重要的課題。然而，宿主對中草藥的反應是一個相當複雜的過程，有些中草藥在進入體內後，可能會干擾細胞，引發一連串的反應(Anderson, 2001; Williams, 2008)。傳統上，以細胞為主的細胞毒殺試驗最常被使用，而且高毒性的中草藥在細胞平台的階段就可以被察覺而被剔除。轉錄質體學或蛋白質體學也已經被用來研究細胞對中草藥的複雜反應(Klapperich and Bertozzi, 2004; Gallagher et al., 2006; Lü et al., 2009)。雖然這些細胞模式可以用來評估某一種特定的生物功能，但是這些細胞模式仍然無法預測中草藥在體內可能發生的複雜反應(Hunt et al., 1997)。

生物冷光影像系統已被用於偵測活體內中草藥與宿主之交互作用(Ho et al., 2007; Hsiang et al., 2009)，也已被應用於測定活體內細胞的生長(Blum et al., 2004; Román et al., 2007)。雖然缺乏核磁共振攝影或微型電腦斷層掃描儀在空間性解析度的優勢，但是生物冷光影像系統具有高敏感性的特色，仍被用來偵測活體內的腫瘤生成作用、細胞凋亡與蛋白質交互作用(Vooijs et al., 2002; Laxman et al., 2002; Luker et al., 2004; Paulmurugan et al., 2004)。此外，可以在短時間測定多隻動物的全身性影像，以及冷光酵素半衰期很短(2-3小時)等特性，都使得生物冷光影像系統可以即時地偵測基因的動態表現(Southern et al., 2006)。舉例來說，發炎反應可以在動物經過LPS誘導後就立刻被偵測到，此外，同一隻動物可以進行持續性的掃描。

NF-κB 為調節免疫反應的關鍵分子。許多不同的刺激，包括細菌、病毒、發炎性細胞激素、生理化學緊迫等，都會活化 NF-κB 的活性，而活化的 NF-κB 又可進一步干擾一大群與免疫和發炎反應有關的基因表現(Barnes and Karin, 1997; Karin and Ben-Neriah, 2000; Bonizzi and Karin, 2004)。在本研究中，我們建構了帶有會受到 NF-κB 調控的冷光酵素基因轉殖鼠，並且將其應用於監控發炎反應的發生。在缺乏外來刺激的情況下，大部分的淋巴組織，包括頸部淋巴結、脾臟以及小腸的 Peyer's patches，可以偵測到較強的冷光。Carlsen 等(2002)也發現 NF-κB 基因轉殖鼠的頸部淋巴結、胸腺與小腸的 Peyer's patches 皆可偵測到較強的冷光。淋巴組織的位置與 NF-κB 冷光訊號的位置呈現高度相關性的現象，證明冷光訊號的強度可以反應活體內 NF-κB 的活性，而且，淋巴組織中 NF-κB 的活化也與之前認為 NF-κB 與免疫反應有關的說法一致。

近年來，實驗室已建構 NF-κB 基因轉殖鼠的即時性、非侵入性活體冷光影像系統，藉由 NF-κB 基因轉殖鼠所呈現的冷光影像數值，監控多種刺激物在實驗動物體內的發炎反應(Ho et al., 2007; Hsiang et al., 2009)。在本研

究中，我們已經證實了以 NF-κB 活體冷光影像系統評估中草藥抗發炎功效的可行性，但是中草藥會影響哪一些器官呢？抗發炎的機制為何呢？因為 NF-κB 可以被許多不同的因子所活化，此外也與多種疾病發展與多種訊息傳導路徑有關聯，因此 NF-κB 涉及許多訊息傳導路徑的特性，使得活體內 NF-κB 活性的變化非常適合作為多重生理現象的感應器，反應出中草藥會影響哪一些臟器。至於活體內 NF-κB 活性變化所造成之生理現象為何，尚須考量 NF-κB 所誘導之下游基因的種類。在本計畫中，利用 NF-κB 報導的目的有兩個，一是利用 NF-κB 直接與免疫反應息息相關的特性，藉助 NF-κB 活性的監測，專一性的報導動物體內的發炎及免疫反應，例如黃柏的抗發炎或是黃耆的增強免疫反應等；二是許多轉錄因子都會發生交互作用，間接干擾 NF-κB 的活性，進而造成不同的下游事件。NF-κB 的活性會受到不同轉錄因子的運動影響，但是不管 NF-κB 活性的改變是因還是果，都代表中草藥會干擾這個器官的基因表現圖譜，至於中草藥所影響的下游事件，可以由 DNA 微陣列進行分析及判讀，例如中草藥與藥物代謝的影響或是中草藥的毒性等。在 1995 年發展出 DNA 微陣列之後，DNA 微陣列技術已有了快速的進展(Schena et al., 1995)。DNA 微陣列可以快速地分析細胞內所有基因的表現圖譜，而且可以用來預測生物標的、預測藥物的療效、預測疾病的癒後、分析藥物的潛在毒性及發現小分子/基因/疾病的相關性(Scherf et al., 2000; Gunther et al., 2003; Lamb et al., 2006)。因此，在本研究中，我們應用活體冷光影像導引之微陣列分析方法，分析與解釋中草藥調控免疫的活性及機轉，將傳統中草藥抗發炎的療效以更直接的方式呈現並解讀。

在本年度的研究中，我們將活體冷光影像導引之微陣列分析方法搭配不同的動物模式，應用於探究中草藥抗發炎、提升免疫力、改善化療傷害及與宿主之交互作用。在抗發炎的部份，黃柏(*Phellodendri cortex*)屬於清熱燥濕藥，性苦、寒，歸腎、膀胱及大腸經。在臨床上，黃柏可以用於治療濕熱瀉痢、黃疸、濕熱帶下、熱淋等症，而且對於治療下焦的濕熱癥狀效果更佳。在LPS刺激microglia及RAW264.7的細胞實驗中，黃柏可以抑制LPS所誘發的發炎相關細胞激素及一氧化氮的產生(Park et al., 2007; Lu et al., 2011)，在LPS誘導的肺炎模式中，黃柏也可以抑制LPS所誘發的發炎相關細胞激素及一氧化氮的產生，降低發炎細胞的浸潤，而抑制發炎的發生(Mao et al., 2010)。黃柏的主要成分berberine為生物鹼類化合物，berberine具有相當廣泛的藥理作用，包括抗下痢、抗癌及抗發炎等(Lau et al., 2001)。Berberine可以藉由活化AMP-activated protein kinase訊息傳導路徑，而抑制db/db小鼠中發炎細胞激素的產生，進而抑制發炎的產生(Jeong et al., 2009)，berberine也可以抑制肝細胞中的發炎反應，同時改善肝細胞的胰島素抗性(Lou et al., 2011)。在本研究中，我們發現黃柏可以藉由黃柏及berberine可以藉由TGF-β

訊息傳導路徑，降低發炎細胞激素TNF- $\alpha$ 的產生，進而抑制LPS所誘發之急性全身性發炎反應，此外黃柏抑制的發炎反應以腹部的器官較明顯，這一點也與傳統中醫認為黃柏治下焦的觀點吻合。

5-FU是最常用來治療惡性腫瘤的化療用藥，5-FU可以藉由干擾DNA或是蛋白質的合成，而殺死癌細胞。大約80%使用5-FU治療的病人都會出現黏膜炎及下痢等副作用，胃腸道的黏膜炎通常會造成疼痛及感染率增加，也會使病人的生活品質不佳，此外，嚴重的黏膜炎可能會導致病人無法承受其痛苦，而使化療療程中斷(Longley et al., 2003; Treister and Sonis, 2007)，因此發展可以針對黏膜炎致病機轉為標靶的藥物是非常重要的。

黏膜炎的致病機轉非常複雜，細胞凋亡、細胞增生變慢及發炎都會導致黏膜傷害(Sonis, 2004)。目前已知，在5-FU處理後大鼠的小腸及大腸處可以測到發炎相關細胞激素IL-6及TNF- $\alpha$ 增加的現象，IL-1 $\beta$ 的表現在發炎的黏膜也有增加的趨勢(Logan et al., 2009; Wu et al., 2010)。除了發炎相關細胞激素外，5-FU所誘導的黏膜炎動物模式中可見inducible nitric oxide synthase (iNOS)及cyclooxygenase-2 (COX-2)活性的增加，代表經由iNOS及COX-2所產生的超氧化物也與黏膜炎的發生有關(Leitão et al., 2008)。最近的報告也顯示，血小板活化因子可能與黏膜炎的發生也有相關性(Soares et al., 2011)。因為發炎相關細胞激素、iNOS、COX-2及血小板活化因子等基因的表現都受到轉錄因子所調控，因此我們利用DNA微陣列分析5-FU所影響的基因，並用網路分析發現這些基因都會受到NF- $\kappa$ B所調控。進一步利用活體冷光影像，我們也證實NF- $\kappa$ B在5-FU所處理的黏膜組織中會被活化，而水楊酸類化合物抑制NF- $\kappa$ B的活性也會緩解黏膜炎的嚴重程度，這些結果代表本研究所構築的NF- $\kappa$ B活體冷光影像在未來可以用來作為分析平台，分析中草藥及其化合物改善化療傷害的潛能。

在將中草藥投與小鼠後，再進行利用活體冷光影像分析後，發現方劑會影響許多器官冷光訊號的強弱，而且影響的倍率會隨方劑種類及器官而異，其中肝臟及腎臟是這15種方劑共同會影響的臟器，因此我們選取肝臟及腎臟進行微陣列分析，再由這些方劑所影響的基因表現圖譜進行路徑分析、與疾病及藥物關聯性的分析、藥物代謝的分析及腎毒性的預測。由結果中我們發現一些有趣的現象，例如六味地黃丸常被用來治療糖尿病及抗老、小柴胡湯及茵陳蒿湯常用來治療肝病(ChPC, 2000)、加味逍遙散可以用來治療巴金森氏症(Ishikawa et al., 2000)，而比對基因表現圖譜後，發現這些方劑的基因表現圖譜非常類似於這些疾病的基因表現圖譜，代表臨床上使用這些方劑治療特定疾病的合理性。另外，傳統中醫典籍認為五苓散與豬苓湯可以用來治療心血管疾病，而經由微陣列與資料庫的分析，發現五苓散和豬苓湯與降血糖的藥物及抗精神憂鬱的藥物有類似的基因表現圖

譜，代表這些固有方劑可能具有舊藥新用的潛能，甚至可以從中發現更好的候選藥物。此外，在與藥物代謝相關酵素基因表現圖譜及毒物影響基因表現顯圖譜進行比對後，發現川芎茶調散所呈現的結果與其他14種方劑非常不相同，川芎茶調散是由炙甘草、川芎、羌活、白芷、薄荷葉、細辛、荊芥、防風等8種單味藥組成，其中5種單味藥都已被證實可以干擾藥物的代謝，例如羌活中的falcarindiol可以活化phase II藥物代謝的酵素基因(Ohnuma et al., 2009)、炙甘草、川芎羌活、白芷及防風會影響cytochrome p450的活性(Ioannides et al., 2002; Tang et al., 2006)，而細辛中含有的馬兜鈴酸也可能是川芎茶調散具有腎毒性潛能的原因(Jong et al., 2003)。

經由上述實驗的結果，我們認為非侵入性的生物冷光影像系統能夠廣為應用於即時性監控炎症反應的產生，發展成為抗發炎藥物的活體平台，並進而導引轉錄體學探勘中醫藥與宿主之交互作用，形成一獨特的功能性基因體學平台。而藉由非侵入性活體基因影像技術導引全基因體基因表現圖譜為基礎所發展之中草藥生物活性資料庫，將可應用於傳統中醫藥之現代藥性分析，進行中醫藥機轉的確認及活性物質的追蹤，並可做為中醫相關方藥臨床試驗最適化疾病及病程之使用建議，成為轉譯醫學重要平台，提供中醫藥臨床試驗及新藥開發成功案例的契機。

## 伍、結論與建議

在本研究中，我們利用活體冷光影像導引之微陣列分析方法，研究並解釋中草藥抗發炎、提升免疫力、改善化療傷害及與宿主交互作用的活性及機轉，將傳統中草藥調控免疫的療效以更直接的方式呈現並解讀。而本計畫之研究結果已發表 8 篇 SCI 期刊報告 (Lee et al., 2008; Chang et al., 2009; Cheng et al., 2009; Hsiang et al., 2009; Wu et al., 2009; Chen et al., 2010; Cheng et al., 2010; Hseu et al., 2010) 及 2 篇研討會論文，其中發表於 Biomaterials 期刊的報告 “Nuclear factor- $\kappa$  B bioluminescence imaging-guided transcriptomic analysis for the assessment of host – biomaterial interaction in vivo” 入選該期刊之 2009 年度影像報告 (2009—The Year in Images)，本篇報告主要目的為構築並繁殖可執行非侵入性活體基因影像技術之基因轉殖鼠，監測中草藥影響的活體部位，進而導引轉錄體學方式探勘中草藥與宿主之交互作用，形成一獨特的功能性基因體學平台。

如何將傳統中醫的寶貴經驗利用現代科技的方式加以解釋及傳承，是一件很重要的事。在本計畫中，我們利用活體冷光影像導引之微陣列分析方法，分析與解釋中草藥調控免疫的活性及機轉，該分析方法可以作為核心設施，提供其他學者共同進行中草藥研究，以加速中草藥的現代化研究。另外，本計畫所建立的活體內基因表現圖譜，除了可以提供探勘中藥調節免疫機轉的基礎，並成為中藥免疫基因體學的重要資料外，也可以提供產業界進行資料的比對及分析，進而從中加速中藥新藥的開發及中藥新療效的專利申請。至於本計畫所發現的中草藥新應用將可作為中藥新藥開發的標的，創造無限商機。

## 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-201 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. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res* 2001;31:81-110.
2. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
3. Blum JS, Temenoff JS, Park H, Jansen JA, Mikos AG, Barry MA. Development and characterization of enhanced green fluorescent protein and luciferase expressing cell line for non-destructive evaluation of tissue engineering constructs. *Biomaterials* 2004;25:5809-19.
4. Blumenthal M. Herb sales down 7.4 percent in mainstream market. *HerbalGram* 2005;66:63.
5. Bodeker G, Carter G, Burford G, Dvorak-Little M. HIV/AIDS: Traditional systems of health care in the management of a global epidemic. *J Altern Complement Med* 2006;12:563-76.
6. Bonham M, Arnold H, Montgomery B, Nelson PS. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:3920-4.
7. Bonizzi G, Karin M. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004;25:280-8.
8. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007;59:151-84.
9. Canter PH, Lee HS, Ernst E. A systematic review of randomised clinical trials of *Tripterygium wilfordii* for rheumatoid arthritis. *Phytomedicine* 2006;13:371-7.
10. Carlsen H, Moskaug JØ, Fromm SH, Blomhoff R. *In vivo* imaging of NF- $\kappa$ B activity. *J Immunol* 2002;168:1441-6.
11. Chang TJ, Chang YJ, Ho TY, Hsiang CY, Yu CY, Lee TW, Lin WJ, Chang CH. Noninvasive bioluminescent and microPET imaging for the regulation of NF- $\kappa$ B in human hepatoma-bearing mice. *Anticancer Res* 2009; 29: 987-94.
12. Chen HW, Yu SL, Chen JJW, Li HN, Lin YC, Yao PL, Chou H, Chein CT, Chen WJ, Lee YT, Yan PC. Anti-invasive gene expression profile of curcumin in lung adenocarcinoma based on a high throughput microarray analysis. *Mol. Pharmacol* 2004;65:99-110.
13. Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W, Chan SY, Dai X, Ye J,

- Ho PC, Duan W, Yang HY, Zhu YZ, Zhou SF. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *Int. Immunopharmacol* 2006;6:499-508.
14. Chen YY, Chiang SY, Wu HC, Kao ST, Hsiang CY, Ho TY, Lin JG. Microarray analysis reveals the inhibition of nuclear factor-kappa B signaling by aristolochic acid in normal human kidney (HK-2) cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31: 227-36.
15. Cheng HM, Li CC, Chen CYH, Lo HY, Cheng WY, Lee CH, Yang SZ, Wu SL, Hsiang CY, Ho TY. Application of bioactivity database of Chinese herbal medicine on the therapeutic prediction, drug development, and safety evaluation. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 429-37.
16. Cheng WY, Lien JC, Hsiang CY, Wu SL, Li CC, Lo HY, Chen JC, Chiang SY, Liang JA, Ho TY. Comprehensive evaluation of a novel nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor, quinoclamine, by transcriptomic analysis. *Brit J Pharmacol* 2009; 157: 746-56.
17. Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, Botstein D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1998;95:14863-8.
18. Gallagher WM, Lynch I, Allen LT, Miller I, Penney SC, O'Connor DP. Molecular basis of cell-biomaterial interaction: insights gained from transcriptomic and proteomic studies. *Biomaterials* 2006;27:5871-82.
19. Govindarajan VS. Turmeric: chemistry, technology and quality. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;12:199-301.
20. Gunther EC, Stone DJ, Gerwien RW, Bento P, Heyes MP. Prediction of clinical drug efficacy by classification of drug-induced genomic expression profiles *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9608-13.
21. Ho TY, Chen YS, Hsiang CY. Noninvasive nuclear factor- $\kappa$ B bioluminescence imaging for the assessment of host-biomaterial interaction in transgenic mice. *Biomaterials* 2007;28:4370-7.
22. Hseu YC, Huang HC, Hsiang CY. *Antrodia camphorata* suppresses lipopolysaccharide-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation in transgenic mice evaluated by bioluminescence imaging. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2319-25.
23. Hsiang CY, Chen YS, Ho TY. Nuclear factor- $\kappa$ B bioluminescence imaging-guided transcriptomic analysis for the assessment of host-biomaterial interaction *in vivo*. *Biomaterials* 2009;30:3042-9.

24. Hsieh MT, Cheng SJ, Lin LW, Wang WH, Wu CR. The ameliorating effects of acute and chronic administration of LiuWei Dihuang Wang on learning performance in rodents. *Biol. Pharm. Bull* 2003;26:156-61.
25. Huang MT, Smart RC, Wong CQ, Conney AH. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res* 1988;48:5941-6.
26. Hunt JA, McLaughlin PJ, Flanagan BF. Techniques to investigate cellular and molecular interactions in the host response to implanted biomaterials. *Biomaterials* 1997;18:1449-59.
27. Imanishi N, Andoh T, Mantani N, Sakai S, Terasawa K, Shimada Y, Sato M, Katada Y, Ueda K, Ochiai H. Macrophage-mediated inhibitory effect of *Zingiber officinale* Rosc, a traditional oriental herbal medicine, on the growth of influenza A/Aichi/2/68 virus. *Am J Chin Med* 2006;34:157-69.
28. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002;32:451-78.
29. Ishikawa T, Funahashi T, Kudo J. Effectiveness of the Kampo kami-shoyo-san (TJ-24) for tremor of antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:579-82.
30. Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, Ham M, Huh JY, Shin HJ, Kim WS, Kim JB. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2009;296:955-64.
31. Jong TT, Lee MR, Hsiao SS, Hsai JL, Wu TS, Chiang ST, Cai SQ. Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2003;33:831-7.
32. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- $\kappa$ B activity. *Annu Rev Immunol* 2000;18:621-63.
33. Kim SY, Volsky DJ. PAGE: parametric analysis of gene set enrichment. *BMC Bioinformatics* 2005;86:144.
34. Klapperich CM, Bertozzi CR. Global gene expression of cells attached to a tissue engineering scaffold. *Biomaterials* 2004;25:5631-41.
35. Kubota T, Hisatake J, Hisatake Y, Said JW, Chen SS, Holden S, Taguchi H, Koeffler HP. PC-SPES: a unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Prostate* 2000;42:163-71.
36. Lamb J, Crawford ED, Peck D, Modell JW, Blat IC, Wrobel MJ. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small

- molecules, genes, and disease. *Science* 2006;313:1929-35.
- 37. Lau CW, Yao XQ, Chen ZY, Ko WH, Huang Y. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc Drug Rev* 2001;19:234-44.
  - 38. Laxman B, Hall DE, Bhojani MS, Hamstra DA, Chenevert TL, Ross BD, Rhemtulla A. Noninvasive real-time imaging of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16551-5.
  - 39. Lee CH, Wu SL, Chen JC, Li, CC, Lo HY, Cheng WY, Lin JG, Chang YH, Hsiang CY, Ho TY. *Eriobotrya japonica* leaf and its triterpenes inhibited lipopolysaccharide-induced cytokines and inducible enzymes productions via the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway in lung epithelial cells. *Am J Chin Med* 2008;36:1185-98.
  - 40. Leitão RF, Ribeiro RA, Lira AM, Silva LR, Bellaguarda EA, Macedo FD, Sousa RB, Brito GA. Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:215-22.
  - 41. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:239-51.
  - 42. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330-8.
  - 43. Lou T, Zhang Z, Xi Z, Liu K, Li L, Liu B, Huang F. Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes. *Inflammation* 2011;in press.
  - 44. Lu J, Wang JS, Kong LY. Anti-inflammatory effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction, its two fractions and four typical compounds. *J Ethnopharmacol* 2011;in press.
  - 45. Lü X, Bao X, Huang Y, Qu Y, Lu H, Lu Z. Mechanisms of cytotoxicity of nickel ions based on gene expression profiles. *Biomaterials* 2009;30:141-8.
  - 46. Luker KE, Smith MC, Luker GD, Gammon ST, Piwnica-Worms H, Piwnica-Worms D. Kinetics of regulated protein-protein interactions revealed with firefly luciferase complementation imaging in cells and living animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:12288-93.
  - 47. Mao YF, Li YQ, Zong L, You XM, Lin FQ, Jiang L. Methanol extract of *Phellodendri* cortex alleviates lipopolysaccharide-induced acute airway inflammation in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010;32:110-5.

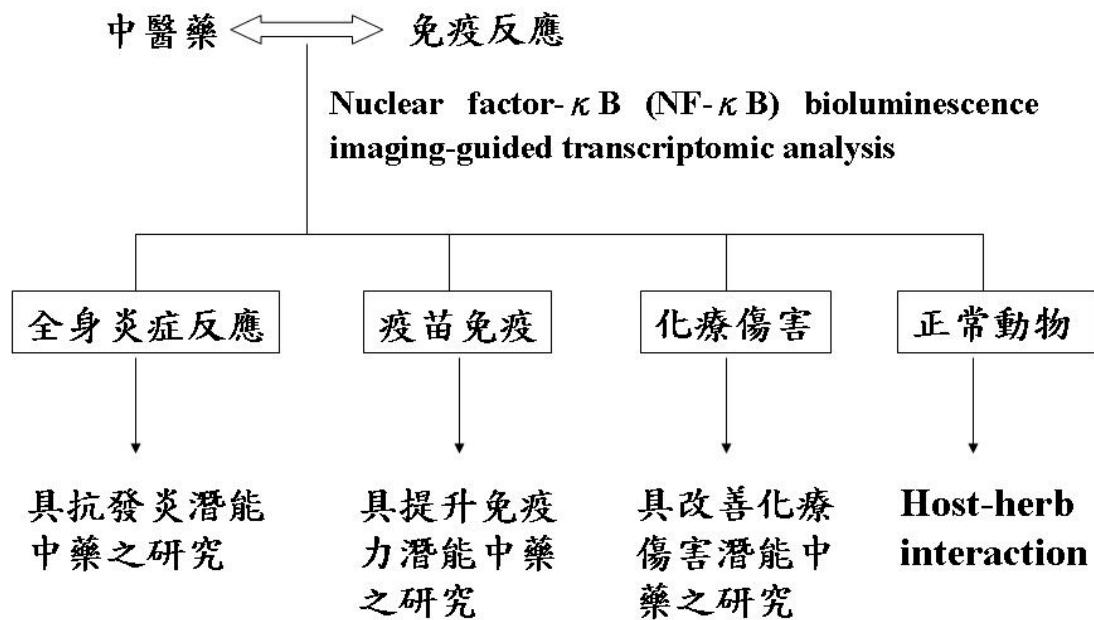
48. Ohnuma T, Komatsu T, Nakayama S, Nishiyama T, Ogura K, Hiratsuka A. Induction of antioxidant and phase 2 drug-metabolizing enzymes by falcarindiol isolated from *Notopterygium incisum* extract, which activates the Nrf2/ARE pathway, leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Arch Biochem Biophys* 2009;488:34-41.
49. Park YK, Chung YS, Kim YS, Kwon OY, Joh TH. Inhibition of gene expression and production of iNOS and TNF-alpha in LPS-stimulated microglia by methanol extract of *Phellodendri* cortex. *Int Immunopharmacol* 2007;7:955-62.
50. Paulmurugan R, Massoud TF, Huang J, Gambhir SS. Molecular imaging of drug-modulated protein-protein interactions in living subjects. *Cancer Res* 2004;64:2113-9.
51. Pharmacopoeia Commission of People's Republic of China (ChPC). 2000. Pharmacopoeia of People's Republic of China (ChP), vol. 1. Chemical Industry Press, Beijing.
52. Pierce B. The use of biofield therapies in cancer care. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:253-8.
53. Quan FS, Compans RW, Cho YK, Kang SM. Ginseng and Salviae herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine* 2007;25:272-82.
54. Rho S, Kang M, Choi B, Sim D, Lee J, Lee E, Cho C, Oh JW, Park S, Ko S, Shin M, Hong M, Bae H. Effects of Yukmijihwang-tang derivatives (YMJd), a memory enhancing herbal extract, on the gene-expression profile in the rat hippocampus. *Biol Pharm Bull* 2005;28:87-93.
55. Román I, Vilalta M, Rodriguez J, Matthies AM, Srouji S, Livne E. Analysis of progenitor cell-scaffold combinations by *in vivo* non-invasive photonic imaging. *Biomaterials* 2007;28:2718-28.
56. Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK, Prasad GB, Bisen PS. *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:717-42.
57. Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:537-42.
58. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995;270:467-70.

59. Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L. A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer. *Nat Genet* 2000;24:236-44.
60. See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG. *In vitro* effects of *Echinacea* and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology* 1997;35:229-35.
61. Shabbir M, Love J, Montgomery B. Phase I trial of PC-Spes2 in advanced hormone refractory prostate cancer. *Oncol Rep* 2008;19:831-5.
62. Small EJ, Frohlich MW, Bok R, Shinohara K, Grossfeld G, Rozenblat Z, Kelly WK, Corry M, Reese DM. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3595-603.
63. Smyth GK. Limma: linear models for microarray data. In: Gentleman R, Carey V, Dudoit S, Irizarry R, Huber W, eds. *Bioinformatics and computational biology solutions using R and bioconductor*. Springer, 2005;397-420.
64. Soares PM, Lima-Junior RC, Mota JM, Justino PF, Brito GA, Ribeiro RA, Cunha FQ, Souza MH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84.
65. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;in press.
66. Southern MM, Brown PE, Hall A. Luciferases as reporter genes. *Methods Mol Biol* 2006;323:293-305.
67. Spelman K, Burns JJ, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev* 2006;11:128-50.
68. Tang JC, Zhang JN, Wu YT, Li ZX. Effect of the water extract and ethanol extract from traditional Chinese medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on rat liver cytochrome P450 activity. *Phytother Res* 2006;20:1046-51.
69. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.
70. Vooijs M, Jonkers J, Lyons S, Berns A. Noninvasive imaging of spontaneous retinoblastoma pathway-dependent tumors in mice. *Cancer Res*

2002;62:1862-7.

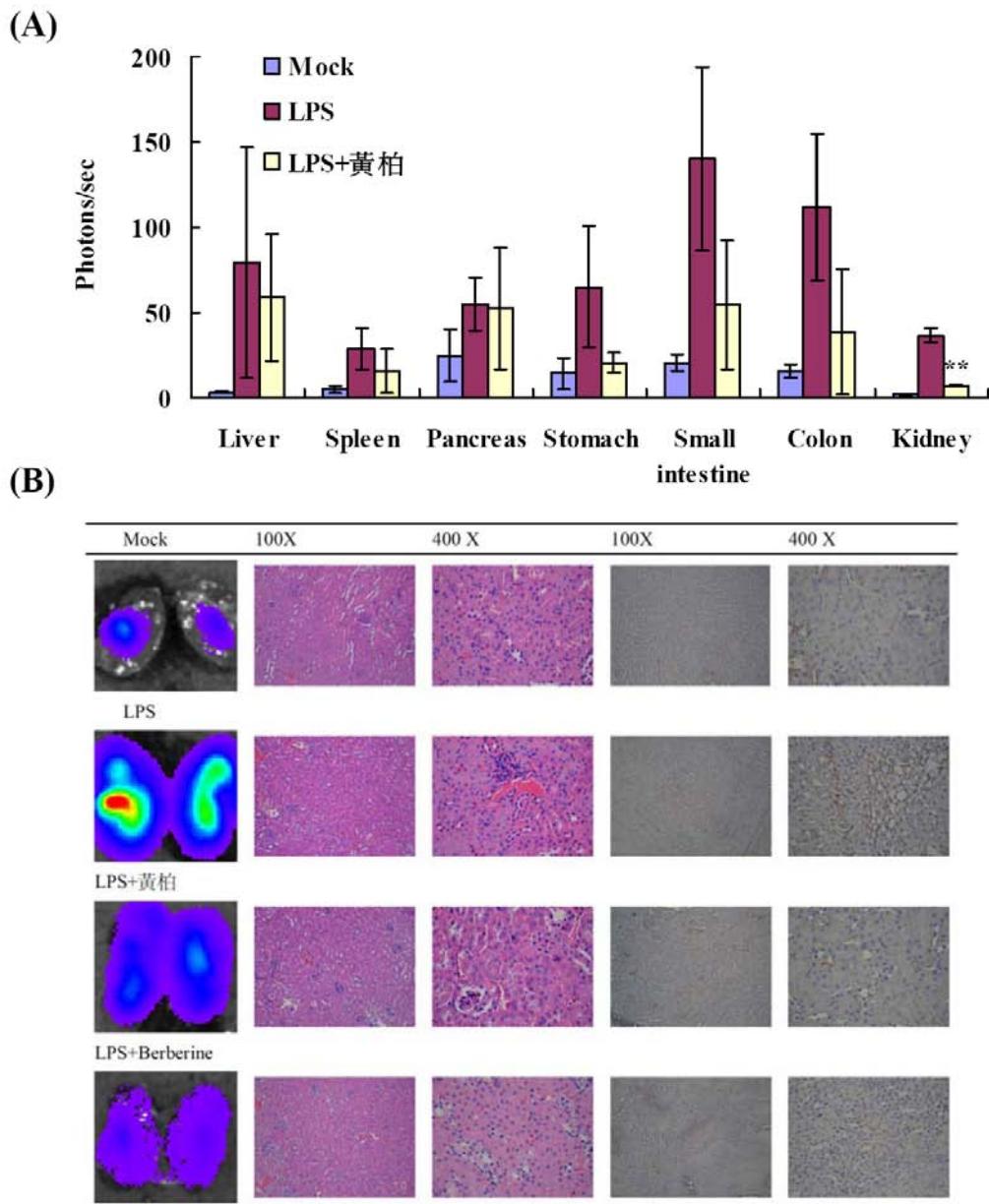
71. Wang JE, Jorgensen PF, Almlöf M, Thiemermann C, Foster SJ, Aasen AO, Solberg R. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. *Infect Immun* 2000;68:3965-70.
72. Watanabe CM, Wolffram S, Ader P, Rimbach G, Packer L, Maguire JJ, Schultz PG, Gohil K. The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6577-80.
73. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008;29:2941-53.
74. Wu SL, Chen JC, Li CC, Lo HY, Ho TY, Hsiang CY. Vanillin improves and prevents trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:370-6.
75. Wu Z, Han X, Qin S, Zheng Q, Wang Z, Xiang D, Zhang J, Lu H, Wu M, Zhu S, Yu Y, Wang Y, Han W. Interleukin 1 receptor antagonist reduces lethality and intestinal toxicity of 5-fluorouracil in a mouse mucositis model. *Biomed Pharmacother* 2010;64:589-93.
76. Zhang B, Schmoyer D, Kirov S, Snoddy J. GOTree Machine (GOTM): a web-based platform for interpreting sets of interesting genes using Gene Ontology hierarchies. *BMC Bioinformatics* 2004;5:16-23.

## 柒、圖、表



圖一、本計畫之實驗規劃

本計畫藉由建立活體冷光影像導引之微陣列分析方法，搭配不同的動物模式，進行中草藥抗發炎、提升免疫力、改善化療傷害及對宿主交互作用的潛能及機轉研究。



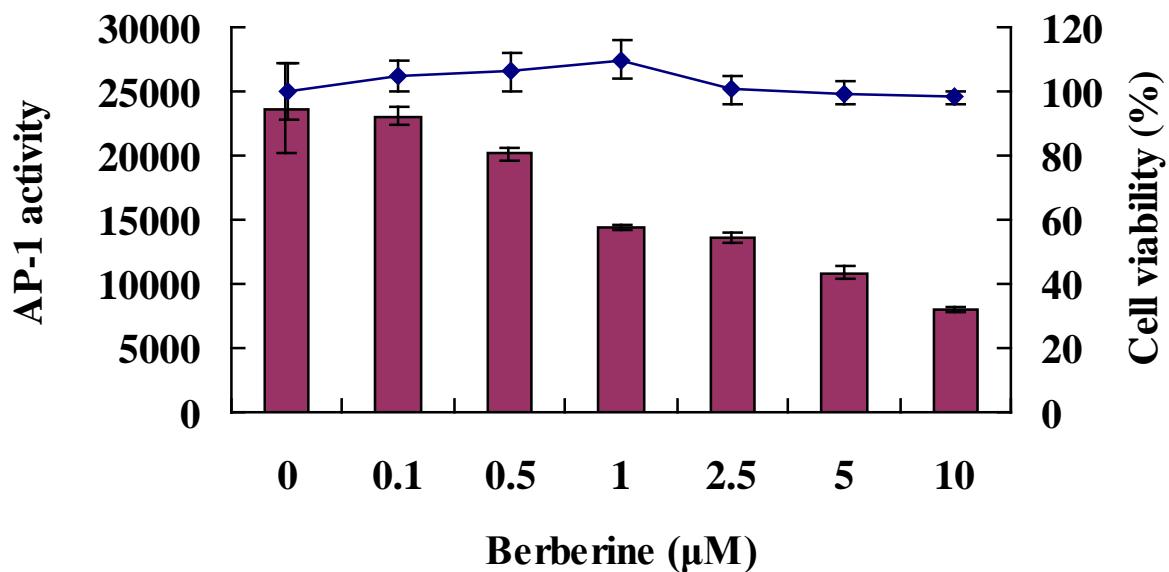
圖二、黃柏抗發炎潛能的分析

(A)冷光影像分析。將黃柏萃取物(4 mg/kg)或黃柏組成份 berberine (100 mg/kg)餵食基因轉殖鼠後，再將 LPS (4 mg/kg)以腹腔注射方式給予小鼠，4 小時後腹腔注射 luciferin，5 分鐘後進行解剖，將器官摘出，進行冷光影像的測定。數值是重複三次分析後的結果，數值呈現的方式為平均值±標準差。\*\*表示  $p<0.01$ 。

(B)免疫組織化學染色法。取上述老鼠的腎臟經冷光影像分析後(圖左)，再固定切片，進行 H&E 染色或與 anti-TNF- $\alpha$  抗體進行免疫組織化學染色的測定。放大倍數為 100 $\times$ 及 400 $\times$ 。

表一、黃柏及 berberine 影響與 TGF-β 訊息傳導路徑有關的基因。

Gene name	Gene description	Fold change		
		LPS	黃柏	Berberine
Map2k4	Mitogen activated protein kinase kinase 4	2.92	-1.44	-1.47
Mapk1	Mitogen activated protein kinase 1	1.63	1.10	-1.04
Irf9	interferon regulatory factor 9	1.38	-1.01	-1.02
Itgav	Integrin alpha V	1.27	-1.08	-1.11
Tgfb1	Transforming growth factor, beta receptor I	1.26	-1.36	-1.31
Cd14	CD14 antigen	-1.41	3.49	3.53



圖三、Berberine對AP-1活性的影響

將不同濃度的 berberine 加入帶有會受到 AP-1 調控的冷光酵素基因之細胞培養盤中，作用 24 小時後，測定冷光酵素的活性與細胞存活率。柱狀圖為 AP-1 的活性（單位為 relative luciferase unit），線性圖為細胞的活性。數值是重複三次分析後的結果，數值呈現的方式為平均值±標準差。\*\*\*表示  $p<0.001$ 。

表二、本計畫所用中醫方劑的名稱及組成

中文方名	英文方名	組成
桂枝湯	Guizhi Tang	桂枝、白芍、生薑、大棗、炙甘草
麻杏石甘湯	Ma Xing Shi Gan Tang	麻黃、石膏、杏仁、炙甘草
小青龍湯	Xiao Qinglong Tang	麻黃、桂枝、炙甘草、白芍、五味子、細辛、半夏
小柴胡湯	Xiao Chaihu Tang	柴胡、黃芩、半夏、人參、炙甘草、生薑、大棗
五苓散	Wuling Saan	澤瀉、茯苓、豬苓、桂枝、白朮
豬苓湯	Zhu Ling Tang	豬苓、茯苓、澤瀉、滑石、阿膠
葛根湯	Gegen Tang	葛根、麻黃、桂枝、白芍、生薑、大棗、炙甘草
茵陳蒿湯	Yinchenhao Tang	茵陳蒿、山梔子、大黃
加味道遙散	Jia Wey Shiau Yau Saan	當歸(川)、白朮、山梔子、牡丹皮、茯苓、薄荷葉、柴胡、白芍、生薑、炙甘草
疏經活血湯	Shu Jing Hwo Shiee Tang	當歸(川)、炙甘草、川芎、桃仁、牛膝、陳皮、生地黃、蒼朮、威靈仙、羌活、白芷、茯苓、防風、生薑、龍膽、防己、白芍
辛夷清肺湯	Shin Yi Ching Fey Tang	麥門冬、炙甘草、枇杷葉、黃芩、山梔子、知母、百合、石膏、辛夷、升麻
川芎茶調散	Chuan Chiong Chaa Tyau Saan	炙甘草、川芎、羌活、白芷、薄荷葉、細辛、荊芥、防風
銀翹散	Yn Chyau Saan	淡豆豉、桔梗、竹葉、連翹、金銀花、荊芥、牛蒡子、甘草、薄荷葉
獨活寄生湯	Dwu Hwo Jih Sheng Tang	當歸(川)、杜仲、炙甘草、川芎、人參、白芍、牛膝、生地黃、獨活、秦艽、茯苓、細辛、防風、桂心、寄生
六味地黃丸	Liow Wey Diyh Huang Wan	山藥、山茱萸、澤瀉、茯苓、熟地黃、蜂蜜、牡丹皮

表三、中醫方劑對肺部免疫球蛋白相關基因表現的影響

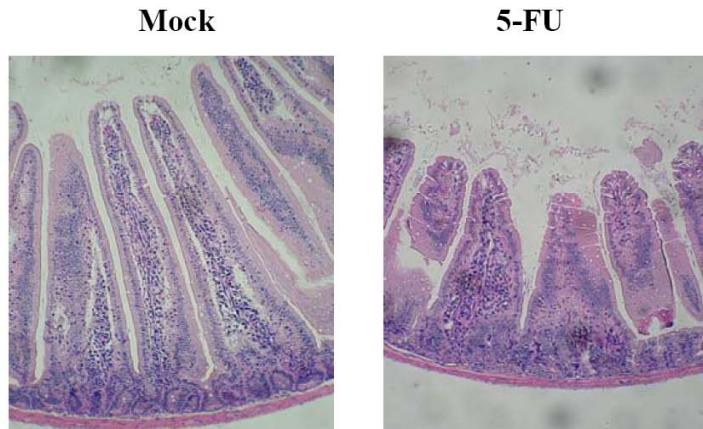
Gene description	Fold change			
	麻杏石甘湯	小青龍湯	葛根湯	
Basic, immunoglobulin-like variable motif containing	1.1	-1.6	-1.2	
Immunoglobulin (CD79A) binding protein 1	-1.5	-1.4	-1.3	
Immunoglobulin heavy chain 6 (heavy chain of IgM)	-1.4	-2.6	-2.2	
Immunoglobulin mu binding protein 2	1.3	-1.3	1.4	
Immunoglobulin joining chain	4.1	-1.1	-1.2	
Immunoglobulin lambda-like polypeptide 1 precursor	1.6	1.2	-1.0	
Immunoglobulin superfamily, member 1	2.0	1.2	-1.0	
Immunoglobulin superfamily, member 11	1.0	-1.2	-1.3	
Immunoglobulin superfamily member 21 precursor	-1.3	-1.1	-1.2	
Immunoglobulin superfamily, member 3	-1.1	1.1	-1.0	
Immunoglobulin superfamily, member 4	1.1	-1.1	1.2	
Immunoglobulin superfamily, member 6	-1.5	-1.9	-1.4	
Immunoglobulin superfamily, member 8	-2.5	-1.9	-2.0	
Immunoglobulin superfamily, member 9	-1.6	-1.3	-1.5	
Immunoglobulin-like domain containing receptor 1	1.1	-1.3	-1.1	
Immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeat 2	1.3	1.1	-1.2	
Killer cell immunoglobulin-like receptor, three domains, long cytoplasmic tail, 1	-1.1	-1.1	-1.0	
Killer cell immunoglobulin-like receptor, three domains, long cytoplasmic tail, 2	-1.1	1.1	1.1	
Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4 precursor	-1.2	-1.9	1.1	
Leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B	-1.0	1.5	1.3	
Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1	1.2	-1.0	-1.0	
Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 3	1.7	1.5	1.3	
Leucine-rich repeat, immunoglobulin-like domain and transmembrane domain-containing protein 1 precursor	1.2	-1.1	-1.0	
Leucine-rich repeat, immunoglobulin-like domain and transmembrane domain-containing protein 2 precursor	1.0	-1.0	-1.0	
Low affinity immunoglobulin epsilon Fc receptor (Lymphocyte IgE receptor)	1.2	-1.1	1.5	
Myotilin (Titin immunoglobulin domain protein)	-1.4	-1.8	-1.5	
Polymeric immunoglobulin receptor	-1.5	-1.4	1.1	
Paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha precursor	1.2	1.6	1.2	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3A	-1.1	1.4	1.0	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3B	-1.7	-1.7	-1.4	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3C	-1.1	-1.2	-1.1	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3D	1.4	1.3	1.5	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3E	-2.1	-2.0	-1.3	
Sema domain, immunoglobulin domain, short basic domain, secreted, 3 F	-1.5	-1.3	-1.0	

Gene description	Fold change		
	麻杏石甘湯	小青龍湯	葛根湯
Sema domain, immunoglobulin domain, transmembrane domain and short cytoplasmic domain, 4A	-1.9	-1.6	-1.8
Sema domain, immunoglobulin domain, transmembrane domain and short cytoplasmic domain, 4D	1.2	1.6	1.1
Sema domain, immunoglobulin domain, transmembrane domain and short cytoplasmic domain, 4G	-1.1	2.1	1.3
Sema domain, immunoglobulin domain, and GPI membrane anchor, 7A	-1.7	-1.1	-1.5
Single Ig IL-1-related receptor	-1.0	1.0	1.0
T-cell immunoglobulin and mucin domain containing 2	1.0	1.3	1.2
T-cell immunoglobulin and mucin domain containing 4	-1.1	-1.3	1.0
Transmembrane and immunoglobulin domain-containing protein 1 precursor.	1.1	-1.1	1.1
V-set and immunoglobulin domain-containing protein 1 precursor	1.0	-1.1	-1.0
V-set and immunoglobulin domain containing 2	-1.1	-1.1	1.1
V-set and immunoglobulin domain containing 4	-1.2	1.6	1.0
V-set and immunoglobulin domain-containing protein 8 precursor.	2.2	2.8	1.9
WAP, follistatin/kazal, immunoglobulin, kunitz and netrin domain containing 2	1.6	1.2	1.2

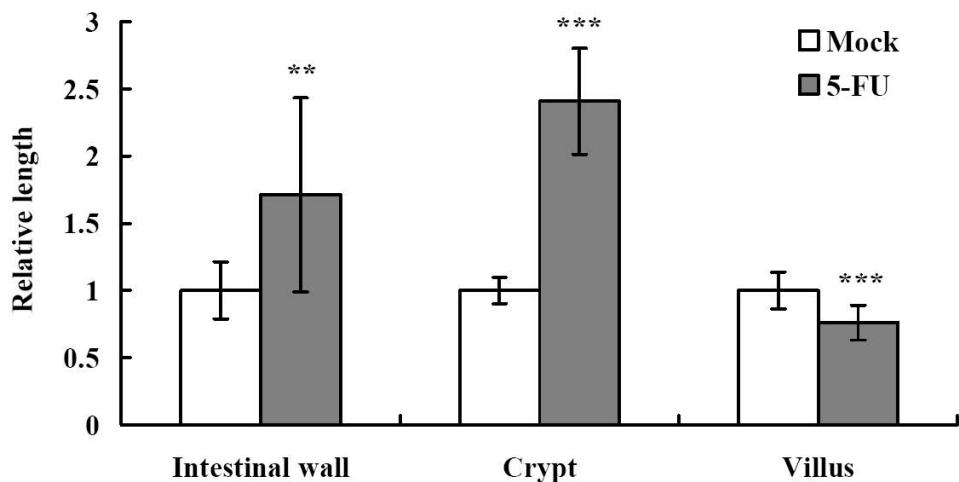
表四、白芍對肺部免疫球蛋白相關基因表現的影響。

Gene description	Fold change
Ig kappa chain V-V region K2 precursor (LOC636944), mRNA.	5.82
Ig kappa chain V-V region K2 precursor (LOC636944), mRNA.	5.70
Ig kappa chain V-IV region B17 precursor (LOC640340), mRNA.	4.14
Ig kappa chain V-V region MPC11 precursor (LOC637227), mRNA.	3.03
Ig kappa chain V-V region MOPC 41 precursor (LOC243431), mRNA.	3.01
Ig kappa chain V-III region PC 7043 (LOC676222), mRNA.	2.64
Ig kappa chain V-II region RPMI 6410 precursor (LOC635601), mRNA.	2.55
Ig kappa chain V-I region HK102 precursor (LOC672329), mRNA.	2.53
Ig heavy chain V region 3 precursor (LOC637785), mRNA.	2.51
Ig kappa chain variable 5 (V5 family) (Igk-V5), mRNA.	2.50
Ig kappa-chain (LOC100047162), mRNA.	2.48
Ig kappa chain V-IV region S107B precursor (LOC672339), mRNA.	2.46
Ig kappa chain V-V region L6 precursor (LOC243439), mRNA.	2.38
Ig kappa chain V-III region MOPC 63 precursor (LOC626347), mRNA.	2.36
Igh protein (LOC677648), mRNA.	2.31
Ig kappa chain V-II region RPMI 6410 precursor (LOC635601), mRNA.	2.16
Ig kappa chain V-V region L6 precursor (LOC635815), mRNA.	2.10
Igh-1a protein (LOC675759), mRNA.	2.10

(A)



(B)

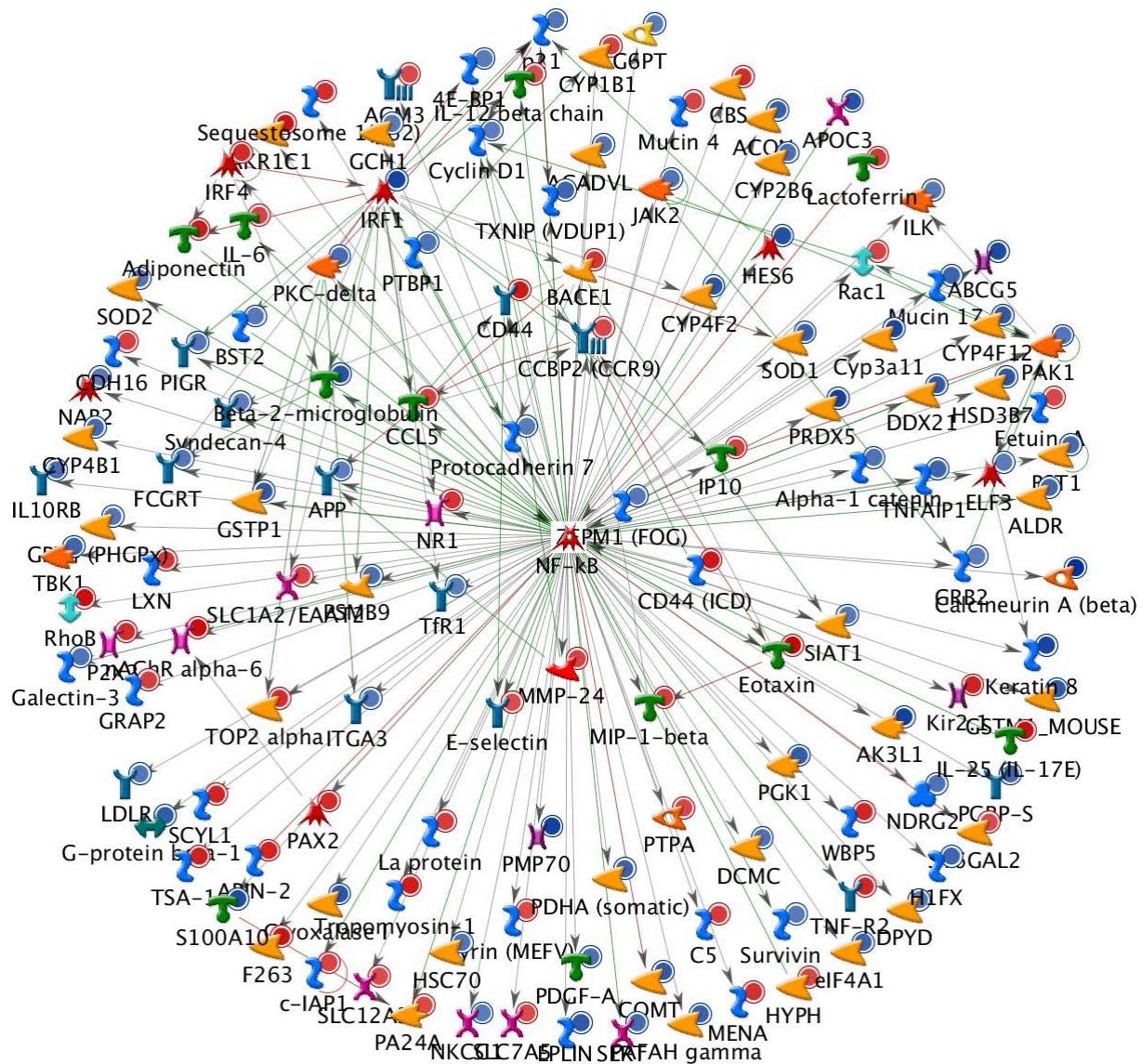


圖四、5-FU誘發小腸黏膜炎的效應

將 PBS (mock)或 5-FU 以腹腔注射方式給予小鼠，兩天後將小鼠犧牲，收集小腸固定切片再以 H&E 染色。

(A)顯微鏡觀察。放大倍數為 100×。

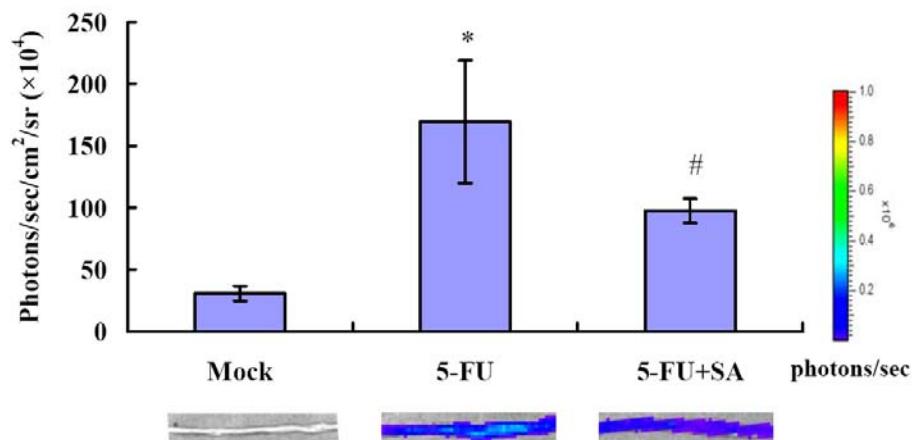
(B)小腸黏膜炎之定量分析。每一隻小鼠共計算三個切片，每個切片皆計算五個腸壁厚度、腺窩長度及絨毛高度。結果以實驗組相對於對照組的數值表示，數值呈現的方式為平均值±標準差。\*\*表示  $p<0.01$ ，\*\*\*表示  $p<0.001$ 。



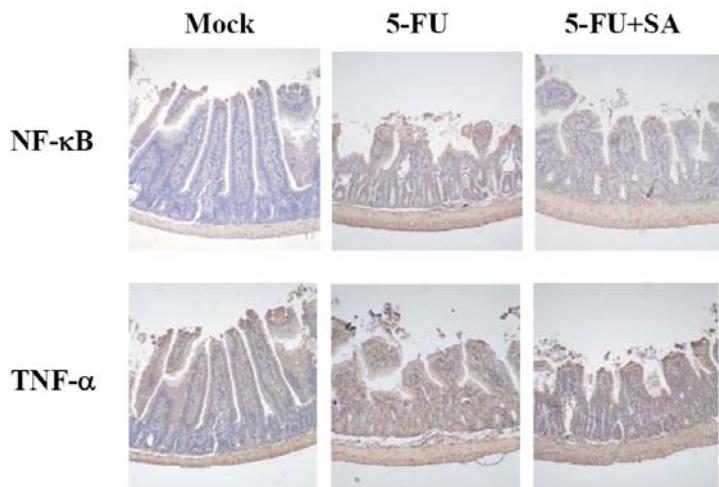
圖五、在小腸中 5-FU 所影響的基因之網路分析

5-FU 所活化的基因以紅圈表示，5-FU 所抑制的基因以藍圈表示。

(A)



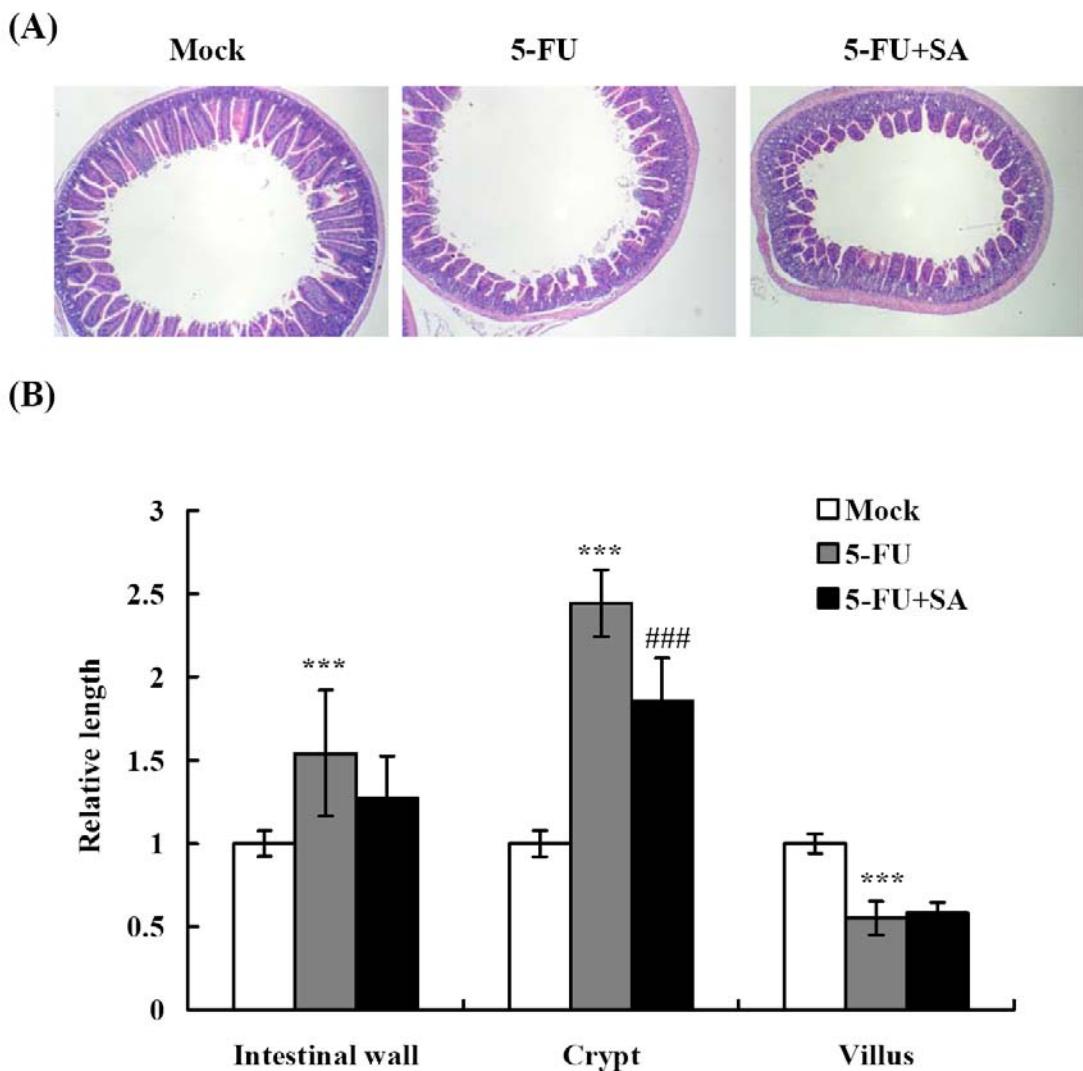
(B)



圖六、水楊酸類化合物抑制 5-FU 所誘發小腸黏膜炎的效應

(A)冷光影像分析。將水楊酸類化合物(SA)餵食基因轉殖鼠,30分鐘後將PBS (mock)或 5-FU 以腹腔注射方式給予小鼠，兩天後再經腹腔注射 luciferin，5 分鐘後進行解剖，將小腸摘出，進行冷光影像的測定。圖上方為冷光強度的定量圖，數值是重複三次分析後的結果，數值呈現的方式為平均值±標準差。\*表示與 mock 相比  $p<0.05$ ，#表示與 5-FU 相比  $p<0.05$ 。圖下方為冷光影像，強度可對照 color scale，單位為 photons/sec。

(B)免疫組織化學染色法。取上述老鼠的小腸固定切片，進行 H&E 染色，或與 anti-NF-κB 或 anti-TNF-α 抗體進行免疫組織化學染色的測定。放大倍數為 100 $\times$ 。

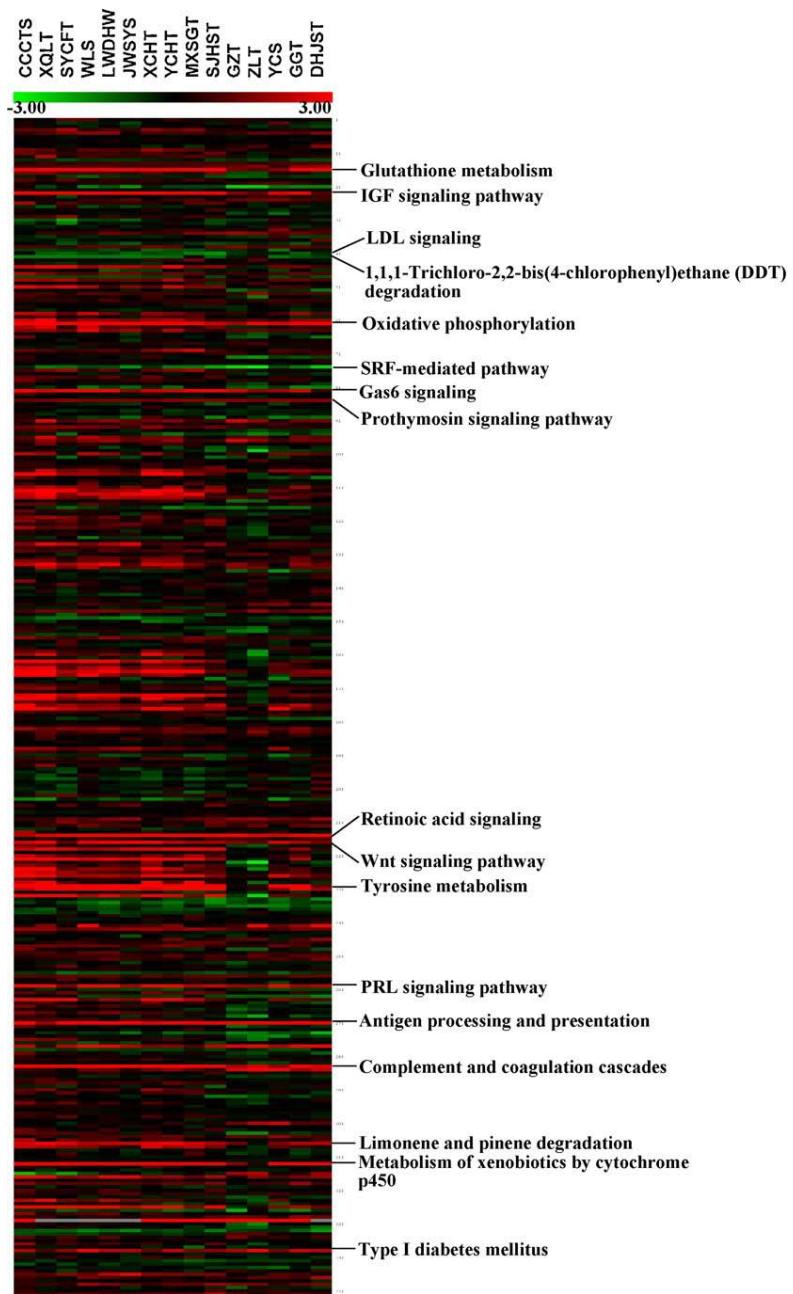


圖七、利用組織病理切片評估水楊酸類化合物抑制 5-FU 所誘發小腸黏膜炎的效應

將水楊酸類化合物(SA)餵食基因轉殖鼠，30 分鐘後將 PBS (mock)或 5-FU 以腹腔注射方式給予小鼠，兩天後將小鼠犧牲，收集小腸固定切片再以 H&E 染色。

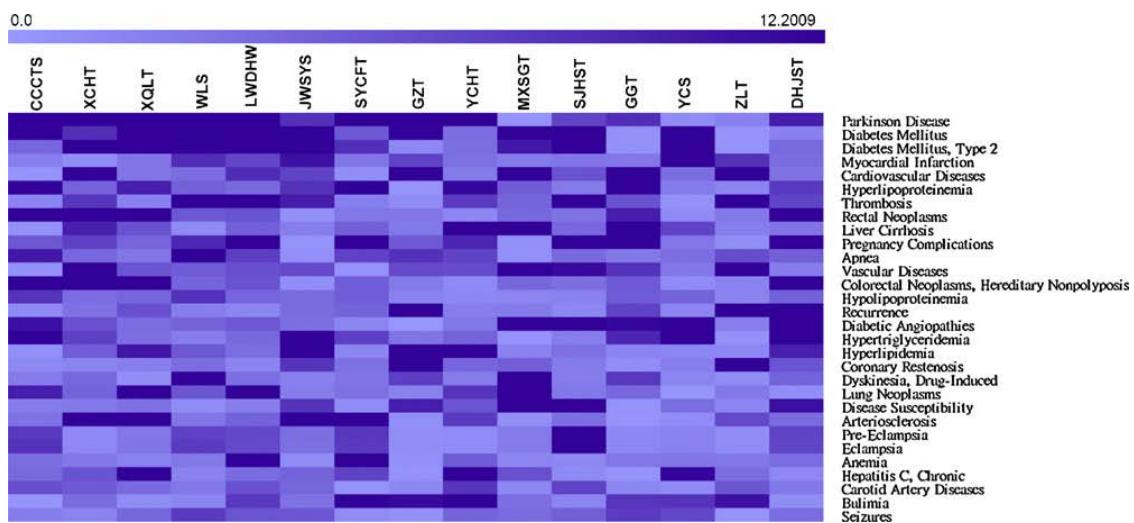
(A)顯微鏡觀察。放大倍數為 40 $\times$ 。

(B)小腸黏膜炎之定量分析。每一隻小鼠共計算三個切片，每個切片皆計算五個腸壁厚度、腺窩長度及絨毛高度。結果以實驗組相對於 mock 的數值表示，數值呈現的方式為平均值 $\pm$ 標準差。\*\*\*表示與 mock 相比  $p<0.001$ ，###表示與 5-FU 相比  $p<0.001$ 。



圖八、中醫方劑所影響之基因的路徑分析。

我們利用”geneSetTest”計算方劑活化的基因所參與的路徑(pathway)，計算後的分數以 TIGR Multiexperiment Viewer 展示，分數的多寡可對照圖上方的 color scale。



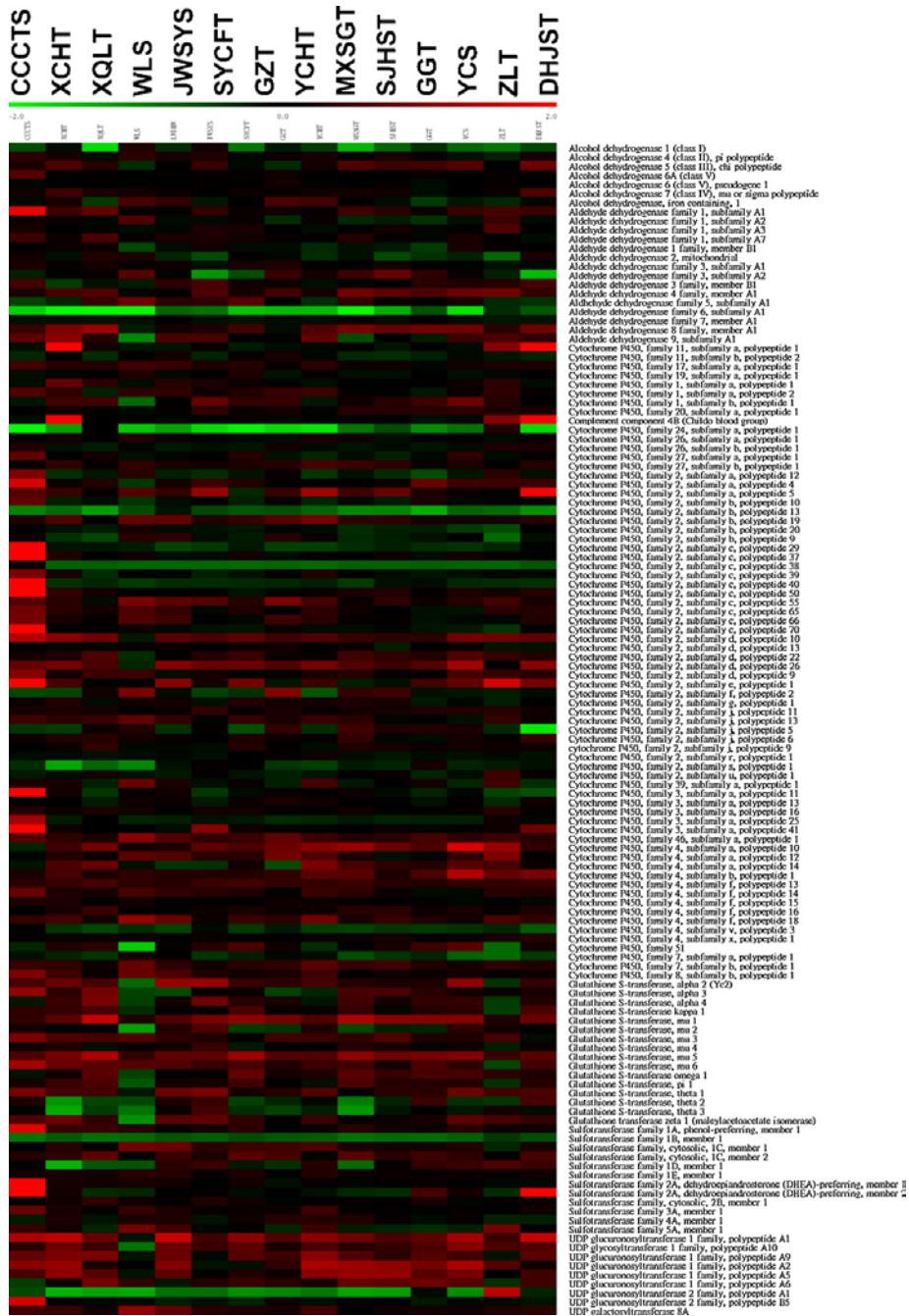
圖九、中醫方劑所影響之基因與疾病的關連性分析

我們利用”geneSetTest”計算方劑所影響的基因與疾病有關的基因之關連性，計算後的分數以 TIGR Multiexperiment Viewer 展示，分數的多寡可對照圖上方的 color scale。

表五、中醫方劑所影響之基因與已上市藥物所影響之基因的相關性

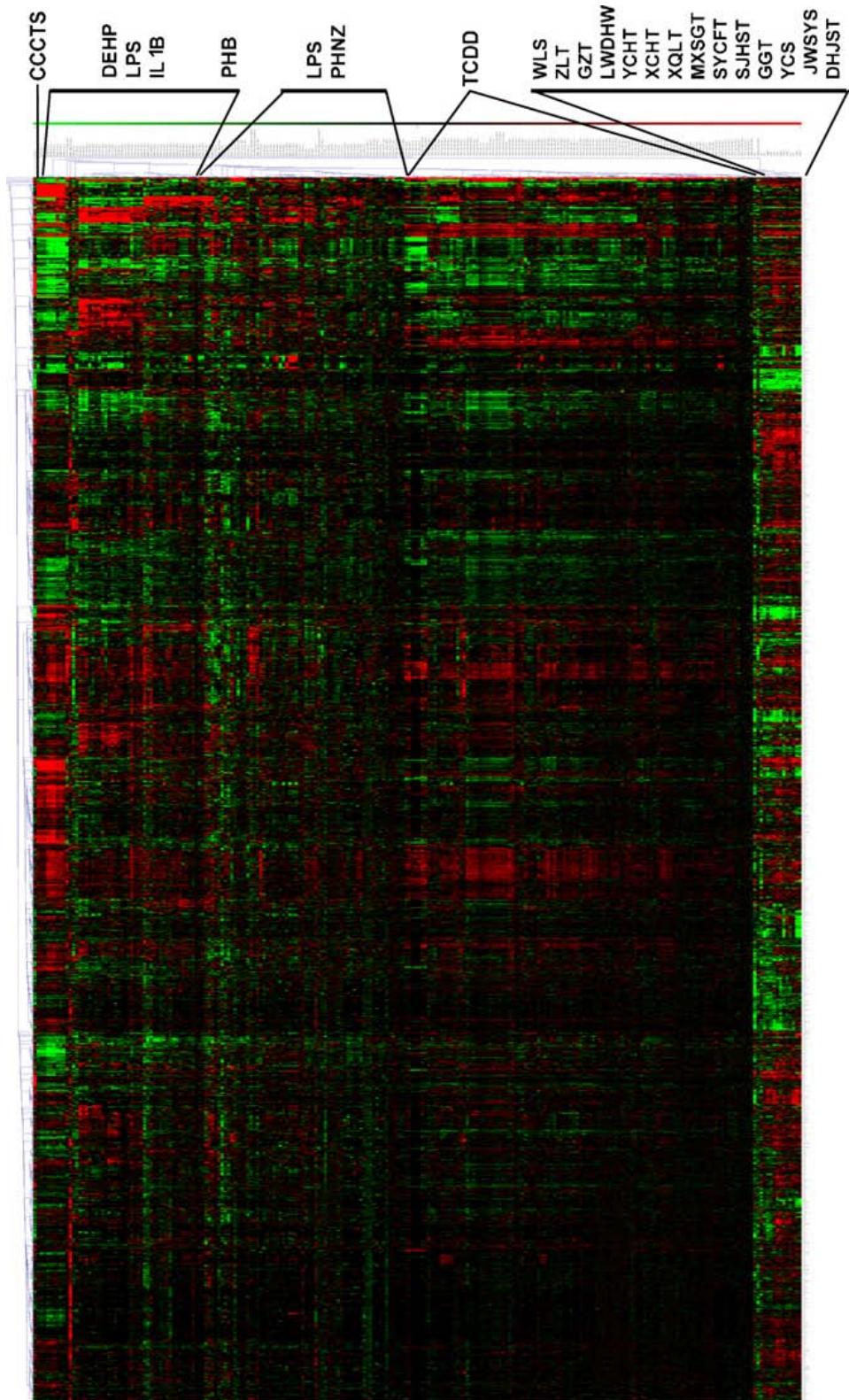
	CCCTS	XCHT	XQLT	WLS	LWDHW	JWSYS	SYCFT	GZT	YCHT	MXSGT	SJHST	GGT	YCS	ZLT	DHJST
Fulvestrant	7 <sup>a</sup>	4	2	13	8	4	3	-	1	3	4	6	4	2	2
17-Allylamino-geldanamycin	1	11	1	3	1	1	5	18	7	11	1	5	7	-	15
Sirolimus	20	18	4	2	14	15	8	16	3	1	6	3	1	14	-
Staurosporine	-	19	-	1	2	2	-	-	-	-	-	2	2	17	1
LY-294002	9	12	7	7	3	16	11	29	12	2	2	4	6	13	3
Resveratrol	3	2	5	5	11	28	1	-	20	10	15	-	8	19	-
Trichostatin A	-	-	-	-	7	18	19	3	-	-	21	28	16	1	17
Sulindac sulfide	-	-	3	10	15	9	4	-	10	-	3	-	15	-	10
Exisulind	23	13	6	6	6	13	12	-	23	8	18	1	3	-	11
Geldanamycin	2	3	11	12	18	-	-	25	-	-	13	9	-	-	-
Iloprost	12	20	12	16	9	5	2	-	24	16	23	-	-	-	-
Monastrol	22	8	16	11	19	29	14	-	22	23	8	20	20	-	4
Troglitazone	-	-	-	27	-	-	-	4	4	-	-	23	26	-	13
5253409	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	18	-	-	-
Alpha-estradiol	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Fisetin	-	-	27	17	-	17	21	27	-	28	-	15	-	18	5
Haloperidol	-	1	-	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-
N-Phenylanthranilic acid	-	-	-	30	27	-	-	12	5	27	-	-	29	-	-
Prazosin	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	25	27	-	-
Rfecoxib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	3	27
Tolbutamide	5	-	-	19	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Valproic acid	8	5	22	24	-	-	16	-	11	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> The value was the ranking of drug in each formula.



圖十、中醫方劑所影響之藥物代謝酵素相關基因的表現量叢集分析

選取中醫方劑與所影響之藥物代謝酵素相關基因後，各基因的影響倍數( $\log_2$ )以 TIGR Multiexperiment Viewer 展示，影響倍數的多寡可對照圖上方的 color scale。



圖十一、中醫方劑與環境毒物之階層式叢集分析

我們利用”geneSetTest”計算方劑所影響的基因與環境毒物有關的基因之關連性，計算後的分數以 TIGR Multiexperiment Viewer 展示，分數的多寡可對照圖上方的 color scale。