

編號：CCMP97-RD-011

以動物實驗評估丹參及丹參酮 IIA 的作用 (2-1)

蘇進成

財團法人佛教慈濟綜合醫院

摘 要

丹參是民眾常服用的藥物，用在心血管疾病，肝炎，婦女經痛等。丹參酮 IIA 在我們先前研究發現，在體外透過不同的分子機轉，有抗大腸癌，肺癌及乳癌的作用。為了日後臨床應用，本研究計畫，探討丹參和丹參酮 IIA 是否有肝臟毒性。實驗使用體重約 25 至 30 公克的雄性白小鼠 (NMRI mice)，飼養於慈濟大學動物中心。實驗一是探討小鼠暴露丹參及丹參酮 IIA 後，對 GOT、GPT、SOD 和 CAT 的活性和 CAT 含量的改變。實驗共分為兩部份。**第一部份：低劑量：**小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、丹參 0.2 g/kg 及丹參酮 IIA 40 mg/kg 三組，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲。**第二部份：高劑量：**小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、丹參 1 g/kg 及丹參酮 IIA 200 mg/kg 三組，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲。抽血檢測肝功能指數，並做組織病理切片，再測定肝臟組織中 SOD、GPx、CAT 的活性和 CAT 含量，並用西方點墨法檢測蛋白表達。

由結果可知，不論高劑量或是低劑量的丹參酮 IIA 對於肝功能生化檢驗指標 GOT/AST 與 GPT/ALT 的變化，並沒有統計上的意義。從結果可以得知，服用低劑量與高劑量丹參與丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝也沒有顯著變化。而服用低劑量丹參酮 IIA 可以提高 CAT 的含量，並且可以提高其活性。服用高、低劑量的丹參與高劑量丹參酮 IIA，對於過 CAT 的含量與活性沒有顯著變化。服用高劑量丹參會使 SOD 的活性明顯下降，而服用高劑量丹參酮 IIA 則是略為下降。在服用低劑量的丹參、丹參酮 IIA 卻可以略微的提高 SOD 的活性。另外顯示服用低劑量的丹參酮 IIA 可以使 GPX 活性增加。然而服用低劑量的丹參對於 GPX 活性的變化，卻沒有統計學上意義。但是服用高劑量的丹參和丹參酮 IIA 都會抑制 GPx 的活性。經過肝臟病理切片診斷，發現肝臟有出現明顯的輕度充血現象。不論低或高劑量都會使輕度充血現象出現，但是高劑量的丹參充血程度是比低劑量來的高。在短期服用丹參與丹參酮 IIA 後，發現肝臟有出現肝細胞輕度水腫現象，丹參酮 IIA 不論低或高劑量都會使水腫現象出現，但是高劑量的丹參會引起較高的肝細胞輕度水腫程度，低劑量丹參不會。服用低劑量的丹參酮 IIA 對於肝臟是有

幫助的。肝功能指標 GOT 與 GPT 不受藥物所影響，總膽紅素與直接膽紅素也沒有受到影響，在病理診斷部分，丹參酮 IIA 會造成充血，但是在切片中並沒有發現有壞死細胞的出現。服用低劑量的丹參酮 IIA，可以提高過氧化氫酶（CAT）的活性與含量，可以提高超氧歧化酶（SOD）活性與提高麩胱甘肽過氧化酶（GPx），這些結果都顯示著低劑量的丹參酮 IIA 對於肝臟抗氧化能力是頗有幫助的。

關鍵詞：丹參，丹參酮 IIA，肝臟毒性，動物實驗

Number: CCMP97-RD-011

To Evaluate the Effects of Danshen and Tanshinone IIA in Vivo (2-1)

Chin-Cheng Su

Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien

ABSTRACT

Danshen was widely used to treat cardiovascular disease, hepatitis and dysmenorrhea. Tanshinone II A (Tan-II A) was isolated from Danshen. In our previous studies (in vitro) showed that Tan-II A could significantly inhibit the proliferation of colo 205 cells, lung cancer cells and breast cancer cells through different molecular mechanism. In the present study, we will evaluate the hepatic toxicity for Danshen and Tan-II A in vivo, in order to be regarded as the reference of clinical testing in the future. 4~5 weeks, 25~30gm, male Mice (NMRI) (number=36) divided into two group. One group (n=18) for lower dose experiment, mice were feeding with corn oil (n=6), danshen (0.2 g/kg) (n=6) and Tan-II A (40 mg/kg) (n=6) for 5 days separately; The other group for high dose experiment, mice were feeding with corn oil (n=6), danshen(1 g/kg) (n=6) and Tan-II A (200 mg/kg) (n=6) for 5 days separately. Then mice were sacrificed and then check the hepatic functions (GOT, GPT, Bilirubin total/direct) from the blood and check the activities of SOD, GPx, CAT and the amount of CAT by kits and western blotting. The hepatic changes were detected by pathology. The results showed that GOT /GPT and Direct / Total bilirubin were not differently changed when treated with corn oil, danshen (lower dose) and Tan-II A (lower and high dose). But mice were treated with high dose Danshen could increase the serum GOT /GPT level. The results showed that the total and direct bilirubins were not definite change when treated with corn oil, danshen and Tan-II A (lower and high dose). The activities of GPx were increased when treated with Tan-II A (lower dose), but decreased when treated with Danshen (high dose) and Tan-II A (high dose). The activities of SOD and CAT and the amount of CAT were increased when treated with Tan-II A (lower dose), but decreased when treated with Danshen (high dose) and Tan-II A (high dose). The hepatic pathologic change showed mild edema and congestion when treated with Danshen (lower and high dose) and Tan-II A (high dose). The hepatic pathologic change showed mild edema but not showed congestion when treated with Tan-II A (lower dose). The results showed that lower dose Tan-II A could protect hepatic functions and increase the anti-oxidation of liver.

Keywords: Danshen, Tanshinone IIA, hepatic toxicity, in vivo

壹、前言

一、丹參與丹參酮 IIA

丹參為唇形科，鼠尾草屬 (*Salvia miltiorrhiza*, Bunge) 植物丹參 (*Radix, Salviae, Miltiorrhizae*) 的乾燥根莖，丹參酮 IIA 是丹參 (*Danshen*) 的提取物。

在中醫傳統醫理中相信，丹參有活血化瘀的功效，所以有關丹參的藥性文獻中記載為『活血化瘀、養血寧心、寬胸止痛。』、『另有一味丹參，功同四物之說』、『丹參性味苦，微寒，入心、肝經。』。而現代醫學研究指出，有擴張冠狀血管、增加冠狀動脈血流量、改善心肌收縮力和降血壓的功效，還有鎮靜及止痛效果。臨床用於腦栓塞、冠狀心臟病、心絞痛、心肌梗塞、血栓閉塞性脈管炎、急、慢性肝炎等。

丹參提取物的化學成分目前已經闡明成分結構的約有 50 多種，主要成分包括丹參酮 I、IIA、IIB (Tanshinone I、IIA、IIB)、隱丹參酮 (Cryp-totamshinone)、異丹參酮 I、II (Iso-Tanshinone I、II)、丹參新酮、丹參醇和維生素 E 等，丹參有效成份迄今尚待進一步探討與研究【1】

二、丹參與丹參酮 IIA 相關文獻回顧

丹參可以清除自由基和抗氧化，其主要是含有丹參素，丹參素是丹參中一個很重要的水溶性成分，已經被證明具有保護心肌、抗動脈硬化等藥效【2】。文獻報導丹參的氣仿提取物對於多種癌細胞株 (包括 KB、Hela、Colo 205、Hep 2) 有毒殺作用，可能透過活化自由基的產生，造成 DNA 的損傷，且在 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下就有功效【3】，有很多研究報導指出丹參酮 I 和 II 可以誘導肝癌細胞凋亡【4,5】和肺癌細胞凋亡【6,7】。經由體內及體外實驗證實，丹參酮 IIA 對於人類乳癌細胞有很強的抑制作用，藉由調節部分凋亡基因的表達，而 ADPRTL-1 可能是丹參酮 IIA 主要的作用標的【8】。丹參酮 IIA 透過活化 NADPH: Quinone oxidoreductase (NQO1)，增加鈣離子釋放使粒線體膜電位 (Mitochondrial membrane potential, MMP) 下降，活化 Caspase，使人類上皮細胞死亡【9】。丹參酮 IIA 透過抑制端粒酶的活性，抑制 HL-60 和 K562 細胞的增殖和引起凋亡【10】，丹參酮 IIA 可以透過下調 Bcl-2 和 C-myc 的 mRNA 表達，抑制 NCI-H460 細胞的增殖和引起凋亡【11】。丹參酮 IIA 經由下調 Bcl-2 和 C-myc 的 mRNA 表達，上調 Fas、Bax、p53 的 mRNA 表達，抑制人類肝癌細胞 SMMC-7721 的增殖和引起凋亡【12】，丹參酮 IIA 經由上調 Fas、Bax、p53 和 p21 的表達，下調 Bcl-2 的表達，誘導人類鼻咽癌細胞 CNE-1 發生凋亡【13】。並藉由活化 Caspase 3 誘使 NB4 細胞發生凋亡【14】。丹參酮 IIA 能夠引起人類肝癌細胞 BEL-7402 凋亡，抑制人類肝癌細胞 BEL-7402 的增殖【15】，能使 NF- κB p65 和 MMP-2

蛋白表達量下降的藥物，可以減少 colo 205 細胞侵襲和轉移能力【16】。

在 95 年度由花蓮佛教慈濟綜合醫院，醫療科技研究部補助研究計畫，體外實驗檢測大腸癌細胞 colo 205 是否受丹參酮 II 的抑制，同時也測訂丹參酮 II 是否影響凋亡及轉移相關蛋白質的表現。我們發現在丹參酮 IIA 濃度為 $1\mu\text{g} / \text{mL}$ ，其增殖作用明顯受到抑制，為對照組的 56.54%。我們也發現丹參酮 IIA ($2.5, 5\mu\text{g} / \text{mL}$)作用 24 小時後，可引起 p53、p21、Fas、Caspase 8、Caspase 3 和 Cytochrome C 蛋白質表達量上升。我們也發現丹參酮 IIA，抑制人類 colo 205 細胞的增殖，使細胞週期停滯在 G0/G1 期，引起細胞凋亡。我們發現，丹參酮 IIA 作用 24 小時後，可以 MMP-2 蛋白質表達量下降，丹參酮 IIA 也可以減少 colo 205 的侵襲和轉移能力。在衛生署中醫藥委員會 95 年度基因體補助計畫的結果顯示，丹參酮 IIA 對於肺癌細胞株，有很好的抑制效果。

三、血液生化檢驗【GOT 與 GPT】

GOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase 麩氨酸草醋酸轉氨基酵素，又稱 AST) 及 GPT (Glutamic Pyruvic Transaminase 麩氨酸焦葡萄糖轉氨基酵素，又稱 ALT)，都是肝細胞內的重要酵素。

「GOT」大部分存在於細胞核內，少數則存在於細胞質；因此，當整個肝細胞壞死後，其中的「GOT」才會大量流失在血清內；因此，由「GOT」濃度的上升，可以間接估計肝細胞壞死的程度。「GPT」則絕大部分存於肝細胞的細胞質內，當肝細胞受到藥物傷害時，肝細胞本身會發生腫脹的現象，一方面使細胞質產生變性，另一方面細胞膜本身的通透性亦因而增加，而促使其中的「GPT」流失在細胞外，進而導致血清中「GPT」的濃度增加。因此，由「GOT」及「GPT」在血清濃度之異常增加，可以反應肝細胞壞死或變性的程度。

四、血液生化檢驗【膽紅素】

膽紅素通常用於評估二類疾病：肝膽疾病及溶血性疾病。

膽紅素起源於紅血球裡的血紅素，當衰老紅血球被破壞後，細胞膜發生變化，網狀內皮細胞可以識別並加以吞噬，而血紅素被網狀內皮系統轉變成膽紅素，此時的膽紅素為脂溶性，不溶於水，稱為間接膽紅素。間接膽紅素容易透過細胞膜沉積在組織中呈現黃色，並對組織細胞有毒性，尤其是腦細胞。由於間接膽紅素是脂溶性，必須轉變成水溶性形式方可代謝，因此在血流中會和白蛋白或 α_1 球蛋白(以白蛋白為主) 結合成複合物。這種結合增加了膽紅素在血漿中的溶解度，便於運輸；同時又限制膽紅素自由透過各種細胞膜，不致對組織細胞產生毒性。這些和蛋白質結合的膽紅素被運送到肝臟，經肝臟攝取及肝細胞轉移酶 (Glucuronyl transferase) 作用

後，移至分泌細胞，形成水溶性，對組織細胞無毒性的膽紅素，稱為直接膽紅素。隨後和其他胆汁成分一起儲存在膽囊。

血中總膽紅素升高，包括膽紅素生成增加、肝臟攝取障礙或結合減少所導致的間接膽紅素升高症，常見的情形是溶血性疾病。至於直接膽紅素升高常見於膽汁排泄障礙。而臨床最為常見者為直接與間接膽紅素同時升高，且直接膽紅素高於間接膽紅素，此現象常見於肝病和膽道阻塞，原因是此類疾病常引起多重功能障礙，引發混合型高膽紅素血症。

在實驗診斷方面，總膽紅素輕度上升時，若 ALT 在正常範圍，暗示可能發生溶血，而非肝病，並由間接膽紅素上升即可確診。相反的，若血清膽紅素偏高，通常意味著嚴重的肝病合併溶血或腎功能障礙，因為單純的肝病很少引起這樣嚴重的黃疸。

五、氧化壓力

氧化壓力 (oxidative stress) 是指體內的致氧化物質與抗氧化物質的平衡狀態，此平衡與細胞的存活及器官的功能有密切的關係。在一般正常情況下，細胞是處於在一個致氧化物質與抗氧化物質平衡的狀態；當有外來物質或內生性的物質，產生過量的自由基或降低抗氧化物質的能力，就會打破此種平衡而導致細胞死亡及組織傷害【17】。以下就致氧化物質與抗氧化物質作簡要說明：

(一)致氧化物質

致氧化物質 (oxidants) 主要包含自由基 (free radicals) 以及活性氧屬 (reactive oxygen species, ROS) 等。

自由基的定義為任一分子或原子以一個或一個以上不成對電子的形式存在。由於自由基具有相當高的活性，容易與細胞內分子作用而產生傷害。另一方面，活性氧屬是指從氧分子所衍生出來的自由基及非自由基物質，它們具有相當高的活性及不穩定性，容易對生物體造成傷害【18】。

在生物體內活性氧屬主要包含了以下幾類：

1. 超氧自由基 (superoxide anion radical, $O_2^{\bullet-}$)

氧分子還原時若只接受一個電子，會產生一種具有相當破壞力的自由基即超氧自由基。它是人體中最先產生也是最多的一種自由基，這種型態的自由基與生物有機體反應較為緩慢且半衰期很短，較不會產生直接性的傷害，但會誘發其他種類自由基的生成。超氧自由基為體內代謝所產生的副產物，來源主要有兩個，來自細胞質的黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) 催化過程及粒線體內的電子傳遞鏈過程。兩個分子的超氧自由基會經由自發性 (spontaneous) 或經超氧歧化酶 (superoxide

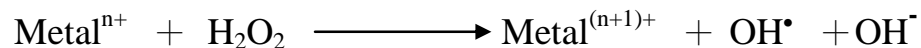
dismutase) 催化產生一個過氧化氫分子 (hydrogen peroxide) 【19,20】。

2. 過氧化氫 (hydrogen peroxide, H₂O₂)

過氧化氫可經由超氧歧化酶 (superoxide dismutase) 催化產生，也可以經由其他氧化酶 (oxidase) 反應產生，如單胺氧化酶 (monoamine oxidase) 等；除此之外，也可以經由吞噬細胞經氧化還原作用而產生。過氧化氫的穩定性比其他的自由基強，但因為會通過細胞膜流竄於身體各部位，而擴大傷害範圍【19,20】。

3. 氫氧自由基 (hydroxyl radical, OH[•])

氫氧自由基的主要來源是來自過氧化氫的分解或水分子經各式輻射線照射後所產生。另外，也會經由金屬離子 (以二價鐵為主) 催化而產生，此為芬頓反應 (Fenton reaction)：



氫氧自由基是最不穩定、破壞力最強和毒性最大的自由基；它會攻擊細胞膜上的不飽和脂肪酸造成脂質過氧化，也會攻擊蛋白質及去氧核糖核酸等，造成細胞的傷害及死亡【19,20】。

4. 其它

包括了過氧化脂質 (lipid peroxides, LOO[•]) 及單激氧 (singlet oxygen, ¹O₂) 等形式的活性氧屬【19,20】。

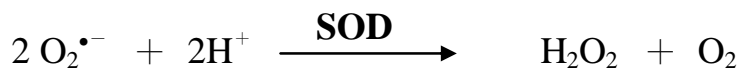
(二) 抗氧化物質

體內的抗氧化物質分成兩類，即酵素型與非酵素型抗氧化物質，一般稱此抵抗氧化壓力的機制為「抗氧化系統」。在細胞與組織中有三類主要酵素型抗氧化物質，包含超氧歧化酶 (superoxide dismutase; SOD)、過氧化氫酶 (catalase; CAT) 及麩胱甘胺過氧化酶 (glutathione peroxidase; GPX) 等；另外，非酵素型抗氧化物質包括維生素 C、A、E 和麩胱甘胺 (glutathione; GSH) 及其他微量元素 (如硒、銅及鐵等)【21】。這些抗氧化物質可限制 ROS 生成過程，並減低 ROS 造成之傷害。

以下就酵素型抗氧化物質作說明：

1. 超氧歧化酶 (superoxide anion dismutase; SOD)

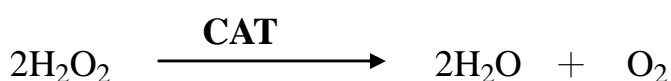
SOD 可以清除 O₂^{•-}，使兩個 O₂^{•-} 轉變成 H₂O₂ 和 O₂，反應式如下：



自然界 SOD 主要有兩種同功酶，存在於細胞質中 (cytosol)，其活化部位含銅及鋅離子者為 Cu/Zn SOD。哺乳類的 Cu/Zn SOD 是由兩個單體組合而成的蛋白質，各單位分別含有一個銅離子及鋅離子，單體分子量約為 15.6 kDa。【21,22】。

2. 過氧化氫酶 (catalase ; CAT)

CAT 可以清除 H_2O_2 ，使兩個 H_2O_2 轉變成 H_2O 和 O_2 ，反應式如下：



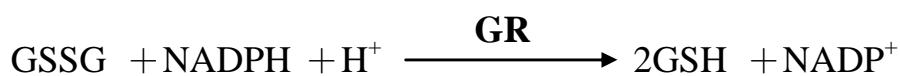
CAT 廣佈於細菌、酵母、植物和動物，他們在需氧有機體可說很普遍。CAT 在不同組織存在於不同的位置，如大量存在於紅血球的細胞質中，肝臟的過氧化體 (peroxisome) 內，在心臟細胞的粒線體及細胞質內，它可以保護細胞免於 H_2O_2 堆積而造成更大的傷害。CAT 是由四個單體組合而成，單體分子量約為 62.5 kDa 【22,24】。

3. 麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase ; GPX)

GPX 會運用一個還原劑 glutathione (GSH) 把過氧化脂質 (lipid peroxide, ROOH) 或 H_2O_2 還原成 H_2O 和醇類 (ROH)，其反應式如下：



其中當 GSH 氧化為 GSSG 後，則可經由 glutathione reductase (GR) 將 GSSG 還原為 GSH，其反應式如下：



GPX 主要分為 selenium 和 non selenium dependent glutathione peroxidase (Se-GPX and Non Se-GPX) 兩類，其中

Se-GPX 對 ROOH 和 H_2O_2 皆具有代謝的能力；而 Non Se-GPX 僅對 ROOH 具有活性，而此反應被歸為 glutathione transferase 所進行的反應之一。Se-GPX 是由四個單體組合而成，各單體含有一個硒原子，單體分子量為 22 kDa。GPX 主要存在於細胞質內，可以有效預防脂質過氧化的擴大所導致的傷害，亦可快速的將 SOD 在細胞質內所產生的 H_2O_2 進行代謝【22,24】。

貳、材料與方法

一、材料

(一)動物來源

本實驗選用動物為小白鼠，品系為 NMRI mice，此品系為慈濟大學實驗動物中心所繁殖小鼠。

隨機選用雄性，3~4 周齡，體重 15 ~ 20 公克左右的 NMRI mice 共 32 隻，分成 6 組每組 6 隻，分別為低劑量控制組、低劑量丹參酮 IIA 組、低劑量丹參組、高劑量控制組、高劑量丹參酮 IIA 組、高劑量丹參組。

購買並飼養於符合無特定病原實驗室 (Specific-pathogen-free Lab.; SPF Lab.) 即 (花蓮慈濟大學實驗動物中心; Laboratory Animal Center of Tzu Chi University, Hualien, Taiwa)。

(二)中藥來源

1. 丹參酮 IIA

已經購於符合 cGMP 規範之中藥製藥廠，並經 HPLC 檢測達 96.4 %，並通過 NMR、MASS 分析。

進行實驗前，分裝丹參酮 IIA

(1) 低劑量組：每管 120 mg 分裝於避光離心管中，於 4 °C 冰箱內保存，使用前加入 30 mL 的玉米油 (購於 Sigma Chemical Co.)，混合均勻後，才可操作實驗。

(2) 高劑量組：每管 600 mg 分裝於避光離心管中，於 4 °C 冰箱內保存，使用前加入 30 mL 的玉米油 (購於 Sigma Chemical Co.)，混合均勻後，才可操作實驗。

丹參酮 IIA 提取流程 (表 1.1)

2. 丹參

已經購於符合 cGMP 規範之中藥製藥廠。丹參萃取液是由 95% 乙醇萃取液乾重約 104 公克與 50 % 乙醇萃取液乾重約 102 公克混合而成。最終濃度為『每公克萃取液含有生藥 8.99 公克』進行實驗前，分裝丹參

(1) 低劑量組：每管 66.75 mg 分裝於避光離心管中，於 4 °C 冰箱內保存，使用前加入 30 mL 的生理食鹽水 (購於慈濟醫院藥品庫房)，混合均勻後，才可操作實驗。

(2) 高劑量組：每管 333.75 mg 分裝於避光離心管中，於 4 °C 冰箱內保存，使用前加入 30 mL 的生理食鹽水 (購於慈濟醫院藥品庫房)，混合均勻後，才可操作實驗。

(三)動物實驗耗材

1. ST-S114 手術剪刀，購於信德儀器公司。
2. ST-S214 手術剪刀，購於信德儀器公司。
3. ST-S011 眼科剪刀，購於信德儀器公司。
4. ST-S112 Semken 鑷，購於信德儀器公司。
5. ST-I110 眼科彎鑷，購於信德儀器公司。
6. ST-P114 彎止血鉗，購於信德興儀器公司。
7. ST-D003 動脈夾，購於信德興儀器公司。
8. 22 mm 餵食針，購於信德儀器公司。
9. 24 mm 餵食針，購於信德儀器公司。
10. 1 mL 胰島素針，購於芳林貿易公司。
11. 1 mL 針，購於芳林貿易公司。
12. 5 mL 針，購於芳林貿易公司。
13. 10 mL 針，購於芳林貿易公司。
14. 50 mL 針，購於芳林貿易公司。
15. 24G 軟針頭，購於芳林貿易公司。
16. 22G 軟針頭，購於芳林貿易公司。
17. 精密點滴組，購於綠思藥局。
18. 碘酒，購於綠思藥局。
19. 無菌棉花棒，購於綠思藥局。
20. 無菌紗布，購於綠思藥局。
21. 75 % 消毒酒精，購於綠思藥局。
22. 解剖盤（網狀層），購於一九九百貨有限公司。
23. 解剖盤（密盤層），購於一九九百貨有限公司。
24. 擦手紙，購於一九九百貨有限公司。
25. 0.9 % 生理食鹽水，購於慈濟醫院藥品庫房。
26. Isoflurane 氣體麻醉藥，購於慈濟醫院藥品庫房。
27. Chloral Hydrate 小兒安眠藥，購於慈濟醫院藥品庫房。
28. Heparin 抗凝固劑，購於 Sigma Chemical Co.。

(四)病理診斷相關耗材

1. 載玻片，購於信德儀器公司。
2. 蓋玻片（短），購於信德儀器公司。
3. 蓋玻片（長），購於信德儀器公司。
4. 玻片夾（紙），購於信德儀器公司。
5. 玻片夾（塑膠），購於信德儀器公司。

6. 玻片整理盒，購於信德儀器公司。
7. 包埋盒，購於信德儀器公司。
8. 冷凍切片膠，購於信德儀器公司。
9. 石蠟包埋塊，購於信德儀器公司。
10. 封片膠，購於信德儀器公司。
11. Hematoxylin 蘇木紫，購於 Sigma Chemical Co.。
12. Eosin Y 嗑伊紅，購於 Sigma Chemical Co.。
13. 甲苯，購於 Sigma Chemical Co.。
14. 變性酒精，購於 Sigma Chemical Co.。
15. 絕對酒精，購於 Sigma Chemical Co.。
16. 冰醋酸，購於 Sigma Chemical Co.。
17. 福馬林，購於慈濟醫院藥品庫房。
18. 10 % 中性福馬林，購於慈濟醫院藥品庫房。
19. S-35 切片刀，購於百上企業有限公司。
20. 中型保鮮盒，購於一九九百貨有限公司。
21. 小型保鮮盒，購於一九九百貨有限公司。
22. 保鮮膜，購於一九九百貨有限公司。
23. 鋁箔紙，購於一九九百貨有限公司。

(五)抗氧化檢測相關耗品

1. 蛋白質提取試藥組，購於友和貿易公司。
2. 15 mL 離心管，購於波仕特公司。
3. 50 mL 離心管，購於波仕特公司。
4. 100 mm 培養盤（非細胞用），購於波仕特公司。
5. 96 孔分析盤，購於波仕特公司。
6. 1.5 mL 微離心管，購於伯昂興業有限公司。
7. 0.5 mL 微離心管，購於伯昂興業有限公司。
8. 0.5 mL 防爆管，購於伯昂興業有限公司。
9. 1000 μ L 尖頭拋棄吸管，購於伯昂興業有限公司。
10. 200 μ L 尖頭拋棄吸管，購於伯昂興業有限公司。
11. 10 μ L 尖頭拋棄吸管，購於伯昂興業有限公司。
12. CAT 試藥組，購於志德國際有限公司。
13. SOD 試藥組，購於志德國際有限公司。
14. GPx 試藥組，購於志德國際有限公司。
15. 均質珠，購於志德國際有限公司。
16. 500 mL 血清瓶，購於信德儀器公司。
17. 100 mL 血清瓶，購於信德儀器公司。

18. 試管架 (塑膠), 購於信德儀器公司。
19. 96 孔操作盤, 購於信德儀器公司。
20. 冷凍小管, 購於進階生命科學有限公司。

(六) 西方墨點法相關耗品

1. 10X TG-SDS buffer, 購於波仕特公司。
2. 0.5 M Tris Buffer, 購於波仕特公司。
3. 1.5 M Tris Buffer, 購於波仕特公司。
4. Acrylamide/Bis 40% solution (29:1), 購於波仕特公司。
5. APS (Ammonium persulfate), 購於波仕特公司。
6. Tween-20, 購於波仕特公司。
7. SDS (Sodium dodecylsulfate), 購於波仕特公司。
8. N,N,N',N'-Tetramethyl-ethylenediamine, 購於波仕特公司。
9. 6X Protein loading dye, 購於波仕特公司。
10. Methanol, 購於波仕特公司。
11. BioMax Flim, 購自 Kodak。
12. 顯影劑, 購自 Kodak。
13. 定影劑, 購自 Kodak。
14. Protein assay kit (CBG R-250), 購自 Bio-Rad。
15. Protein maker, 購自 Femantas。
16. PRO-PREP 蛋白質萃取試藥, 購自 iNtRON Biotechnology。
17. ECL kit (Enhanced chemiluminescent kit), 購自伯森生物科技股份有限公司。

二、方法

(一) 概論

小白鼠暴露丹參及丹參酮 IIA 後, 對 GOT、GPT、SOD 和 CAT 的活性和 CAT 含量的改變。在雄性小白鼠 (NMRI mice) 方面, 以口服餵食的方式給予丹參酮 IIA (溶於玉米油), 劑量/體重 (0.1 毫升/10 公克)。實驗共分為兩部份。

1. 第一部份: 低劑量

小白鼠 18 隻, 分為控制組 (玉米油)、丹參 0.2 g/kg 及丹參酮 IIA 40 mg/kg 三組, 連續餵食五天, 在第六天分別給予犧牲。抽血檢測肝功能指數 (GOT, GPT, Bilirubin total/direct), 並做組織病理切片, 確認有無肝損傷, 在測定肝臟組織中 SOD、GPx、CAT 的活性和 CAT 含量。

2. 第二部份: 高劑量

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、丹參 1 g/kg 及丹參酮 IIA 200 mg/kg 三組，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲。抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)，並做組織病理切片，確認有無肝損傷，再測定肝臟組織中 SOD、GPx、CAT 的活性和 CAT 含量。

(二) 抽血檢測肝功能指數

1. 先秤動物體重並以腹腔注射肝素（Heparin, 4000U/kg），抑制組織中血液凝固。
2. 30 分鐘後在腹腔注射 Chloral Hydrate（350 mg/kg），之後以 Isoflurane 輔助麻醉，再用力捏鼠尾無反應後，再予以解剖。
3. 打開胸部（從兩側腋下剪開，並於劍突下橫開）。
4. 從左心房採血，並靜置到血液凝固為止。
5. 以 4000 rpm 離心 10 分鐘。
6. 以 6000 rpm 離心 10 分鐘。
7. 分離血清送往慈濟醫院檢驗科生化組檢驗。

(三) 肝組織切片

1. 小白鼠開胸抽血後，經灌注生理食鹽水灌注（perfusion）心室，直到肝臟無血色並秤重，分為兩份保存於-80°C 下。
2. 摘取肝臟組織，並取樣組織塊 0.3 ~ 0.5 公分，長和寬均不超過 1 公分。
3. 然後用 10 % 甲醛固定 12 ~ 24 小時，再脫水，經透明，浸蠟和包埋，然後再切片，切片厚度為 3 ~ 4 μm 。
4. 常規脫臘，H&E 染色，封片，然後在顯微鏡下仔細觀察，有無變化。

(四) 肝組織蛋白質抽提

1. 取約 0.4 公克的組織樣品。
2. 加入 100 μL 的蛋白質萃取液（PRPE Buffer）。
3. 以均質機研磨 6 分鐘，每 2 分鐘將檢體放置於冰上降溫。
4. 接著以高速 13200 rpm 低溫離心 10 分鐘，分離出蛋白質濃厚液。
5. 接著以 CBG-250（Bio-Rad kit）在 550nm 波長定量。
6. 分裝保存在-80 度冰箱等待測定。

(五) GPx 活性分析

1. 將檢體稀釋到適當濃度（30 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ）
2. 依照 Cayman Chemical 的 Glutathione Peroxidase Assay kit 標準操作流程操作（Catalog NO. 703102）

3. 配藥

藥品說明	內容物
Assay Buffer	50 mM Tri-HCl, 0.1 mM DTPA, 0.1 mM Hypoxanthine
Sample Buffer	50 mM Tri-HCl

- 取 200 uL 的 radical dectector 加入 10 uL 的檢體。
- 再加入 20 uL xanthine oxidase，反應數秒鐘後。
- 放在震盪器上混合，並作用 20 分鐘。
- 利用波長 450nm 分析。

(六)CAT 活性與濃度分析

- 將檢體稀釋到適當濃度 (30 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)
- 依照 Cayman Chemical 的 Catalase Assay kit 標準操作流程操作 (Catalog No.707002)。

3. 配藥

藥品說明	內容物
Assay Buffer	100 mM Potassium phosphate, pH 7.0
Sample Buffer	25 mM Potassium phosphate, 1 mM EDTA, 0.1% BSA

- 取 100 uL 的 assay buffer，加入 30 uL 的甲醇和 20 uL 的檢體。
- 混合均勻後，加入 20 uL hydrogen peroxide，用膜封住 96 孔盤。
- 在室溫下，震盪混合 20 分鐘。
- 再加入 30 uL 的 potassium hydroxide，再加入 30 uL 的 Purpald。
- 在室溫下震盪反應 10 分鐘。
- 再加入 10 uL 的 potassium periodate 反應 5 分鐘。
- 在 550 nm 下偵測 OD 值。
- 檢測後 20 分鐘，再測一次 OD 值。

(七)SOD 活性分析

- 將檢體稀釋到適當濃度 (30 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)。
- 依照 Cayman Chemical 的 Superoxide Dismutase Assay kit 標準操作流程操作 (Catalog No. 706002)。

3. 配藥

藥品說明	內容物
Assay Buffer	50 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA
Sample Buffer	50 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 1 mg/mL BSA

- 取 100 uL 的 assay buffer，加入 50 uL 的 co-substrate 混合均勻。
- 再加入 20 uL 的檢體，混合均勻。
- 再加入 20 uL 的 cumene hydroperoxide 反應數秒。

7. 利用 340 nm 波長分析。
8. 標準檢量線要測定 5 次以上，每次間隔 1 分鐘。

(八)西方墨點法 (Westren Blot)

1. 在酵素活性分析後，取適當的蛋白含量與 sample buffer 等比例混合 (30 μg / μL) 進行 SDS-PAGE (配製 12% polyacrylamide gel)。使用 Running buffer (購於 Amresco)。
2. 分離蛋白質 (80 volts, 60 min and 120 volts, 80 min)。將分離後的蛋白質轉漬 (Transfer) 到 PVDF，使用 Bio-Rad 轉漬槽進行轉漬 (400 mA, 150 min)。
3. 轉漬後移至封閉緩衝液 (Blocking solution; 5 % 脫脂奶粉溶於 TBS-Tween 20) 中，放置於平面震盪器 (設定 80 rpm)，在室溫下孵育一小時。
4. 然後，用清洗緩衝液 (TBS-Tween 20) 洗三次各十分鐘。將清洗緩衝液倒掉後，加入初級抗體 (primary antibody: anti-Cu/Zn SOD 和 anti-catalase rabbit polyclonal; 以 TTBS 稀釋一千倍) 孵育整晚。
5. 隔日以清洗緩衝液洗三次; 再加入二級抗體 (secondary antibody; biotin conjugate anti-rabbit IgG; 以 TTBS 稀釋一萬五千倍)，一小時。
6. 以清洗緩衝液洗三次; 加入 ECL 混合液，在暗房進行曝光與洗底片。最後晾乾後，利用光密度計進行定量分析。

參、結果

一、丹參、丹參酮 IIA 對於 GOT 與 GPT 的影響

- (一)經低劑量與高劑量治療五天，於第六天犧牲後，發現給予低劑量治療的丹參、丹參酮 IIA 對於 GOT/AST 與 GPT/ALT 沒有影響。
- (二)然而給予高劑量治療的丹參對於 GOT/AST 與 GPT/ALT 卻有顯著的影響，但是在丹參酮 IIA 部分仍沒有影響。
- (三)由肝功能生化檢驗結果可知，不論高劑量或是低劑量的丹參酮 IIA 對於 GOT/AST 與 GPT/ALT 的變化，並沒有統計上的意義。

二、丹參、丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝的影響

- (一)從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用低劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。
- (二)從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用低劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。
- (三)從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用高劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。
- (四)從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用高劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。

三、丹參、丹參酮 IIA 對於過氧化氫酶 (CAT) 的影響

- (一)從過氧化氫酶的實驗結果可以得知，服用低劑量丹參酮 IIA 可以提高過氧化氫酶的含量，並且可以提高其活性。
- (二)從過氧化氫酶的實驗結果可以得知，服用高劑量的丹參與高劑量丹參酮 IIA，對於過氧化氫酶的含量與活性沒有顯著變化。
- (三)從過氧化氫酶的實驗結果可以得知，服用低劑量的丹參，對於過氧化氫酶的含量與活性沒有顯著變化。
- (四)從過氧化氫酶的實驗結果可以得知，服用高劑量丹參酮 IIA，對於過氧化氫酶的含量與活性沒有顯著變化。

四、丹參、丹參酮 IIA 對於超氧歧化酶 (SOD) 活性的影響

- (一)在超氧歧化酶 (SOD) 影響部份，可以發現服用高劑量丹參會使 SOD 的活性明顯下降
- (二)從超氧歧化酶的實驗結果可以得知，而服用高劑量丹參酮 IIA 的 SOD 活性是略為下降。
- (三)從超氧歧化酶的實驗結果可以得知，在服用低劑量的丹參可以略微的提高 SOD 的活性。
- (四)從超氧歧化酶的實驗結果可以得知，在服用高劑量的丹參可以略微

的提高 SOD 的活性。

五、丹參、丹參酮 IIA 對於麩胱甘肽過氧化酶 (GPx) 的影響

(一)從麩胱甘肽過氧化酶的實驗結果可知，服用低劑量的丹參酮 IIA 可以使 GPX 活性增加。

(二)從麩胱甘肽過氧化酶的實驗結果可知，服用低劑量的丹參對於 GPX 活性的變化，卻沒有統計學上意義。

(三)從麩胱甘肽過氧化酶的實驗結果可知，服用高劑量的丹參會抑制 GPx 的活性。

(四)從麩胱甘肽過氧化酶的實驗結果可知，服用高劑量的丹參酮 IIA 會抑制 GPx 的活性。

六、丹參、丹參酮 IIA 的肝臟病理切片與診斷

(一)肝臟充血診斷分析

1. 在短期服用丹參與丹參酮 IIA 後，經過肝臟病理切片診斷，發現肝臟有出現明顯的輕度充血現象。
2. 不論低劑量或是高劑量都會使輕度充血現象出現，但是高劑量的丹參充血程度是比低劑量來的高，但仍是輕度充血。
3. 服用丹參酮 IIA 不論高劑量與低劑量，其充血狀況是沒有差異的。

(二)肝臟水腫診斷分析

1. 在短期服用丹參與丹參酮 IIA 後，經過肝臟病理切片診斷，發現肝臟有出現肝細胞輕度水腫現象，惟低劑量丹參除外。
2. 不論低劑量或是高劑量都會使水腫現象出現，但是高劑量的丹參會引起較高的肝細胞輕度水腫程度。
3. 服用丹參酮 IIA 不論高劑量與低劑量，其肝細胞水腫狀況是沒有差異的。

肆、討論

在服用五天的丹參與丹參酮 IIA 後，發現此二種藥物都會透過肝臟代謝，因此可以在病理切片中發現有充血與水腫的狀況。在血液生化檢驗中，觀察 GOT 與 GPT 的變化，只有見到高劑量的丹參會使血液中 GOT 與 GPT 濃度增加，這代表著肝臟細胞可能有壞死的現象，雖然有增高但仍然在小鼠生化檢驗參考值的標準內，且病理切片中充血與水腫程度都在中度以下，有沒有出現大規模的壞死現象，而且膽紅素代謝上也沒有出現異常，總膽紅素和直接膽紅素含量都非常的低。

服用丹參小鼠在抗氧化部分，過氧化氫酶 (Catalase) 並沒有因為服用藥物而被抑制活性與濃度，但是超氧歧化酶 (SOD) 與麩胱甘肽過氧化酶 (GPx) 只有小幅度的下降，這樣幅度的變化並不影響肝臟抗氧化的能力。

在服用丹參酮 IIA 部分，低劑量的丹參酮 IIA 對於肝臟是頗有幫助的。首先在肝臟血液生化檢驗發現，肝功能指標 GOT 與 GPT 不受藥物所影響，膽紅素代謝部分 (總膽紅素與直接膽紅素) 也沒有受到影響，在病理診斷部分，丹參酮 IIA 會造成充血，但是在切片中並沒有發現有壞死細胞的出現，因此我們懷疑這與此藥物主要分布在網狀內皮系統有關。

但是，服用低劑量的丹參酮 IIA 是有益於肝臟細胞抗氧化的能力，可以提高過氧化氫酶 (CAT) 的活性與含量，可以提高超氧歧化酶 (SOD) 活性與提高麩胱甘肽過氧化酶 (GPx)，這些結果都顯示著低劑量的丹參酮 IIA 對於肝臟抗氧化能力是頗有幫助的。

在實驗一的研究中顯示著，丹參與丹參酮 IIA 可能是透過肝臟代謝來排除藥物或是降低毒性，短期服低劑量對於肝功能影響不大，丹參酮 IIA 甚至可以提高肝臟抗氧化的能力，但是肝組織切片卻會看到充血的現象，是需要再進一步了解這樣充血現象是否會影響到肝功能。高劑量的丹參酮 IIA 對於肝功能影響仍不大，與低劑量不同的是抗氧化酵素部分與控制組幾乎沒有太大差異，除了麩胱甘肽過氧化酶是被抑制的。而丹參對於肝臟有些許的傷害，但這些傷害仍未達到足以讓肝功能出問題的地步。

伍、結論與建議

一、結論

- (一) 丹參與丹參酮 IIA 可能會透過肝臟代謝。
- (二) 服用低劑量丹參酮 IIA 有提高肝臟抗氧化的能力。服用高劑量丹參酮 IIA 對於肝臟無明顯毒性，亦無提升抗氧化的能力。
- (三) 服用丹參酮 IIA 會對肝臟造成輕度充血，幾乎不會水腫。
- (四) 服用丹參酮 IIA 不影響肝生化檢驗值 GOT 與 GPT，膽紅素代謝指標總膽紅素與直接膽紅素。服用低劑量丹參無助於提高肝臟抗氧化能力。服用高劑量丹參會抑制肝臟抗氧化能力。
- (五) 服用丹參會造成輕度肝臟充血與水腫。
- (六) 服用低劑量丹參對於肝生化檢驗值 GOT 與 GPT，膽紅素代謝指標總膽紅素與直接膽紅素不影響。服用高劑量丹參會造成肝生化檢驗值 GOT 與 GPT 增加。

二、建議

- (一) 丹參酮 IIA 對於肝功能的影響，仍需要再確認。
- (二) 丹參對於肝臟的影響是否是可逆性的，仍需要再觀察。
- (三) 丹參與丹參酮 IIA 對於肝臟所造成的輕度充血與水腫是否可逆，長期服用是否會造成傷害，仍有必要進一步去了解。

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-011 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. 郭濟賢, 丹參的研究與臨床應用, 北京; 中國醫藥科技出版社, 1992, 37-106.
2. 楊春欣, 丹參素的藥理研究發展, *中國藥理學通報*, 1997, 13(4); 298.
3. Wu WL, Chang WL, Chen CF Cytotoxic activities of Tanshinones against human carcinoma cell lines. *Am J Chin Med*, 1991; 19(3-4); 207-16
4. Tang Zm Tang Y, Fu L, Growth inhibition and apoptosis induction in human hepatoma cell by Tanshinone IIA. *J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci*. 2003; 23(2): 166-8, 172.
5. Yuan SL, Wei YQ, Wang XJ, Xieo F, Li SF, Zhang J. Growth inhibition and apoptosis induction of Tanshinone IIA on human hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*. 2004 Jul 15;10(14):2024-8
6. Zhang P, Pei Y, Qi Y. Influence of blood activating drugs on adhesion and invasion of cells in lung cancer patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1999 Feb; 19(2):103-5
7. Liu MZ, Huang YS, Xiao WQ. NO promoting effects of sodium Tanshinone IIA sulfonate on growth and metastasis of Lewis carcinoma. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1991 Nov ;12(6):534-7
8. Wang X, Wei Y, Yuan S, et al., Potential anticancer activity of Tanshinone IIA against human breast cancer *Int J Cancer*. 2005 Sep 20;116(5):799-807.
9. Yang LJ, Jeng CJ, Kung HN, Cheng CC, et al., Tanshinone IIA isolated from *Salvia miltiorrhiza* elicits the cell death of human endothelial cells. *J Biomed Sci*. 2005 Feb;30(3):207-11
10. Song Y, Yuan SL, Yang YM, et al., Alteration of activities of telomerase in Tanshinone IIA inducing apoptosis of the leukemia cells. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005 Feb; 30(3):207-11
11. Hu H, Zhang Y, Huanhg F, Deng H. Inhibiton of proferation induction of apoptosis by Tanshinone IIA in NCI-H460 cell. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005 Apr; 28(4):301-4
12. Yuan SL, Wei YQ, Wang XJ, et al., Growth inhibition and apoptosis induction of Tanshinone IIA on human hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*. 2004 Jul 15;10(14): 2024-8
13. Yuan S, Wang Y, Chen X, et al., A study on apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cell line induced by Tanshinone IIA and its molecular mechanism.

- Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2002 Jan; 33(1):84-6, 90
14. Liang X, Yang Y, Deng C et al., The variation of caspase 3 activity in Tanshinone induced NB4 cells apoptosis *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2003 Jul; 34(3): 549-51.
 15. Tang ZZ, Tang Ym Fu LB., Effect of Tanshinone IIA in the growth behavior of human hepatoma cell line BEL-7402 in vitro and its mechanism *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003. Jun; 23(6): 595-7,601.
 16. Chin-Cheng Su, Guang-wei Chen, Jaung-geng Lin, et al. Curcumin inhibits cell migration of human colon cancer colo 205 cells through inhibition of nuclear factor kappa B/p65 and Down-regulate cyclooxygenase-2 and MMP-2 expression. *Anticancer research*. 2006;26:1281-1288.
 17. Sies, H., Oxidative stress: From basic research to clinical application. *Am. J. Med.* 91: 31-8s, 1991.
 18. Thomas, C.E., Introduction:free radicals and human disease-trick or treat? *Oxygen Radicals and the Disease Process* 1-14, 1997.
 19. Baskin, S.I., Analysis of free radicals, products and antioxidants. *Oxidants, Antioxidants and Free Radicals* 23-77, 1997.
 20. Baskin, S.I., Antioxidant System Response to Stress. *Oxidants, Antioxidants, and Free Radicals* 125-41, 1997.
 21. David Josephy, P., Superoxide and Superoxide Dismutase. *Molecular Toxicology* 54-80, 1997.
 22. David Josephy, P., Hydrogen Peroxide, Catalase and Peroxidases. *Molecular Toxicology* 81-9, 1997.

柒、圖、表

表 1、丹參酮 IIA 的提取流程

Flow Chart for Tanshinone IIA

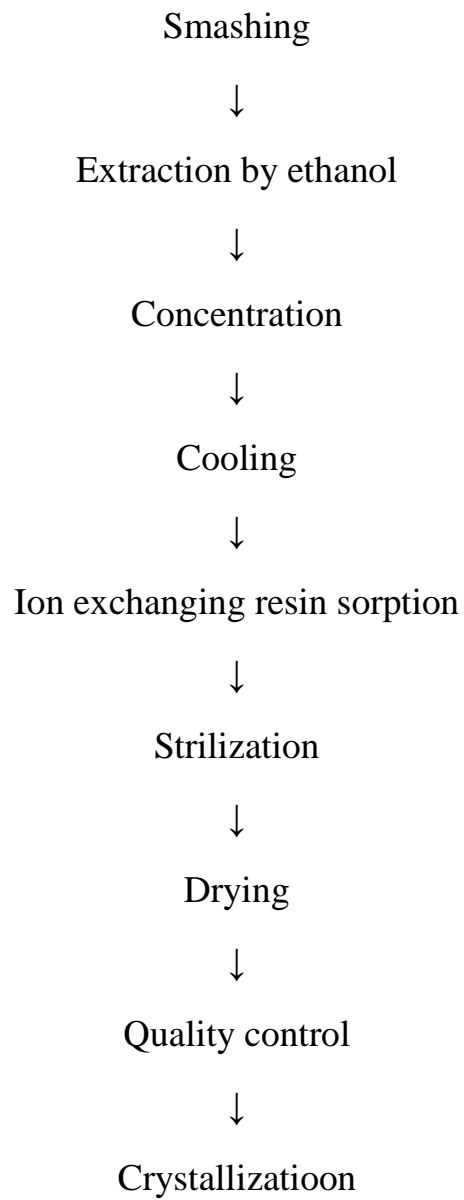


圖 1、GOT/AST 生化檢驗結果 低劑量控制組（玉米油）

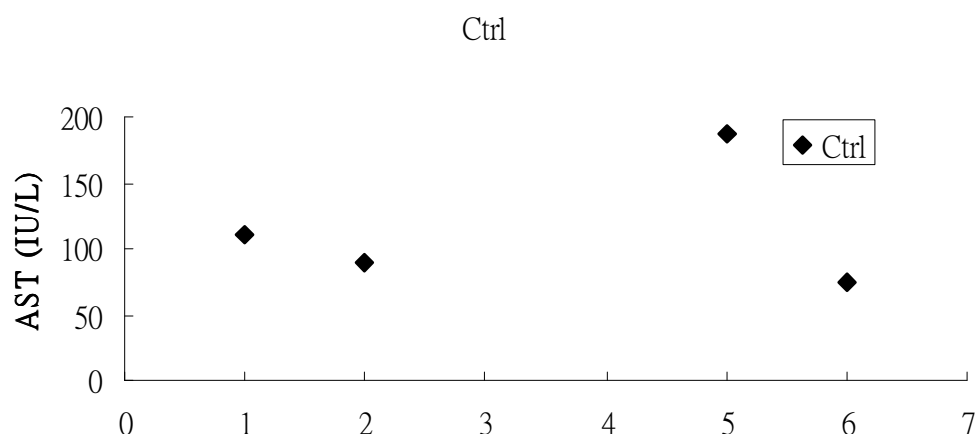


表 1.1 GOT/AST 生化檢驗數據 低劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
AST	110	90			188	75

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量控制組（玉米油）GOT/AST 的值(average = 115.75 standard error = 50.26)。編號 3, 4 因抽血時操作不佳，抽血量太少，故測不出。

圖 2、 GOT/AST 生化檢驗結果 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

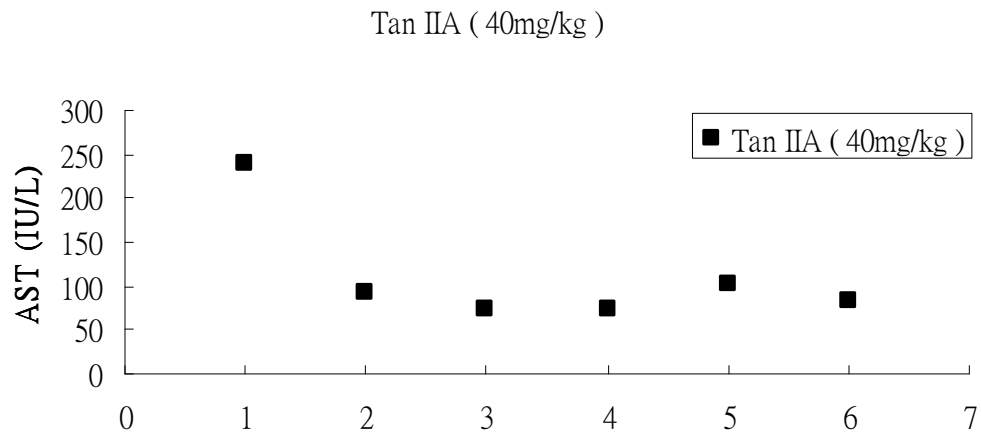


表 2.1 GOT/AST 生化檢驗數據 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
AST	240	91	72	75	103	84

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg) GOT/AST 的值(average =110.83; standard error =64.26)。編號 1 上升到 240，其餘皆在正常值。

圖 3、 GOT/AST 生化檢驗結果 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

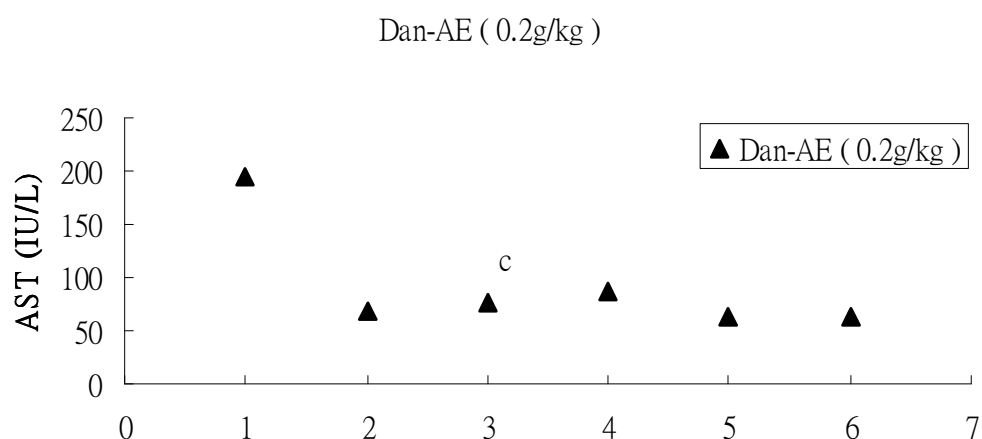


表 3.1 GOT/AST 生化檢驗數據 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
AST	194	69	77	87	64	62

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direc)。低劑量丹參(0.2 g/kg)組 GOT/AST 的值(average = 92.16 standard error = 50.72)。編號 1 上升到 194，其餘皆在正常值。

圖 4、GOT/AST 生化檢驗結果 高劑量控制組（玉米油）

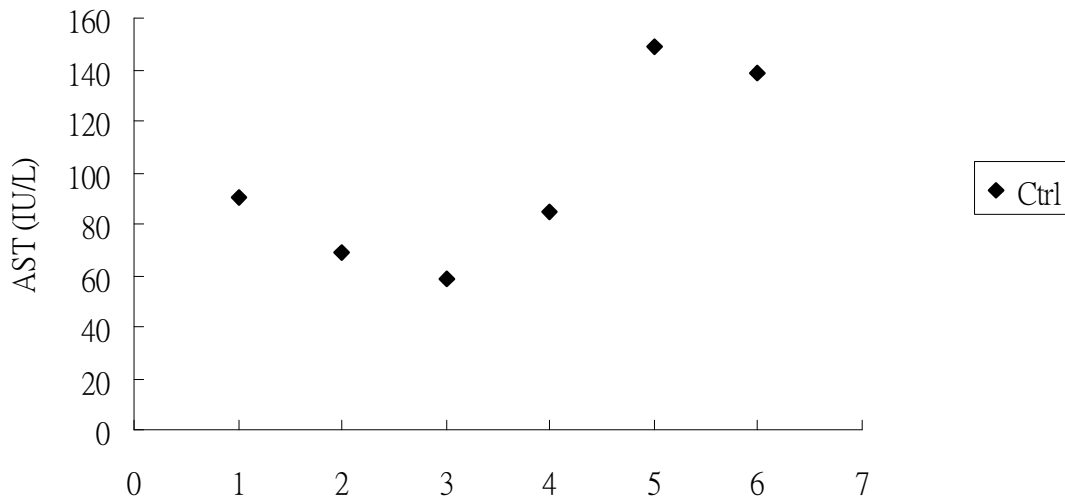


表 4.1 GOT/AST 生化檢驗數據 高劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
AST	90	69	59	85	149	139

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量控制組（玉米油）GOT/AST 的值(average = 98.5; standard error = 37.08)。編號 5,6 上升到 149,139，其餘皆在正常值。

圖 5、GOT/AST 生化檢驗結果 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

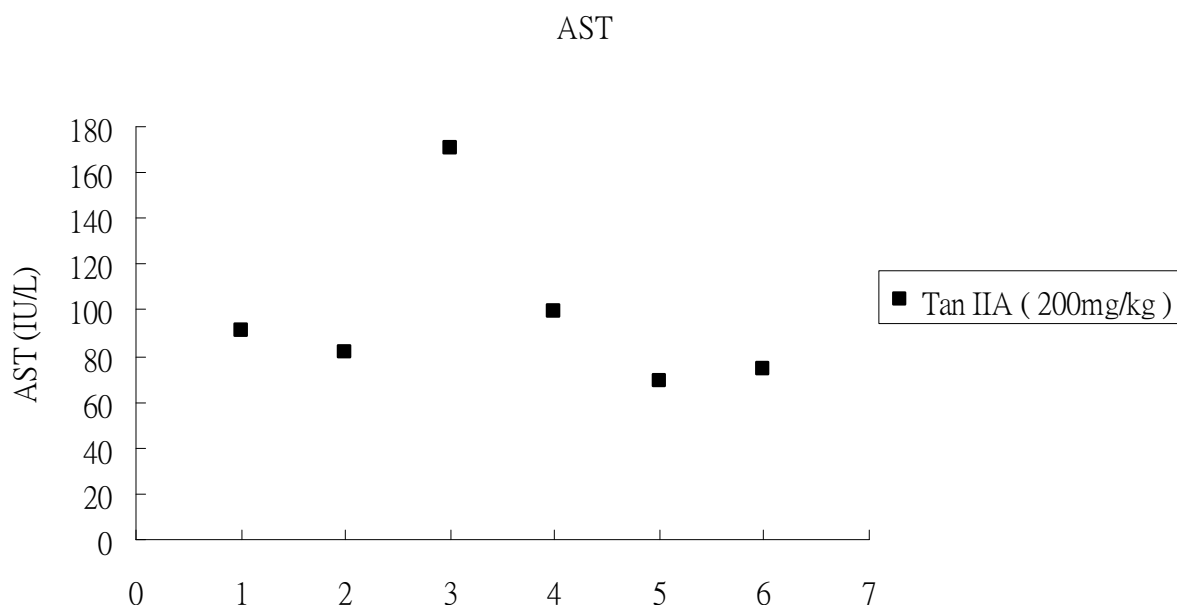


表 5.1 GOT/AST 生化檢驗數據 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

Tan IIA (200mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
AST	91	82	171	99	69	74

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)組 GOT/AST 的值(average =97.66;standard error =37.55)。編號 3 上升到 171，其餘皆在正常值。

圖 6、 GOT/AST 生化檢驗結果 高劑量丹參組(1 g/kg)

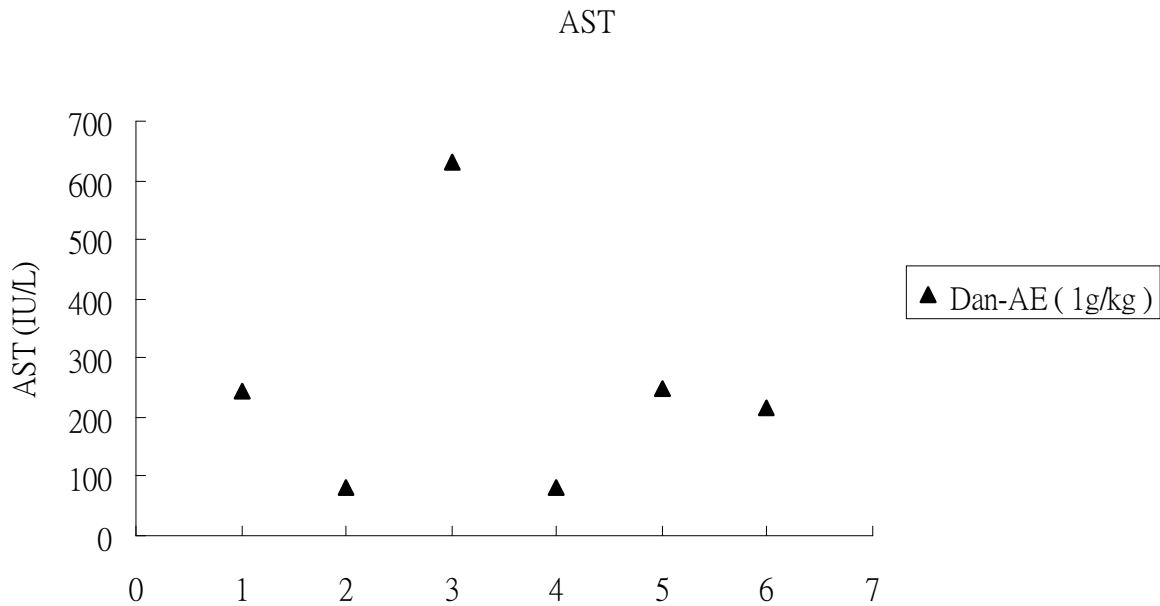


表 6.1 GOT/AST 生化檢驗數據 高劑量丹參組(1 g/kg)

Dan-AE (1g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
AST	244	81	631	80	249	215

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參(1 g/kg)組 GOT/AST 的值(average = 250 standard error = 201.93)。編號 2，4 在正常值，其餘皆上升，編號 3 上升到 631。

圖 7、GPT/ALT 生化檢驗結果 低劑量控制組（玉米油）

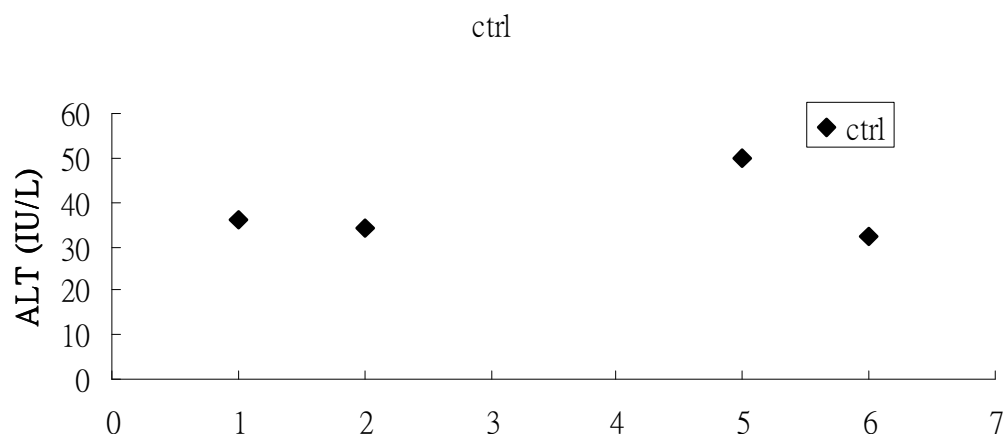


表 7.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 低劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
ALT	36	34			50	32

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量控制組（玉米油）GPT/ALT 的值(average = 38 standard error = 8.16。編號 3, 4 因抽血時操作不佳，抽血量太少，故測不出。

圖 8、GPT/ALT 生化檢驗結果 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

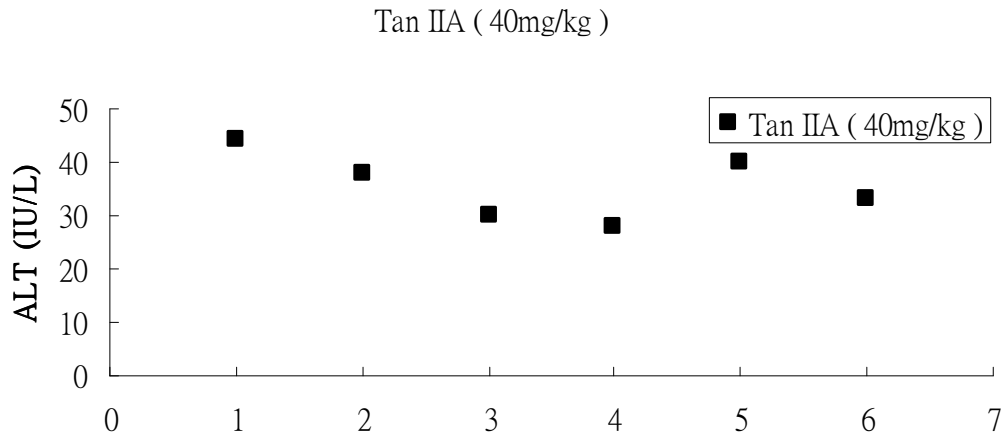


表 8.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
ALT	44	38	30	28	40	33

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg) GPT/ALT 的值(average = 35.5; standard error = 6.18)，皆在正常值。

圖 9、GPT/ALT 生化檢驗結果 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

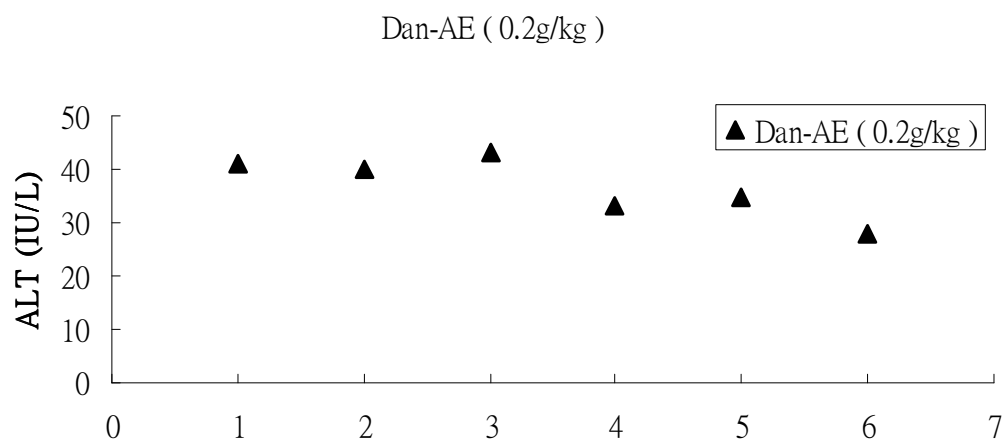


表 9.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
ALT	41	40	43	33	35	28

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參(0.2 g/kg)組 GPT/ALT 的值(average = 36.66 standard error = 5.68)，皆在正常值。

圖 10、GPT/ALT 生化檢驗結果 高劑量控制組（玉米油）

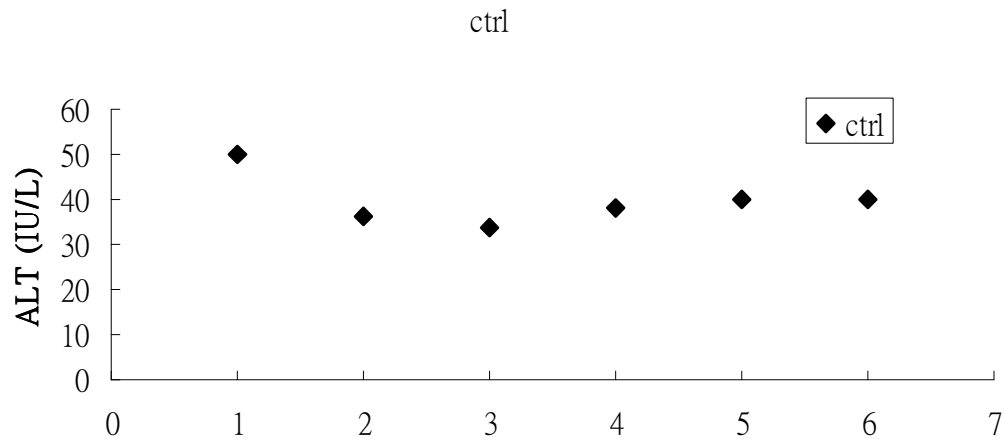


表 10.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 高劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
ALT	50	36	34	38	40	40

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量控制組（玉米油）GPT/ALT (average =39.66 standard error = 5.57)，皆在正常值。

圖 11、GPT/ALT 生化檢驗結果 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

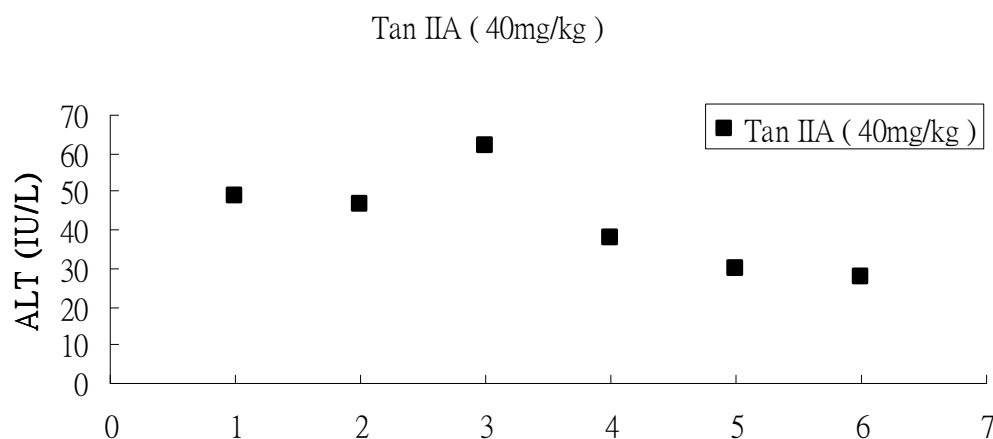


表 11.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

Tan IIA (200mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
ALT	49	47	62	38	30	28

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)組 GPT/ALT (average = 42.33; standard error = 12.87)，皆在正常值。

圖 12、GPT/ALT 生化檢驗結果 高劑量丹參組(1 g/kg)

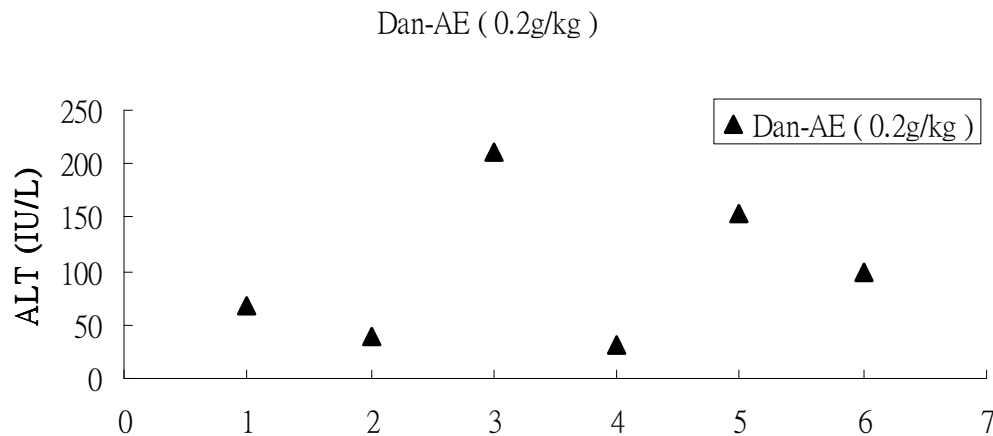


表 12.1 GPT/ALT 生化檢驗數據 高劑量丹參組(1 g/kg)

Dan-AE (1g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
ALT	67	39	212	32	153	99

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參(1 g/kg)組 GPT/ALT 值(average = 100.33; standard error = 70.40)，編號 3 上升到 212，編號 5 上升到 153，其餘皆在正常值。

圖 13、總膽紅素生化檢驗結果 低劑量控制組（玉米油）

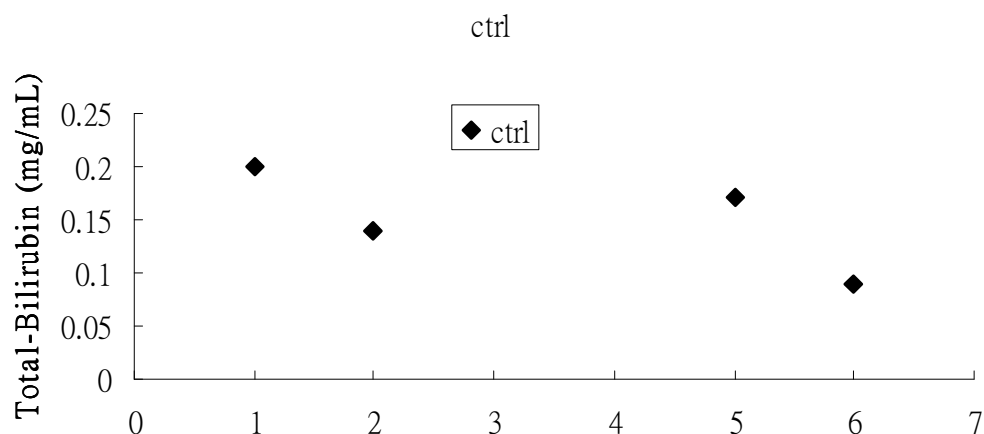


表 13.1 總膽紅素生化檢驗數據 低劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
T-Bili	0.2	0.14			0.17	0.09

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量控制組（玉米油）Total-bilirubin 的值(average = 0.15; standard error = 0.04)。編號 3, 4 因抽血時操作不佳，抽血量太少，故測不出。

圖 14、總膽紅素生化檢驗結果 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

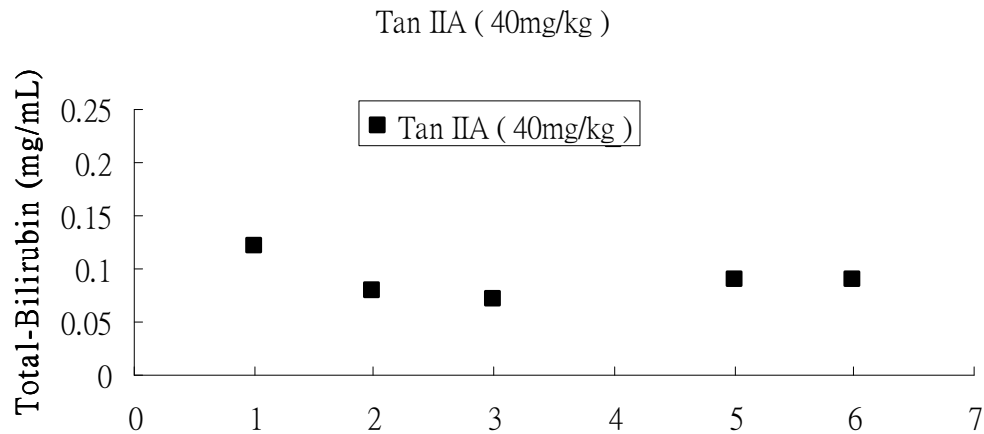


表 14.1 總膽紅素生化檢驗數據 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
T-Bili	0.12	0.08	0.07	0.22	0.09	0.09

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)組 Total-bilirubin 的值(average = 0.11; standard error = 0.05)。皆在正常值。

圖 15、總膽紅素生化檢驗結果 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

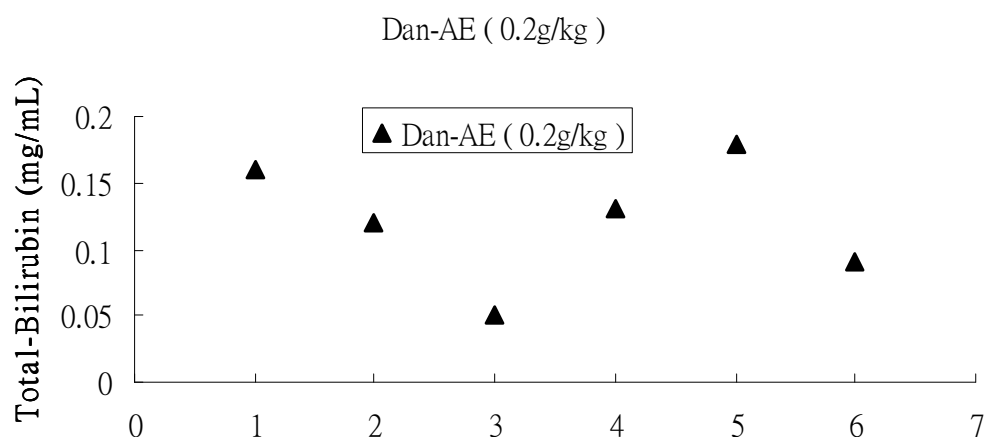


表 15.1 總膽紅素生化檢驗數據 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
T-Bili	0.16	0.12	0.05	0.13	0.18	0.09

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參(0.2 g/kg)組 Total-bilirubin 的值(average = 0.12; standard error = 0.04)。皆在正常值。

圖 16、總膽紅素生化檢驗結果 高劑量控制組（玉米油）

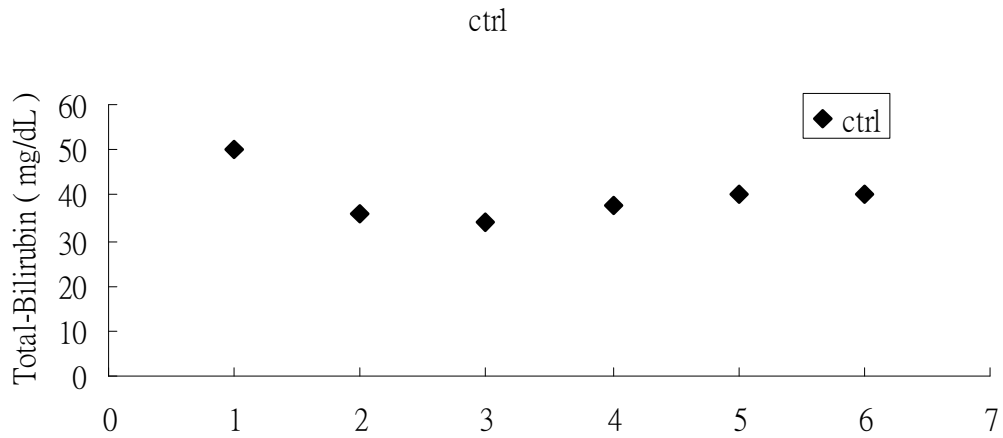


表 16.1 總膽紅素生化檢驗數據 高劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
T-Bili	0.22	0.11	0.15	0.16	0.08	0.12

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量控制組（玉米油），Total-bilirubin 的值(average =0.14;standard error =0.04)，皆在正常值。

圖 17、總膽紅素生化檢驗結果 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

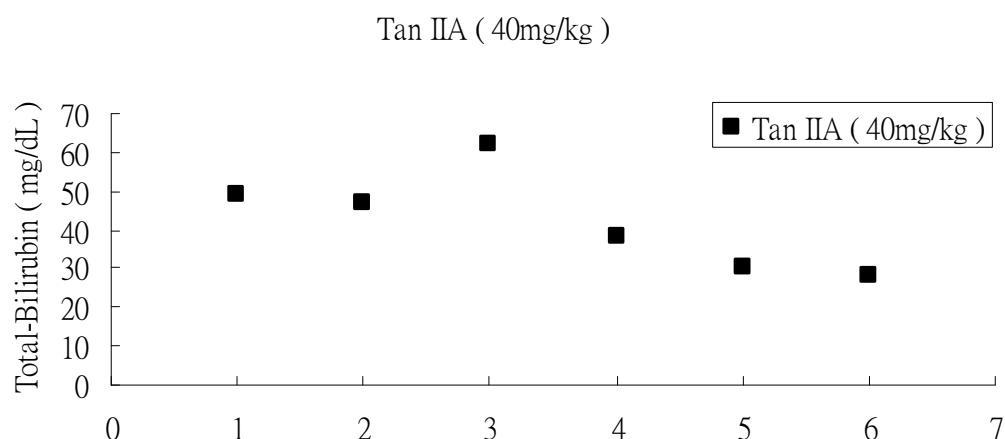


表 17.1 總膽紅素生化檢驗數據 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

Tan IIA (200mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
T-Bili	0.16	0.16	0.14	0.09	0.26	0.13

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)組，Total-bilirubin 的值(average = 0.15; standard error = 0.05)，皆在正常值。

圖 18、總膽紅素生化檢驗結果 高劑量丹參組(1 g/kg)

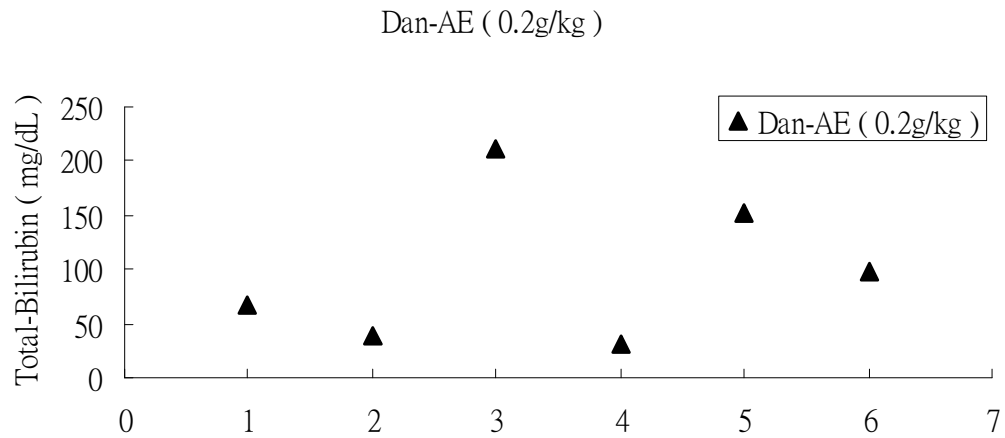


表 18.1 總膽紅素生化檢驗數據 高劑量丹參組(1 g/kg)

Dan-AE (1g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
T-Bili	0.06	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1g/kg) 及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參(1 g/kg)組，Total-bilirubin 的值(average =0.78; standard error =0.009)，皆在正常值。

圖 19、直接膽紅素生化檢驗結果 低劑量控制組（玉米油）

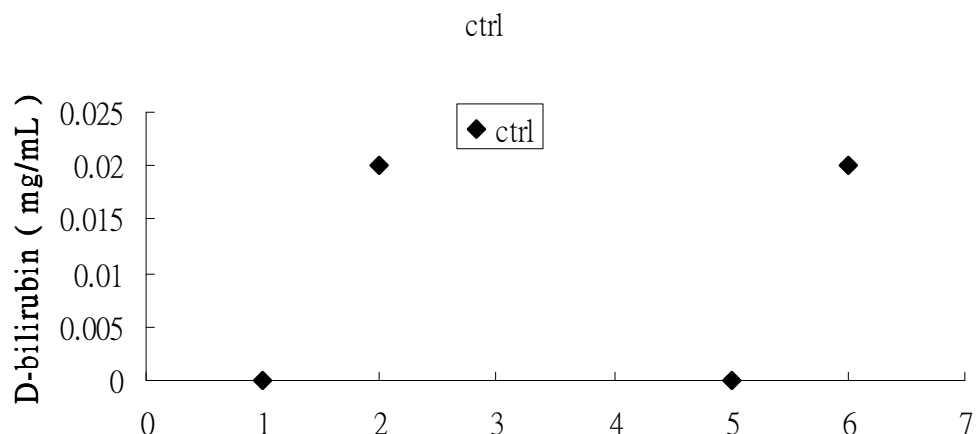


表 19.1 直接膽紅素生化檢驗數據 低劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
D-Bili	0	0.02			0	0.02

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量控制組（玉米油）Direct-bilirubin 的值(average =0.01;standard error =0)。編號 3, 4 因抽血時操作不佳，抽血量太少，故測不出。

圖 20、直接膽紅素生化檢驗結果 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

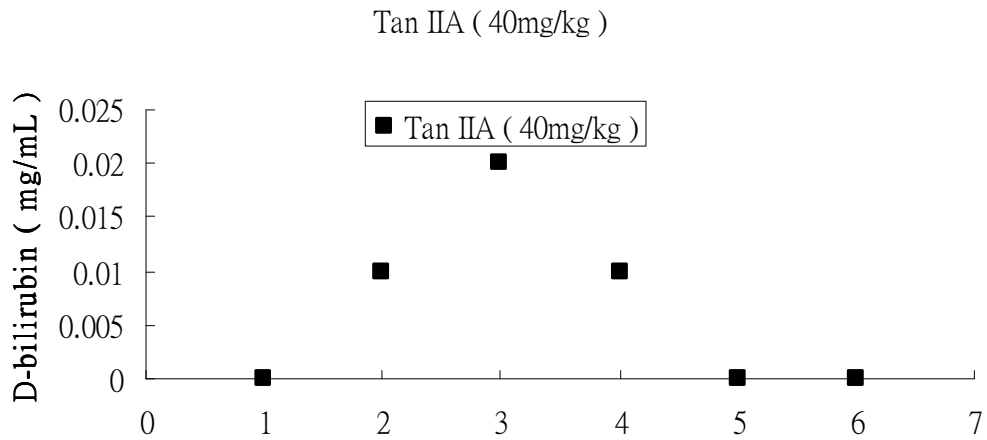


表 20.1 直接膽紅素生化檢驗數據 低劑量丹參酮 IIA 組(40 mg/kg)

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
D-Bili	0	0.01	0.02	0.01	0	0

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)組 Direct-bilirubin 的值(average = 0.006; standard error = 0.008)。皆在正常值。

圖 21、直接膽紅素生化檢驗結果 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

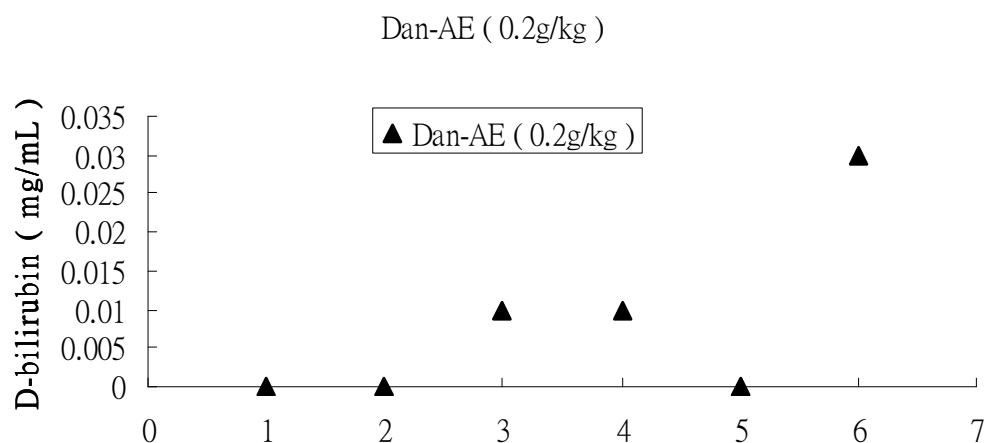


表 21.1 直接膽紅素生化檢驗數據 低劑量丹參組(0.2 g/kg)

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
D-Bili	0	0	0.01	0.01	0	0.03

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。低劑量丹參(0.2 g/kg)組 Direct-bilirubin 的值(average = 0.008; standard error = 0.011)。皆在正常值。

圖 22、直接膽紅素生化檢驗結果 高劑量控制組（玉米油）

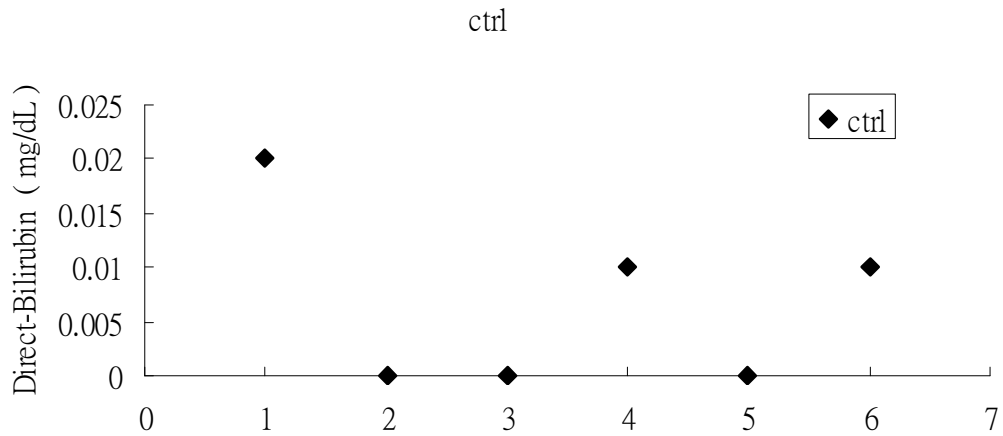


表 22.1 直接膽紅素生化檢驗數據 高劑量控制組（玉米油）

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
D-Bili	0.02	0	0	0.01	0	0.01

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量控制組（玉米油），Direct-bilirubin 的值(average = 0.006; standard error = 0.008)，皆在正常值。

圖 23、直接膽紅素生化檢驗結果 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

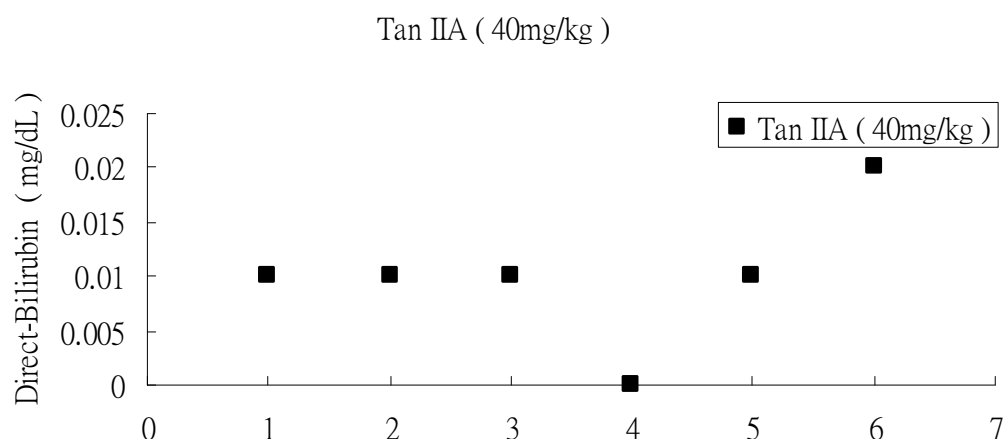


表 23.1 直接膽紅素生化檢驗數據 高劑量丹參酮 IIA 組(200 mg/kg)

Tan IIA (200mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
D-Bili	0.01	0.01	0.01	0	0.01	0.02

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)組，Direct-bilirubin 的值(average = 0.01; standard error = 0.006)，皆在正常值。

圖 24、直接膽紅素生化檢驗結果 高劑量丹參組(1 g/kg)

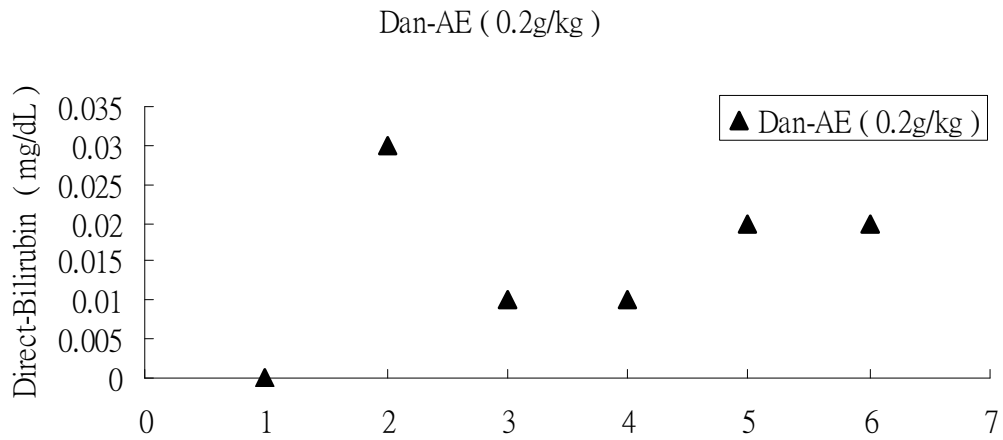


表 24.1 直接膽紅素生化檢驗數據 高劑量丹參組(1 g/kg)

Dan-AE (1g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
D-Bili	0	0.03	0.01	0.01	0.02	0.02

小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。高劑量丹參(1 g/kg)組，Direct-bilirubin 的值(average = 0.015; standard error = 0.01)，皆在正常值。

圖 25、生化檢驗 GOT/AST (散點圖)

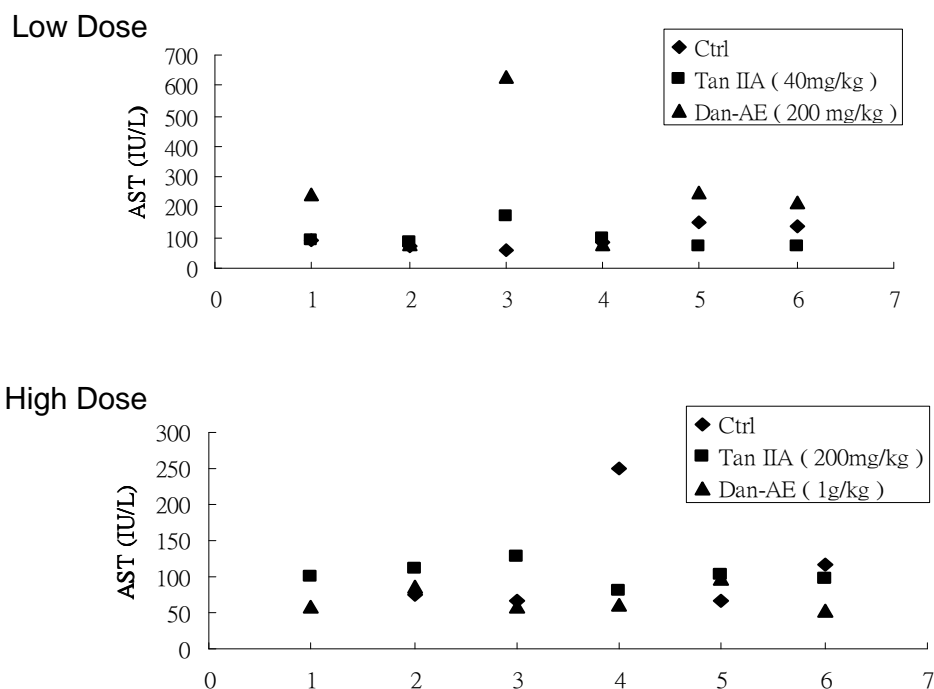
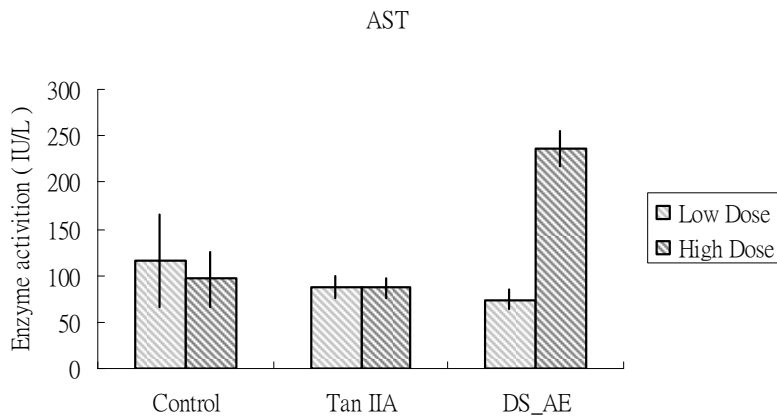


表 25.1 生化檢驗 GOT/AST 數值總表

	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
Ctrl(low dose)	110	90			188	75
Ctrl(high dose)	90	69	59	85	149	139
	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
Tan IIA (40mg/kg)	240	91	72	75	103	84
Tan IIA(200mg/kg)	91	82	171	99	69	74
	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
Dan-AE (0.2g/kg)	194	69	77	87	64	62
Dan-AE (1g/kg)	244	81	631	80	249	215

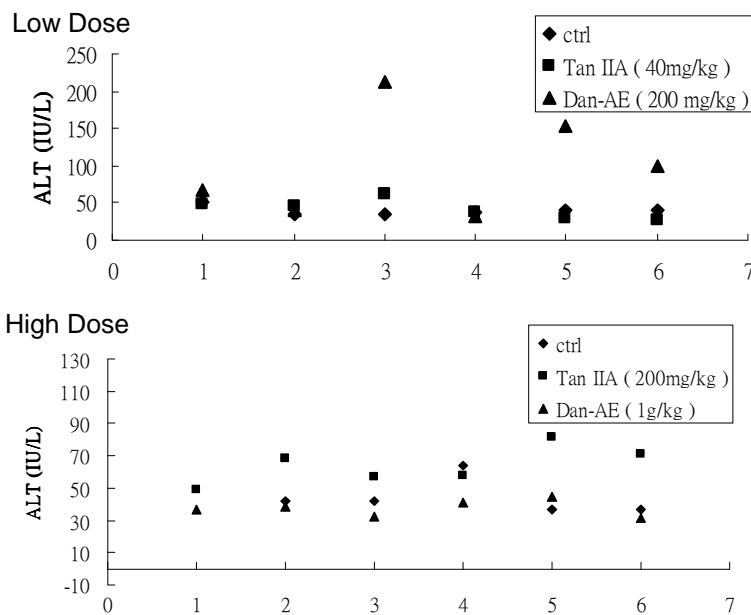
經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油及低/高劑量藥物，休息一天後犧牲，抽血檢測血漿 GOT/AST 值總表。

圖 26、生化檢驗 GOT/AST (直方圖)



經低劑量與高劑量治療五天，於第六天犧牲後，發現給予低劑量治療的丹參、丹參酮 IIA 對於 GOT/AST 沒有影響。然而給予高劑量治療的丹參對於 GOT/AST 卻有顯著的影響，但是在丹參酮 IIA 部分仍沒有影響。由肝功能生化檢驗結果可知，不論高劑量或是低劑量的丹參酮 IIA 對於 GOT/AST 的變化，並沒有統計上的意義。

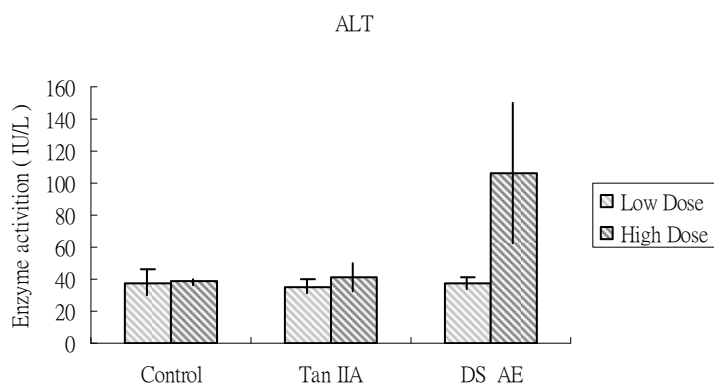
圖 27、生化檢驗 GPT/ALT (散點圖)



小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

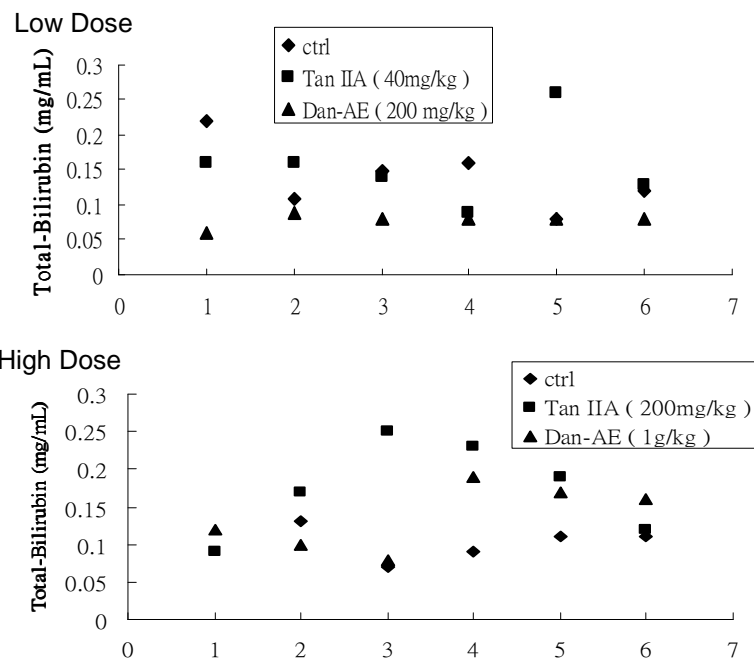
小白鼠 18 隻，分為控制組（玉米油）、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

圖 28、生化檢驗 GPT/ALT (直方圖)



經低劑量與高劑量治療五天，於第六天犧牲後，發現給予低劑量治療的丹參、丹參酮 IIA 對於 GPT/ALT 沒有影響。然而給予高劑量治療的丹參對於 GPT/ALT 卻有顯著的影響，但是在丹參酮 IIA 部分仍沒有影響。由肝功能生化檢驗結果可知，不論高劑量或是低劑量的丹參酮 IIA 對於 GPT/ALT 的變化，並沒有統計上的意義。

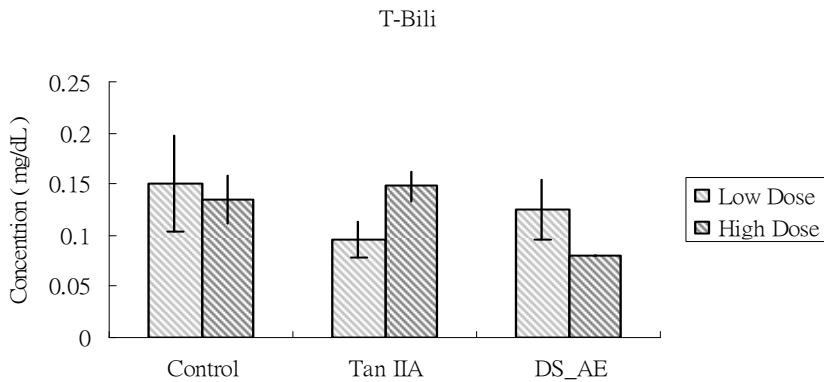
圖 29、總膽紅素 (T-Bili) 的變化 (散點圖)



小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

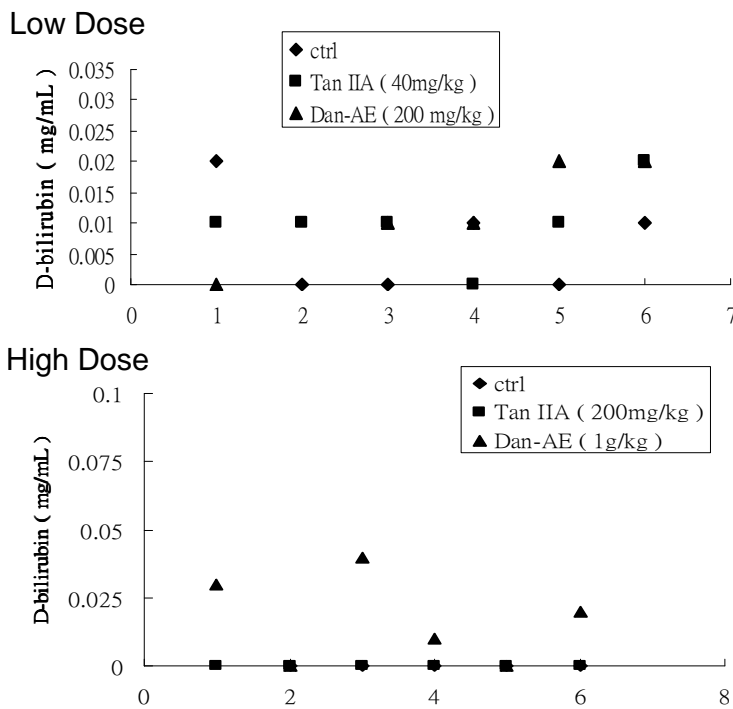
小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

圖 30、生化檢驗總膽紅素 (T-Bili) (直方圖)



從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用低劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用低劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用高劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用高劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。

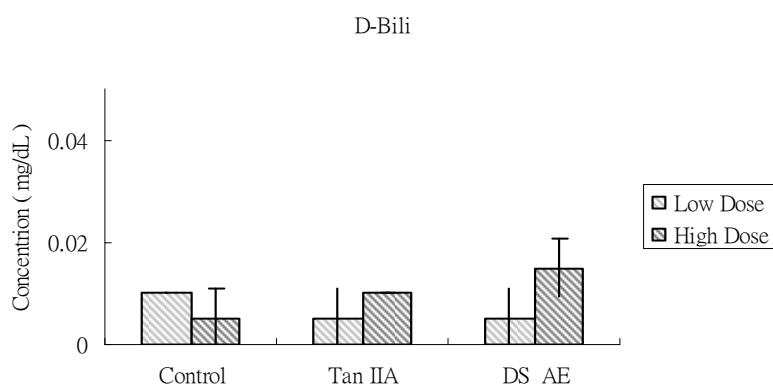
圖 31、直接膽紅素 (D-Bili) 的變化 (散點圖)



小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、低劑量丹參(0.2 g/kg)及低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

小白鼠 18 隻，分為控制組 (玉米油)、高劑量丹參(1 g/kg)及高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)三組，每組各六隻，連續餵食五天，在第六天分別給予犧牲，抽血檢測肝功能指數(GOT, GPT, Bilirubin total/direct)。

圖 32、生化檢驗直接膽紅素 (D-Bili) (直方圖)



從膽紅素代謝的檢驗結果可以得知，服用低劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用低劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用高劑量丹參對於膽紅素代謝沒有顯著變化。服用高劑量丹參酮 IIA 對於膽紅素代謝沒有顯著變化。

圖 33、過氧化氫酶濃度半定量 低劑量控制組

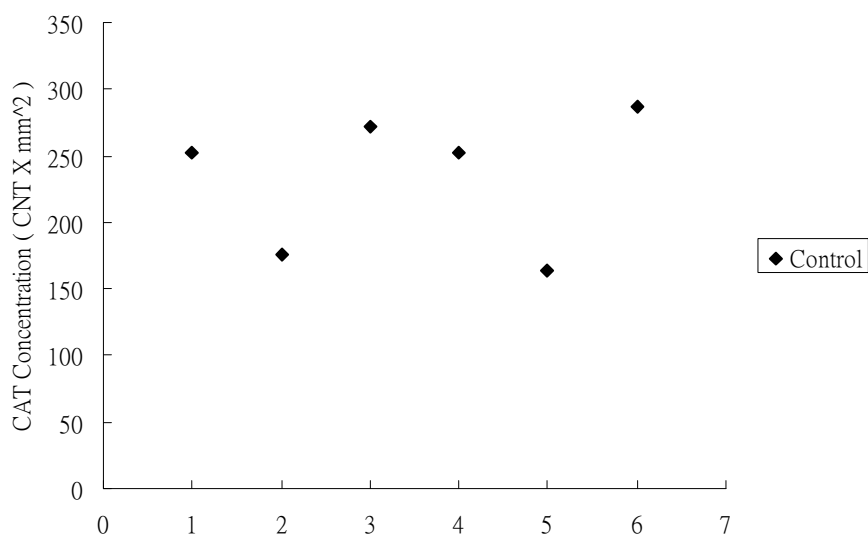


表 33.1 過氧化氫酶濃度半定量 低劑量控制組

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
CAT	252.14	175.04	272.05	252.43	163.69	286.90

(average =233.70; standard error =51.64)

經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶

圖 34、過氧化氫酶濃度半定量 低劑量丹參酮 IIA 組

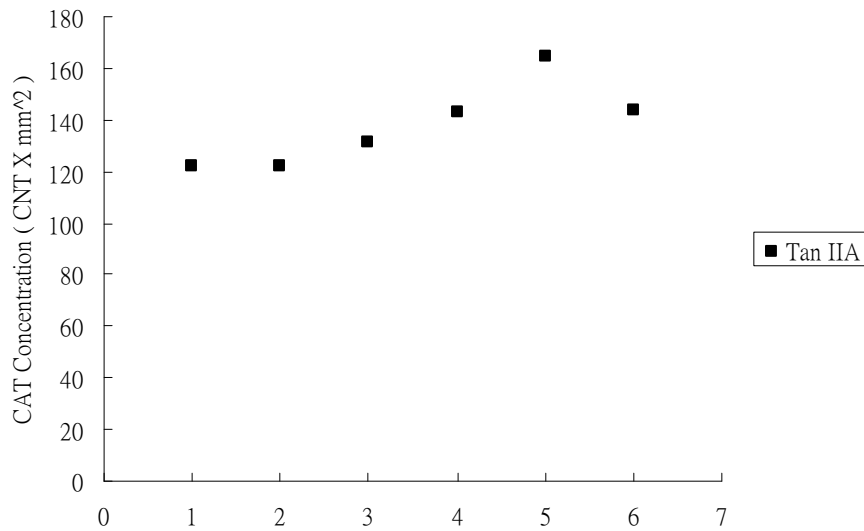


表 34.1 過氧化氫酶濃度半定量 低劑量丹參酮 IIA 組

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
CAT	122.04	122.08	131.49	143.15	164.37	143.86

(average = 137.83; standard error = 16.16)

經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參酮 IIA (40 mg/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 35、過氧化氫酶濃度半定量 低劑量丹參組

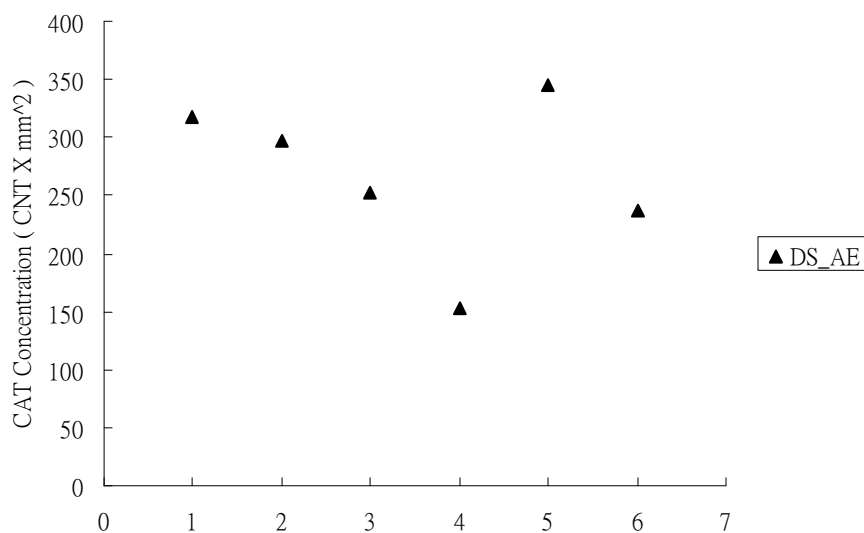


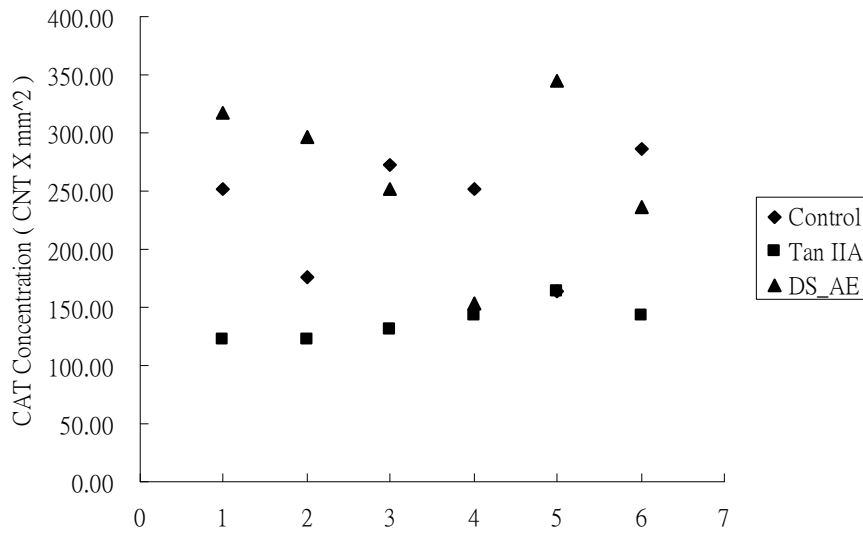
表 35.1 過氧化氫酶濃度半定量 低劑量丹參組

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
CAT	318.06	296.80	252.27	152.68	344.84	236.70

(average = 272.93; standard error = 75.27)

經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參(0.2 g/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 36、過氧化氫酶濃度低劑量組半定量 (散點圖)



經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油及低/高劑量藥物，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 37、過氧化氫酶濃度低劑量組半定量

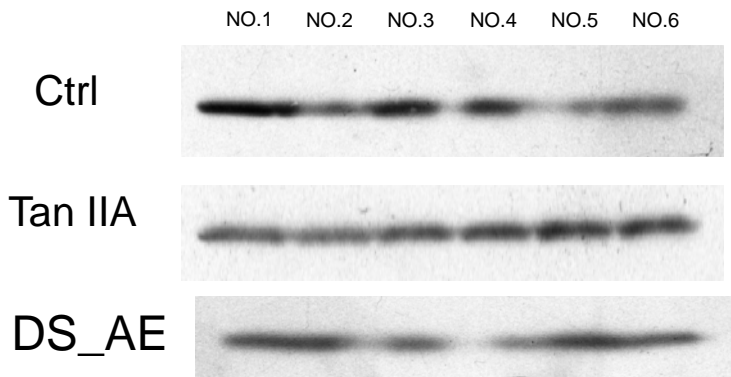


圖 38、CAT 濃度低劑量組半定量 (混合)

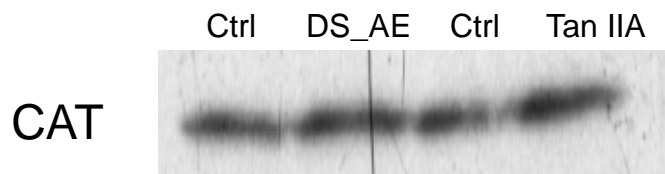


圖 39、過氧化氫酶濃度低劑量組半定量（混合）直方圖

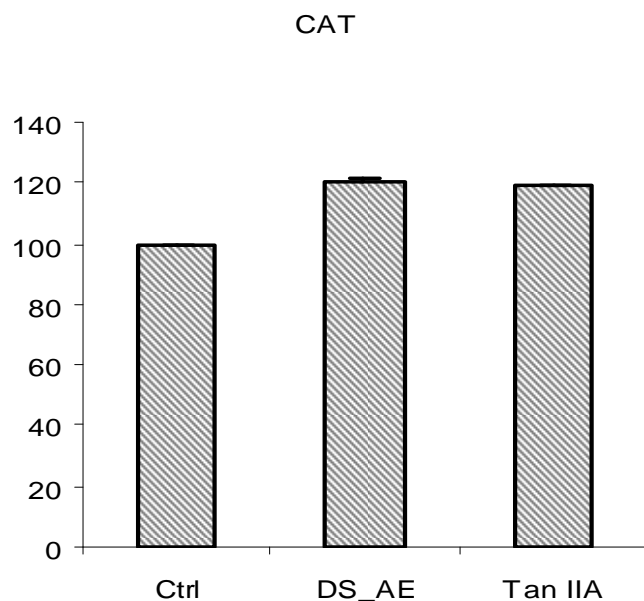


圖 40、過氧化氫酶濃度半定量 高劑量控制組

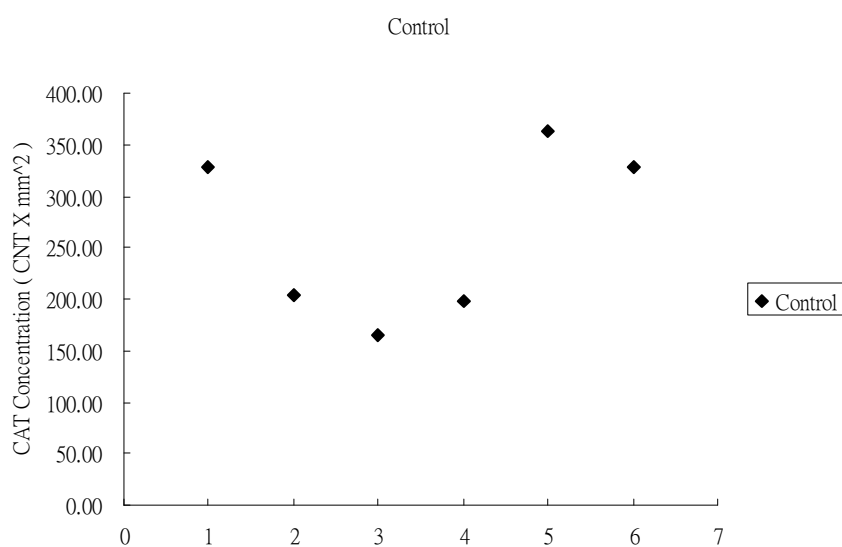


表 40.1 過氧化氫酶濃度半定量 高劑量控制組

Control	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
CAT	328.79	204.29	164.38	198.76	362.58	328.57

(average =251.76; standard error =87.90)

經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 41、過氧化氫酶濃度半定量 高劑量丹參酮 IIA 組

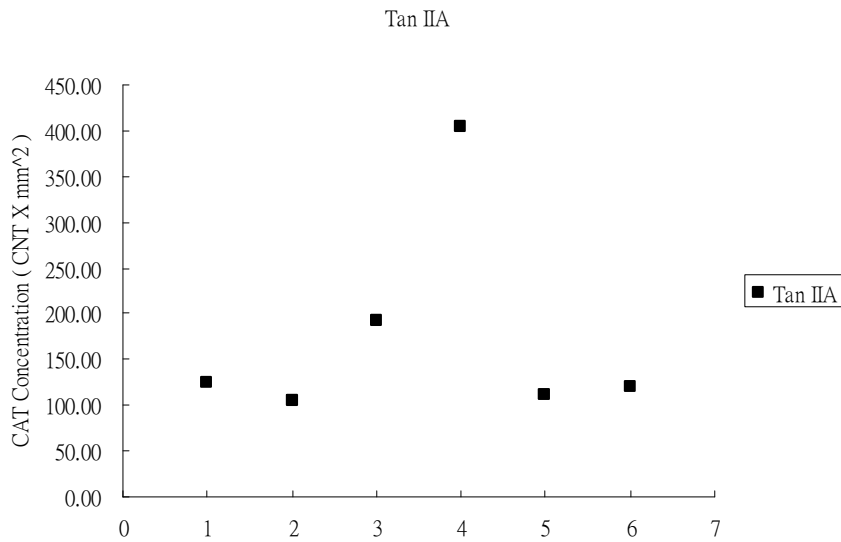


表 41.1 過氧化氫酶濃度半定量 高劑量丹參酮 IIA 組

Tan IIA	Tan IIA-1	Tan IIA-2	Tan IIA-3	Tan IIA-4	Tan IIA-5	Tan IIA-6
CAT	124.47	105.66	191.15	403.71	112.44	121.23

(average = 187.48; standard error = 125.56)

經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 42、過氧化氫酶濃度半定量 高劑量丹參組

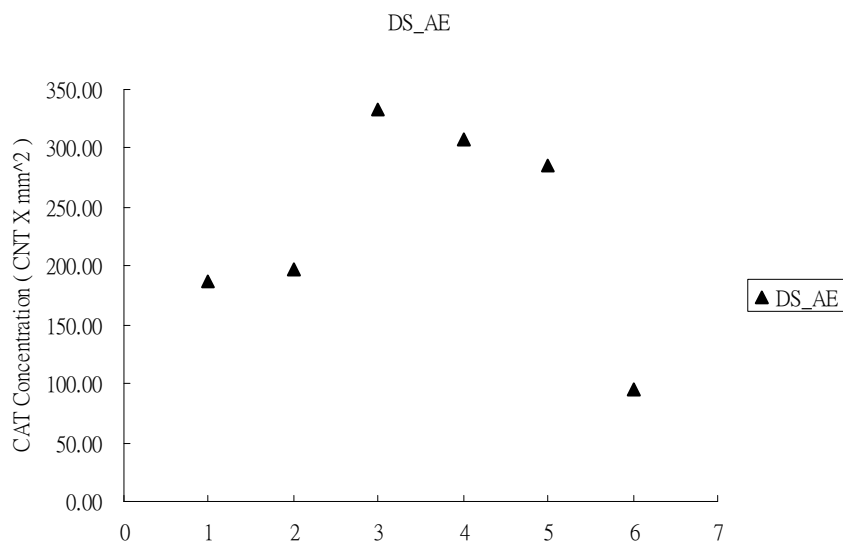


表 42.1 過氧化氫酶濃度半定量 高劑量丹參組

DS_AE	DS_AE-1	DS_AE-2	DS_AE-3	DS_AE-4	DS_AE-5	DS_AE-6
CAT	187.49	197.91	332.63	308.21	285.58	94.49

(average = 262.364; standard error = 65.83)

經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參(1 g/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶

圖 43、過氧化氫酶濃度 高劑量組半定量 (散點圖)

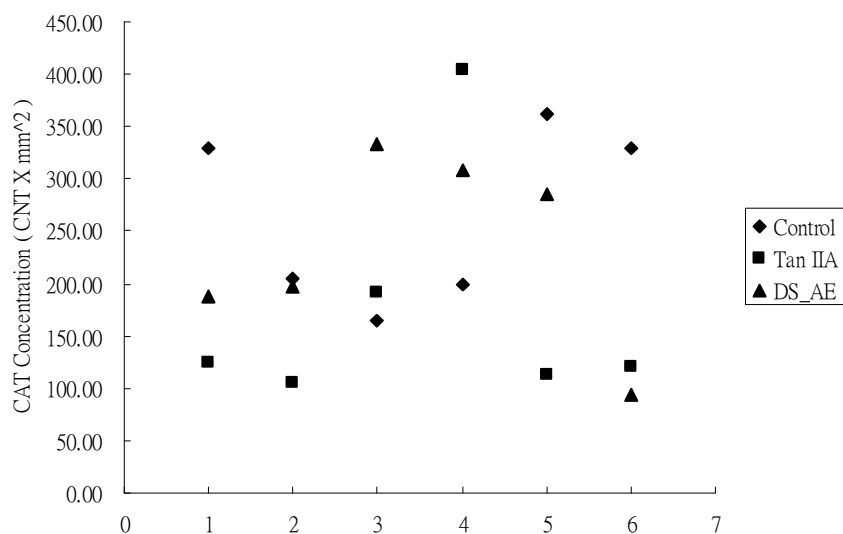
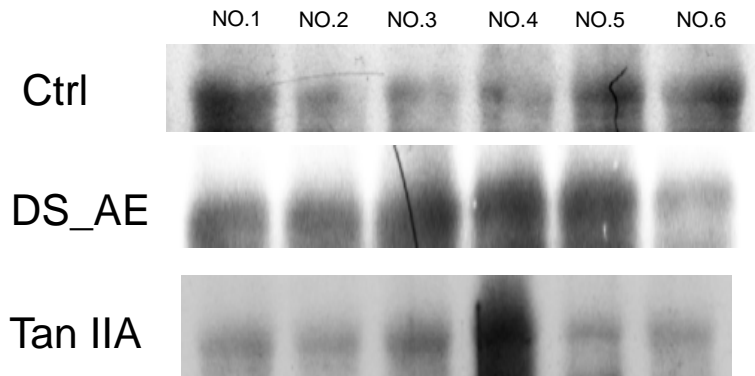


圖 44、過氧化氫酶濃度 高劑量組半定量



經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶。

圖 45、過氧化氫酶濃度 高劑量組半定量（混合）

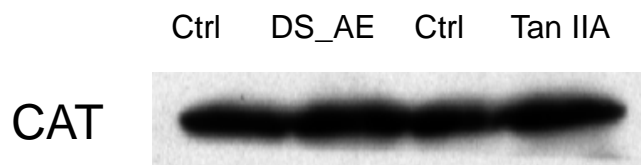
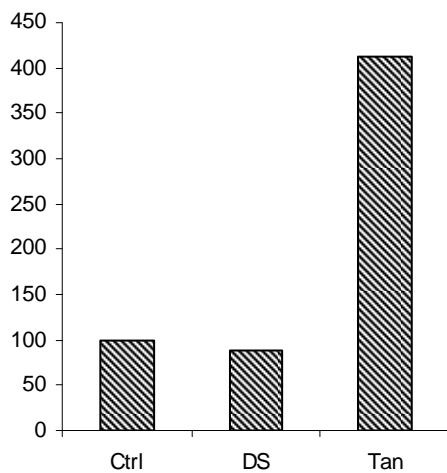


圖 46、過氧化氫酶濃度 高劑量組半定量（混合）直方圖



經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶比較之。

圖 47、超氧歧化酶濃度半定量 低劑量控制組

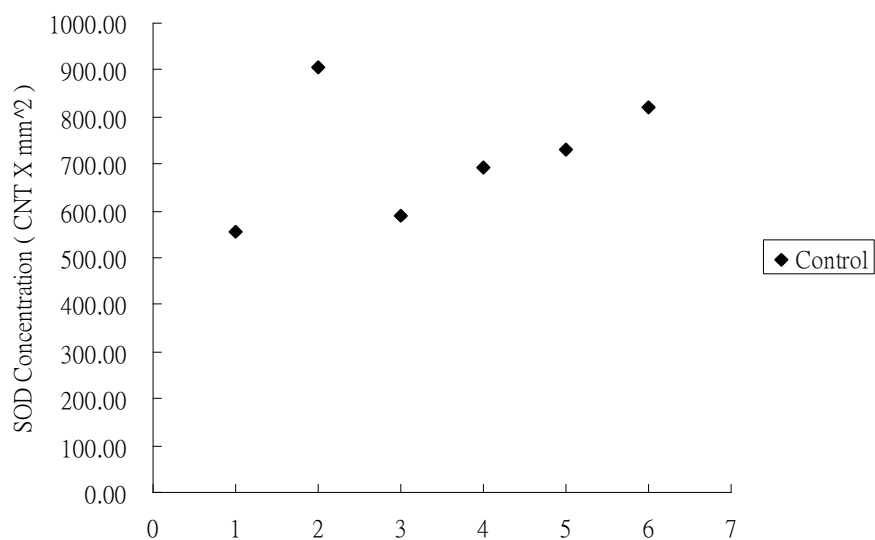


表 47.1 超氧歧化酶濃度半定量 低劑量控制組

Ctrl	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
SOD	554.76	904.45	589.85	693.11	729.02	819.38

(average = 694.23; standard error = 137.61)

經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 48、超氧歧化酶濃度半定量 低劑量丹參酮 IIA 組

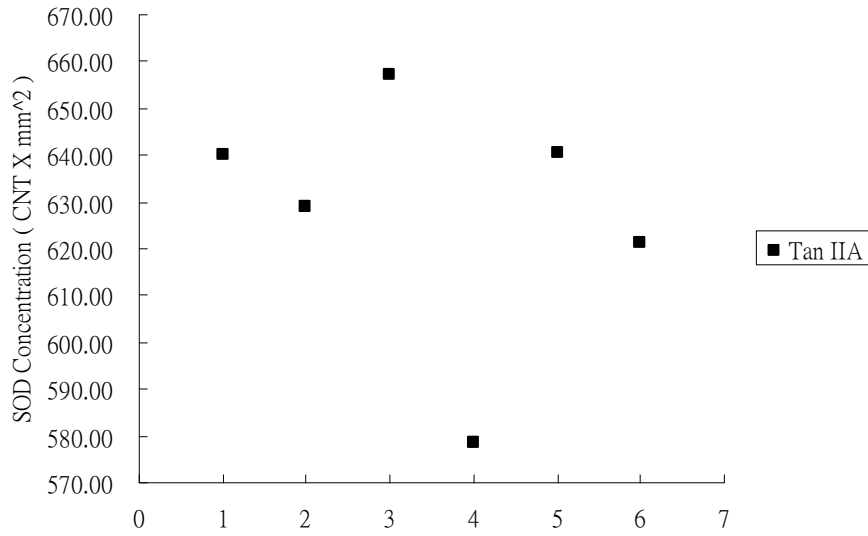


表 48.1 超氧歧化酶濃度半定量 低劑量丹參酮 IIA 組

Tan IIA (40mg/kg)	TanIIA-1	TanIIA-2	TanIIA-3	TanIIA-4	TanIIA-5	TanIIA-6
SOD	639.96	629.07	657.05	578.61	640.44	621.35

(average = 629.02 ; standard error = 29.90)

經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參酮 IIA(40 mg/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 49、超氧歧化酶濃度半定量 低劑量丹參組

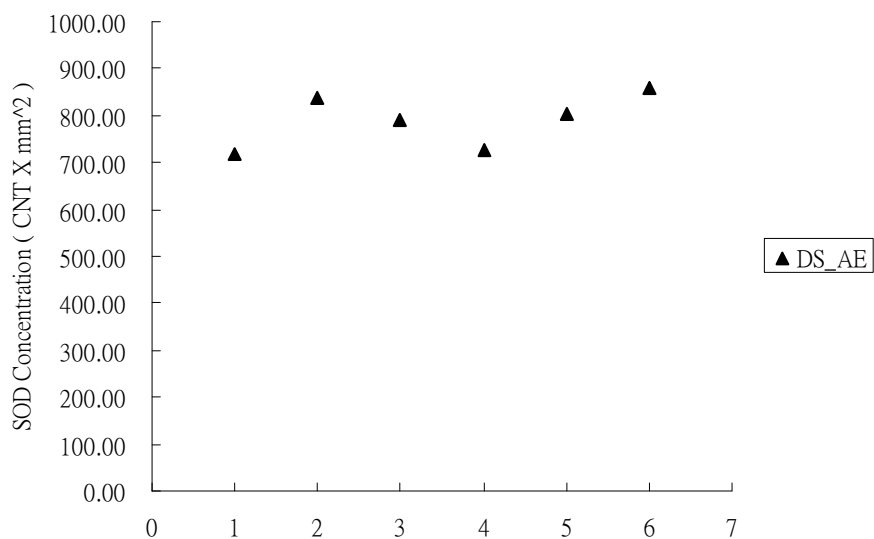


表 49.1 超氧歧化酶濃度半定量 低劑量丹參組

Dan-AE (0.2g/kg)	Dan-AE-1	Dan-AE-2	Dan-AE-3	Dan-AE-4	Dan-AE-5	Dan-AE-6
SOD	716.31	839.53	791.53	726.69	803.41	861.06

(average = 775.49; standard error = 52.49)

經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參(0.2 g/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 50、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量 (散點圖)

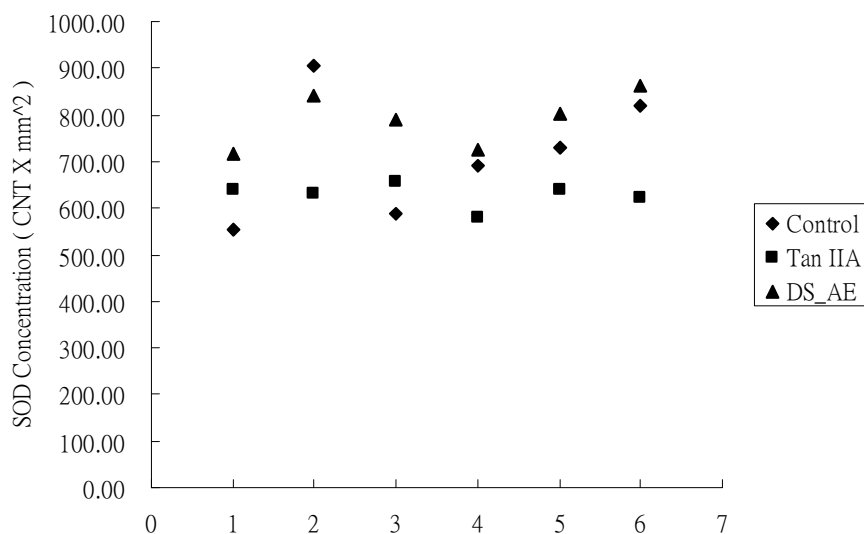
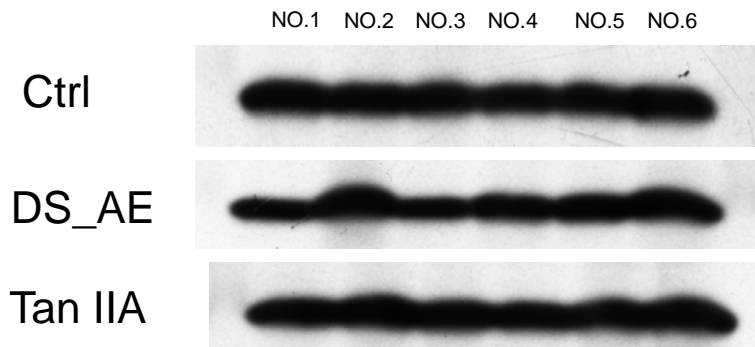


圖 51、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量



經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶比較之。

圖 52、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量（混合）

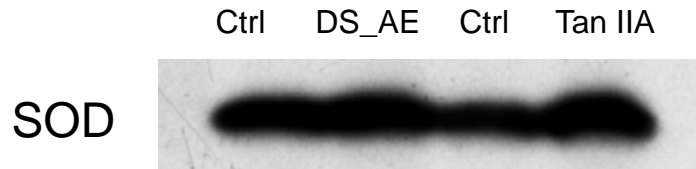
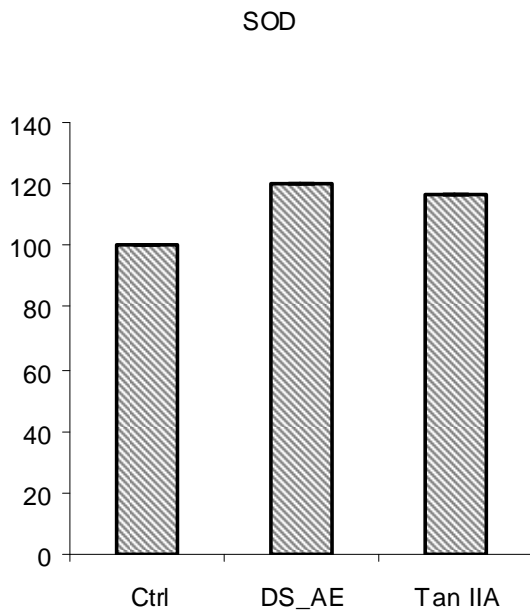


圖 53、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量（混合）直方圖



經過五天連續每天以灌胃口服給低劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶比較之。

圖 54、超氧歧化酶濃度半定量 高劑量控制組

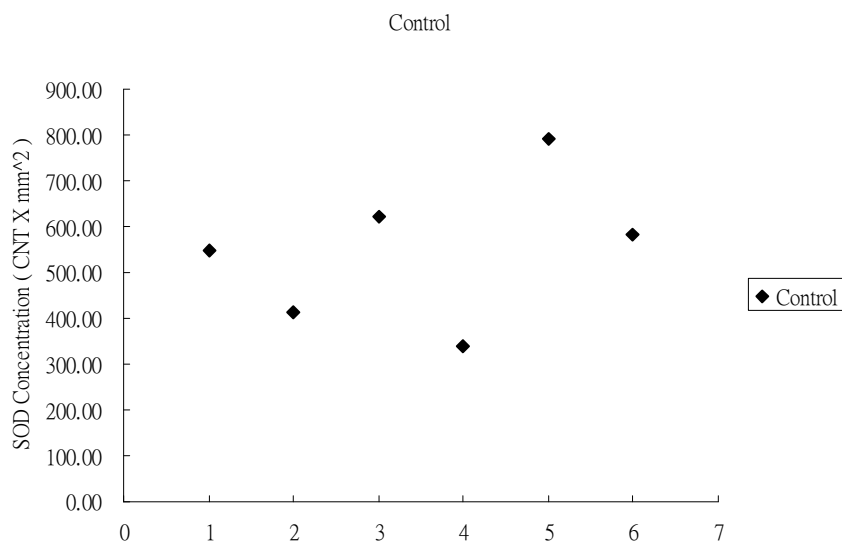


表 54.1 超氧歧化酶濃度半定量 高劑量控制組

Control	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
SOD	545.71	412.27	620.38	338.81	790.00	581.45

(average = 541.43; standard error = 177.32)

經過五天連續每天以灌胃口服給玉米油，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 55、超氧歧化酶濃度半定量 高劑量丹參酮 IIA 組

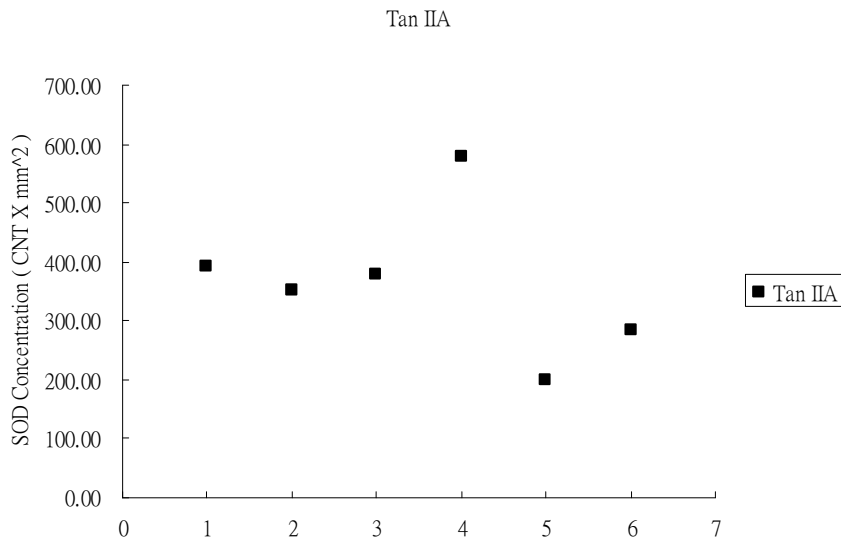


表 55.1 超氧歧化酶濃度半定量 高劑量丹參酮 IIA 組

Tan IIA	Tan IIA-1	Tan IIA-2	Tan IIA-3	Tan IIA-4	Tan IIA-5	Tan IIA-6
SOD	393.68	350.78	378.08	577.91	199.60	283.25

(average =380.01;standard error =134.86)

經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參酮 IIA (200 mg/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 56、超氧歧化酶濃度半定量 高劑量丹參組

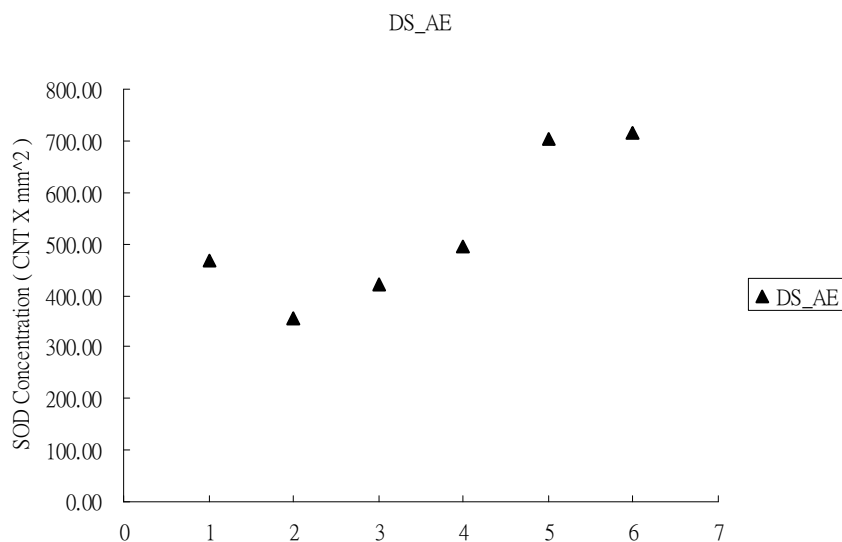


表 56.1 超氧歧化酶濃度半定量 高劑量丹參組

DS_AE	DS_AE-1	DS_AE-2	DS_AE-3	DS_AE-4	DS_AE-5	DS_AE-6
SOD	469.42	355.00	422.28	494.84	701.84	713.18

(average = 488.67; standard error = 130.50)

經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參(1 g/kg)，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶。

圖 57、超氧歧化酶濃度 高劑量組半定量 (散點圖)

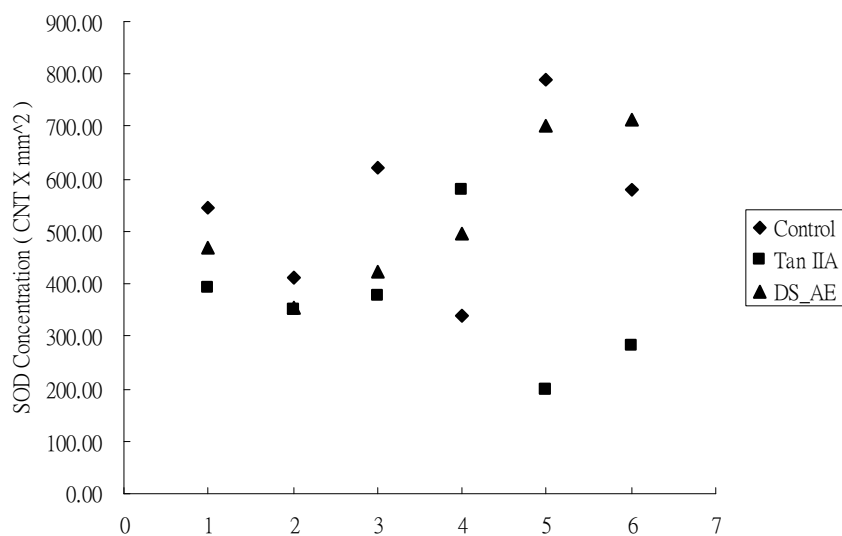
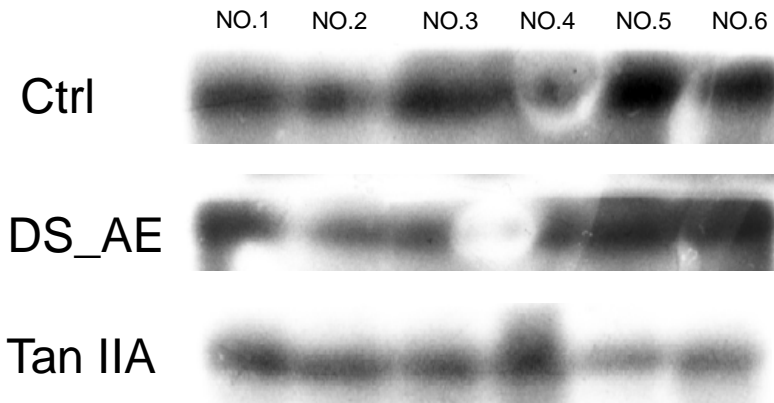


圖 58、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量



經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶比較之。

圖 59、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量（混合）

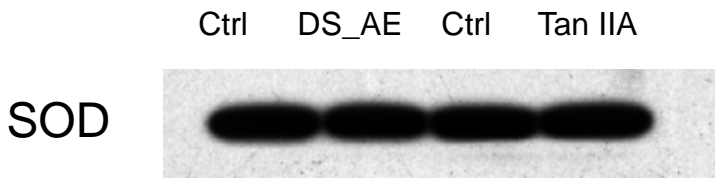
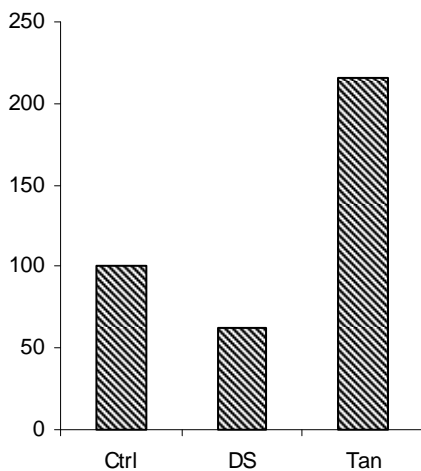


圖 60、超氧歧化酶濃度低劑量組半定量（混合）直方圖



經過五天連續每天以灌胃口服給高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶比較之。

圖 61、過氧化氫酶濃度的影響（散點圖）

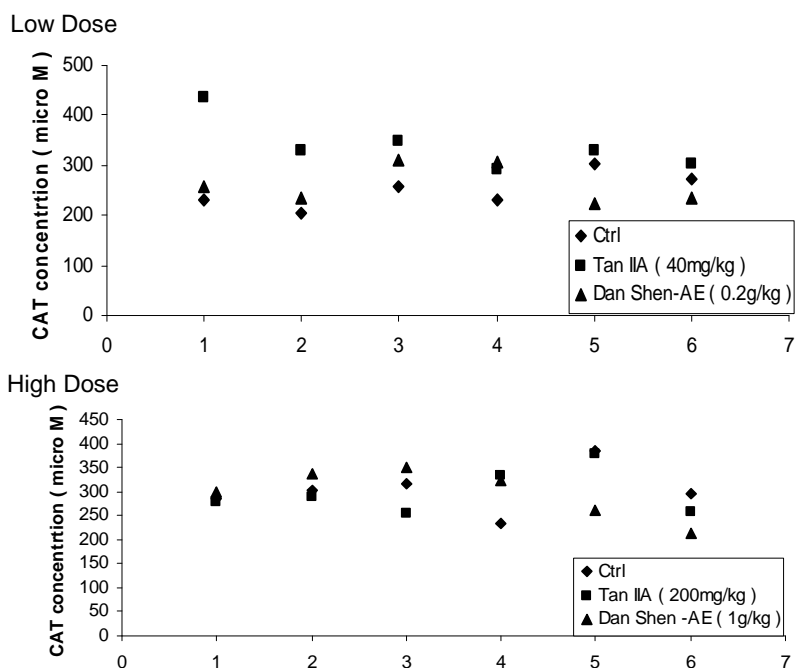
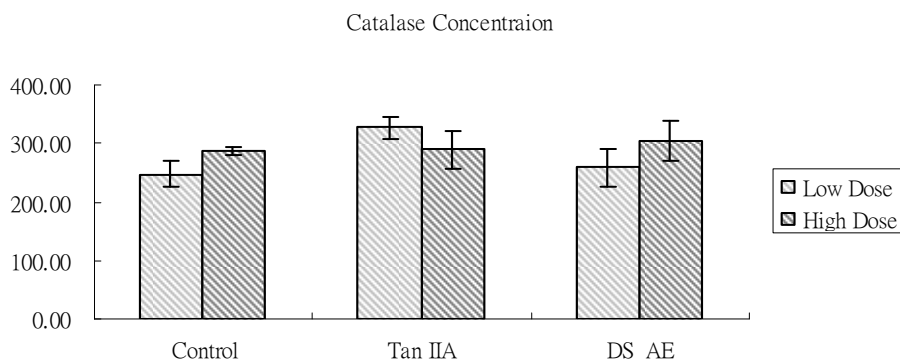


表 61.1 過氧化氫酶濃度

	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
Ctrl(low dose)	230.16	205.12	257.76	230.25	303.37	272.48
Ctrl(high dose)	286.64	302.27	316.53	234.73	383.80	294.05
	Tan IIA -1	Tan IIA -2	Tan IIA -3	Tan IIA -4	Tan IIA -5	Tan IIA -6
Tan IIA(40mg/kg)	434.43	330.60	347.51	292.31	328.41	302.73
Tan IIA(200mg/kg)	277.96	287.19	253.01	333.44	377.67	259.04
	Tan-alc -1	Tan-alc -2	Tan-alc -3	Tan-alc -4	Tan-alc -5	Tan-alc -6
DS-AE(0.2g/kg)	258.4	235.0	308.8	306.0	222.4	234.8
DS-AE(1g/kg)	297.4	337.7	348.7	323.4	260.0	212.8

經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶總表。

圖 62、過氧化氫酶濃度的影響（直方圖）



經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶比較之。

圖 63、過氧化氫酶活性的影響（散點圖）

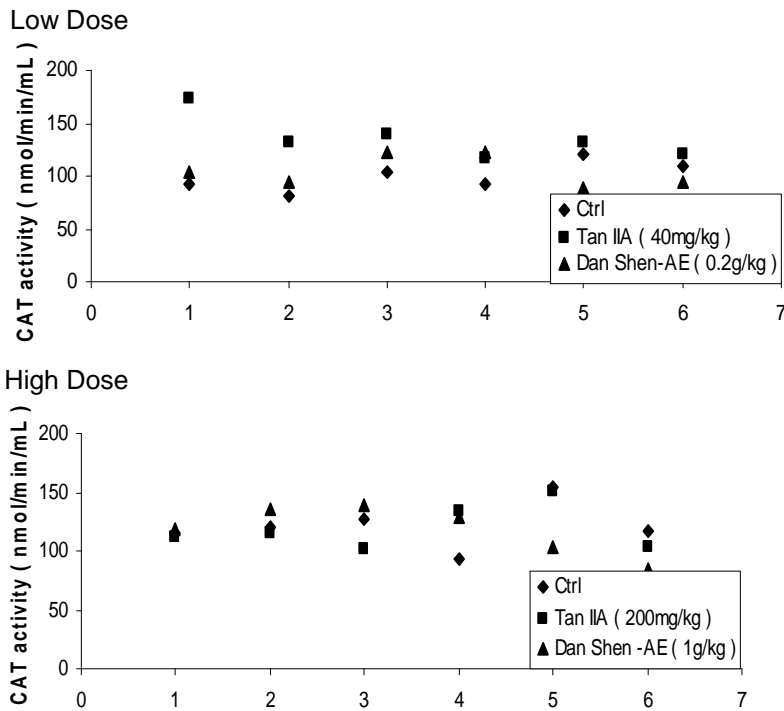
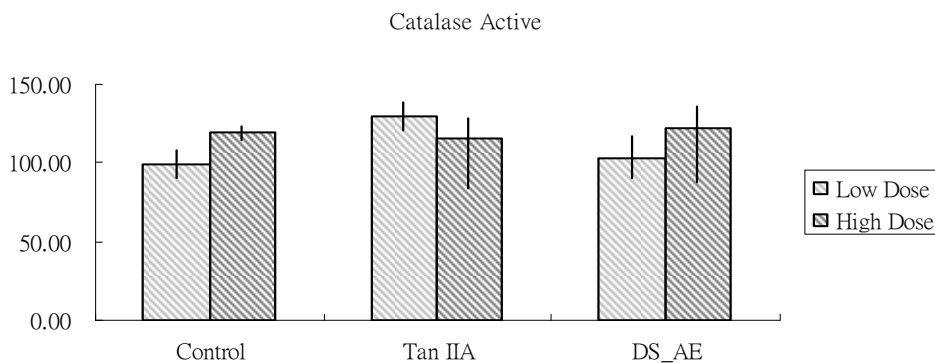


表 63.1 過氧化氫酶活性

	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
Ctrl(low dose)	92.06	82.05	103.10	92.10	121.35	108.99
Ctrl(high dose)	114.66	120.91	126.61	93.89	153.52	117.62
	Tan IIA -1	Tan IIA -2	Tan IIA -3	Tan IIA -4	Tan IIA -5	Tan IIA -6
Tan IIA (40mg/kg)	173.77	132.24	139.01	116.92	131.36	121.09
Tan IIA (200mg/kg)	111.18	114.88	101.20	133.38	151.07	103.62
	Tan-alc -1	Tan-alc -2	Tan-alc -3	Tan-alc -4	Tan-alc -5	Tan-alc -6
DS-AE (0.2g/kg)	103.36	94.00086	123.50409	122.4073	88.955699	93.927742
DS-AE (1g/kg)	118.97075	135.09333	139.48043	129.3535	103.98151	85.116989

經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶活性總表。

圖 64、過氧化氫酶活性的影響（直方圖）



經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測過氧化氫酶活性比較之。

圖 65、超氧歧化酶活性的影響（散點圖）

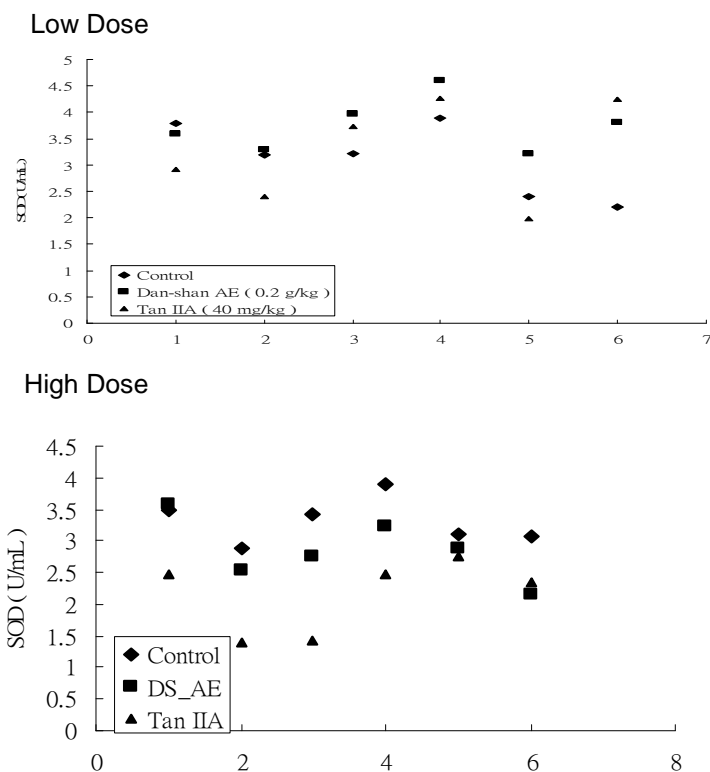
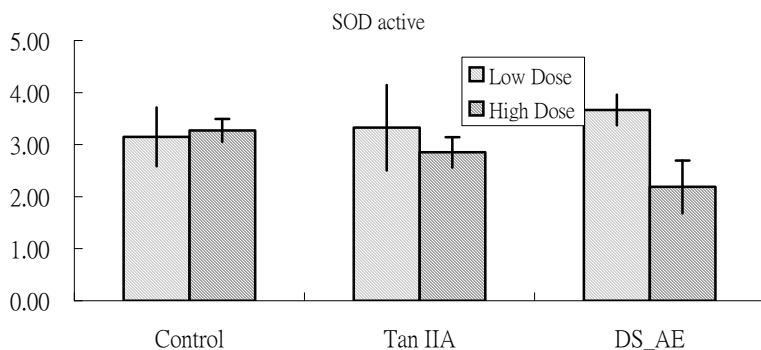


表 65.1 超氧歧化酶活性的影響

	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
Ctrl(low dose)	3.79	3.19	3.21	3.90	2.41	2.21
Ctrl(high dose)	3.49	2.87	3.43	3.90	3.10	3.06
	Tan IIA -1	Tan IIA -2	Tan IIA -3	Tan IIA -4	Tan IIA -5	Tan IIA -6
Tan IIA (40mg/kg)	2.92	2.40	3.73	4.27	1.98	4.25
Tan IIA (200mg/kg)	3.60	2.53	2.76	3.22	2.90	2.15
	Tan-alc -1	Tan-alc -2	Tan-alc -3	Tan-alc -4	Tan-alc -5	Tan-alc -6
DS-AE (0.2g/kg)	3.60	3.28	3.96	4.59	3.22	3.81
DS-AE (1g/kg)	2.49	1.40	1.43	2.49	2.77	2.34

經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶活性總表。

圖 66、超氧歧化酶活性的影響（直方圖）



經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測超氧歧化酶活性比較之。

圖 67、麩胱甘肽過氧化酶活性的影響 (直方圖)

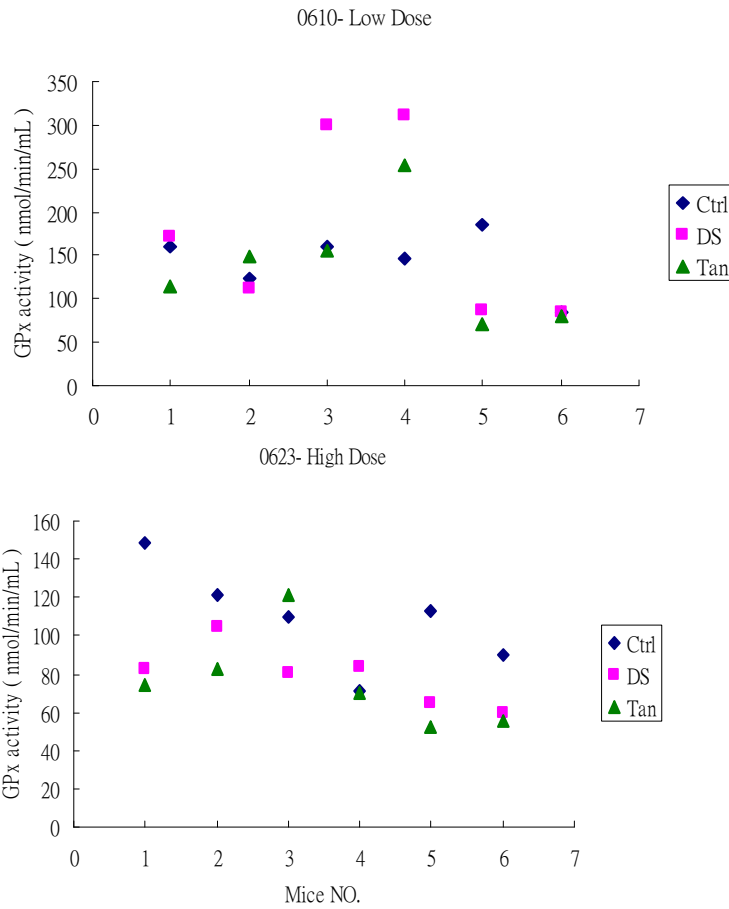


表 67.1 麩胱甘肽過氧化酶活性的影響

	Ctrl-1	Ctrl-2	Ctrl-3	Ctrl-4	Ctrl-5	Ctrl-6
Ctrl(low dose)	161.05	123.44	159.44	147.04	184.31	83.71
Ctrl(high dose)	148.06	120.89	109.52	70.89	112.74	89.48
	Tan IIA -1	Tan IIA -2	Tan IIA -3	Tan IIA -4	Tan IIA -5	Tan IIA -6
Tan IIA (40mg/kg)	114.70	147.81	155.62	252.82	70.89	79.63
Tan IIA(200mg/kg)	3.60	2.53	2.76	3.22	2.90	2.15
	Tan-alc -1	Tan-alc -2	Tan-alc -3	Tan-alc -4	Tan-alc -5	Tan-alc -6
DS-AE (0.2g/kg)	74.29	82.86	121.40	70.55	52.30	55.35
DS-AE (1g/kg)	82.52	104.42	80.48	83.54	64.52	59.34

經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測麩胱甘肽過氧化酶活性總表。

圖 68、麩胱甘肽過氧化酶活性的影響 (直方圖)

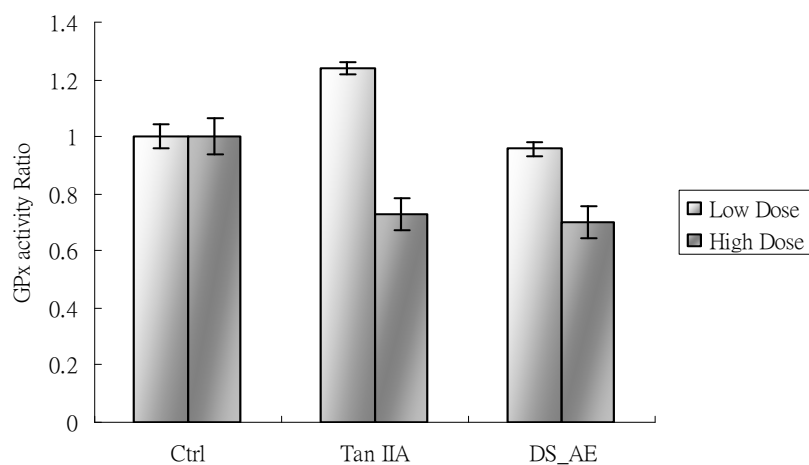


表 68.1、麩胱甘肽過氧化酶活性數據

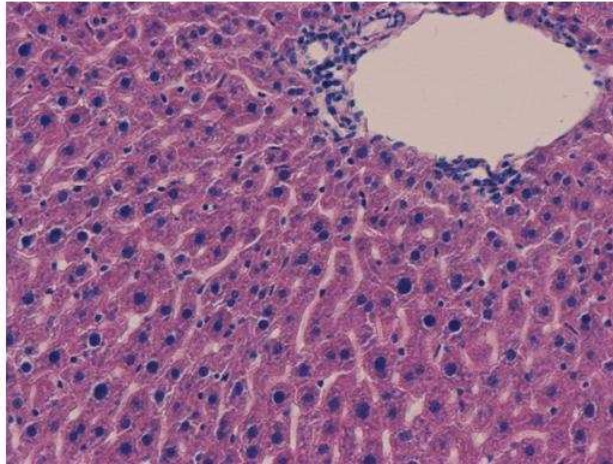
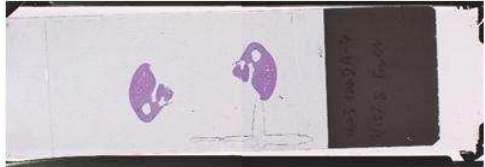
SOD	Low Dose	High Dose
Ctrl	6.28	6.98
DS	3.22	5.87
Tan	3.62	5.89

經過五天連續每天以灌胃口服給低/高劑量丹參與丹參酮 IIA，休息一天後犧牲，從肝組織抽提之檢體檢測麩胱甘肽過氧化酶活性比較之。

圖 69、肝臟充血診斷依據

I - Sinusoid dilatation

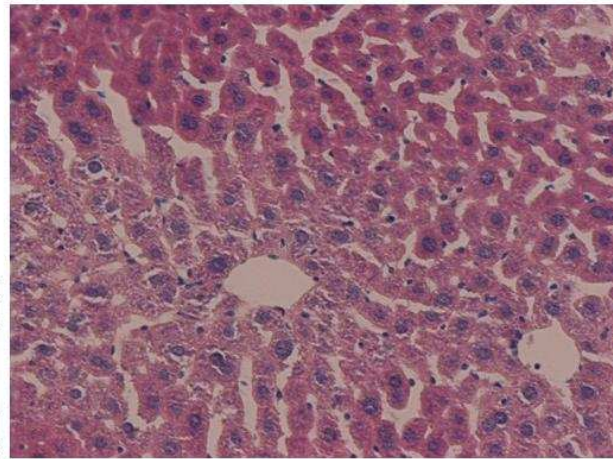
Low Dose
DS_AE -3



傷害分級：第 I 級 肝臟充血組織 輕度傷害

II - Sinusoid dilatation

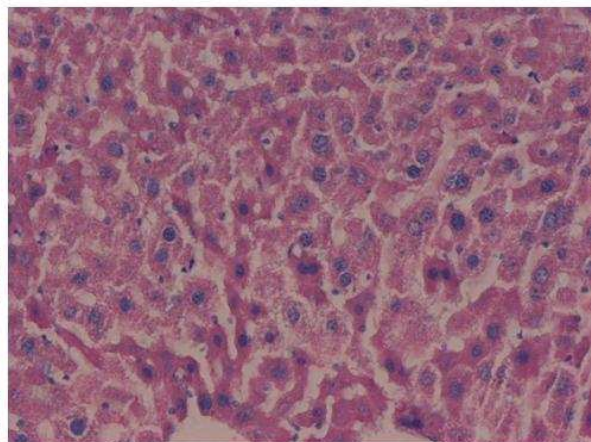
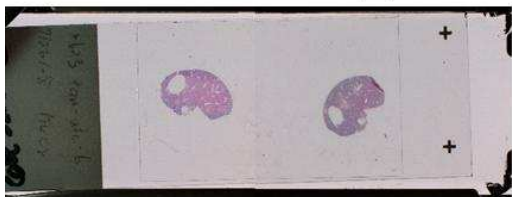
High Dose
DS_AE -6



傷害分級：第 II 級 肝臟充血組織 中度傷害

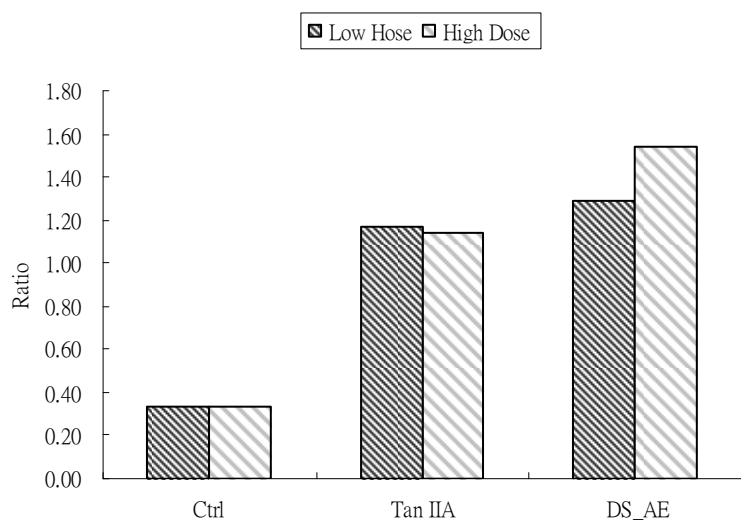
III - Sinusoid dilatation

High Dose
DS_AE -6



傷害分級：第 III 級 肝臟充血組織 重度傷害

圖 70、充血統計圖



低劑量：控制組 100% Tan IIA 97% DS-AE 21%

高劑量：控制組 100% Tan IIA 43% DS-AE 49%

表 70.1 肝臟充血診斷分析

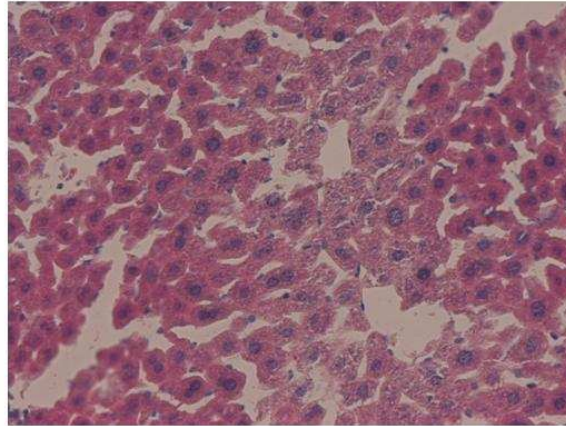
Mice NO.	NO. 1	NO. 2	NO. 3	NO. 4	NO. 5	NO. 6
Control	0.33	0.17	0.00	0.67	0.67	0.17
Tan IIA	1.50	1.67	0.17	0.83	1.33	1.50
DS_AE	1.50	1.33	1.25	1.50	1.00	1.17

依照圖九之診斷模式給予檢體第 I 級到第 III 級不等的分類，而第 I 級在分數則表示為 1 分，第 II 級表示為 2 分，第 III 級表示為 3 分，並透過以下積分公式計算：肝充血積分 = 檢體總分數 / 檢體總數

圖 71、肝臟水腫診斷依據

I - Liver cell swelling

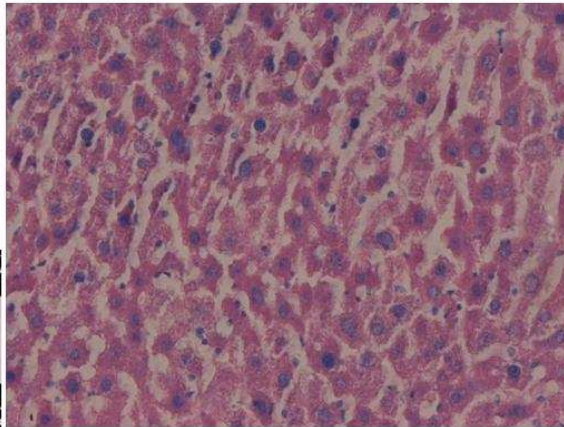
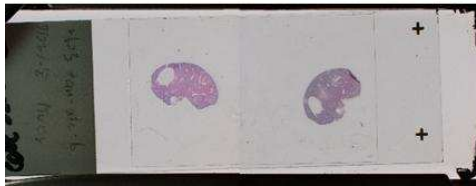
High Dose
DS_AE -6



傷害分級：第 I 級 肝臟水腫 輕度傷害

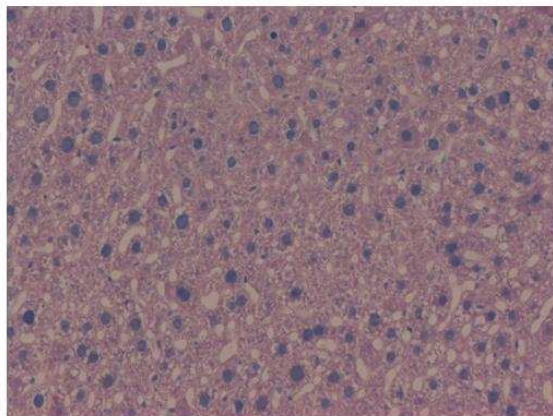
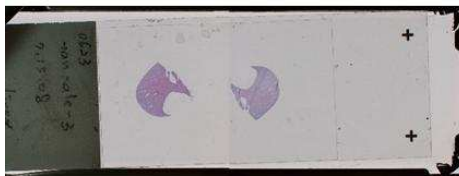
II - Liver cell swelling.

High Dose
DS_AE -6



III - Liver cell swelling

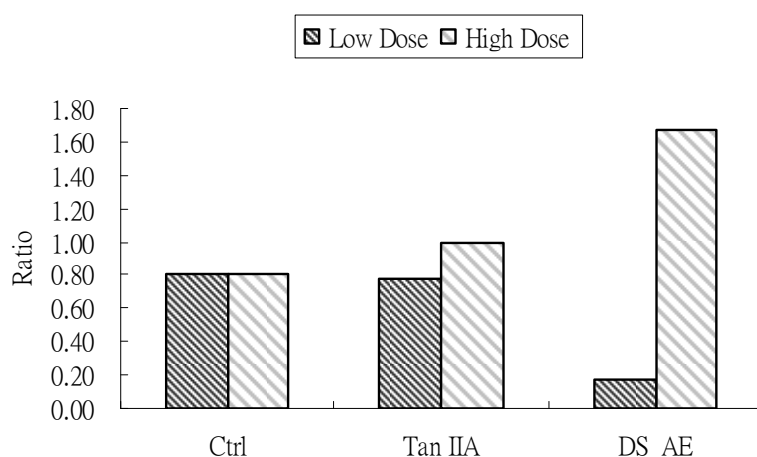
High Dose
DS_AE -3



傷害分級：第 II 級 肝臟水腫 中度傷害

傷害分級：第 III 級 肝臟水腫 重度傷害

圖 72、水腫傷害統計圖



低劑量：控制組 100% Tan IIA 350% DS-AE 388%
 高劑量：控制組 100% Tan IIA 343% DS-AE 463%

表 72.1 肝臟水腫診斷分析

Mice NO.	NO. 1	NO. 2	NO. 3	NO. 4	NO. 5	NO. 6
Control	0.83	0.00	0.00	1.00	1.00	2.00
Tan IIA	0.00	0.50	2.17	0.33	1.67	0.00
DS_AE	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00

依照圖十一之診斷模式給予檢體第 I 級到第 III 級不等的分類，而第 I 級在分數則表示為 1 分，第 II 級表示為 2 分，第 III 級表示為 3 分，並透過以下積分公式計算：肝充血積分 = 檢體總分數 / 檢體總數