

慢性病之中藥方劑研究III

台北醫學院藥學研究所・生藥學科

顏焜熒・楊玲玲

摘要

臺灣屬海島型氣候，早晚與午間之溫差大，山區氣候陰濕，關節炎乃為普遍疾病之一，尤其關節炎為一種循序漸進之慢性疾病，常使患者痛苦不堪，且尚未有適當而有效的藥物可加以控制，尤其目前所使用之各種合成藥物副作用甚多，本論文選擇中醫師常用之十種關節炎治療中藥方劑－麻黃湯、麻黃加朮湯、麻黃附子細辛湯、麻杏薏甘湯、越婢加朮湯、薏苡仁湯、防己黃耆湯、甘草附子湯、葛根湯、桂薑棗草黃辛附湯，依關節炎發炎之過程，進行血管通透度、抗浮腫、消炎、鎮痛、網狀內皮系統之吞噬作用，抗肉芽腫等之檢測，期望能對關節炎之常用中藥方劑，給予正確而科學化之評估。

Keywords: RA, 10 Chinese medicinal prescription, LD₅₀, analgesic effects, carrageenin, CFA edema, anti-granuloma effect, capillary permeability, phagocytic activity.

前言

關節炎之主要症候是腫脹與疼痛，此即屬於結締組織之炎症疾病，首先是左右對稱的關節滑膜之炎症，而後，關節方逐漸的發生關節破壞、變形、強直，其詳細之致病原因迄今仍未知，僅知是受外來異物侵入所引起。

根據美國關節炎基金會在1975年估計，僅在美國一地就有兩千萬人罹患關節炎，是僅次於心臟病的一種慢性病¹，而在1984年美國類風濕性關節炎病患，約有400～600萬²，此病在台灣雖尚未有確切的統計資料，但由於島國天氣，早晚與午間的溫差大，山區氣候較陰濕，關節炎是極普遍的疾病。

目前為止，西洋醫學之治療尚未有適當的藥物僅能以藥物加以控制，其中以：

- (1)固醇劑最多，雖能達到抗炎和鎮痛的目的，但易造成關節變形，以及月亮臉、面皰樣疹、多毛、皮膚萎縮、皮下出血、骨萎縮、骨端壞死、精神障礙、副腎機能低下等副作用。
- (2)非固醇類抗炎劑，例如 Aspirin、Phenylbutazone、Indomethacin，能短期間緩和疼痛，然而長期投與則發生胃障礙、消化道潰瘍出血、肝障礙、腎障礙、皮疹，以及造血機能低下之副作用。
- (3)金製劑，如 Auranofin、Sod.gold-thiomalate、Sod.gold-thiosulfate,非具直接抗炎症效果之鎮痛，為一免疫抑制作用，副作用亦多，如造成皮疹、水腫、口炎、角膜炎、氣管炎、腸胃炎、蛋白尿、血生成損害等。
- (4)免疫抑制劑及免疫調節劑，具有免疫抑制作用之抗癌劑，如 Cyclophosphamide、6MP、Azathioprine、Methotrexate 等，亦有造成口炎、腸炎、骨髓抑制、禿髮、抵抗力降低等副作用。

慢性關節炎風濕病在“金匱要略”第二篇“痿濕喝”及第五篇“風歷節”項中說明，關節炎一般中國叫痺病，於黃帝內經中可見，而其原因乃為濕毒進入關節所致，常用方劑如下：

- (a)麻黃湯
- (b)麻黃加朮湯
- (c)麻黃附子細辛湯
- (d)麻杏薏甘湯
- (e)越婢加朮湯
- (f)薏苡仁湯
- (g)防己黃耆湯
- (h)甘草附子湯
- (i)葛根湯
- (j)桂薑棗草黃辛附湯

關節炎為一種自體免疫疾病，其發炎之過程，大致可分為三期：

- (1)第一期（紅斑浮腫期）：外來或內在的刺激物，如 Virus、Bacteria、Lymphokines 對組織的直接傷害，而引起組織發炎時，其所釋放之細菌毒素，組織本身的變性產物、補體複合體的反應產物、血漿凝固產生的物質

等，可造成白血球的趨化現象 (chemotaxis)，而移向發炎區，同時某些造成趨化現象的物質亦對局部微血管產生作用，促使白血球發生聚邊現象 (margination) 及透出 (diapedesis)，故血管通透性之增強作用被加以賦活。

(2)第二期（白血球游走、疼痛、發熱期）：發炎局部之微血管由於單核球，嗜中性白血球等之大量游走而使血管透過性亢進，故血管內之水份減少，嚴重者引起血栓的形成，造成血行停止，因而引起組織之壞死。此外當某些特殊之抗原及抗體作用發生，會致使肥大細胞 (mast cell) 及嗜鹼性白血球破裂，因而釋出大量的組織胺 (histamine)、緩動素 (bradykinine)、serotonin、以及大量的溶酶體 (lysosomal enzyme)，這現象導致局部的血管及組織反應，而形成過敏現象。

(3)第三期（修復期）：爲了要排出發炎物質及受傷害之組織，故產生緩慢而持久的巨噬細胞 (macrophage) 增殖、局部組織的細胞浸潤以及纖維芽細胞的增殖，當炎症逐步被修理後，毛細血管之新生使血行回復，浸潤細胞乃漸次消失，纖維芽細胞亦減少，損傷之組織形成斑痕，終至於消失。

本實驗乃根據以上方劑，針對初期關節炎之病變機理，選出十種方劑（表一）進行生物活性檢測。首先由半致死劑量之檢測瞭解其毒性之大小，再進行各項血液生化檢測，而後依次進行血管通透度、抗浮腫、消炎、鎮痛、網狀內皮系統之吞噬作用及抗肉芽腫等之檢測，以期瞭解各種方劑對各不同時期關節炎之影響。

Materials and Methods

I. Materials

二、方劑之抽取及試驗之調製：

研究室自行調劑 20 天量之處方，各處方生藥材料經由粉碎機粉碎粗粉後，加十倍體積之水，於 70 °C 下迴流抽取 2 次，每次 6 小時，趁熱過濾，合併濾液，用真空減壓濃縮機濃縮，再經冷凍乾燥機冷凍乾燥後，存放於 - 20 °C 冰櫃中保存，以供下列生物活性檢定用，各方劑抽取率如 Table 3 所示。

生物檢定前，精秤各處方之冷凍乾燥抽取物，分別溶解於適量體積之 Phosphate Buffer Solution(PBS) 中。

三、急性毒性實驗測定：

各處方之藥物精秤溶於 PBS 中，試驗之最高劑量為各處方之最高飽和劑量。利用 Litchfield-Wilcoxon method，腹腔注射各處方藥物給予健康正常之 ICR mice，每組 10 隻，測定其 LD₅₀。

四、鎮痛作用之測定：

取體重 20 ± 2 克之健康 ICR 系雄性小白鼠，於實驗前稱重並投予藥物 (I.P.)，對照組投予生理食鹽水，治療組投予 Aminopyrine(100mg/kg, I.P.)，投藥 30min 後以腹腔注射 0.7 % 醋酸 (0.1ml/10gm B.W.)，並連續觀察 20min 內其身體扭轉反應之次數。

五、消炎作用之測定：

(1) 抗 Carrageenin 引起浮腫之消炎作用：

取體重 23 ± 2 克之健康 ICR 系雄性小白鼠，依體重投予藥物 (I.P.)，對照組投予生理食鹽水，治療組為 indomethacin(20mg/kg)，一小時後右後足蹠打生理食鹽水 50ul，左後足蹠部打 2 % Carrageenin 50ul，30 分鐘後以厚度計測量兩足掌厚度，而後每小時測量一次，連續測定 8 小時並記錄之。

浮腫率之算法如下：

$$\text{浮腫率 (\%)} = \frac{(\text{左足浮腫厚度} - \text{左足原厚度}) - (\text{右足浮腫厚度} - \text{右足原厚度})}{\text{兩足原厚度平均值}}$$

(2) 佐劑引發關節炎之消炎作用：

取體重 23 ± 2 克之健康 ICR 系雄性小白鼠，先以厚度計測量兩足掌厚度，之後右後足蹠打生理食鹽水 50ul，左後足蹠部打 Complete Freund Adjuvant)50ul，再依體重投予藥物 (P.O.)，對照組投予生理食鹽水，治療組為 indomethacin(20mg/kg)，而後每天測量一次，並依體重投予藥物，治療組不再給藥，連續測量七天並記錄之。浮腫率之算法同上。

六、血管通透度之檢測：

取體重 23 ± 2 克之健康 ICR 系雄性小白鼠，稱重並投予藥物，對照組投予生理食鹽水，治療組投予 Aspirin(200mg/kg, I.P.)，投藥 30min 後以靜脈注射 4 % Evans blue(0.05 ml/10gm)，10min 之後再 I.P. 0.3ml 之 0.5 % Acetic acid，20min 後將老鼠撲殺，以蒸餾水洗出其腹腔內之色素，直到洗出液總量達 10ml 為止，於 610nm 波長下測定洗出液之色素含量。

七、抗肉芽組織作用之檢測：

取體重 23 ± 2 克之健康 ICR 系雄性小白鼠，先依體重腹腔注射 Pentobarbital(40mg/kg)，待其麻醉後先行除毛，再剪開其表皮將已滅菌之棉花球（ 40 ± 0.4 mg，直徑約 7mm）包埋至其皮下距傷口之遠部，以鋁製 Michel 夾（ 12×2.5 mm）夾傷口，最後傷口以優碘進行消毒，隔日起每日二次連續 4 日投與藥物，對照組不給藥，西藥治療組為 Hydrocortisone（6mg/kg，溶於 Olive oil 中），注射於綿球附近之皮下，投予次數相同，最後一次投予後之隔日早上將老鼠加以撲殺並取出棉花球稱重。

結果與討論

關節炎之實際臨床症狀範圍很大，而目前治療之對象以風濕性疾病之關節炎為主，例如慢性關節炎之骨關節炎，痛風性關節炎，乾癬性關節炎以及風濕熱之游走性關節炎。其致病之機理、原因迄目前尚未十分了解，而臨床上實際之症狀有慢性、進行性、破壞性及難治性之關節病變，使罹患者在生活中帶來極大之痛苦不堪，間接的亦成為社會之一大重負。因此目前醫學界研究之目標以關節炎診斷及治療為最重要，以期能闡明許多未知之病因，以及開發新的治療藥物。

中藥用於治療，其藥效緩和、副作用少，已廣受國人喜愛，常用之關節炎治療方劑，有待以生物科技之融入，加以評估其臨床前之藥理作用，以供臨床醫學家選藥之參考。

本研究選用臨床常用治療關節炎之中藥方劑十種，並針對初期關節炎病變之機理，進行毒性及生物活性檢測，其結果如下：

一、急性毒性：

各方劑之毒性試驗，採用 Litchfield-Wilcoxon 方法，腹腔注射各處分之水抽取物，每組 10 隻健康正常之 ICR 小白鼠，觀察投藥後 72 小時，並無死亡或其他異狀，各藥物之最高劑量為各處方水抽取物之最高飽和劑量，因此由 Table 3 之結果顯示各藥物之毒性均很小，安全性高。

二、鎮痛作用：

醋酸注射於腹腔所引起的身體扭轉反應 (writhing syndrome)，是近年來測試鎮痛效果最常用之生物檢定法。此種生理反應包括腳向內翻轉、背部弓起、身體旋轉、擺臀、縮腹等。此種對腹腔刺激所引起之疼痛與關節炎所引起之疼痛皆屬於周邊疼痛 (peripheral pain)。治療對照組選用有顯著鎮痛作用之 Aminopyrine，各處方之鎮痛作用結果如 Table 4 所示。由 Fig.1 之條狀圖可明顯的看出 10 種常用方劑中之鎮痛效果顯示有意義者，依序為麻黃加朮湯 (42.7 %)、越婢加朮湯 (45.4 %)、甘草附子湯 (63.1 %)、桂薑棗草黃辛附湯 (69.5 %)、麻杏薏甘湯 (72.5 %)、薏苡仁湯 (73.6 %)，治療對照組之 Aminopyrin (14.9 %) 具有顯著之鎮痛效果。

三、消炎作用

關節炎紅腫為 RA 病人的普遍症狀，它屬於發炎的第二期，發炎是繼續導致關節損壞及病情惡化的主因，故測試藥物的抗炎效果，已成為對抗 RA 不可缺少的方法。目前所使用的引發浮腫方法很多，包括以 carrageenin adjuvant、collagen、formalin、serotonin 等。本實驗採用 carrageenin 及 adjuvant 為浮腫誘發藥物。

(1) 抗 Carrageenin 引起浮腫之消炎作用：

Carrageenin 引起浮腫的機制，主要由於其為一種多醣體 (polysaccharide) 的混合物，在組織中不易吸收而造成局部刺激，導致發炎反應，注射足蹠後 8 小時內即產生持續漸進之急速腫脹。以具有抑制作用之 Indomethacin (20mg/kg) 為治療對照組，實驗組腹腔注射人體相同劑量之水抽

取物，結果如 Table 5 所示，Fig.2-1～Fig.2-10 依序顯示各處方對於 Carrageenin 注射後連續 8 小時浮腫率之變化，Fig.2-11 及 Fig.2-12 則顯示各處方消炎作用之比較，其對於消炎作用有意義者為薏苡仁湯（第 3、4 小時）、防己黃耆湯（第 4、5、6、7 小時）、甘草附子湯（第 4、5、6 小時）桂薑棗草黃辛附湯（第 4、5、6 小時），治療對照組 Indomethacin 亦顯示有意義之消炎作用（第 4、7 小時）。

(2) 佐劑引發關節炎之消炎作用：

Complete Freund Adjuvant 注射足蹠後 24 小時即急速的發紅、腫脹，而 paw volume 會有顯著之增加，此即與臨床所見之一次炎症 (primary inflammation) 症狀相似，之後七日會產生一定之腫脹，而選用具有抑制作用之 Indomethacin 為治療對照組，實驗組連續口服 7 天人體相同劑量之水抽取物，結果如 Table 6 所示，Fig.3-1～Fig3-13 依序顯示各處方及 Indomethacin(5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg) 對於 CFA 注射後 7 天內浮腫率之變化，其對於消炎作用有意義者為麻黃附子細辛湯（第 2、6 天）、麻杏薏甘湯（第 7 天）、越婢加朮湯（第 4、5、6、7 天）、薏苡仁湯（第 6 天）、防己黃耆湯（第 4、5、6 天）、甘草附子湯（第 2、4、6、7 天）、葛根湯（第 3、5、6 天）、桂薑棗草黃辛附湯（第 4、6、7 天）、Indomethacin 5mg/kg（第 6、7 天）、Indomethacin 10mg/kg（第 4 天）、Indomethacin 20mg/kg（第 1、3、4 天）。

四、血管通透度之抑制作用：

關節炎之發炎過程中，牽涉的範圍包括凝血系統 (clotting system)，血管擴張系統 (kinin system)，補體系統 (complement system)，由於直接或間接使肥大細胞 (mast cell) 放出組織胺 (histamine)、加上另外產生的血管擴張素 (bradykinin)，皆會使局部的血管通透度增加。故檢測血管通透度之抑制率，即可瞭解其抗炎程度。本實驗藉注射醋酸進入腹腔使 kinin system 活化，便可引起血管通透度增加。而選用具有抑制作用之 Aspirin 為治療對照組，實驗組腹腔注射人體相同劑量之水抽取物，對毛細血管通透度之抑制作用檢測結果如 Table 7 所示。由 Fig.4 之條狀圖可明顯的看出 10 種常用方劑中對血管通透

度之抑制作用顯示有意義者，依次防己黃耆湯 (58.5 %)、葛根湯 (54.2 %)、桂薑棗草黃辛附湯 (67.3 %)、甘草附子湯 (74.9 %)。治療對照組之 Aspirin (67.9 %)，亦顯示有意義之抑制作用。

五、抗肉芽腫組織作用：

炎症過程之第三期（修復期），爲了排除發炎物質及受傷害的組織，因此吞噬作用被加以活化，免疫機構發生異常，而造成免疫複合體的大量貪食、吞噬細胞內不消化物質之釋出、游走性降低、巨噬細胞形成，因而產生浸潤、組織芽細胞並形成肉芽腫組織。目前所使用引發肉芽腫之方法，包括以蓖麻油、CHC、CCl₄、Formalin、Cotton pellet 等 Cotton pellet 引起浮腫之機制，主要由於其爲組織無法吸收之異物，在皮下可造成刺激，使吞噬作用加以活化，導致肉芽腫之生成。本實驗選用具有抑制作用之 Hydrocortisone 爲治療對照組，實驗組連續口服四天人體一倍、五倍、十倍劑量之水抽取物，每天二次，對於肉芽腫組織形成之抑制作用結果如 Table 8-1、Table 8-2、Table 8-3 所示，由 Fig.5-4 之條狀圖可明顯的看出 10 種常用方劑中，對肉芽腫組織形成之抑制作用顯示有意義者，依次爲麻杏薏甘湯 1 倍 (80.9 %)、麻杏薏甘湯 5 倍 (81.1 %)、葛根湯 5 倍 (85.0 %)、麻杏薏甘湯 10 倍 (86.7 %)、越婢加朮湯 5 倍 (87.4 %)、麻黃加朮湯 10 倍 (87.8 %)，治療對照組之 Hydrocortisone (81.7 %)，亦顯示有意義之抑制作用。

六、網狀內皮吞噬作用：

生體之貪食細胞能測定法，常用 Carbon Clearance, BCG 及 *Corynebacterium parvum*，有很強之活性化，此乃刺激細胞網狀內皮系統 (reticuloendothelial system, RES)，而 macrophage 活化貪食細胞能。

- | | |
|-----------------|--------------------|
| 1: 麻黃湯（傷寒論） | 6: 薏苡仁湯（明醫指掌） |
| 2: 麻黃加朮湯（金匱要略） | 7: 防己黃耆湯（金匱要略） |
| 3: 麻黃附子細辛湯（傷寒論） | 8: 甘草附子湯（金匱要略，傷寒論） |
| 4: 麻杏薏甘湯（金匱要略） | 9: 葛根湯（金匱要略，傷寒論） |

5:越婢加朮湯（金匱要略） 10:桂薑棗草黃辛附湯（金匱要略）

參考文獻

- 1)K. Y. Yen:"Diagram of Common Use Chinese Medicine Prescription", Southern Materials Centers, INC., Taipei (1984).顏焜熒：圖解常用中藥處方，台北南天書局(1984).
- 2)K.Y. Yen:"An Illustrated Pharmacognosy", Southern Materials Centers, INC., Taipei (1985).顏焜熒：原色生藥學，台北南天書局(1985).
- 3)E. Nakamura, M.Kimura:"Pharmacology Laboratory Manual", pp.108-110 Hirokawa Pub., Tokyo (1980).
- 4)Whittle B.A.:The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics, Brit, J. Pharmacol., 22, 246-253 (1964).
- 5)高木敬次郎，小沢光：藥物學實驗，pp.56(1969).
- 6)R.Vinegar, W.Schreiber and R.Hugo:Biphasic development of carrageenin edema in rats, J. Pharmac. Exptl. Therap., 166, 96-103 (1969).
- 7)J.H. Brown, J.W.Kissel and P.M. Lish:Studies on the acute inflammatory response I:Involvement of the central nervous system in certain models of inflammation, J. Pharmacol. Exp. Therap., 160,231-242 (1968).
- 8)E.Sugishita, S. Amagaya and Y. Ogihara:Anti-inflammatory testing methods:Comparative evaluation of mice and rats. J. Pharm. Dyn., 4, 565-575(1981)
- 9)S. Amagaya. E. Sugishita, Y. Ogihara, S. Ogawa, K. Okada, T. Aizawa:Comparative studies of the stereoisomers of glycyrrhetic acid on anti-inflammatory activities, J. Pharm.Dyn.,7,923-928 (1984).
- 10)C.V. Winder, J.Wax and M.A. Been:Rapid foot volume measurements on unanaesthetized rats,and the questions of phenylbutazone effect on anaphylactoid edema, Arch. int. Pharmacodyn.,112,174-187(1957).
- 11)A.C. Basile, S. Hanada,J. A. A. Sertie and S. Oga:Anti-inflammatory effects

- of praseodymium, gadolinum and ytterbium chlorides, *J. Pharm.Dyn.*, 7, 94-100(1984).
- 12)H.Suda, H Yamauchi, and T.Iso:Potentative effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on carrageenin edema in rats and the role of tissue kininogen, *J.Pharm.Dyn.*, 7, 372-377 (1984).
 - 13)H.Suda, H Yamauchi, and T.Iso:Potentative effect of a kininase inhibitor (YS980) on carrageenin induced oedema in rat hind paw and roles of plasma kininogen, *J.Pharm.Dyn.*, 34, 60-61 (1982).
 - 14)H.Suda, K.Nakata, T.Komura, H.Yamauchi and T.Iso:Potentative effects of sulfhydryl compounds on carrageenin induced edema in rats (V), *Jpn.J. Inflammation*, 2, 459-460 (1982).
 - 15)Swingle, K.F., Jaques, L.W.and Kvam, D.C.;Differences in the severity of adjuvant arthritis in four strains of rats.*proc Soc.Exp.Biol.Med*, 132, 608- 612 (1969).
 - 16)Kohashi, O., Pearson, C.M., Beck, F.J.W. and Alexander, M.:Effect of oil composition on both adjuvant-induced arthritis and delayed hypersensitivity to purified protein derivative and peptidoglycans in various rat strain. *Infection and Immunity*, 17, 244-, (1977).
 - 17)Kohashi, O., Kohashi, Y., Kotani, S.and Ozawa, A.:A new model, of experimental arthritis induced by an aqueous form of synthetic adjuvant in immunodeficient rats (SHR and nude rats).*The Ryumachi*, 21, 149-156 (1981)
 - 18)Gery, I.and Waksman, B.H.:Studies of the mechanism whereby adjuvant disease is suppressed in rats repeated with mycobacteria, *Int.Arch.Allergy appl. Immunol.*31, 54-68 (1967).
 - 19)Kayashima, K., Koga, T.and Onoue, K.:Role of T Lymphocytes in adjuvant arthritis, I.Evidence for the regulatory function of thymus derived cell in the induction of the disease.*J.Immunol*, 117, 1878-1882 (1976).
 - 20)Whitehouse, M.W., Orr, K.J., Beck, F.W.J.and Pearson, C.M.:Freund's adjuvants: relationship of arthritogenicity and adjuvanticity in rats to vehicle

- composition. *Immunology*, 27, 311-330 (1980).
- 21) Gardner, D.L.: The experimental production of arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 19, 297-317 (1960).
 - 22) Sofia, D., Knobloch, L.C. and Vassar, H.B.: Inhibition of the primary lesion of adjuvant induced polyarthritis in rats (18-hour-arthritis test) for specific detection of clinically effective anti-arthritic drugs. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 193, 918 (1975).
 - 23) Newbould, B.B.: Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant. *Brit. J. Pharmacol.*, 21, 127-136 (1963).
 - 24) Pearson, C.M.: Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvant, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 95-101 (1956).
 - 25) Pearson, C.M. and Wood, F.D.: Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of mycobacterial adjuvant. VII. pathologic details of the arthritis and spondylitis. *Am. J. Pathol.*, 42, 73-95 (1963).
 - 26) 京極方久，安倍千之：關節炎デ動物， p178-184 (1985).
 - 27) D.L. Wilhelm, P.J. Mill, E.M. Sparrow, M.E. Mackay and A.A. Miles: Enzyme-like globulins from serum reproducing the vascular phenomena of inflammation. IV. Activatable permeability factor and its inhibitor in the serum of the rat and rabbit, *Brit. J. Exp. Path.*, 39, 228-250 (1958).
 - 28) J.F. Mustard, L.Z. Movat, D.R. L. Hachem and A. Senyi: Release of permeability factors from the blood platelet, *proc. Soc. Exp. Biol.*, 119, 988-991 (1965).
 - 29) A. Kumagi, S. Yano, K. Takeuchi, K. Nishino, Y. Asanuma, M. Nanaboshi and Y. Yamaura: An inhibitory effect of glycyrrhizin on the antigranulomatous action of cortisone, *Endocrinology*, 74, 145-148 (1964).
 - 30) H. Hikino, C. Konno, H. Takata, Y. Yamada, C. Yamada, Y. Ohizumi, K. Sugio, and H. Fujimura: Anti-inflammatory principles of aconitum roots, *J. Pharm. Dyn.*, 3, 514-525 (1980).
 - 31) S. Garratini: "Non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1963.

- 32) R. Meier, W. Schuler and P. Desaulles: Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone, *Experientia*, 6, 467-471 (1950).
- 33) K. Shimizu, S. Amagaya, and Y. Ogihara: Combination effects of Shosaikoto (Chinese traditional medicine) and Prednisolone on the anti-inflammatory action, *J. Pharm. Dyn.*, 7, 891-899 (1984).
- 34) H. Matsuda, M. Kubo, T. Tani, I. Kitagawa and M. Mizuno: Pharmacological study on Panax ginseng C.A. Meyer (IX) Protective effect of red ginseng on infection (2) on phagocytic activity of mouse reticuloendothelial system. *Shoyakugaku Zasshi* 41(2), 135-141 (1987).
- 35) Dugaiczky A., Boyer H.W., Goodman H.W.: *J. Med. Biol.*, 96, 171-184 (1975).