

# 四君子湯抗精神壓力型胃潰瘍之研究 Effects of SiJunZiTang on Gastric Ulcer Induced by Psychic Stress in Rat

施宏哲

中山醫學院

摘要

四君子湯係收載於宋朝太平惠民和劑局方中的傳統中藥方劑 (Traditional Chinese Medicine)，它是補脾益氣類的代表方劑，對不同原因誘發出的各種脾虛症均具有良好的療效。由以往的研究成果中知悉四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍發生的功效，且此一效果是藉由其能抑制胃酸過份分泌的功效。

本研究之重點是著重於探討四君子湯對腦內 GABAergic system Serotonergic system 等所引起的自發運動及四君子湯抑制胃酸分泌之效果與迷走神經抑或神經化學傳遞物質之相關聯性。由實驗結果得知:將食道兩側的迷走神經切斷後，比較給藥組及未給藥組，其胃液內的游離鹽酸量並無顯著的差異出現，再經測定大白鼠腦內單胺 (Monoamine) 含量的變化得知:腦幹部位 (Brain stem) 中的血清緊素 (Serotonin :5-HT) 及其代謝產物 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) 的含量則呈現出有意義的變化。對於自發運動的測試結果亦可印証出四君子湯亦會影響到腦中 GABAergic system 及 Serotonergic system 的作用。

由此一研究成果得知:四君子湯之所以具有預防精神壓力型胃潰瘍發生之效果，其原因除了能抑制胃酸的分泌之外，與腦內神經化學傳遞物含量的變化有密切的關聯性。

關鍵詞:中藥方劑四君子湯抗胃潰瘍單胺

## ABSTRACT

SiJunZiTang(S.J.Z.T.) accepted in book of TaiPinHeiMinHoChi-ChuiFan of Song Dynasty is a Traditional Chinese Medicine. It is believed to be the typical formulation of the wellness of gastric and circulatory systems. For the deficiency of gastric system induced by variable causes, S.J.Z.T. has been proved as its effectiveness. From our previous research, we also evaluated that S.J.Z.T. could inhibit the incidence of stress induced peptic ulcer. This efficacy was achieved by inhibiting of gastric acid.

This research is to explore how the S.J.Z.T. affect the GABAergic and Serotonergic System .Also the research was extended to the correlation of inhibition of gastric acid between the treatment of S.J.Z.T. , vagotomy, and neurotransmitters. The S.D. rats were conducted to vagotomized between their esophagus. One group were treated with S.J.Z.T. , the other only received placebo. Results shown that the gastric acid has no significant different between these two groups. However, the amount of monoamine from rat brain, serotonin and its metabolite(5-hydroxy Indole Acetic Acid) from brain stem have been found to be significant different.

From this research, we demonstrated that the inhibition of stress-induced peptic ulcer from the treatment of S.J.Z.T. could have several different causes. One is the inhibition of gastric acid, the other one is probably the alteration of neurotransmitter in brain.

Key words: Traditional Chinese Medicine, SiJunZiTang, Ant-peptic ulcer, Monoamine.

## 壹、前言

四君子湯首載於宋朝太平惠民和劑局方，係由人參、茯苓、白朮及甘草所組成。此四味藥皆為藥性平和之藥材，具有不熱不燥平補不峻之性質，亦具有健脾養胃之功效。本方亦是中藥裡補氣健脾的基本方劑。於此所指的『氣』是指循環系統，『脾』則是指胃部，亦即是現今所指的消化系統，古代所指的脾症即是現代的消化系統疾病。臨床上脾胃氣虛的病患，其迷走神經大部分是屬於亢進興奮的狀態，就因為如此，會使胃部內的壁細胞（parietal cell）分泌過量的鹽酸（HCl），於是就易生成消化性潰瘍的症狀。由本研究前二年之研究成果知悉，四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍的發生，而其之所以具有此一作用是其能抑制胃液內游離鹽酸的分泌，同時亦具有優於Diazepam的抗不安作用。同時又具減緩胃潰瘍發生的效果。精神壓力型胃潰瘍之主要成因是藉由自主神經系統的副交感神經之迷走神經的生理效應來促進胃腺分泌多量的蛋白酵素（Pepsin）與鹽酸（HCl），破壞胃液內的酸鹼的平衡而導至胃潰瘍的發生。為了要瞭解四君子湯之何以具有防治精神壓力型胃潰瘍的效果，是阻斷迷走神經的作用抑或是與中樞神經系中的化學傳達物質有密切的關聯性。因此本研究乃繼續探討四君子湯之抗精神壓力型胃潰瘍的效果並與屬於H<sub>2</sub>-blocker的藥物Cimetidine以及Ranitidine相比較，亦針對實驗鼠大腦內Monoamine含量之變化和使用下列藥物---Baclofen, Muscimol, 5-HTP, PCPA.來探究四君子湯之具有鎮靜作用的相關性。用以確認四君子湯的藥理作用。

## 貳、材料與方法

### 1) 實驗動物

實驗中所使用的動物係體重200±20g之雄性Wistar大白鼠（Rat），每組群使用6隻，動物購入後，飼育在室溫25±1℃，相對濕度55±5%，照明時間07:00～19:00的環境中，經一星期以上的飼育後才供實驗用。

## 2) 使用藥物

實驗中所使用的四君子湯係依局方所規定，以純藥材製成不含酒精成分的浸膏劑。貯存於冰箱冷凍處備用。使用時將浸膏劑稀釋，配成10ml/kg之溶液使用。給藥時間均固定在早上08:30。Dopamine(DA), Nor-adrenaline(NA), Serotonin(5-HT), Baclofen Muscimol, 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), DL-P-Chlorophenylalanine (PCPA), Cimetidine, Ranitidine,以上所用之試藥均購自sigma公司之產品。

## 3) 實驗儀器

- a) Open field
- b) High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
- c) 實體顯微鏡
- d) 鼠用水浸拘束器

## 4) 實驗方法

- a) 四君子湯對大白鼠Naive behavior的影響。

四君子湯250mg/kg, 500mg/kg之劑量以口服法投與大白鼠後，將其置於Halls open field之裝置內。以肉眼觀察其自發運動的變化。給藥15分鐘後開始記錄，每30分鐘記錄一次，連續記錄到第6小時以及第24小時，其結果與給予水的控制組相比較，每組使用6隻大白鼠。

- b) 四君子湯對改變腦內GABAergic system之物質所引起自發運動量之影響。

將四君子湯分別以250mg/kg及500mg/kg之劑量以口服給藥法投入大白鼠體內，60分鐘後再分別以腹腔注入法投與0.5mg/kg Ba clofen或0.5mg/kg Muscimol。口服四君子湯65分鐘後，將大白鼠移入Halls open-field內，使動物適應環境10分鐘，隨及於口服四君子湯75分鐘開始記錄，每隔30分鐘記錄一次，連續記錄六小時及第24小時。

- c) 四君子湯對大白鼠腦內Monoamine濃度之影響。四君子湯分別以不同的劑量採用口服法投與大白鼠體內，24小時後，斷頭，取出全腦，置於乾冰中保持低溫，將腦組織分割成

Cortex和Brainstem兩部分，分別將兩部分置於加有5ml 0.01N HCl與500  $\mu$ l 0.1M EDTA之試管內，再以均質機均勻，之後加入4g NaCl並以12ml n-butanol抽取，經震盪離心後取得n-butanol層，再加入17ml n-heptane與400  $\mu$ l 0.025N HCl震盪離心後，水層即為monoamine水溶液層，將monoamine水溶液層使用高速液相層析儀（HPLC：Model 440 Solvent Delivery System. Waters）以及檢出器（uv Detector Data module Model 746. Waters）和model 717. Auto sampler. Waters測定之。

- d) 四君子湯對改變腦內Serotonergic system之物質所引起自發運動之影響。

本實驗分成兩組進行，第一組實驗進行前24小時以腹腔注射法（i.p.）投與DL-P-Chlorophenylalanine (PCPA) 200mg/kg，次日同一時間以口服給藥法投與250mg/kg及500mg/kg之四君子湯。

第二組實驗進行時以口服給藥法投與250mg/kg及500mg/kg之四君子湯，同時亦以腹腔注射投與法投予5-Hydroxytryptophan (5-HTP) 50mg/kg。實驗前先將動物移入open-field測定器內五分鐘，使動物先適應環境，給藥30分鐘後開始記錄，每隔30分鐘記錄一次，連續測試六小時以及第24小時比較所得之結果。

- e) 四君子湯對胃本體迷走神經被切斷之動物的影響。將實驗動物噴門附近食道兩側迷走神經切斷後，利用Shay幽門結紮法，將幽門與12指腸連接處結紮後，以12指腸給藥法投與250mg/kg，500mg/kg之四君子湯，八小時後取出胃液，以0.5% Dimethylaminoazobenzen alcohol solution及1% Phenolphthalein alcohol solution為指示劑，以0.1N NaOH為滴定劑，測定胃液內所含的游離鹽酸度（mEq/ml）。

- f) 四君子湯連續給藥對胃潰瘍之作用及影響。

以高木水浸法誘發出胃潰瘍的病態動物模式後，並加以確認，每天以口服法給予一次500mg/kg之劑量，連續給予14天

及21天後，取出胃部，以實體顯微鏡檢測胃潰瘍部位並測量胃潰瘍部位之長度（mm），加以記錄並統計之。

## 參、結果

### a) 四君子湯對大白鼠 Naïve behavior 的影響

由下如表中的數據得知：口服四君子湯 250mg/kg 及 500mg/kg 與口服 Dist.H<sub>2</sub>O 對照組相比較，可發現四君子湯具有鎮靜的作用。

	Dist H <sub>2</sub> O 2.0 ml/kg	四君子湯 250mg/kg	四君子湯 500mg/kg
Before	87.2 ± 6.34	108.4 ± 12.65	101.7 ± 4.89
After 30 min.	108.7 ± 12.38	115.1 ± 9.75	93.7 ± 12.98
After 60 min.	106.6 ± 14.03	82.2 ± 6.01	65.8 ± 13.78 ★
After 90 min.	89.6 ± 17.8	75.9 ± 8.44	52.6 ± 14.13
After 120 min.	82.5 ± 10.62	61.9 ± 11.79	42.3 ± 12.53 ★
After 150 min.	72.8 ± 9.25	64.6 ± 10.11	60.5 ± 12.04
After 180 min.	82.3 ± 10.62	56.4 ± 8.02	50.1 ± 11.9 ★
After 210 min.	79.9 ± 12.33	57.6 ± 12.42	33.6 ± 9.43 ★★
After 240 min.	51.5 ± 11.47	64.5 ± 10.25	38.7 ± 6.88
After 300 min.	84.6 ± 14.61	70.8 ± 13.48	52.4 ± 9.87
After 360 min.	60.8 ± 7.84	54.0 ± 13.38	49.5 ± 9.59
After 1440 min.	51.3 ± 8.14	55.4 ± 7.3	53.0 ± 13.16

N = 6 MEAN ± S.E. ★: p<0.05 ★★: p<0.01

### b) 四君子湯對改變腦內 GABAergic system 之物質所引起自發運動量之影響。

由下表中的數據得知 Baclofen 及 Muscimol 均具有抑制自發運動的效果，而口服四君子湯後可發現四君子湯可拮抗 Baclofen 及 Muscimol 的效果而使運動量呈現有意義的增加。

	Baclofen 0.5mg/kg	四君子湯 250mg/kg +Baclofen 0.5mg/kg	四君子湯 500mg/kg +Baclofen 0.5mg/kg	Muscimol 0.5mg/kg	四君子湯 250mg/kg +Muscimol 0.5mg/kg	四君子湯 500mg/kg +Muscimol 0.5mg/kg
Before	103±11.32	89.7±4.86	93.9±5.52	82.3±3.39	118.3±6.32	104.4±4.18
After 30min	77.09±11.78	97.6±5.92*	103.5±8.14*	82.8±3.59	61.5±18.57	65.9±15.58
After 60min	57.45±9.78	86.9±6.24	81.4±8.56*	63.5±4.5	59.4±17.64	50±16.05
After 90min	33.18±8.75	75.1±8.06	74.9±9.92**	47.8±3.25	54.5±16.24	35±11.78
After 120min	19.63±3.87	58.4±8.73	60.8±8.86***	32±6.77	43.9±13.7	31.1±9.84
After 150min	19.63±5.70	41.5±8.71*	50.2±9.19**	16.7±4.23	54.5±15.05	33.8±14.11
After 180min	17.63±4.43	41.0±12.10	45.8±10.43**	18.8±6.63	49.3±17.33	41.9±12*
After 210min	17.90±4.95	47.5±10.53**	31.0±8.5**	11±2.16	53.2±12.56	57.7±18.3*
After 240min	15.90±5.01	51.4±10.16**	36.7±11.21**	12.2±4.01	53.9±15.81	62.3±16.03***
After 300min	16.45±4.18	44.7±14.88	62±11.91***	15±6.64	60.4±12.39	57.7±14.01**
After 360min	10.00±1.98	46.9±11.61**	46.9±11.53**	26±6.84	61.8±11.11	47.3±10.46
After 1440min	30.81±2.22	86.3±7.40**	91.1±8.5***	52.4±5.4	50.2±8.14	53.3±6.28

N = 6 MEAN±S.E. \* : P<0.05 \*\* : P<0.01 \*\*\* : P<0.001

c) 四君子湯對大白鼠腦內 Monoamine 濃度之影響。

四君子湯對大白鼠腦中 NA、DA 及 5-HT 含量之影響，無論投與 250mg/kg 或 500mg/kg 之劑量，於皮質部 (Cortex) 及腦幹部 (Brain stem) 之含量均較對照組為低，而呈現出用量依存性有意的降低 (P<0.01)。對於其代謝產物 VMA，HVA 以及 5-HIAA，則因部位之不同與投予劑量之不同而表現出各種不同程度的變化。

	Cortex 皮質部			Brain stem 腦幹		
	0.9%NaCl 2.0ml/kg	四君子湯 250mg/kg	四君子湯 500mg/kg	0.9%NaCl 2.0ml/kg	四君子湯 250mg/kg	四君子湯 500mg/kg
NA	40.9±2.3	31.7±1.7	17.2±0.6*	47.9±0.9	41.9±0.2	35.9±0.4
DA	102.4±3.7	85.9±3.7	62.8±5.5*	131.7±3.4	82.3±1.1*	78.2±1.1*
5-HT	50.3±2.2	34.1±4.4	26.1±2.2*	57.2±3.1	39.3±1*	35.7±2*
VMA	10.2±0.9	10.5±1.8	10.2±1.8	10.2±0.9	8.9±0.1	7.6±0.2
HVA	7.2±0.4	8.1±0.3	6.75±0.45	7.2±0.4	7.7±0.8	6.6±0.4
5-HIAA	48.2±2.5	48.2±1.6	21.1±0.8*	48.2±2.5	81.3±0.8*	73.8±0.8

N = 6 MEAN ± S.E. \* : p < 0.05

d) 四君子湯對改變腦內 Serotonergic system 之物質所引起自發運動之影響。

由下表中之數據得知四君子湯併用 5-HTP 及四君子湯併用 PCPA 後，對動物的自發運動並無有意義的變化出現。

	Dist.H <sub>2</sub> O 2.0ml/kg	四君子湯 250mg/kg +5-HTP 50mg/kg	四君子湯 500mg/kg +5-HTP 50mg/kg	四君子湯 250mg/kg +PCPA 200mg/kg	四君子湯 500mg/kg +PCPA 200mg/kg
Before	112.17±5.16	103.5±2.45	110.33±5.46	89.17±0.75	100.67±6.75
After30min.	88.33±5.47	76.33±7.21	90.67±6.63	57.33±3.60	83.17±12.42
After60min.	72.0±9.99	57.0±10.63	68.0±10.84	40.67±5.41	66.00±15.31
After90min.	55.67±5.06	47.33±11.63	58.5±17.52	24.67±4.80	48.17±12.33
After120min	37.50±4.92	41.5±10.90	42.0±15.97	19.17±5.95	37.33±9.18
After150min	33.17±6.95	36.83±11.90	43.17±14.55	15.67±3.93	28.33±5.86
After180min	19.33±2.96	32.5±9.51	47.0±8.77	16.33±5.04	21.50±5.88
After210min	25.0±3.11	26.67±5.43	37.67±12.65	21.17±5.12	23.17±6.28
After240min	21.17±4.50	20.33±5.01	38.17±10.13	9.17±3.58	21.17±10.47
After300min	21.33±3.05	24.17±5.06	41.17±11.00	15.83±4.78	21.67±8.40
After360min	20.33±5.76	15.17±4.94	37.83±14.20	11.33±2.65	23.17±9.69
After1440min	53.33±12.01	37.0±6.20	44.83±13.91	23.33±4.16	47.67±9.66

e) 四君子湯對胃本體迷走神經被切斷之動物的影響

如下表所示；給予 0.9% NaCl 5ml/kg 之對照組動物迷走神經被切斷之組群，其胃液之分泌量較未切斷迷走神經的動物群呈現有意的降低 ( $P < 0.001$ )；於迷走神經切斷組中，四君子湯之劑量為 250mg/kg 及 500mg/kg 之給藥群其胃液之分泌量，均較對照組為低，但 500mg/kg 之給藥群較高於 250mg/kg 群。然而兩組均無顯示出有意差的情形。於未切除迷走神經的動物群與對照組相比照時，可見到用量依存性的降低，而且 500mg/kg 之給藥群亦呈現出  $P < 0.05$  之有意減少的情況。又迷走神經切除組與未切除迷走神經的動物群相比對時，清楚的顯示出，無論胃液內游離鹽酸度或胃液內之總酸度，迷走神經切除組的含量均較未切斷組有明顯的降低 ( $P < 0.001$ )。於未切除迷走神經的動物群中給藥組其游離鹽酸及總酸度均較對照組呈現出用量依存性的降低。而且 500mg/kg 之給藥群均呈現出有意減少的情況 ( $P < 0.05$ )。



	Un-vagotomy			Vagotomy		
	胃液體積 (ml)	游離鹽酸 (mEq/ml)	總酸度 (mEq/ml)	胃液體積 (ml)	游離鹽酸 (mEq/ml)	總酸度 (mEq/ml)
0.9% NaCl (2.0ml/kg)	9.92±0.6	49.67±3.1	81.17±5.1	3.28±0.4	1.73±0.5	7.18±0.9
四君子湯 250mg/kg	5.41±0.8	26.39±3.1	73.56±2.5	1.85±0.5	1.62±0.6	6.49±1.1
四君子湯 500mg/kg	4.87±0.5 ★	21.73±3.1 ★	40.58±2.5 ★	2.88±0.6	0.86±0.27 ★	7.83±0.9

N = 6      MEAN±S.E.      ★ : p < 0.05

f) 四君子湯連續給藥對胃潰瘍之作用及影響。

本實驗係利用高木水浸拘束法，選取雄性健康之Wistar系大白鼠20隻連續水浸五天，待確認出已呈現出胃潰瘍後，每六隻一組，分別投與0.9% NaCl、四君子湯500mg/kg 14天以及21天等三組。0.9% NaCl對照組胃潰瘍之總長度為120.17±2.23mm，連續口服四君子湯500mg/kg 14天之胃潰瘍總長度為97.5±1.88mm，連續給予21天四君子湯500mg/kg之組群其胃潰瘍之總長度為78.67±1.47mm，若將對照組之潰瘍數訂為100%時，則連續投藥14天的潰瘍數為81.25%，連續投與21天的潰瘍數即為65.47%(P<0.05)。由本實驗項目中可知抗精神壓力型胃潰瘍之效果，中藥方劑之四君子湯顯然不輸於Cimetidine及Ranitidine。

藥物名稱	潰瘍長度 (mm)
0.9% NaCl	120.17 ± 2.23
四君子湯 500mg/kg 連續口服 14 天	97.50 ± 1.88
Cimetidine 10mg/kg 連續口服 14 天	111.43 ± 0.56
Ranitidine 5mg/kg 連續口服 14 天	119.29 ± 1.12
四君子湯 500mg/kg 連續口服 21 天	78.67 ± 1.47 * ★: p < 0.05
Cimetidine 10mg/kg 連續口服 21 天	72.6 ± 1.96* ★: p < 0.05
Ranitidine 5mg/kg 連續口服 21 天	90.77 ± 1.26

N = 6 MEAN ± S.E. ★: p < 0.05

## 肆、討論

四君子湯係由人參、茯苓、白朮、甘草所組合而成的中藥方劑，本方為補脾益氣的母方，此四味藥皆為藥性平和之藥材，具有不熱不燥平補不峻之性質，有益氣健脾養胃之功效。於此所指的「氣」是指循環系統，「脾」則是指胃部，亦即是指現今的消化系統。古代所指的脾症即是現代之消化系統的疾病，若以中醫的觀點來看：一般胃潰瘍的病患大多是罹患了脾虛症。肝郁氣滯，寒凝中焦都是形成胃潰瘍的原因，然而追根究底即是脾胃及氣血機能失調所導致，所以用四君子湯來助之。

由本實驗中我們可以很明顯的見到支配胃本部迷走神經被切斷的動物組群，其胃液之分泌量、胃液內游離鹽酸量以及胃液內之總酸度均較未切除的組群為低。因此，我們亦印證出支配胃體部之迷走神經確實會影響胃液之分泌量及胃液內所含由離鹽酸度以及胃液

內總酸度。於本實驗中，將四君子湯投與支配胃體部之迷走神經已被切斷的動物組群中，我們可以清楚的看到無論是給藥組或是對照組，雖然其含量有不同程度的變化可是卻都無法顯示出有意差的現象，而且此兩組的含量均較未切斷迷走神經的動物組群為低，且低到三分之一左右。另外針對未切斷胃體部迷走神經之實驗組以口服法給予1000mg/kg四君子湯，則顯示出有意義的抑制作用( $P < 0.05$ )，由此我們可確信四君子湯具有抑制胃體部迷走神經以降低胃液內游離鹽酸度的效果。因此，我們可推測出亦具有抑制G-Cell分泌Gastrin的功效因而得到降低胃液內游離鹽酸的含量，近年來，臨床上大多數使用H2-receptor之拮抗劑來降低胃酸的分泌量，雖然H2-receptor拮抗藥對消化性潰瘍具有高度的治癒率，但是若長期服用時則會造成胃黏膜防禦機能減弱的現象，例如抗消化性潰瘍效果極佳的H2-receptor拮抗藥-Cimetidine，雖然具有擔負胃黏膜之防禦功能的角色，可是它卻會減少胃黏膜內P-rostaglandin的含量間接的會減少胃黏液的分泌。於本實驗中所使用的水浸拘束誘發出潰瘍的模式是屬於急性潰瘍的模式，當實驗用動物被拘束加以水浸時，精神勢必承受巨大的壓力，於是會造成胃液分泌、胃部運動以及胃黏膜血流量等複雜的相互作用而引起胃黏膜的損傷，因此拘束水浸壓力型胃潰瘍的模式是用來檢討併用具有各種不同作用之藥物抗胃潰瘍作用的最好模式。胃黏膜上含有屬於高分子糖蛋白質的黏液糖蛋白質，所以它不會被Pepsin消化，因此便具有防禦的功能，四君子湯中的主要成分一人參與甘草，分別含有Panaxin，Ginsenin，Panaspogenol，Glycyrrhizin等有效成分，這些成分是合成糖蛋白質的主要前驅物，此一防禦的效果可由本實驗的結果得到印證。

中藥方劑是整合型全般性的作用到全身的免疫系統、神經系統、內分泌系統而對整體的異常加以調整。此即是中藥方劑與化學合成的西藥最大之不同點，所以要對中藥方劑的藥理作用加以解明是件很難由單一成分來探究的，必需從臨床的藥效開始著手。由中醫臨床上的驗方得知：四君子湯對消化性潰瘍的療程，其起始時間(On set time)較長，然而一但藥效發生時即能得到非常鞏固的藥效。此點與本研究的結果相符合。於實驗進行中連續投藥14天可得

到18.75%治癒率，而連續21天給藥的治癒率高達34.53% ( $P < 0.05$ )。於古今的實驗及臨床效果對照之下，我們可推測四君子湯於治療胃潰瘍有良好的效果。四君子湯對中樞神經系之化學傳達物質含量變化的影響實驗中，我們可發現四君子湯具有降低腦內皮質部 (Cortex) 與腦幹部 (Brain stem) 內5-HT以及Dopamine的含量，當此化學傳遞物之含量降低時則動物便具有鎮靜的作用。綜合本研究的探討，我們可推論出四君子湯之所以具有抗胃潰瘍之作用，不僅是具有極佳降低胃液內游離鹽酸含量以抑制攻擊因子之作用，同時亦具有促進胃黏膜層分泌黏液而增加防禦因子的功效，如此顯而易見的四君子湯是一種能平衡導致胃潰瘍之攻擊因子與防禦因子之間的藥物，防治胃潰瘍的作用機轉仍有待更進一步深入探討的必要。

本計畫申請時，有審查官建議增加四君子湯對HP幽門螺旋桿菌之抗菌作用之探討。計畫主持人於答覆中有答應願意作此一探究之實驗，然而去購買一株HP幽門螺旋桿菌。從事四君子湯抗幽門螺旋桿菌之殺菌作用時，發現到四君子湯不具殺滅幽門螺旋桿菌的效果，其實這種效果亦早在意料中之事，因為四君子湯之組成成分均不具有殺菌之效果。而四君子湯之抗胃潰瘍作用，依我們的探討知悉其僅限於經神壓力型之胃潰瘍，而非對所有其它型態之胃潰瘍，但是四君子湯具有促進潰瘍組織修覆作用的功效，此一作用機轉我們亦已初步解明了。

## 伍、結論與建議

由本研究的成果得到如下的結論:

1. 四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍發生的效果。且效果與西藥的Cimetidine及Ranitidine不相上下。
2. 四君子湯具有降低腦內皮質部及腦幹部NA,DA,5-HT的含量，且呈現出用量依存性的減少。大劑量的四君子湯能促進皮質部5-HIAA的排空,亦呈現出有意義的減少 ( $p < 0.05$ )。
3. 四君子湯雖可抑制迷走神經促進胃液的分泌量以及胃液內所含游離的鹽酸度及總酸度，但對被切斷迷走神經的動物則不具影

響的意義。相對於此，四君子湯500mg/kg的給藥群其胃液內游離鹽酸的含量卻是有意義的降低，由此可推出四君子湯亦應具有類似Anti-choline的作用。

4.四君子湯亦具有拮抗Baclofen, Muscimol, 5-HTP等作用於神經化學物質的效果。

## 陸、參考文獻

1. 施宏哲，吳美賢，徐志誠等利用中藥方劑的藥理作用來探討胃潰瘍發生的作用機轉中山醫學院雜誌第三卷第一號P.7-17 1992.
2. 施宏哲，徐志誠，張光雄等利用中藥方劑抗胃潰瘍作用之研究四君子湯為研究中心中山醫學院雜誌第五卷第一號P.7-18 1994
3. Takeuchi, K., Nishiwaki, ff. and Nida, H. et al: Duodenal ulcer induced by diethyldithiocarbamate, a superoxide disutase inhibitor in the rat; Role of anti-oxidative system in the pathogenesis Japan. J. Pharmacol. 57:P.299-310 1991
4. 石喬丸應圖說病態生理與藥理的作用日本南生堂P.277-285 1973
5. Ueda, F., Kyoji, T. and Kimura, K. et al: Synergistic effect of irsogladine maleate and histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist on experimental gastric ulcer in rats Folia. Pharmacol. Japan. No.94 P.181-188 1989
6. Yamada, H. Structure and pharmacological activity of peptic polysaccharides from the roots of Bupleurum falcatum L. Folia. Pharmacol. Japan No.106 P.229-237 1995
7. 鄧文龍中醫方劑的藥理與應用四川重慶出版社P.649 1990
8. 謝遠明，馬興民，孫平山中藥方劑近代研究及臨床應用陝西科學技術出版社P.352 1987
9. Hall, C. S.: Emotional behavior in the rat. J. Comp. Psychol 18 : P.385-403 1934

10. Hill, D. R., Bowery, N.G.: 3H-Baclofen and 3H-GABA bind to bicucullineinsensitive GABA-B sit in rat brain. *Nature*. 290: P.149-152 1981
11. Tirelli, E., Jodogne, C. and Perikel, J.: Adult-like biphasic neurobehavioral changes induced by a GABA-A agonist in infant and weanling mice. *Develop Brtain Res* 61: P.207-215 1991
12. Shibuya T., Sato K and Salafsky B: Simultaneous measure ment of ic amines and related compounds by high per for mance liquid chromatography *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol* 20(7):P.297-302 1982
13. Everett, G. M.: Effect of 5-Hydroxy-tryptophan on brain levels of Dopamine, Norepinephrine and Serotonin in mice. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 10: P.261-262 1974
14. Fibiger H. C. and Campbell B. A.: The effect of parachlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity in rats. *Neuropharmacology.* 10: P.25-32 1971
15. Shay, H., Komarov, S.A. et al: A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* Vol.5. P43-61 1945
16. Okabe, S., Takeuchi, K., Okada, M. et al: Effects of nizatidi ne, a new histamine H2-receptor antagonist. on gastric acid secretion and various gastric and duodenal lessions in rats; comparison with cimetidine. *Folia pharmacol Japon.* No.93 P.133-144 1989
17. Takagi, K., Kasnya, Y. and Watanabe, K.: Studies of the drugs for peptic ulcer a reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chem. Pharm, Bull(Tokyo)*12:P.465-472 1964
18. Takagi, K. and Okabe, S. the effects of drugs on the produ ction and recovery processes of the stress ulcer. *Japan. J. Pharmacol.* No.18: P.9-18 1968

19. Bertaccini G and Scarpignato C: Histamine H<sub>2</sub>-antagonists modify gastric emptying in the rat. *Br J Pharmacol* 77, 443 -448 1982
20. Nagaya H, Inatomi N and Satoh H: Differences in the antisecretory actions of the proton pump inhibitor AG-1749 (lansoprazole) and the histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist famotidine in rats and dogs. *Jpn J Pharmacol* 55, 437-451 1991
21. Takagi K and Okabe S: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol* 18, 9-18 1968
22. Kitagawa H, Fujisawa M and Osumi Y: Effects of water immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 77, 298-302 1973
23. Goto, Y., Wakabayashi, T. and Murakami, M. Long-term treatment with cimetidine decreases rat gastric mucosal defense mechanisms. *Gastroenterology* No.88 P.1401-1410 1985.
24. Kosaka, N., Tanaka, H., Ishii, A., et al: Effect of KW-5805 on gastric mucus changes induced by water immersion-restraint stress and aspirin in rats *Folia. Pharmacol. Jpn.* No.104 P.293-302 1994
25. Koo, MWL., Ogle, CW. and Cho, Ch. Effects of verapamil, carbenoxolone and N-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats *Pharmacology* No.32 P.326-334 1986.
26. Sander, LD., Chandler, AM., and Johnson, LR. Changes in liver and gastric mucosal hexosamine synthesis after restraint *Gastroenterology* No.P.285-293 1975
27. 謝遠明、馬興民、孫平川；中藥方劑近代研究及臨床應用陝西科學技術出版社1987年第361頁。

