

計畫編號：CCMP89-RD-040

行政院衛生署八十九年度科技研究發展計畫

常用中藥丹參、黃耆、黃芩之毒性試驗系統

委 託 研 究 報 告

計畫委託機關：台大醫學院毒理學研究所

計畫主持人：劉興華

研究人員：林珮瑩，嚴正節，蕭水銀

執行期間：88 年 07 月 01 日至 89 年 06 月 30 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

計畫編號：CCMP89-RD-040

各機關研究計畫基本資料庫之計畫編號：

行政院衛生署八十九年度科技研究發展計畫

常用中藥丹參、黃耆、黃芩之毒性試驗系統

委 託 研 究 報 告

計畫委託機關：台大醫學院毒理學研究所

計畫主持人：劉興華

研究人員：林珮瑩，嚴正節，蕭水銀

執行期間：88 年 07 月 01 日至 89 年 06 月 30 日

行政院衛生署中醫藥委員會八十九年度委託研究計畫成果報告

常用中藥丹參、黃耆、黃芩之
毒性試驗系統

執行機構

臺大醫學院毒理學研究所

計畫主持人

劉興華

研究人員

林佩瑩, 嚴正傑, 蕭水銀

執行期限：民國 88 年 07 月 01 日至民國 89 年 06 月 30 日

****本研究報告僅供參考，不代表本會意見****

目 錄

目錄.....	1
表次.....	2
圖次.....	3-4
中文摘要.....	5-6
英文摘要.....	7-8
前言.....	9-16
材料與方法.....	17-21
結果.....	22-25
討論.....	26-29
結論與建議.....	30
參考文獻.....	31-33
表.....	34-42
圖.....	43-89
自我評估表.....	90

表次

表一：中藥材中微量元素含量分析

表二：餵食不同劑量丹參 A 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表三：餵食不同劑量丹參 B 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表四：餵食不同劑量黃芩 A 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表五：餵食不同劑量黃芩 B 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表六：餵食不同劑量黃耆 A 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表七：餵食不同劑量黃耆 C 濃縮液 5 天後對大白鼠血清生化值之影響

表八：餵食不同劑量中藥濃縮液 5 天後大白鼠血液中脂質過氧化物之濃度

表九：餵食不同劑量中藥濃縮液 5 天後大白鼠血液中總抗氧化物之濃度

圖次

- 圖 1-1. 中藥材丹參 A 之層析分析圖
- 圖 1-2. 中藥材丹參 A 之層析分析局部放大圖
- 圖 2-1. 中藥材丹參 B 之層析分析圖
- 圖 2-2. 中藥材丹參 B 之層析分析局部放大圖
- 圖 3. 中藥指標成份黃芩甘元(Baicalin)之層析分析圖
- 圖 4. 中藥材黃芩 A 之層析分析圖
- 圖 5. 中藥材黃芩 B 之層析分析圖
- 圖 6. 中藥指標成份黃耆皂苷IV(Astragaloside IV)之層析分析圖
- 圖 7. 中藥材黃耆 A(實線)與黃耆皂苷IV(虛線)之層析比較圖
- 圖 8. 中藥材黃耆 C(實線)與黃耆皂苷IV(虛線)之層析比較圖
- 圖 9-1: 餵食不同劑量丹參 A 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 9-2: 餵食不同劑量丹參 B 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 10-1: 餵食不同劑量黃芩 A 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 10-2: 餵食不同劑量黃芩 B 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 11-1: 餵食不同劑量黃耆 A 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 11-2: 餵食不同劑量黃耆 C 5 天之大白鼠體重變化百分比
- 圖 12: 老鼠餵食不同丹參濃縮液血中 NO 濃度變化之比值
- 圖 13: 老鼠餵食不同黃芩濃縮液血中 NO 濃度變化之比值
- 圖 14: 老鼠餵食不同黃耆濃縮液血中 NO 濃度變化之比值
- 圖 15. 控制組老鼠之胃(上)、肝(中)、腎(下)病理切片圖
- 圖 16. 老鼠餵食丹參 A 濃縮液 50g/KgBW. day 5 天之胃(上)、肝(中)、腎(下)病理切片圖
- 圖 17. 老鼠餵食黃芩 A 濃縮液 50g/KgBW. day 5 天之胃(上)、肝(中)、腎(下)病理切片圖
- 圖 18. 老鼠餵食黃耆 C 濃縮液 50g/KgBW. day 5 天之胃(上)、肝(中)、腎(下)病理切片圖
- 圖 19-1: 老鼠餵食 25g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 19-2: 老鼠餵食 15g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 19-3: 老鼠餵食 5g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 20-1: 老鼠餵食 25g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 20-2: 老鼠餵食 15g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 20-3: 老鼠餵食 5g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部血液微循環之變化
- 圖 21-1: 餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響
- 圖 21-2: 餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

- 圖 21-3：餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響
- 圖 22-1：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Total Distance) 之影響
- 圖 22-2：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (No. of movement) 之影響
- 圖 22-3：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響
- 圖 23-1：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Total Distance) 之影響
- 圖 23-2：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (No. of movement) 之影響
- 圖 23-3：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響
- 圖 24-1：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Total Distance) 之影響
- 圖 24-2：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (No. of movement) 之影響
- 圖 24-3：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響
- 圖 25-1：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Total Distance) 之影響
- 圖 25-2：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (No. of movement) 之影響
- 圖 25-3：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響
- 圖 26-1：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Total Distance) 之影響
- 圖 26-2：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (No. of movement) 之影響
- 圖 26-3：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動 (Move Time/Rest Time) 之影響

編號：CCMP89-RD-040

常用中藥丹參、黃耆、黃芩之 毒性試驗系統

計畫主持人 劉興華

執行單位 臺大醫學院毒理學研究所

摘要

中藥為天然藥材，因此有關其產地、原藥材、加工、品質管制、製劑、藥理、藥效、毒理等各方面之研究，雖較純品之西藥更為困難，但我們對於單味用藥、傳統方劑及或現代組方之藥效 (efficacy) 與安全性 (Safety)，務必經過可靠之藥理、毒理及符合 GCP (Good Clinical Practice) 標準與原則之臨床試驗進行客觀驗證，利用先進的科技對單味藥及方劑從成份、藥效等多方面制定可以定性及定量的品質標準，使其品管有章可循，確保藥效及其安全性。

本研究將優先選擇排行前三名丹參、黃耆及黃芩三種藥材為研究對象，藉以建立一套完整的中藥材毒性試驗系統。分別在臺灣的北部地區採購市面上販售之不同產地來源之藥材，依處方需要煎煮後，取煎煮液減壓濃縮後，進行動物急性之毒性反應評估，同時亦將此煎煮液中之主要組成份予以分析，並對照毒性測試數據，進行系統性之評估，研究各藥材對大白鼠血中 NO 產生，血清生化值，局部血流微循

環改變，動物自發運動行為之變化以及離體血管收縮張力之改變等，建立一套完整檢驗系統。我們深信此藥效及毒性的試驗系統必定有助於瞭解各藥材之可能毒性反應來源為其本身之藥效作用分子，抑或品質不良之替代藥材，非道地藥材或金屬污染所引起。

全程研究工作可以建立一套完整的中藥材動物毒性評估流程，中藥材毒性反應與主要成份之相關性探討，為日後進一步研究中藥有效成份的藥理作用機轉及生物活性奠下重要基礎，並相信對中藥科學化制度化的建立，衛生單位之管理工作，安全劑量範圍之評估，及降低因誤用不良藥材所產生的額外醫療費用應有助益。

關鍵詞：丹參，黃耆，黃芩，中藥材毒性試驗系統

**Guidelines for the toxicological test of the
commonly used Chinese medical herbs(Salvia
miltiorrhiza Bge.,Astragalus membranaceus (Fish.)
Bge.,Hedysarum polybotrys Hand.-Mazz.,and
Scutellaria Baicalensis Georgi.)**

Author: Shing-Hwa Liu

**Organization: Institute of Toxicology, College of Medicine,
National Taiwan University**

ABSTRACT

The Chinese medical herbs were nature products from different area had been used to cure diseases for several thousands years. The therapeutic benefits of traditional Chinese medicine have survived the test of time. But the studies of pharmacology, efficacy, toxicology, quality control, processing, and origin of Chinese medical herbs are more difficult than western medical drugs. The Chinese medical herbs should been subjected to animal testing for toxicity in preclinical screening before clinical trial and marketing.

The toxicology of the commonly used Chinese medical herb including Salvia miltiorrhiza Bge, Astragalus membranaceus(Fish.) Bge, Hedysarum polybotrys Hand.-Mazz. and Scutellaria baicalensis Georgi, were studied in this work. The different origin of herbs were purchased from Chinese herbal drug stores in Taipei, and they were subjected to be

boiled at 100°C in water and concentrated under vacuum. The herbal drugs extracts were used for *in vivo* and *in vitro* toxicological tests and analyzed for their organic and inorganic constituents.

Blood nitric oxide, LPO and TAS concentration; microcirculation; behavioral change; and biochemical value changes were observed in the animal studies. *In vitro* studies, we examined the Chinese medical herbs extracts on the tension regulation in aortic rings.

From the data above, we can set up a guidelines for the toxicology of the commonly used Chinese medical herbs and the correlation with drugs constitutes and different origin. In the future, our studies should be as the basis of the efficacy and toxicity test and the reliable safety assessment of Chinese medical herbs.

Key word: *Salvia miltiorrhiza* Bge, *Astragalus membranaceus*(Fish.) Bge, *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz., *Scutellaria baicalensis* Georgi, guidelines for the toxicological test

前言

中醫藥或天然傳統藥物對於現今及未來人類健康之重要性已逐漸成為各方之共識，即使是在歷來只推崇西醫藥的美國，也在1994年通過的Dietary Supplement Health and Education Act中放寬對天然傳統藥物之管制(1)。由於中藥為天然藥材，因此有關其產地、原藥材、加工、品質管制、製劑、藥理、藥效、毒理等各方面之研究，雖較純品之西藥更為困難，但我們對於單味用藥、傳統方劑及或現代組方之藥效(efficacy)與安全性(Safety)，務必經過可靠之藥理、毒理及符合GCP(Good Clinical Practice)標準與原則之臨床試驗進行客觀驗證，利用先進的科技對單味藥及方劑從成份、藥效等多方面制定可以定性及定量的品質標準，使其品管有章可循，確保藥效及其安全性。

中藥性能，是指藥物防治疾病過程中所表現的性質和功能，主要是包括四氣五味、生降沉浮、歸經、毒性等內容(2)，是古人在長期的醫療經驗中累積出來的用藥理論，迄今仍用以說明或解釋中藥的藥理作用，但是藥與毒之間很難劃出明確界限，原因在於(一)藥物與毒藥之間的關係非常密切，藥物的古代起源在於毒物。(二)中藥的有毒或無毒，除根據藥物本身的特性之外，往往與其用法是否恰當亦有關係(3)。成書於秦漢時期的藥學專著《神農本草經》已有有關毒藥知識

的記載，該書將中藥分成上品、中品、下品三類，指出下品“多毒，不可久服”，同時指出使用毒烈之藥，宜由小量開始，慎勿過量，並載有各種炮製方法以消除或減弱有毒中藥的毒性(4)。自此以後，中醫藥對中藥中毒的認識亦有相當的成就，但內容較分散，欠缺系統的理论基礎(如中毒原理與機轉等)，亦無完整的診斷方法和特效療法之系統性研究(3)。歸納中藥中毒的主要原因包括 1. 藥不對證。2. 劑量過大。3. 長期服用。4. 誤服。5. 品種不同。6. 配伍不妥。7. 炮製不妥。8. 煎煮不妥。9. 煎煮藥物器具不妥。10. 體質因素。11. 間接中毒(5)。因此，中藥材的選擇，正確的炮製，劑量的適宜與適當的煎煮皆是避免中藥中毒的重要事項。為了達到上述目標，有必要對中藥材毒性及其安全劑量範圍，炮製與煎煮之影響等作一系統性的探討(6-8)。

近幾年來的研究結果(9)證實許多中藥的有機成份與金屬離子結合後，生物活性會提高甚至產生新作用，以黃芩為例，有效成份黃芩苷與鋁鹽明礬反應生成的黃芩苷鋁兼具黃芩苷的清熱解毒和鋁的收斂止瀉作用，對於慢性腸炎，細菌性痢疾等有很好的療效，人工合成的有機鍍化合物能激活T細胞使之釋放干擾素 γ 因而激活巨噬細胞，對免疫機制提昇有正面的意義(10)，中藥靈芝、白芍、黨參、當歸、人參等皆含有較多量的鍍。因此，鍍對這些中藥的藥效具有相當重要的影響(11)。另外，以臺灣地區重要的中藥材來源中國大陸而言，許多原

本道地藥材的原產地生態環境已非以往古書記載之模樣，每年工業廢物總排放量達 40 億噸以上(12)，故中藥材之品質與療效亦可能受到相當程度之影響。所以金屬元素除了可能在許多中藥發揮藥效作用中扮演重要角色之外，我們最關心的是中藥材有受到金屬如鋁、鎘、錳、鎳、汞、砷、硒等元素之污染，而造成意想不到的毒性，另外也可能因中藥材的錯用、濫用或不當炮製而造成食用者的傷害，例如小兒八寶散引發兒童鉛中毒，冬蟲夏草含鉛條造成鉛中毒，而行政院衛生署藥物食品檢驗局自 1988 年起對臺灣地區抽驗之大陸藥品做品質檢驗，在重金屬項目(鉛、銅、汞、砷、鎘)含量超過標準 (>1000ppm)者約佔 1.3-6.2%(13)，至於有關中藥藥材的重金屬含量之檢驗，則尚在進行中，同時對中藥材品質管制體系與各種毒性物質之限量標準，亦急待建立。

我們有鑑於中藥材的品質對藥效及毒性的重要影響，本研究將優先選擇排行前三名丹參、黃耆及黃芩三種最常用的藥材為研究對象，藉以建立一套完整的中藥材毒性試驗系統，以提供日後中藥材毒性研究上之運用，同時擬建立此三種藥效之微量元素組成圖譜，亦有助於中藥材品源之辨別。現將三種藥材之簡要背景資料 (14) 介紹如下：

丹參—植物基源為唇形科植物丹參的根，原植物名 *Salvia miltiorrhiza* Bge，又名奔馬草，長鼠尾草等。生於山野陽處，主產

於安徽、山西、河北、四川、江蘇等地。此外尚有其他植物的根亦作丹參使用，如甘肅丹參 (*Salvia przewalskii* Maxim)，褐毛丹參 (*S. Przewalskii* Maxim. Var. *mandalinorum*(Diels) Stib.)，滇丹參(*S. Yunnanensis* C.H. Wight) 等用於甘肅，寧夏，青海，雲南等地。

其藥效成份有丹參酮 I(Tanshinone I)，丹參酮 IIA，丹參酮 IIB，隱丹參酮 (Cryptotanshinone)，異丹參酮 I(Isotanshinone I)，異丹參酮 II，丹參醇 I(Tanshinol I)，丹參醇 II，維生素 E 等。具有擴張血管、降血壓、降低膽固醇、鎮靜作用及抑制病菌生長等藥效作用。以皮部色較深，呈紫黑色或磚紅色，木部維管束灰黃色或黃白色，放射狀排列，氣弱，味甘微苦，以條粗，內紫黑色有菊花狀白點為佳。

黃耆—植物基源為豆科植物黃耆或內蒙黃耆的乾燥根。包括

- a. 黃耆 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bge.，又名膜莢黃耆、東北黃耆。生長於向陽山坡或灌叢邊緣，也見於河邊砂質地或平地草原。分佈於黑龍江、吉林、遼寧、河北、山東、山西、陝西、甘肅、內蒙古、青海、四川、西藏等地。
- b. 內蒙黃耆 *Astragalus mongholicus* Bge.，分佈於黑龍江、吉林、內蒙古、河北、山西、新疆等地。
- c. 多序岩黃耆 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz.，係岩黃耆屬 (*Hedysarum*)植物，在台灣地區多與黃耆混用，商品名稱為晉耆或紅皮

耆(16)。其他尚有多種黃耆屬植物在各地供藥用，如金翼黃耆
Astragalus chrysopterus Bge.。多花黃耆 *Astragalus floridus*
Benth.。塘谷耳黃耆 *Astragalus tongolensis* ulbr.。藏黃耆
Astragalus tibetanus Benth. Ex Bge. (西藏)，雲南黃耆 *A.*
yunnanensis Franch. (西藏、雲南)，彎齒黃耆 *A. camptodontus*
Franch. (雲南)、阿克蘇黃耆 *A. aksuensis* Bge. (新疆)等。

主要之藥效成份有葡萄糖醛酸、黏液質、膽鹼 (Choline)、甜菜鹼
(Betain)、葉酸、槲皮素 (Quercetin)、異鼠李素 (Isorhamnetin)、
鼠李檸檬素 (Rhamnocitrin)、黃耆甲 (15)、黃耆皂甘
IV(Astragaloside IV)(16)等。具有利尿作用，鈉排出增加、降低實
驗性腎炎傷害、強壯作用，延長小鼠游泳時間、擴張血管，降血壓、
與抑菌等藥理作用。以皮部黃白色，有放射狀彎曲裂隙，較疏鬆，木
質部淡黃色至棕黃色，有多少不等的放射狀彎曲裂隙。以根條粗長，
皺紋少，質堅而綿，粉性足，味甜者為佳。

黃芩—植物基源為唇形科植物黃芩的根。包括

- a. 黃芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi.，又名空心草，黃金茶。
生於草原、高礫質的山坡。分佈於黑龍江、吉林、遼寧、河北、河南、
山東、四川、雲南、山西、陝西、甘肅、內蒙古等地。
- b. 其他尚有黏毛黃芩 *Scutellaria viscidula* Bge，又名黃花黃芩。

滇黃芩 *Scutellaria amoena* C.H. Wright C.，又名西南黃芩。甘肅黃芩 *Scutellaria rehderiana* Diels.。薄葉黃芩 *Scutellaria ikonnikovii* Juz.，麗江黃芩 *Scutellaria likiangensis* Diels.，川黃芩 *Scutellaria hypericitolia* Levl. 等。

主要藥效成份有黃芩甘元(Baicalein)、黃芩甘 (Baicalin)、漢黃芩素(Wogonin)、漢黃芩甘 (Wogonoside)、黃芩新素 (Neobaicalein) 等。具有抗炎作用、抗微生物作用、解熱作用、降血壓、擴張血管、利尿作用、與鎮靜等藥理作用。以表面深黃色或黃棕色，質堅實，斷面深黃色，中間有棕紅色圓心，除淨外皮者為佳。

由於黃耆、丹參、黃芩之藥材來源眾多，炮製方法亦各有不同，再加上人工栽培的比率日漸提高 (12)，而藥用植物之生長不僅需要普通植物生長所必需的营养元素，亦能選擇性地吸收和富集某些微量元素。若栽種環境微量元素供應不足，則藥材質量降低 (17)。若太多，則易造成藥材累積太多微量元素。此外，藥材中的有效藥物成份或它有機組成份子亦會受到不同來源、不同炮製方法或栽種環境而影響。因此，本研究將在臺灣北部地區採購市面上販售之不同產地來源之藥材，依處方需要煎煮後，取煎煮液減壓濃縮後，進行動物急性之毒性反應評估，同時亦將此煎煮液中之主要組成份，包括有機成份與無機元素(經由中醫藥委員會中藥組之協助，將藥材樣品委託核能所門

組長代為定量)以分析，並對照毒性測試數據，進行系統性之評估，藉由本研究室完善的設備及過去研究的經驗，我們希望能發揮所長，研究各藥材對血中 NO 產生(18-19)，局部血流微循環改變 (20-21)，動物運動行為之變化及對離體血管收縮張力之改變等，建立一套完整檢驗系統。我們深信此藥效及毒性的試驗系統必定有助於瞭解各藥材之可能毒性反應來源為其本身之藥效作用分子，抑或品質不良之替代藥材偽品，非道地藥材或金屬污染所引起，並相信對中藥科學化制度化的建立，衛生單位之管理工作，安全劑量範圍之評估，及降低因誤用不良藥材所產生的額外醫療費用應有助益。

研究工作重點是將 3 種中藥材丹參、黃耆、黃芩藥效及其毒性試驗系統建立起一基本架構，以作為日後其它中藥毒性試驗之基礎。在毒性反應指標方面，配合前述三種中藥材之效用如擴張血管、降血壓、抗發炎、鎮靜、解熱、抑菌、利尿等作用(14, 16, 22)，觀察動物在給予實驗劑量之中藥煎煮液後，上述藥效是否因基原產地，劑量，炮製方法，品質優劣不同，毒性金屬或微量元素污染而造成毒性。分別探討其動物急性毒性反應指標，包括血中 Nitric Oxide 變化、血流微循環變化、運動行為能力改變、基本生化值評估、LPO(脂質過氧化物)、TAS(總抗氧化能力)等項目的測定。同時，亦對各藥材之主要藥效成份及無機元素含量作測定，以便評估各藥材之可能毒性反應與藥材有

效成份、微量元素分佈等之相關性。全程預定可以建立一套完整的中藥材動物毒性評估流程，中藥材毒性反應與主要成份之相關性探討，為日後進一步研究中藥有效成份的藥理作用機轉及生物活性奠下重要基礎。

材料與方法

(一)、藥材採購：由研究人員在北部地區購買丹參、黃耆、黃芩三種生藥各 2-3 種不同產地來源之中藥材(以市面上出售者為採購對象)，並由中藥材辨識顧問中國醫藥學院中醫學系陳必誠、李世滄教授協助確認、分類之工作。經由基源辨識分析，丹參 A 為四川紫丹參，丹參 B 則為川丹參，黃芩 A, B 則皆是屬於相同植物基原，黃耆 A 為白皮耆經由炮製而糖化，市場名稱為油耆，黃耆 C 為市售之晉耆。

(二)、藥材煎煮液之準備：將單味生藥藥材，依中醫傳統處方建議之煎煮方式，準備藥材之沸水萃取液，重複煎煮一次後，合併兩次萃取液，過濾後予以減壓濃縮，調整體積(約 1.2~1.6g 生藥/mL)，以便劑量之計算。

(三)、動物毒性測試 (23)

A. 劑量選擇：進行預備實驗，將換算後之劑量投予約 180-250 克之雄性大白鼠(Wistar strain)，進行急毒性測試，觀察毒性反應及死亡率。以可造成約一半動物死亡或造成毒性之劑量的 $1/2 \sim 1/10$ 為實驗用劑量。

B. 動物飼養：取約 180-250 克之雄性大白鼠(Wistar strain)，予以隨機分組，每組 5 隻老鼠，依前述劑量選擇實驗所得數據，選

擇每種藥材毒性最大及最小之煎煮液為後續短期急性毒性測試之研究對象。將各種煎煮液的 LD_{50} 或造成毒性之劑量分別取 $1/10 \sim 1/2$ 為投予動物之劑量，每天以胃管餵食一~二次(高劑量組餵食二次，間隔 2-3 小時)，餵食前 1 小時禁食連續管灌 5 天(control, 5g/KgBW. day, 15g/KgBW. day, 30g/KgBW. day, 50g/KgBW. day)或 14 天(control, 5g/KgBW. day, 15g/KgBW. day, 25g/KgBW. day)。在實驗開始前，先建立各實驗動物的基本實驗數據包括基本生化值，血中 NO 濃度，運動行為能力，局部血流微循環等資料，於開始以胃管餵食動物後，即依序開始(詳見第 4 項毒性指標之測定)各項毒性反應之測試。5 天管灌結束後，將老鼠犧牲，分別取其血液，器官等檢體，供後續實驗用。14 天管灌結束後，動物再持續觀察 7 天(依據實驗觀察項目如 NO 濃度，局部血流，運動行為能力之改變而調整)。

(四)、毒性指標之測定

1. 體內毒性指標測試

A. 血中 NO 之濃度-取動物尾靜脈血 50uL 加 95% 酒精 50uL，混合均勻後，置入 4℃ 冰箱約 12-16 小時。取出樣品，以 12000rpm 速度離心，取上清液 10uL，注入一氧化氮分析儀 (NOA 280)，在 $VC1_3$ 還原作用下，將 NO_2^- 、 NO_3^- 還原成 NO 而與 O_3 反應成活化態

NO_2^+ ，以化學發光感測器偵測 NO_2^+ 的濃度(19)。

B. 動物及局部血流之變化-將動物以固定器固定後，連接雷射-都

卜勒微量循環偵測器，記錄動物之血流之變化 (24-25)。

C. 動物運動行為之改變-每隔一天將動物入行為觀察箱中，連接運

動偵測裝置(TRU SCAN™ PHOTOBEAM SENSOR)以電腦軟體量化其行

為模式(Locomotion activity)，以供毒性影響比較。

D. 血中 LPO 濃度測定-取動物尾靜脈血 30 μL ，加入磷鎢酸及硫酸

溶液將大分子生物分子沉澱，取沉澱物加入 TBA 呈色劑， 95 $^{\circ}\text{C}$

水浴 1 小時後，以正丁醇萃取脂質過氧化物裂解產物 - TBA 複

合物，以螢光光譜儀定量脂質過氧化物濃度 (26)。

E. 血中 TAS，生化值及尿液生化值之測定—大白鼠犧牲後，取血

清，實驗期間收集之尿液，送至臺大醫學院附設醫院檢驗科，以

自動生化分析儀定量各項指標(27-28)。

F. 體重、攝食量及飲水量之測定 -實驗期間每三天測一次體重，

攝食量及飲水量之變化，以評估可能之毒性反應影響。

G. 器官重量與病理之觀察—大白鼠犧牲後，取出胃臟、肝臟、腎

臟各器官，稱重並觀察器官外觀，若有病變之懷疑，再送請臺

大醫學院病理科協助判別。

2. 離體血管舒張影響測試

將大白鼠麻醉後，剖開胸腔，剪取胸主動脈環約 4-5mm 寬度，懸吊於組織恆溫槽中(37°C，95%CO₂ + 5%O₂，Kreb's solution)，兩端以掛勾固定並連接到張力計上，調整基礎張力為 1 克；然後更換含不同中藥煎煮液之緩衝溶液浸泡 2-4 小時後，觀察血管對不同濃度(10⁻⁹-10⁻⁵M)phenylphrine 暴露下其張力之改變(30)。

(五)、中藥材成分分析

A. 有機有效成份之分離 ---以高效能液相層析技術，將中藥材水萃取溶液與有效成份標準品或道地藥材成份(由中藥材顧問提供協助)作分析比較(31)，以 Perkin-Elmer series 250 pump 與 LC 235 Photo Diode Array 偵測器搭配 1020 積分儀，及 Merck C18 250mm x 4mm 逆相樹脂管柱來分析有機有效成份。移動相之組成與分析條件分別為(15, 32-33):

丹參：甲醇:水為 15:85 2 分鐘，8 分鐘內逐漸變換為 50:50，然後 5 分鐘逐漸變回為 15:85 並維持 15 分鐘，流速 0.8mL/Min，偵測波長 270nm。

黃耆：乙月青:水為 62:38，流速 0.8mL/Min，偵測波長 200nm。

黃芩：甲醇:水:磷酸:三乙月安為 60:40:0.2:0.1，流速 0.8mL/Min，偵測波長 280nm。

B. 無機元素之分析定量

將進行毒性測試實驗中之中藥材樣品，經由中醫藥委員會中藥組轉交核能所門組長以中子活化分析技術代為定量毒性微量元素(As, Cd, Cr, Hg, Zn, Cu, Pb, Ni)之含量。

(六)數據統計分析

實驗所得數據，皆輸入電腦程式 Sigma Plot™ 及 Sigma State™ 作圖形繪製以及生物統計之工作。

結果

一、中藥材金屬含量及指標成份之分析

為了有助於樣品之基原鑑定及其毒性(藥效)之評估，本研究即針對蒐集到之中藥材作組成成份之分析工作。表一為丹參、黃耆及黃芩三種藥材共 6 個樣品，在中醫藥委員會的協助下，轉送核能研究所以中子活化分析及感應耦合電漿質譜分析法，分別定量樣品中鉻、鋅、鎘、鉛、銅、鎳、砷及汞之含量，其結果列於表一。各種金屬元素在藥材中的含量，除了砷、汞及鎘三種毒性元素含量皆在 0.1ug/g 濃度以下之外，兩種丹參在鎘、鋅、銅的含量上，差距較大(鉻:2.0ug/g vs 1.4 ug/g)。兩種黃芩則僅在鉻與鎳含量上有所差別(鉻:2.0ug/g vs 1.6 ug/g，鎳:1.7ug/g vs 1.3 ug/g)。兩種黃耆則是在鋅、鉛、銅、鎳等四種元素含量有所不同(鋅:37ug/g vs 18 ug/g，鉛:1.0ug/g vs 0.6 ug/g，銅:9.9ug/g vs 6.5 ug/g，鎳:2.6ug/g vs 4.1ug/g)。因此，可見不同來源之中藥材，其微量元素之含量亦有所不同。圖 1-1 及圖 2-1 為二種丹參之有機成份的層析分析圖，而圖 1-2 及 2-2 為其局部放大圖，兩種丹參在 5 分鐘, 11 分鐘及 19 分鐘的圖形有所不同。黃芩苷元 (Baicalein) 50ug/mL 之層析圖，圖 4 及圖 5 則為兩種黃芩的組成分析圖，黃芩苷元在兩個樣品中的濃度分別為黃芩 A 43.7mg/g 藥材及黃芩 B 114.9mg/g 藥材。圖 6 是指標成份黃耆

皂甘 IV(Astragaloside IV)的不同濃度(1000ug/mL 及 500ug/mL)之層析分析圖，而黃耆 A, C 分別與指標成份的層析比較列於圖 7 及圖 8。黃耆皂甘 IV 兩個樣品中的濃度分別為黃耆 A 42.7mg/g 藥材及黃耆 C 28.6 mg/g 藥材

二、 毒性(藥效)指標之分析

圖 9-圖 11 為大白鼠餵食不同濃度之中藥濃縮液 5 天期間體重之變化，高劑量(50g/KgBW. day)的給予對老鼠體重變化的影響較為明顯。表二到表七分別為大白鼠在餵食 5 天中藥濃縮液後，血清中各項生化值之變化，在較高劑量的餵食組別中，老鼠對肝腎功能指標包括 BUN, ALT, AST, ALP 等皆有上升的趨勢，顯示對肝腎功能具有一定的毒性作用，對 CHOL 而言，除了黃芩 B 之外，高劑量(50g/KgBW. day)中藥濃縮液的給予，反而會使血中 CHOL 有不同程度的增加，而黃芩 B 卻明顯地造成 CHOL(膽固醇)的下降($p < 0.05$, t-test)。而老鼠全血中脂質過氧化物濃度 (LPO)，總抗氧化物含量 (TAS)及一氧化氮(NO)的濃度分析結果分別列於表八到表九與圖 12-14。高濃度黃芩 A, B 對老鼠血中總抗氧化物含量具有增加之效果，而餵食丹參 A, B 高濃度的老鼠血中一氧化氮的濃度有上升之趨勢，黃芩及黃耆濃縮液的餵食則會對血中一氧化氮的產生抑制作用。

而在離體大白鼠胸主動脈環對血管舒張實驗中，亦可以觀察到以兩種丹參濃縮液稀釋到 10 及 20g/mL 之濃度處理 4 小時後，即有血管舒張之作用。利用病理切片方式進一步觀察餵食中藥對老鼠器官的傷害，如圖 15 到圖 18(控制組、丹參 A 50g/KgBW.day、黃芩 A 50g/KgBW.day、黃耆 C 50g/KgBW.day 老鼠之胃(上)、肝(中)、腎(下)切片圖)，並無明顯之器官損傷之情形發生。經由連續 5 天給予老鼠中藥濃縮液管灌餵食，並未對大白鼠造成明顯之致死毒性或嚴重之傷害，本研究進一步觀察連續餵食 14 天較低劑量之中藥濃縮液並觀察對大白鼠血液微循環等之影響及停藥後恢復之狀況。圖 19-1 至圖 20-3 為老鼠尾部靜脈血流微循環在餵食中藥濃縮液後之變化，兩種丹參在餵食老鼠後，皆可造成尾部血流微循環灌流指標(Blood cell number/Time. Volumn)下降，除了丹參 A 組之 15g/KgBW.day 組略有不同外，給藥組皆隨給藥天數增加而呈現有意義的下降，並且可以在停藥後 7 天即大致恢復到和控制組相近，而黃耆 C 及黃芩 A 餵食組別，則亦會造成灌流指標之下降，但在餵食 7 天後即有下降趨緩或回升之情況，同時亦在停藥後恢復。

三、運動行為之觀察

將餵食 5 天之中藥濃縮液之大白鼠置入動物行為觀察箱

中，記錄 10 分鐘內老鼠運動的總距離，移動次數以及運動與休息時間比值，圖 21-1 到圖 26-3 為各組老鼠運動實驗之結果，兩種丹參及黃芩之中(30g/KgBw. day)、高劑量(50g/KgBw. day) 5 天的餵食皆對老鼠之運動行為有抑制之效果，而 2 種黃耆的餵食則對老鼠運動行為沒有影響。

討 論

丹參、黃耆及黃芩在台灣地區使用數量相當龐大，因此亦為衛生署中醫藥委員會明列為建立毒性試驗系統前導研究之優先排名中藥材。本研究有鑑於這三種藥材使用頻繁，而其產地來源眾多，實有必要對市面上之不同基源的同名藥材建立毒性篩選系統，以降低誤用，錯用而造成民眾身體的傷害。同時，為了使基源鑑定及藥材種類特性等更加明確，除了委請中藥材諮詢顧問擔任藥材辨識之工作外，更對中藥材的無機元素組成及有機成份組成工作定量或定性之分析工作，以期能有相輔相成之功效，並提供日後其他中藥材毒性試驗系統建立與施行之參考。

本研究由市售中藥材中共計採購二種丹參，二種黃芩及兩種黃耆，經由基源辨識分析，丹參 A 為四川紫丹參，丹參 B 則為川丹參，黃芩 A, B 則皆是屬於相同植物基原，黃耆 A 為白皮耆經由炮製而糖化，市場名稱為油耆，黃耆 C 為市售之晉耆，但是經由外觀辨識與成份分析，尚待進一步確認，研究人員亦另行採購其他來源之晉耆以供比較。將前述藥材經由前述之水煎煮程序，取得水煎液並加以減壓濃縮後，取得濃縮液，調整濃度到約 0.8-1.2g 生藥/mL 濃縮液餵食老鼠。經由連續 5 天或 14 天以胃管定量餵食老鼠，觀察各藥材之毒性（藥效）作用，三種藥材共 6 個樣品對大白鼠的 LD₅₀ 皆大於 50g 生藥/

公斤體重。每天，可見各藥材之基原雖不同，但並無顯著毒性致死作用。

在用藥安全上，應可獲得基本之保障。除了致死毒性外，本研究尚有探討毒性藥效作用指標，分別討論如下：

一、丹參：丹參的臨床藥效包括擴張血管、降血壓、鎮靜作用，降低膽固醇等(14)，在本研究中發現在高劑量(50g/KgBw. day)丹參濃縮液餵食 5 天後，可以觀察到血中一氧化氮濃度增加(圖 12)，但在較低劑量(25g/KgBw. day)給予老鼠 7 天即能看到尾部血流微循環灌流指標顯著下降，同時在體外大白鼠胸主動脈環具有舒張作用，但在研究人員進一步將餵食丹參濃縮液之大白鼠股動脈外接轉換器及多重生理記錄器觀察血壓變化時，並無血壓明顯下降之現象。因此，丹參的舒張血管及降低血液微循環的作用，除了一部份來自促進一氧化氮的釋放，鎮靜作用應亦發揮功效，這可由老鼠的自發性運動能力(圖 21-22)受到抑制得到部份印證。此外，兩種丹參中高劑量(25g/KgBw. day、50g/KgBw. day)的給予(表二 表三)亦會對老鼠的肝腎部份功能造成影響，雖然在病理切片上，尚無觀察到實質的傷害，但長期投藥的影響仍不可忽視其用藥安全。老鼠全血中脂質過氧化物濃度 (LPO)在兩種丹參劑量分別為 30g/KgBw.day 及 15g/KgBw.day 呈現有意義之下降(表八)，代表其具有部分抗氧化之功效，但在丹參 B 高濃度(50g/KgBw. day)卻明顯增加，應該與

肝腎功能受抑制有關。

二、黃芩：黃芩的臨床藥效包括抗炎、解熱、降血壓、舒張血管、利尿、鎮靜(14)等作用。在本研究中發現兩種黃芩之濃縮液皆會降低老鼠血中一氧化氮的含量，尤其是黃芩 A 的作用更為明顯(圖 13)，可能與其抗炎、解熱之功能有關。但黃芩 A 對老鼠尾部血管微循環灌流指標亦有顯著下降之功能(圖 20)，其原因則可能是透過抑制血管運動中樞而使血管擴張(14)。此外，高劑量(50g/KgBw. day)黃芩濃縮液的餵食，造成大白鼠腹瀉，而體重減輕較為顯著則是可能起因於黃芩能抑制胃液分泌，而黃芩甘元(baicalcin)對離體兔腸管有促進運動作用(14)。至於對老鼠的自發性運動能力之影響，兩種黃芩在中低劑量(15g/KgBw. day、30g/KgBw. day)為促進或無明顯作用(圖 23, 24)，而在高劑量(50g/KgBw. day)則有抑制作用，可能與其鎮靜作用及因抑制腸胃功能，造成腹瀉所引起。而中高劑量(30g/KgBw. day、50g/KgBw. day)的給予，亦能造成老鼠肝腎功能的抑制(表 四 表五)。此外，兩種黃芩之高劑量(50g/KgBw. day)分別會降低老鼠血中脂質過氧化物濃度的含量，或提高總抗氧化物含量(表八 表九)，顯示和黃芩的抗炎解熱作用有關。

三、黃耆：黃耆的臨床藥效為利尿、強壯、擴張作用、降血壓等作用

(14, 16)，黃耆 A 在低劑量(15g/KgBw. day)給予有促進一氧化氮增加之效果，但隨劑量增加而有抑制作用出現(圖 14)，但對老鼠尾部血管微循環灌流指標之影響，卻有下降之作用(圖 20)，可能與其擴張血管之作用(冠狀血管及全身末梢血管)，使循環流暢所致。兩種黃耆對老鼠的自發性運動行為能力則有些許促進之作用(圖 25-26)，但影響不明顯。至於高劑量(50g/KgBw. day)的黃耆亦能對老鼠肝腎功能有所影響。

結論與建議

我們有鑑於中藥材的品質對藥效及毒性的重要影響，本研究選擇丹參、黃耆及黃芩三種為衛生署中醫藥委員會明列為建立毒性試驗系統前導研究之優先排名中藥材為研究對象，藉以建立一套完整的中藥材毒性試驗系統，以提供日後中藥材毒性研究上之運用。

綜合前述，三種中藥材六個樣品經由毒性(藥效)測試之後，雖然皆屬於低毒性之藥材，但進一步探討其成份分析與毒性(藥效)指標卻發現不同基原或組成之同名藥材，其作用之強弱與機制是不盡相同的，本研究所探討之三種中藥材六個樣品雖然其微量元素之含量與大陸學者之相關研究比較(9, 12, 34)，皆在合理範圍之內，但部份毒性金屬長期累積是否有安全顧慮，亦是大家所應該關心。而有機成份之比例與濃度則是攸關其藥效(毒性)之重要關鍵，因此為了用藥安全與正確用藥，完整地建利各項藥材的成份指紋分析圖譜，甚至基因圖譜確有必要，尤其是當許多藥材的採購與儲存，炮製過程的不同，皆會影響中藥材的品質與藥性，如何掌握各種藥材的基本品質要求，亦是主管機關所關心與積極推動，若再同時配合各項常用中藥材的毒性試驗系統之建立，則中藥材的來源與使用皆能有所規範，中藥科學化的程度則更臻完善。

參考文獻

1. 李國雄，中醫藥研究之發展及展望，*Journal of Chinese Medicine*. 8(1)17, 1997.
2. 周禎祥，漫談中藥性能，*中國中藥雜誌*，22(2):118, 1997.
3. 中藥毒理學，第一章 中藥毒理學史，啟業書局，台北，1989。
4. 神農本草經，商務印書館，台北，1955。
5. 中藥毒理學，第二章 中藥中毒原因，啟業書局，台北，1989。
6. 楊行義、陳介甫，*Journal of Food and Drug Analysis*. 5(4):355, 1997.
7. 楊行義、陳介甫，*Journal of Chinese Medicine*. 8(1):33, 1997.
8. 楊行義、陳介甫，*Journal of Chinese Medicine*. 9(1):21, 1998.
9. 曹治權、孫作民、孫愛貞，第三篇，第九章，中藥微量元素的系統性研究，微量元素與中醫藥，中國中醫藥出版社，北京，1996. 3。
10. D. J. Johnson. *Analytical Chimica Acta*. 67:79, 1973.
11. 劉彥、馬克里，*中草藥*，26(6):295, 1995.
12. 曹治權、孫作民、孫愛貞，第三篇，第四章 微量元素與中藥栽培，微量元素與中醫藥，中國中醫藥出版社，北京，1996. 3。
13. 透視大陸藥品(七)，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1998. 6。
14. 新編中藥大辭典，新文豐出版社，台北，1982. 12。

15. 王靜竹、關汝南、鄭瑩、郭楠， 中國中藥雜誌, 23(2):84, 1998.
16. 童承福、何玉玲、蔡輝彥、張永勳，中國醫藥學院雜誌, 8(1), 35, 1999
17. 中國農科院土肥研究所編譯，農業中的微量營養元素 農業出版社，北京， 1984.
18. M.Marzinzig, A.K. Nussler, and Stadler et al. Nitric Oxide: Biology and Chemistry. 1(2), 177, 1997.
19. Nitric Oxide Analyzer NOA™ Operation and Service Manual v205, Sievers Instruments, Inc , USA 1997.
20. M.E. Powell, S.A. Hill, and M.I. Saunders et al. Cancer Research. 57(23), 5261, 1997.
21. R.Z. Gan, M.W. Wood, and G.R. Ball et al. Ear, Nose & Throat Journal. 76(5), 297, 1997.
22. 江金德， 中藥科學藥性大辭典，大眾書局，台北，1991。
23. 李建華， 中草藥 25(7):388, 1994。
24. M.Linden, Medical & Biological Engineering & Computing 35(6):575, 1997.
25. M.E. Powell, S.A. Hill, and M.I. Saunder, et al. Cancer Research. 57(23):5261, 1997.
26. K. Yagi, Methods of Enzymology. 105, 328, 1984.

27. D. P. Chauhan, *Clinical Chimica Acta*. 123:153, 1982.
28. J. B. De Haan, *Molecular Brain Research*. 13:179, 1992.
29. B. F. Scharschmidt, E. B. Keeffe, N. M. Blankenship, and P. K. Ockner. *Journal of Laboratory Clinical Medicine*. 93, 790, 1979.
30. S. H. Liu, H. P. Tzeng, M. L. Kuo, and S. Y. Lin-Shiau. *British Journal of Pharmacology*. 126:746, 1999.
31. 王綺秋，中藥製劑成份現代分析法，貴州科技出版社，中國貴州，1991. 3. 。
32. 陳幸、黎萬壽、夏文娟、羅亨明、劉先齊，中國中藥雜誌，22(9), 522, 1997.
33. 劉華剛、黃海濱、陳宏，中國中藥雜誌，22(11), 674, 1997.
34. 管竟環、李恩寬、湯學軍、楊彥芳、薛莎，中草藥，26(6), 321. 1995.

表一、中藥材中微量元素含量分析($\mu\text{g/g}$)^a

藥材 \ 元素	Cr	Zn	Cd	Pb	Cu	Ni	As	Hg
丹參 A	2.0	20	<0.1	0.6	6.9	1.6	0.1	<0.1
丹參 B	1.4	30	<0.1	0.6	9.4	1.4	0.1	<0.1
黃芩 A	2.0	16	<0.1	1.0	7.0	1.7	0.1	<0.1
黃芩 B	1.6	16	<0.1	0.9	7.6	1.3	0.1	<0.1
黃耆 A	1.4	37	<0.1	1.0	9.9	2.6	0.1	<0.1
黃耆 C	1.3	18	<0.1	0.6	6.5	4.1	<0.1	<0.1

a: 委由核能研究所中子活化與感應耦合電漿質譜儀分析

表二、餵食不同劑量丹參 A 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
丹參 A	13.6 ^a	114.4	32.0	103.0	126.2	1396.6	8.7	4.9	1.3	34.8	1.9	0.36
Control	(1.8) ^b	(21.4)	(7.8)	(30.7)	(31.0)	(256.8)	(1.9)	(1.4)	(0.3)	(10.3)	(0.5)	(0.03)
丹參 A	15.2	134.4	40.2	102.0	144.4	1532.7	10.2	6.0	1.7	40.0	1.7	0.39
5g/Kg	(1.8)	(18.5)	(7.5)	(18.3)	(27.4)	(295.6)	(0.7)	(0.3)	(0.1)	(8.2)	(0.3)	(0.03)
丹參 A	14.8 ^c	131.8	31.3	98.8	124.5	1366.8	9.3	5.5	1.5	44.3	2.0	0.40
15g/Kg	(1.5)	(31.9)	(8.1)	(35.7)	(23.3)	(552.4)	(2.2)	(1.3)	(0.4)	(14.6)	(0.8)	(0.02)
丹參 A	22.0 ^c	154.7	49.0	114.7	214.7	1768.6	10.1	5.6	1.5	43.0	1.8	0.38
30g/Kg	(9.9)	(15.1)	(2.0)	(20.6)	(79.0)	(263.2)	(0.5)	(0.3)	(0.1)	(3.6)	(0.9)	(0.06)
丹參 A	20.7	187.7	53.0	116.0	246.0	1970.0	11.7	6.3	1.8	44.7	1.2	0.40
50g/Kg	(2.1)	(7.8)	(6.0)	(3.5)	(58.6)	(421.2)	(0.2)	(0.2)	(0.3)	(5.5)	(0.2)	(0.15)

a. 5 隻老鼠之平均值，b. 標準差，c. 4 隻老鼠之平均值

表三、餵食不同劑量丹參 B 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
丹參 B	13.8 ^a	128.2	35.2	110.6	113.6	1425.2	9.9	5.9	1.6	31.0	1.2	0.36
Control	(1.9) ^b	(3.6)	(5.6)	(17.9)	(8.7)	(340.4)	(0.3)	(0.2)	(0.1)	(4.6)	(0.2)	(0.03)
丹參 B	15.3	116.0	37.2	115.3	108.6	1528.4	9.2	5.5	1.4	28.4	1.5	0.36
5g/Kg	(1.5)	(15.2)	(6.4)	(20.7)	(8.9)	(385.8)	(1.1)	(0.8)	(0.2)	(6.0)	(0.3)	(0.03)
丹參 B	12.0	124.4	36.6	124.8	94.0	1311.6	8.7	5.2	1.4	24.5	1.4	0.36
15g/Kg	(1.2)	(17.3)	(7.4)	(40.3)	(17.0)	(641.4)	(1.2)	(0.6)	(0.2)	(3.0)	(0.3)	(0.03)
丹參 B	19.8	162.3	49.0	120.8	156.3	1643.0	9.1	5.4	1.4	28.0	1.8	0.34
30g/Kg	(1.5)	(20.9)	(6.1)	(11.2)	(48.1)	(363.7)	(1.2)	(0.7)	(0.2)	(7.0)	(0.1)	(0.02)
丹參 B	25.0 ^c	188.3	67.3	195.7	268.3	1960.0	11.6	6.0	1.7	43.0	1.6	0.39
50g/Kg	(5.3)	(15.0)	(7.1)	(19.3)	(87.8)	(306.8)	(0.7)	(0.2)	(0.1)	(9.5)	(0.2)	(0.00)

a. 5 隻老鼠之平均值， b. 標準差， c. 4 隻老鼠之平均值

表四、餵食不同劑量黃芩 A 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
黃芩 A	12.3 ^a	165.7	37.3	107.0	167.7	844.7	10.3	5.6	1.6	35.0	1.8	0.42
Control	(1.5) ^b	(23.6)	(2.3)	(28.8)	(15.6)	(347.9)	(0.6)	(0.4)	(0.2)	(2.7)	(0.4)	(0.04)
黃芩 A	19.5	181.0	48.0	101.0	294.0	757.0	10.6	5.6	1.6	42.5	2.6	0.41
15g/Kg	(0.7)	(2.8)	(5.7)	(5.7)	(75.0)	(195.2)	(0.1)	(0.4)	(0.1)	(2.1)	(0.1)	(0.02)
黃芩 A	18.0 ^c	170.5	49.0	106.5	258.5	714.0	10.5	5.4	1.6	43.5	1.5	0.40
30g/Kg	(1.4)	(20.5)	(1.4)	(14.9)	(78.5)	(66.5)	(1.4)	(0.8)	(0.2)	(2.1)	(0.4)	(0.00)
黃芩 A	24.3 ^c	167.5	54.5	158.8	280.3	1117.0	11.1	5.9	1.8	41.0	1.5	0.43
50g/Kg	(2.8)	(11.8)	(9.0)	(78.8)	(44.8)	(381.8)	(0.3)	(0.2)	(0.1)	(2.8)	(1.0)	(0.02)

a. 5 隻老鼠之平均值，b. 標準差，c. 4 隻老鼠之平均值

表五、餵食不同劑量黃芩 B 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
黃芩 B	17.0 ^a	122.0	31.0	127.6	102.4	1269.2	10.1	5.3	1.5	30.4	1.9	0.40
Control	(1.6) ^b	(19.6)	(4.7)	(26.5)	(14.4)	(323.9)	(1.1)	(0.7)	(0.3)	(6.0)	(0.3)	(0.10)
黃芩 B	17.0	135.0	41.0	139.9	109.0	2136.0	10.7	5.6	1.6	34.8	1.8	0.41
15g/Kg	(2.7)	(11.2)	(5.9)	(90.3)	(19.1)	(526.0)	(0.4)	(0.4)	(0.2)	(6.8)	(0.3)	(0.03)
黃芩 B	15.3	124.3	42.3	205.3	135.0	2724.3	11.2	5.8	1.8	29.0	1.7	0.44
30g/Kg	(2.5)	(11.9)	(16.3)	(103.0)	(32.5)	(1564.8)	(0.6)	(0.1)	(0.1)	(4.6)	(0.2)	(0.04)
黃芩 B	23.7 ^c	141.3	45.7	145.7	171.0	1662.7	10.6	5.8	1.7	18.5	0.5	0.41
50g/Kg	(8.1)	(9.1)	(19.5)	(45.0)	(73.1)	(610.8)	(0.2)	(0.4)	(0.2)	(9.2)	(0.1)	(0.05)

a. 5 隻老鼠之平均值，b. 標準差，c. 4 隻老鼠之平均值

表六、餵食不同劑量黃耆 A 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
黃耆 A	13.4 ^a	135.6	40.2	125.2	226.4	1407.4	10.9	5.5	1.7	42.0	2.0	0.44
Control	(0.6) ^b	(16.3)	(7.8)	(18.2)	(30.0)	(320.5)	(0.1)	(0.2)	(0.1)	(6.3)	(0.3)	(0.03)
黃耆 A	14.3	125.0	36.0	131.0	192.3	1506.5	11.0	5.7	1.7	44.5	2.0	0.43
15g/Kg	(1.7)	(11.8)	(6.1)	(21.8)	(18.5)	(511.1)	(0.2)	(0.2)	(0.1)	(7.2)	(0.5)	(0.05)
黃耆 A	14.0	133.5	38.5	136.8	201.8	1581.3	11.0	5.5	1.8	47.5	1.7	0.46
30g/Kg	(1.6)	(11.1)	(2.4)	(13.9)	(26.9)	(139.9)	(0.4)	(0.1)	(0.1)	(3.1)	(0.1)	(0.01)
黃耆 A	13.8 ^c	152.8	45.3	157.5	204.3	1814.0	11.4	5.7	1.8	43.3	2.0	0.44
50g/Kg	(1.7)	(18.7)	(3.9)	(21.2)	(40.2)	(361.6)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	(2.8)	(0.3)	(0.02)

a. 5 隻老鼠之平均值，b. 標準差，c. 4 隻老鼠之平均值

表七、餵食不同劑量黃耆 C 濃縮液 5 天後，對大白鼠血清生化值之影響

	BUN	GLU	ALT	AST	ALP	LDH	CA	T-Pro	ALB	CHOL	URIC	ALB/GLO
	mg/dL	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	
黃耆 C	16.4 ^a	165.0	36.8	113.2	211.4	955.6	11.2	5.5	1.7	43.2	2.2	0.44
Control	(1.5) ^b	(16.2)	(4.4)	(12.5)	(34.6)	(216.0)	(0.2)	(0.2)	(0.1)	(7.3)	(0.2)	(0.02)
黃耆 C	16.2	159.6	39.8	143.6	205.0	1439.0	11.2	5.5	1.7	42.4	2.3	0.43
15g/Kg	(2.7)	(9.4)	(6.6)	(34.4)	(38.9)	(500.3)	(0.4)	(0.2)	(0.1)	(4.4)	(0.3)	(0.04)
黃耆 C	18.2	171.6	49.2	173.6	233.4	1379.5	11.4	5.6	1.7	45.8	2.5	0.43
30g/Kg	(3.0)	(5.9)	(8.5)	(64.0)	(31.1)	(359.3)	(0.2)	(0.1)	(0.0)	(5.2)	(0.4)	(0.01)
黃耆 C	18.8	174.8	40.3	157.5	214.3	1314.0	11.5	5.7	1.8	46.3	2.0	0.43
50g/Kg	(1.9)	(12.7)	(6.9)	(31.2)	(38.2)	(261.9)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	(4.8)	(0.3)	(0.02)

a. 5 隻老鼠之平均值，b. 標準差

表八、餵食不同劑量中藥濃縮液 5 天後，大白鼠血液中脂質過氧化物之濃度(μM)

藥材 \ 劑量	Control	5g/Kg. BW. Day	15g/Kg. BW. Day	30g/Kg. BW. Day	50g/Kg. BW. Day
丹參 A	0.77 $\pm$ 0.40	0.82 $\pm$ 0.44	0.67 $\pm$ 0.31	0.40 $\pm$ 0.20*	0.76 $\pm$ 0.40
丹參 B	0.68 $\pm$ 0.39	0.50 $\pm$ 0.22	0.42 $\pm$ 0.08*	0.78 $\pm$ 0.28	1.27 $\pm$ 0.26*
黃芩 A	0.80 $\pm$ 0.19	-	0.81 $\pm$ 0.07	0.73 $\pm$ 0.07	0.46 $\pm$ 0.25*
黃芩 B	0.75 $\pm$ 0.39	-	0.65 $\pm$ 0.36	0.92 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.33
黃耆 A	0.72 $\pm$ 0.40	-	0.94 $\pm$ 0.38	0.59 $\pm$ 0.41	0.89 $\pm$ 0.51
黃耆 C	0.75 $\pm$ 0.46	-	0.70 $\pm$ 0.25	0.77 $\pm$ 0.13	0.83 $\pm$ 0.32

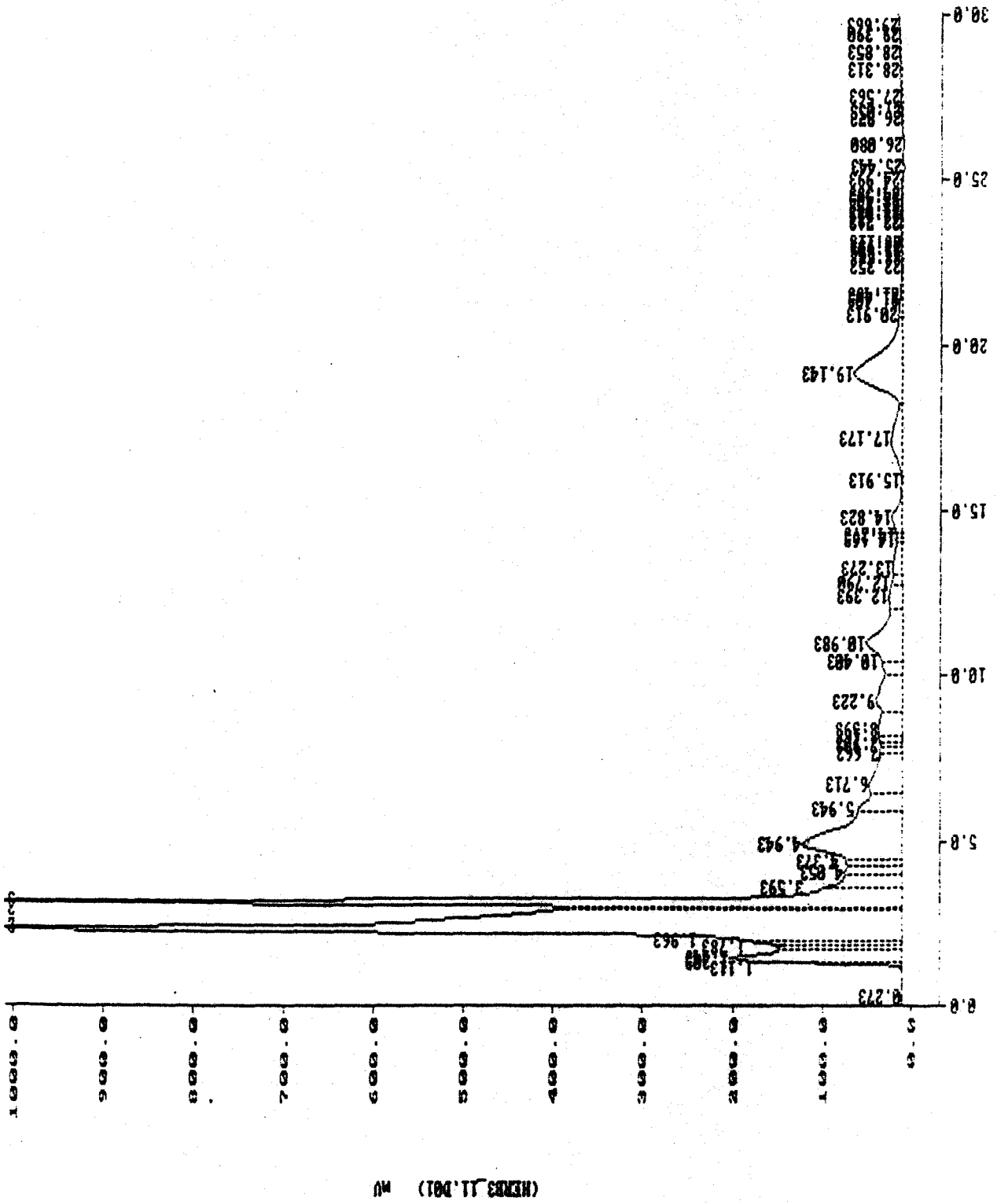
*: $p < 0.05$ (t-test)

表九、餵食不同劑量中藥濃縮液 5 天後，大白鼠血液中總抗氧化物之濃度(mmol/L)

劑量 藥材	Control	5g/Kg. BW. Day	15g/Kg. BW. Day	30g/Kg. BW. Day	50g/Kg. BW. Day
丹參 A	1.40±0.21	1.54±0.14	1.39±0.13	1.32±0.04	1.46±0.16
丹參 B	1.45±0.04	1.35±0.08	1.47±0.02	1.59±0.14	1.29±0.03
黃芩 A	1.39±0.02	-	1.42±0.02	1.44±0.06	1.62±0.13
黃芩 B	1.44±0.06	-	1.45±0.09	1.51±0.09	1.79±0.16*
黃耆 A	1.30±0.06	-	1.32±0.11	1.32±0.04	1.35±0.08
黃耆 C	1.27±0.12	-	1.21±0.10	1.30±0.08	1.35±0.12

*:p<0.05(t-test)

圖 1-1. 中藥材丹參 A 之層析分析圖



File : HERB3_11.D01
 Run : 01
 Collection : 17:00:09 May 23 2000 Method : YEND
 Type : Sample
 Yen
 Tanso0.05g/ml
 [14:04:10 May 23 2000]

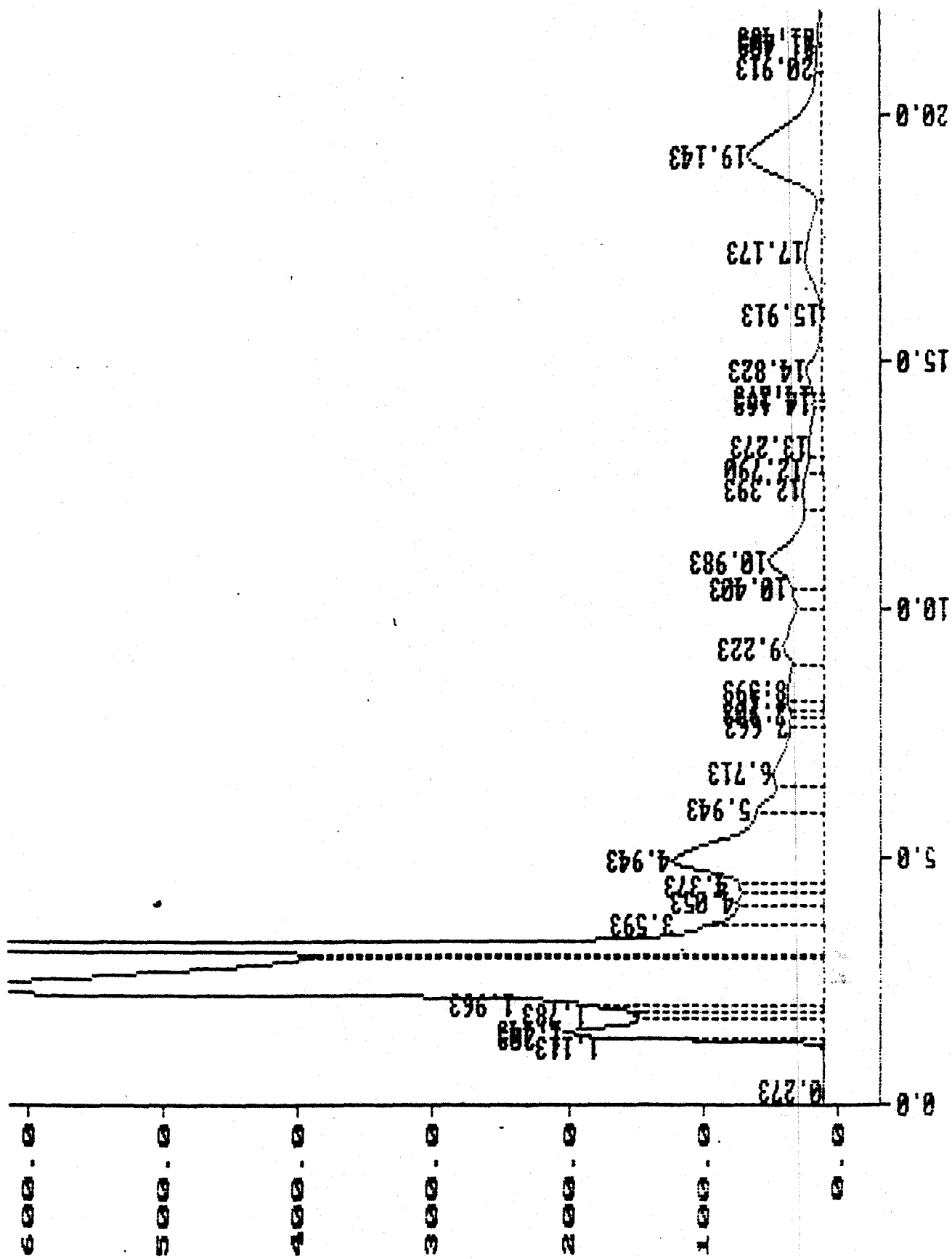


圖 1-2. 中藥材丹參 A 之層析分析局部放大圖

(HERB3_11.D01) MU

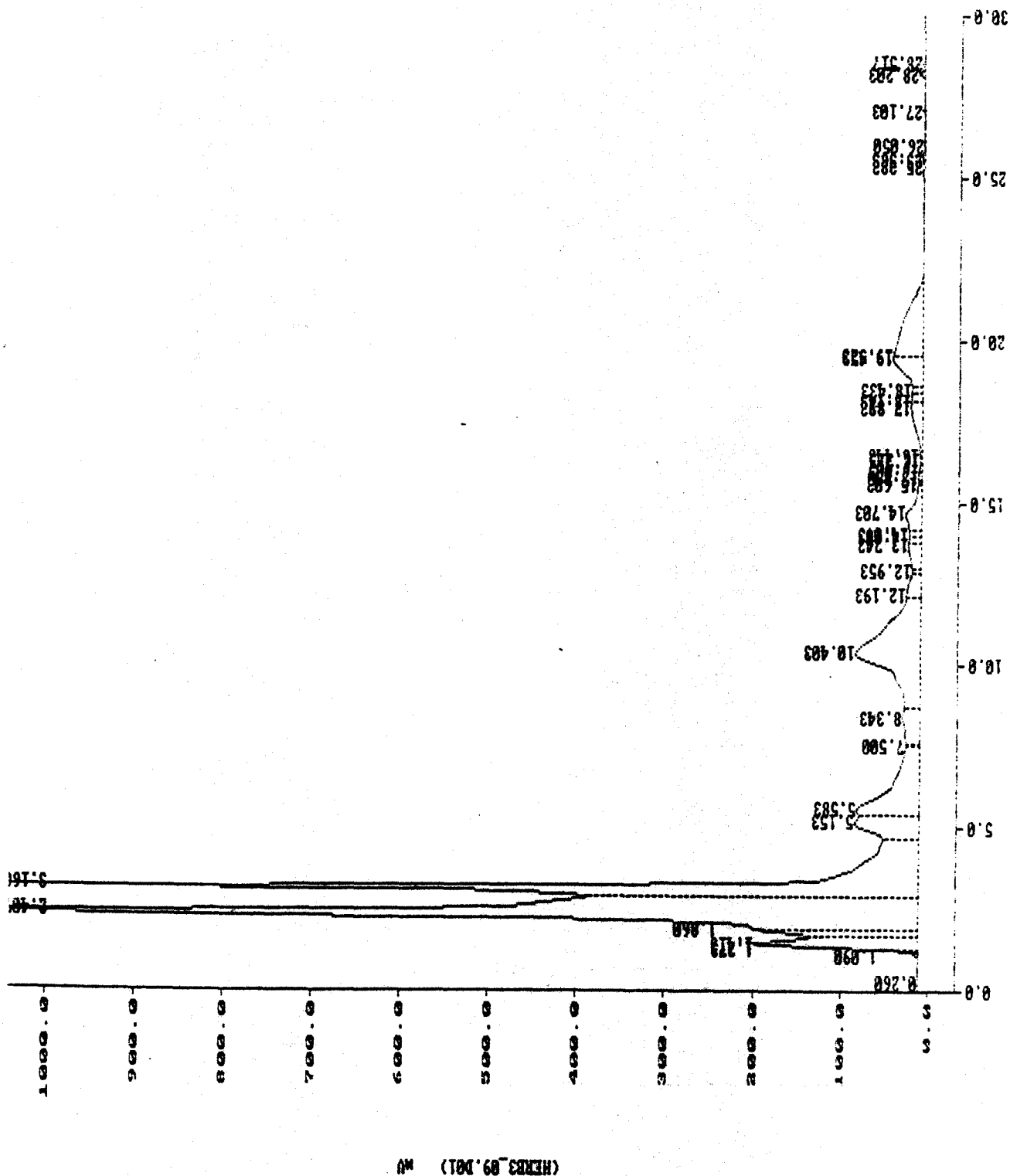
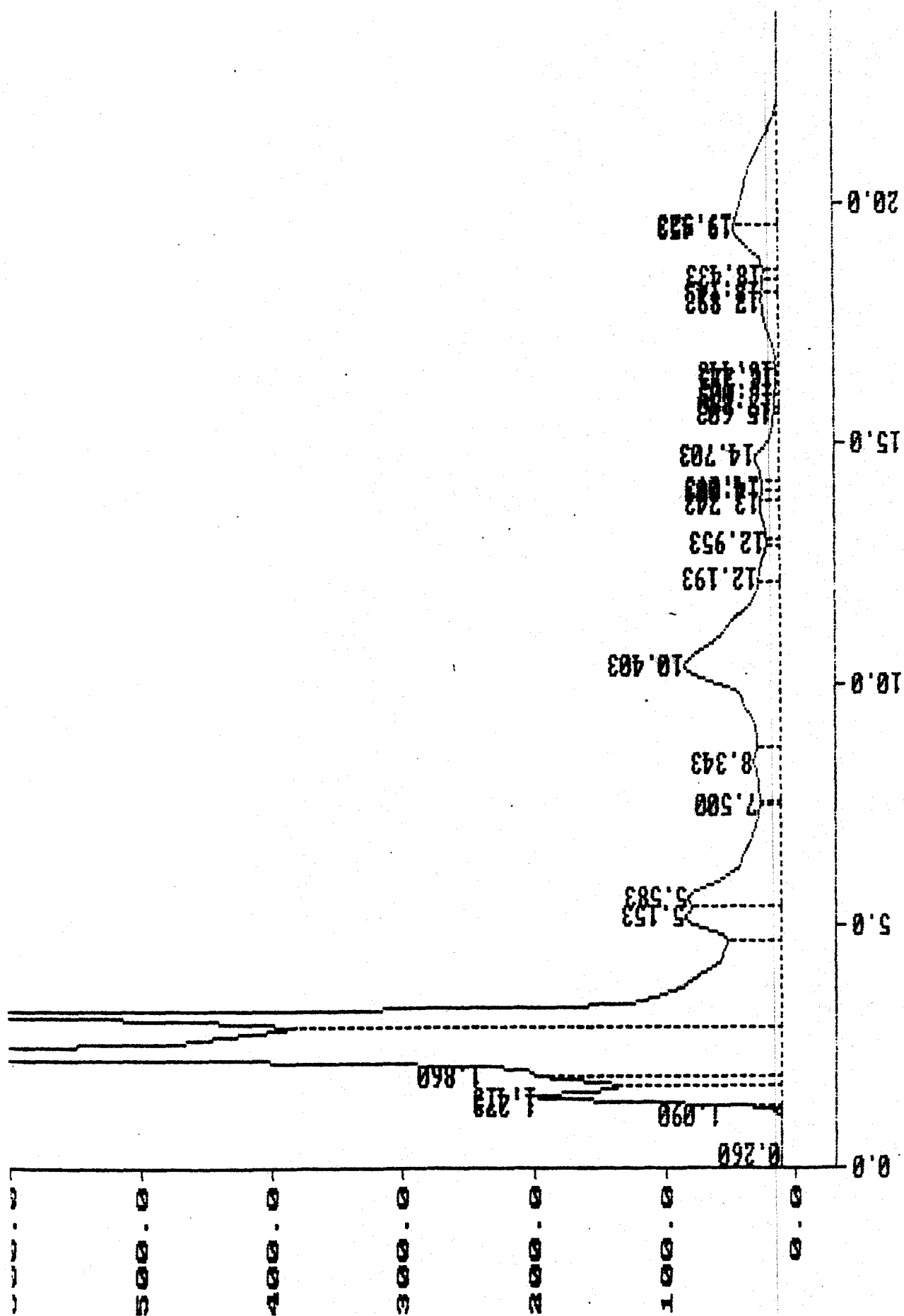


圖 2-1. 中藥材丹參 B 之層析分析圖

File : HERB3_09.D01
 Run : 02
 Collection : 15:57:27 May 23 2000 Method : VENI
 Type : Sample
 Yen

圖 2-2. 中藥材丹參 B 之層析分析局部放大圖



(HERB3_09.D01) MU

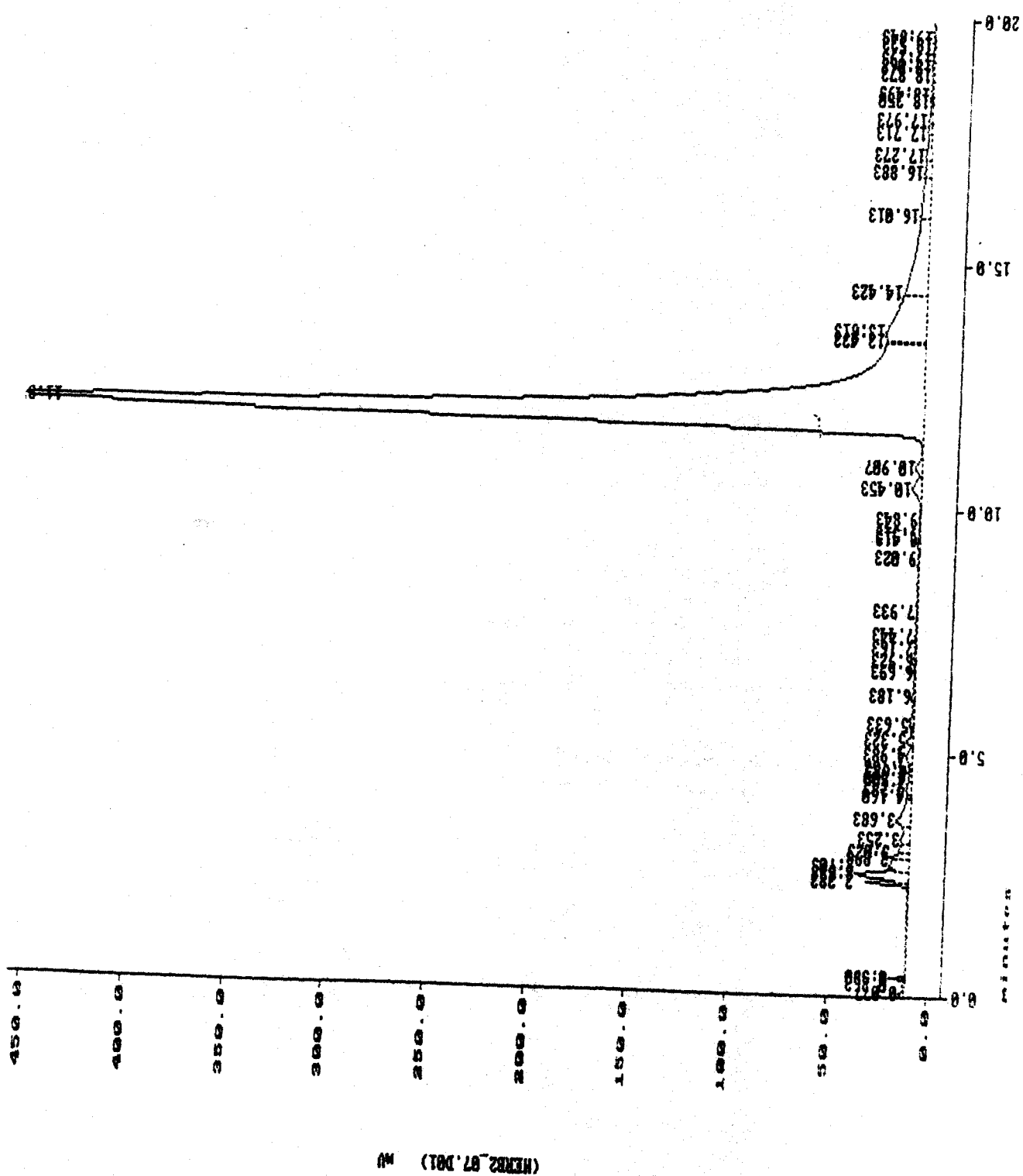
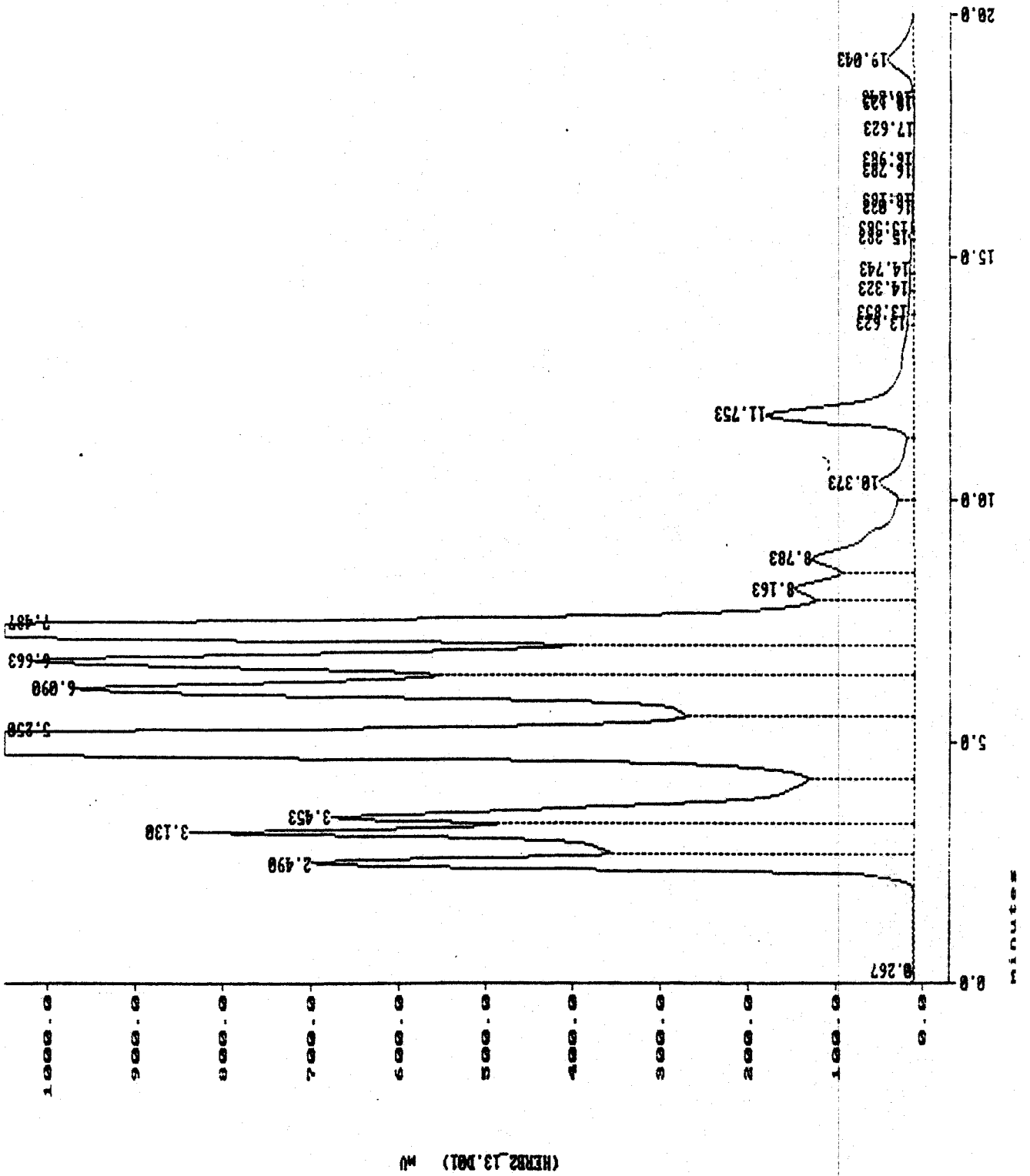


圖 3. 中藥指標成份黃芩元(Baicalin)之層析分析圖

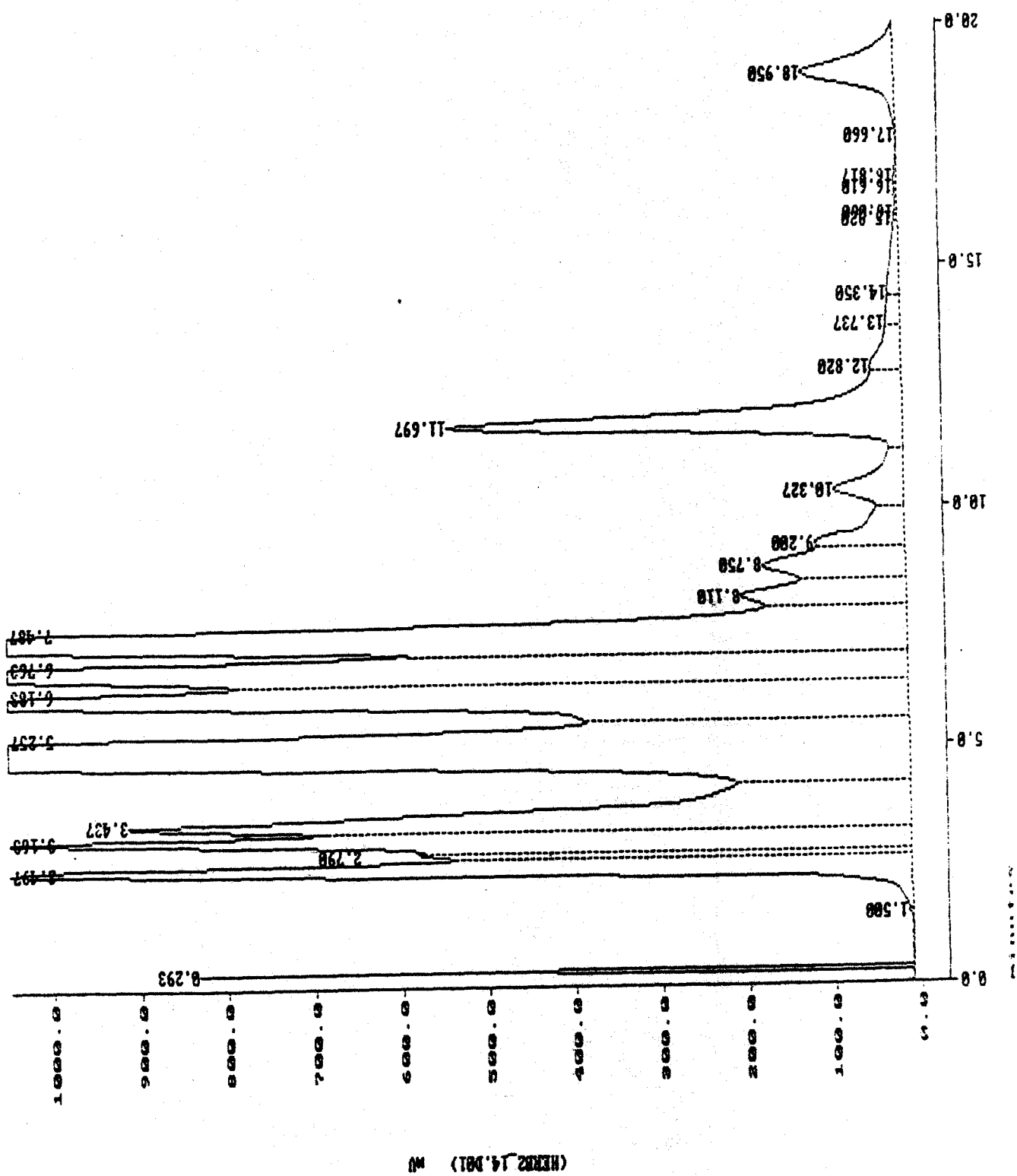
File : HERB2_07.D01
Run : 01
Collection : 13:11:02 May 20 2000
Method : VENT
Type : Sample
Yen
10:54:17 May 20 2000

圖 4. 中藥材黃芩 A 之層析分析圖



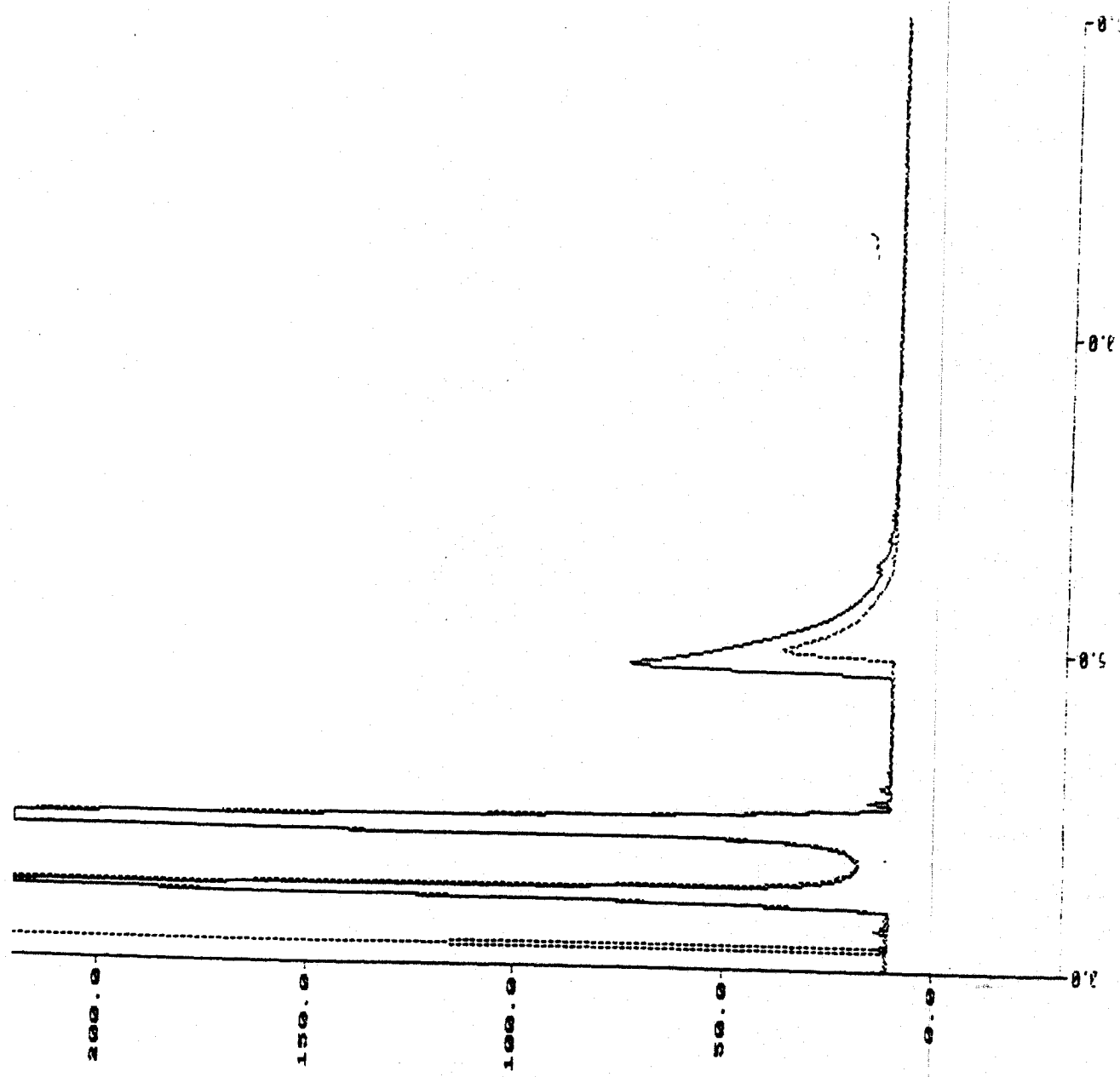
File : HERB2_13.D01
 Run : 02
 Collection : 16:19:27 May 20 2000 Method : YEN
 Type : Sample
 Yen

圖 5. 中藥材黃芩 B 之層析分析圖



File : HERB2_14.D01
 Run : 01
 Collection : 16:41:09 May 28 2000 Method : YEN
 Type : Sample
 Yen
 BatchID: 19/m15u1
 [15:18:49 May 28 2000]

圖 6. 中藥指標成份黃耆皂苷IV(Astragaloside IV)之層析分析圖

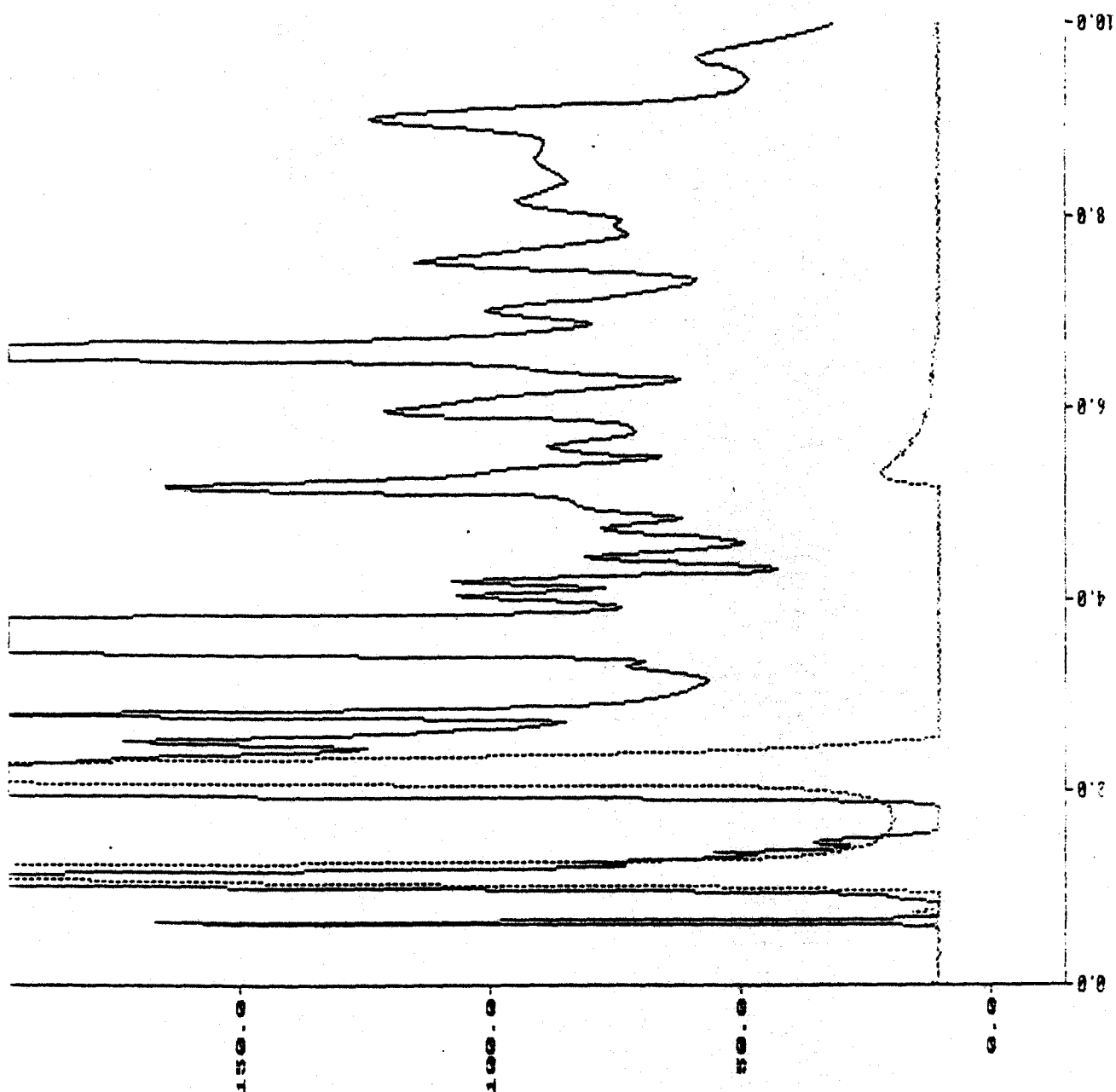


File : HERB1_13.D01
Run : 03
Collection : 12:03:57 May 14 2000 Method : YEN1
new 1000ug
Yen
Type : Sample
[11:28:14 May 14 2000]

2nd : HERB1_14.D01
Run : 01
Collection : 12:22:08 May 14 2000 Method : YEN1
new 500ug
Yen
Type : Sample
[11:28:14 May 14 2000]

(HERB1_13.D01) WU (HERB1_14.D01)

圖 7. 中藥材黃耆 A(實線)與黃耆皂苷 IV(虛線)之層析比較圖



File : HERBL_28.D01
Run : 01
Collection : 16:48:12 May 14 2000 Method : YEND
Yen
sample5u+std5u
2nd : HERBL_15.D01
Run : 01
Collection : 12:39:28 May 14 2000 Method : YEND
Yen
new 250ug
Type : Sample
[11:28:14 May 14 2000]
(HERBL_28.D01) W (HERBL_15.D01)

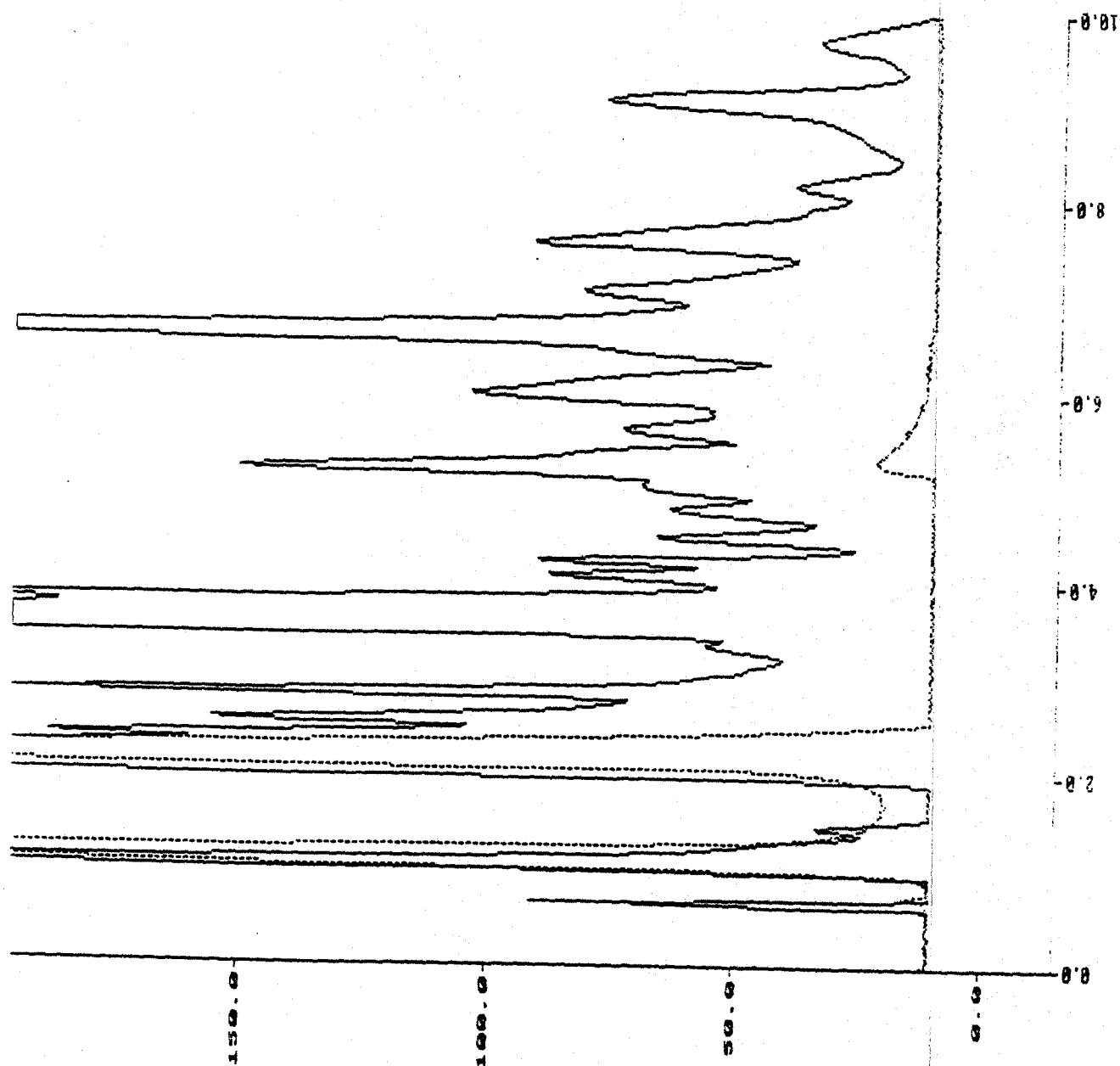


圖 8. 中藥材黃耆 C (實線) 與黃耆皂苷 IV (虛線) 之層析比較圖

File : HERBL_29.D01
 Run : 01
 Collection : 17:01:42 May 14 2008 Method : YENI
 sample5u+std5u
 Yen
 Type : Sample
 [14:32:08 May 14 2008]
 2nd : HERBL_15.D01
 Run : 01
 Collection : 12:39:20 May 14 2008 Method : YENI
 new 250ug
 Yen
 Type : Sample
 [11:28:14 May 14 2008]
 (HERBL_29.D01) M (HERBL_15.D01)

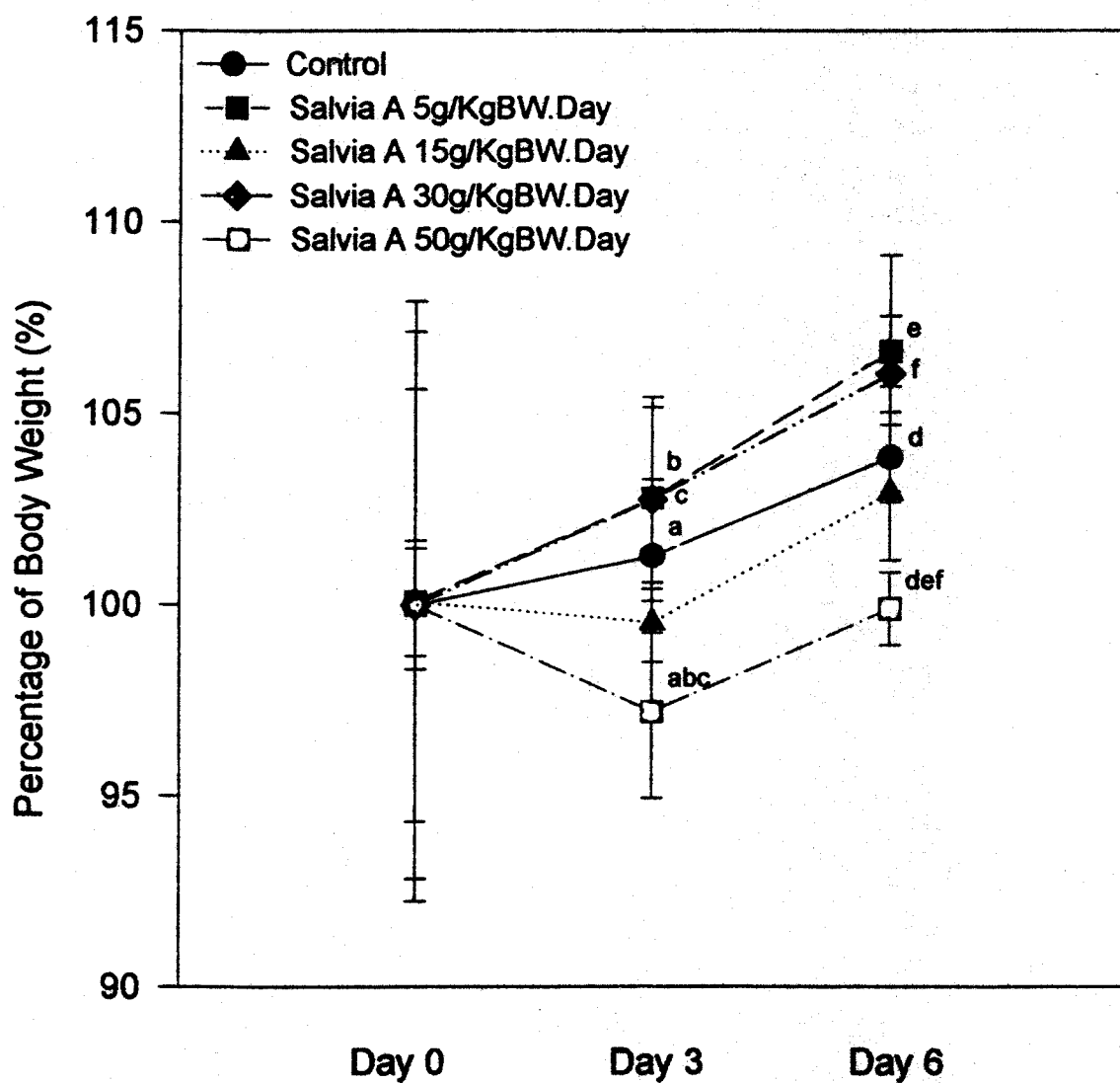


圖 9-1：餵食不同劑量丹參 A 5 天之大白鼠體重變化百分比

a: $p<0.01$;b,c,d: $p<0.005$;e,f: $p<0.001$ (t-Test)

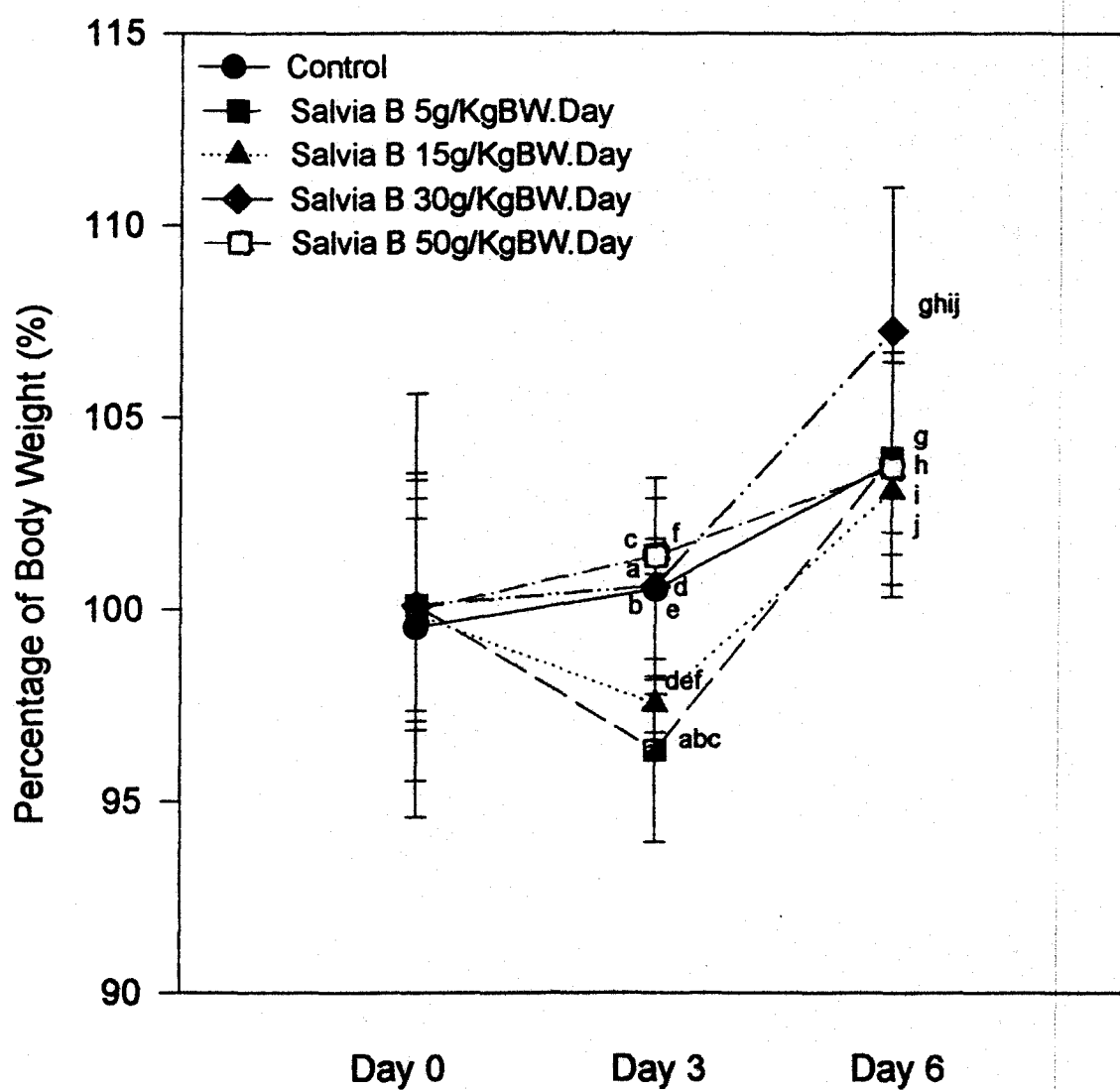


圖 9-2：餵食不同劑量丹參 B 5 天之大白鼠體重變化百分比

a,b,c,g,h,i,j:p<0.005; d,e,f:p<0.01(t-Test)

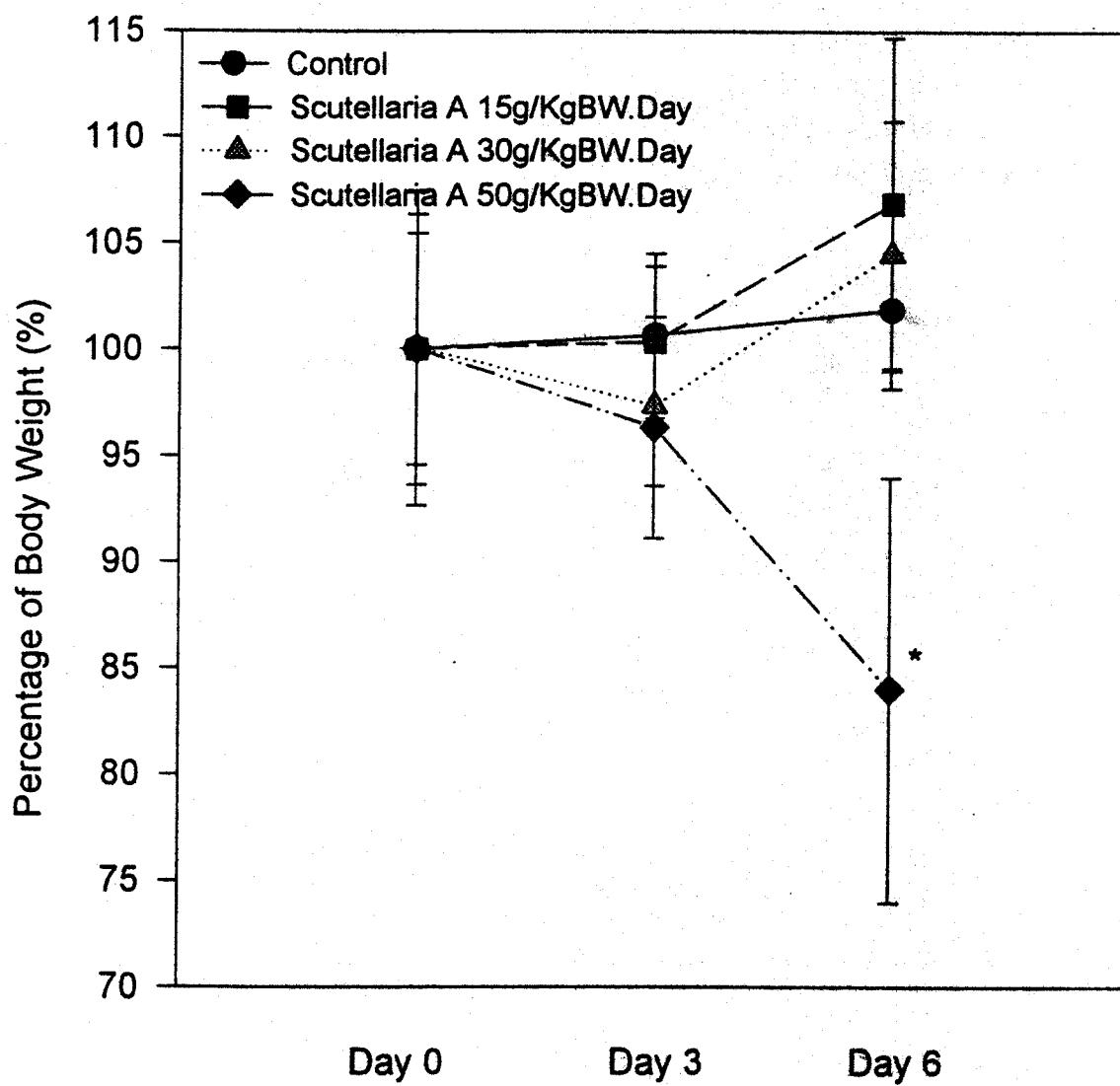


圖 10-1：餵食不同劑量黃芩 A 大白鼠體重變化百分比

*: $p < 0.05$ (t-test)

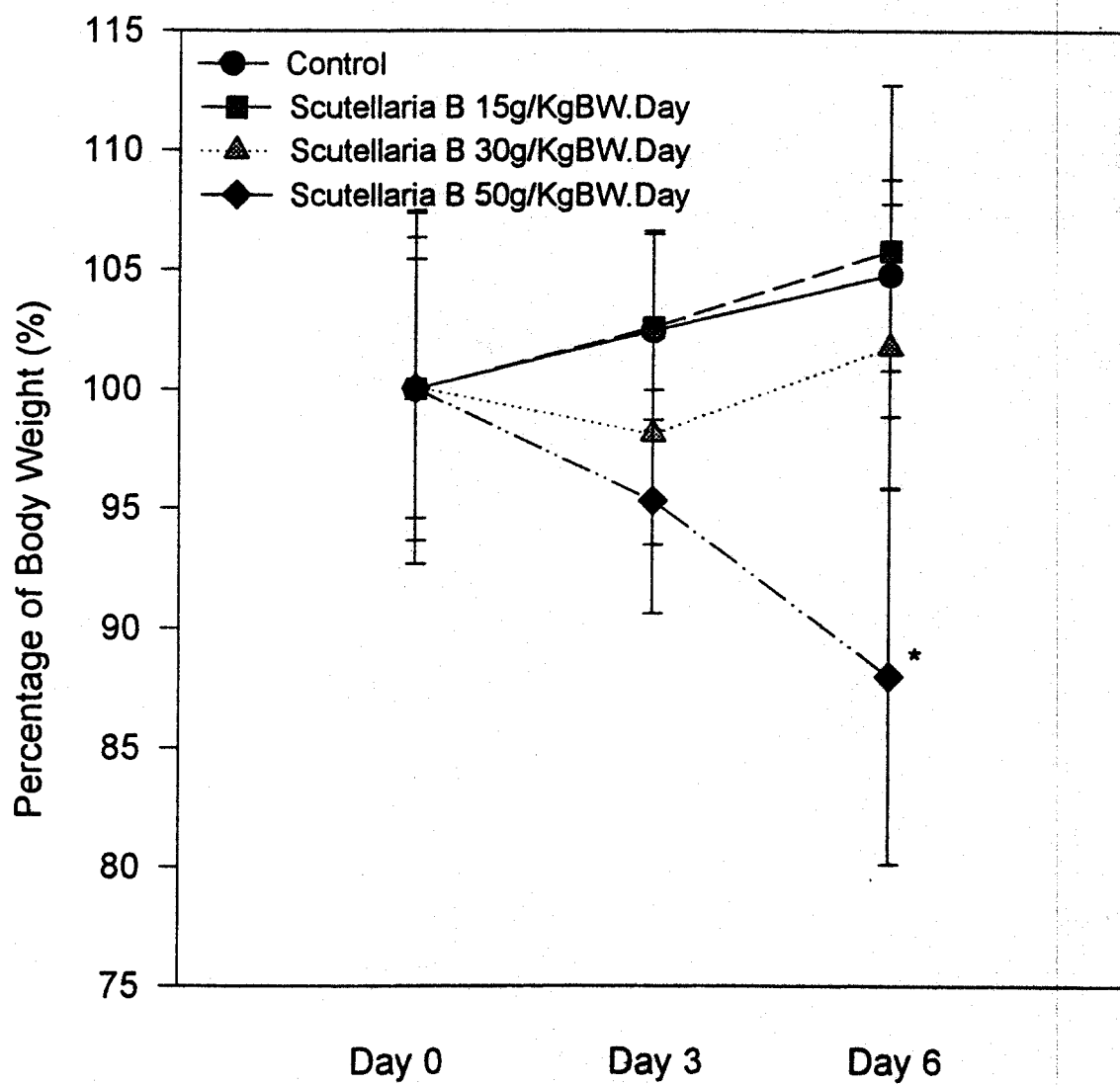


圖 10-2：餵食不同劑量黃芩 B 大白鼠體重變化百分比

*: $p < 0.05$ (t-test)

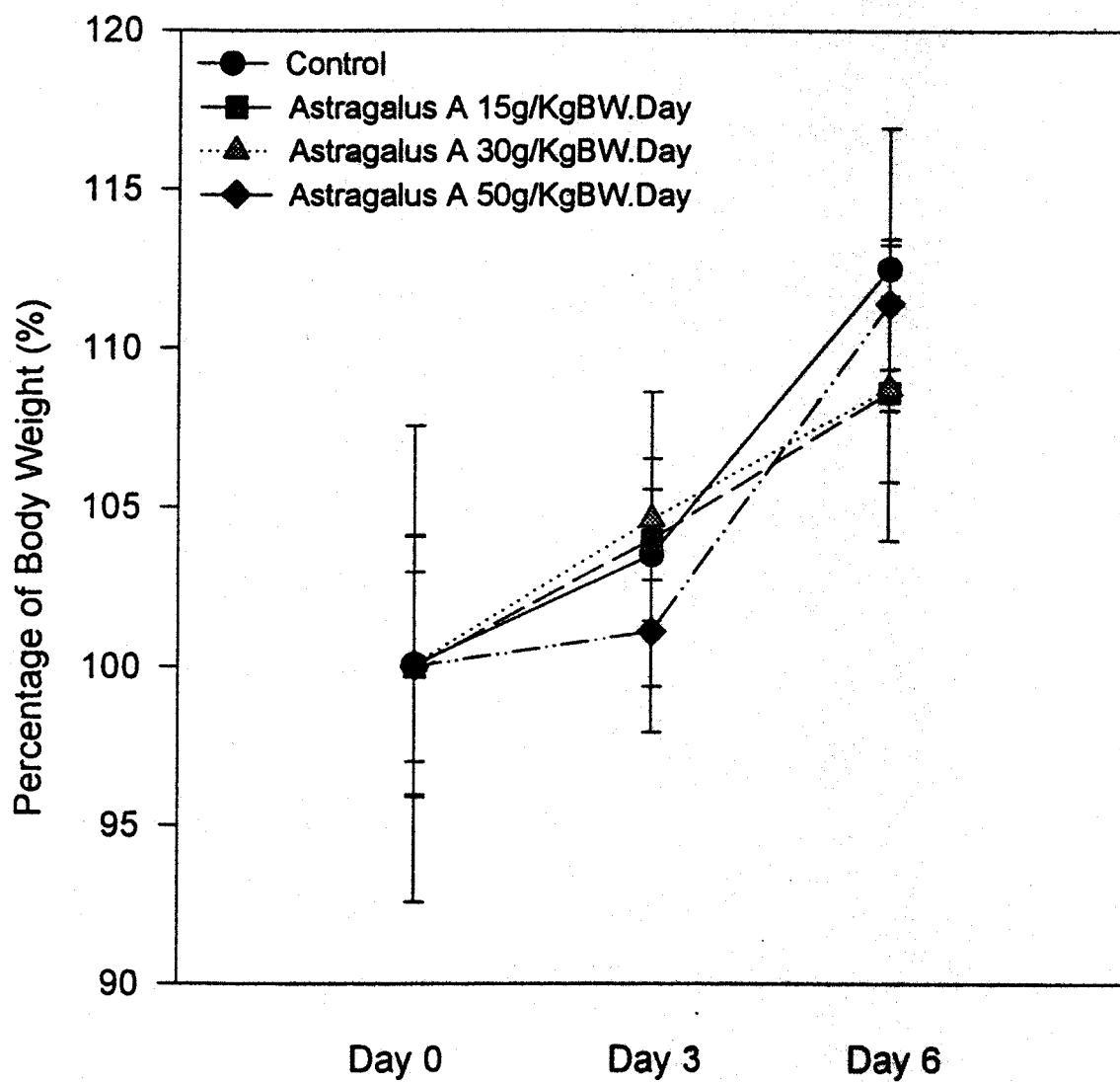


圖 11-1：餵食不同劑量黃耆 A 大白鼠體重變化百分比

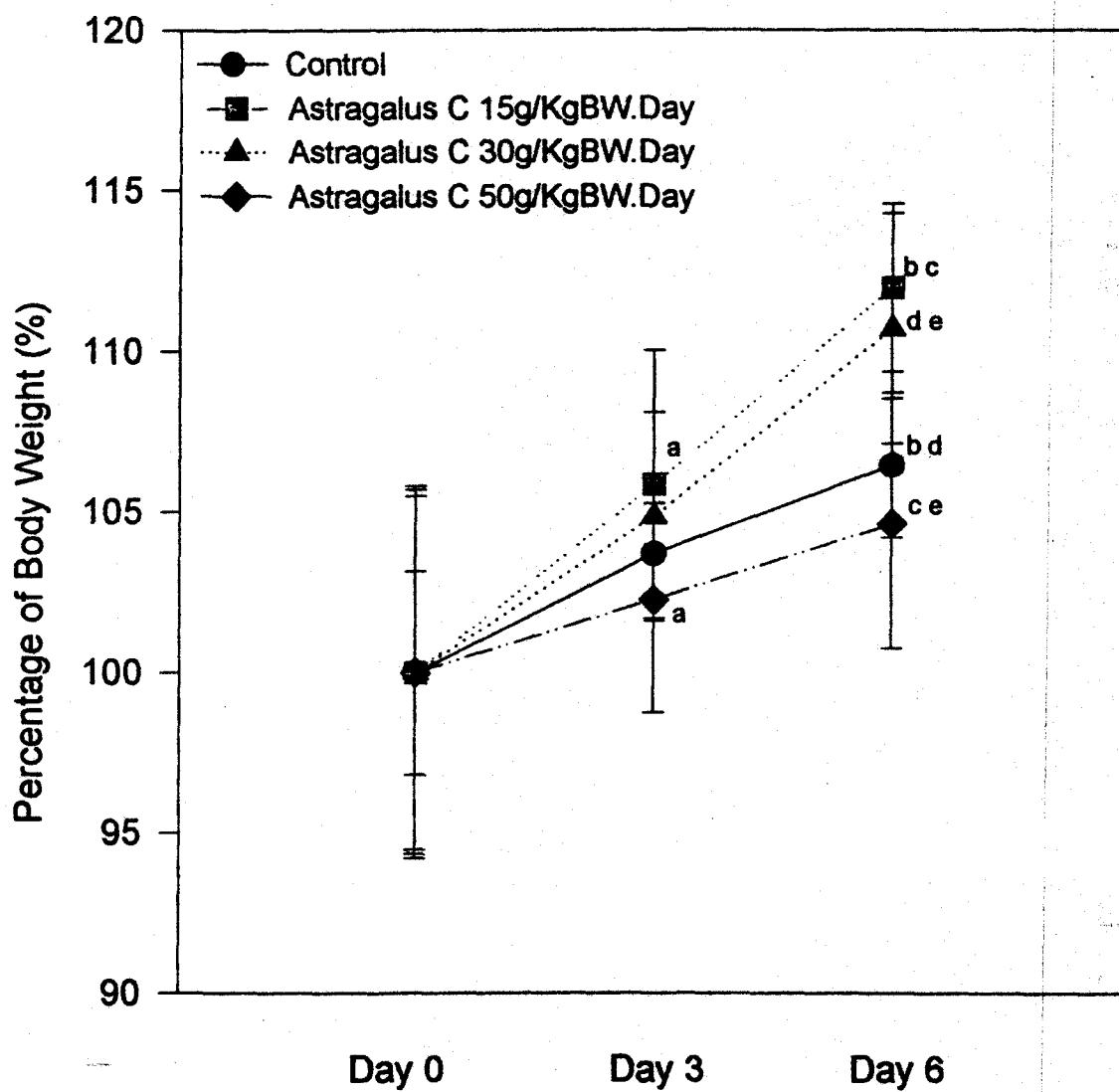


圖 11-2：餵食不同劑量黃耆 C 5 天之大白鼠體重變化百分比

a:p<0.05;b,c,e:p<0.001;d:p<0.01(t-Test)

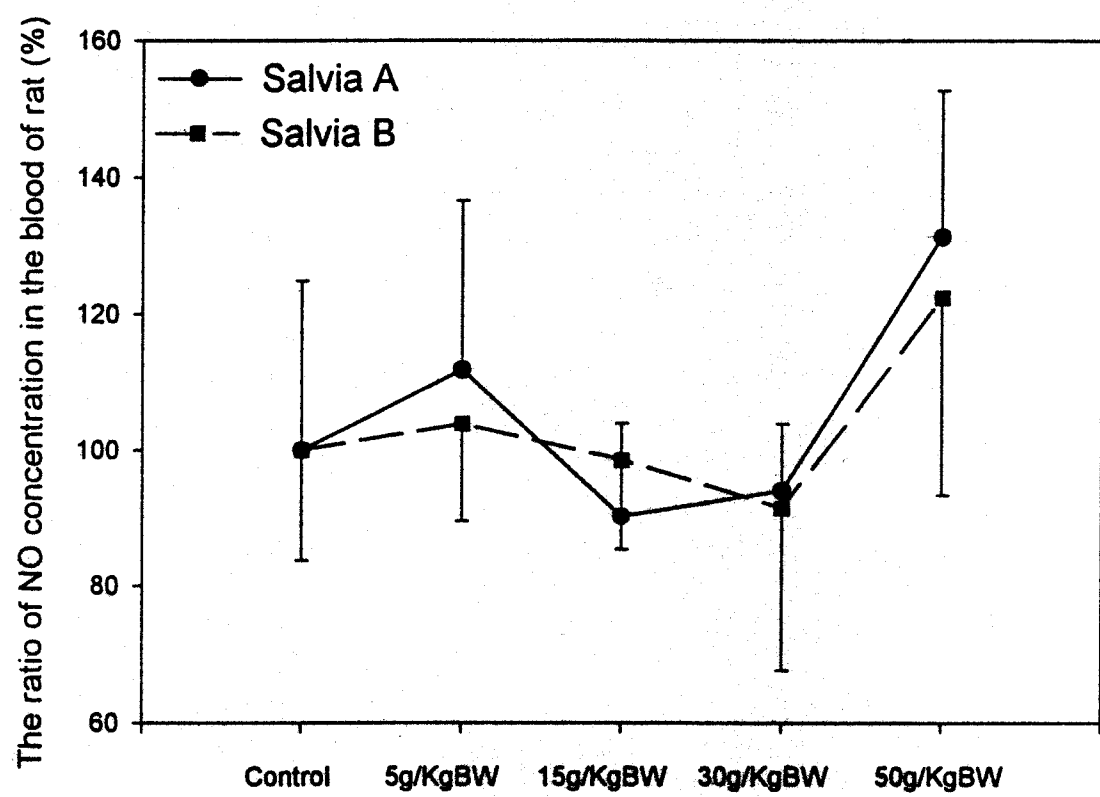


圖 12：老鼠餵食不同丹參濃縮液血中 NO 濃度變化之比值

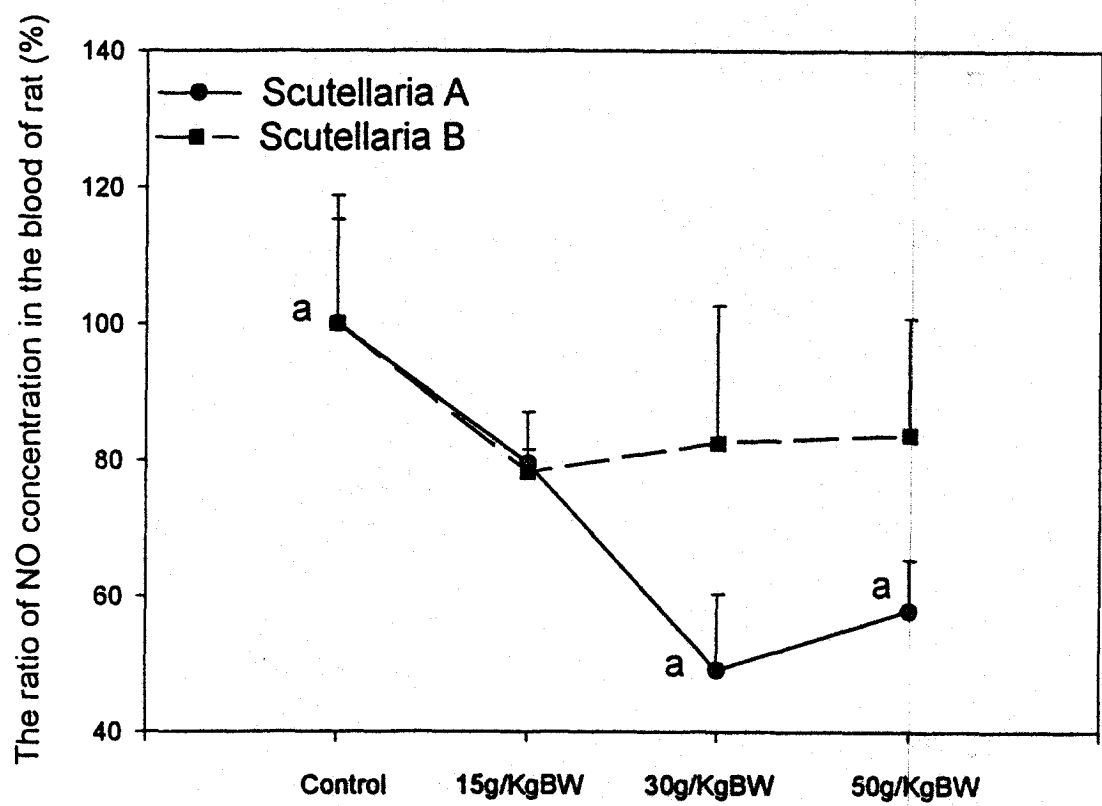


圖 13：老鼠餵食不同黃芩濃縮液血中 NO 濃度變化之比值

a: $p < 0.005$ (t-Test)

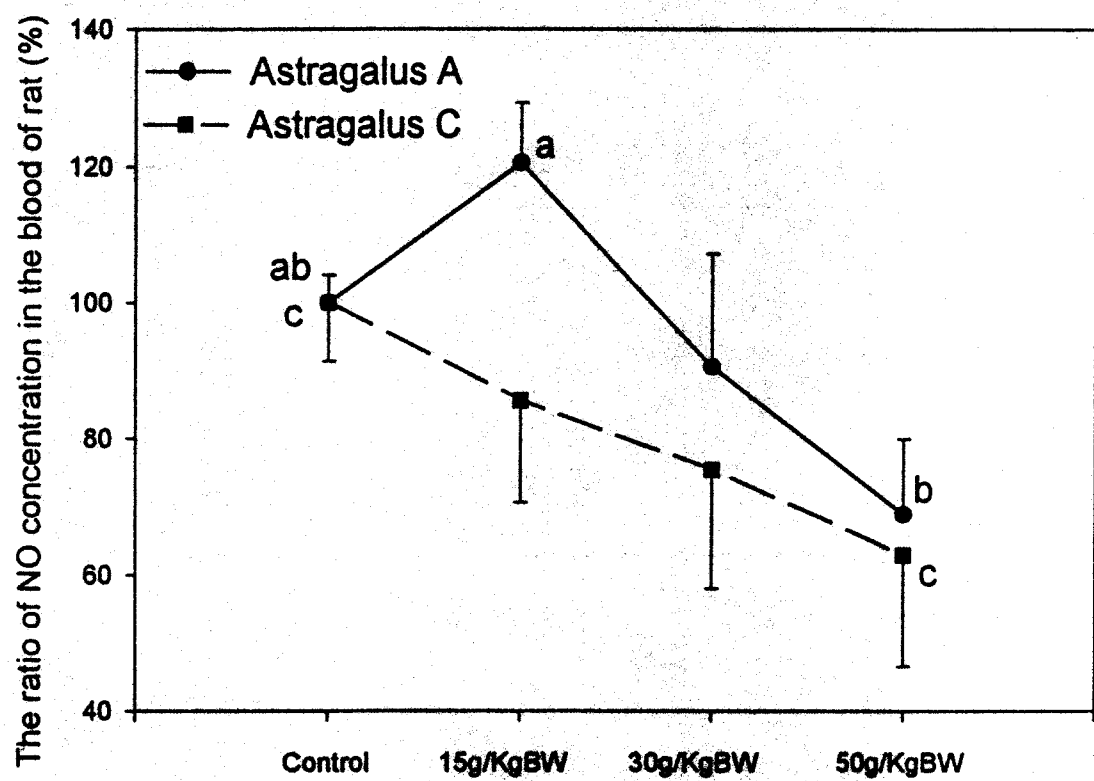


圖 14：老鼠餵食不同黃耆濃縮液血中 NO 濃度變化之比值

a,b,c: $p < 0.01$ (t-Test)

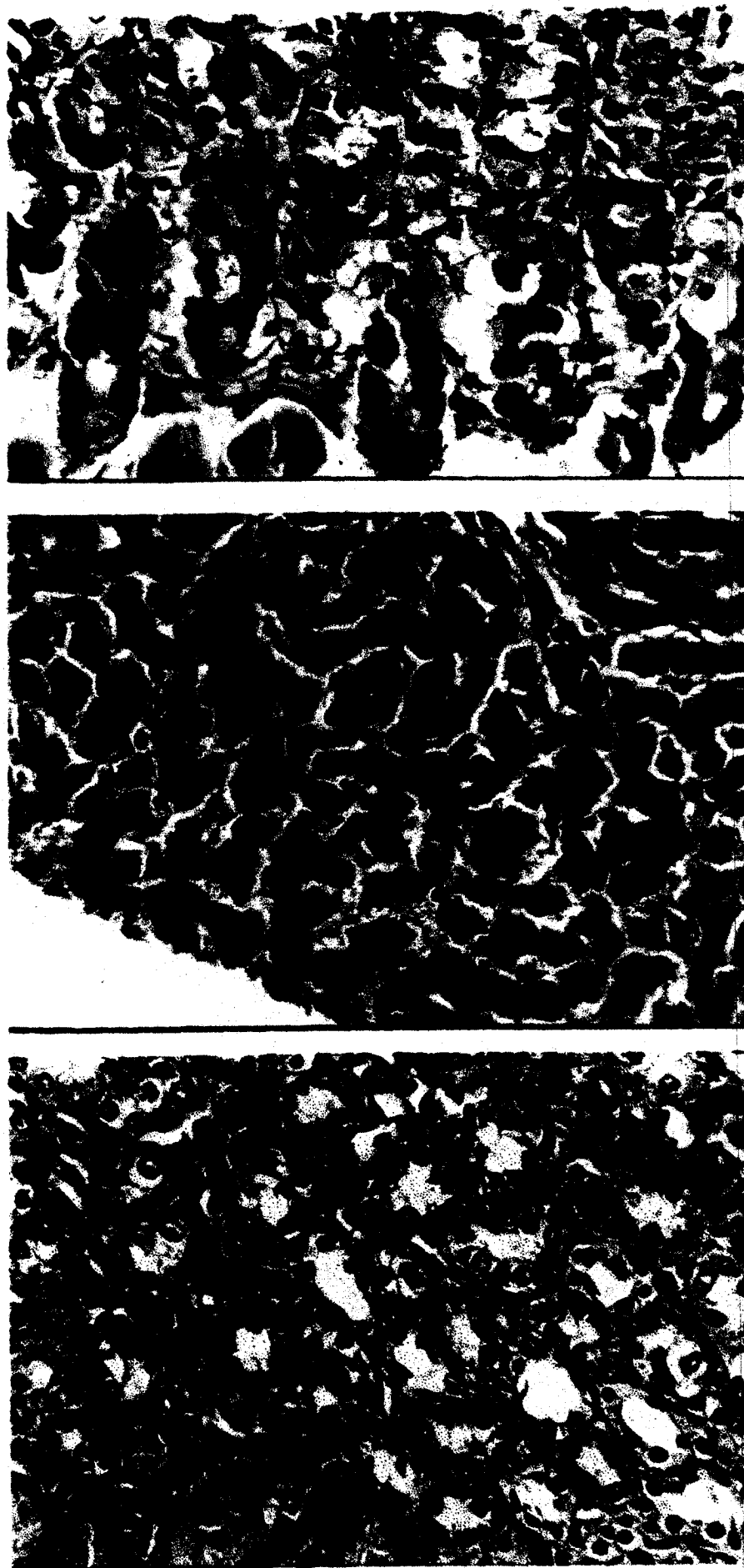


圖 15. 控制組老鼠之胃(上)、肝(中)、腎(下)病理切片圖



圖 16. 老鼠餵食丹參 A 濃縮液 50g/KgBW.day 5 天之胃(上)、肝(中)、
腎(下)病理切片圖



圖 17. 老鼠餵食黃芩 A 濃縮液 50g/KgBW.day 5 天之胃(上)、肝(中)、
腎(下)病理切片圖



圖 18. 老鼠餵食黃耆 C 濃縮液 50g/KgBW.day 5 天之胃(上)、肝(中)、
腎(下)病理切片圖

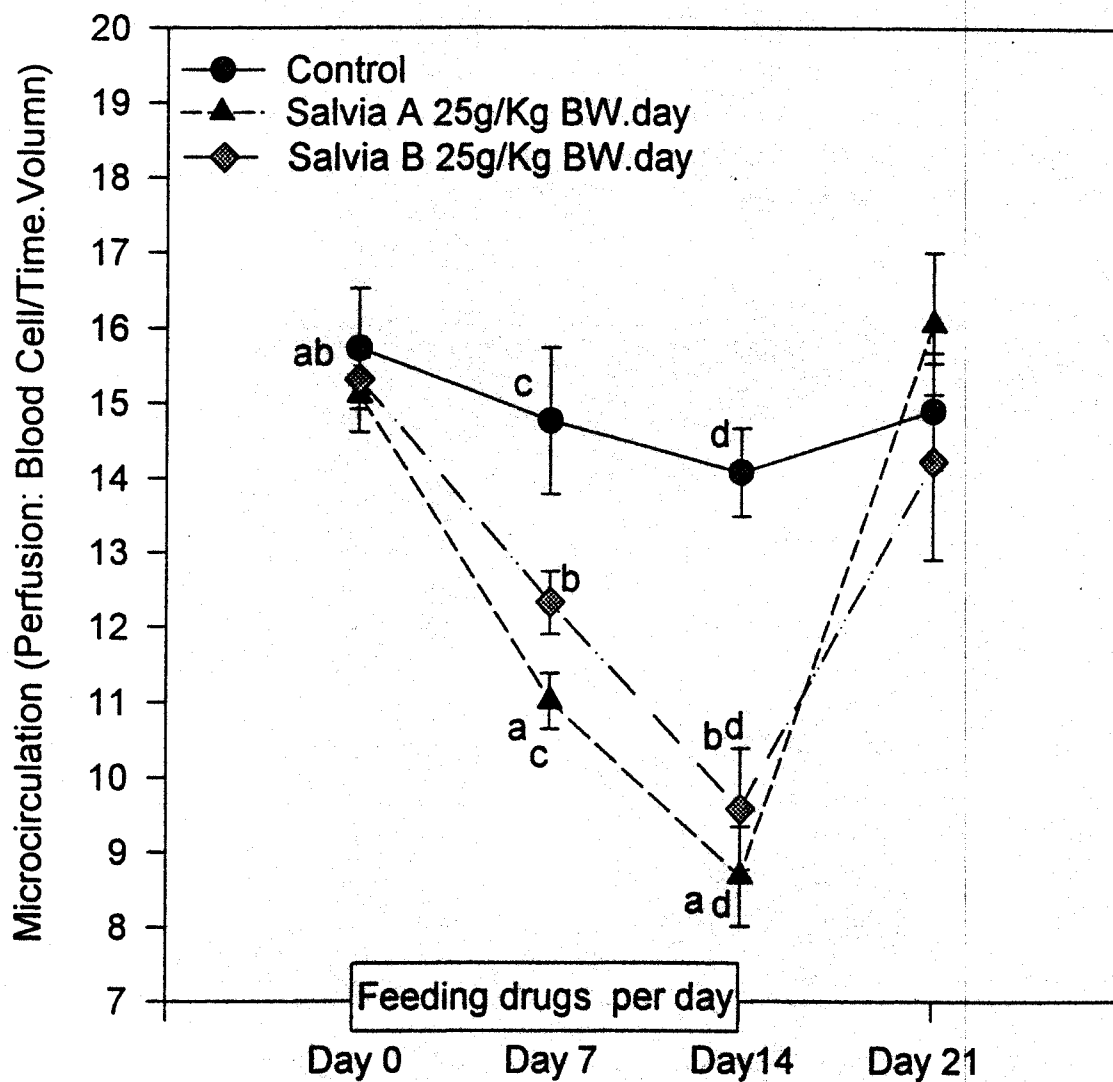


圖 19-1：老鼠餵食 25g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液

微循環之變化

a,b: $p < 0.001$, c,d: $p < 0.05$ (t-Test)

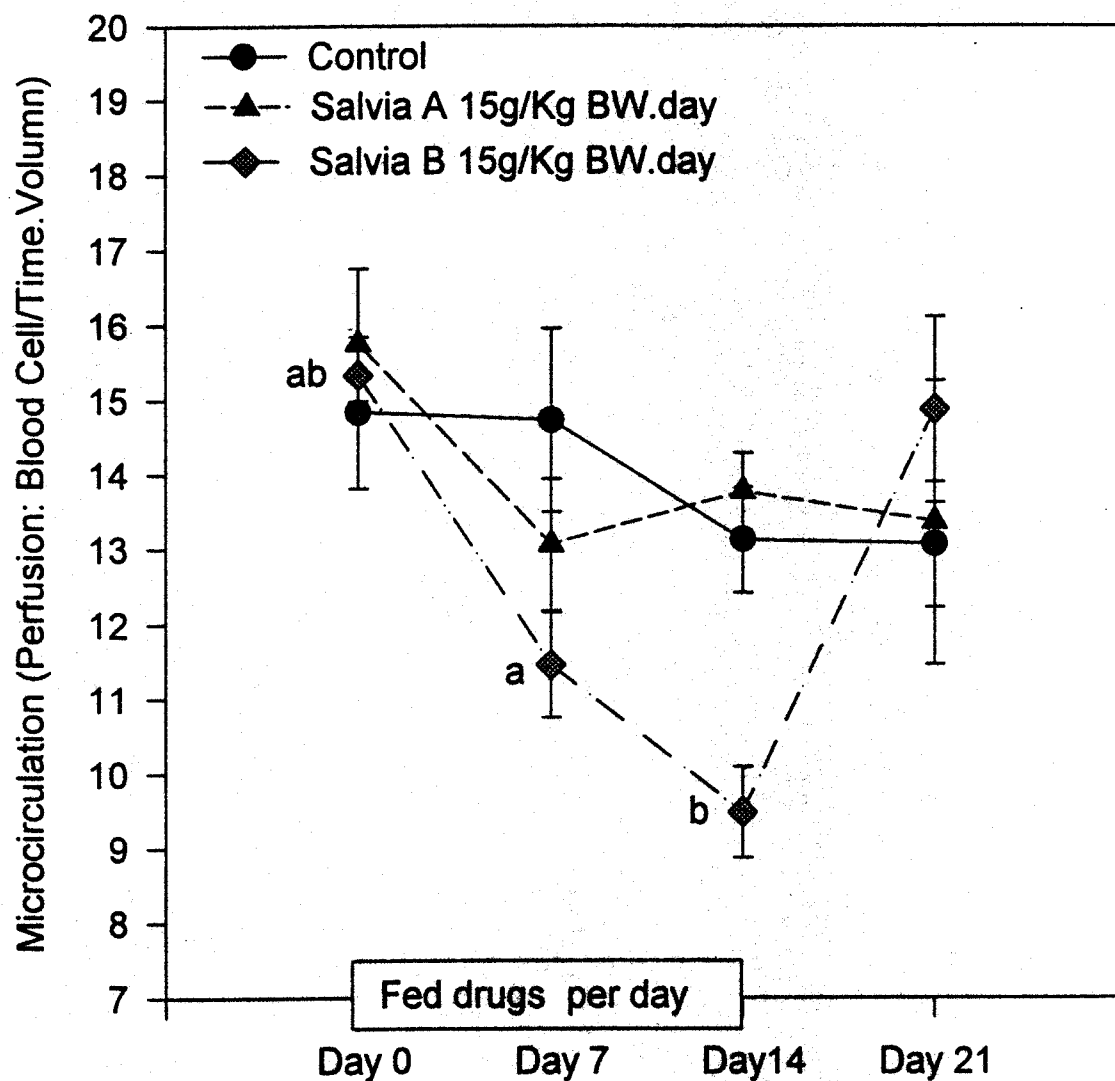


圖 19-2：老鼠餵食 15g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液

微循環之變化

a:p<0.01; b:p<0.001(t-Test)

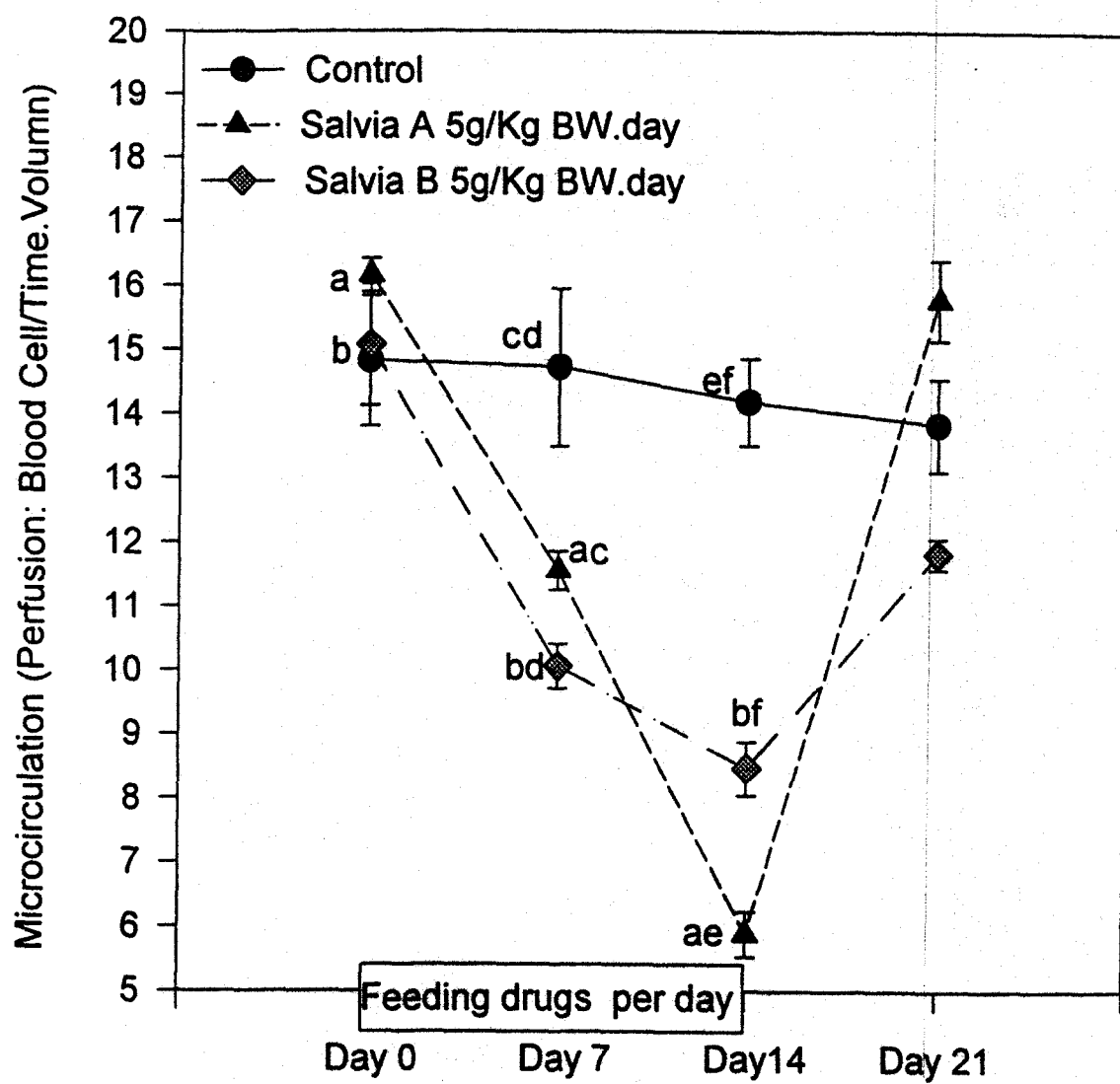


圖 19-3：老鼠餵食 5g/KgBW 之不同丹參濃縮液尾部血液

微循環之變化

a,b,e,f: $p < 0.001$; c,d: $p < 0.005$ (t-Test)

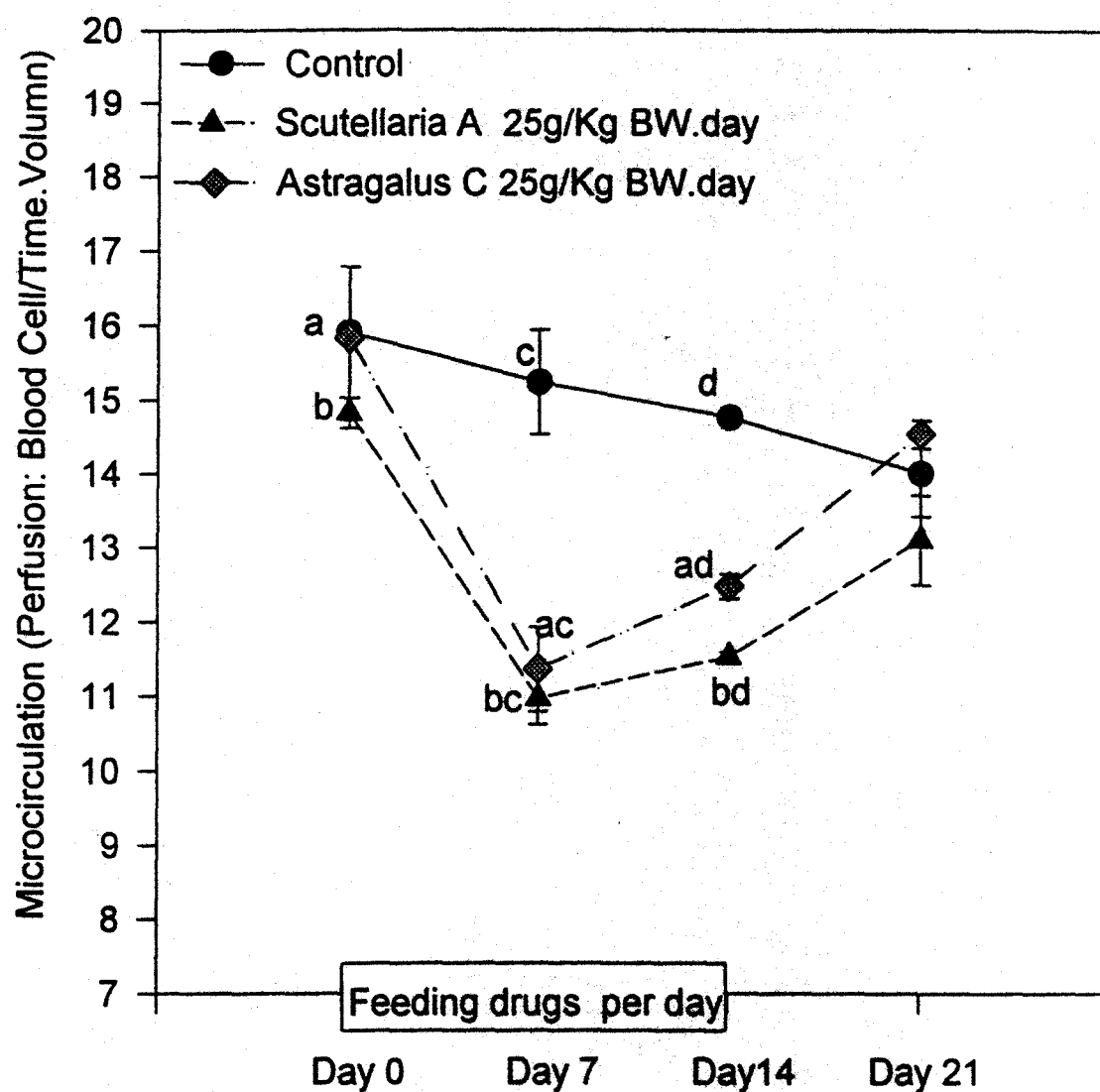


圖 20-1：老鼠餵食 25g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部

血液微循環之變化
a,b,d: $p < 0.001$; c: $p < 0.005$ (t-Test)

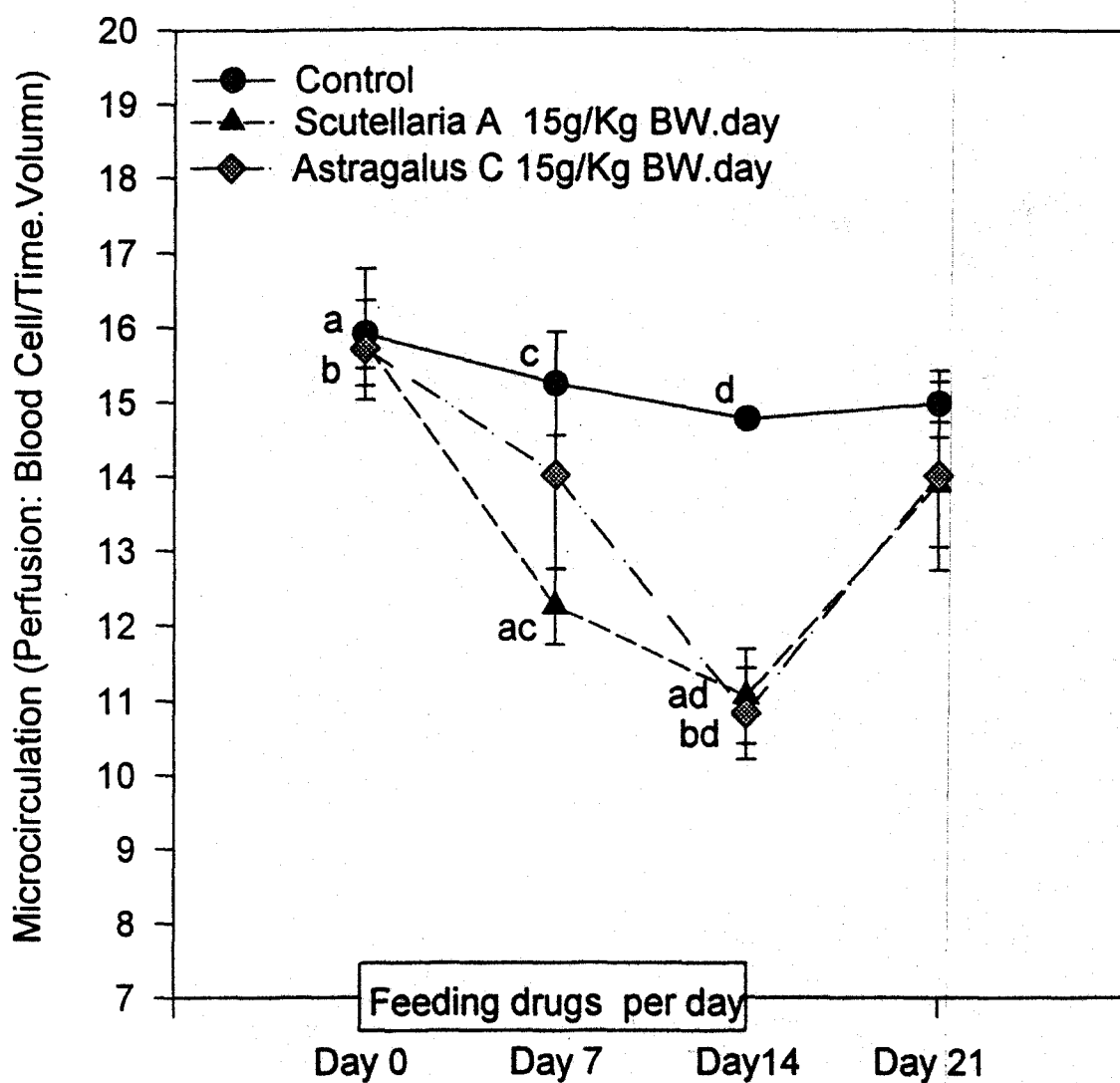


圖 20-2：老鼠餵食 15g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部

血液微循環之變化

a,d: $p < 0.001$; c: $p < 0.05$; d: $p < 0.005$ (t-Test)

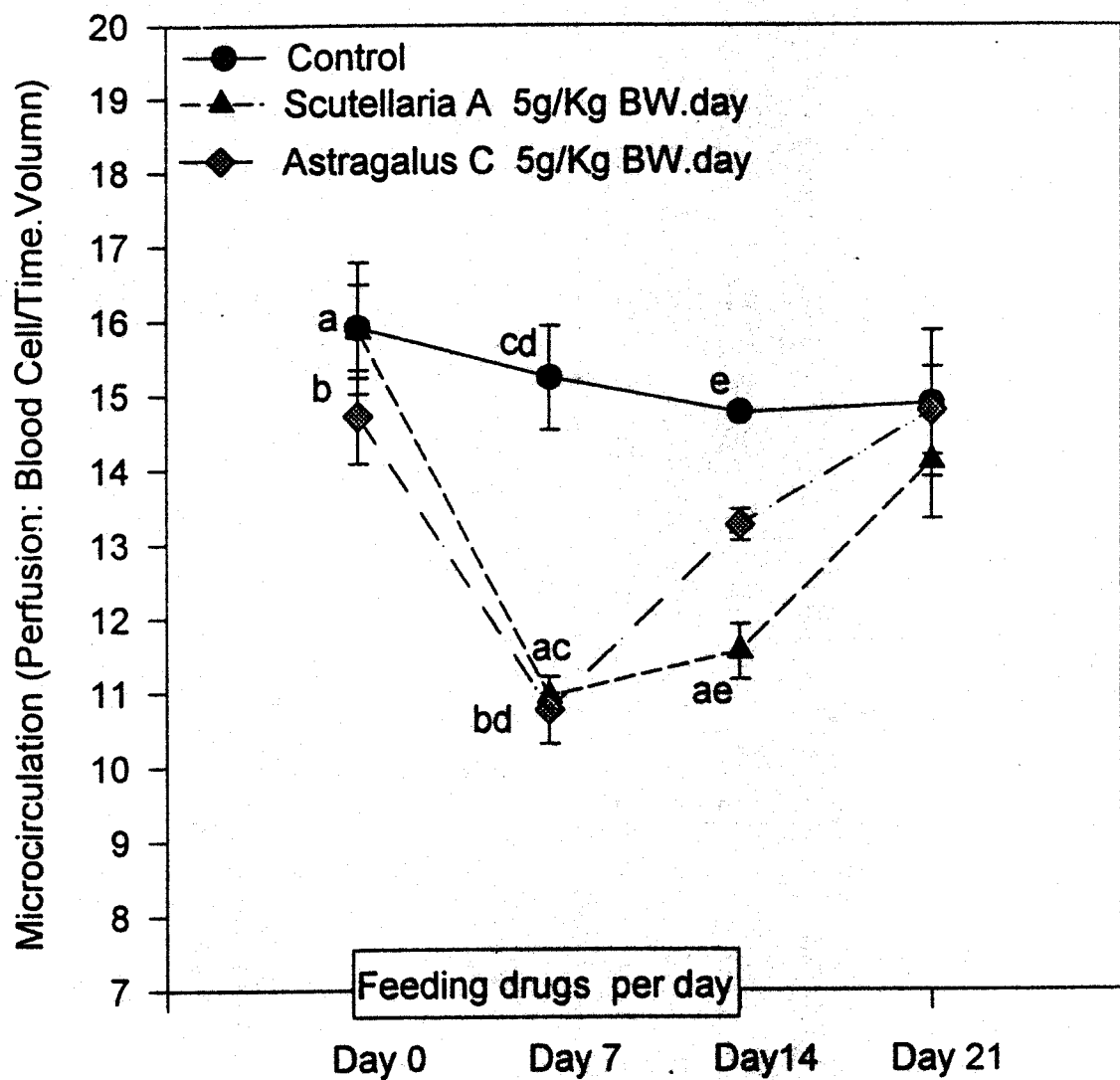


圖 20-3：老鼠餵食 5g/KgBW 之兩種不同中藥濃縮液尾部

血液微循環之變化

a,c: $p < 0.001$; b: $p < 0.05$; d,e: $p < 0.005$ (t-Test)

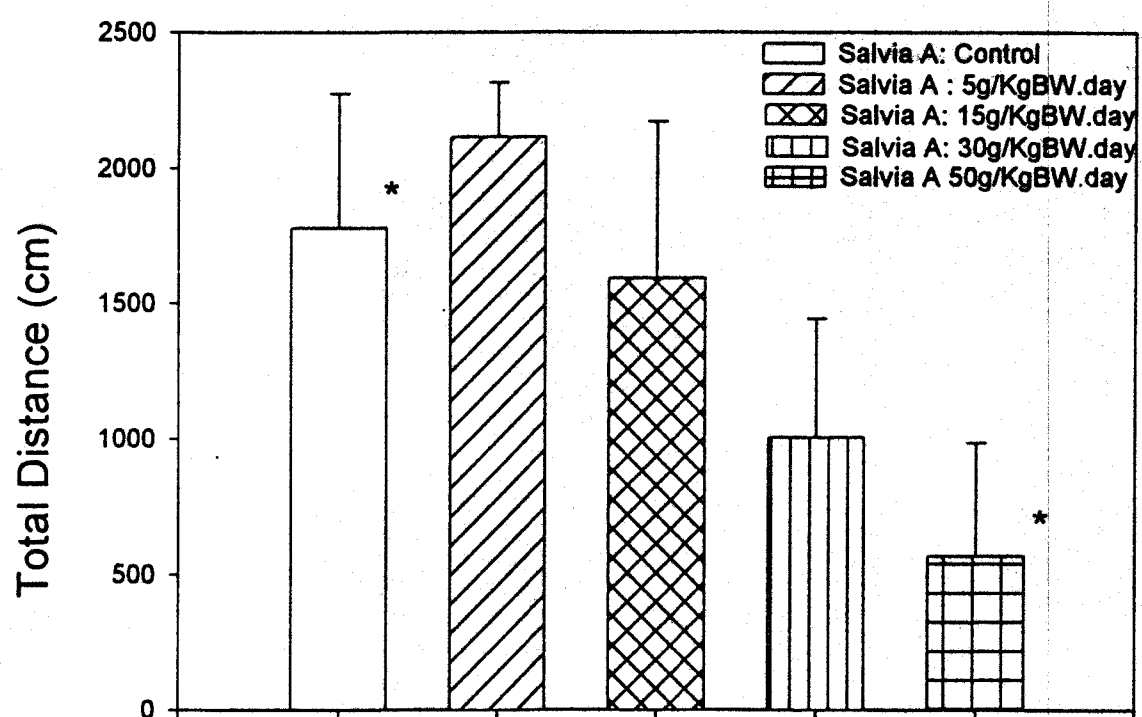


圖 21-1：餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響

*: $p < 0.05$ (t-test)

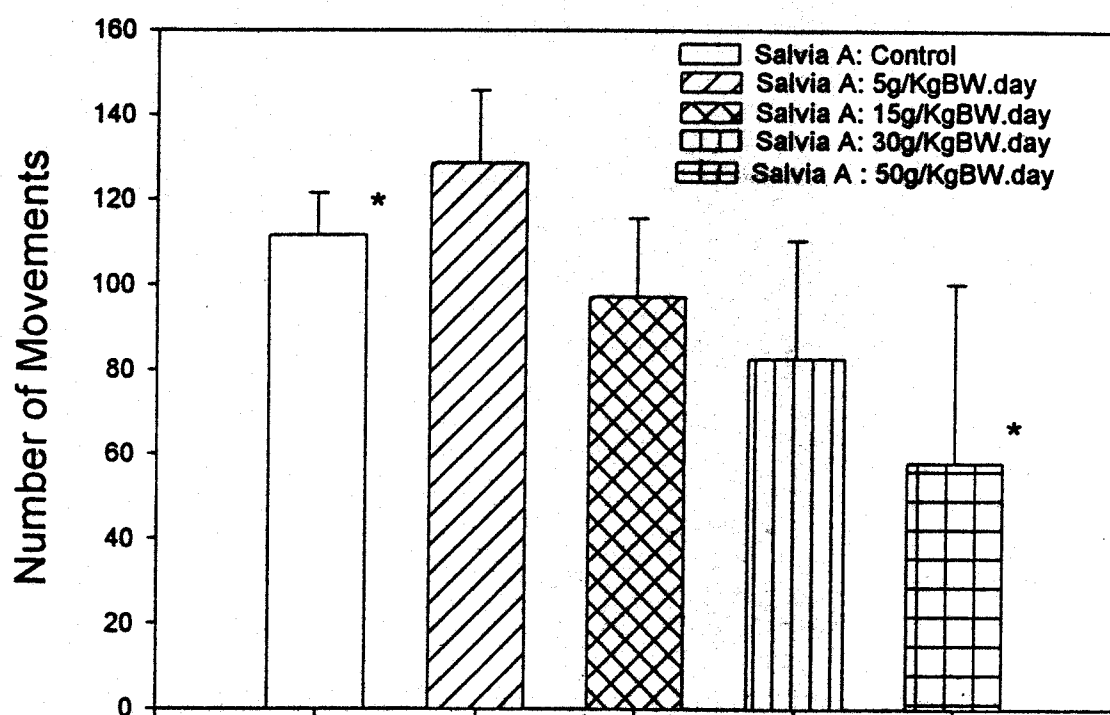


圖 21-2：餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

*: $p < 0.05$ (t-test)

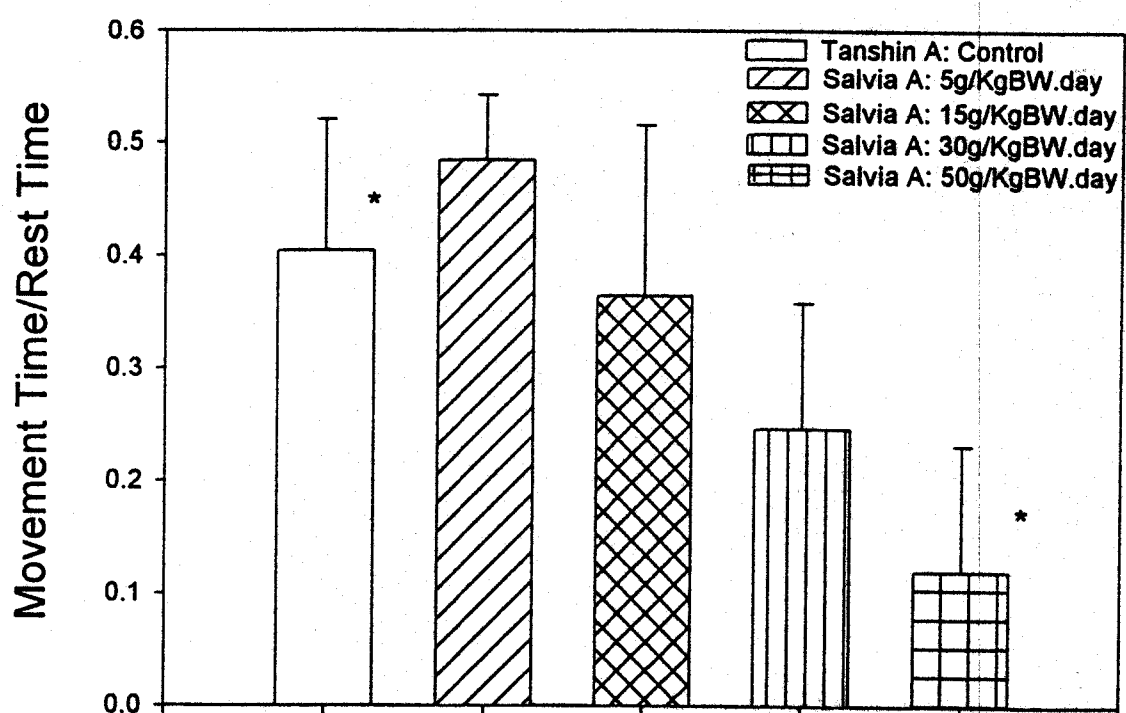


圖 21-3：餵食不同劑量之丹參 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Move Time/Rest Time) 之影響

*: $p < 0.05$ (t-test)

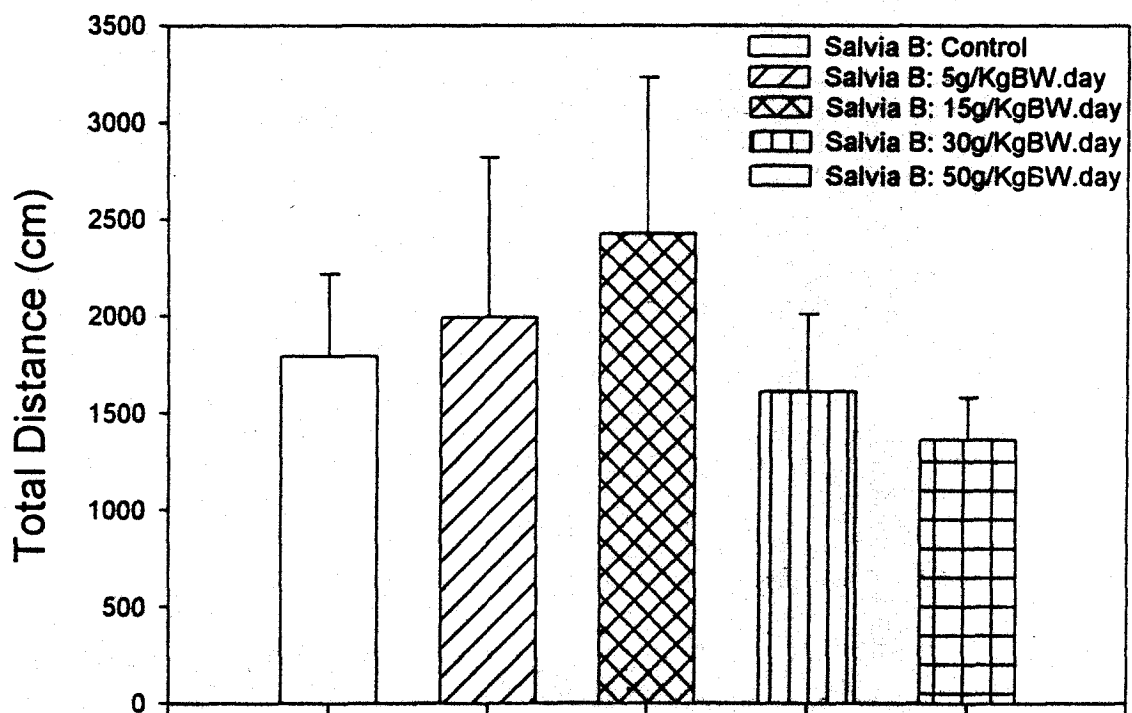


圖 22-1：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響

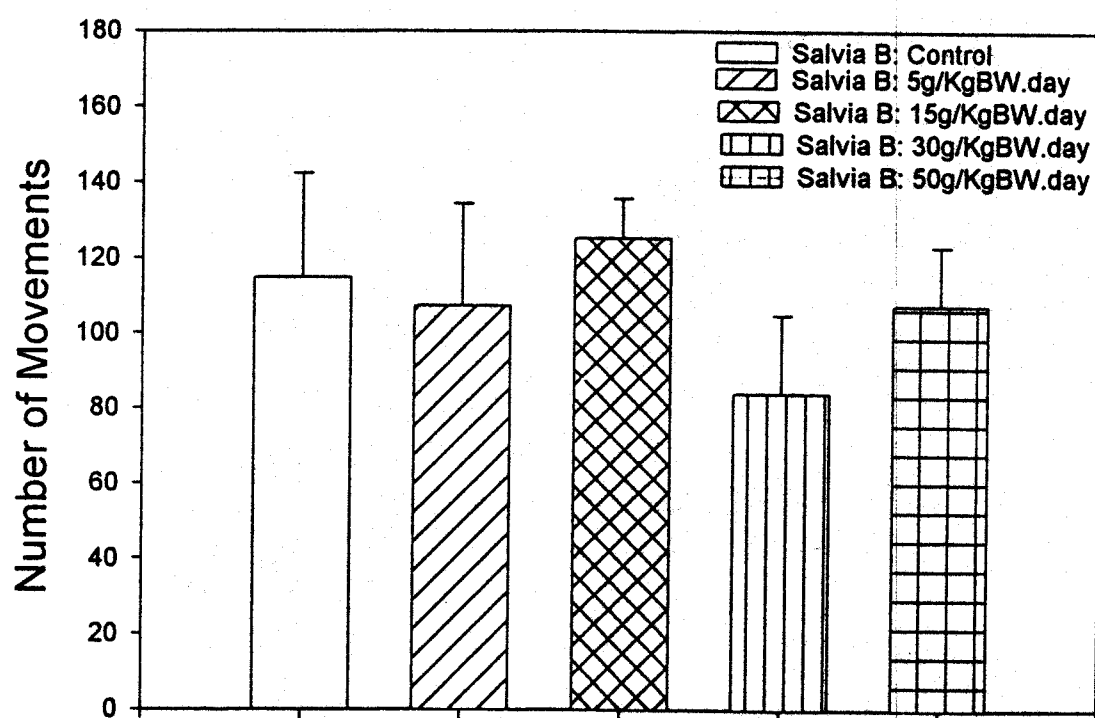


圖 22-2：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

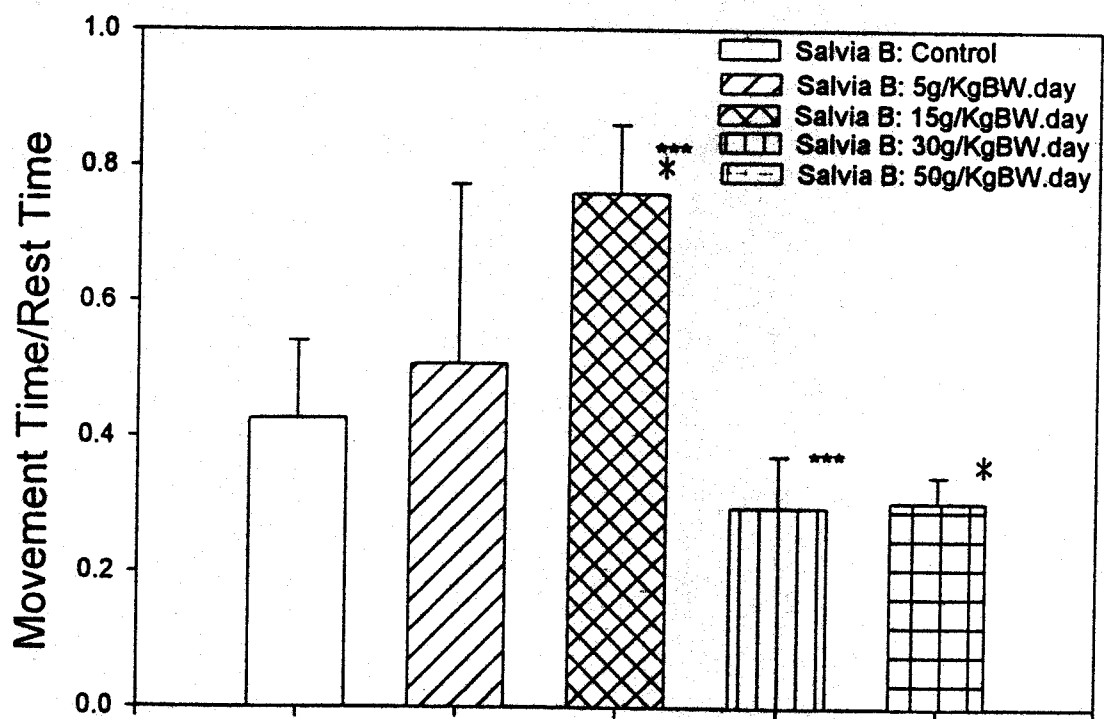


圖 22-3：餵食不同劑量之丹參 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Move Time/Rest Time) 之影響

***, *: $p < 0.001$ (t-test)

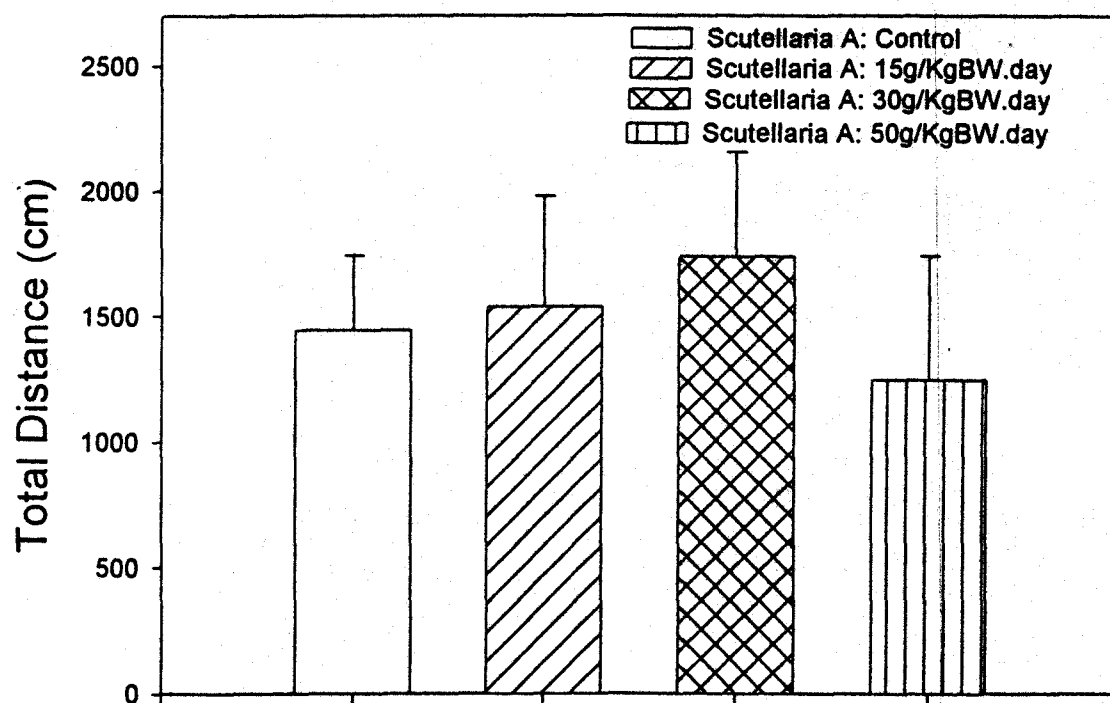


圖 23-1：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響

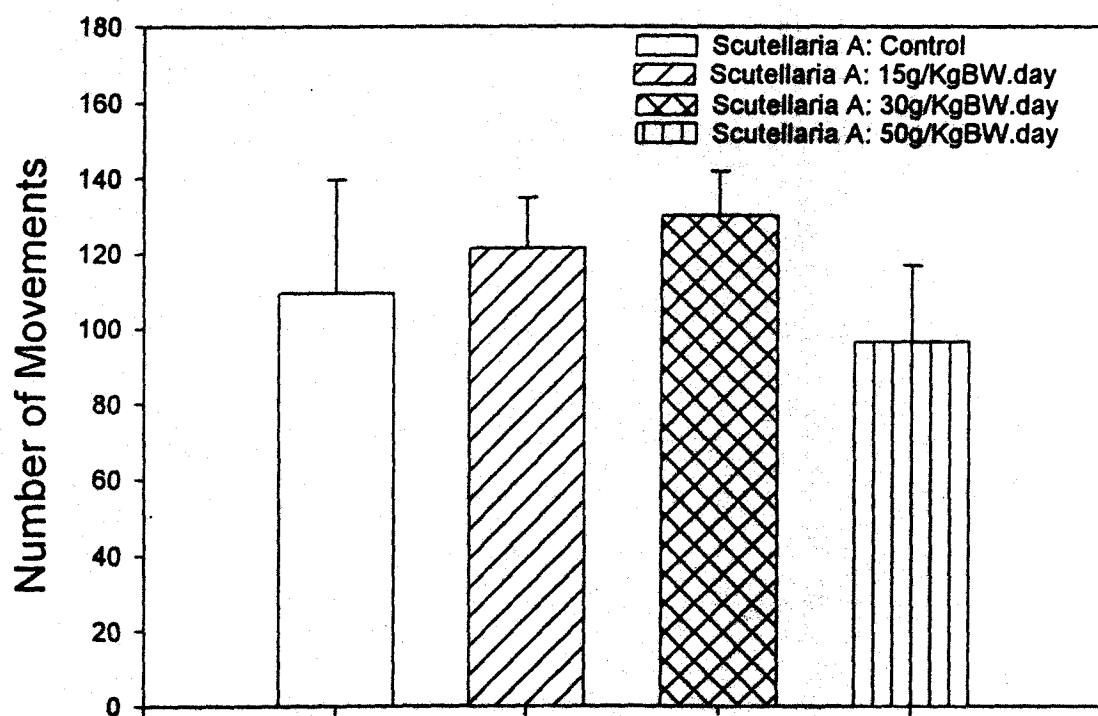


圖 23-2：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

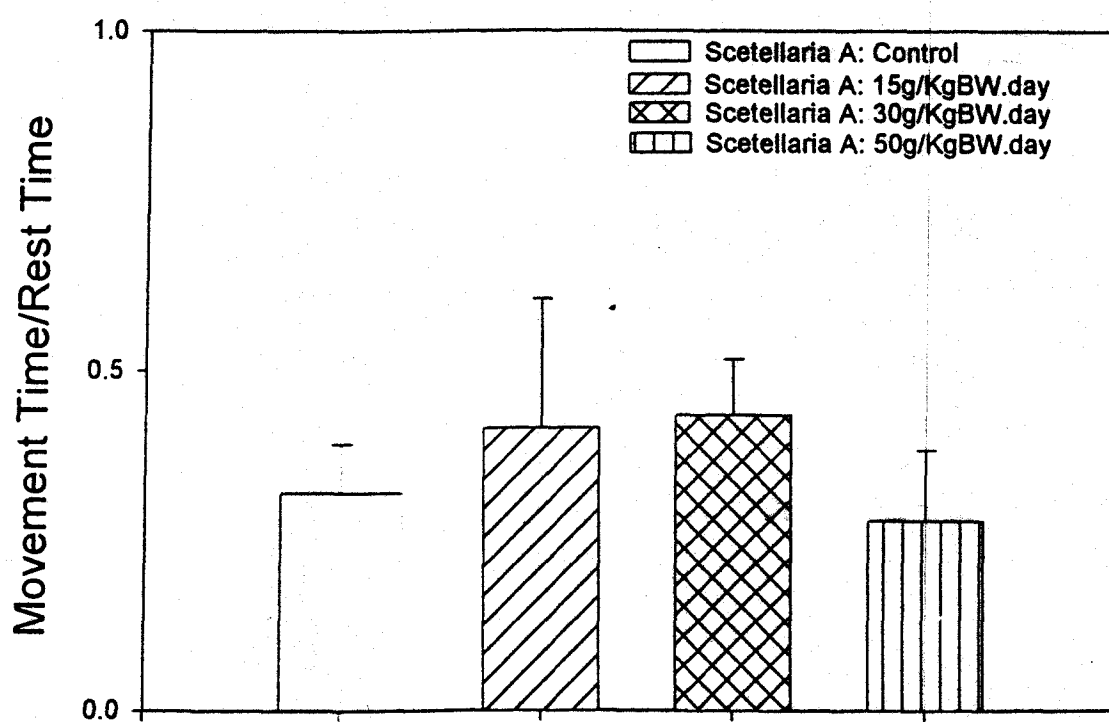


圖 23-3：餵食不同劑量之黃芩 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Move Time/Rest Time) 之影響

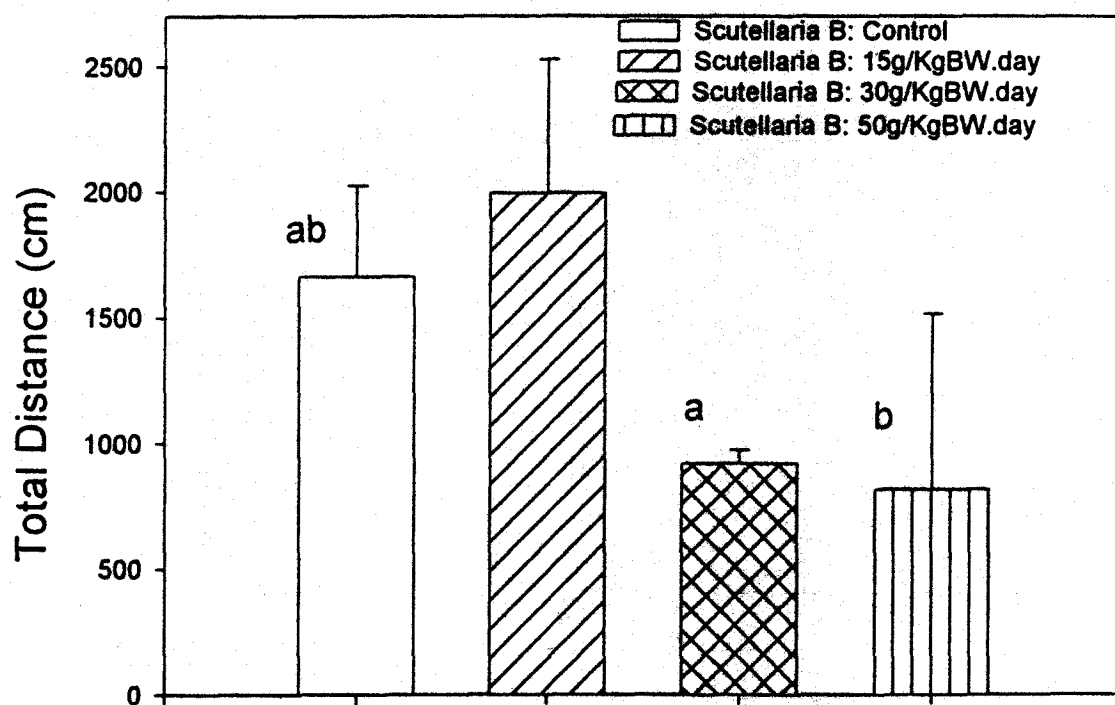


圖 24-1：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動

(Total Distance) 之影響

a: $p < 0.005$; b: $p < 0.1$ (t-Test)

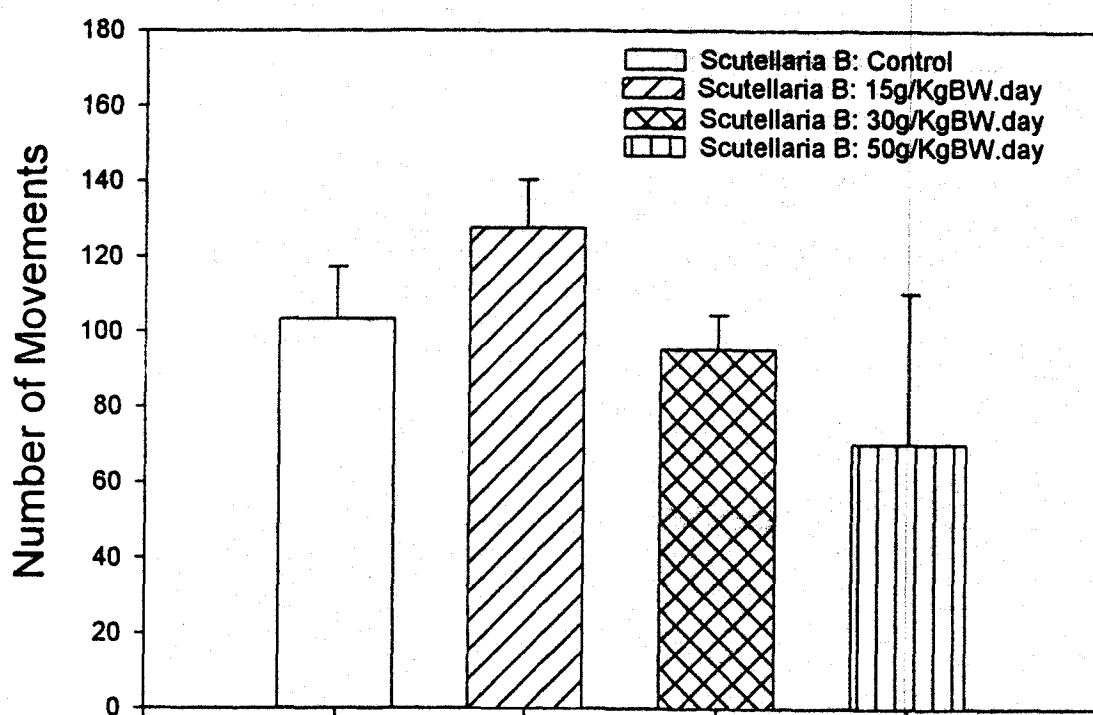


圖 24-2：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

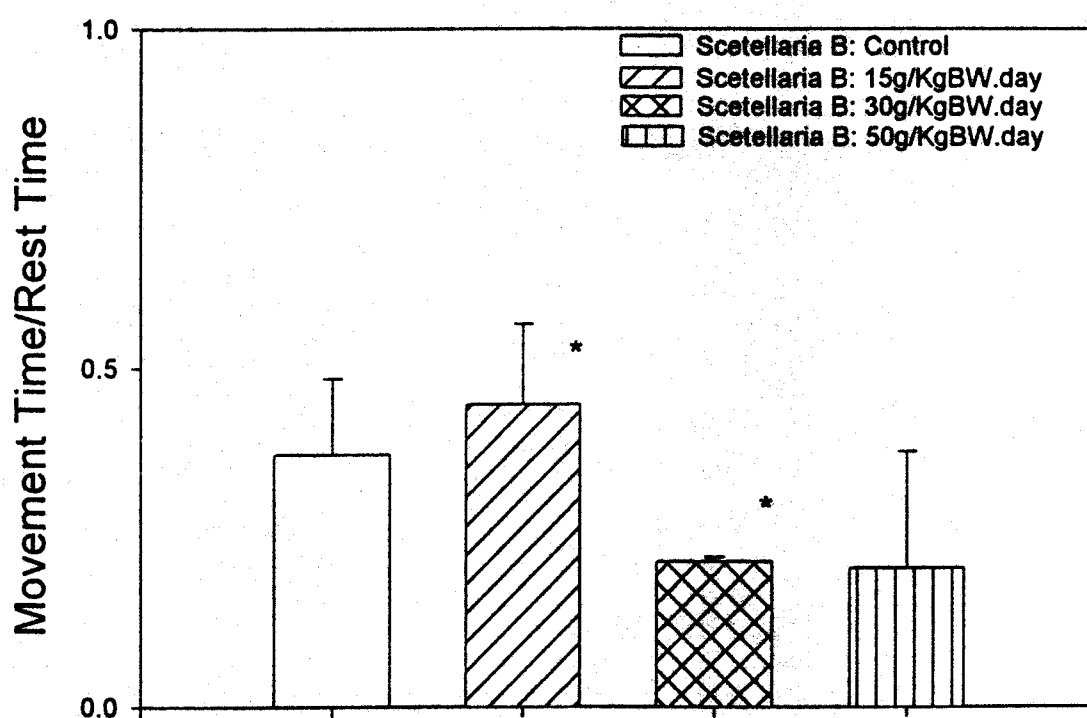


圖 24-3：餵食不同劑量之黃芩 B 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動

(Move Time/Rest Time) 之影響

*: $p < 0.05$ (t-test)

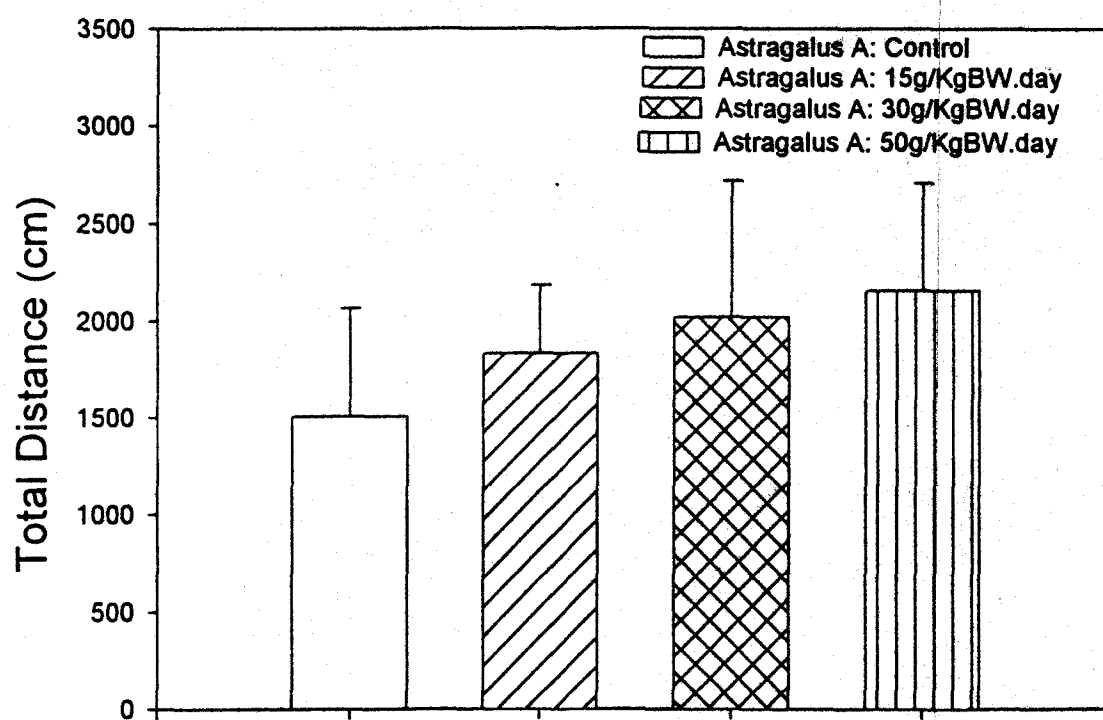


圖 25-1：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響

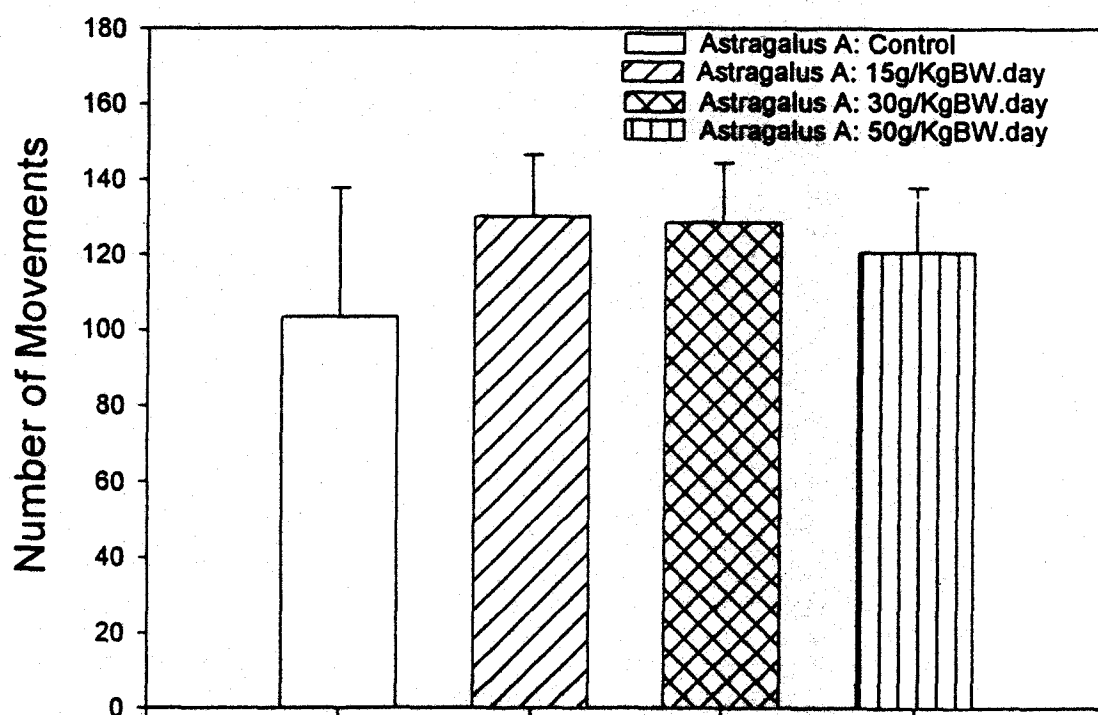


圖 25-2：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

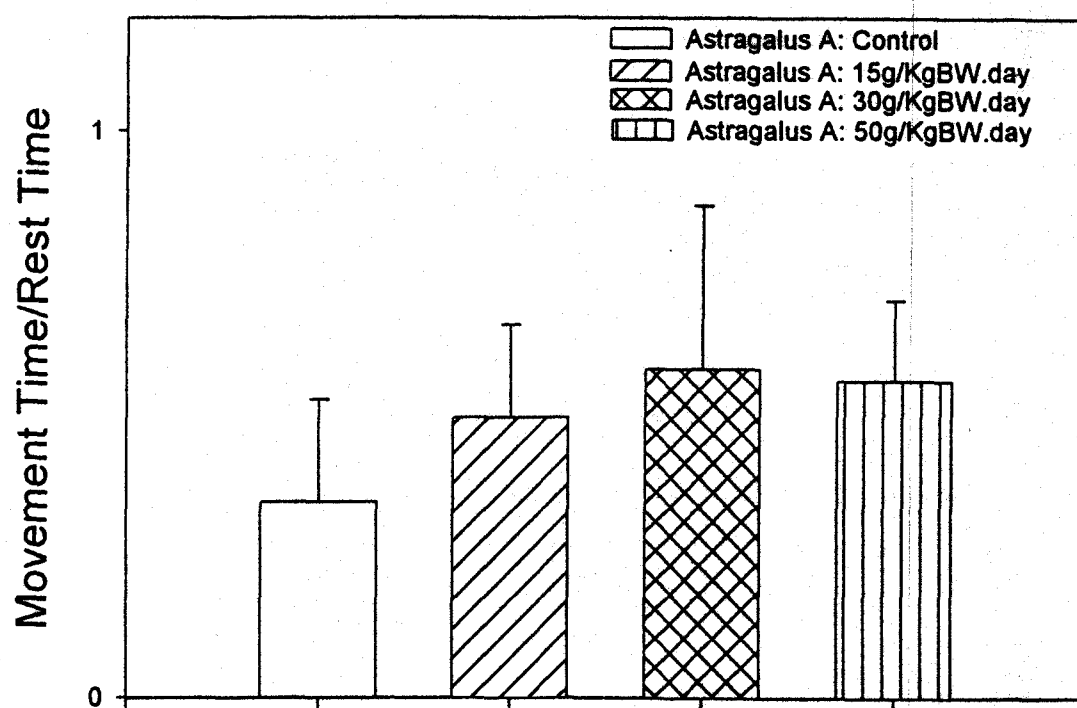


圖 25-3：餵食不同劑量之黃耆 A 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Move Time/Rest Time) 之影響

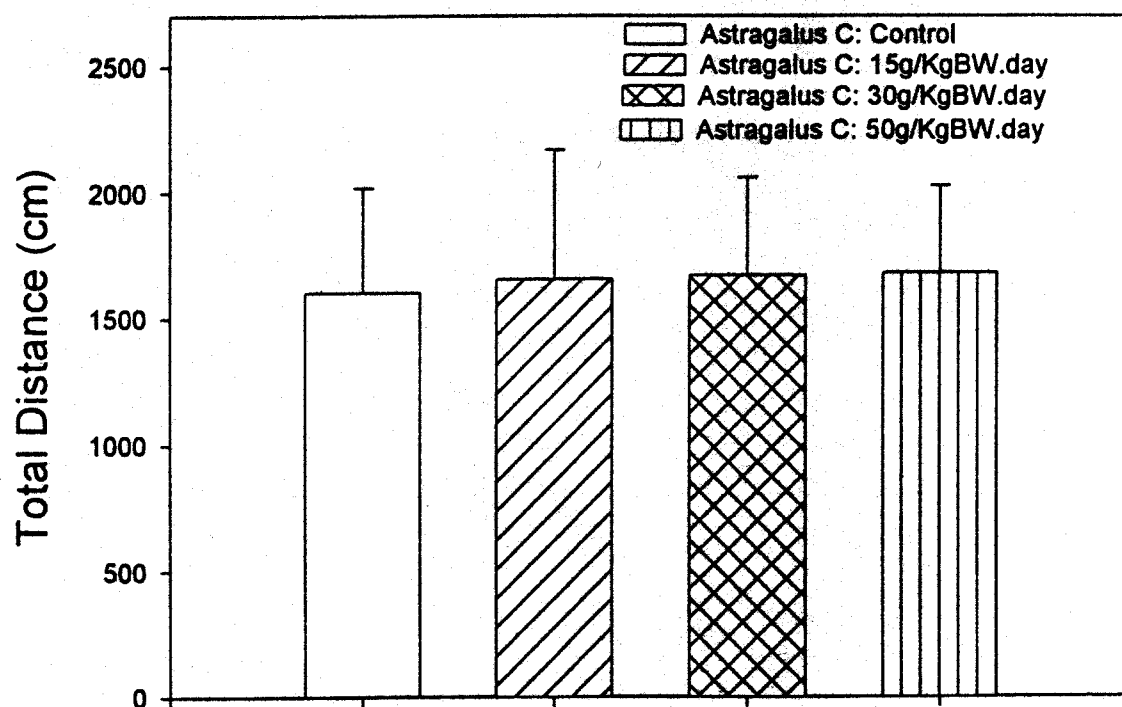


圖 26-1：餵食不同劑量之黃耆 C 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Total Distance) 之影響

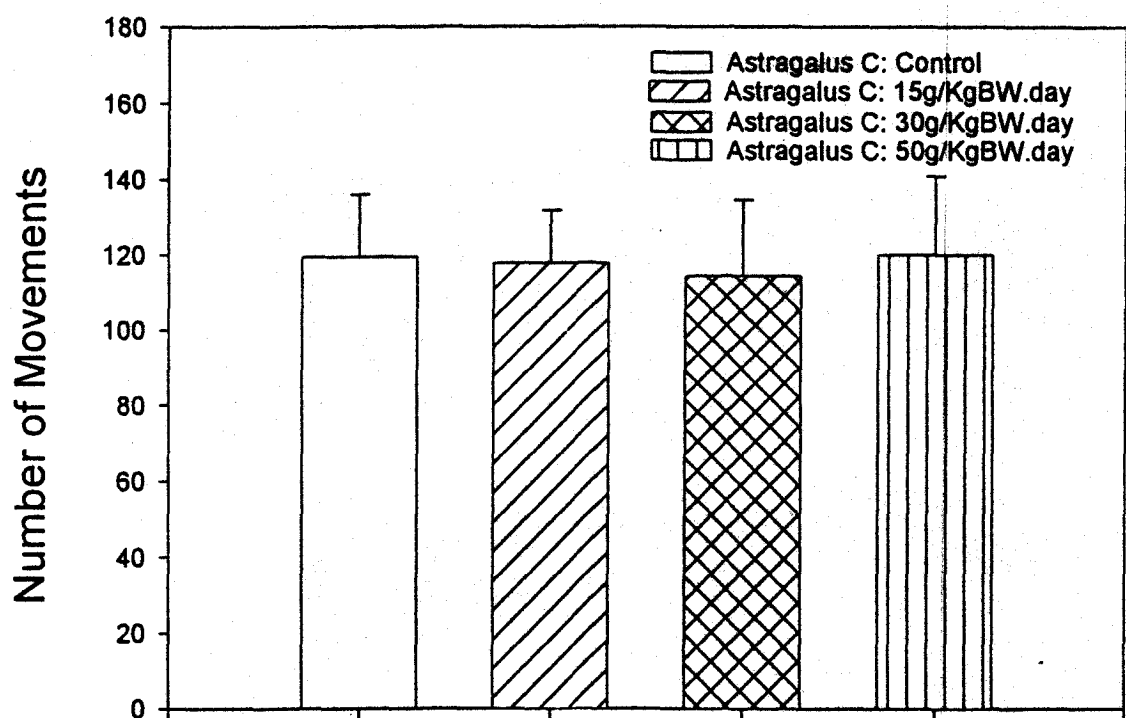


圖 26-2：餵食不同劑量之黃耆 C 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(No. of movement) 之影響

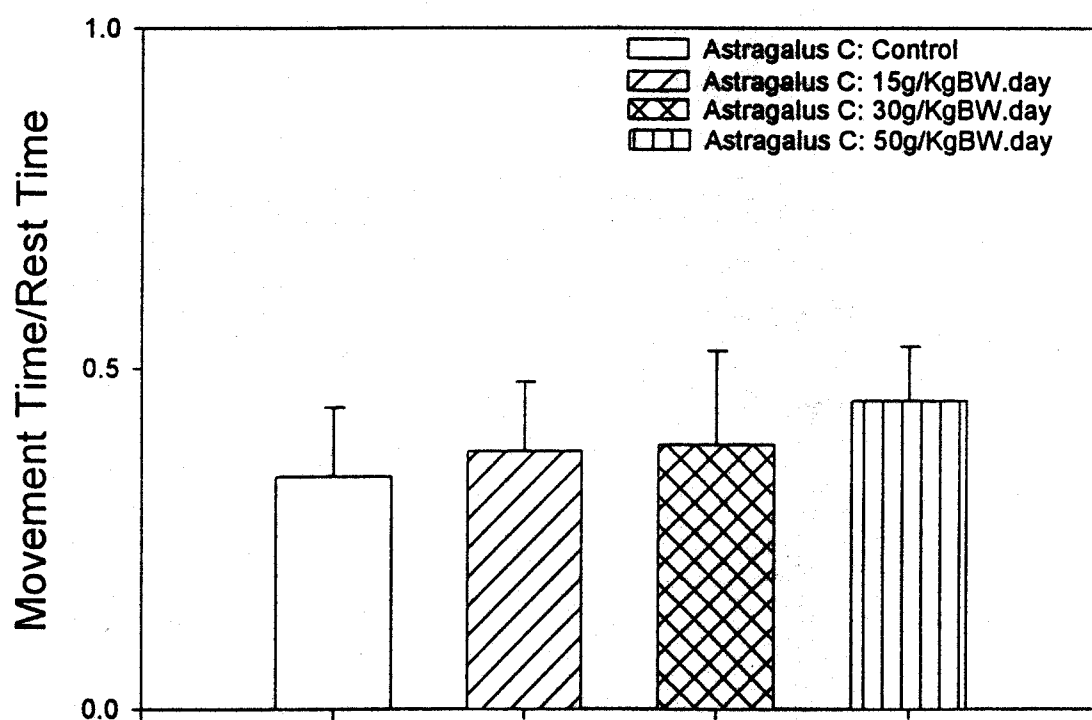


圖 26-3：餵食不同劑量之黃耆 C 濃縮液 5 天對老鼠自發性運動
(Move Time/Rest Time) 之影響