

中醫藥委員會

中醫藥年報

第十三期第三冊



行政院衛生署中醫藥委員會編印
中華民國八十五年五月出版

中醫藥委員會

中醫藥年報

第十三期第三冊

行政院衛生署中醫藥委員會編印
中華民國八十五年五月出版

中醫藥年報第十三期第三冊

目 錄

1. 中藥製劑化學成分定量研究……………吳午龍…… 1
2. 利用毛細管電泳定量中藥製劑成分(一)……………許順吉…… 85
3. 藥用植物之引種觀察及標本製作(三)……………劉新裕…… 143
4. 定志丸對避暗學習反應之影響……………謝明村…… 189
5. 中藥之藥理研究(三)Magnolol之藥物動力學研究……………周正仁…… 207
6. 常用中藥藥效成分之生物活性評估(二)……………陳介甫…… 215
7. 中藥致突變性作用之測定(四)苦杏仁等三十種藥材……………廖志飛…… 223
8. 活血化瘀中藥對高膽固醇白家兔
動脈硬化之效果——丹參……………洪傳岳…… 247
9. 台灣產樟科、番荔枝科中草藥藥理活性成分
之研究(二)……………吳永昌…… 257
10. 中草藥及台灣產天然物抗病毒、抗癌及抗血栓
之研究(二)……………杜昌益…… 269
11. 利用藥用真菌產生之含幾丁質多糖體做為人工
皮膚之研究……………蘇慶華…… 289
12. 中藥及其單離成分抑制膽固醇生合成之研究……………林榮耀…… 311
13. 川芎有效成分tetramethylpyrazine 對狗蛛網
膜下腔出血腦中風之治療評估……………顏茂雄…… 331
14. 評估對中藥中有預防肝癌成分之方法(二)……………劉宗榮…… 357
15. 血管鬆弛有效中藥成分之篩選及
其作用機制之研究……………余淑美…… 369
16. 中醫藥諮詢服務計劃……………陳介甫…… 401
17. 中醫藥典籍整合電腦系統Ⅲ……………蘇貫中…… 407
18. 以脈診分析原理作中藥歸經之探討——
小建中湯之分析……………王唯工…… 417
19. 針灸用針規範制定之研究……………張 毅…… 431
20. 推動兩岸中醫中藥學術交流工作——
中國大陸中醫藥教育體系……………賴俊雄…… 525

序

目前科技雖然發達，但現階段對生命科學的認識仍然有限，因此在持續現代醫學研究之餘，加強中醫藥的研究發展是現階段醫學研究的重心，期望透過研究，充分理解及發揮幾千年來先賢在醫藥方面所累積的許多寶貴經驗與傳承。

中醫中藥是我國傳統文化中的瑰寶，政府向極重視，早期於內政部衛生司就設有中醫藥委員會之諮詢單位，民國六十年行政院衛生署成立後，中醫藥委員會仍負責中醫藥有關之諮詢業務。由於各界對中醫中藥的日益重視，民國七十六年七月二十九日修正「行政院衛生署組織法」第七十七條，明訂中醫藥委員會掌理中醫中藥各項行政事務，而依此規定所研擬之「行政院衛生署中醫藥委員會組織條例」草案，則於民國七十六年十一月二十一日送請立法院審議。在中醫藥界之敦促與關心中醫、中藥之立法委員大通力支持下，於民國八十三年十二月十五日經立法院三讀通過，同年十二月三十日由總統公布實施。歷經十個月的籌備，八十四年十一月一日正式成立行政院衛生署中醫藥委員會，成為行政院衛生署所屬之獨立機關。

加強中醫藥的研究發展，是行政院衛生署的重要業務之一，因此衛生署近年來每年均寬籌經費來進行中醫藥研究，七十八年度研究經費約為一千萬元，進行二十四項研究，七十九年度進行三十項研究，八十年度進行六十九項研究，八十一年度進行六十六項研究，而研究預算逐漸增加至八十二年度之四千七百餘萬元，進行七十四項研究，近年來研究預算緊縮為三千餘萬元，不過八十三年度仍進行了六十四項研究，八十四年度則進行了六十一項研究計畫。至於所進行之中醫藥研究計畫，其研究成果輪流在中醫藥學院、台北醫學院、高雄醫學院舉辦研究成果發表會，使國人瞭解國內中醫藥研究發展情形，同時也提供國內中醫藥從業人員繼續教育、吸收新知識的機會。每年的

研究成果也均刊載於行政院衛生署中醫藥年報，以提供國內外學者專家之參考，自民國七十年出版年報第一期，迄今已出版至第十一期，由於去年籌備本會的成立，人少事繁，致八十二及八十三年度的成果報告未能及時出版，而於今年併同八十四年度的成果報告，同時出版年報第十二、十三、十四期，未來每年將能配合年度研究成果報告定期出版年報一期，以提供各界之參考。

新成立的中醫藥委員會設有中醫組、中藥組、研究發展組及資訊典籍組四個組，在中醫組的業務，未來將加強與中醫界的連繫與溝通，輔導進行醫師繼續教育，提昇中醫醫療服務的水準；在中藥組的業務方面，則將加強中藥藥品查驗與管理，中藥廠的輔導與獎勵，以提升中藥製藥工業水準，促進中藥科學化；在研究發展組方面，未來將加強中醫藥與針灸的基礎與臨床的研究，加強中醫診斷儀器的開發，配合野生動物保育進行有關保育類動物性中藥材代用品的研究。以往中醫藥的研究發展，係以鼓勵學術界進行中醫藥研究為導向，民國七十七年以前，每年進行不到七項的研究，近年來每年申請中醫藥研究計畫者約有一百二十項，同意委託辦理約六、七十項，足見從事中醫藥研究者確實大幅增加；由於國人十大死因中的心臟疾病、糖尿病、高血壓性疾病及氣喘等疾病，現代醫學目前並無治癒的適當療法，因此未來中醫藥的研究將以這些疾病為導向進行研究，希望中醫藥的研究能在慢性疾病方面有進一步的貢獻；資訊典籍組主要業務係由中醫藥典籍的電腦化，建立中醫藥典籍查詢系統，屆時醫藥學界的使用者，藉著電腦連線作業，即可順利查詢到所需要的中醫藥相關資料；期望未來在本會四個組的配合下，使中醫藥行政與研究能密切配合，加速中醫的現代化與中藥的科學化，爰為序

主任委員

蘇貫中 謹誌

中華民國八十五年五月一日

中藥製劑化學成分定量研究

The Study on the Chemical Constituents of Traditional
Medicine in Modern Dosage Form

孫慈悌 吳午龍 吳銀祝

行政院衛生署藥物食品檢驗局
國防醫學院 藥學系

摘 要

市售中藥製劑中，因含多味藥材，所含成分極為複雜，無法以普通化學定量法精確測定其化學成分含量，唯其如此，一般中藥廠至今仍無適切可遵行之檢驗方法，作其品質管制之依據。

本研究乃針對此一問題為目標，採用高效能液相層析儀，研發定量分析中藥製劑的化學成分，使中藥製劑的品管方法有所遵循，進而生產品質一致的中藥方劑，維繫穩定的藥效，發揮治療疾病的確效。

本研究共完成了四種中藥製劑的高效能液相層析儀的分析條件，可提供中藥廠參考，四種中藥方劑為：二陳湯、溫膽湯、清肺湯及金沸草散。

Abstract

Traditional Chinese medicine has been successfully applied to the treatment of human diseases for thousands of years in China and southeast Asia. Most of the traditional Chinese drugs used are multi-herb formulas, and their chemical compositions are extremely complex. Thus, the quality control of the multi-herb formulas could

not be achieved by ordinary chemical analysis. This investigation focused on the design of an available method for conducting the quality control of extracts of Chinese herbal formulas.

Various analytical conditions for High Performance Liquid Chromatographic method were developed for these multi-herb formulas, including Er-Chen-Tang, Wen-Dan-Tang, Qing-Fei-Tang, and Jin-Fei-Cao-San, in this experiment. Through the HPLC analysis, standardized products of Chinese herbal drugs will hopefully be produced. They will also become a crucial factor in the efficacy of the drugs.

前

言

由於中醫藥勞保的推行,民衆接受中醫中藥治病的觀念日漸增加,緊接即將來臨的中醫公保,及民國83年底即將推行的全民醫療保險,使用中藥的層面將更加擴大,用量亦隨之增加。對於中藥濃縮製劑的評估,一直缺乏完整的規劃。

故本計畫的目的,在於開發一套確實可行,又具科學意義的中藥方劑檢驗方法。借 HPLC 的定量,可用以控制產品之製造過程及最終製品的品質,以求得產品的穩定性。本研究計畫選擇適當的溶媒,對自配方劑及市售濃縮製劑加以抽提,再利用 HPLC 選擇適當的分離條件,測其特有的吸收圖譜,分別與對照標準品對照檢驗,建立對照標準模型,累積存檔,作為檢驗中藥之參考,另外參照化合物的標準區線,定量分析每一製劑中之特有成分的定量。

表一. 清肺湯標準方劑與市售科學濃縮製劑之組成比較表

藥材\方劑 (一日量)	標準方劑 (克)	廠商甲 (克)	廠商乙 (克)	廠商丙 (克)
黃芩	2.0	1.0	2.0	3.0
桔梗	2.0	1.0	——	2.0
桑白皮	2.0	1.0	2.0	2.0
杏仁	2.0	1.0	——	1.5
山梔子	2.0	1.0	2.0	1.5
天門冬	2.0	1.0	2.0	1.5
貝母	2.0	1.0	——	2.0
陳皮	2.0	1.0	2.0	2.0
大棗	3.0	1.0	——	2.0
竹茹	2.0	1.0	——	2.0
茯苓	3.0	1.5	2.0	2.0
當歸	3.0	1.5	2.0	2.0
麥門冬	3.0	1.5	2.0	1.5
五味子	0.5	0.75	——	0.4
生薑	0.5	0.75	——	3.0
甘草	1.0	0.5	0.8	0.6

表二.溫膽湯標準方劑與市售科學濃縮製劑之組成比較表

藥材\方劑 (一日量)	標準方劑 (克)	廠商甲 (克)	廠商乙 (克)	廠商丙 (克)
半夏	6.0	3.3	4.0	6.0
茯苓	6.0	2.3	3.0	6.0
陳皮	2.5	5.0	6.0	2.5
生薑	3.0	1.3	3.0	3.0
竹茹	2.0	3.3	4.0	2.0
枳實	1.5	3.3	4.0	1.5
甘草	1.2	1.2	1.5	1.0
大棗	——	1.0	1.5	——
酸棗仁	——	——	——	3.0

表三.二陳湯標準方劑與市售科學濃縮製劑之組成比較表

藥材\方劑 (一日量)	標準方劑 (克)	廠商甲 (克)	廠商乙 (克)	廠商丙 (克)
半夏	5.0	5.0	6.0	4.0
茯苓	5.0	5.0	6.0	4.0
陳皮	4.0	4.0	6.0	4.0
生薑	3.0	3.0	1.5	3.0
甘草	1.0	1.0	3.0	2.0

表四.金沸草散標準方劑與市售科學濃縮製劑之組成比較表

藥材\方劑 (一日量)	標準方劑 (克)	廠商甲 (克)	廠商乙 (克)	廠商丙 (克)
旋覆花	3.0	0.8	3.0	3.0
前胡	3.0	0.8	3.0	3.0
細辛	3.0	0.8	——	——
荊芥	4.5	0.4	4.0	4.0
赤茯苓	1.8	0.6	——	——
半夏	1.5	0.4	1.0	1.0
甘草	1.0	0.3	1.0	1.0
大棗	1.0	0.3	0.7	1.0
生薑	1.0	0.1	0.7	3.0

二.材料及方法:

(一)試藥及對照標準品:

(1)Acetonitrile (HPLC Grade,Merck)

(2)ortho-Phosphoric acid (HPLC Grade,Merck)

(3)各對照標準品:

- | | |
|------------------|----------------------------|
| 1. Glycyrrhizin | 9.Homogentisic Acid |
| 2. 6-gingerol | 10.Protocatechuic Acid |
| 3. Methyleugenol | 11.Protocatechuic Aldehyde |
| 4. Safrole | 12.Amygdalin |
| 5. Hesperidin | 13.Geniposide |
| 6. Baicalin | 14.Narigin |
| 7. Baicalein | 15.Ferulic Acid |
| 8. Wogonin | |

(來源:朱山藥品工業株式會社, SIGMA)

(3) 各內部標準品:

- | | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. Ethylparaben | 3. Butylparaben |
| 2. hydroxylbenzoic acid | 4. Caffeine |

(來源: SIGMA)

(二) 高效液相層析儀 (HPLC):

A 組

- (1) 注射器 (Model 7125, RHEODYNE, USA)
- (2) 幫浦 (Model LC-6A, LC-9A, Shimadzu, JAPAN)
- (3) 紫外光檢測器 (Model 875-UV, Jasco, JAPAN)
- (4) 積分儀 (Model C-R6A, Shimadzu, JAPAN)

B 組

- (1) 注射器 (Model 7125, RHEODYNE, USA)
- (2) 幫浦 (Model PU-980, Jasco, JAPAN)
- (3) 紫外光檢測器 (Model UV-975, Jasco, JAPAN)
- (4) 積分儀 (Model 807-IT, Jasco, JAPAN)

(三) 單味藥材, 標準湯劑, 標準湯劑(精油), 市售湯劑之製備:

(1) 單味藥材檢品之配製:

取處方中與指標成分相對應之單味藥材, 以標準湯劑相同藥量, 相同方法抽取之。

(2) 標準湯劑檢品之配製:

取上述各處方之一日量藥材, 加二十倍重量之水, 煮沸並以文火濃縮, 至抽提液為原加水量之一半, 然後過濾。應用於 HPLC 檢測。

(3) 標準湯劑(精油)檢品之配製:

取上述各處方之一日量藥材, 先將當歸, 白朮, 乾薑, 薄荷以少量酒精(以淹蓋藥材為準)回流三十分鐘, 殘渣併入其餘藥材加二十倍重量之水, 煮沸並以文火濃縮, 至抽提液為原加水量之一半, 然後過濾。
應用於 HPLC 檢測。

(4) 市售湯劑檢品之配製：

取市售湯劑一日量，於100ml水中抽取定量，抽取方法為超音波振盪三十分鐘。

(四) 檢量線之製作：

A. 二陳湯，溫膽湯，金沸草散之 Glycyrrhizin：

- (1) 精稱Glycyrrhizin 10mg溶於250ml之 甲醇中，即相當於40ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於20ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於30ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Ethylparaben 0.5 ug/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列40ug/ml, 30ug/ml, 20ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

B. 二陳湯，清肺湯之 Hesperidin：

- (1) 精稱Hesperidin 10mg溶於100ml之 甲醇中，即相當於100ug/ml之濃度。再取此溶液 25ml 至100ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於25ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於12.5ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，

均勻混合，即相當於18.75ug/ml之濃度。

- (4)精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於6.25ug/ml之濃度。
- (5)精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於3.125ug/ml之濃度。
- (6)分別加入 Hydroxybenzoic acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7)以上述一系列25ug/ml, 18.75ug/ml, 12.5ug/ml, 6.25ug/ml, 3.125ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

C. 金沸草散之 6-Gingerol :

- (1)精稱6-Gingerol 10mg溶於250ml之甲醇中，即相當於40ug/ml之濃度。
- (2)其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於20ug/ml之濃度。
- (3)分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於30ug/ml之濃度。
- (4)精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (5)精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (6)分別加入 Ethylparaben 0.5 ug/ml 為內部標準品。
- (7)以上述一系列40ug/ml, 30ug/ml, 20ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

D. 金沸草散之 Methyleugenol :

- (1) 精稱 Methyleugenol 10mg 溶於 200ml 之甲醇中，即相當於 50ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 25ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液，均勻混合，即相當於 37.5ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 12.5ug/ml 之濃度。
- (5) 精確吸取 5ml (4) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於 6.25ug/ml 之濃度。
- (6) 分別加入 Ethylparaben 0.5 ug/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列 50ug/ml, 37.5ug/ml, 25ug/ml, 12.5ug/ml, 6.25ug/ml 等不同濃度之標準溶液分別注入 HPLC 中分析，以濃度為 X 軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為 Y 軸，製定標準曲線。

E. 金沸草散之 Safrole :

- (1) 精稱 Safrole ($d=1.09$) 5ml 溶於 100ml 之甲醇中，即相當於 50.45mg/ml 之濃度。再取此溶液 5ml 至 100ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 2.5225mg/ml 之濃度。再取此稀釋液 5ml 至 100ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 126.125ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 63.0625 ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液，均勻混合，即相當於 94.5937ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 31.53125ug/ml 之濃度。

- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於15.765625ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Ethylparaben 0.5 ug/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列126.125ug/ml, 94.5937ug/ml, 63.0625ug/ml, 31.53125ug/ml, 15.765625ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

F. 清肺湯之 Baicalin :

- (1) 精稱 Baicalin 10mg溶於500ml之甲醇中，即相當於20ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Ethylparaben 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

G. 清肺湯之 Baicalien :

- (1) 精稱 Baicalien 10mg溶於500ml之甲醇中，即相當於20ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中

，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。

- (3)分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4)精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5)精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6)分別加入 Ethylparaben 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7)以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

H. 清肺湯之 Wogonin :

- (1)精稱 Wogonin 10mg溶於500ml之甲醇中，即相當於20ug/ml之濃度。
- (2)其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (3)分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4)精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5)精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6)分別加入 Ethylparaben 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7)以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

I. 二陳湯, 溫膽湯, 金沸草散之 Homogentisic Acid:

- (1) 精稱 Homogentisic Acid 80mg 溶於 100ml 之甲醇中, 即相當於 800ug/ml 之濃度。再取此溶液 10ml 至 500ml 定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 16ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 8ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液, 均勻混合, 即相當於 12ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 4ug/ml 之濃度。
- (5) 精確吸取 5ml (4) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中, 加入甲醇至標線, 混合均勻即相當於 2ug/ml 之濃度。
- (6) 分別加入 Caffeine 0.02mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列 16ug/ml, 12ug/ml, 8ug/ml, 4ug/ml, 2ug/ml 等不同濃度之標準溶液分別注入 HPLC 中分析, 以濃度為 X 軸, 對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為 Y 軸, 製定標準曲線。

J. 二陳湯, 溫膽湯, 金沸草散之 Protocatechuic Acid:

- (1) 精稱 Protocatechuic Acid 80mg 溶於 100ml 之甲醇中, 即相當於 800ug/ml 之濃度。再取此溶液 10ml 至 500ml 定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 16ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 8ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液, 均勻混合, 即相當於 12ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中, 加入甲醇至標線, 並混合均勻即相當於 4ug/ml 之濃度。

- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Caffeine 0.02mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列16ug/ml, 12ug/ml, 8ug/ml, 4ug/ml, 2ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

K. 二陳湯, 溫膽湯, 金沸草散之 Protocatechuic Aldehyde:

- (1) 精稱 Protocatechuic Aldehyde 80mg 溶於100ml之甲醇中，即相當於 800ug/ml之濃度。再取此溶液 10ml 至500ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於16ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 8ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於12ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於4ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Caffeine 0.02mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列16ug/ml, 12ug/ml, 8ug/ml, 4ug/ml, 2ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

L. 清肺湯之 Amygdalin:

- (1) 精稱 Amygdalin 10mg 溶於500ml之甲醇中，即相當於 20ug/ml之濃度。

- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Hydroxybenzoic Acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

M. 清肺湯之 Geniposide:

- (1) 精稱 Geniposide 10mg溶於500ml之甲醇中，即相當於20ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Hydroxybenzoic Acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分

析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

N. 溫膽湯之 Hesperidin:

- (1) 精稱 Hesperidin 10mg 溶於 500ml 之甲醇中，即相當於 20ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 12.5ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液，均勻混合，即相當於 18.75ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 6.25ug/ml 之濃度。
- (5) 精確吸取 5ml (4) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於 3.125ug/ml 之濃度。
- (6) 分別加入 Hydroxybenzoic Acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列 20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml 等不同濃度之標準溶液分別注入 HPLC 中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

O. 溫膽湯之 Narigin:

- (1) 精稱 Narigin 10mg 溶於 500ml 之甲醇中，即相當於 20ug/ml 之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取 5ml 之此溶液至 10ml 定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 10ug/ml 之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之 (1) 和 (2) 之標準溶液，均勻混合，即相當於 15ug/ml 之濃度。
- (4) 精確吸取 5ml (2) 之標準溶液至 10ml 之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於 5ug/ml 之濃度。

- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Hydroxybenzoic Acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

p. 清肺湯之 Ferulic Acid:

- (1) 精稱 Ferulic Acid 10mg溶於500ml之甲醇中，即相當於 20ug/ml之濃度。
- (2) 其次以吸量管精確吸取5ml之此溶液至10ml定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於10ug/ml之濃度。
- (3) 分別精確以吸量管吸取等量之(1)和(2)之標準溶液，均勻混合，即相當於15ug/ml之濃度。
- (4) 精確吸取5ml (2)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，並混合均勻即相當於5ug/ml之濃度。
- (5) 精確吸取5ml (4)之標準溶液至10ml之定量瓶中，加入甲醇至標線，混合均勻即相當於2.5ug/ml之濃度。
- (6) 分別加入 Hydroxybenzoic Acid 0.04mg/ml 為內部標準品。
- (7) 以上述一系列20ug/ml, 15ug/ml, 10ug/ml, 5ug/ml, 2.5ug/ml等不同濃度之標準溶液分別注入HPLC中分析，以濃度為X軸，對照標準品與內部標準品吸收峯面積比為Y軸，製定標準曲線。

(五) 高效液相層析法:

Condition A:

1. 定量條件:

(1) 層析管:

Inertsil ODS-2 ,5 μ m, (4.6 \times 250)mm ,GL Science Inc.

(2) 移動相:

(a) mobile phase:

Water:Acetonitrile:phosphoric acid

= 65: 35: 0.15

(b) 流速:1.0 (ml/min)

(3) 檢知器:

UV =254nm

(4) 注射量:

20 μ l

(5) 內部標準品

Ethylparaben

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材,標準湯劑,標準湯劑(精油),市售湯劑製備之檢品,於各對照標準品檢量線之線性範圍內,配製適當濃度,加入與檢量線相同之內部標準品濃度,則為試驗樣品。

2. 使用儀器 :A 組

3. 適用方劑:

(1) 二陳湯之 Glycyrrhizin

(2) 溫膽湯之 Glycyrrhizin

(3) 金沸草散之 Glycyrrhizin

(3) 清肺湯之 Baicalin, Baicalein

Condition B:

1. 定量分析之方法:

(1) 層析管:

Inertsil ODS-2 ,5 μ m, (4.6 \times 250)mm ,GL Science Inc.

(2) 移動相:

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: phosphoric acid

= 20: 80: 0.2

(b) 流速: 1.0 (ml/min)

(3) 檢知器:

UV = 280nm

(4) 注射量:

20ul

(5) 內部標準品

Hydroxybenzoic acid

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材, 標準湯劑, 標準湯劑(精油), 市售湯劑製備之檢品, 於各對照標準品檢量線之線性範圍內, 配製適當濃度, 加入與檢量線相同之內部標準品濃度, 則為試驗樣品。

2. 使用儀器: B 組

3. 適用方劑:

(1) 二陳湯之 Hesperidin

(2) 清肺湯之 Hesperidin

Condition C:

1. 定量條件之探討:

(1) 層析管:

Inertsil ODS2, 5um, (4.6 × 250mm), GL Science Inc.

(2) 移動相:

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: phosphoric acid

= 50: 50: 0.25

(b). 流速: 1.0 (ml/min)

(3). 檢知器:

UV =280nm

(4) 注射量:

20ul

(5) 內部標準品

Butylparaben

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材, 標準湯劑, 標準湯劑(精油), 市售湯劑製備之檢品, 於各對照標準品檢量線之線性範圍內, 配製適當濃度, 加入與檢量線相同之內部標準品濃度, 則為試驗樣品。

2. 使用儀器: B 組

3. 適用方劑:

(1) 二陳湯之 6-Gingerol

(2) 溫膽湯之 6-Gingerol

(3) 清肺湯之 6-Gingerol, Baicalein, Wogonin

(4) 金沸草散之 6-Gingerol, Methyleugenol, Safrole

Condition D:

1. 定量條件之探討:

(1) 層析管:

Inertsil ODS2, 5um, (4.6×250mm), GL Science Inc.

(2) 移動相:

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: Methanol: phosphoric acid

= 85: 5: 10: 0.25

(b). 流速: 1.0 (ml/min)

(3). 檢知器:

UV =254nm

(4) 注射量:

20ul

(5) 內部標準品

Caffeine

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材，標準湯劑，標準湯劑(精油)，市售湯劑製備之檢品，於各對照標準品檢量線之線性範圍內，配製適當濃度，加入與檢量線相同之內部標準品濃度，則為試驗樣品。

2. 使用儀器：A 組

3. 適用方劑：

(1) 二陳湯之 Homogentisic Acid, Protocatechuic Acid,
Protocatechuic Aldehyde

(2) 溫膽湯之 Homogentisic Acid, Protocatechuic Acid,
Protocatechuic Aldehyde

(3) 金沸草散之 Homogentisic Acid, Protocatechuic Acid,
Protocatechuic Aldehyde

Condition E:

1. 定量條件之探討：

(1) 層析管：

Inertsil ODS2, 5 μ m, (4.6 \times 250mm), GL Science Inc.

(2) 移動相：

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: Methanol: phosphoric acid
= 80: 5: 15: 0.25

(b). 流速: 1.0 (ml/min)

(3). 檢知器：

UV = 220nm

(4) 注射量：

20ul

(5) 內部標準品

Hydroxybenzoic Acid

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材,標準湯劑,標準湯劑(精油),市售湯劑製備之檢品,於各對照標準品檢量線之線性範圍內,配製適當濃度,加入與檢量線相同之內部標準品濃度,則為試驗樣品。

2. 使用儀器: A 組

3. 適用方劑:

清肺湯之 Amygdalin, Geniposide

Condition F:

1. 定量條件之探討:

(1) 層析管:

Inertsil ODS2, 5 μ m, (4.6 \times 250mm), GL Science Inc.

(2) 移動相:

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: Methanol: phosphoric acid

= 65: 15: 20: 0.25

(b). 流速: 0.8 (ml/min)

(3). 檢知器:

UV = 280nm

(4) 注射量:

20 μ l

(5) 內部標準品

Hydroxybenzoic Acid

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材,標準湯劑,標準湯劑(精油),市售湯劑製備之檢品,於各對照標準品檢量線之線性範圍內,配製適當濃度,加入與檢量線相同之內部標準品濃度,則為試驗樣品。

驗樣品。

2. 使用儀器：B 組

3. 適用方劑：

溫膽湯之 Hesperidin, Narigin

Condition G:

1. 定量條件之探討：

(1) 層析管：

Inertsil ODS2, 5 μ m, (4.6 \times 250mm), GL Science Inc.

(2) 移動相：

(a) mobile phase:

Water: Acetonitrile: phosphoric acid

= 70: 30: 0.25

(b). 流速: 1.0 (ml/min)

(3). 檢知器：

UV = 220nm

(4) 注射量：

20 μ l

(5) 內部標準品

Hydroxybenzoic Acid

(6) 檢品

取適用方劑中之單味藥材，標準湯劑，標準湯劑(精油)，市售湯劑製備之檢品，於各對照標準品檢量線之線性範圍內，配製適當濃度，加入與檢量線相同之內部標準品濃度，則為試驗樣品。

2. 使用儀器：A 組

3. 適用方劑：

清肺湯之 Ferulic Acid

(六) 同日間與異日間之試驗：

於各對照標準品檢量線之線性範圍內，配製標準湯劑適當濃度，加入與檢量線相同之內部標準品濃度，則為試驗樣品。

於不同的五天重覆注入 HPLC 分析五次，每次注入量 20ul，將所得數據 (peak area ratio) 計算標準差 (standard deviation) 與變異係數 (coefficient of variation)。

(七) 添加回收試驗：

取市售檢體適量，精確稱定，加 70% 甲醇適量於超音波震盪 30 分鐘後過濾。取濾液共五份（其中一份為對照組），分別加不同濃度之對照標準品後，稀釋至一定量，且均含內部標準品（與檢量線相同之內部標準品濃度），再以 HPLC 分析，求其添加回收率。

(八) 移行率：

各單味藥材檢品，與標準湯劑中之測定值相比較。

三. 結果:

表五. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Glycyrrhizin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	甘草	Glycyrrhizin	30.03	
酒精抽取	甘草	Glycyrrhizin	55.26	
二陳湯(水)	甘草	Glycyrrhizin	24.50	24.50
二陳湯(酒精)	甘草	Glycyrrhizin	27.19	27.19
二陳湯廠商甲	甘草	Glycyrrhizin	21.37	21.37
二陳湯廠商乙	甘草	Glycyrrhizin	26.87	26.87
二陳湯廠商丙	甘草	Glycyrrhizin	53.71	53.71
溫膽湯(水)	甘草	Glycyrrhizin	29.86	29.86
溫膽湯(酒精)	甘草	Glycyrrhizin	58.28	58.28
溫膽湯廠商甲	甘草	Glycyrrhizin	21.72	21.72
溫膽湯廠商乙	甘草	Glycyrrhizin	31.17	31.17
溫膽湯廠商丙	甘草	Glycyrrhizin	36.77	36.77
金沸草散(水)	甘草	Glycyrrhizin	32.93	32.93
金沸草散 (酒精)	甘草	Glycyrrhizin	57.27	57.27
金沸草散 (廠商甲)	甘草	Glycyrrhizin	23.71	23.71
金沸草散 (廠商乙)	甘草	Glycyrrhizin	14.75	14.75
金沸草散 (廠商丙)	甘草	Glycyrrhizin	21.39	21.39

表六.方劑中 Glycyrrhizin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.165 0.175 0.168 0.166 0.159	0.176 0.166 0.160 0.185 0.181	0.166 \pm 0.005 (3.19)	0.172 \pm 0.010 (5.63)
溫膽湯	0.158 0.163 0.159 0.171 0.167	0.163 0.143 0.161 0.157 0.158	0.163 \pm 0.005 (3.06)	0.156 \pm 0.007 (4.90)
金沸草散	0.189 0.173 0.185 0.181 0.185	0.183 0.162 0.152 0.183 0.181	0.183 \pm 0.005 (2.98)	0.170 \pm 0.017 (7.99)

表七.方劑中 Glycyrrhizin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D % (C.V.%)
二陳湯	10.00 8.00 6.00 4.00 2.00	9.324 7.804 6.022 3.989 2.019	93.24 97.55 100.37 99.73 100.95	98.37 \pm 2.810 (2.86)
溫膽湯	10.00 8.00 6.00 4.00 2.00	9.244 7.993 5.887 3.878 1.996	92.24 99.91 98.12 96.95 99.85	97.40 \pm 2.808 (2.88)
金沸草散	10.00 8.00 6.00 4.00 2.00	9.565 7.898 5.677 3.888 1.867	95.65 98.73 94.62 97.20 93.35	95.91 \pm 1.891 (1.97)

表八. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 6-Gingerol 含量表

方劑名	生薑名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	生薑	6-Gingerol	2.57	
酒精抽取	生薑	6-Gingerol	5.84	
二陳湯(水)	生薑	6-Gingerol	2.34	7.02
二陳湯(酒精)	生薑	6-Gingerol	4.28	12.84
二陳湯廠商甲	生薑	6-Gingerol	2.37	7.11
二陳湯廠商乙	生薑	6-Gingerol	1.87	2.81
二陳湯廠商丙	生薑	6-Gingerol	1.71	5.13
溫膽湯(水)	生薑	6-Gingerol	2.47	7.41
溫膽湯(酒精)	生薑	6-Gingerol	5.73	17.19
溫膽湯廠商甲	生薑	6-Gingerol	1.72	2.24
溫膽湯廠商乙	生薑	6-Gingerol	1.47	4.41
溫膽湯廠商丙	生薑	6-Gingerol	1.97	5.91
金沸草散(水)	生薑	6-Gingerol	2.39	2.39
金沸草散 (酒精)	生薑	6-Gingerol	5.01	5.01
金沸草散 (廠商甲)	生薑	6-Gingerol	2.22	0.22
金沸草散 (廠商乙)	生薑	6-Gingerol	1.33	0.93
金沸草散 (廠商丙)	生薑	6-Gingerol	1.08	3.24

表九. 方劑中 6-Gingerol 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.189 0.173 0.323 0.331 0.332	0.324 0.339 0.305 0.318 0.325	0.324 \pm 0.007 (2.16)	0.325 \pm 0.013 (4.04)
溫膽湯	0.734 0.704 0.723 0.748 0.720	0.189 0.737 0.716 0.789 0.725	0.726 \pm 0.014 (2.00)	0.749 \pm 0.029 (3.87)
金沸草散	0.711 0.698 0.717 0.701 0.725	0.758 0.752 0.710 0.755 0.714	0.711 \pm 0.010 (1.41)	0.738 \pm 0.021 (2.84)

表十. 方劑中 6-Gingerol 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
二陳湯	20.00 15.00 10.00 5.00 2.50	19.24 14.33 9.56 4.88 2.39	96.20 95.53 95.60 97.60 95.60	96.11 \pm 0.785 (0.82)
溫膽湯	20.00 15.00 10.00 5.00 2.50	18.87 13.98 9.36 4.88 2.17	94.54 98.47 98.80 91.60 86.80	94.03 \pm 4.491 (4.78)
金沸草散	20.00 15.00 10.00 5.00 2.50	18.87 13.98 9.36 4.88 2.20	94.35 93.20 93.60 97.60 88.00	93.35 \pm 3.091 (3.31)

表十一. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Methyleugenol 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	細辛	Methyleugenol	0.68	
酒精抽取	細辛	Methyleugenol	24.42	
金沸草散(水)	細辛	Methyleugenol	0.60	1.79
金沸草散 (酒精)	細辛	Methyleugenol	20.39	61.18
金沸草散 (廠商甲)	細辛	Methyleugenol	24.94	17.18
金沸草散 (廠商乙)	細辛	Methyleugenol	—	—
金沸草散 (廠商丙)	細辛	Methyleugenol	—	—

表十二. 方劑中 Methyleugenol 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
金沸草散	0.300 0.290 0.293 0.296 0.304	0.297 0.294 0.293 0.297 0.295	0.297 \pm 0.005 (1.69)	0.295 \pm 0.002 (0.66)

表十三.方劑中 6-Gingerol 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
金沸草散	25.00	22.43	89.72	92.23 \pm 3.856 (4.18)
	20.00	18.99	94.95	
	15.00	13.78	91.87	
	10.00	9.78	97.80	
	5.00	4.34	86.80	

表十四.標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Safrole 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	細辛	safrole	0.00	
酒精抽取	細辛	safrole	2.74	
金沸草散(水)	細辛	safrole	0.00	0.00
金沸草散 (酒精)	細辛	safrole	2.77	8.31
金沸草散 (廠商甲)	細辛	safrole	0.48	0.38
金沸草散 (廠商乙)	細辛	safrole	——	——
金沸草散 (廠商丙)	細辛	safrole	——	——

表十五.方劑中 Safrole 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
金沸草散	0.093	0.090	0.094 \pm 0.002 (2.08)	0.090 \pm 0.002 (2.60)
	0.097	0.088		
	0.092	0.088		
	0.094	0.094		
	0.094	0.096		

表十六.方劑中 Safrole 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
金沸草散	63.05	59.87	94.96	91.49 \pm 3.585 (3.92)
	47.29	43.78	92.58	
	31.53	30.01	95.18	
	15.76	13.98	88.71	
	7.88	6.78	86.04	

表十七. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Homogentisic acid 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	半夏	Homogentisic Acid	0.88	
酒精抽取	半夏	Homogentisic Acid	0.68	
二陳湯(水)	半夏	Homogentisic Acid	0.73	3.64
二陳湯(酒精)	半夏	Homogentisic Acid	0.68	3.42
二陳湯廠商甲	半夏	Homogentisic Acid	0.18	0.89
二陳湯廠商乙	半夏	Homogentisic Acid	0.21	1.03
二陳湯廠商丙	半夏	Homogentisic Acid	0.80	3.98
溫膽湯(水)	半夏	Homogentisic Acid	0.76	4.55
溫膽湯(酒精)	半夏	Homogentisic Acid	0.56	3.34
溫膽湯廠商甲	半夏	Homogentisic Acid	0.16	1.05
溫膽湯廠商乙	半夏	Homogentisic Acid	0.12	0.72
溫膽湯廠商丙	半夏	Homogentisic Acid	0.12	0.72

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
金沸草散(水)	半夏	Homogentisic Acid	0.81	1.22
金沸草散 (酒精)	半夏	Homogentisic Acid	0.60	0.90
金沸草散 (廠商甲)	半夏	Homogentisic Acid	0.37	0.56
金沸草散 (廠商乙)	半夏	Homogentisic Acid	0.18	0.27
金沸草散 (廠商丙)	半夏	Homogentisic Acid	0.33	0.49

表十八. 方劑中 Homogentisic Acid 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Caffeine		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.442	0.430	0.430 \pm 0.018 (4.04)	0.442 \pm 0.008 (1.70)
	0.423	0.448		
	0.434	0.449		
	0.451	0.436		
	0.400	0.446		
溫膽湯	0.496	0.492	0.492 \pm 0.016 (3.21)	0.493 \pm 0.006 (1.27)
	0.464	0.505		
	0.509	0.488		
	0.505	0.490		
	0.486	0.490		
金沸草散	0.115	0.116	0.116 \pm 0.003 (2.88)	0.115 \pm 0.003 (2.31)
	0.118	0.118		
	0.117	0.118		
	0.119	0.113		
	0.110	0.111		

表十九. 方劑中 Homogentisic Acid 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D % (C.V.%)
二陳湯	10.00	9.02	90.23	87.12 \pm 4.447 (5.10)
	8.00	7.24	90.43	
	6.00	5.03	83.82	
	4.00	3.12	79.98	
	2.00	1.82	91.15	
溫膽湯	10.00	9.27	92.67	89.66 \pm 4.207 (4.69)
	8.00	7.35	94.53	
	6.00	5.37	89.57	
	4.00	3.29	82.20	
	2.00	1.79	89.35	
金沸草散	10.00	8.79	87.87	85.31 \pm 4.659 (5.46)
	8.00	7.35	91.81	
	6.00	5.18	86.28	
	4.00	3.29	82.33	
	2.00	1.57	78.25	

表二十. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Protocatechuic Acid 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	半夏	Protocatechuic Acid	0.146	
酒精抽取	半夏	Protocatechuic Acid	0.118	
二陳湯(水)	半夏	Protocatechuic Acid	0.136	0.684
二陳湯(酒精)	半夏	Protocatechuic Acid	0.115	0.576
二陳湯廠商甲	半夏	Protocatechuic Acid	0.018	0.090
二陳湯廠商乙	半夏	Protocatechuic Acid	0.072	0.361
二陳湯廠商丙	半夏	Protocatechuic Acid	0.033	0.167

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
溫膽湯(水)	半夏	Protocatechuic Acid	0.098	0.586
溫膽湯(酒精)	半夏	Protocatechuic Acid	0.093	0.557
溫膽湯廠商甲	半夏	Protocatechuic Acid	0.021	0.127
溫膽湯廠商乙	半夏	Protocatechuic Acid	0.017	0.112
溫膽湯廠商丙	半夏	Protocatechuic Acid	0.017	0.105
金沸草散(水)	半夏	Protocatechuic Acid	0.139	0.208
金沸草散 (酒精)	半夏	Protocatechuic Acid	0.107	0.160
金沸草散 (廠商甲)	半夏	Protocatechuic Acid	0.037	0.055
金沸草散 (廠商乙)	半夏	Protocatechuic Acid	0.016	0.024
金沸草散 (廠商丙)	半夏	Protocatechuic Acid	0.029	0.044

表二十一. 方劑中 Protocatechuic Acid 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Caffeine		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.632	0.609	0.609 \pm 0.031 (4.92)	0.601 \pm 0.016 (2.92)
	0.557	0.629		
	0.589	0.584		
	0.629	0.602		
	0.639	0.682		
溫膽湯	0.471	0.485	0.485 \pm 0.010 (2.17)	0.498 \pm 0.009 (1.74)
	0.477	0.512		
	0.500	0.498		
	0.493	0.495		
	0.486	0.501		
金沸草散	0.158	0.149	0.149 \pm 0.006 (3.61)	0.154 \pm 0.008 (4.95)
	0.146	0.163		
	0.153	0.157		
	0.141	0.142		
	0.146	0.158		

表二十二. 方劑中 Protocatechuic Acid 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
二陳湯	10.00	8.73	87.27	89.42 \pm 4.026 (4.50)
	8.00	7.67	95.81	
	6.00	5.37	89.43	
	4.00	3.64	90.93	
	2.00	1.67	83.65	
溫膽湯	10.00	9.56	95.63	89.66 \pm 4.669 (5.21)
	8.00	7.45	93.15	
	6.00	5.44	90.63	
	4.00	3.38	84.40	
	2.00	1.68	83.95	
金沸草散	10.00	9.03	90.34	91.10 \pm 4.680 (5.14)
	8.00	7.67	95.93	
	6.00	5.34	89.03	
	4.00	3.86	96.40	
	2.00	1.68	83.80	

表二十三. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Protocatechuic Aldehyde 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	半夏	Portocatechuic Aldehyde	0.063	
酒精抽取	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.034	
二陳湯(水)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.060	0.300
二陳湯(酒精)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.033	0.166
二陳湯廠商甲	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.010	0.048
二陳湯廠商乙	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.012	0.058
二陳湯廠商丙	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.011	0.054
溫膽湯(水)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.049	0.293
溫膽湯(酒精)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.028	0.168
溫膽湯廠商甲	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.008	0.045
溫膽湯廠商乙	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.009	0.051
溫膽湯廠商丙	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.008	0.049

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
金沸草散(水)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.050	0.075
金沸草散 (酒精)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.033	0.050
金沸草散 (廠商甲)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.019	0.028
金沸草散 (廠商乙)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.007	0.010
金沸草散 (廠商丙)	半夏	Protocatechuic Aldehyde	0.008	0.012

表二十四. 方劑中 Protocatechuic Aldehyde 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Caffeine		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.108	0.107	0.107 \pm 0.005 (5.16)	0.107 \pm 0.002 (1.65)
	0.104	0.109		
	0.117	0.107		
	0.107	0.106		
	0.100	0.104		
溫膽湯	0.109	0.111	0.111 \pm 0.002 (2.04)	0.110 \pm 0.002 (1.56)
	0.113	0.112		
	0.108	0.107		
	0.114	0.111		
	0.112	0.109		
金沸草散	0.017	0.018	0.018 \pm 0.0005 (2.78)	0.017 \pm 0.0003 (2.22)
	0.017	0.018		
	0.018	0.017		
	0.017	0.017		
	0.018	0.017		

表二十五. 方劑中 Protocatechuic Aldehyde 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D % (C.V.%)
二陳湯	10.00	8.52	85.17	81.26 \pm 8.676 (10.67)
	8.00	7.24	90.55	
	6.00	5.02	83.65	
	4.00	3.28	82.03	
	2.00	1.30	64.90	
溫膽湯	10.00	9.27	92.73	89.07 \pm 2.823 (3.17)
	8.00	7.36	92.05	
	6.00	5.28	88.07	
	4.00	3.42	85.63	
	2.00	1.74	86.90	
金沸草散	10.00	9.13	91.27	88.37 \pm 5.794 (6.56)
	8.00	7.35	91.81	
	6.00	5.46	91.05	
	4.00	3.64	90.93	
	2.00	1.54	76.80	

表二十六. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Hesperidin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	陳皮	Hesperidin	37.27	
酒精抽取	陳皮	Hesperidin	69.67	
二陳湯(水)	陳皮	Hesperidin	24.10	96.38
二陳湯(酒精)	陳皮	Hesperidin	62.47	249.86
二陳湯廠商甲	陳皮	Hesperidin	16.46	65.85
二陳湯廠商乙	陳皮	Hesperidin	15.07	90.44
二陳湯廠商丙	陳皮	Hesperidin	12.76	51.02
清肺湯(水)	陳皮	Hesperidin	21.95	43.89
清肺湯(酒精)	陳皮	Hesperidin	72.65	145.30
清肺湯廠商甲	陳皮	Hesperidin	41.50	41.50
清肺湯廠商乙	陳皮	Hesperidin	14.31	28.61
清肺湯廠商丙	陳皮	Hesperidin	34.32	68.64

表二十七.方劑中 Hesperidin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.635	0.648	0.648 \pm 0.026 (4.11)	0.658 \pm 0.016 (2.45)
	0.642	0.672		
	0.614	0.683		
	0.657	0.640		
	0.693	0.649		
清肺湯	0.360	0.365	0.365 \pm 0.013 (3.72)	0.360 \pm 0.012 (3.34)
	0.372	0.380		
	0.346	0.357		
	0.359	0.355		
	0.386	0.344		

表二十八.方劑中 Hesperidin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
二陳湯	25.00	23.46	93.84	92.59 \pm 5.208 (5.63)
	20.00	19.03	95.15	
	15.00	14.56	97.07	
	10.00	9.45	94.50	
	5.00	4.12	82.40	
清肺湯	25.00	23.12	92.48	91.72 \pm 4.425 (4.83)
	20.00	19.72	98.60	
	15.00	13.95	93.00	
	10.00	8.93	89.30	
	5.00	4.26	85.20	

表二十九.標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Baicalin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	黃芩	Baicalin	72.60	
酒精抽取	黃芩	Baicalin	75.33	
清肺湯(水)	黃芩	Baicalin	57.18	114.36
清肺湯(酒精)	黃芩	Baicalin	67.19	134.38
清肺湯廠商甲	黃芩	Baicalin	17.20	17.20
清肺湯廠商乙	黃芩	Baicalin	31.82	63.64
清肺湯廠商丙	黃芩	Baicalin	26.19	78.58

表三十.方劑中 Baicalin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
清肺湯	0.210	0.218	0.218 \pm 0.008 (3.87)	0.206 \pm 0.010 (4.95)
	0.227	0.218		
	0.222	0.204		
	0.223	0.198		
	0.206	0.194		

表三十一.方劑中 Baicalin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
清肺湯	10.00	9.271	92.70	90.10 \pm 4.588 (5.09)
	8.00	7.650	95.63	
	6.00	5.472	91.17	
	4.00	3.281	82.00	
	2.00	1.780	89.00	

表三十二. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Baicalein 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	黃芩	Baicalein	5.37	
酒精抽取	黃芩	Baicalein	6.94	
清肺湯(水)	黃芩	Baicalein	4.92	9.85
清肺湯(酒精)	黃芩	Baicalein	6.57	13.13
清肺湯廠商甲	黃芩	Baicalein	1.99	3.98
清肺湯廠商乙	黃芩	Baicalein	1.52	3.04
清肺湯廠商丙	黃芩	Baicalein	1.13	2.27

表三十三. 方劑中 Baicalein 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Ethylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
清肺湯	0.274	0.289	0.289 \pm 0.010 (3.32)	0.277 \pm 0.009 (3.34)
	0.303	0.287		
	0.286	0.270		
	0.294	0.274		
	0.289	0.266		

表三十四. 方劑中 Baicalein 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
清肺湯	10.00	9.010	90.10	88.02 \pm 2.821 (3.20)
	8.00	7.022	87.75	
	6.00	5.221	87.17	
	4.00	3.670	91.75	
	2.00	1.670	83.50	

表三十五. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Wogonin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	黃芩	Wogonin	4.86	
酒精抽取	黃芩	Wogonin	3.78	
清肺湯(水)	黃芩	Wogonin	4.28	8.55
清肺湯(酒精)	黃芩	Wogonin	3.98	7.96
清肺湯廠商甲	黃芩	Wogonin	0.88	0.88
清肺湯廠商乙	黃芩	Wogonin	0.79	1.57
清肺湯廠商丙	黃芩	Wogonin	0.99	2.98

表三十六. 方劑中 Wogonin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Butylparaben		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
清肺湯	0.343	0.338	0.338 \pm 0.008 (2.22)	0.333 \pm 0.004 (1.34)
	0.327	0.332		
	0.335	0.327		
	0.337	0.329		
	0.350	0.336		

表三十七. 方劑中 Wogonin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
清肺湯	10.00	9.251	92.50	91.79 \pm 3.067 (3.34)
	8.00	7.652	95.63	
	6.00	5.451	90.83	
	4.00	3.460	86.55	
	2.00	1.870	93.50	

表三十八. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Amygdalin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	杏仁	Amygdalin	0.142	
酒精抽取	杏仁	Amygdalin	0.213	
二陳湯(水)	杏仁	Amygdalin	0.111	0.222
二陳湯(酒精)	杏仁	Amygdalin	0.173	0.347
二陳湯廠商甲	杏仁	Amygdalin	0.047	0.047
二陳湯廠商乙	杏仁	Amygdalin	——	——
二陳湯廠商丙	杏仁	Amygdalin	0.058	0.087

表三十九. 方劑中 Amygdalin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic Acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.036 0.037 0.035 0.034 0.037	0.036 0.036 0.035 0.034 0.034	0.036 \pm 0.001 (2.90)	0.035 \pm 0.001 (2.31)

表四十. 方劑中 Amygdalin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D % (C.V.%)
二陳湯	10.00 8.00 6.00 4.00 2.00	9.02 7.23 5.37 3.29 1.67	90.17 90.38 89.53 82.23 83.70	87.20 \pm 3.503 (4.02)

表四十一. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Geniposide 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	山梔子	Geniposide	20.17	
酒精抽取	山梔子	Geniposide	20.57	
二陳湯(水)	山梔子	Geniposide	18.44	36.87
二陳湯(酒精)	山梔子	Geniposide	17.47	34.95
二陳湯廠商甲	山梔子	Geniposide	5.23	5.23
二陳湯廠商乙	山梔子	Geniposide	9.32	18.64
二陳湯廠商丙	山梔子	Geniposide	8.73	13.10

表四十二. 方劑中 Geniposide 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic Acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
二陳湯	0.759 0.699 0.727 0.713 0.735	0.717 0.745 0.704 0.727 0.732	0.727 \pm 0.020 (2.71)	0.725 \pm 0.014 (1.89)

表四十三. 方劑中 Geniposide 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
二陳湯	25.00 20.00 15.00 10.00 5.00	24.19 19.33 14.23 9.03 4.46	96.77 96.63 94.89 90.25 89.12	93.53 \pm 3.229 (3.45)

表四十四. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Hesperidin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	陳皮 枳實	Hesperidin	64.35	
酒精抽取	陳皮 枳實	Hesperidin	69.43	
溫膽湯(水)	陳皮 枳實	Hesperidin	25.16	50.33
溫膽湯(酒精)	陳皮 枳實	Hesperidin	35.64	71.28
溫膽湯廠商甲	陳皮 枳實	Hesperidin	29.17	29.17
溫膽湯廠商乙	陳皮 枳實	Hesperidin	13.20	26.40
溫膽湯廠商丙	陳皮 枳實	Hesperidin	16.94	33.87

表四十五. 方劑中 Hesperidin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
溫膽湯	0.263	0.279	0.279 \pm 0.009 (3.39)	0.297 \pm 0.011 (3.54)
	0.290	0.294		
	0.280	0.299		
	0.284	0.306		
	0.276	0.308		

表四十六. 方劑中 Hesperidin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
溫膽湯	25.00	24.98	99.92	96.63 \pm 2.427 (2.51)
	20.00	19.36	96.80	
	15.00	14.78	98.53	
	10.00	9.45	94.50	
	5.00	4.67	93.40	

表四十七. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Narigin 含量表

方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	枳實	Narigin	0.384	
酒精抽取	枳實	Narigin	0.416	
溫膽湯(水)	枳實	Narigin	0.376	0.564
溫膽湯(酒精)	枳實	Narigin	0.433	0.649
溫膽湯廠商甲	枳實	Narigin	0.366	1.170
溫膽湯廠商乙	枳實	Narigin	0.307	1.229
溫膽湯廠商丙	枳實	Narigin	0.262	0.394

表四十八. 方劑中 Narigin 同日間及異日間試驗結果

方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
溫膽湯	0.017 0.018 0.017 0.016 0.017	0.017 0.016 0.016 0.017 0.016	0.017 \pm 0.0005 (2.78)	0.016 \pm 0.0004 (2.64)

表四十九. 方劑中 Narigin 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
溫膽湯	25.00 20.00 15.00 10.00 5.00	23.45 18.56 13.12 8.93 4.37	93.80 92.80 87.47 89.30 87.40	90.15 \pm 2.677 (2.97)

表五十. 標準方劑與市售科學濃縮製劑中 Ferulic Acid 含量表

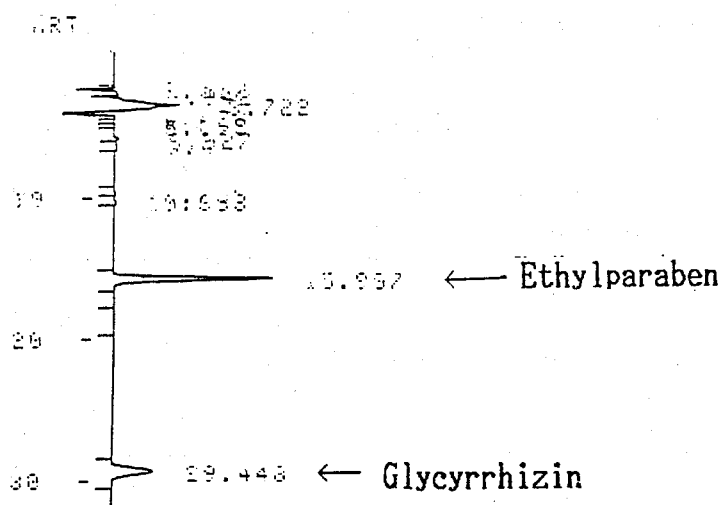
方劑名	生藥名	指標成分	指標成分定量值 (mg/g)	一日量中指標成分量 (mg/day)
水抽取	當歸	Ferulic Acid	1.059	
酒精抽取	當歸	Ferulic Acid	0.914	
清肺湯(水)	當歸	Ferulic Acid	0.967	2.901
清肺湯(酒精)	當歸	Ferulic Acid	0.824	2.472
清肺湯廠商甲	當歸	Ferulic Acid	1.385	2.077
清肺湯廠商乙	當歸	Ferulic Acid	0.863	1.725
清肺湯廠商丙	當歸	Ferulic Acid	0.761	1.522

表五十一. 方劑中 Ferulic Acid 同日間及異日間試驗結果

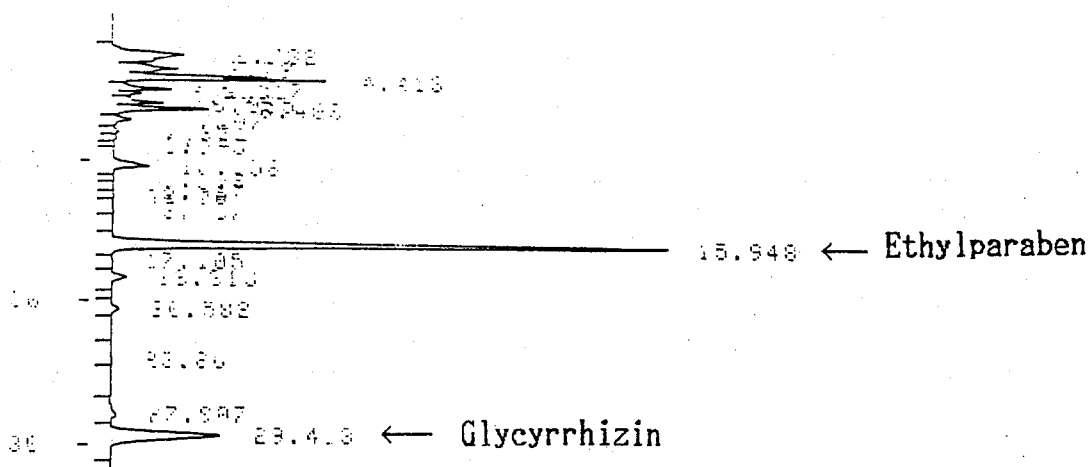
方劑名	peak area of mark substance /peak area of Hydroxybenzoic acid		mean \pm S.D. (C.V.%)	
	interday	intraday	interday	intraday
清肺湯	0.276	0.274	0.274 \pm 0.009 (3.36)	0.289 \pm 0.008 (2.89)
	0.264	0.289		
	0.282	0.289		
	0.263	0.297		
	0.285	0.297		

表五十二. 方劑中 Ferulic Acid 回收率試驗結果

方劑名	add(ug/ml)	found(ug/ml)	recovery (%)	mean \pm S.D. % (C.V.%)
清肺湯	25.00	23.18	92.72	87.89 \pm 4.347 (4.94)
	20.00	18.19	90.95	
	15.00	13.56	90.40	
	10.00	8.36	83.60	
	5.00	4.09	81.80	

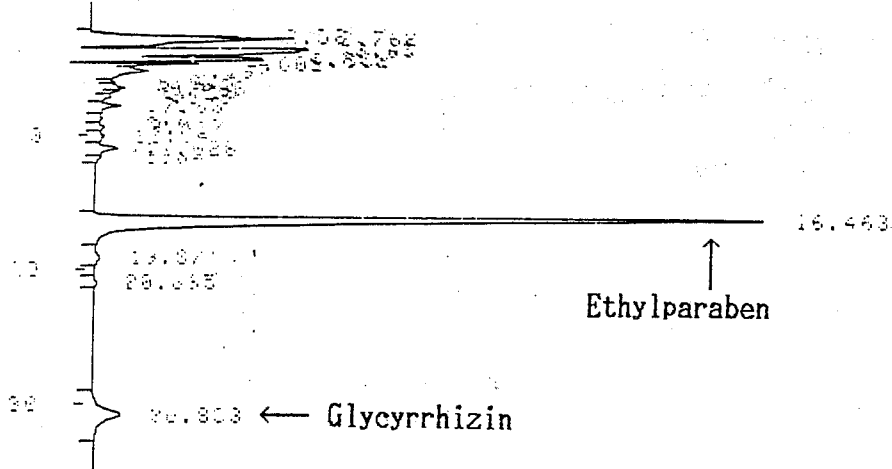


圖二. Glycyrrhizin 標準品 HPLC 層析圖譜

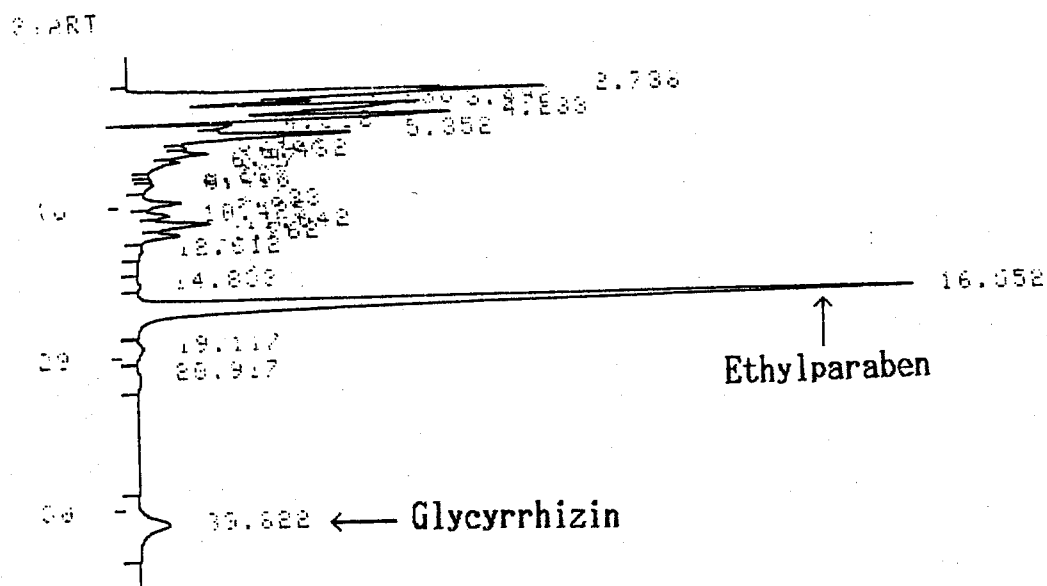


圖三. 甘草藥材 HPLC 層析圖譜
指標成份: Glycyrrhizin

444



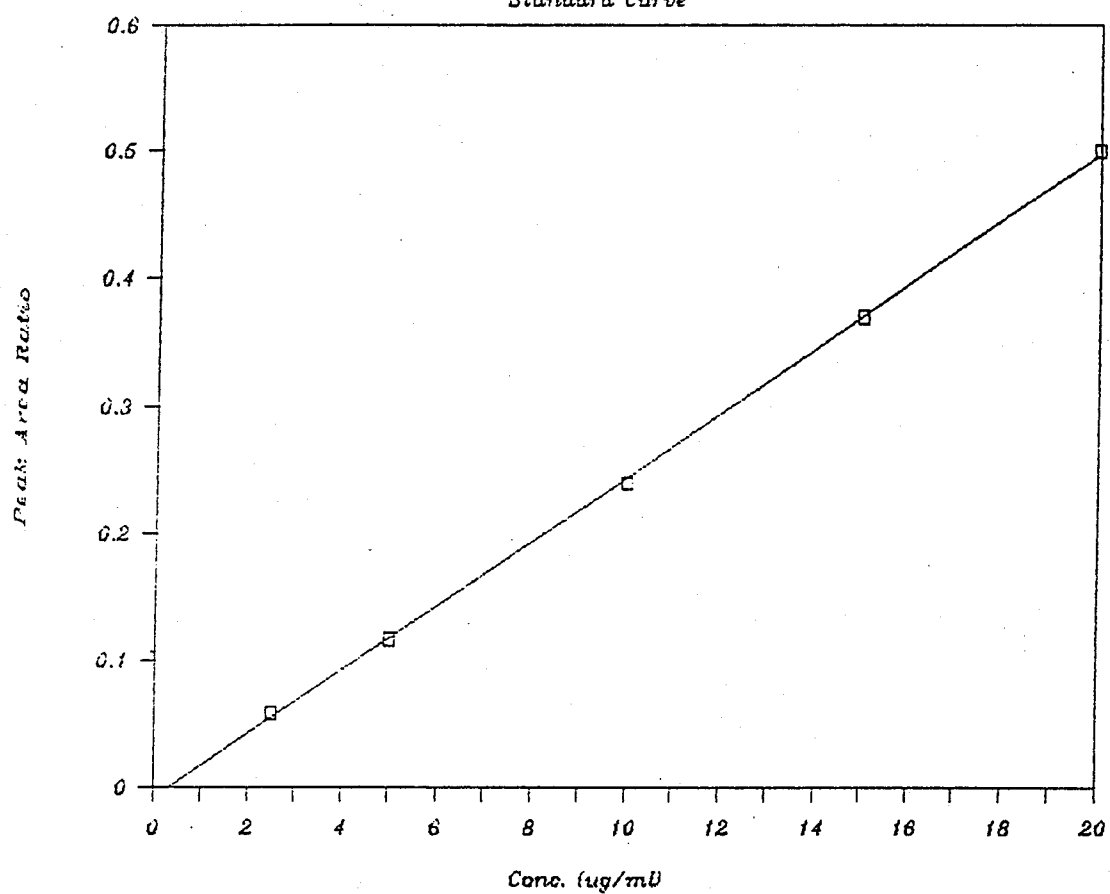
— 51 —



圖六.金沸草散標準方劑 HPLC 層析圖譜
指標成份:Glycyrrhizin

Baicalin

Standard Curve



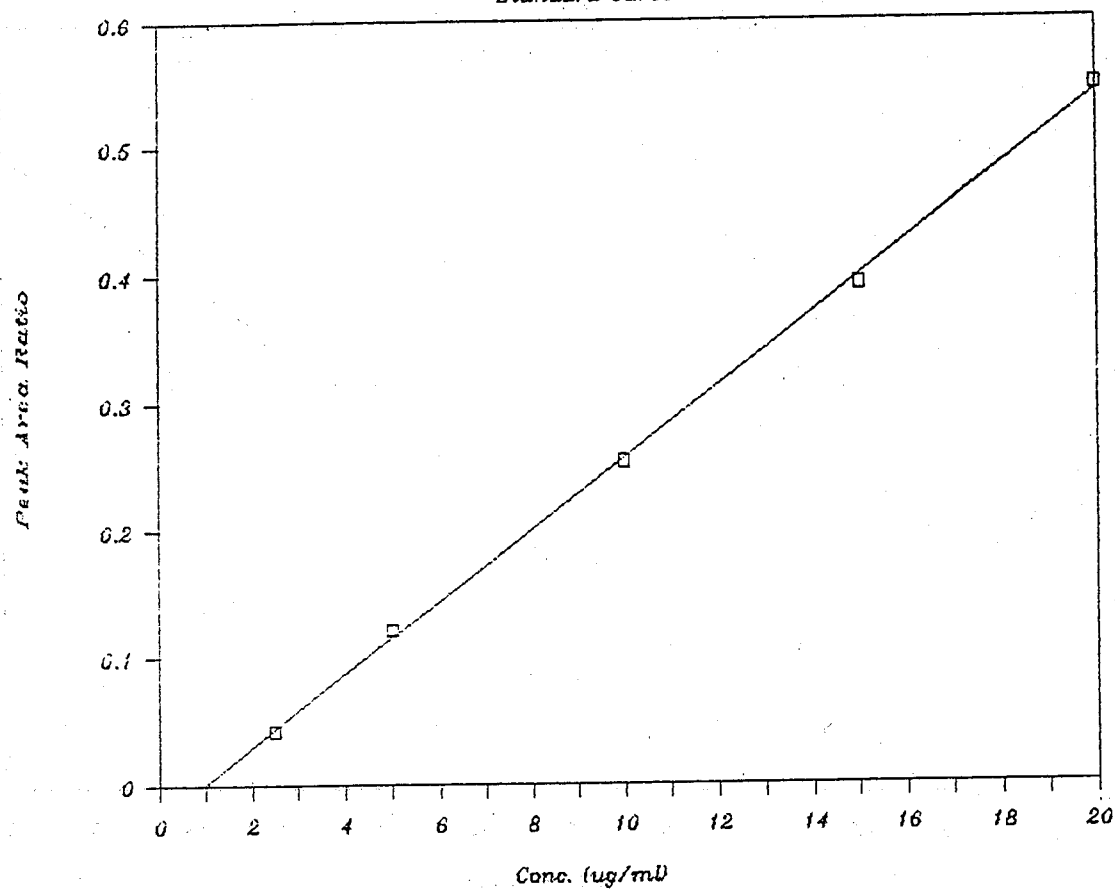
$$Y=0.025293X-0.00835$$

$$r=0.9998$$

圖七. Baicalin 標準曲線圖

Baicalien

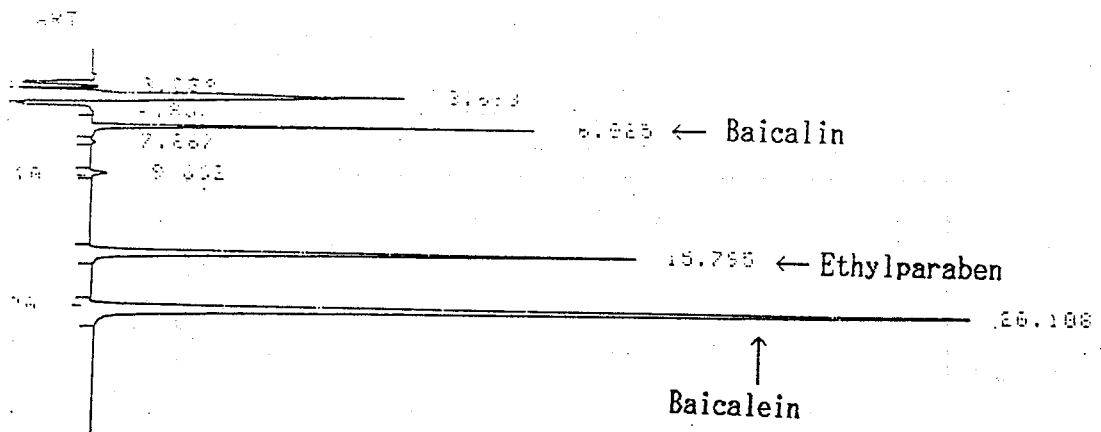
Standard Curve



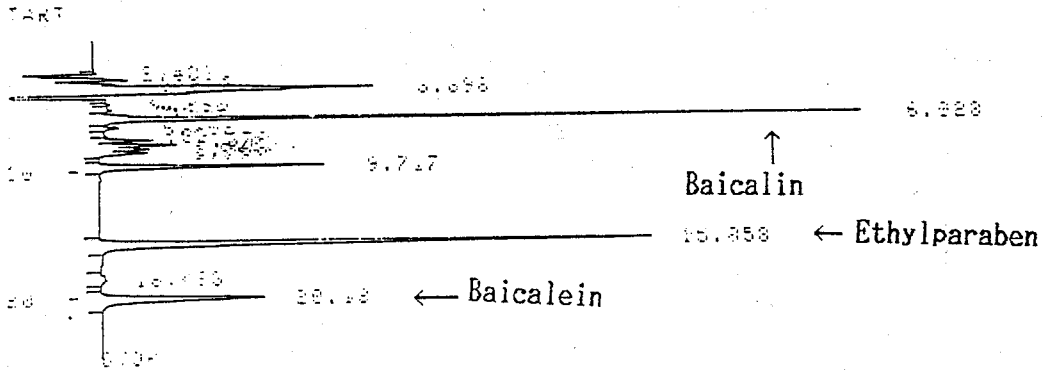
$$Y=0.028425X-0.02750$$

$$r=0.9996$$

圖八. Baicalien 標準曲線圖

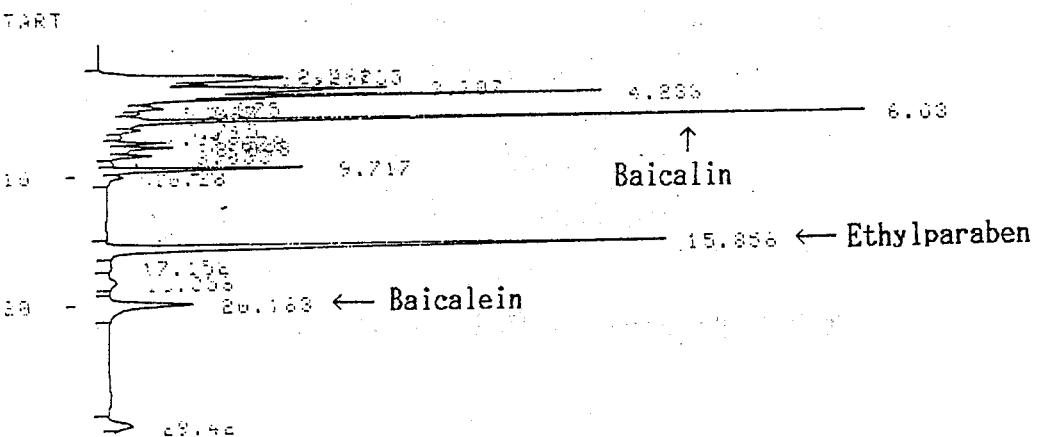


圖九. Baicalin, Baicalein 標準品 HPLC 層析圖譜



圖十. 黃芩藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Baicalin, Baicalein

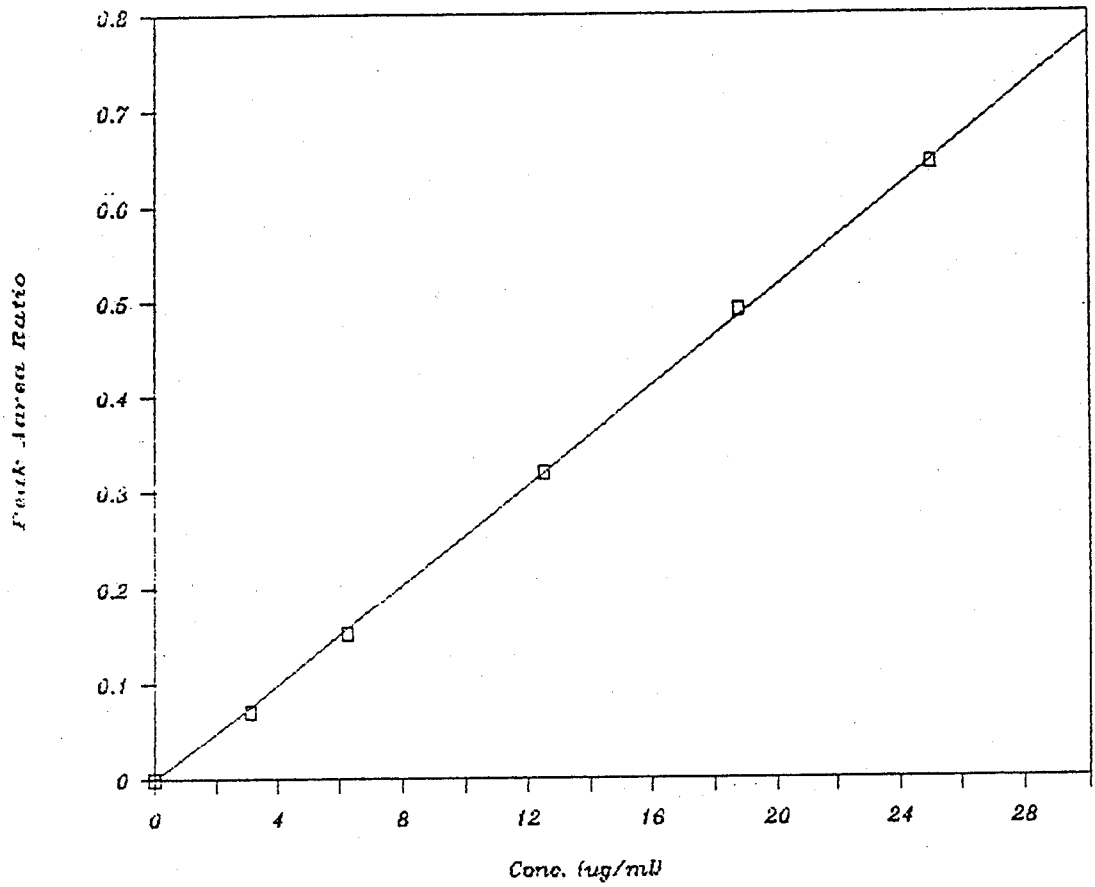


圖十一. 清肺湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Baicalin, Baicalein

Hesperidin

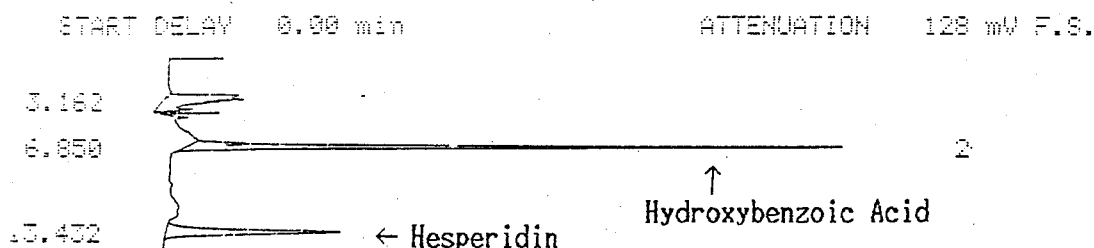
Standard Curve



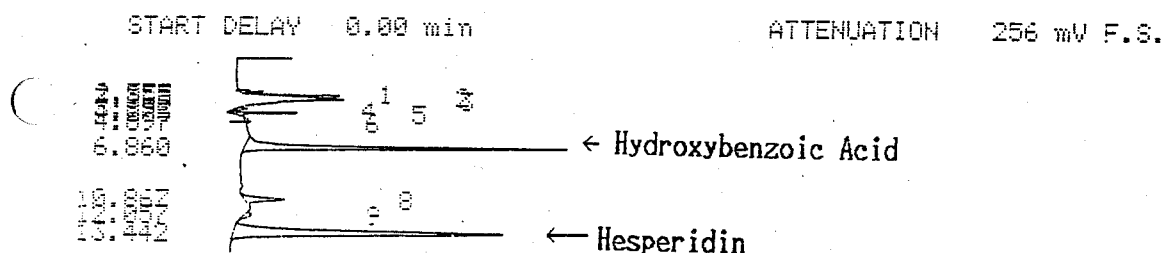
$$Y=0.026138X-0.00667$$

$$r=0.9998$$

圖十二.Hesperidin 標準曲線圖

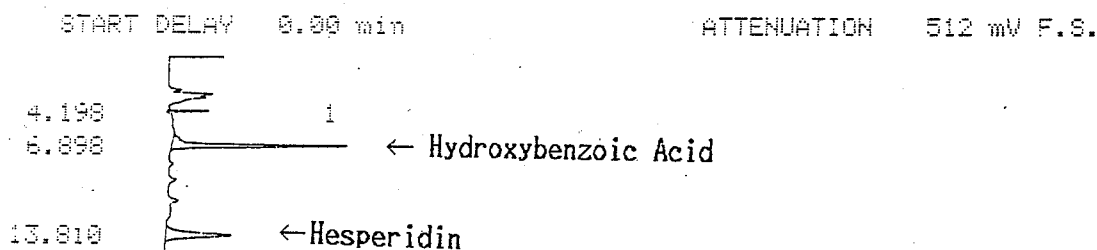


圖十三. Hesperidin 標準品 HPLC 層析圖譜



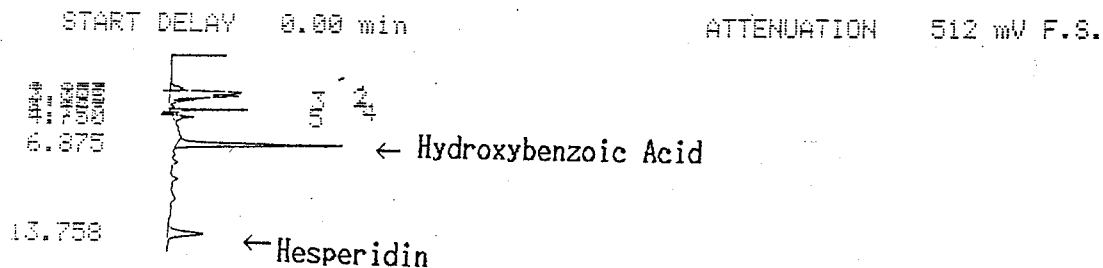
圖十四. 陳皮藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Hesperidin



圖十五. 二陳湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Hesperidin

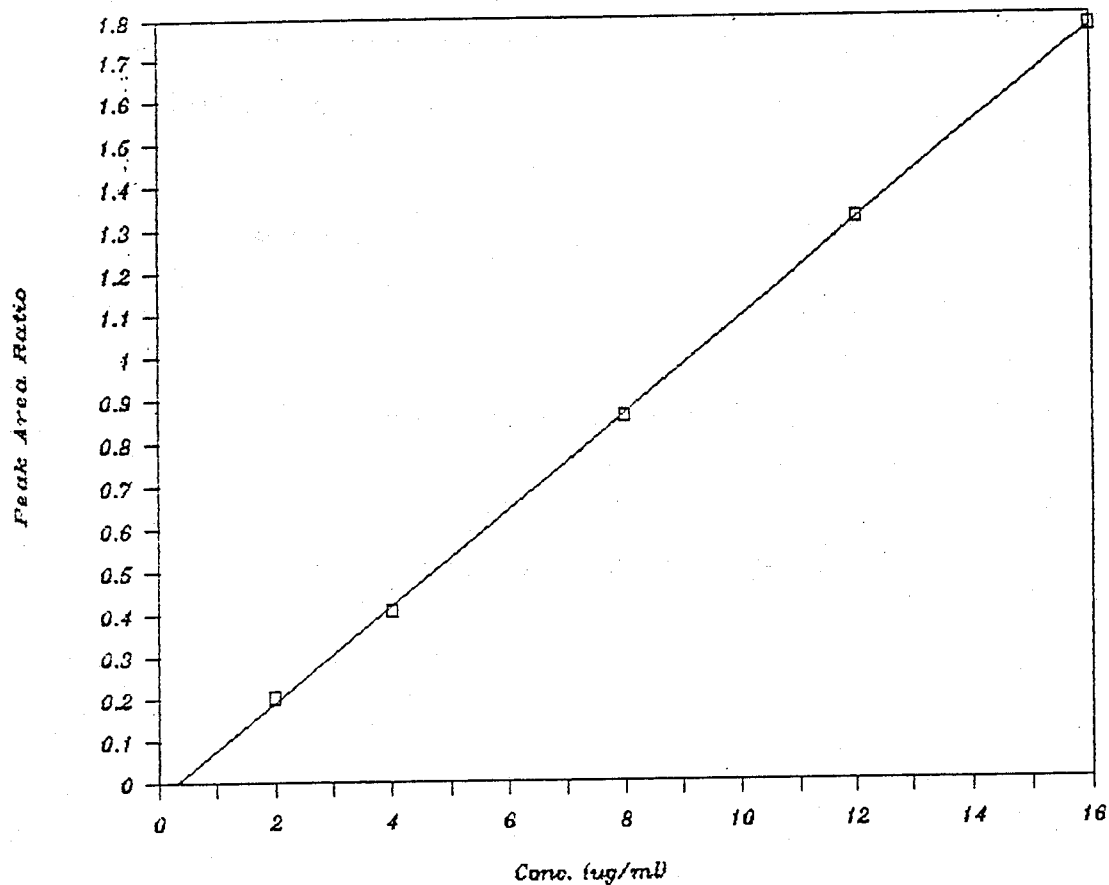


圖十六. 清肺湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Hesperidin

Homogentisic Acid

Standard Curve



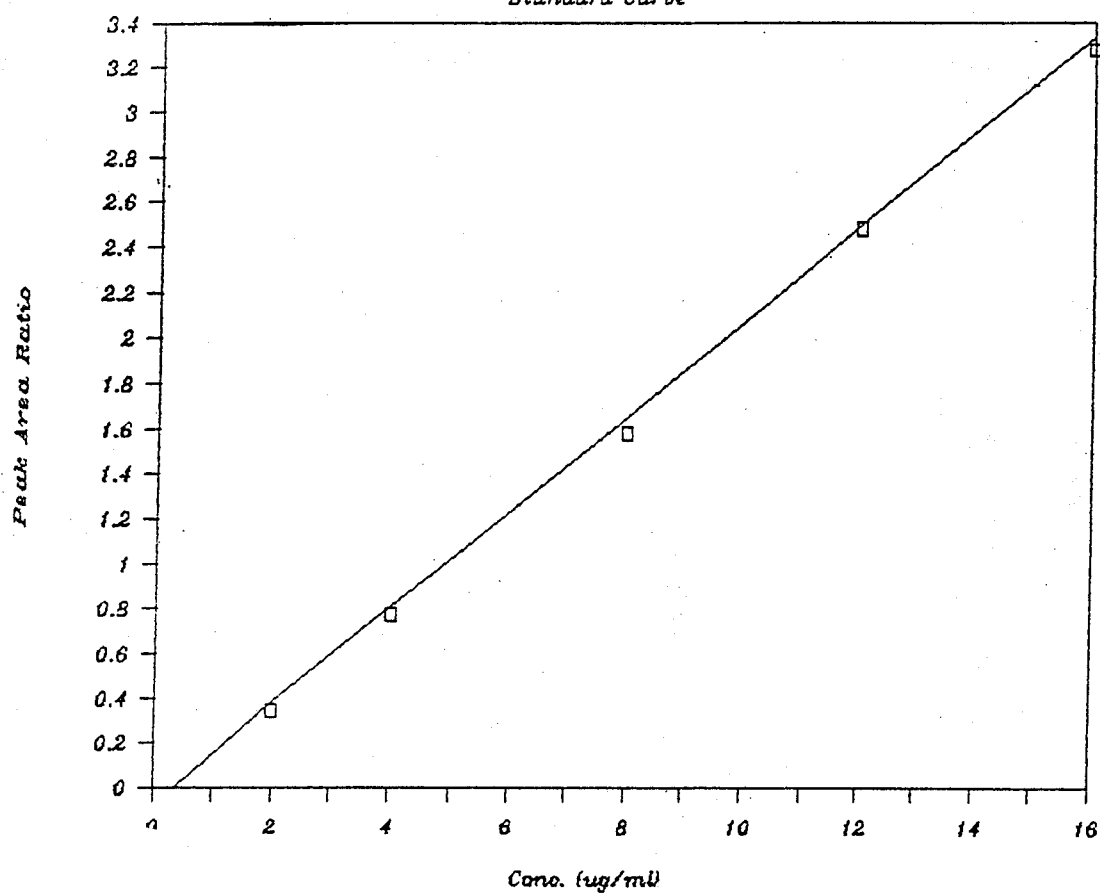
$$Y=0.112495X-0.03336$$

$$r=0.9999$$

圖十七. Homogentisic Acid 標準曲線圖

Protocatechuic Acid

Standard Curve



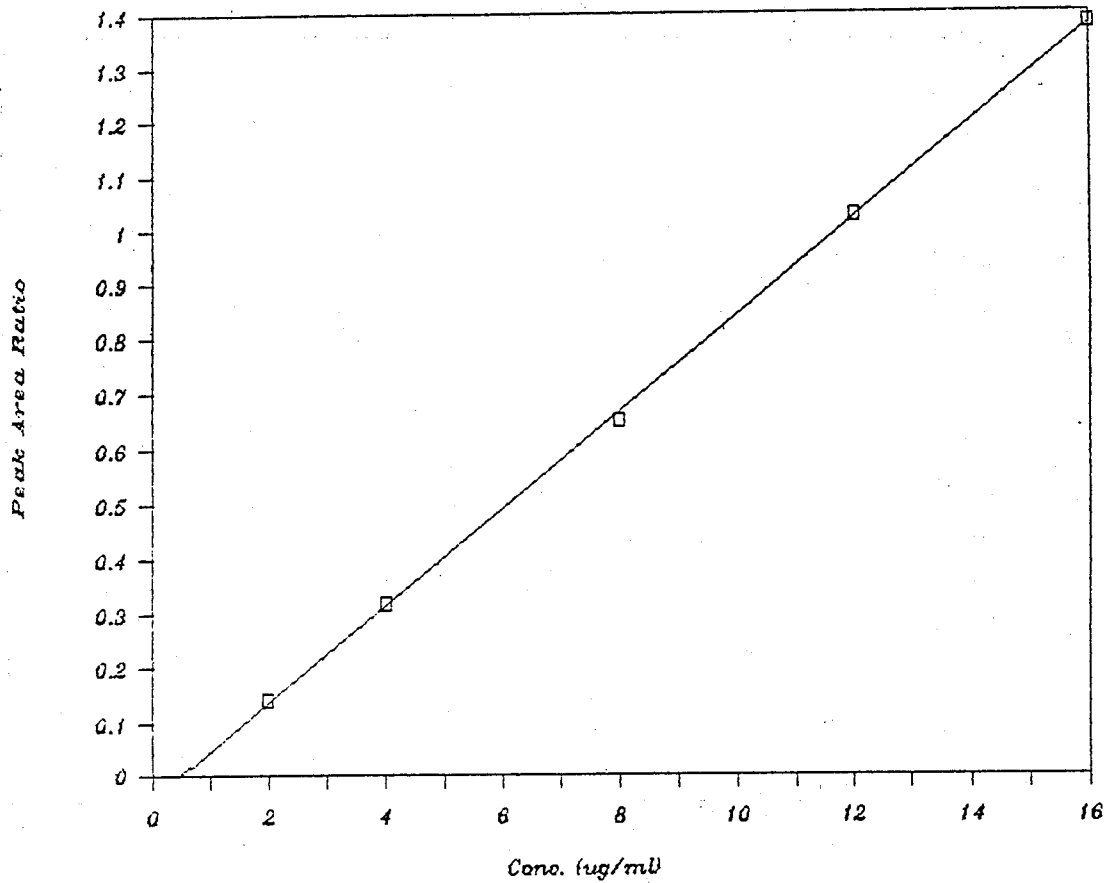
$$Y=0.210147X-0.07740$$

$$r=0.9998$$

圖十八. Protocatechuic Acid 標準曲線圖

Protocatechuic Aldehyde

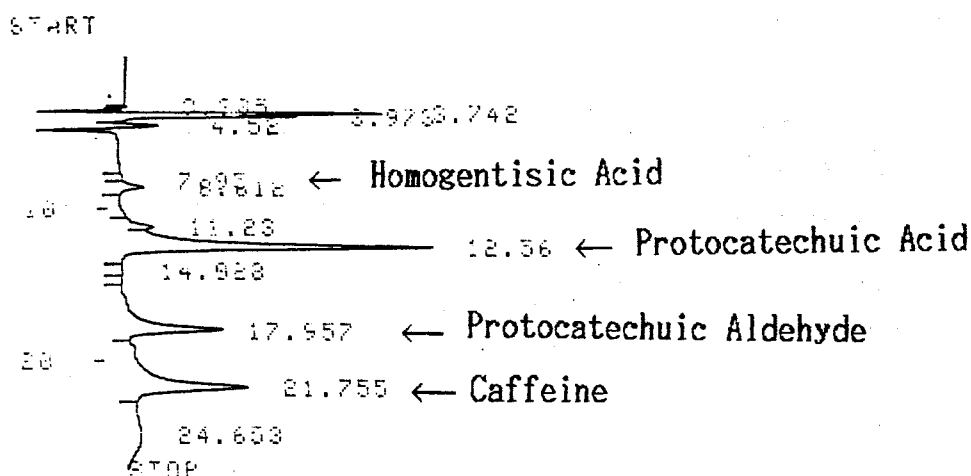
Standard Curve



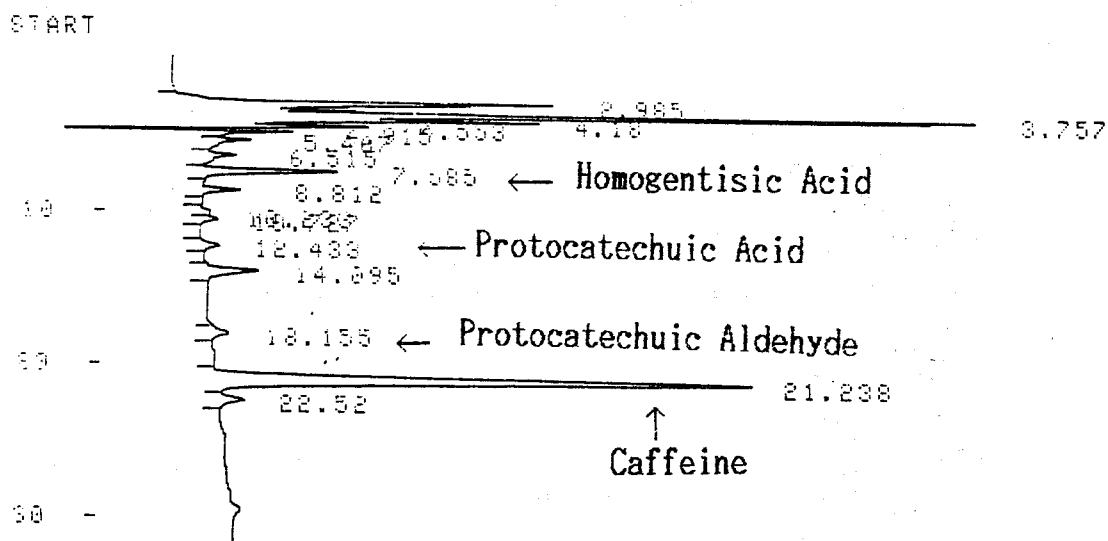
$$Y=0.088570X-0.04057$$

$$r=0.9998$$

圖十九. Protocatechuic Aldehyde 標準曲線圖



圖二十. Homogentisic Acid, Protocatechuic Acid, Protocatechuic Aldehyde 標準品 HPLC 層析圖譜

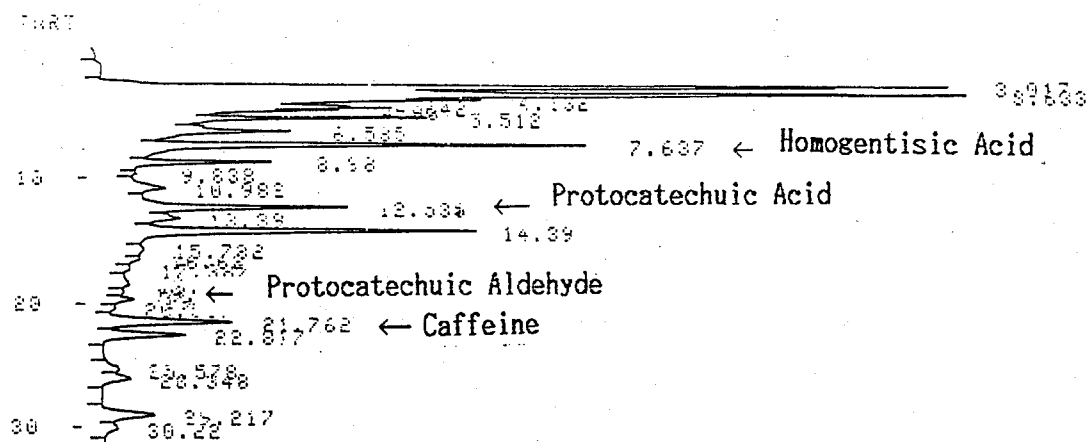


圖二十一. 半夏藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Homogentisic Acid

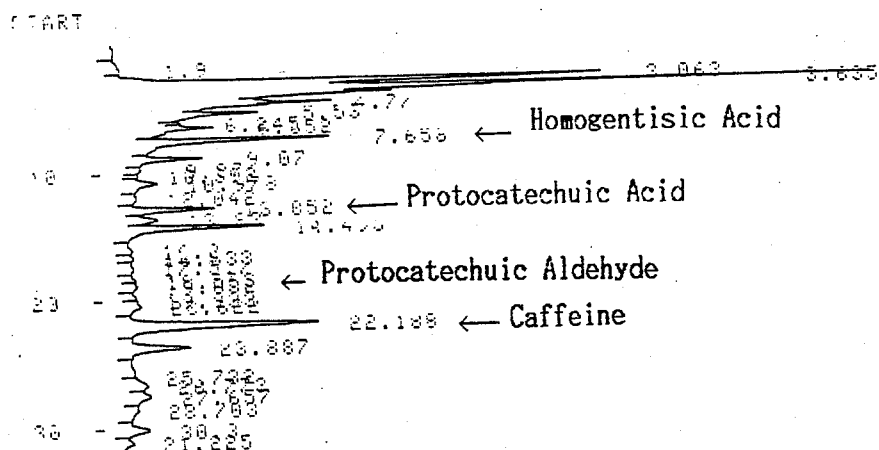
Protocatechuic Acid

Protocatechuic Aldehyde



圖二十二.二陳湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Homogentisic Acid
Protocatechuic Acid
Protocatechuic Aldehyde

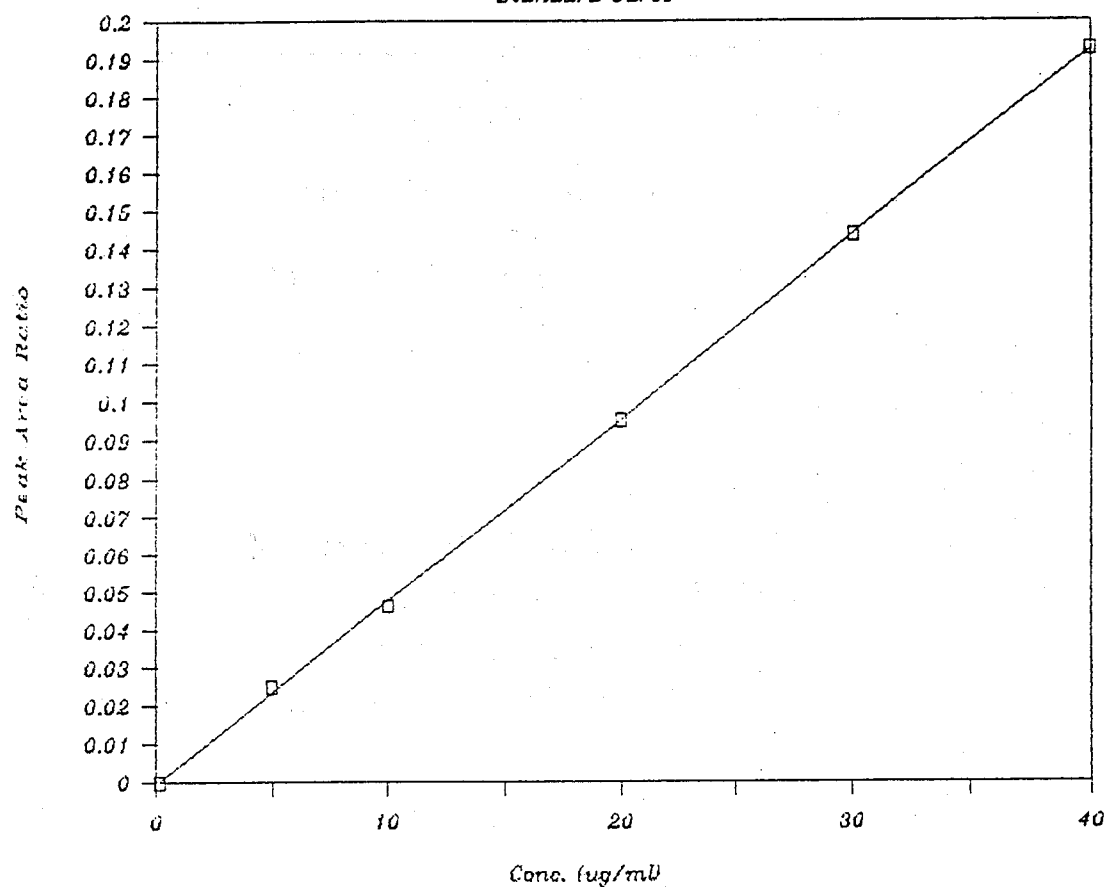


圖二十三.溫膽湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Homogentisic Acid
Protocatechuic Acid
Protocatechuic Aldehyde

6-Gingerol

Standard Curve



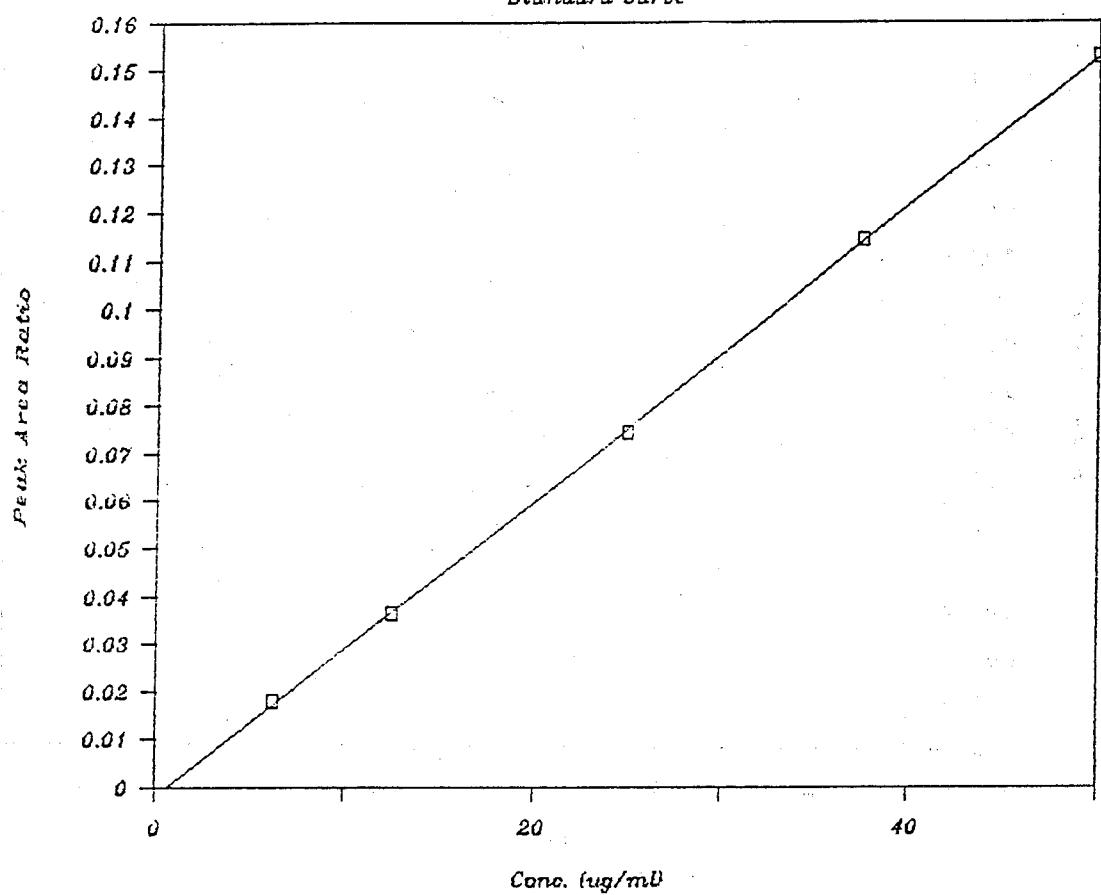
$$Y=0.004820X-0.00077$$

$$r=0.9999$$

圖二十五.6-Gingerol 標準曲線圖

Methyleugenol

Standard Curve



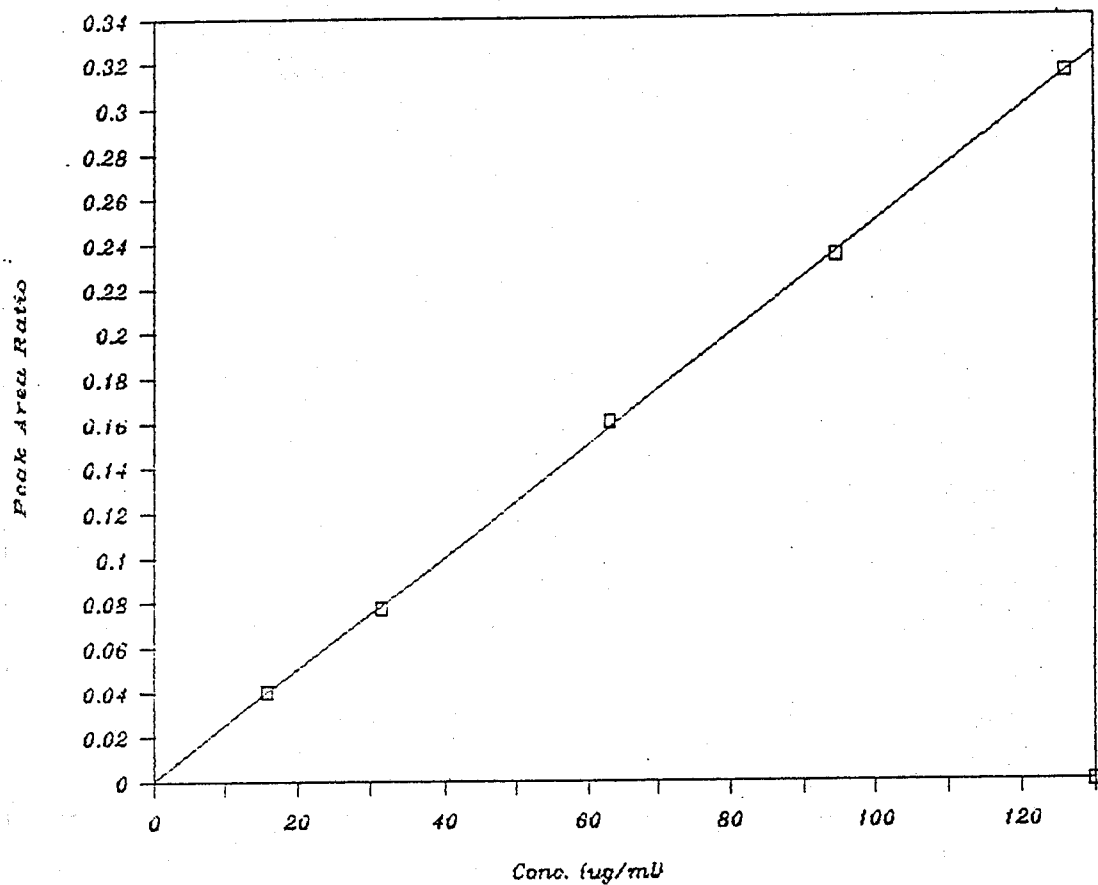
$$Y=0.003068X-0.000195$$

$$r=0.99995$$

圖二十六.Methyleugenol 標準曲線圖

Safrole

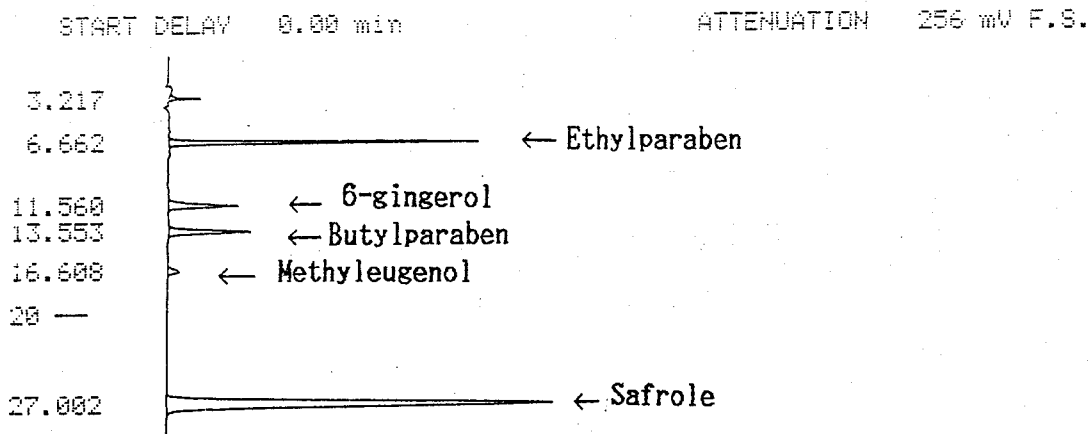
Standard Curve



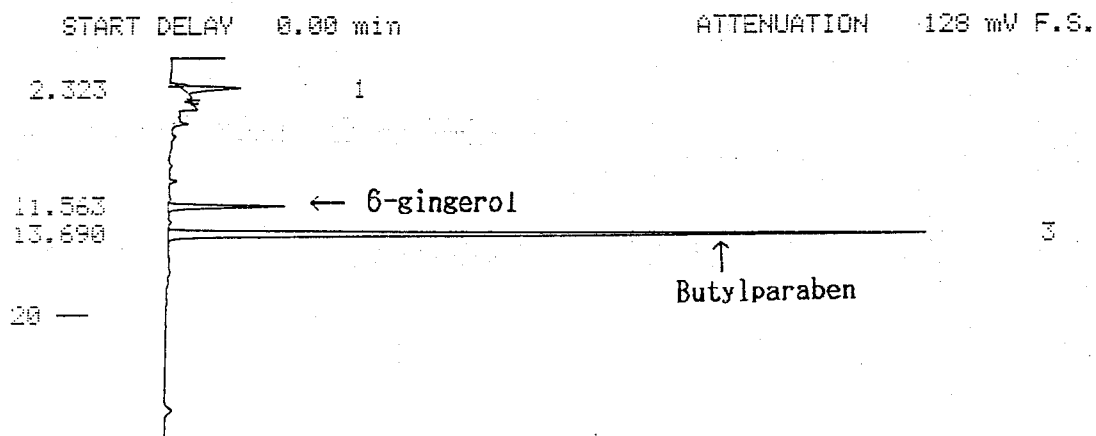
$$Y=0.002468X-0.000556$$

$$r=0.9999$$

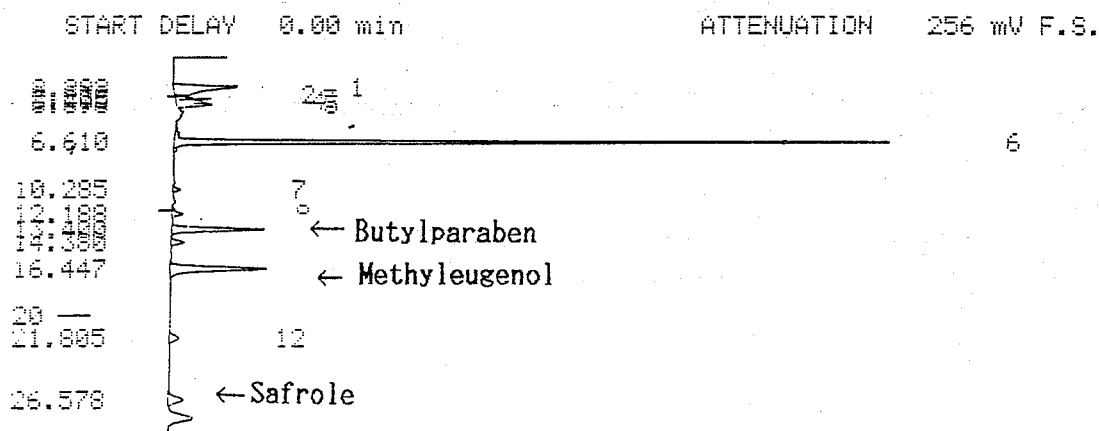
圖二十七.Safrole 標準曲線圖



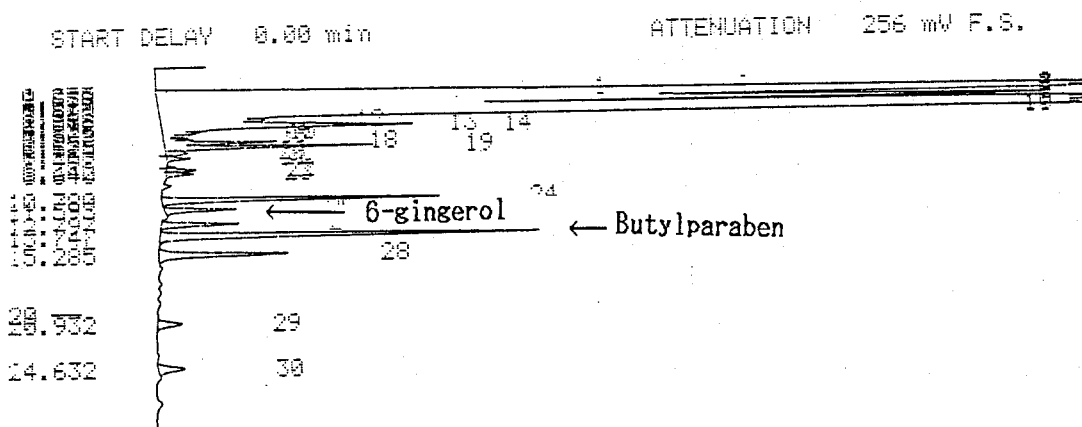
圖二十八. 6-Gingerol, Methyleugenol, Safrole 標準品 HPLC 層析圖譜



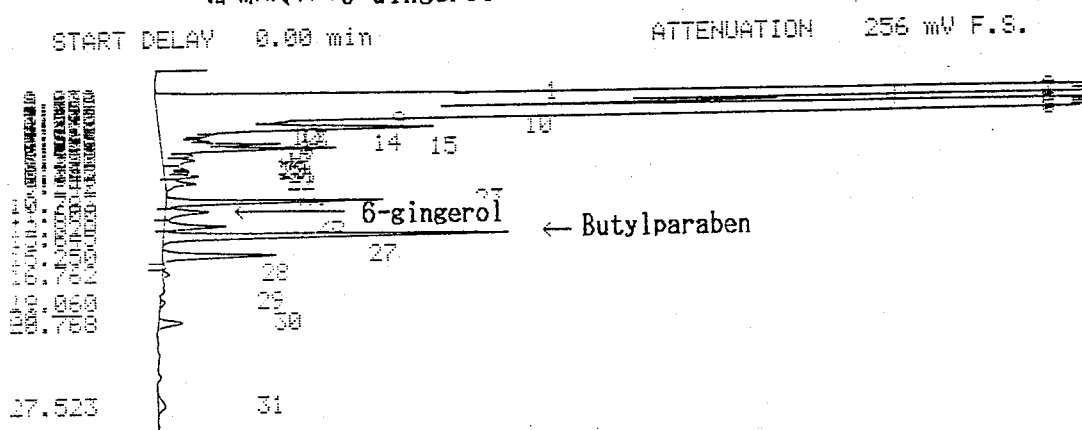
圖二十九. 生薑藥材 HPLC 層析圖譜
指標成份: 6-Gingerol



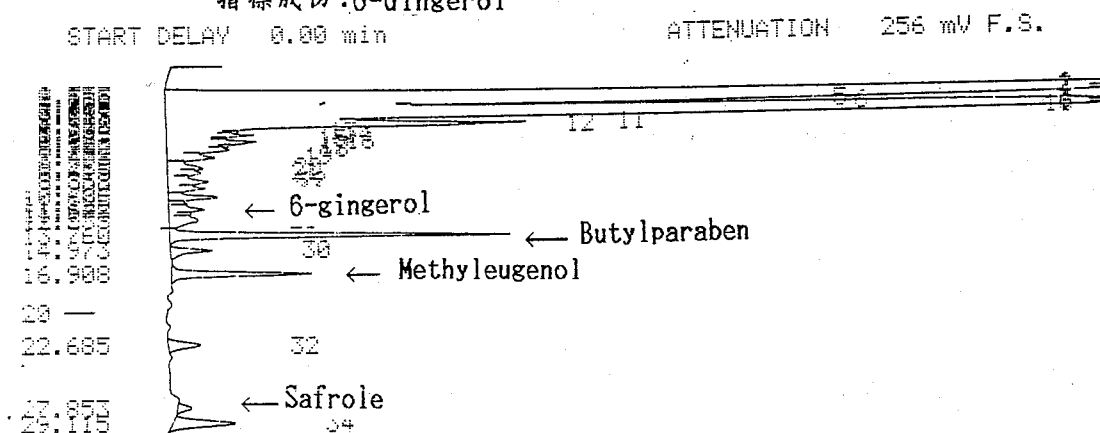
圖三十. 細辛藥材 HPLC 層析圖譜
指標成份: Methyleugenol, Safrole



圖三十一.二陳湯標準方劑 HPLC 層析圖譜
指標成份:6-Gingerol



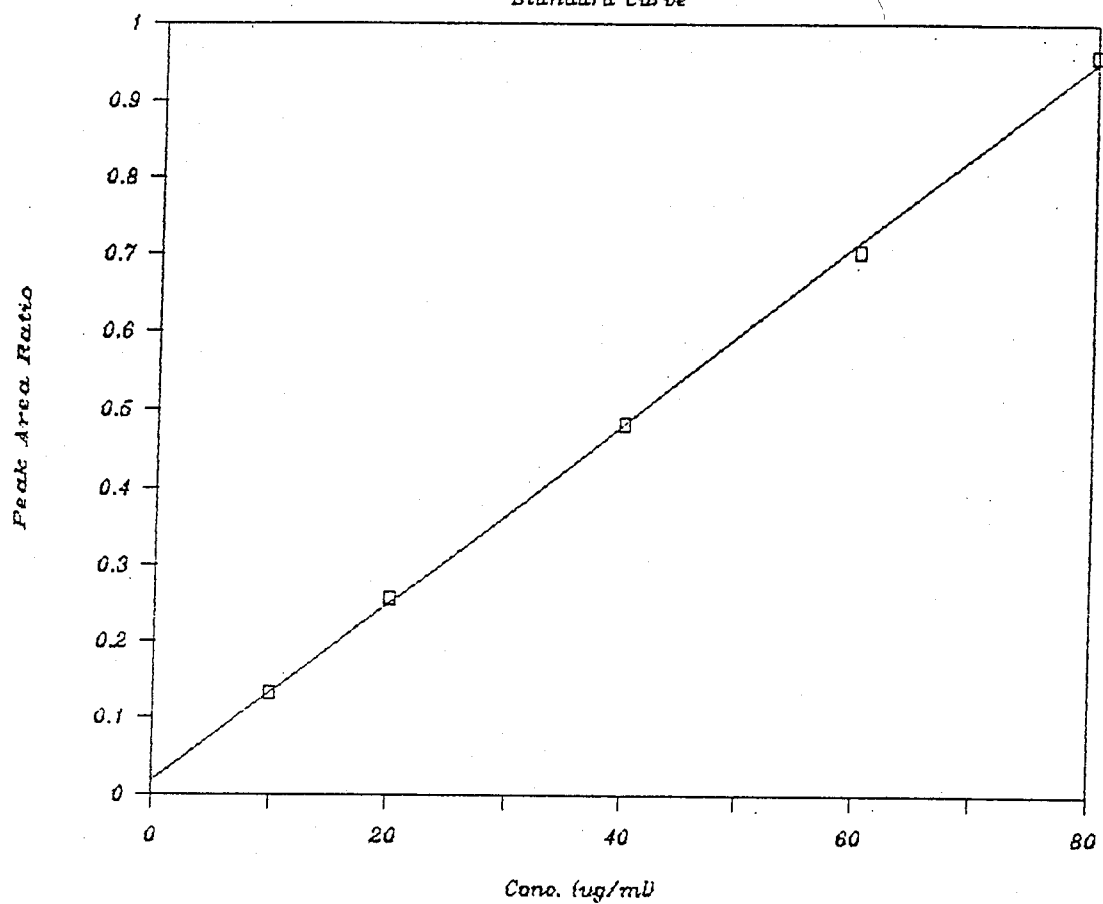
圖三十二.溫膽湯標準方劑 HPLC 層析圖譜
指標成份:6-Gingerol



圖三十三.金肺草散標準方劑 HPLC 層析圖譜
指標成份:6-Gingerol, Methyleugenol, Safrole

Amygdalin

Standard Curve



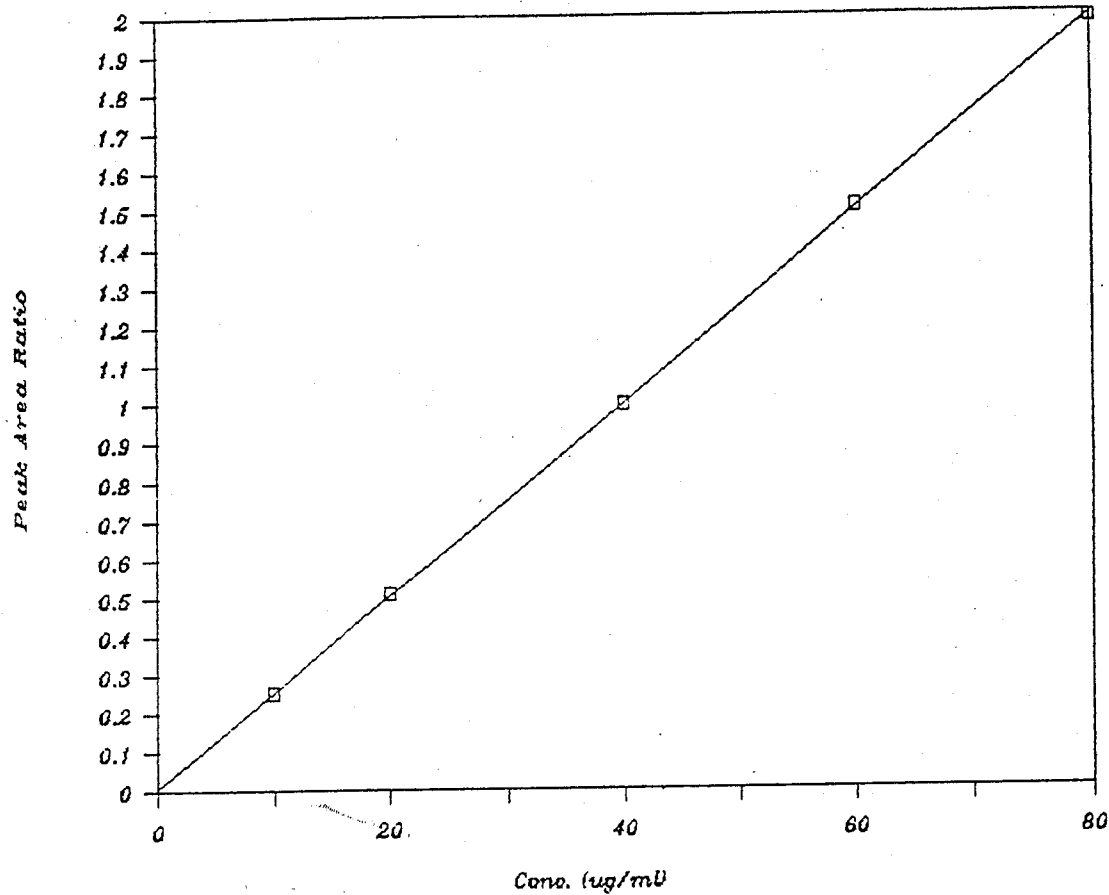
$$Y=0.011662X+0.016717$$

$$r=0.9996$$

圖三十四. Amygdalin 標準曲線圖

Geniposide

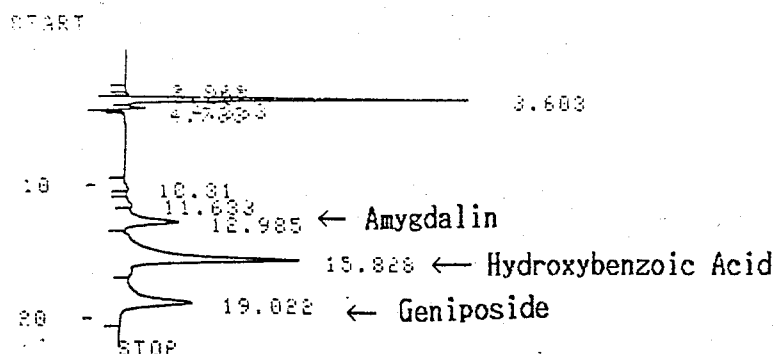
Standard Curve



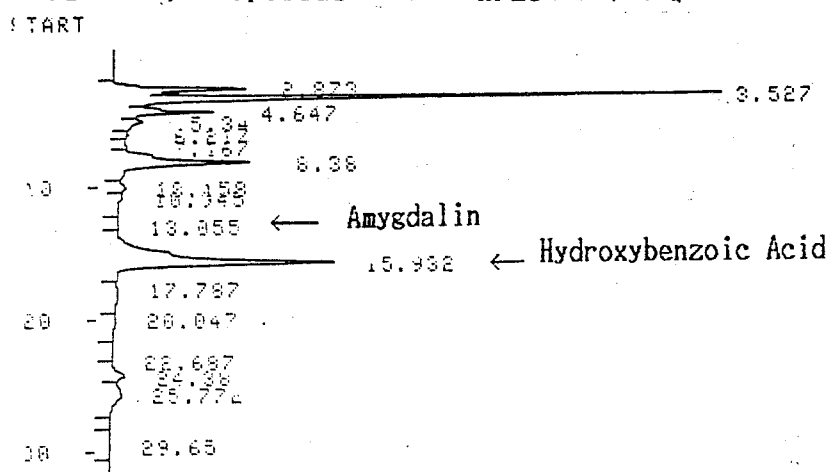
$$Y=0.024779X+0.007229$$

$$r=0.9999$$

圖三十五. Geniposide 標準曲線圖

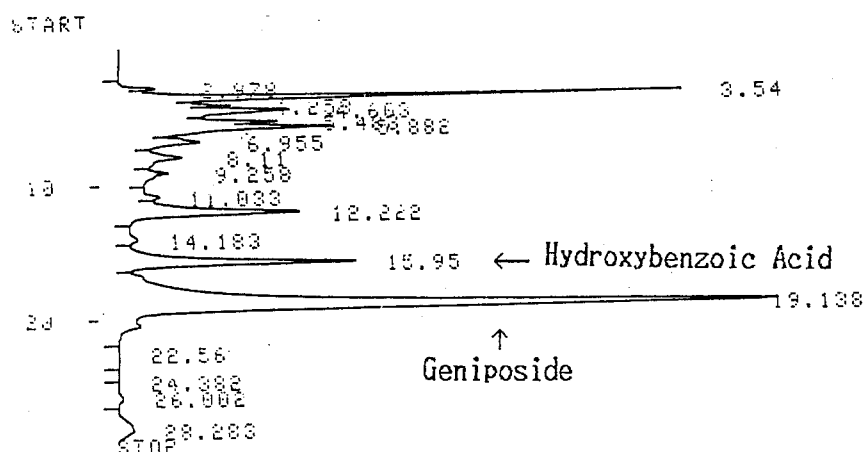


圖三十六. Amygdalin, Geniposide 標準品 HPLC 層析圖譜



圖三十七. 杏仁藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Amygdalin

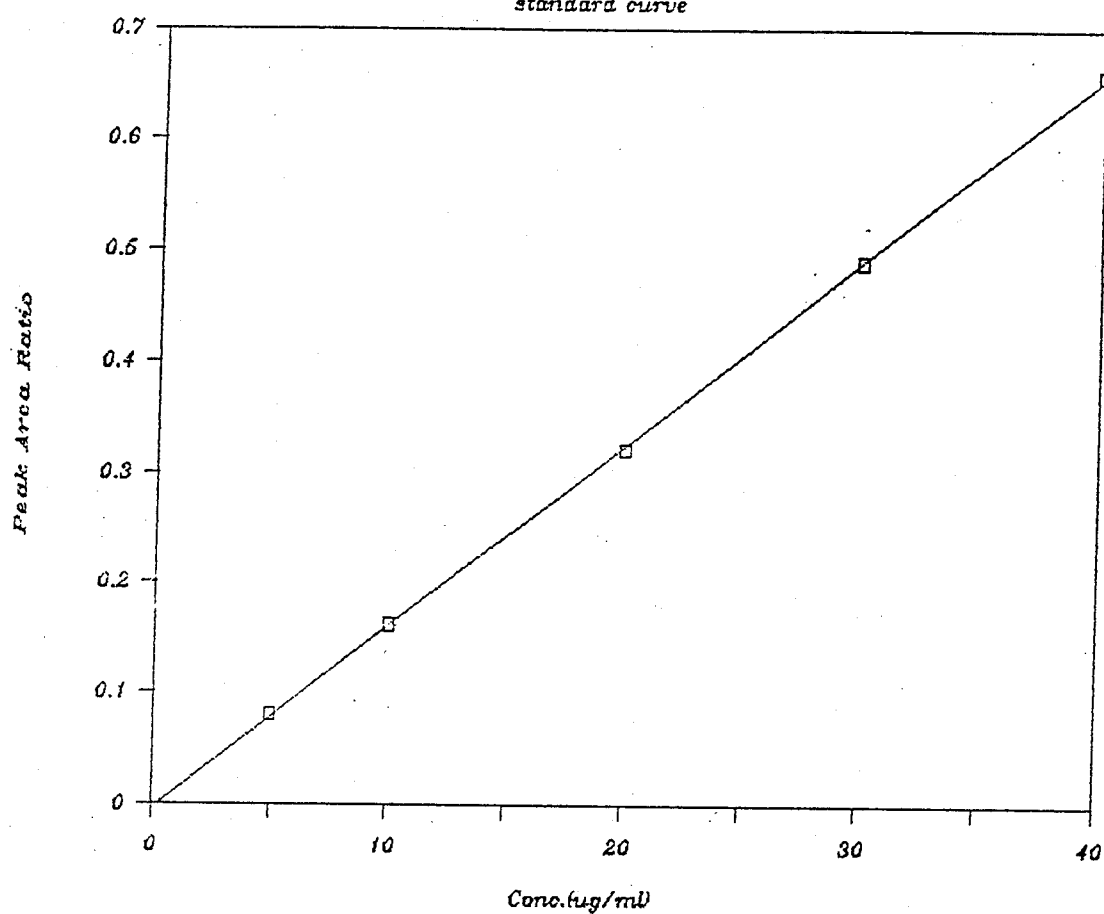


圖三十八. 山梔子藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Geniposide

Hesperidin

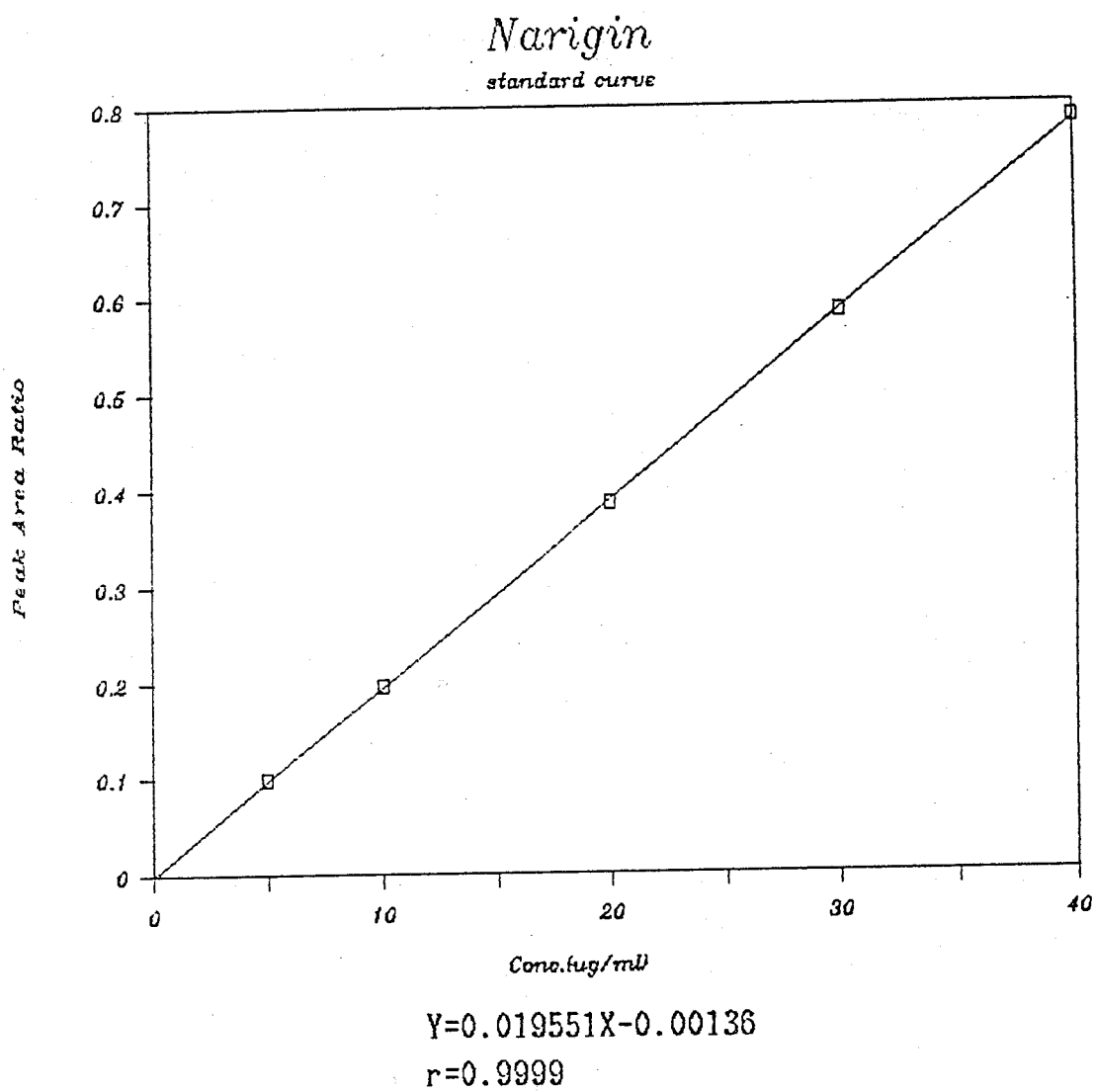
standard curve



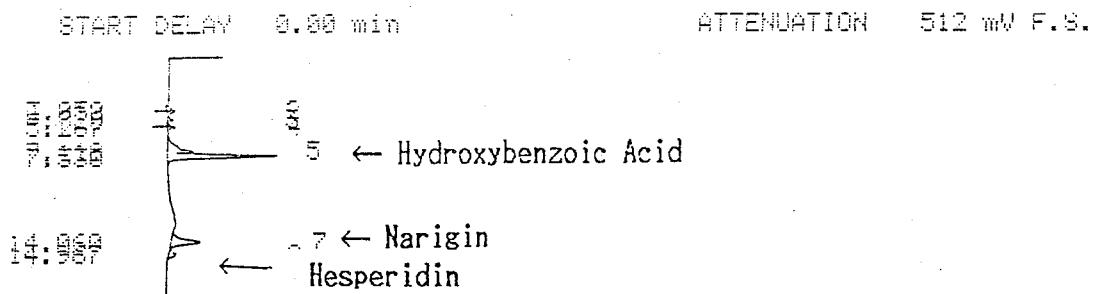
$$Y=0.016483X-0.00410$$

$$r=0.9999$$

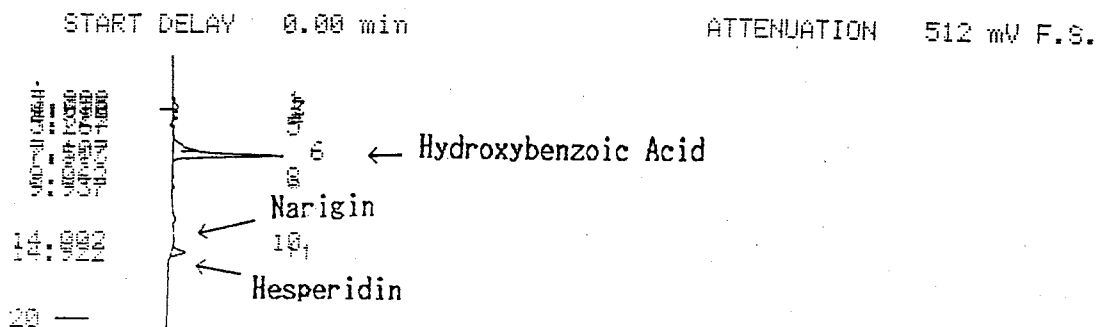
圖四十.Hesperidin 標準曲線圖



圖四十一. Narigin 標準曲線圖

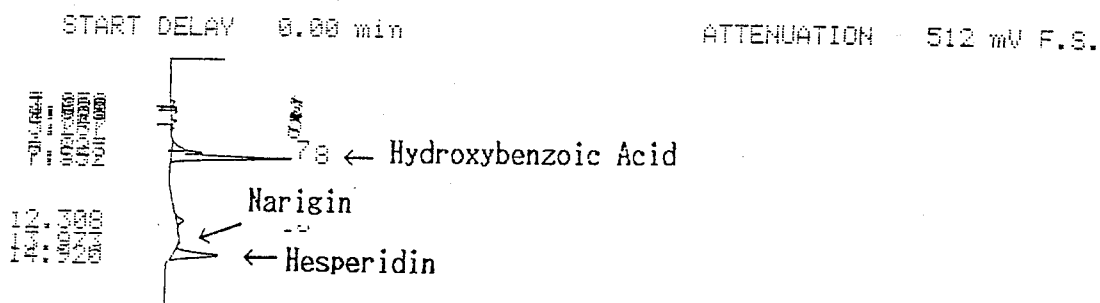


圖四十二. Hesperidin, Narigin 標準品 HPLC 層析圖譜



圖四十三. 枳實+陳皮藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Hesperidin, Narigin

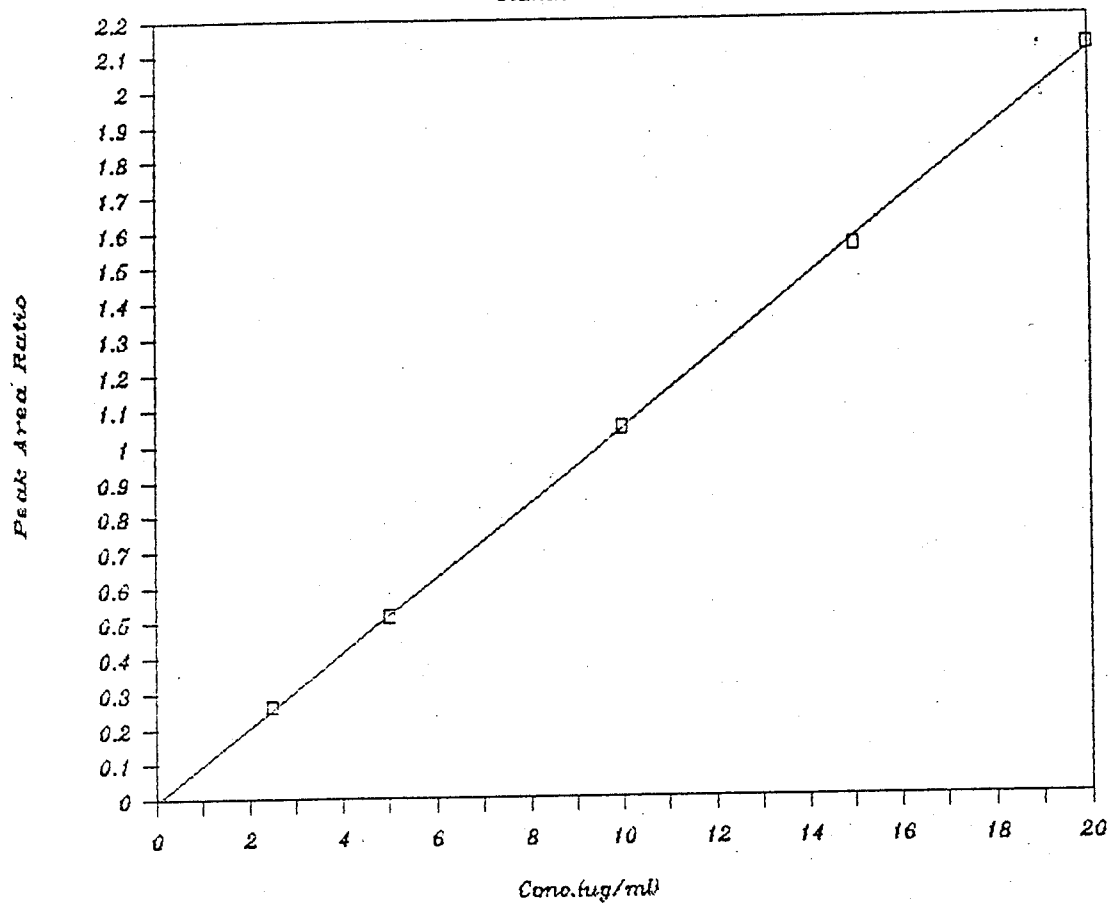


圖四十四. 溫膽湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Hesperidin, Narigin

Ferulic Acid

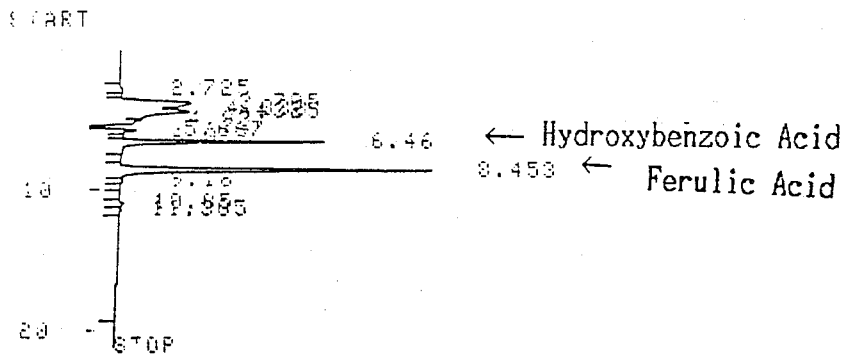
standard curve



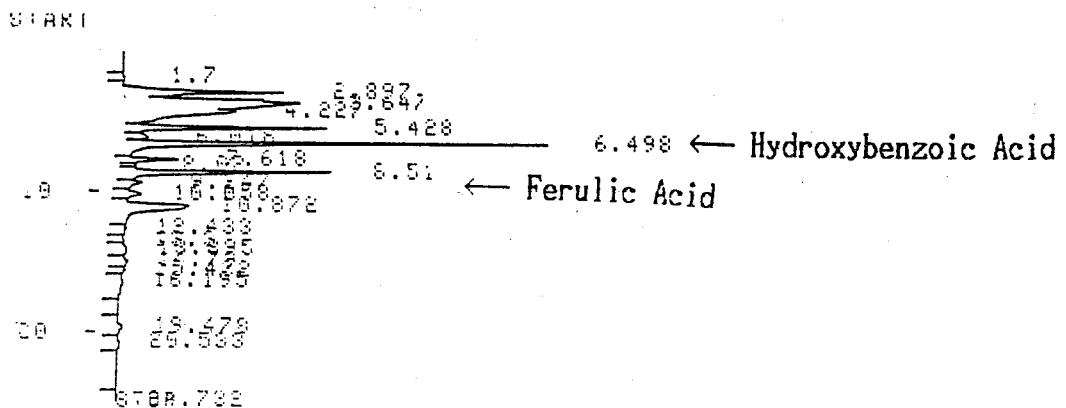
$$Y=0.105310X-0.00837$$

$$r=0.9998$$

圖四十五.Ferulic Acid 標準曲線圖

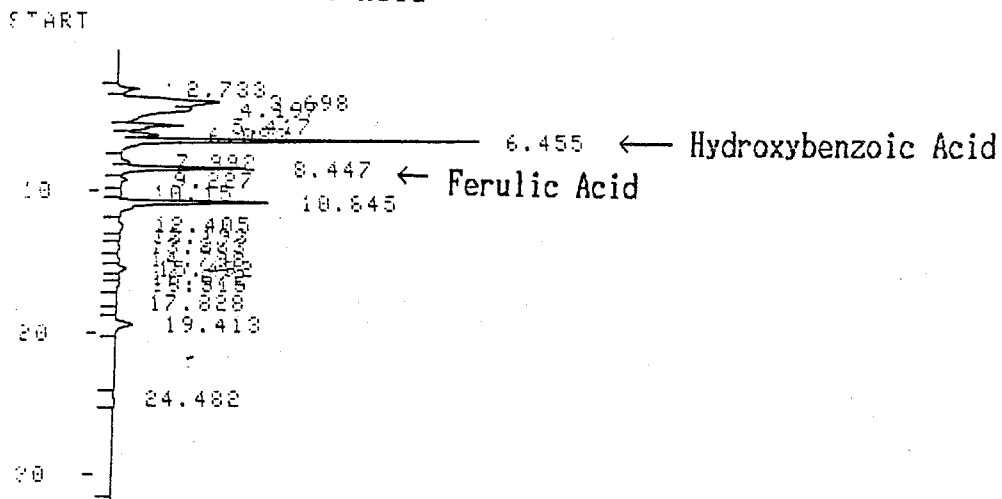


圖四十六. Ferulic Acid 標準品HPLC層析圖譜



圖四十七. 當歸藥材HPLC層析圖譜

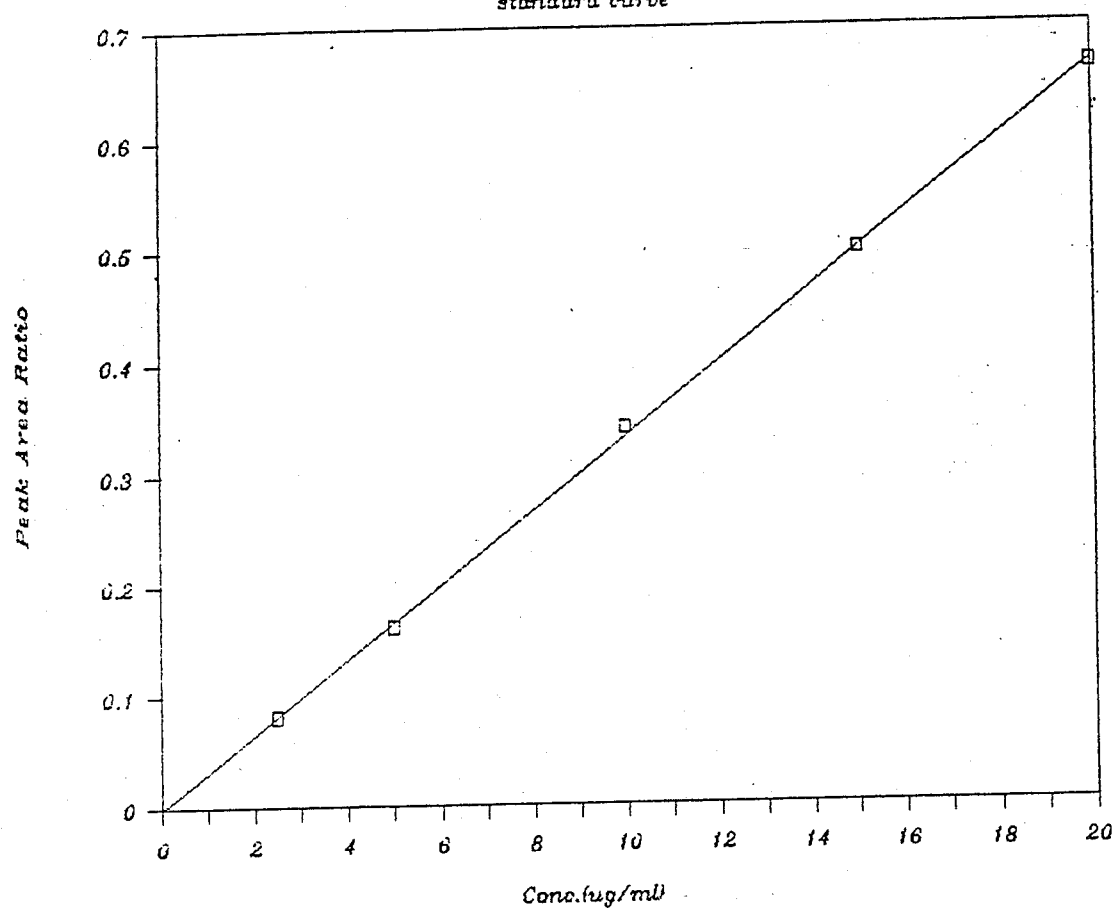
指標成份: Ferulic Acid



圖四十八. 清肺湯標準方劑HPLC層析圖譜

指標成份: Ferulic Acid

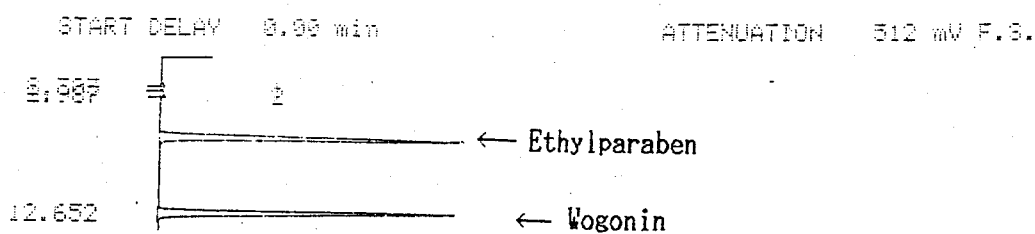
Wogonin
standard curve



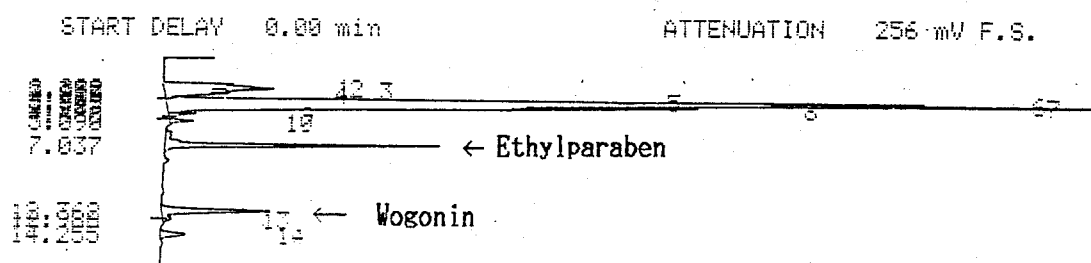
$$Y=0.033283X-0.00069$$

$$r=0.9998$$

圖四十九. Wogonin 標準曲線圖

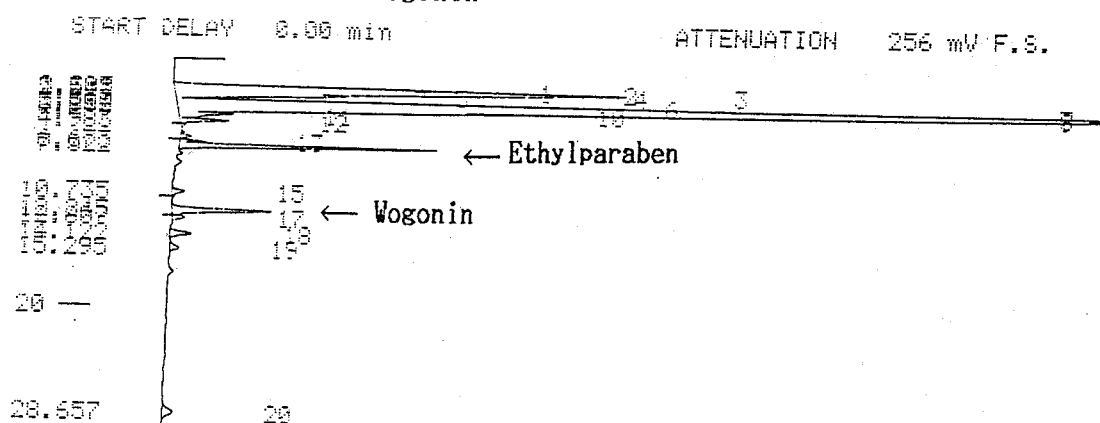


圖五十. Wogonin 標準品 HPLC 層析圖譜



圖五十一. 黃芩藥材 HPLC 層析圖譜

指標成份: Wogonin



圖五十二. 清肺湯標準方劑 HPLC 層析圖譜

指標成份: Wogonin

四. 討論:

1. 爲便於藥廠能採用本研究結果於例行品管工作中, 本計畫採用簡單易行的方法對四種中藥方劑進行分析, 在分析條件的選擇上, 使用 C_{12} 逆相管柱爲分離管柱, 移動相組成中僅包括去離子水, 氬甲烷及磷酸等三種試藥及溶劑, 而紫外光檢測器則爲分析中所採用的檢測器, 計畫中應用上述管柱, 移動相及檢測器所建立的分析方法具有下列優點:
 - a. 僅須簡易型之高效液相層析儀設備即可進行分析, 可減輕藥廠之成本及負擔。
 - b. 移動相組成簡單配製容易, 採單一梯度 (Isocratic) 分離法, 技術簡單適合一般分析人員操作。
 - c. 對不同的指標成分, 能以同組成, 不同比例的移動相分離出來, 容易比較, 推算各指標成分之容積因子 (Capacity Factor, K') 建立具有多指標成分之標準層析圖譜:

$$K' = (T_r - T_0) / T_0$$

T_r : 滯留時間 (Retention Time)

T_0 : 試樣在層析柱內, 無滯留作用時
通過層析柱所須時間。

2. 計畫中採用之分析條件, 經重複分析, 各指標成分滯留時間之漂移極小, 不受不同方劑組成之影響; 且與其它成分有良好的分離, 顯示此分析方法能應用於中藥方劑之分析研究上, 有效的確認出層析圖譜中之指標成分。
3. 影響中藥方劑中指標成分含量的原因很多, 主要爲生藥來源抽取方法及方劑中其它成分之交互影響等三大因素在每一大因素下又可分爲許多小項, 茲列舉於下:
 - a. 生藥來源: 品種, 產地, 生產季節, 採收時間, 使用部位等。
 - b. 抽取方法: 溶劑, 溫度, 抽取方式, 抽取時間等。
 - c. 方劑中成分的交互作用: 溶解度, 酸, 鹼, Salting in 及 Salting out 等。

上述各因素都會對最後所製成之中藥方劑 (包括標準方劑及各市售產品) 中指標成分含量造成影響, 計畫中利用高效液效相層析法定量出各方劑中指標成分, 在缺乏詳細之廠商製程資料下, 所得結果無法進一步作科學性之比較, 亦無法以此結果作爲判定產品優劣之定論。

4. 除上述因素可能造成指標成分含量之差異外,處方組成不同亦可能造成影響,故在定量方劑中指標成分上,應注意到此一差異情形。

5. 利用逆相高效層析儀中之優點,在於水溶性高之指標成分皆能以此方法,進行分析計畫中所選取之指標成分如:

Glycyrrhizin, Hesperidin 等等皆為此一類型,而其缺點則在移動相中含有一定比例之水,某些水溶性低之成分如:Homogentisic Acid 等,則不能利用此法進行分析。此外,杏仁中之指標成分Amygdalin 由於會水解,無法在逆相層析法中分離出穩定具代表性之Peak,須改用其它適當之分析方法。

6. 本計畫共分析四種中藥方劑,雖然依目前規定,每種方劑需作兩種化學成分的定量,依理論言,若能定量愈多種化學成分,愈能代表方劑的優良品質。故本研究朝這方向進行,每種方劑至少定量六種化學成分。

五. 結語:

為配合政府全民保險,中藥 GMP 等政策,中藥製劑規範之製定為必須面對之問題,應用高效液相層析法定量方劑中指標成分之含量,對產品製程上具有正面意義。本研究完成四種常用方劑成分定量方法之建立,希望能運用於整個中藥方劑之製程中,不僅僅止於最後產品之品管工作上,使中藥方劑之製造朝向科學化,現代化之管理,以確保臨床使用上有效及安全。

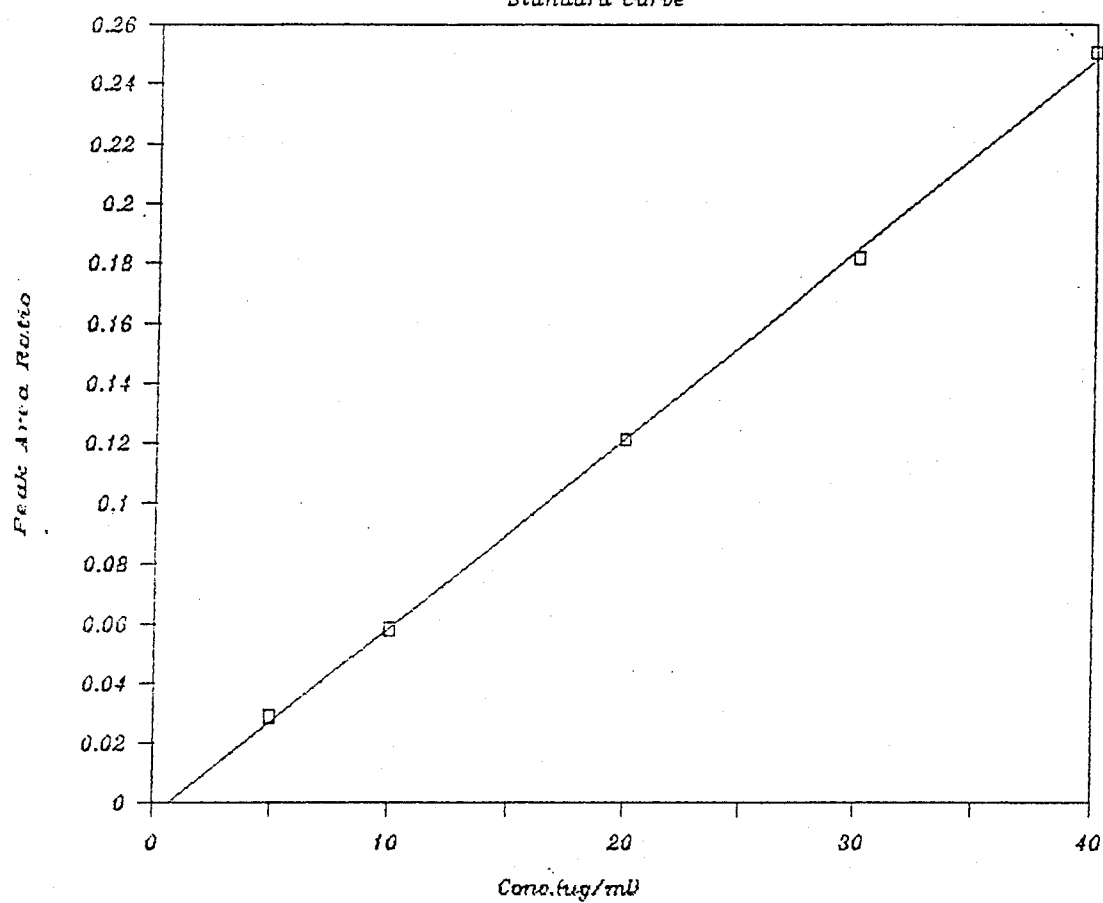
六. 參考資料:

1. T. Nambara & N. Ikekawa : Modern High-Performance Liquid Chromatography., Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1983.
2. 任仁安等 : 中藥鑑定學, 上海科學技術出版社 1986.
3. 顏焜熒 : 植物化學, 國立中國醫藥研究所 1986.
4. 許鴻源, 許照信 : 常用漢方圖解, 新醫藥出版社 1980.
5. 林俊卿 : 臨床生藥學, 勵波出版社 1986.
6. 原田正敏編 : [常用生藥の成分定量] 廣川書店, 136 1989.

7. 金匱釋義 : 啓業書局 1979.
8. 徐伯堃 : 中國藥材學 , 啓業書局 1974.
9. K. Takanhata, T. Hiraki, I. Horikoshi, K. Terasana :
Shoyakugaku Zasshi 42: 89 1988.
10. H. Otsuka, T. Akiyama, K. I. Kawai, S. Shibata, O. Inoue,
Y. Oqihara : Phytochemistry 17, 1349 1978.
11. 鹿野美弘, 齊藤謙一, 櫻井徹朗, 印牧. 悟, 安田真宰穂 : 生藥 ,
1986.
12. 刺堀昭 : Pharm Tech Japan 3: 1153 1987.
13. 人見信之, 清水袈裟光, 山本惠一, 三浦治, 弓岡榮三郎 : 分析
化學 35: 202 1986.
14. H. Hikino, C. Konno : J Chromatogr 211: 123 1981.
15. 相樂和彦, 須藤桂一, 川浦正成, 吉田繼親 : Pharm Tech Japan
4: 81 1988.
16. K. Sagara, T. Oshima, T. Misaki : Chem Pharm Bull 31:
2359 1983.
17. 大西榮子, 山田俊雄, 山田和雄, 井上肇, 瀨山義幸, 山下三郎 :
分析化學, 33477 1984.
18. 早川順子, 野田直希, 小田貞二, 三上榮一, 宇野圭一 : 藥誌 105:
996 1985.

Glycyrrhizin

Standard Curve



$$Y=0.006309X-0.00455$$

$$r=0.9997$$

圖一. Glycyrrhizin 標準曲線圖

利用毛細管電泳定量中藥製劑成分(一)

許順吉 劉英玫 陳鴻仁 呂瓊芳

國立台灣師範大學

摘 要

毛細管電泳(CE)是最近新發展出來的分析工具，具有高效、快速、選擇性佳的特性。為解決高效能液相層析(HPLC)在中藥高極性成分分析上的困難，本研究乃以毛細管電泳技術開發多種可測定三黃瀉心湯、小承氣湯及乙字湯製劑之組成成分的分析方法。

本研究利用 SDS 及膽酸鹽(sodium cholate, SC)界面活性劑，以含 60 % 的 50mMSC，15mMNaH₂PO₄，4.25mMNa₂B₄O₇ 溶液和 40 % 的氘甲烷配成緩衝溶液分析含大黃的兩種製劑，可於 20 分鐘內同時定量三黃瀉心湯及小承氣湯中大黃的 sennoside A、B、emodin，黃連的 berberine、palmatine，黃芩的 baicalin，厚樸的 magnolol、honokiol，及枳實的 naringin 等組成成分。SC 配合有機溶劑可減少毛細管壁負電對 berberine、palmatine 等正離子的吸附，使吸收峰較為陡峭，另外 SC 以 Na₂B₄O₇ 及 NaH₂PO₄ 調 pH 值配成的緩衝溶液，因可與帶酸性羧基或酚基等藥效成分，產生不同的互溶程度，而達到分離的目的。

利用膠束電動力學層析(MEKC)分析乙字湯中的 baicalin, oroxylin A 7-O-glucuronide, wogonin 7-O-glucuronide, sennoside A, sennoside B, glycyrrhizin, ferulic acid, caffeic acid, emodin, aloe-emodin, baicalein, wogonin 等十一個成分，發現以含 18mMSDS、2mMCA、12.5mMNa₂B₄O₇ 及

10mMNaH₂PO₄ 的緩衝溶液沖提最理想，可在十五分鐘內同時定量這些化合物。

毛細管電泳的分析時間短、柱效高、管柱的清洗容易、樣品及溶劑用量少、可自動化分析，本研究發現它非常適合中藥材及製劑中高極性成分的定量分析。

ABSTRACT

Capillary electrophoresis (CE) is a recently developed analytical instrument which possess the features of high efficiency, short analysis time and high selectivity. In order to overcome the difficulties of HPLC in analyzing high polar components of Chinese herbal drug, the techniques of capillary electrophoresis have been applied to accomplish the determination of bioactive components in San-huang-hsieh-hsin-tang, Hsiao-cheng-chi-tang and I-tzu-tang.

Sodium cholate (SC) and SDS were used as surfactant for micellar electrokinetic chromatography (MEKC) in our research. Using this reagent, the contents of sennoside A, B and emodin of *Rhei Rhizoma*, berberine and palmatine of *Coptidis Rhizoma*, Magnolol and honokiol of *Magnoliae Cortex*, and naringin of *Ajurantii Fructus Immaturus* in Chinese medicinal preparations namely San-huang-hsieh-hsin-tang and Hsiao cheng-chi-tang could be determined simultaneously within 20 minutes. With the use of SC and organic modifier, the adsorption between cations such as berberine and palmatine, etc., and anions of the capillary wall could be minimized, and thus sharpened the absorption peaks. Meanwhile, owing to the differences in solubility of various compounds with this surfactant, a buffer solution consisting of SC, NaH₂PO₄ and Na₂B₄O₇ could be thus used to analyze the bioactive components as mentioned above.

MEKC was used to analyze the twelve constituents — baicalin, orxylin A 7-O-glucuronide, wogonin 7-O-glucuronide, sennoside A, sennoside B, glycyrrhizin, ferulic acid, caffeic acid, emodin, aloe-emodin, baicalein and wogonin, etc., in I-tzu-tang. A buffer solution consisting of 18mM sodium dodecyl sulfate, 2mM sodium cholate, 12.5mM sodium borate and 10mM sodium dihydrogenphosphate was found

to be quite proper for this separation. The analysis could be accomplished within 15 minutes.

Basing on the features of offering shorter analysis time, higher column efficiency, requiring smaller amounts of samples and eluent, easier thorough cleaning of the column and autosampling, CE is found to be a promising and suitable method for the determination of the high polar components of Chinese herbs and Chinese medicinal preparations.

第一章 前言

自中藥製劑列入勞保給付後，民眾接受中藥治病的觀念日漸普遍，爲求公正客觀，亟需建立一套快捷、便利、準確又嚴謹的品質評估方法。自民國七十九年起由藥檢局、台灣師範大學、國防醫學院及中國醫藥學院等單位合作開發的HPLC分析方法，將於本年度完成，計可提供近兩百個方劑的分析方法，供廠商及檢驗單位參考。但中藥製劑包含成分複雜，HPLC的分離常有很多變數，諸如：(a)管柱的個別差異——不同廠牌的同一種管柱，甚至同廠牌不同批次出廠的管柱，都可能存在差異，因此改換一支管柱常不易得到完全一致的圖譜；(b)管柱的穩定性——中藥成分太多，管柱的衰退有時相當嚴重，有只注射三、四針就可明顯看到圖形變移，雖裝置保護管柱及勤加清洗，亦不易完全恢復者；(c)分析時間長——中藥製劑中從低極性到高極性成分眾多，一般分離時間常達或超過一小時者，品管效率很受影響；(d)自動化限制多——不同樣品使用不同管柱不同沖提液，尤其管柱的清洗很難完全，自動化有很多困難。因此，另開發分析方法，提供多元化資料，供使用者選擇參考，極爲必要。

毛細電泳(capillary electrophoresis, CE)是近年來新發展的分析儀器(1-7)，已廣泛應用於蛋白質、胺基酸、有機酸等方面的定量分析(8-16)，它由一直徑很細(50~100 μ m)的毛細管構成，靠粒子的電荷、體積和外在的緩衝溶液、電壓等的搭配，而產生良好的分離效果，毛細管均為相同材質(fused silica capillary)，只要內徑和長度固定，不但有很高的解析能力而且有很好的再現性；粒子的電荷與緩衝液有很大的關連，選擇適當的緩衝溶液，就會有很高的選擇性；另外，毛細電泳採自動注射，空管柱容易清洗，且每次僅取1~2nL，有極佳的條件可應用於中藥製劑的成分分析。

1990年Honda等人首先利用CE分析芍藥藥材(17)的paeoniflorin, oxypaeoniflorin, gallic acid 及其衍生物。我們利用CE成功地分析麻黃的六個ephedrine alkaloids(18)，在整個分析過程中不須任何前處理，較以前任何分析方法方便又有高分離能力，每次注射量1.7nL在12分鐘內分析完成，改換同內徑同長度管柱得到完全相同的結果。本實驗室已順利應用CE分析黃連的coptisine, berberine, epiberberine, palmatine, columbamine, berberastine, jatrorrhizine和magnoflorine等八個生物鹼(19)，黃柏的berberine, palmatine, jatrorrhizine, phellodendrine和magnoflorine(20)，並應用於中藥製劑分析，如製劑中的ephedrine, pseudoephedrine(21)，coptisine, berberine, palmatine(22)glycyrrhizin, glycyrrhetinic acid(23)及amygdalin(24)等，效果良好。其他，初步試用於phenolic compounds, glycosides, carboxylic acids, amino acids均得到非常理想的解析能力與分離效果。用於黃連解毒湯的煎液，在15分鐘內可順利測定coptisine, berberine, epiberberine, palmatine, ginsenoside, baicalin等之

含量。因此，系統地開發中藥製劑的CE分析方法，應極為必要亦極有意義。

本研究的目的是配合衛生管理需要，開發便捷的中藥製劑分析方法，供廠商及檢驗單位參考。本年度計完成小承氣湯、三黃瀉心湯及乙字湯等三方劑之分析方法開發及分析方法適宜性等的評估。

第二章 研究內容

第一節 中藥製劑三黃瀉心湯之CE分析方法開發

II-1-1 緒言

三黃瀉心湯，在我國古代醫典金匱要略亦記載為瀉心湯，“瀉心即是瀉火，瀉火即是止血”，雖以瀉心湯為名，並非專瀉心火，而是瀉一切實火、解熱毒、清化濕熱的方劑，是歷代推崇的一種重要煎藥。故於醫方聖格云「吐血、衄血、諸血症、其人心下痞鞭、鬱鬱熱煩，大便鞭，劇者舌黃而面目赤，瀉心湯主之。」，又於類聚方廣義云「中風、卒倒不省人事、身熱、牙關緊急、脈洪大、或鼾睡、太息、頻頻欠伸者，及省後偏枯，癱瘓不逐，緘默不語，或口眼喎斜、言語蹇澀、流涎、泣笑、或神思恍惚，機智如木偶人者，宜此方」等(25,26,27)。

處方

大黃1.0

黃芩1.0

黃連1.0

方解

方用大黃、黃芩、黃連都是大苦大寒具有消炎、瀉熱化濕作用的

藥物，其中黃連瀉心清胃，黃芩瀉肺清湯，大黃瀉火通腑，又可止血，故可通過清熱降火的作用，收止血之效，治療吐血、衄血。且黃芩、黃連相互協力發揮舒解心下部痞塞和鎮靜的作用。三藥配合，則會產生消解炎症和充血的效果(25,26)。

近代研究顯示，大黃具有瀉下、利膽、抗菌、收斂、抗腫瘍、健胃作用。其所含之anthraquinone(蒽醌)成分(如sennoside A、B、emodin等可增加排便量，sennoside A-F因其配糖體使腸管緊張亢進，刺激大腸之乳蠕動，並亢進排便反射機能，始發生瀉下作用。而emodin可抑制小白鼠惡性腫瘤及乳腺癌，並可抑制細菌之核酸及蛋白質合成，所以大黃在試管中具抗葡萄球菌、鏈球菌等之抗菌作用。黃芩具抗過敏、利尿、降血壓、抗菌、鎮靜、解熱作用，其主要的藥理活性成分為baicalin，具有有降血壓、鎮靜、解毒等活性，另外baicalin及baicalein可破壞大腦細胞的SH-SY5Y系統，抑制抗體的釋放，不產生過敏反應。黃連具有抗菌、抗炎、止瀉、抗消化性潰瘍、健胃作用，其主要成分berberine對各種病原微生物，有殺菌及抗菌的效應，若是作用於胃粘膜有止瀉的作用，再者，berberine和palmatine等均有抗癌之效用(25,28,29)。

現有文獻記載的中藥製劑分析方法，都是在全部組成藥材成分中總共選取兩個指標成分，利用HPLC進行品質評估，例如含大黃製劑選用sennoside A或B，含黃芩製劑選用baicalin或baicalein，含黃連製劑選用berberine或palmatine或coptisine(30,31)，但這樣的評估方式備受現代醫學的藥學家的質疑，以西藥的觀點而言，在製劑裡面的任一成分都應該標示與標訂，至少組成方劑的每一藥材都應該標訂一個成分，才合乎藥物品管的標準，因此中藥檢驗方法仍有待開發。

本研究旨在開發用新發展的分析工具毛細管電泳，不需耗用大量的樣品，不需經過繁雜的分析程序，只需使用一種緩衝溶液，便能同時定量一方劑中各生藥具藥理活性的一至兩種成分。本節以君藥大黃的sennoside A、B和emodin，臣藥黃連的berberine、palmatine，輔佐藥黃芩的baicalin等化合物為指標，其結構如圖1。

II-1-2 實驗部分

II-1-2.1 試藥與儀器

a. 試藥

1. 甲醇(Methanol)，氰甲烷(Acetonitrile)：

Mellinckrodt LC 級(美國)

2. 水：經Millipore Milli-Q reagent water system 純化

3. 四硼酸鈉(Sodium borate)：Osaka 試藥級(日本)

4. 磷酸二氫鈉(Sodium hydrogenphosphate)：和光試藥級(日本)

5. 膽酸鈉(Sodium cholate)，Emodin, Berberine chloride：

Sigma試藥級(美國)

6. Sennoside A、B, Baicalin：米山試藥級(日本)

7. Palmatine：分離自關黃柏(32)

8. Methyltriphenylphosphonium iodide：由triphenyl phosphine 和methyl iodide反應製得(33)

b. 儀器

1. 離心機：Hettich Universal其轉盤為10mL×12

2. 酸鹼度計(pH meter)：Metrohm 691

3. 毛細管電泳系統：

Water Quanta 4000

毛細管：80cm×75um I.D. uncoated with the detection window placed at 72.5cm (Millipore, U.S.A)

偵測器：on-line UV detector at 254nm

II-1-2.2 分析條件

Buffer：含60%的50mM sodium cholate, 15.00mM NaH_2PO_4 , 4.25mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 的緩衝溶液和40%的氰甲烷。

Voltage：25kV

Sampling time：5 sec hydrostatic

Run time：20 min

Temperature：22.5~23.5°C

II-1-2.3 標準品檢量線之製作

1. Methyltriphenylphosphonium iodide

精稱0.8000g的methyltriphenylphosphonium iodide 溶於甲醇，以量瓶配成100mL的50%甲醇溶液，作為內標準品溶液。

2. Berberine

精稱0.0336g的berberine chloride溶於甲醇，以50%甲醇配成50mL的溶液，是為標準溶液。分別取9、7、5、2、1、0.5 mL，各加入1.0mL內標準溶液，以50%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

3. Palmatine

精稱0.0085g的palmatine iodide溶於甲醇，以50%甲醇配成50mL的溶液，是為標準溶液。分別取9、7、5、2、1、0.5mL，各加入1.0mL內標準溶液，以50%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

4. Baicalin

精稱0.0510g的baicalin溶於甲醇，以50%甲醇配成50mL的溶液，是為標準溶液。分別取9、7、5、2、1、0.5mL，各加入1.0mL 內標準溶液，以50%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

5. Sennoside A

精稱0.0100g的sennoside A溶於甲醇，以70%甲醇配成25 mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.4mL，各加入1.0mL 內標準溶液，以70%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

6. Sennoside B

精稱0.0080g的sennoside B溶於甲醇，以70%甲醇配成25 mL 的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.4mL，各加入1.0mL 內標準溶液，以70%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

7. Emodin

精稱0.0040g的emodin溶於甲醇，以70%甲醇配成25mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.5mL，各加入

1.0mL內標準溶液，以70%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

II-1-2.4 製劑萃取液之配製及定量

- 1.精稱市售三黃瀉心湯粉末0.2500g，各以3mL 70%甲醇室溫攪拌30分鐘，萃取3次，濾液加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL檢液，經過0.45 μ m過濾器過濾後，直接以毛細管電泳定量。
- 2.精稱依處方比例自配之三黃瀉心湯藥材粉末0.2112g，各以3mL 70%甲醇溶液迴流萃取3次，每次20分鐘，濾液加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL檢液，經過0.45 μ m過濾器過濾後，直接以毛細管電泳定量。

II-1-2.5 配製測試回收率之溶液

將已知量之各標準品加入0.2500g之三黃瀉心湯粉末中，如II-1-2.4中之步驟萃取及定量，計算回收率。

II-1-3 結果與討論

II-1-3.1 分析條件之探討

自Terabe等人(34,35)發展膠束毛細管電動力學層析(MECC)以來，許多帶電和中性化合物，已可順利地利用CE分析(36-38)。本實驗室曾以界面活性劑(SDS)的膠束毛細管電泳分析含黃芩的製劑，效果良好，可同時將黃芩中四種含量較多之黃酮類成分順利地分

開(39)，因此嘗試用MECC來分析三瀉心湯的萃取液。三黃瀉心湯中主要藥效成分，有諸如大黃的sennodide A、B和emodin，黃連的berberine、palmatine，黃芩的baicalin等。

首先以上述黃芩製劑之分析條件0.02M SDS，0.0125M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和0.01M NaH_2PO_4 的緩衝溶液進行分離，雖然baicalin等的吸收峰相當清晰，但是其他成分分析效果不佳，因為SDS除會與黃芩成分形成帶負電的膠束外，也與黃連8個帶正電的生物鹼相互吸引形成帶負電的離子團，因此分析結果得到的是在溶液吸收峰後一堆重疊的圖譜。其餘含量較少的成分如sennoside A、B、emodin等因具有酸性的羧基、羥基，在這個鹼性pH值下，則與有機酸等陰離子化合物重疊無法分離。經過一系列實驗如：改變鹽類濃度、增減SDS添加量、調整pH值，添加有機溶劑等，雖然稍有改善，但是必需延長分析時間，而且無法將berberine及palmatine與其他黃連成分分開，於是尋找另一個分析途徑。

關於黃連八個四級銨生物鹼的定量，本實驗室除了已發展一種HPLC方法(40)外，也使用毛細管電泳法在13分鐘內成功地完成多樣品種的黃連藥材定量(39)，其分析條件的流動相是85%的0.100M CH_3COONa 溶液和15%的 CH_3OH ，此條件以醋酸根的羧基離子為配對離子，它能和生物鹼中帶正電的氮有不同程度的互相作用，達到有效的分離效果，所以改用帶有羧基的sodium cholate(sc)為界面活性劑來配製緩衝溶液。

Sodium cholate是膽酸鹽的一種，為肝臟中合成的生化界面

活性劑，其主要結構是三個位於 3α -， 7α -， 11α -的羥基皆是在類固醇式(steroidal)構造的垂直位置，所以分子內有一個疏水面和一個親水面，結果造成疏水面在水溶液中聚集結合(41)。

因礙於單體分子的結構，SC只能形成小型的聚合體，所以首先選用高濃度40mM SC，12.5mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ，10mM NaH_2PO_4 的緩衝溶液(pH=9.7)並且加入30%的 CH_3CN 有機溶劑可減少毛細管壁的負電對正電離子的吸附，得到較尖銳的吸收峰，且可降低因高濃度試劑造成的高電流。分析結果顯示berberine、palmatine等黃連中的各個成分都會在溶劑吸收峰之前出現，且無重疊現象，但其他化合物仍有部份重疊，不盡理想，經過一連串的改变鹽類濃度，調整pH值為9.39、9.62、9.78、9.87不同鹼度，但是大黃中的sennoside A、B仍然和黃芩中的成分互相干擾，於是改用較低pH值的緩衝溶液，希望能降低sennoside A、B emodin等這些易帶電粒子的淨電荷，增加它們與SC的作用程度，使baicalin等黃芩中易與其重疊的成分，因能與SC的互溶程度出現差異，達到分離的目的。

為探討pH值對這些化合物分離的影響，將緩衝液之SC濃度固定在50mM， NaH_2PO_4 的濃度固定為15mM，也固定加入40%的 CH_3CN ，配製五種不同濃度的 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 溶液：

buffer 1 : pH=7.97, 7.50Mm $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$;

buffer 2 : pH=7.53, 5.00Mm $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$;

buffer 3 : pH=7.30, 4.25Mm $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$;

buffer 4 :pH=7.28, 3.75Mm $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$;

buffer 5 :pH=7.05, 3.00Mm $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$;

進行毛細管電泳分析，結果發現 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 濃度不同，各成分移動之時間也隨之改變，如表1之數據所示。將 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 濃度對移動時間作圖，可以發現baicalin、sennoside A、B、emodin四個化合物之移動時間較易受pH值影響，所以互相干擾情況較多。隨著pH值增加，sennoside A、B之移動時間也逐漸減少，因pH值較小時，化合物不易離子化，即極性較小與SC膠束的互溶程度增加，導致移動速度較慢，隨著pH值增加，化合物之極性變大，與SC膠束的互溶程度降低，移動速度加快。baicalin隨著pH值變化，移動時間有先減後增的現象，此種現象也與前述的情況相同，只是baicalin的酸性羧基較易去質子化，所以在pH=7.53之後帶了更多的負電，導致移動速度又更慢。emodin是四個化合物中分子量最小者，所以淨電荷較大，較不受SC膠束的影響，隨著pH值的增加，酸性成分去質子化的程度增加，所以移動速度也變慢。綜合這些結果發現，pH值在7.30($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 濃度為4.25mM)時有最佳之分離效果。

為探討SC濃度對分離之影響，將緩衝溶液之pH值固定(pH值=7.3由15.00mM NaH_2PO_4 和4.25mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 配成)並固定加入40%的 CH_3CN ，配製數種不同SC濃度之溶液進行毛細管電泳分析，結果發現SC濃度對各成分之移動時間有顯著的影響，如表2之數據所示，將SC濃度對移動時間作圖，可以發現SC濃度為20mM和50mM時，分

離效果都不錯，但方劑中尚有其他成分，SC濃度為20mM時sennoside A、B、emodin的吸收峰都會受到干擾，所以最後採用50mM的SC濃度配製緩衝溶液。

為探討 CH_3CN (氰甲烷)濃度對時間的影響，將緩衝溶液之SC濃度(50mM)及pH值固定(溶液之pH值=7.3由15. mM NaH_2PO_4 和4.25mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 配成)，添加不同體積之氰甲烷進行毛細管電泳分析，結果氰甲烷濃度對各成分移動時間的影響甚大，如表3所示。將 CH_3CN 濃度對移動時間作圖發現，不加 CH_3CN 時berberine和palmatine都出現在溶劑吸收峰之後，此種現象是由於溶劑中的水相促使SC的膠束大量形成，增加berberine與palmatine兩種成分中帶正電的氮與膠束的異性電荷產生吸引效應，極性變小因此皆易溶於膠束中，導致移動時間出現在溶劑吸收峰之後。隨著 CH_3CN 的濃度增加，緩衝溶液中水相稀釋，使得膠束的單位濃度減少，也使其結構疏鬆，因此berberine和palmatine與SC的關係，逐漸由膠束型態、中性粒子，轉成帶正電的配對離子，所以圖譜出現時間，也從溶劑之後與溶劑吸收峰重疊，逐漸變成在溶劑之前出現。從圖的曲線中發現emodin移動時間有先減後增的現象，而baicalin、sennoside A、B的移動時間大都隨著 CH_3CN 的濃度增加而增加，推究其原因，可能是pH值=7.3時emodin去質子化程度不大，未添加 CH_3CN 時，因為與大量膠束的強烈互溶，所以在20分鐘內仍未出現，隨著 CH_3CN 的濃度增加，破壞形成的膠束，互溶程度降低，移動速率變快，當 CH_3CN 濃度再增加後，因偶電層改變，降低偶電層中的

Zeta勢，而baicalin、sennoside A、B則是隨著電滲流的降低，移動速率也減慢。從曲線及數據可發現，40%CH₃CN時baicalin及palmatine的出現時間較遠離電滲流(EOF)的出現時間，可減少溶劑吸收峰的干擾，且各成分之圖譜尖銳，分離效果佳。

綜合上述結果，以50mM SC，15mM NaH₂PO₄，4.25mM Na₂B₄O₇和40%CH₃CN的溶液當緩衝溶液，可產生最佳分離效果。圖2是此條件之電泳圖，顯示六個化合物成分之分離情形良好。其移動時間分別為：methyltriphenylphosphonium iodide(內標準品)，6.3分鐘；berberine，7.5分鐘；palmatine，7.8分鐘；baicilin，16分鐘；sennoside B，17.6分鐘；emodin，18.1分鐘；sennoside A，18.8分鐘。三黃瀉心湯之自配及市售粉末，以70%甲醇萃取液直接分析之定量圖譜分別如圖3、圖4所示，分離效果一樣良好。

II-1-3.2 標準品檢量線之製作

如前實驗部分II-1-2.3所述，以各種濃度之吸收峰面積與內標準品之吸收峰面積之比值對濃度(ug/mL)作圖，可得各成分之檢量線如下：

(Y:ratio of peak area, X:ug/mL)

1. Berberine:

$$Y = 0.0191X - 1.7120 \quad (r = 0.9999)$$

(所用之濃度分別為33.60、67.20、201.60、336.00、470.40、604.80ug/mL)

2. Palmatine:

$$Y=0.0175X-0.2927 \quad (r=0.9997)$$

(所用之濃度分別爲8.50、17.00、51.00、85.00、119.00、
153.00ug/mL)

3. Baicalin:

$$Y=0.0277X-33.1995 \quad (r=0.9998)$$

(所用之濃度分別爲51.00、102.00、204.00、306.00、
510.00、714.00ug/mL)

4. Sennoside A:

$$Y=0.0080X-3.8494 \quad (r=0.9996)$$

(所用之濃度分別爲16.00、40.00、80.00、120.00、
160.00、320.00ug/mL)

5. Sennoside B:

$$Y=0.0085X-2.3603 \quad (r=0.9997)$$

(所用之濃度分別爲12.08、32.00、64.00、96.00、128.00、
256.00ug/mL)

6. Emodin:

$$Y=0.0490X-2.6934 \quad (r=0.9998)$$

(所用之濃度分別爲8.00、16.00、32.00、64.00、96.00、
128.00ug/mL)

II-1-3.3 分析方法之檢討

本方法之再現性(相對標準偏差)，以六次重覆分析之峰線比值計算結果如表4。

添加不同重量之各成分標準品於已知含量之三黃瀉心湯粉末

中，以測回收率結果如表5所示。

各成分和內標準品個別峰線之拖尾係數都非常接近壹。而依分析條件計算各成分之理論板層數在18,000~500,000之間。

(N= 18,225 for berberine, 80,883 for palmatine,
41,046 for baicalin, 443,449 for sennoside B,
115,586 for emodin, 490,896 for sennoside A)

II-1-3.4 三黃瀉心湯製劑中各成分之定量

市售及自配之三黃瀉心湯製劑萃取液，在選定條件下，經毛细管電泳分析後，計算berberine、palmatine、baicalin、sennoside B, emodin和sennoside A之含量，結果如表6所示。

表6數據顯示，兩樣品的定量值相當接近，但仍有一些差異，尤其是berberine含量相差3.87mg/g，此種現象或許是基於煎煮製作的方式不同，及藥材原料的差異而起。但無論如何，由圖3和圖4中可看出檢液中欲測定成分之吸收峰都不受干擾，可見本方法可適用於各種樣品，則是肯定的。

第二節 中藥製劑小承氣湯之CE分析方法開發

II-2-1 緒言

小承氣湯記載於傷寒論與金匱要略中，用於陽明裏實，類似大承氣之證(26)。

“太陽病，若吐、若下，若發汗後，微煩，小便數、大便因硬者，與小承氣湯主和之癒。”

“太陽病，譫語，發潮熱，脈滑而疾者，小承氣湯主之。”

“陽明病，其人多汗，以津液外出，胃中燥，大便必硬，硬則譫語，小承氣湯主之”(42)

處方

大黃2.0

枳實2.0

厚樸3.0

方解

本方取用大黃攻積瀉熱，即消腸炎、增加蠕動，厚樸行氣寬中，枳實破結除滿，即健胃行氣、破積滯、助消化，且助大黃排便下行也。此為清瀉劑，適用於陽明腑實而以氣滯脹滿為甚，燥熱次之的證候(25, 42)。

大黃的功用及主要藥理活性分如II-1-1中所述，枳實具有興奮胃腸機能，促進子宮肌收縮及瀉下等作用，其所含的flavonoids(類黃酮素)成分主要為naringin及hesperidin，可抑制病毒生長繁殖，並具有抗過敏性和抗黴菌感染等藥效。此外，枳實抽出液有緩下作用，利於腸內氣體和糞便的排除，也與枳實flavonoids有關。厚樸有鎮靜、健胃、抗菌和殺蟲的作用，其所含的phenols(酚)化合物主要為magnolol和honokiol，藥理研究發現該二成分對引起齧蛀的細菌有抑制作用，另外magnolol對老鼠有長效性的肌肉鬆弛作用(43,44,45)。

文獻記載評估含枳實製劑選用naringin或hesperidin，含厚樸製劑選用magnolol或honokiol為指標成分，利用HPLC進行分析定量(30, 31)。雖然中藥製劑組成成分極為複雜，一一定性定量確有困難，但目前任意選用兩化合物為指標的方法又太過簡略，因此本研究利用CE為分析工具，以君藥大黃的sennodide A、B、emodin，臣藥厚樸的

magnolol及honokiol和輔佐藥枳實的naringin爲指標，測定小氣湯各成分的含量。

Sennoside A、B、emodin結構如圖1所示，其他成分結構如圖5。

II-2-2 實驗部分

II-2-2.1 試藥與儀器

a. 試藥

1. 甲醇(Methanol)，氰甲烷(Acetonitrile)：

Mellinckrodt LC 級(美國)

2. 水：經Millipore Milli-Q reagent water system 純化

3. 四硼酸鈉(Sodium borate)，醋酸鈉(Sodium acetate)：

Osaka 試藥級(日本)

4. 磷酸二氫鈉(Sodium dihydrogenphosphate)：和光試藥級(日本)

5. 膽酸鈉(Sodium cholate)，Emodin, Hesperidin：

Sigma 試藥級(美國)

6. Sennoside A、B：米山試藥級(日本)

7. 醋酸(Acetic acid)，Gallic acid：Merck LC級(德國)

8. Methyltriphenylphosphonium iodide：由triphenyl phosphine和methyl iodide反應製得(33)

9. Naringin：Aldrich 試藥級(美國)

10. Honokiol, Magnolol：分離自厚樸(46)

11. p-tert-Octylphenol：Nacalai試藥級(日本)

b. 儀器

1. 離心機：Hettich Universal其轉盤為10mL×12

2. 酸鹼度計(pH meter)：Metrohm 691

3. 毛細管電泳系統(CE)：

Water Quanta 4000

毛細管：80cm×75μm I.D. uncoated with the detection
window placed at 72.5cm (Millipore, U.S.A)

偵測器：on-line UV detector at 254nm

II-2-2.2 CE分析條件

Buffer: 含60%的50mM sodium cholate, 15.00mM NaH_2PO_4 ,

4.25mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 的緩衝溶液和40%的氰甲烷。

Voltage: 25kV

Sampling time: 5sec hydrosatic

Run time: 20 min

Temperature: 22.5~23.5°C

II-2-2.3 標準品檢量線之製作

1. Methyltriphenylphosphonium iodide

精稱0.8000g的Methyltriphenylphosphonium iodide溶於
甲醇，以量瓶配成100mL的50%甲醇溶液，作為內標準品溶液。

2. Sennoside A

精稱0.0100g的sennoside A溶於甲醇，以70%甲醇配成25
mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.4mL，各

加入1.0mL 內標準溶液，以70% 甲醇配成10mL的標準樣品溶液。
依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

3. Sennoside B

精稱0.0080g的sennoside B溶於甲醇，以70% 甲醇配成25 mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.4mL，各加入1.0mL內標準溶液，以70% 甲醇配成10mL的標準樣品溶液。
依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

4. Emodin

精稱0.0040g的emodin溶於甲醇，以70% 甲醇配成25mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、4、3、2、1、0.5mL，各加入1.0mL內標準溶液，以70% 甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

5. Naringin

精稱0.0453g的naringin 溶於甲醇，以70% 甲醇配成25mL的溶液，是為標準溶液。分別取8、6、4、2、1、0.5mL，各加入1.0mL 內標準品溶液，以70% 甲醇配成10mL的標準樣品溶液。
依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

6. Magnolol

精稱0.0525g的Magnolol溶於甲醇，以70% 甲醇配成25mL的溶液，是為標準溶液。分別取標準溶液8、6、4、2、1、0.5mL，各加入1.0mL 內標準品溶液，以70% 甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量

線。

7. Honokiol

精稱0.0252g的honokiol溶於甲醇，以70%甲醇配成25mL的溶液，是為標準溶液。分別取標準溶液8、4、3、2、1、0.4mL，各加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL的標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

II-2-2.4 製劑萃取液之配製及定量

1. 精稱市售小承氣湯粉末0.4000g，各以3mL 70%甲醇室溫攪拌30分鐘，萃取3次，濾液加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL檢液，經過0.45um過濾器過濾後，直接以毛細管電泳定量。
2. 精稱依處方比例自配之小承氣湯藥材粉末0.5600g，各以3mL 70%甲醇溶液迴流萃取3次，每次20分鐘，濾液加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL檢液，經過0.45um過濾器過濾後，直接以毛細管電泳定量。

II-2-2.5 配製測試回收率之溶液

將已知量之各標準品加入0.4000g之小承氣湯粉末中，如II-2-2.4中之步驟萃取及定量，計算回收率。

II-2-2.6 偵測極限

稀釋標準溶液，注入CE中分析。當訊號/雜訊=3/1時之量為其偵測極限。

II-2-3 結果與討論

II-2-3.1 分析條件之探討

在分析小承氣湯之檢液時，也如同分析三黃瀉心湯之萃取液般，先從欲定量成分之酸性酚基或羧基等特殊官能基著手，尋找適宜之緩衝溶液。首先配製五種pH值的緩衝溶液，分別為緩衝溶液1(pH=6.86，由2mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和18mM NaH_2PO_4 配成)，緩衝溶液2(pH=7.94，由6mM NaB_4O_7 和14mM NaH_2PO_4 配成)，緩衝溶液3(pH=9.26，由10mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和10mM NaH_2PO_4 配成)，緩衝溶液4(pH=9.65，由14mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和6mM NaH_2PO_4 配成)，緩衝溶液5(pH=9.85，由18mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和2mM NaH_2PO_4 配成)，同時將sinnoside A、B、emodin、naringin、magnolol、honokiol等成分之混合液，利用這五種緩衝溶液進行分析，結果發現緩衝溶液5，所進行之分離效果較佳，且各吸收峰也較尖銳。但是由於方劑中成分眾多又常具相似的物理性質，所以還是有解析度不佳甚或相互重疊的現象存在。於是另外配製上述的五種緩衝溶液，各加入20mM SDS，再進行分析，發現加入界面活性劑後，各成分吸收峰變寬，但是honokiol與SDS膠束互溶程度似乎相當不錯(不像未加SDS時幾乎隨電滲流出現)，因此可得獨立的吸收峰，尤其是pH=9.26時，除了snnoside A、B部分重疊外，各成分分離效果更佳。接著將溶液1加入4mM SC和18mM SDS配成緩衝溶液6，溶液2加入12mM SC和14mM SDS配成緩衝溶液7，溶液3加入20mM SC和10mM SDS配成緩衝溶液8，溶液4加入28mM SC和6mM SDS配成緩衝溶液9，溶液5加入36

mM SC和2mM SDS配成緩衝溶液10，各成分利用緩衝溶液6、7、8、9、10進行分析，發現加SC後sennoside A、B之分離情況較佳，而其餘成分的圖譜，也和SDS單獨存在時之情況相類似。又將緩衝溶液6、7、8、9、10各加入20%CH₃CN，對各成分進行分析，發現CH₃CN可使各吸收峰都很尖銳，且sennoside A、B可完全分開。最後選擇含50mM SC，15mM NaH₂PO₄，4.25mM NaB₄O₇的溶液和CH₃CN(V/V=3:2)為分析之緩衝溶液，因為在加入界面活性劑(SC)及有機修飾劑(CH₃CN)後，經過一系列改變小範圍的pH值試驗，發現低的pH值使各成分之間的分離效果較佳，不易與方劑中複雜之成分重疊，且50mM SC配合40%的CH₃CN時，因SC膠束結構較SDS膠束結構更為疏鬆，於此種pH值下，不致因電滲流減小，需增加很長的分析時間，而各成分仍有相當好的分離效果。圖6是此條件之電泳圖，顯示六個化合物成分之分離情形良好。其移動時間分別為：Methyltriphenylphosphonium iodide(內標準品)，6.3分鐘；naringin，9.8分鐘；honokiol，10.7分鐘；magnolol，11.9分鐘；sennoside B，17.6分鐘；emodin，18.1分鐘；sennoside A，18.8分鐘。小承氣湯之自配及市售粉末，以70%甲醇萃取液直接分析之定量圖譜分別如圖7、圖8所示，效果與純品一樣良好。

II-2-3.2 標準品檢量線之製作

如前實驗部分II-2-2.3所述，以各種濃度之吸收峰面積與內標準品之吸收峰面積之比值對濃度(ug/mL)作圖，可得各成分之檢量線如下：

(Y:ratio of peak area, X:ug/mL)

1. Sennoside A:

$$Y = 0.0080X - 3.8494 \quad (r = 0.9996)$$

(所用之濃度分別爲16.00、40.00、80.00、120.00、160.00、320.00ug/mL)

2. Sennoside B:

$$Y = 0.0085X - 2.3603 \quad (r = 0.9997)$$

(所用之濃度分別爲12.08、32.00、64.00、96.00、128.00、256.00ug/mL)

3. Emodin:

$$Y = 0.0490X - 2.6934 \quad (r = 0.9998)$$

(所用之濃度分別爲8.00、16.00、32.00、64.00、96.00、128.00ug/mL)

4. Naringin

$$Y = 0.0016X - 66.7186 \quad (r = 0.9997)$$

(所用之濃度分別爲90.60、181.20、362.40、724.80、1087.20、1449.60ug/mL)

5. Honokiol:

$$Y = 0.0220X + 5.3735 \quad (r = 0.9996)$$

(所用之濃度分別爲40.32、100.80、201.60、302.40、403.20、806.40ug/mL)

6. Magnolol:

$$Y = 0.0100X - 67.1860 \quad (r = 0.9998)$$

(所用之濃度分別為40.32、100.80、201.60、302.40、
403.20、806.40ug/mL)

II-2-3.3 分析方法之檢討

本方法之再現性(相對標準偏差)，以六次重覆分析之峰線比值計算結果如表7。

添加不同重量之各成分標準品於已知含量之小承氣湯粉末中，以測定回收率結果如表8所示。

各成分和內標準品個別峰線之拖尾係數都非常接近壹。

II-2-3.4 小承氣湯製劑中各成分之定量

市售及自配之小承氣湯製劑萃取液，在選定條件下，經CE分析後，計算各成分之含量，結果如表9及表10所示。表上數據顯示，市售製劑中之大黃成分含量遠高於實際煎煮者。

第三節 中藥製劑乙字湯之CE分析方法開發

II-3-1 緒言

乙字湯為日本驗方之一，處方含有柴胡、升麻、甘草、當歸、黃芩和大黃等六種生藥材。其中柴胡、升麻能去下腹部之濕熱，甘草、當歸能緩和鎮痛、滋潤通和，黃芩則清腸熱，而大黃用量則視便秘症狀之有無而可增減。乙字湯之組成及配藥用量，依「君臣佐使」四大要素分類為(47,48)：

君 藥：升麻 1.5，柴胡 5.0

臣 藥：甘草 2.0

佐、使藥：當歸 6.0，黃芩 3.0，大黃1.0

其原藥材之主要成分可歸納如下：

升麻：cimigenol(triterpenoids)、caffeic acid(phenolic carboxylic acid)。

柴胡：saikosaponin a、c、d(saponins)。

甘草：glycyrrhizin(saponins)。

當歸：ligustilide(essential oil)、ferulic acid(phenolic carboxylic acid)。

黃芩：baicalin、baicalein、wogonin(flavones)。

大黃：sennoside A、sennoside B(dianthraquinones)及 enodin、aloe-emodin(anthraquinones)。

由於傳統中藥具有藥性溫和、低毒性之特點，近年來已廣為應用於臨床治療上，尤其中藥科學製劑(或濃縮中藥)上市，減少了煎煮的麻煩，中藥使用更為頻繁。然而為確保中藥品質水準，建立一套藥物品管的分析方法成為刻不容緩的課題，1985年日本Ministry of Health and Welfare就規定所有申請檢視及註冊上市的濃縮中藥，必須提供二個或二個以上化學指標成分的定量分析結果(49)。

目前中藥製劑之評估大多以HPLC分析二～三個化學成分之含量(50～52)我們曾嘗試以毛細電泳分析單一藥材的數個成分，並成功地定量相關製劑中的二～五個化學成分。本研究乃進一步針對乙字湯，試圖建立一套簡便、有效的方法，同時分析數個藥效成分。

II-3-2 實驗部分

II-3-2.1 藥品與儀器

II-3-2.1(a) 實驗藥品

Sodium dedecyl sulphate (SDS)與sodium cholate(SC)爲美國Sigma試藥，sodium borate、sodium dihydrogenphosphate、tetrabutylammonium bromide(TBA)、potassium dihydrogenphosphate與salicylic acid 爲日本Osaka試藥。Baicalin、baicalein、wogonin與sennoside A、B購自日本米山(Yoneyama)公司，aloe-emodin和emodin購自法國Extrasynthess，而glycyrrhizin、ferulic acid、caffeic acid與tetralin(tetra-hydronapthalene)爲日本Tokyo Kasei試藥。Oroxylin A 7-0-glucuronide、wogonin 7-0-glucuronide自黃芩分離純化而得(53-56)。磷酸爲德國Merck試藥，甲醇、氘甲烷爲美國Mallinckrodt LC級試藥。

II-3-2.1(b) 實驗儀器

1. 毛細管電泳系統：Spectra Phoresis 1000

毛細管：70cm×75um I.D. uncoated

(至檢測器長62.5cm)

偵測器：on-line UV detector at 254nm

數據處理：Spectra Phoresis 1000積分系統

2. 酸鹼測定義(pH meter)：Metrohm691

3. 離心機：Hettich Universal其轉盤爲10mL×12

II-3-2.2 分析條件

Buffer: 18mM SDS、2mM SC、12.5mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 與 10mM NaH_2PO_4 溶液。

Voltage: 20kV

Injection mode: 2psi*sec(hydrodynamic)

Run time: 15 min

Cartridge Temperature: 30.0°C

II-3-2.3 各種緩衝溶液之配製及分析條件之探討

配製七種緩衝溶液。其配法為：先配製溶液1(SDS 20.0mM, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 15.0mM, NaH_2PO_4 12.5mM)和溶液7(SC 20.0mM, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 15.0mM, NaH_2PO_4 12.5mM)，然後將二者依1/0、9/1、5/1、2/1、1/1、1/2、0/1之比例混合，則得七種不同SDS/SC濃度比的緩衝溶液。將之以毛細管電泳分析十一個乙字湯成分，探討兩種表面活性劑混合使用，對各成分泳動速率之影響。

II-3-2.4 配製標準溶液及製作檢量線

稱取SA 2.00mg, SB 1.60mg, E 1.20mg, AE 1.60mg, B 15.60mg, W 2.50mg, OG 3.14mg, WG 5.56mg, FA 2.50mg, CA 5.00mg與GZ 10.20mg混合，以70%甲醇配成100mL溶液，為標準溶液。稱取0.1g的salicylic acid，以70%甲醇配成濃度為1.0mg/mL的溶液，作為內標液。

分別取標準溶液0.5mL、1.0mL、2.0mL、4.0mL、6.0mL、8.0mL、9.0mL，各加入1.0mL內標準品溶液，以70%甲醇配成10mL標準樣品溶液。依選定的分析條件，分別以毛細管電泳分析，製作檢量線。

II-3-2.5 自製乙字湯之配製及煎煮

依比例稱取5.0克柴胡、1.5克升麻、2.0克甘草、6.0克當歸、3.0克黃芩和1.0克大黃，混合後粉碎；稱取1.0克自配乙字湯組成藥材粉末，加二十倍純水，以文火煮，煮至半量，離心過濾後，加入甲醇配成70%甲醇溶液，再經離心過濾，濾液加入2.5mL內標準品，再以70%甲醇稀釋成25mL檢液，經 $0.45\mu\text{m}$ 過濾器過濾後，直接以毛細管電泳分析。

II-3-2.6 市售乙字湯萃取液之配製及定量

稱取市售乙字湯粉末1.0克，以7.5mL70%甲醇於室溫下攪拌萃取15分鐘，離心後過濾，重複三次；濾液加入2.5mL內標準品溶液，再以70%甲醇配成25mL檢液，經 $0.45\mu\text{m}$ 過濾器過濾後，直接以毛細管電泳定量。

II-3-2.7 配製測定回收率之溶液

將 $100\mu\text{gSA}$ ， $150\mu\text{gWG}$ ， $150\mu\text{gOG}$ ， $200\mu\text{gBG}$ ， $100\mu\text{gW}$ ， $200\mu\text{gGZ}$ 與 $100\mu\text{gE}$ 分別加入1g之市售乙字湯粉末中，如II-3-2.6 (B) 之步驟萃取及定量，計算回收率。

II-3-3 結果與討論

II-3-3.1 分析條件之探討

參考分析大黃藥材使用的分析條件，結果無論如何改變SDS濃度或調整pH值，總無法同時分開十二個化合物，當使用20mM SDS、15mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和12.5mM NaH_2PO_4 為緩衝溶液時，可同時分離八個

成分，但B和SB、BG和FA無法分開；將界面活性劑SDS改以SC替代，以20mMSC、15mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和12.5mM NaH_2PO_4 為緩衝溶液時，B和SB、BG和FA可分開，但OG和WG、W和BG無法分開，因此乃考慮將SDS與SC混合加於緩衝溶液中，並改變Borate濃度，尋找最佳分離效果。

為探討SDS和SC同時存在緩衝溶液中，對這些化合物分離效果之影響，乃將SDS溶液(20mMSDS、15mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和12.5mM NaH_2PO_4)與SC溶液(20mMSC、15mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和12.5mM NaH_2PO_4)依不同比例混合，配製SDS/SC不同濃度比的緩衝溶液，進行毛細管電泳分析。結果發現，隨SDS/SC比值降低，大部分化合物的有效淌度(effect mobility)有先減後增的趨勢。此乃因SDS/SC比值降低(SDS濃度降低、SC濃度增加)時，SDS膠束逐漸破壞，而SC濃度尚低於cmc(臨界膠束濃度)值，無法形成膠束，因此有效泳動速率變小；當SC濃度增至等於cmc值以上時，SC膠束形成，化合物之有效泳動速率增加。對這十二個化合物之分離，在SDS/SC=9/1時，有最佳分離效果。

為進一步尋找最佳分離條件，乃將SDS/SC濃度比固定為9/1(SDS=18mM、SC=2mM)、 NaH_2PO_4 濃度固定為10mM，改變 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 之濃度，配製各種不同pH值之溶液，進行毛細管電泳分析。結果發現pH值對化合物之移動時間有很大的影響，pH=9.35時($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 濃度為12.5mM)，各化合物有最佳分離效果；pH大於9.35時，WG與B、SA與E波峰會重疊，pH小時9.35時，BG、W、FA無法分開。

綜合上述討論，最後我們乃選擇含18mM SDS、12.5mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 和10mM NaH_2PO_4 的溶液為最佳緩衝溶液，當應用於乙字湯萃取液之分析時，我們發現除了B受大黃的未知成分干擾很大，無法定量外，此條件可同時分析乙字湯中的十一個成分，圖10是標準品之電泳層析圖，各成分之移動時間分別為：

OG	7.25min	WG	7.45min
SB	7.81min	SA	8.00min
W	8.31min	BG	8.88min
FA	9.32min	GZ	9.75min
E	9.87min	INT	10.75min
AE	12.90min	CA	13.55min

II-3-3.2 檢量線之製作

如前實驗部分II-3-2.4所述，計算各成分波峰面積與內標準品波峰面積之比值，然後以濃度對波峰面積比值作圖，可得各成分之檢量線(X:ratio; Y:mg/mL)為：

$$\begin{aligned}
 \text{OG} \quad Y &= 2.59 \times 10^{-1} X - 4.40 \times 10^{-3} (r=0.9994) \\
 \text{WG} \quad Y &= 3.48 \times 10^{-1} X - 1.16 \times 10^{-2} (r=0.9994) \\
 \text{SB} \quad Y &= 5.27 \times 10^{-1} X - 4.30 \times 10^{-3} (r=0.9992) \\
 \text{SA} \quad Y &= 5.69 \times 10^{-1} X - 2.60 \times 10^{-3} (r=0.9996) \\
 \text{W} \quad Y &= 1.51 \times 10^{-1} X - 1.50 \times 10^{-3} (r=0.9995) \\
 \text{BG} \quad Y &= 4.05 \times 10^{-1} X - 1.71 \times 10^{-2} (r=0.9996) \\
 \text{FA} \quad Y &= 1.19 \times 10^{-1} X - 1.00 \times 10^{-3} (r=0.9994) \\
 \text{GZ} \quad Y &= 5.97 \times 10^{-1} X - 2.93 \times 10^{-2} (r=0.9998) \\
 \text{E} \quad Y &= 1.32 \times 10^{-1} X - 1.80 \times 10^{-3} (r=0.9991)
 \end{aligned}$$

$$AE \quad Y = 2.35 \times 10^{-1}X - 1.75 \times 10^{-2} (r = 0.9993)$$

$$CA \quad Y = 1.90 \times 10^{-1}X - 1.48 \times 10^{-2} (r = 0.9995)$$

II-3-3.3 自製及市售乙字湯之定量結果

如實驗部分 II-3-2.5 及 II-3-2.6 所述，將配製好之檢液分別注入毛細管電泳中分析，如圖 11、12。計算各成分之含量，結果如表 11 所示。

II-3-3.4 系統適用性之評估

選用 sennoside A 等七個成分，如實驗部分 II-3-2.7 所述，以 CE 定量，計算其偵測極限及回收率，結果列於表 12 中，各成分之回收率，在 98.4~102.5% 之間，顯示本方法之準確性都很好。

將市售乙字湯(1)之萃取液經 CE 作六次重複分析，計算滯留時間及定量結果之相對標準偏差，如表 13 所示。顯示本分析方法無論圖譜之再現性或定量結果之精確性都令人滿意。

第四章 結 論

目前一般都是採用 HPLC 來定量分析中藥製劑各組成藥材的指標成分，但這方法存有若干問題與不便，因此引進新發展的毛細管電泳作為分析工具，不僅可提供多元化的檢測方法，並且有助於提昇中藥的品質。

毛細管電泳與 HPLC 分離上最大的差別，在於前者是在電場作用下，使帶電粒子以不同速度向電荷相反的方向移動，以達分離目的，而後

者則是利用高壓泵沖提，使樣品在管柱之固定相與移動相間因不同的分配率達分離的效果。因此，利用CE分析之對象，必須是在緩衝溶液中能成為帶帶電粒子的成分。除了本身已經帶正電的成分如berberine、palmatine外，其餘的化合物如sennoside A、B、emodin、naringin、magnolol、honokiol、baicalin、wagonin等，就必需利用緩衝溶液的變化，譬如酸鹼值的調整，或是加入界面活性劑與其形成膠束，使之帶有不同電荷。

中藥用水煎煮，所得之萃取液主要含高極性物質，其藥效成分以生物鹼、配醣體等最為普遍。其中生物鹼之分析可在溶劑之前出現，較少干擾，但移動時間在溶劑之後的配醣體、酚類，因製中常有的有機酸、胺基酸等化合物均會在此區出現，圖形較為複雜，但本研究調整溶液的pH值，變換SDS為SC並添加有機溶劑，可於20分鐘內測定三黃瀉心湯及小承氣湯中的berberine、palmatine、baicalin、sennoside

A、B、emodin、naringin、magnolol、honokiol等藥效成分，可於15分鐘內分析乙字湯中的配醣體(baicalin、oroxylin A 7-O-glucuronide、wagonin 7-O-glucuronide、sennoside A、sennoside B、glycyrrhizin)、有機酸(ferulic acid、caffeic acid)、蒽醌類(emodin、aloe-emodin)、黃酮類(baicalin、wagonin)等化合物的測定，尤其整個過程中不需任何前處理，較以前任何分析方法簡便又有高分離能力，由此可見CE有極佳的條件可應用於中藥劑的成分分析。

參考資料

1. S. Hjerten, J. Chromatogr., 270, 6 (1983).

2. H.H. Lauer and D. McManigill, Anal. Chem., 58, 166(1986).
3. R.A. Wallingford and A.G. Ewing, Anal. Chem., 60, 258(1988).
4. R.D. Smith and H. R. Udseth, Nature (London), 331, 639(1988).
5. A.S. Cohen, A. Paulus and B.L. Karger, Chromatographia, 24, 15(1987).
6. W. Steuer, I. Grant and F. Erni, J. Chromatogr., 507, 125(1990).
7. D.S. Stegehuis, H. Irth, U.R. Jiaden and J. Van Der Greef, J. Chromatogr., 538, 393(1991).
8. A.E. Bruno, A. Paulus and D.J. Bornhop, App. Spectrosc., 45, 462(1991).
9. M.V. Novotny, K.A. Cobb and J. Liu, Electrophoresis, 11, 735(1990).
10. C. Fujimoto, Y. Muramatsu, M. Sujuki and K. Jinno, J. High Resolut. Chromatogr., 14, 178(1991).
11. E. Leopold and L. Gouesclou, Deux Mille, 156, 27(1991); C.A. 115, 45498c(1991).
12. B. Kenney, J. Chromatogr., 546, 423(1991).
13. M. Albin, R. Weinberger, E. Sapp and S. Moring, Anal. Chem., 63, 417(1991).
14. A. Guttman, A. Paulus, A.S. Cohen, N. Grinberg and B.L. Karger, J. Chromatogr., 448, 41(1988).
15. A. D. Tran and T. Blanc, J. Chromatogr., 516, 241(1990).
16. S. Hoffstetter-Kuhr, A. Paulus, E. Gassmann and H.M. Widmer, Anal. Chem., 63, 1541(1991).
17. S. Honda, K. Suzuki, M. Kataoka, A. Makino and K. Kakehi, J. Chromatogr., 515, 653(1990).
18. Y.M. Liu and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 600, 370(1992).
19. Y.M. Liu and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 623, 196(1992).
20. Y.M. Liu and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 634, 329(1993).

21. Y.M. Liu and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 637, 219(1993).
22. Y.M. Liu and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 639, 323(1993).
23. H.R. Chen and S.J. Sheu, J. Chromatogr., 653, 184(1993).
24. C.F. Lu and S.J. Sheu, Chin. Pharm. J., 45, 495(1993).
25. 戴新民, “中醫方劑學”, PP.3-10, 43-44, 啓業書局, 台北(1979)。
26. 許鴻源、許照信, “常用漢方方劑圖解”, PP.1-10, 111、118, 新醫藥出版社, 台北(1985)。
27. 郝毅, “漢方古方要方解說”, PP.172-173, 啓業書局, 台北(1979)。
28. 許鴻源, “中藥材之研究”, PP.22-24, 新醫藥出版社, 台北(1980)。
29. 戴新民, “中醫方劑學”, PP.289-291, 141-142, 啓業書局, 台北(1981)。
30. S. Y. Huang, "A collective Commentary to Herbal Formulas", pp.1-10, Ba-Teh Education and Culture Press, Taipei(1987)..
31. M. Harada, Y. Ogiwara, Y. Kano, A. Akahori, Y. Ichio, O. Miura, K. Yamamoto and H. Suzuki, Iyakuin Kenkyu, 20, 1300(1989).
32. M. Tomita and J. Kunitomo, Yakugaku Zasshi, 78, 1444(1958).
33. H. E. Baumgarten, "Organic Synthesis", Coll. Vol. V, P.751, John Wiley & Sons, Inc., New York(1973).
34. S. Terabe, K. Otsuka, K. Ichikawa, A. Tsuchiya and T. Ando, Anal. Chem., 56, 111(1984).
35. S. Terabe, K. Otsuka and T. Ando, Anal. Chem., 57, 843(1985).
36. C. P. Ong, H. K. Lee and S. F. Y. Li, J. Chromatogr., 542, 473(1991).
37. C. P. Ong, C. L. Ng, H. K. Lee and S. F. Y. Li, J. Chromatogr., 547, 419(1991).
38. Q. P. Ong, Z. P. Sun and D. K. Ling, J. Chromatogr., 603, 259(1992).
39. 劉英玫, “應用毛細管電泳於中藥分析之研究”, 國立台灣師範大學化學研究所博士論文, PP.74-88, 137-164, (1993)。
40. 吳聰建, “黃連生物鹼之定量研究”, 國立台灣師範大學化學研究所碩士論文, PP.1-10.(1992)。

41. H. Nishi, T. Fukuyama, M. Matsuo and S. Terabe, J. Chromatogr., 513, 279(1990).
42. 戴新民, “傷寒論釋義”, PP.99-101, 啓業書局, 台北(1981)。
43. 許鴻源、許照信、許玉盤、許順吉、陳建志、張憲昌, “簡明藥材學”, PP.9、61-62、112-113、120-121、300-301、312-313、548-549, 新醫藥出版社, 台北(1985)。
44. K. Watanabe, H. Y. Watanabe, Y. Goto, N. Yamamoto and M. Yoshizaki, Chem. Abstr., 84, 99380t(1976).
45. T. Namba, M. Tsunozuka and M. Hattori, Chem. Abstr., 96, 2230 80j(1982).
46. M. Fujita, H. Itokawa and Y. Sashida, Chem. Pharm. Bull., 20, 212(1972).
47. 同ref. 26, pp.493-494.
48. 吳家鏡, “方劑學大全”, P.1-8, 正言出版社, 台北(1990)。
49. M. Harade, Y. Ogigara, Y. Kano, A. Akahori, Y. Ichio, O.Miura and H. Suzuki, Iakuhin Kenkyu, 19, 852(1988).
50. M. Harade, Y. Ogigara, Y. Kano, A. Akahori, Y. Ichio, O.Miura and Suzuki, Iakuhin Kenkyu, 20, 1300(1989).
51. K. C. Wen, C. Y. Huang and F. S. Liu, J. Chromatogr., 593, 191(1992).
52. K. C. Wen, C. Y. Huang and F. L. Lu, J. Chromatogr., 631, 241 (1993).
53. T. Tomimori, Y. Miyacihi and H. Kizu, Yakugaku Zasshi, 102, 388(1982).
54. T. Tomimori, Y. Miyacihi Y. Imoto, H. Kizu and Y. Tanabe, Yakugaku Zasshi, 103, 607(1983).
55. T. Tomimori, Y. Miyacihi Y. Imoto, H. Kizu and Y. Tanabe, Yakugaku Zasshi, 104, 524(1984).
56. T. Tomimori, Y. Miyacihi Y. Imoto, H. Kizu and C. Suzuki, Yakugaku Zasshi, 104, 529(1984).

表 1 Borate 濃度對移動 (min) 時間之影響

Na ₂ B ₄ O ₇ 濃度 (mM)	pH值	ber	pal	bai	sen B	emo	sen A
7.5	7.97	6.095	6.382	15.324	15.324	17.798	16.181
5	7.53	6.396	6.450	14.884	16.167	17.097	17.097
4.25	7.30	6.750	7.110	15.195	16.648	16.999	17.516
3.75	7.28	6.261	6.590	15.439	16.526	16.555	17.520
3	7.05	6.366	6.704	15.425	17.387	16.761	18.51

ber : berberine , pal : palmatine , bai : baicalin , sen B : sennoside B ,
emo : emodin , sen A : sennoside A

表 2 SC 濃度對移動時間 (min) 之影響

SC 濃度 (mM)	ber	pal	bai	sen B	emo	sen A
10	5.086	5.281	10.597	12.251	11.226	12.251
20	5.728	5.981	12.53	14.027	13.459	14.563
30	6.253	6.555	14.184	15.799	15.483	16.540
40	6.601	6.963	14.980	16.609	16.609	17.361
50	6.750	7.110	15.195	16.648	16.999	17.516

表 3 CH₃CN 濃度對移動時間 (min) 之影響

CH ₃ CN 濃度 (%)	ber	pal	bai	sen B	emo	sen A	EOF
0	8.173	8.611	14.310	12.838	20a	13.195	6.918
10	7.283	7.763	13.511	13.761	18.142	14.250	7.736
20	6.980	7.409	14.181	15.131	16.883	15.807	7.972
30	6.497	6.513	14.269	15.513	16.096	16.291	8.330
40	6.750	7.110	15.195	16.648	16.999	17.516	8.920

表 4 三黃瀉心湯各成分 intra-day RSD (mg/g)

次數 \ 成分	ber	pal	bai	sen B	emo	sen A
1	13.0568	5.7252	16.2597	1.3081	1.0085	2.5161
2	13.0459	5.7245	16.2210	1.3078	1.0080	2.5150
3	12.9320	5.6981	16.0780	1.2581	1.0515	2.4682
4	12.9500	5.7218	16.1885	1.3079	1.0076	2.5140
5	12.8356	5.6445	15.8180	1.2578	1.0513	2.4617
6	12.8584	5.6453	15.9997	1.2579	1.0512	2.4618
平均值	12.9465	5.6899	16.0942	1.2829	1.0296	2.4894
	±0.0840	±0.0332	±0.1516	±0.025	±0.0216	±0.0257
RSD (%)	0.65	0.62	0.94	1.95	2.10	1.03

三黃瀉心湯各成分 inter-day RSD (mg/g)

次數 \ 成分	ber	pal	bai	sen B	emo	sen A
1	13.0749	5.7405	16.2991	13.1011	1.0559	12.6834
2	13.0705	5.7403	16.2879	13.1009	1.0555	12.6813
3	12.8305	5.6417	15.8984	12.5628	1.0088	12.2998
4	13.0704	5.7395	16.1973	13.0994	1.0539	12.6730
5	12.8296	5.6411	15.9372	12.5666	1.0074	12.2982
6	12.8294	5.6405	15.8951	12.5617	1.0060	12.2967
平均值	12.9508	5.6906	16.0858	12.8300	1.0312	12.4887
	±0.1206	±0.0495	±0.1790	±0.2694	±0.0238	±0.1905
RSD (%)	0.93	0.87	1.11	2.10	2.31	1.53

表 5 各成分之回收率

成分	加入量 (ug)	測定量 (ug)	回收率 (%)
berberine	263	260	98.9
palmatine	483	492	101.9
baicalin	309	312	101.0
sennoside B	126	128	101.6
emodin	157	160	101.9
sennoside A	150	148	98.7

表 6 三黃瀉心湯各成分之含量 (mg/g)

成分含量\樣品	市售	自配
berberine	9.08	12.95
palmatine	4.74	5.69
baicalin	17.24	16.09
sennoside B	1.04	1.28
emodin	0.89	1.03
sennoside A	2.03	2.49

表. 7 小承氣湯各成分 CE 之 intra-day RSD (mg/g)

次數 \ 成分	nar	hon	mag	sen B	emo	sen A
1	2.7595	1.6857	4.7811	1.0092	0.4791	2.7679
2	2.7005	1.6849	4.7806	1.0082	0.4772	2.7672
3	2.6985	1.6372	4.7017	0.9777	0.4705	2.7163
4	2.7141	1.6837	4.7798	1.0063	0.4758	2.7660
5	2.6847	1.6363	4.7002	0.9737	0.4695	2.7147
6	2.6913	1.6390	4.7006	0.9748	0.4532	2.7140
平均值	2.7081	1.6611	4.7407	0.9917	0.4708	2.7410
	± 0.0247	± 0.0236	± 0.0400	± 0.0163	± 0.0086	± 0.0260
RSD (%)	0.91	1.42	0.84	1.64	1.83	0.95

小承氣湯各成分 CE 之 inter-day RSD (mg/g)

次數 \ 成分	nar	hon	mag	sen B	emo	sen A
1	2.7439	1.6966	4.7898	1.0103	0.4759	2.7754
2	2.7432	1.6961	4.7894	1.0087	0.4756	2.7748
3	2.6795	1.6448	4.6925	0.9748	0.4550	2.7079
4	2.7425	1.6952	4.7888	1.0112	0.4761	2.7739
5	2.6782	1.6267	4.6916	0.9724	0.4544	2.7061
6	2.6775	1.6254	4.6912	0.9713	0.4546	2.7067
平均值	2.7108	1.6641	4.7406	0.9915	0.4653	2.7408
	± 0.0324	± 0.0324	± 0.0488	± 0.0186	± 0.0106	± 0.0339
RSD (%)	1.20	1.95	1.03	1.88	2.88	1.24

表 8 (CE) 各成分之回收率

成分	加入量 (ug)	測定量 (ug)	回收率 (%)
naringin	750	752	100.3
honokiol	400	405	101.3
magnolol	800	797	99.6
sennoside B	150	152	101.3
emodin	200	198	99.0
sennoside A	180	183	101.7

表 9 自配小承氣湯之定量結果 (mg/g)

含量	CE
gallic acid	-
sennoside B	0.99
sennoside A	2.74
naringin	2.71
hesperidin	-
honokiol	1.66
magnolol	4.74
emodin	0.47

表 10 市售小承氣湯之定量結果 (mg/g)

含量	樣品
gallic acid	
sennoside B	1.19
sennoside A	4.86
naringin	2.62
hesperidin	-
honokiol	1.68
magnolol	5.66
emodin	1.13

表 11 以CE定量乙字湯各成分含量 (mg/g)

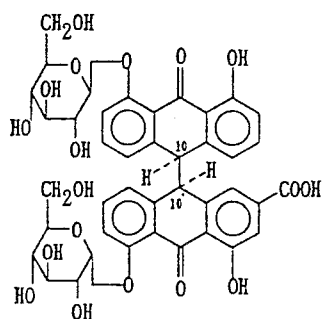
成分	自製乙字湯	市售(I)	市售(II)
OG	0.86	1.95	1.62
WG	1.10	2.14	2.25
SB	0.47	0.57	0.55
SA	0.60	0.74	0.64
W	0.21	0.29	0.27
BG	5.54	8.21	7.48
FA	0.05	0.07	0.07
GZ	0.55	0.78	0.87
E	0.08	0.10	0.11
AE	0.03	0.09	0.10
CA	0.07	0.08	0.09

表 12 乙字湯各成分用CE分析之偵測極限 ($S/N=3$)
及回收率 (%) , $n=3$

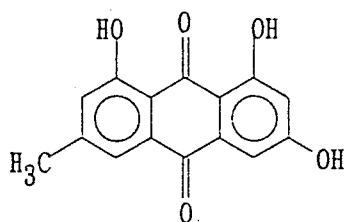
成分	偵測極限		回收率
	($\mu\text{g/mL}$)	(ng)	
SA	0.50	2.50×10^{-3}	98.5%
BG	0.61	3.05×10^{-3}	101.9%
WG	0.65	3.25×10^{-3}	102.0%
OG	0.70	3.50×10^{-3}	102.5%
W	0.98	4.90×10^{-3}	98.7%
GZ	0.45	2.25×10^{-3}	99.2%
E	1.60	8.00×10^{-3}	98.4%

表 13 以CE分析乙字湯各成分之再現性

成分	移動時間之 RSD% (n=6)	相對移動時間之 RSD% (n=6)	定量數值之 RSD% (n=6)
OG	1.31%	0.25%	1.45%
WG	1.32%	0.20%	1.56%
SB	1.67%	0.19%	2.01%
SA	1.54%	0.20%	1.82%
W	2.45%	0.40%	1.14%
BG	2.15%	0.38%	1.09%
FA	1.95%	0.30%	1.56%
GZ	2.08%	0.22%	0.94%
E	2.51%	0.25%	1.73%
	2.00%	-----	-----
AE	2.64%	0.18%	1.72%
CA	2.45%	0.24%	1.24%

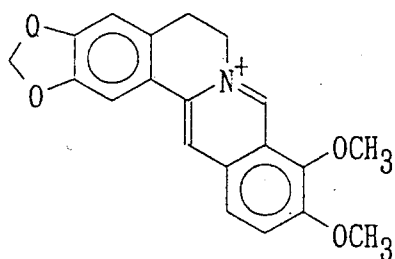


sennoside A (10-10' trans)

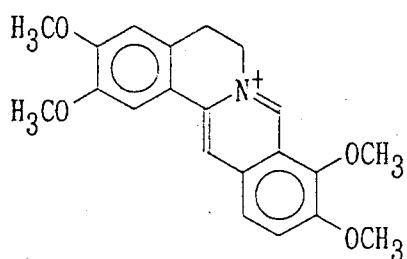


emodin

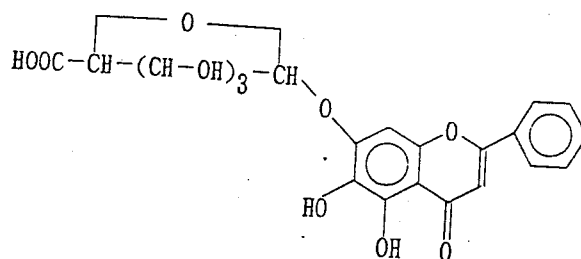
sennoside B (10-10' meso)



berberine



palmatine



baicalin

圖 1 三黃湯心湯指標成分之結構

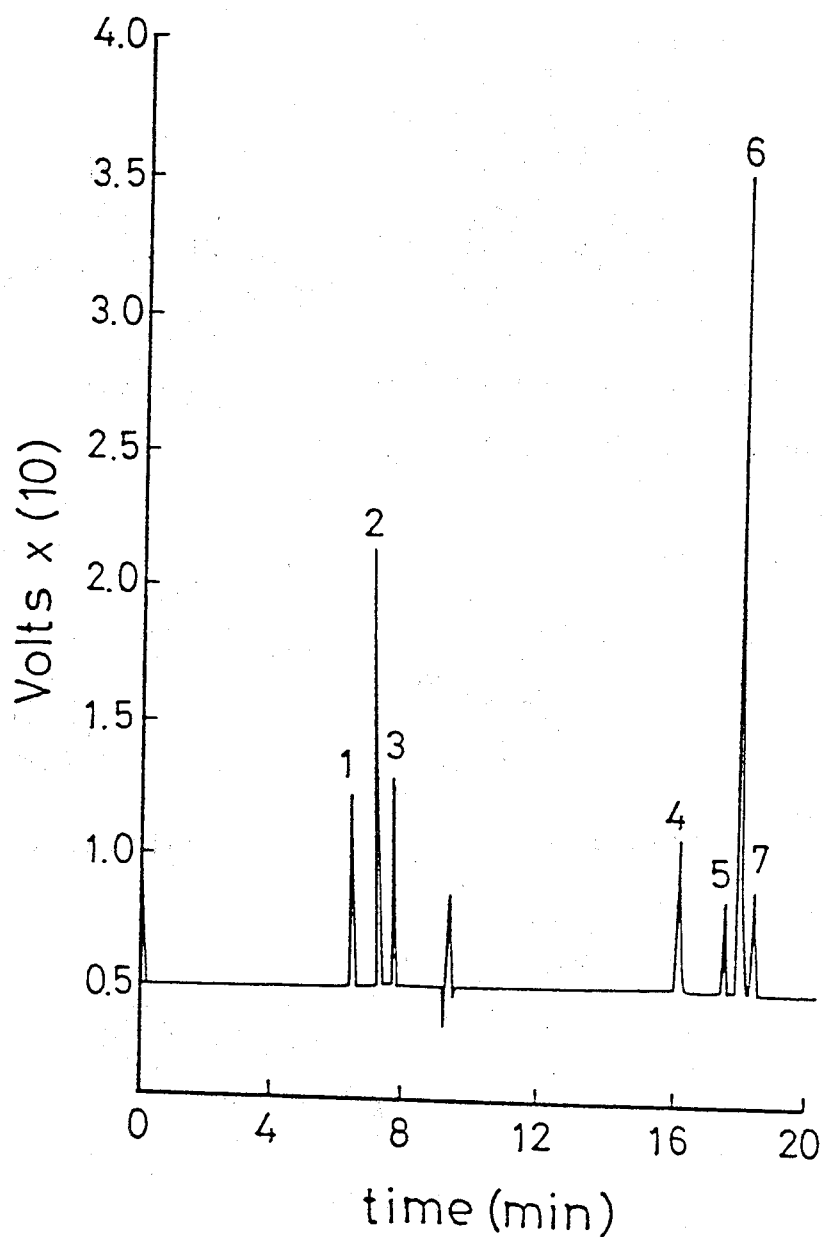


圖 2

三黃瀉心湯中各藥效成分混合物之電泳圖譜

1 : Methyltriphenylphosphonium
iodide (內標準品) ; 2 : Berberine
; 3 : Palmatine ; 4 : Baicalin ; 5 :
Sennoside B ; 6 : Emodin ; 7 : Sen-
noside A

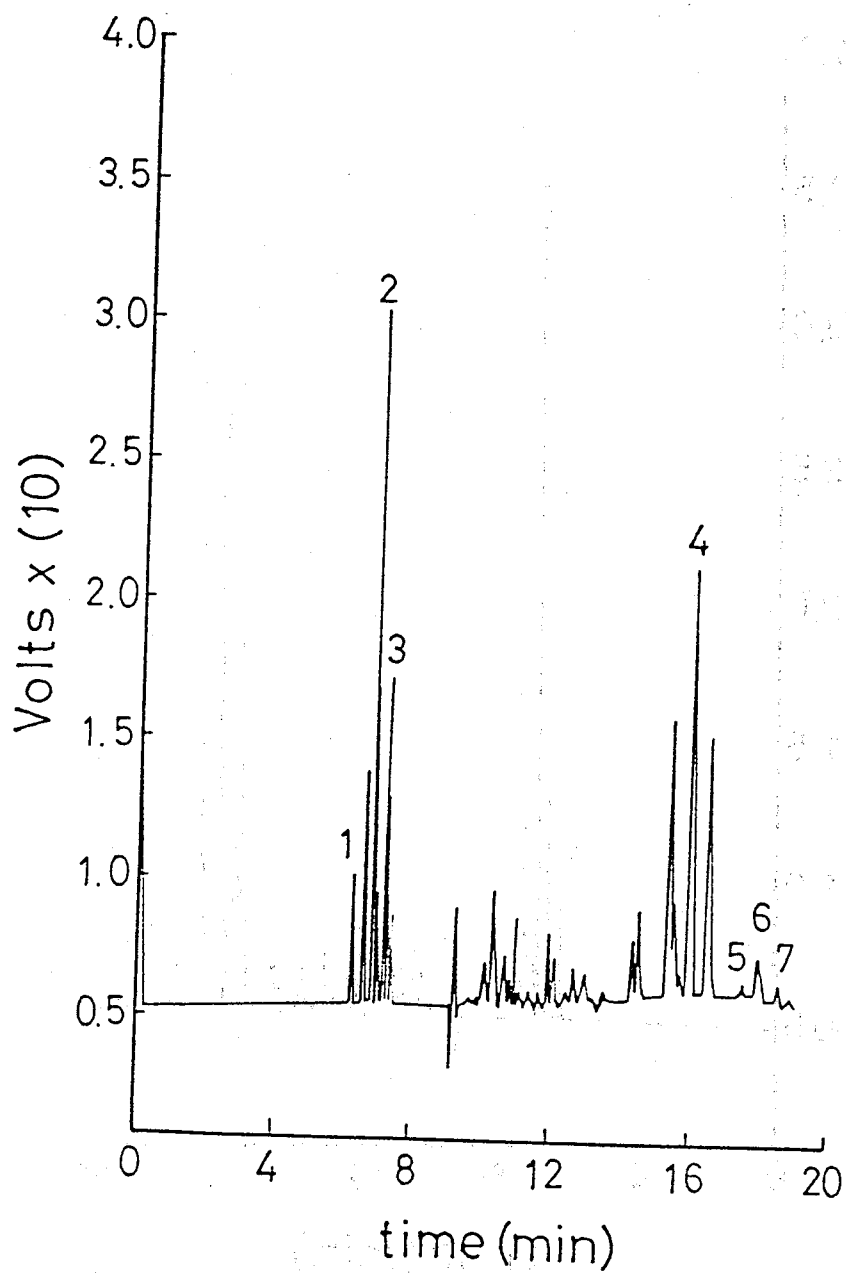


圖 3 自配三黃瀉心湯之電泳圖譜

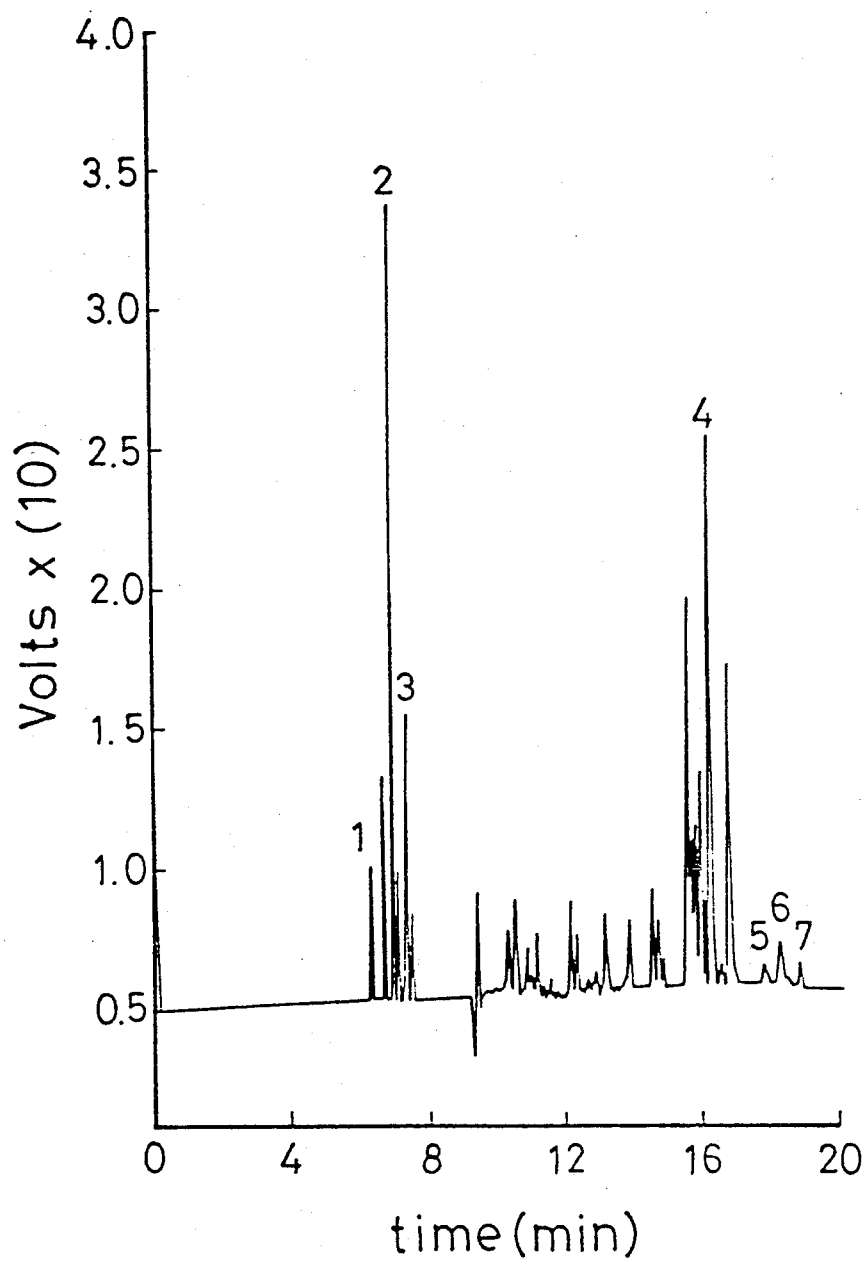
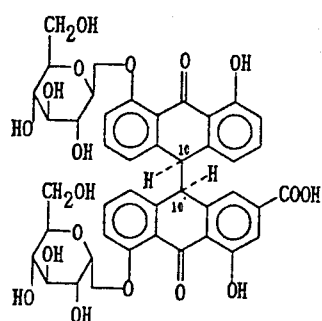
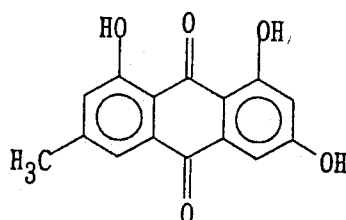


圖 4 市售三黃瀉心湯之電泳圖譜

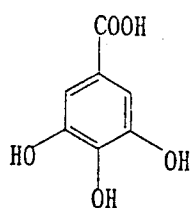


sennoside A (10-10' trans)

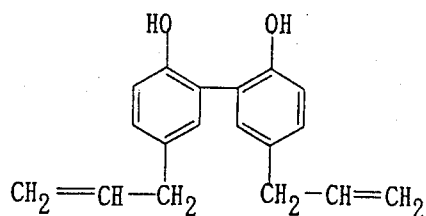


emodin

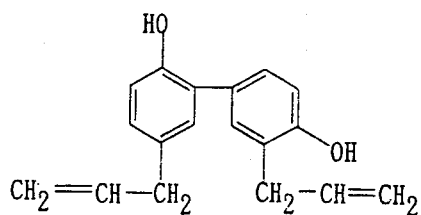
sennoside B (10-10' meso)



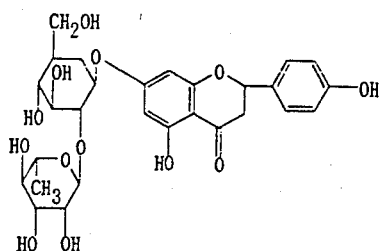
gallic acid



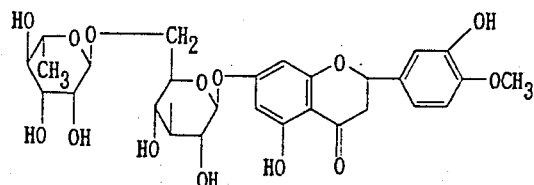
magnolol



honokiol



naringin



hesperidin

圖 5 小承氣湯指標成分之結構

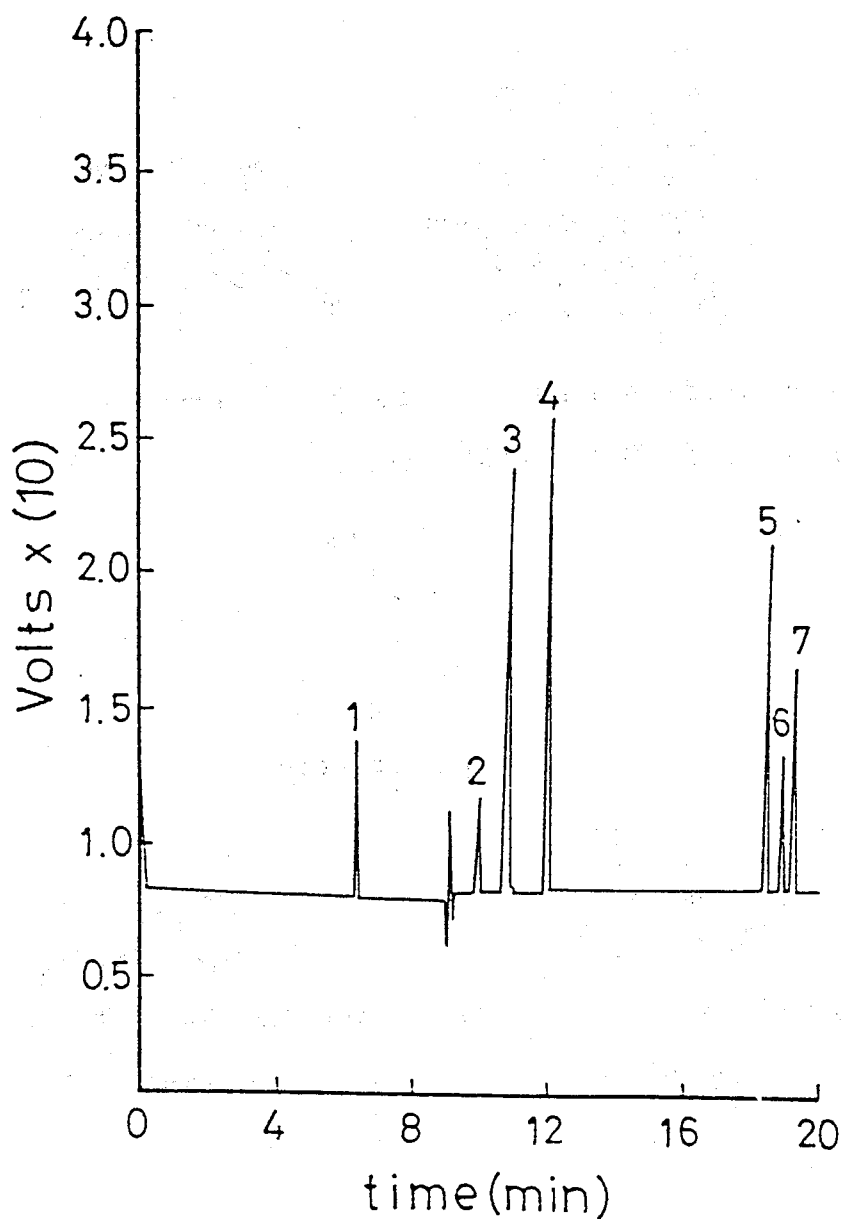


圖 6 小承氣湯中各藥效成分混合物之電泳圖譜

1 : Methyltriphenylphosphonium iodide

(內標準品) ; 2 : Naringin ; 3 : Honokiol ;

4 : Magnolol ; 5 : Sennoside B ; 6 : Emodin ;

7 : Sennoside A

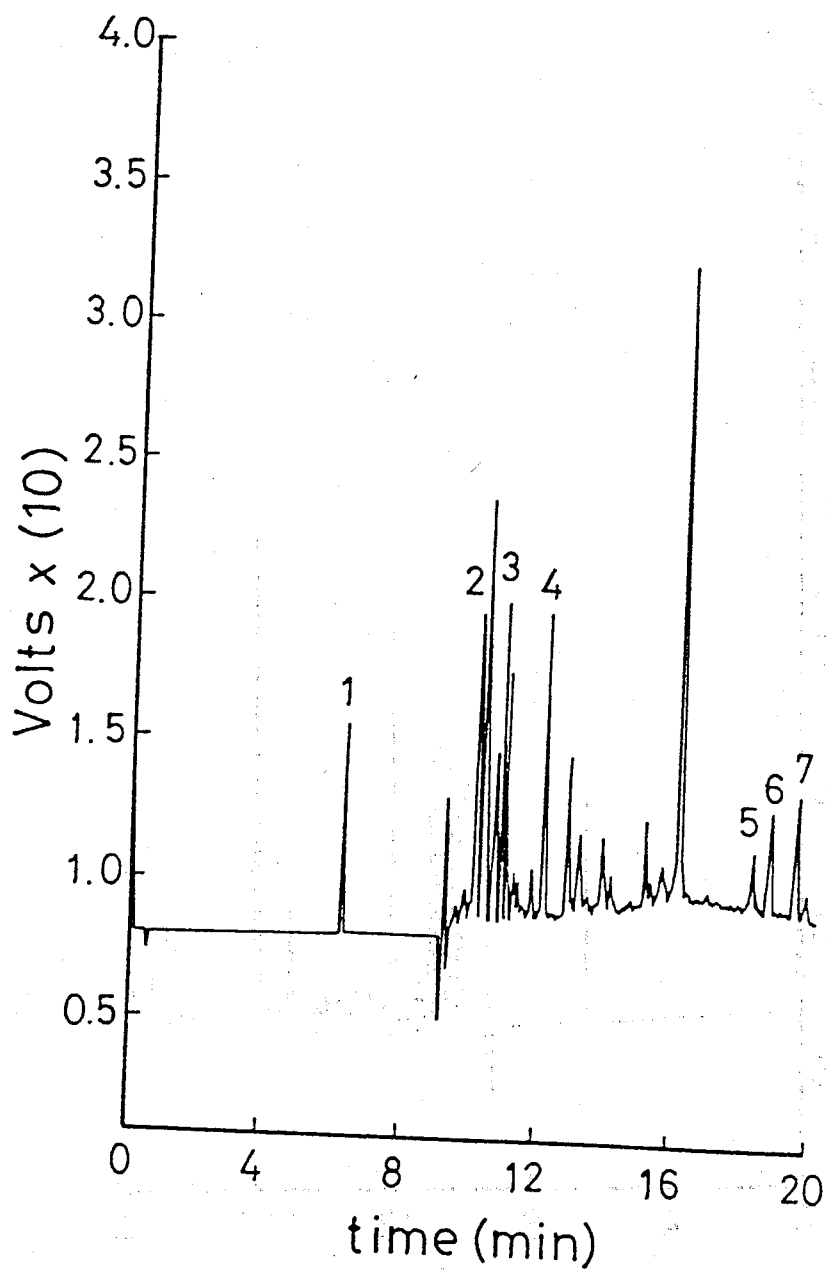


圖 7 自配小承氣湯之電泳圖譜

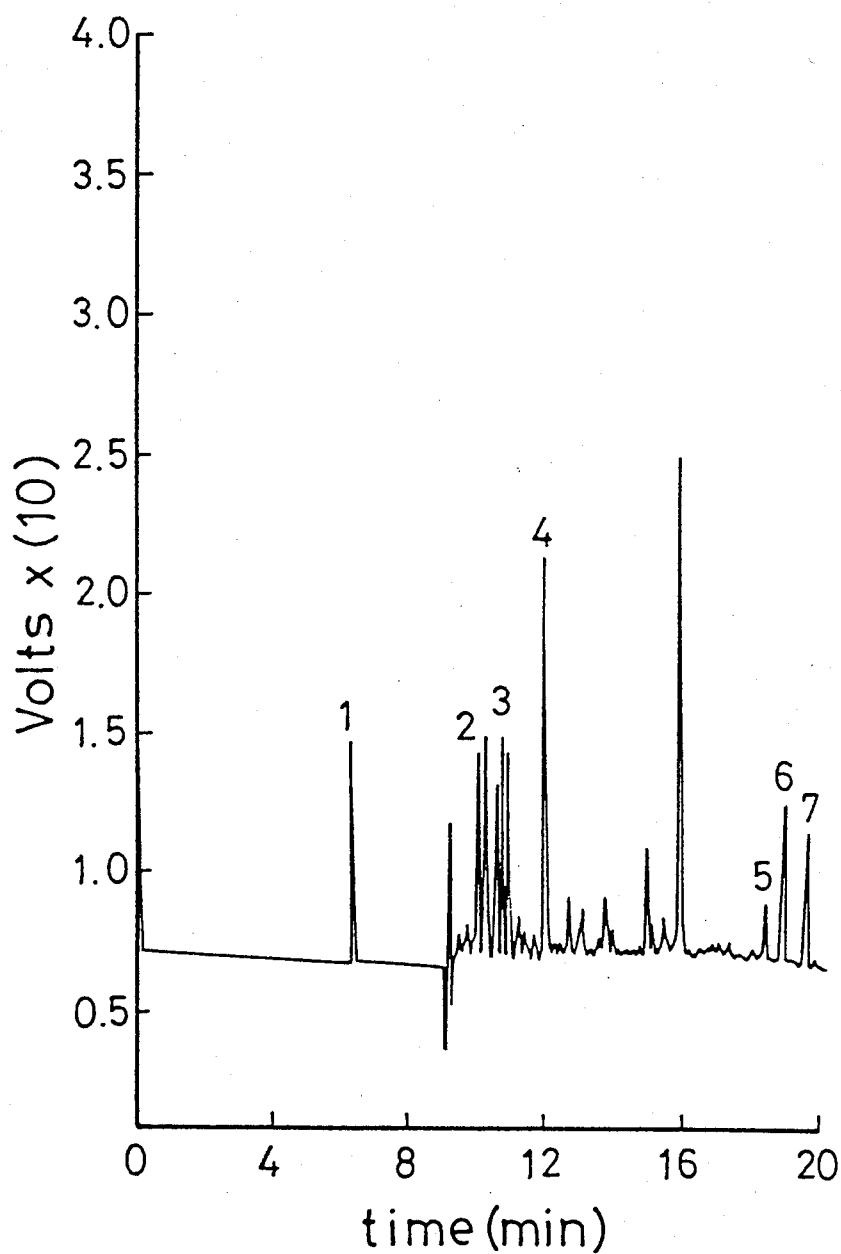
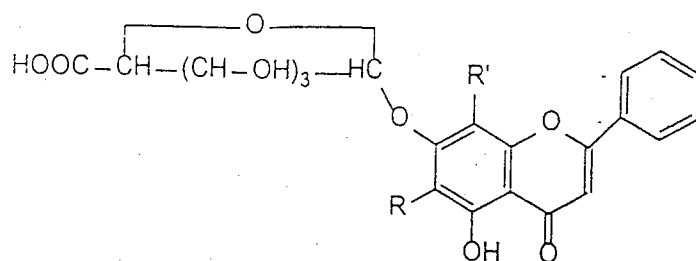
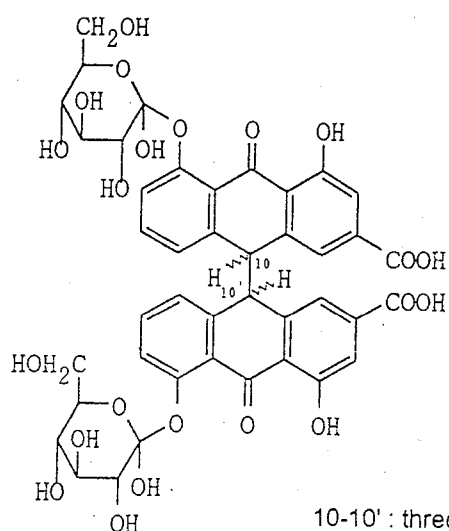


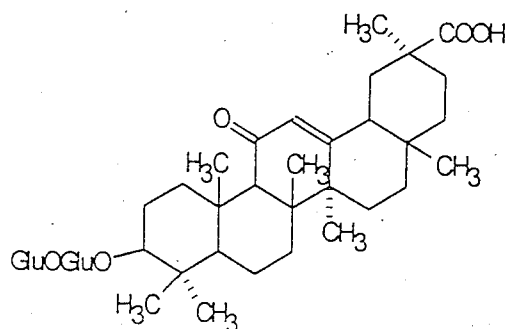
圖 8 市售小承氣湯之電泳圖譜



$R=OH, R'=H$ Baicalin (BG)
 $R=H, R'=OMe$ Wogonin 7-O-Glucuronide (WG)
 $R=OMe, R'=H$ Oroxylin A 7-O-glucuronide (OG)

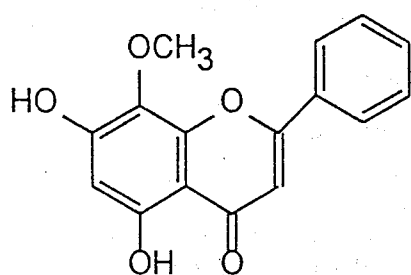


$10-10'$: threo Sennoside A (SA)
 $10-10'$: erythro Sennoside B (SB)

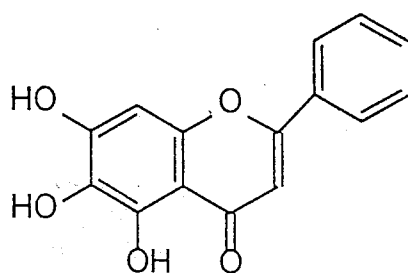


Glycyrrhizin (GZ)

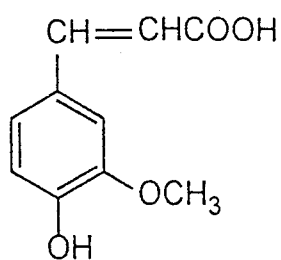
圖 9 乙字湯指標成分之結構



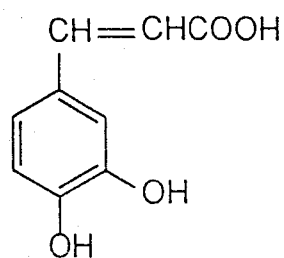
Wogonin (W)



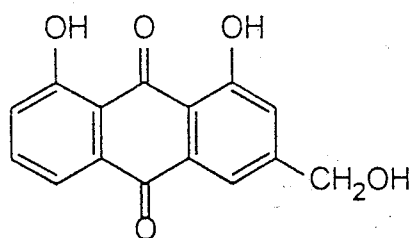
Baicalein (B)



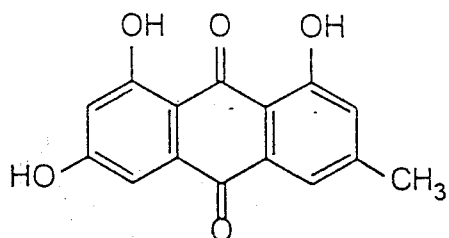
Ferulic acid (FA)



Caffeic acid (CA)



Aloe-emodin (AE)



Emodin (E)

圖 9 (續) 乙字湯指標成分之結構

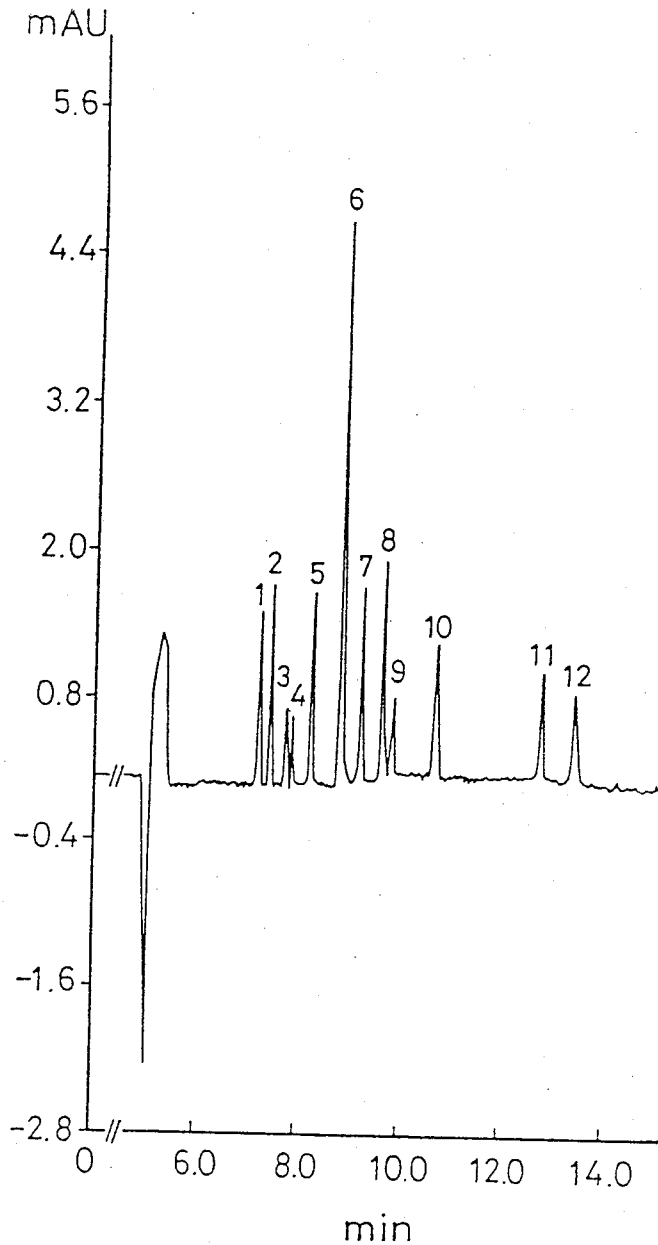


圖 10 乙字湯十一個成分混合物之電泳圖譜

- 1 OG, oroxylin A 7-0-glucuronide;
2 WG, wogonin 7-0-glucuronide;
3 SB, sennoside B; 4 SA, sennoside A;
5 W, wogonin; 6 BG, baicalin;
7 FA, ferulic acid; 8 GZ, glycyrrhizin;
9 E, emodin; 10 INT, 內標準品 (salicylic acid);
11 AE, aloe-emodin; 12 CA, caffeic acid

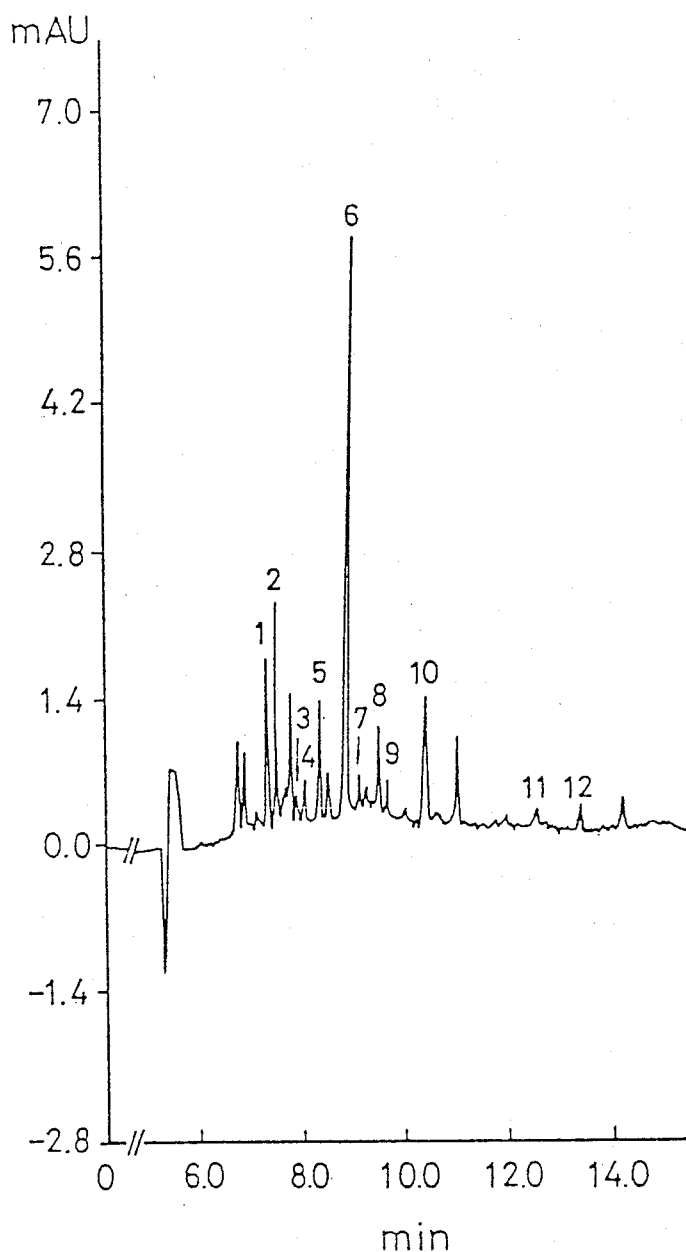


圖 11 自製乙字湯萃取液之電泳圖譜

- 1 OG, oroxylin A 7-O-glucuronide;
- 2 WG, wogonin 7-O-glucuronide;
- 3 SB, sennoside B; 4 SA, sennoside A;
- 5 W, wogonin; 6 BG, baicalin;
- 7 FA, ferulic acid; 8 GZ, glycyrrhizin;
- 9 E, emodin; 10 INT, 內標準品 (salicylic acid);
- 11 AE, aloe-emodin; 12 CA, caffeic acid

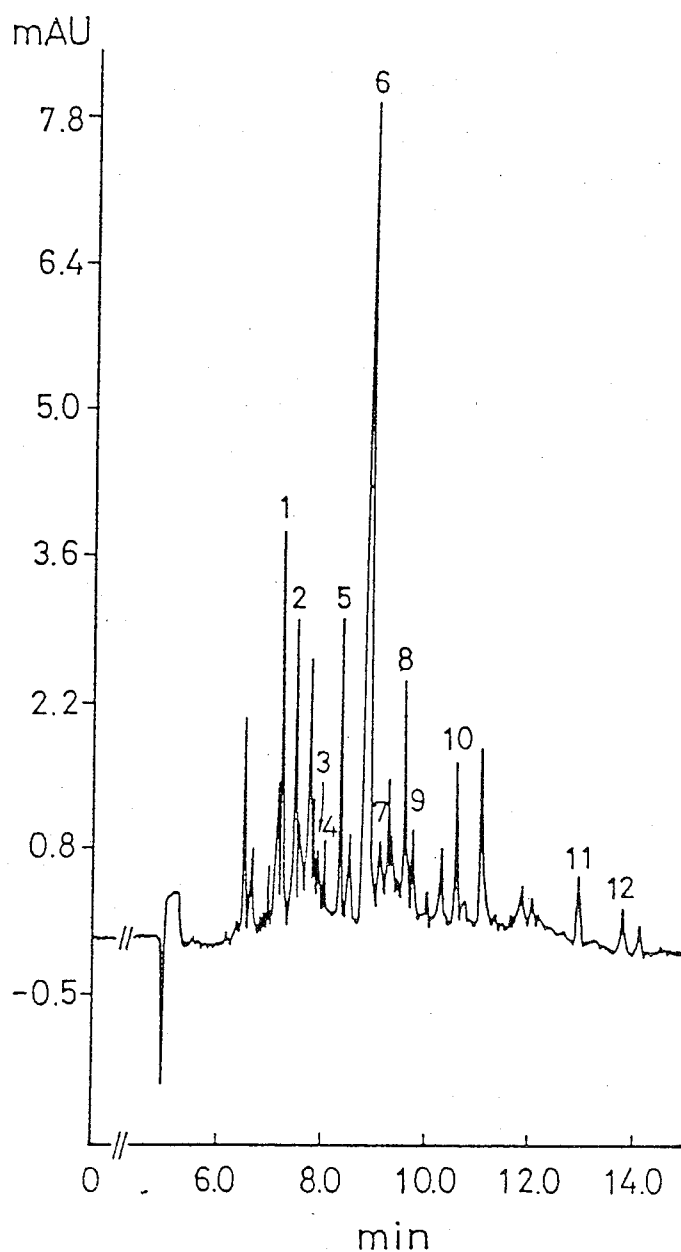


圖 12 市售乙字湯(I)萃取液之電泳圖譜

- 1 OG, oroxylin A 7-O-glucuronide;
- 2 WG, wogonin 7-O-glucuronide;
- 3 SB, sennoside B; 4 SA, sennoside A;
- 5 W, wogonin; 6 BG, baicalin;
- 7 FA, ferulic acid; 8 GZ, glycyrrhizin;
- 9 E, emodin; 10 INT, 內標準品 (salicylic acid);
- 11 AE, aloe-emodin; 12 CA, caffeic acid

藥用植物之引種觀察及標本製作(三)

劉新裕

台灣省農業試驗所

摘 要

爲配合行政院衛生署設立不同海拔藥園之構想，利用本所目前已蒐集及保存之藥用與保健植物爲基礎，建立了低海拔（本所海拔 85m）藥園一處，並定期進行施肥管理及園區美化工作。本年度內利用各種公、私管道引進國內外藥用與保健植物之種原計有 244 種，經利用種子播種或莖枝扦插等技術進行繁殖，並試種於本所溫室、農田或藥園中，同時進行初步觀察，及利用福馬林溶液進行 110 種藥用植物永久標本之製作。上述引種中較爲重要的有金不換、太陽帽、金線連、蒟蒻、銀杏及山藥 134 個品系等。由本研究有關重要藥用植物生產力之觀察結果可知，三島柴胡、高氏柴胡、車前草、明日葉、通天草、甜菊、太陽帽、山藥、金銀花、薄荷、白鶴靈芝皆具高產能力，由於材料之繁殖與生產已無問題，應值得國內有關醫藥研究單位加以繼續開發及利用。

關鍵詞：藥用植物、引種、觀察、標本製作、生產

Introduction, Observation, and Specimen Preparation of Medicinal Plants

S. Y. Liu

Summary

As a program of the Department of Health, Executive Yuan, Republic of China, Taiwan Agricultural Research Institute (TARI) has established a low-land Medicinal Plant Park (altitude 85 m) due to its plentiful herb germplasm preservation and active research activities on medicinal plants. A total of 244 medicinal species have been introduced, propagated, and observed at TARI during the past year. The introduced species included 134 lines of Dioscorea spp., Lycopodium serratum, Ginkgo biloba, Amorphophallus konjac, Echinacea angustifolia, and Anoectochilus formosanus etc. 110 specimen among these species have also been prepared using formalin solution for long-term storage purpose. Materials from 10 important medicinal plants have been cultivated at TARI to evaluated their production ability. Experimental results showed that these 10 important medicinal plants such as Bupleurum spp. etc possessed following characteristics like easy propagation, high and stable yield, high quality, and wide adaptability.

key words: Medicinal plants, Introduction, Observation, Specimen preparation, production.

前言

中華民族人口眾多，文物鼎盛，之所以歷久不衰之因，與固有中草藥之利用息息相關，中草藥本是我國醫藥之物質基礎，栽培歷史淵源流長，栽培地區更遍及全國各地，尤以川廣、雲南、浙江、河南等地之特有藥材，更是遠近馳名。

最近幾年來由於發現大部分的合成藥劑都有副作用，而且現代醫學對於幾種

慢性疾病如肝炎、高血壓及糖尿病等，仍不能提出根治之道，因此，天然藥用植物的利用研究正日受重視，而我國傳統醫藥的價值與重要性也再度引起世人的普遍注意。

本省雖偏處一隅，但是自然條件十分優越，境內高山平原處處，氣候更兼具溫、副熱及熱帶三帶，植物資源相當豐富，因而素有天然大植物園之美譽。據資料指出，台灣自生維管束植物多達 4,477種，加上外來的 2,500餘種，總數約近 7,000種，其中不乏可資利用之珍貴生藥資源，可供藥用及保健利用，有的且療效不錯。惟國人至今所需藥材多依靠進口，其價格與品質因為無法確保穩定，徒增病患不少負擔及影響醫療效果甚大。關於藥用植物較具體的研究利用，在本省最早可考的為日據時代在花蓮富里曾闢有一處占地 200多公頃的藥園，當時共栽植一百多種藥用植物，且生長情形甚佳。光復後由於乏人管理，並受當地住民濫採結果已所剩不多。目前本省民間有少數地區種植藥用植物，其中部份曾得到政府經費補助及技術輔導，如省農林廳正與中國醫藥學院合作，輔導雲林縣虎尾等鄉鎮種植薄荷、澤瀉、枸杞、荊芥及澤蘭等，所生產的藥材直接供應當地藥商利用。行政院衛生署中醫藥委員會亦曾於民國65年起委託中國醫藥學院及林業試驗所進行引種、育苗及試種工作，民國72年起又洽請國軍退除役官兵輔導委員會所屬的花蓮、臺東、清境及嘉義 4個農場進行試種黃柏、土肉桂、杜仲、槐花及山藥等5種重要藥用植物，在各場細心照料下，生長情形不錯。

本所藥用植物種原之引入起自1959年，由韓國漢城興農種苗會社等處引進51科 160種藥用植物的種子及種苗，分別在不同海拔試種栽培並進行多項試驗，至今已蒐集之藥用植物總數已達 600種以上，其中較為重要且正進行深入研究的藥用植物種類，在民間藥材方面計有金線連、七葉膽、山防風、仙草及白鶴靈芝等，在常用的傳統藥材方面則有三島柴胡、高氏柴胡、日本黃連、馬援薏苡、長葉枸杞、金銀花、麥門冬、芡實、黃耆、當歸、半夏、山藥及桔梗等。尤其側重三島柴胡、金線連及山藥等三項研究工作，因為對於慢性病的防治努力中，柴胡或柴胡製劑對於肝炎及高血壓的藥效優越，金線連及山藥則分別由與本所合作之單位北醫及高醫初步證實對糖尿病患者甚有裨益。就本省已有之藥用植物進行開發利用，將對我國傳統醫藥之發揚、國民之保健及疾病之治療有重大助益。

由國貿局海關資料指出，每年進口生藥之種類、數量及金額相當龐大，以民國七十三年為例，進口生藥之金額達新台幣億萬元以上的有高麗紅蔘、黃耆、西洋蔘、黃連及當歸等五種，金額達千萬以上的有三七、杜仲、枸杞子、地黃、麥門冬、柴胡及沉香等28種，若能針對其中需要量甚多且價格昂貴之本省未有藥植由國外引進，並進行試種、生產、品種改良及多元化利用等深入研究，將具有特殊意義。

本試驗將針對本省現有藥用植物作系統徵集及觀察，以開發本省自有且重要之藥用植物，並對年需要量很多且價格昂貴的未有藥用植物，由國外引進並作初步適應性與其他研究。

材料與方法

一、建立低海拔藥園：

以本所目前收集之藥用與保健植物種原，及陸續引入之種類，建立低海拔(本所海拔85m)藥園一處，藥園內將區分下列各區：

1. 草部本草植物區：主以本草備要常用草本藥用植物為主。
2. 木部本草植物區：主以本草備要常用木本藥用植物為主。
3. 民間藥用植物區：主以民間藥用植物為主。
4. 水生藥用植物區：主以水生藥用植物為主。
5. 抗癌植物區：主以薏苡等抗癌藥用植物為主。
6. 引種保育區：建立引種育苗專區，供新引進藥用植物之適應與繁殖用。
7. 實驗及推廣區：本區將供已經證明特具藥效、且值得推廣利用之藥用植物，作栽培示範及觀摩比較用。

二、藥用植物之引種觀察及標本製作：

1. 藥用植物之引種與觀察：將利用各種公、私管道引進國內外重要藥用植物之種子或植株，並進行初步觀察比較試驗。
2. 永久標本製作法：利用飽和 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ，加水(1:3)，將藥用植物植株在 $75^\circ\text{C}\sim 85^\circ\text{C}$ 下煮50分鐘，然後水洗40分，取出植株並用草酸和亞硫酸鈉溶液(各3.15g/l)浸2~3天，之後浸在2%福馬林液中4~8小時，並置入含相同溶液之標本瓶中，供永久保存。

三、大量繁殖試驗：每年將完成約20種重要藥用植物之大量繁殖研究。大量繁殖方法如下：

1. 種子繁殖法：利用不同梯溫生長箱，探討常用藥用植物種子發芽之最適當溫度，俾利大量繁殖工作之進行。
2. 扦插繁殖法：利用不同濃度IBA (Indole-3-butyric acid) 處理常用藥用植

物之剪枝，調查扦插成活率及發芽與發根情形，以探討大量繁殖之可行性。IBA濃度分為 0、500、1,000、1,500及2,000ppm五種，取長約10cm具二節之枝條40支，扦插於混合介質之穴植管內，混合介質為泥炭土：蛭石：砂=1：1：1，重複三次，利用隧道式覆蓋透明塑膠布觀察其生長情形。

3.組織培養繁殖法：利用MS培養基，並添加BA(Benzyladenine)、NAA (α -Naphthalene-acetic acid)、sucrose及Difco-agar，培養重要藥用植物之頂芽或腋芽，以探討利用組織培養技術進行大量繁殖之可行性，BA濃度為1、2及3 mg/l，NAA濃度為0.1、0.2及0.4 mg/l，sucrose濃度為1、2及5%，Difco-agar為0.9%，每處理各20支，三重複。

四、重要藥用植物之生產力評估：於田間試種後，調查其性狀與收量，供為下列重要藥用植物之生產力之評估依據。

- | | |
|---------------------------|------------|
| 1. 柴胡二品種(系)：高氏柴胡及台農 1號柴胡。 | 6. 甜菊 |
| 2. 車前二品系 | 7. 薄荷(七品系) |
| 3. 金銀花 | 8. 太陽帽 |
| 4. 明日葉 | 9. 白鶴靈芝 |
| 5. 通天草 | 10. 山藥 |

五、藥用植物之長期保存：藥植之種類繁多，而且許多為一年及二年生植物，以種子進行長期貯存為可行之方式之一，惟種子有耐貯型及不耐貯型兩類，後者因含較高之含水率，故貯存不易。本計畫除了現地藥園保存外，針對耐貯型種子進行乾燥處理，再貯存於本所貯藏庫中。對於無性繁殖之種原，除了現地藥園保存外，另將開發利用組織培養方式之保存技術。

結果與討論

為配合行政院衛生署全省性藥用植物之研究及設立藥園，本計畫已於本所建立一低海拔藥園，並進行重要藥用植物之引種、繁殖、及觀察等試驗及標本製作。針對常用藥用植物已進行一系列性狀、生產力及品質比較，並以建立一完整規模之藥園為目標。藉此以開發各種具潛力、且質量俱優之重要藥用植物，期早日

達到生藥材料自給自足之目的。

一、低海拔藥園之建立與管理：

已於本所內建立低海拔(本所海拔85m)藥園，並定時進行除草、肥培管理、及美化等工作。藥園內成立下列七區：

1. 草部本草植物區：主以本草備要常用藥用植物為主，例如柴胡、當歸、麥門冬、天門冬、山藥、菝葜、車前、桔梗、射干、半夏、天南星、防風、夏枯草、大小薊、牛蒡、何首烏、薄荷、金銀花、葛根、益母草、艾葉、薑黃、商陸、木通、仙茅、使君子、山奈、蒲公英、土茯苓、白茅、吳茱萸及其他重要本草植物等。
2. 木部本草植物區：主以黃梔子、枸杞、紫蘇、檉柳、宜梧、白鶴靈芝、桑樹、大青及肉桂等藥用植物為主。
3. 民間藥用植物區：主以魚腥草、肝炎草、明日葉、山防風、三白草、左手香、岡梅及蘆薈等藥用植物為主。
4. 水生藥用植物區：主以芡、蓴菜、荷花、睡蓮及澤瀉等藥用植物為主。
5. 抗癌植物區：主以薏苡、南瓜、山防風及金銀花等藥用植物為主。
6. 引種保育區：建立引種育苗區，供新引進藥用植物之適應、繁殖及比較用。
7. 實驗及推廣區：本區將供已經實驗證明特具藥效，且值得推廣利用之藥用植物，作栽培示範及觀摩比較用。例如柴胡專區、山藥專區、薄荷專區、麥門冬專區、何首烏專區、薑黃專區、黃梔子專區、及白鶴靈芝專區等。

二、藥用植物之引種及標本製作：

本年度計引種244種藥用植物，其中110種藥用植物之種類及標本製作目錄表列如表 1，其詳細之參考資料列於附件 1，此外另收集 134品系之山藥，有關山藥之引種名稱及代號詳如表 2。

表 1. 83年度藥用植物引種種類及標本製作目錄表

編號	中名與學名	編號	中名與學名
1.	瓶爾小草 <i>Ophioglossum vulgatum</i> Linn.	12.	太陽帽 <i>Echinacea angustifolia</i>
2.	鐵線蕨 <i>Adiantum capillus-veneris</i> Linn.	13.	蚌蘭 <i>Rhoeo discolor</i> Hance
3.	巢蕨 <i>Asplenium antiquum</i> Mak.	14.	萬年青 <i>Rhodea japonica</i> (Thunb.) Roth et Kunth
4.	球蕨 <i>Nephrolepis auri-culata</i> (Linn.) Trimen	15.	菝葜 <i>Smilax china</i> L.
5.	蕨 <i>Pteridium aquilinum</i> (Linn.) Kuhn	16.	金線連 <i>Anoetochilus formosanus</i> Hay.
6.	金不換 <i>Lycopodium serratum</i> Thunb. var. <i>longipetiolatum</i> Spring	17.	麵包樹 <i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg
7.	銀杏 <i>Ginkgo biloba</i> L.	18.	黃金桂 <i>Cudrania cochinchinensis</i> (Lour.) Kudo et Masamune var. <i>gerontogea</i> (S. et Z.) Kudo et Masamune
8.	颱風草 <i>Setaria palmifolia</i> (Koen.) Stapf.	19.	愛玉子 <i>Ficus awkeotsang</i> Mak.
9.	玉蜀黍 <i>Zea mays</i> L.	20.	咬人狗 <i>Laportea pterostigma</i> Wedd.
10.	棕竹 <i>Rhapis excelsa</i> (Thunb.) Henry	21.	水雞油 <i>Pouzolzia elegans</i> Wedd. var. <i>formosana</i> Li.
11.	蒟蒻 <i>Amorphophallus konjac</i> K. Koc	22.	咬人貓 <i>Urtica thunbergiana</i> Sieb. & Zucc.

表 1. 83年度藥用植物引種種類及標本製作目錄表(續)

編 號	中名與學名	編 號	中名與學名
23.	台灣馬兜鈴 <i>Aristolochia shimadai</i> Hayata	37.	金線吊烏龜 <i>Stephania cephalantha</i> Hay.
24.	辣蓼 <i>Polygonum longisetum</i> De Bruyn	38.	含笑 <i>Michelia fuscata</i> Bl.
25.	火炭母草 <i>Polygonum chinense</i> Linn.	39.	樟 <i>Cinnamomum camphora</i> (L.) Sieb.
26.	紫莖牛膝 <i>Achyranthes aspera</i> Linn. var. <i>rubro-fusca</i> (Wight.) Hook. f.	40.	山肉桂 <i>Cinnamomum pseudo-loureirii</i> Hay.
27.	商陸 <i>Phytolacca acinosa</i> Roxb.	41.	油菜 <i>Brassica campestris</i> Linn.
28.	落葵 <i>Basella rubra</i> Linn.	42.	華八仙 <i>Hydrangea chinensis</i> Maxim.
29.	狗筋蔓 <i>Cuccubalus baccifer</i> Linn.	43.	枇杷 <i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl.
30.	芡 <i>Euryale ferox</i> Salisb.	44.	石楠 <i>Photinia serrulata</i> Lindl.
31.	蓮 <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	45.	雞母珠 <i>Abrus precatorius</i> Linn.
32.	睡蓮 <i>Nymphaea tetragona</i> Georgi	46.	菊花木 <i>Bauhinia championi</i> Benth.
33.	威靈仙 <i>Clematis chinensis</i> Retz.	47.	羊蹄甲 <i>Bauhinia prupruea</i> Linn.
34.	飛燕草 <i>Delphinium ajacis</i> Linn.	48.	鳳凰木 <i>Delonix regia</i> Faf.
35.	八角蓮 <i>Dysosma pleianthum</i> (Hance) Woodson	49.	魚藤 <i>Derris elliptica</i> (Roxb.) Benth.
36.	狹葉十大功勞 <i>Mahonia fortunei</i> (Lindl.) Fedde	50.	含羞草 <i>Mimosa pudica</i> Linn.

表 1. 83年度藥用植物引種種類及標本製作目錄表(續)

編號	中名與學名	編號	中名與學名
51.	水黃皮 <i>Pongamia pinnata</i> (Linn.) Merrill	64.	黃麻 <i>Corchorus capsularis</i> Linn.
52.	狐狸尾 <i>Uraria macrostachya</i> Wall.	65.	木棉 <i>Gombax malabarica</i> DC.
53.	酢漿草 <i>Oxalis corniculata</i> Linn.	66.	獼猴桃 <i>Actinidia chinensis</i> Planch.
54.	飛龍掌血 <i>Toddalia asiatica</i> (Linn.) Lamk.	67.	茶 <i>Thea sinensis</i> Linn.
55.	猿尾藤 <i>Hiptage benghalensis</i> (Linn.) Kurz	68.	番木瓜 <i>Carica papaya</i> Linn.
56.	台灣遠志 <i>Polygala arcuata</i> Hay.	69.	檀梧 <i>Elaeagnus oldhami</i> Maxim.
57.	七日葦 <i>Breynia officinalis</i> Hemsl.	70.	覆仁 <i>Terminalia catappa</i> Linn.
58.	大甲草 <i>Euphorbia formosana</i> Hay.	71.	檸檬桉 <i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.
59.	綠珊瑚 <i>Euphorbia tirucalli</i> Linn.	72.	大葉桉 <i>Eucalyptus robusta</i> Sm.
60.	麻風樹 <i>Jatropha curcas</i> Linn.	73.	三葉五加 <i>Acanthopanax trifoliatum</i> (Linn.) Merr.
61.	血桐 <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Muell.-Arg.	74.	鵝掌柴 <i>Schefflera octophylla</i> Harms
62.	烏欒莓 <i>Cayratia japonica</i> (Thunb.) Gagnep.	75.	秀英 <i>Jasminum odoratissimum</i> Linn.
63.	錫蘭椴 <i>Elaeocarpus serratus</i> Linn.	76.	茉莉 <i>Jasminum Sambac</i> (Linn.) Ait.
		77.	長春花 <i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don
		78.	夾竹桃 <i>Nerium indicum</i> Mill.

表 1. 83年度藥用植物引種種類及標本製作目錄表(續)

編 號	中名與學名	編 號	中名與學名
79.	雞蛋花 <i>Plumiera rubra</i> L.	96.	絲瓜 <i>Luffa cylindrica</i> (L.) Roem.
80.	破布子 <i>Cordia dichotoma</i> Forst. f.	97.	木鱉子 <i>Momordica cochinchinensis</i> (Lour.) Spr.
81.	散血草 <i>Ajuga bracteosa</i> Wall	98.	栝樓 <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim.
82.	白花益母草 <i>Leonurus sibiricus</i> L. var. <i>albiflora</i> Miqrel	99.	銅錘玉帶草 <i>Pratia nummularia</i> (Lam.) A. Br. & Asch.
83.	野薄荷 <i>Mentha canadensis</i> Linn.	100.	茵陳蒿 <i>Artemisia capillaris</i> Thunb.
84.	仙草 <i>Mesona procumbens</i> Hems.	101.	除蟲菊 <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> Bocc.
85.	貓鬚草 <i>Orthosiphon aristatus</i> (Blume) Miq.	102.	菊 <i>Chrysanthemum morifolium</i> Ramat.
86.	廣藿香 <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	103.	鼠麴草 <i>Gnaphalium affine</i> D. Don
87.	夏枯草 <i>Prunella vulgaris</i> L.	104.	刀傷草 <i>Ixeris laevigata</i> (Blume) Schultz-Bip. var. <i>oldhami</i> (Maxim.) Kitam.
88.	小顏茄 <i>Solanum aculeatissimum</i> Jacq.	105.	台灣蒲公英 <i>Taraxacum formosanum</i> Kitam.
89.	黃水茄 <i>Solanum incanum</i> Linn.	106.	傷寒草 <i>Vernonia cinerea</i> (L.) Less.
90.	白英 <i>Solanum lyratum</i> Thunb.	107.	蟛蜞菊 <i>Wedelia chinensis</i> Merr.
91.	毛地黃 <i>Digitalis purpurea</i> L.	108.	歐羅蜜樹 <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.
92.	豬殃殃 <i>Galium spurium</i> Linn. var. <i>echinaspernum</i> (Wall.) Hayek.	109.	陰行草 <i>Siphonostegia chinensis</i> Benth.
93.	山黃梔 <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	110.	大花黃梔 <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis forma <i>Grandiflora</i> (Lour.) Mark.
94.	南瓜 <i>Cucurbita moschata</i> Duch.		
95.	紋股藍 <i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Mak.		

表 2.山藥引種名稱及代號目錄表

品種(系)名稱	代號	品 種 (系)	代號	品 種(系)	代號
1.農試品保1號	70W01	16.品 六(新53)	70W16	31.紫白圓	70R05
2.嘉義地方種	70W02	17.品 七(新54)	70W17	32.埔里地方種2號	70R06
3.台東地方種	70W03	18.月 眉	70W18	33.什 紫	70R07
4.農試品保4號	70W04	19.刺蜜薯	70W19	34.竹山紫圓	70R08
5.農試品保2號	70W05	20.屏東地方種 (屏野大薯)	70W20	35.嘉 紫	70R09
6.農試品保3號	70W06	21.竹山圓	74W01	36.紫白長	77R01
7.農試品保5號	70W07	22.松柏坑	74W02	37.南投紅薯	79R01
8.農試品保11號	70W08	23.花 壽	74W03	38.竹山紫	79R02
9.農試品保12號	70W09	24.大 和	77W01	39.草屯紫	79R03
10.壽豐圓種	70W10	25.大零 (日本引進種)	77W02	40.台農一號	Taiung 1
11.乳 條	70W11	26.竹山條	77W03	41.巴西山藥	70W23
12.嘉 掃	70W12	27.埔里地方種1號	70R01	42.紫皮紫心	74R01
13.豐 榮	70W13	28.花蓮紅	70R02	43.草屯紫一	80R01
14.非洲種	70W14	29.菲律賓	70R03	44.草屯紫二	80R02
15.豐 里	70W15	30.嘉扁紅	70R04	45.竹崎紫白	80R03

表 2.山藥引種名稱及代號目錄表(續)

品種(系)名稱	代號	品 種 (系)	代號	品 種(系)	代號
46.草屯白	80W01	61.壽豐長種	81W02	76.Florido	82US01
47.中寮白	81W10	62.基隆種	81W03	77.Forastero	82US02
48.太子一	77W04	63.茨城種	81W04	78.Gemelos	82US03
49.太子二	77W05	64.花蓮長	81W05	79.Leone Globe	82US04
50.大汕一	79W01	65.一號刺薯	81W06	80.Kinabayo	82US05
51.大汕二	79W02	66.二號刺薯	81W07	81.Kabusah	82US06
52.大汕三	79W03	67.北投種	81W08	82.Binugas	82US07
53.竹崎條薯	81W09	68.日本青森	82W01	83.Gunung	82US08
54.黃薯	70W21	69.台南地方種	82W02	84.Purmay	82US09
55.太子栽 (太子三)	77W06	70.恆春地方種	82W03	85.Moresby	82US10
56.日零	77W07	71.薯薯(TVI6913、82W04 羌薯、大汕四)		86.Beti	82US11
57.菊山薯	70W22	72.嘉組 1號	82W05	87.Doli	82US12
58.血薯	80R04	73.嘉組 2號	82W06	88.Muni	82US13
59.紫白長	74R02	74.嘉組 3號	82W07	89.Kombi	82US14
60.自然薯	81W01	75.嘉組 4號	82W08	90.Seti	82US15

表 2. 山藥引種名稱及代號目錄表(續)

品種(系)名稱	代號	品 種 (系):	代號	品 種(系)	代號
91. 紫皮白肉	74R03	106. Airingrod	83CM112	121. Vararu	83CM306
92. 龍潭白	83W01	107. Airingbuk	83CM113	122. Tuba	83CM307
93. 花蓮地方種	81W11	108. Maltobo	83CM114	123. 名間長紅	83R02
94. 竹山長紅	83R01	109. Dalitco	83CM115	124. Alias	83CM306
95. 罐仔薯	83CM101	110. 刺仔薯	83CM116	125. <i>D. benthamii</i>	83CM117
96. 圓頭薯	83CM102	111. 大紅一號	83CM201	126. <i>D. doryophora</i>	83CM118
97. 石壁薯	83CM103	112. 大紅二號	83CM202	127. 紅皮長	83CM206
98. 掃帚薯	83CM104	113. 大紅黑度 (缺)	83CM203	128. 長紅一號	83CM207
99. 蝙蝠薯	83CM105	114. 二紅	83CM204	129. 珍貴	83CM208
100. 長葉薯紅	83CM106	115. 二紅鐮刀 (馬蹄薯)	83CM205	130. 長爪	83CM119
101. 長葉薯白	83CM107	116. 大愁薯	83CM301	131. 泰武	83CM120
102. 黃肉薯	83CM108	117. 紅毛薯	83CM302	132. 泰雅	83CM121
103. 山柱薯	83CM109	118. 牛腿薯 (缺)	83CM303	133. 大陸淮山	
104. 白柱薯	83CM110	119. 紅山柱薯 (紅皮黃褐肉)	83CM304	134. 正野生橫山薯	
105. Delederp	83CM111	120. Hakalajik	83CM305		

三、大量繁殖試驗：完成下列重要藥用植物之大量繁殖研究。

1. 利用種子或種薯可進行大量繁殖之藥用植物：

(1) 柴胡 (*Bupleurum* spp.)

三島柴胡台農 1 號 (*B. falcatum* L. cv. Tainung No.1)

高氏柴胡 (*B. kaoi* Liu Chao et Chuang)

- (2)車前草 (*Plantago asiatica* L.)
- (3)明日葉 (*Angelica keiskei* Koidj)
- (4)通天草 (*Uraria crinita* Desv. var. *macrostachya* Wall.)
- (5)甜菊 (*Stevia rebaudiana* Bertoni)
- (6)太陽帽 *Sonnenhut* (*Echinacea angustifolia*)
- (7)山藥 (*Dioscorea* spp.)
- (8)山黃梔 (*Gardenia jasminoides* Ellis)
- (9)台灣蒲公英 (*Taraxacum formosanum* Kitam.)
- (10)芡 (*Euryale ferox* Salisb.)

經利用不同梯溫生長箱，進行上述 10 種常用藥用植物利用種子發芽之最適當溫度之結果可知，除了柴胡種子發芽之最適當溫度為 16 °C 外，其餘 9 種藥用植物種子發芽之最適當溫度為 22-25 °C。

2. 利用扦插或壓條繁殖之藥用植物：

- (1)金銀花 (*Lonicera japonica* Thunb.)
- (2)甜菊 (*Stevia rebaudiana* Bertoni)
- (3)薄荷 (*Mentha* spp.)
- (4)太陽帽 *Sonnenhut* (*Echinacea angustifolia*)
- (5)白鶴靈芝 (*Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz.)
- (6)愛玉子 (*Ficus awkeotsang* Mak.)
- (7)絞股藍 (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Mak.)
- (8)山黃梔 (*Gardenia jasminoides* Ellis)
- (9)仙草 (*Mesona procumbens* Hems.)
- (10)三葉五加 (*Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr.)

經利用不同濃度 IBA (Indole-3-butyric acid)，IBA 濃度分為 0、500、1,000、1,500 及 2,000ppm 五種，處理上述 10 種藥用植物之剪枝 (長約 10cm 具二節之枝條)，由調查其扦插成活率及發芽與發根情形之結果可知，只 IBA 1,500 ppm 對於白鶴靈芝插條之成活率及發芽與發根略具促進作用，其餘 9 種藥用植物可不經 IBA 處理，即可於沙床進行大量繁殖。

3. 利用組織培養繁殖之藥用植物：

利用 1/4 量之 MS 培養基，並添加 1 ppm BA (Benzyladenine)、0.1 ppm NAA (α -Naphthalene-acetic acid)、1% sucrose 及 0.9% Difco-agar (pH 5.7)，培養柴胡之頂芽，可促進由頂芽誘生之幼苗體之生長，且有 100% 之成活率。此對於柴胡之大量繁殖將有助益。

四、重要藥用植物生產力之觀察：

1. 柴胡 (*Bupleurum* spp.)：

(1) 柴胡之簡介：

柴胡係我國傳統醫藥中極為重要的肝膽疾病常用生藥，含柴胡之製劑也常扮演耀眼的角色。本省素來對柴胡之需要量極大，每年須自香港進口北柴胡約 20公噸以上。柴胡為繖形科(Umbelliferae)柴胡屬(*Bupleurum* L.)之植物，全屬植物約有 100種以上，分佈於北半球，自古即列為「神農本草經」上品藥用植物，能解熱、解毒、消炎、鎮靜、安神及改善肝實質機能，此外亦具抗過敏及抗炎症之效，為「傷寒論」少陽病之主藥，亦為最受重用之生藥材料之一。由於柴胡種類繁多，品種複雜，來自不同基源柴胡之有效成分含量之差異甚大，因此影響其藥效及藥理作用亦鉅，如如何選取正確之柴胡品種，應為所有相關研究之首要步驟。目前在本省被利用之柴胡品種有三種，進口之柴胡以北柴胡(*Bupleurum chinense* DC.)為主，省產柴胡則以由本所自日本引進並選育之三島柴胡台農 1 號(*B. falcatum* L. cv. Tainung No.1)，以及由高木村先生等人共同發現命名之台灣特有種高氏柴胡(*B. kaoi* Liu Chao et Chuang)為代表。國內醫藥單位已證實，省產三島柴胡及高氏柴胡之品質優異，根軟氣香，其保肝等藥理作用遠較北柴胡為佳，值得重視及大量開發利用。

(2) 柴胡之引種與生產力之觀察：

由引進之兩種柴胡比較其性狀及產量之結果如下：

兩種柴胡農藝性狀之比較結果列於表 3，三島柴胡台農 1 號之株高略高於高氏柴胡，並有較粗之莖徑及較長且顯著較寬之葉片；高氏柴胡之根較長，且有顯著較多之分蘗數與較粗之根徑。

兩種柴胡植株各部位收量之比較結果列於表 4，三島柴胡台農 1 號植株各部位之收量，除了根部收量外，皆較高於高氏柴胡，其全株平均收量為 134.95 g，較高氏柴胡高出約 13%，而高氏柴胡根部收量為 13.31 g，較三島柴胡台農 1 號高出約 46%。

兩種柴胡植株各部位公頃產量之比較結果列於表 5，三島柴胡台農 1 號根、莖、葉及花與果等部位之公頃產量，依次可達 710、6,311、2,188 及 1,285 kg/ha，全株總產量可達 10,494 kg/ha，除了根部產量外，皆較高於高氏柴胡。高氏柴胡根之產量可達 1,034 kg/ha，較三島柴胡台農 1 號為高。

表3. 兩種柴胡農藝性狀之比較

Table 3. The agronomic characteristics of *B. kao*
and *B. falcatum* cv. Tainung No. 1

Genotype	Whole plant		Stem	Leaf		Root	
	Height (cm)	Tiller (number)	Diameter (mm)	Length (cm)	Width (cm)	Length (cm)	Diameter (mm)
Harvest after 6 months of cultivation							
Tainung NO.1	81.10 ^a	1.25 ^b	7.49 ^a	12.10 ^a	0.89 ^a	15.25 ^a	17.12 ^a
<i>B. kaoi</i>	80.13 ^a	6.53 ^a	5.48 ^a	7.79 ^a	0.53 ^b	17.35 ^a	19.76 ^a

*. Means followed by the same letter within each column of separate harvest date are not significantly different at 5% level by LSD test.

表4. 兩種柴胡植株部位收量之比較

Table 4. The fresh weight of each plant part of *B. kao*
and *B. falcatum* cv. Tainung No. 1

Genotype	Whole plant Wt.	Stem Wt.	Leaf Wt. (g.fr.wt.)	Root Wt.	Flower & Fruit Wt.
Harvest after 6 months of cultivation					
Tainung NO.1	134.95	81.15	28.14	9.13	16.52
<i>B. kaoi</i>	119.62	54.99	14.01	13.31	12.30

表5. 兩種柴胡植株部位公頃產量之比較

Table 5. The yield of each plant part of *B. kao*
and *B. falcatum* cv. Tainung No. 1

Genotype	Whole plant	Stem	Leaf	Root	Flower & Fruit
(kg/ha, fr. wt.)					
Harvest after 6 months of cultivation					
Tainung NO.1	10,494	6,311	2,188	710	1,285
<i>B. kaoi</i>	7,348	4,271	1,088	1,034	955

2. 車前草 (*Plantago asiatica* L.):

(1) 車前草之簡介:

車前科植物車前草有清熱、解毒、消炎、止血、止瀉，及鎮咳與祛痰之作用。引入之植株具有繁殖容易、產量及品質俱優之特點，為本所眾多藥用及保健植物中最值得開發利用之藥用材料之一。

(2) 車前草之引種與生產力之觀察:

引進車前草 1 種，比較不同採收期性狀及產量之結果列如表 6，種植 60 天車前草之性狀及產量之表現，遠不如 120 天者，120 天之葉與根部產量依次可達 2,848 及 237 kg/ha。

表 6. 車前草農藝性狀及產量之調查

Table 6. Agronomic characteristics and yield of *Plantago asiatica*

Plant		Leaf				Root		Yield	
Height (cm)	Weight (g)	Length (cm)	Width (cm)	Weight (g)	Number (No.)	Length (cm)	Weight (g)	Leaf (kg/ha)	Root (kg/ha)
A. Harvest after 60 days of cultivation									
13.23	6.13	8.31	6.35	4.28	6.8	7.67	0.583	535.0	72.9
B. Harvest after 120 days of cultivation									
35.05	49.58	11.68	8.34	22.78	14.1	11.56	1.893	2,847.5	236.6

3. 金銀花 (*Lonicera japonica* Thunb.):

(1) 金銀花之簡介:

忍冬科植物金銀花具有散熱、解毒、補虛、療風、養血與止渴之功。引入之植株亦具繁殖容易、產量及品質俱優之特點，為本所 600 種藥

用及保健植物中最值得開發利用之材料之一。

(2) 金銀花之引種與生產力之觀察：

金銀花農藝性狀及產量之調查結果列於表 7，60天之性狀及產量之表現，遠不如 120天者，120天金銀花之葉、根與莖部產量，依次可達 517、84 及 544 kg/ha，花部產量則不高，約 10 kg/ha。

表 7. 金銀花農藝性狀及產量之調查

Table 7. Agronomic characteristics and yield of *Lonicera japonica*

Plant		Leaf		Stem	Root		Yield			
Height	Weight	Length	Width	Weight	weight	Length	Weight	Leaf	Root	Stem
(cm)	(g)	(cm)	(cm)	(g)	(g)	(cm)	(g)	——(kg/ha)——		
A. Harvest after 60 days of cultivation										
16.23	6.42	2.53	1.77	0.76	1.63	19.53	4.103	51	274	109
B. Harvest after 120 days of cultivation										
32.7	17.16	3.31	2.32	7.75	8.15	12.19	1.253	517	84	544

4. 明日葉 (*Angelica keiskei* Koidj):

(1) 明日葉之簡介：

明日葉為原產於日本三浦、伊豆及紀伊半島的繖形花科植物，新芽及葉片可作為蔬菜及保健食品用，在日本或本省多栽培於低海拔的山林斜坡地。明日葉從播種至第一次採收約須 6個月，生育期1.5至2.0年。除了富含纖維素外，尚含有多種維生素及礦物元素，是一種新興保健植物。本所正著手進行明日葉之平地栽培技術改進，探討適當育苗方式，種植與採收期，及有關之營養分析，俾供未來栽培利用之參考。

(2) 明日葉之引種與生產力之觀察：

明日葉農藝性狀及產量之調查結果列於表 8，90天之性狀及產量之表現尚差，其葉與根部產量依次只達 40.0及 10.4 kg/ha，遠不如 180天者。180天之葉與根部產量依次可達10,600 及7,066 kg/ha。

表 8. 明日葉農藝性狀及產量之調查

Table 8. Agronomic characteristics and yield of *Angelica keiskei*

Plant		Leaf				Root		Yield	
Height	Weight	Length	Width	Weight	Number	Length	Weight	Leaf	Root
(cm)	(g)	(cm)	(cm)	(g)	(No.)	(cm)	(g)	(kg/ha)	(kg/ha)
A. Harvest after 90 days of cultivation									
19.4	2.86	4.45	8.09	1.0	3.1	11.25	0.26	40.0	10.4
B. Harvest after 180 days of cultivation									
112.3	1,136.67	23.03	23.10	265.0	6.0	21.23	176.67	10,600.0	7,066.8

5. 通天草 (*Uraria crinita* Desv. var. *macrostachya* Wall.):

(1) 通天草之簡介：

通天草為豆科植物，直立半灌木，高1—1.5m。莖多分枝，被短毛。單數翼狀複葉互生，有長柄。小葉3—7，長10—15cm，寬5—7cm。花淡紫白色，總狀花序頂生，長30cm以上，先端彎曲，形似狗尾。莢果2—4節，扭曲重疊。種子黑褐色，有光澤。

通天草之成分、性能與應用：成分：黃酮。性能：淡、涼。可供清熱、化痰、涼血、止血及殺蟲用。應用：感冒、咳嗽、吐血、咯血、胃痛、小兒疳積、血絲蟲病。用量：30—60g，孕婦忌服。

(2) 生產可行性評估：

當前生產通天草所遭遇之問題：市場推展困難，銷售量無法增加。無適當機械去除鬚根。無法連作，須克服地下線蟲之為害。農村勞力缺乏，田間除草成本增加甚大。

目前通天草產地為名間及二水等地，面積40ha（最高達130ha），產量6,000—8,000 kg/ha，單價鮮根為40 NT/kg，乾根為 300 NT/kg

，其單位面積收益高於水稻、文旦柚及機採烏龍茶，但低於鳳梨、生食甘蔗及茄子。若能增加產量、提高品質、縮短生長期、克服線蟲及開發多元化加工產品，則種植通天草仍有可為。

(3) 通天草之引種與生產力之觀察：

通天草之利用不限根部，在中部地區之生長良好，經 6 個月生長後，通天草農藝性狀及產量之調查結果列於表 9，其利用部位主要為根半年生之根部平均收量為 47.2 g，公頃產量可達 11,800 kg/ha。其他亦供利用之葉部平均收量為 89.2 g，公頃產量可達 22,300 kg/ha。

表 9. 通天草之性狀與產量調查

Table 9. Agronomic characteristics and yield of *Uraria crinita* var. *macrostachya*

Sample	Plant		Root			Stem		Leaf		
	Height (cm)	Weight (g)	Weight (g)	Length (cm)	Diameter (mm)	Weight (g)	Diameter (mm)	Weight (g)	Length (cm)	Width (cm)
1*	113.00	311.21	61.24	62.00	16.94	127.77	8.37	123.03	13.00	4.50
2	112.00	109.87	28.84	34.00	16.09	44.37	8.21	36.64	13.50	6.50
3	111.00	144.03	25.54	33.00	14.51	52.48	9.03	66.34	13.30	6.00
4	92.00	129.73	32.21	32.00	15.40	55.46	9.56	41.82	12.50	6.00
5	109.00	261.34	54.98	30.00	20.50	105.18	11.69	103.40	14.00	8.50
6	112.00	242.73	58.43	32.00	13.25	106.21	11.85	78.11	9.40	4.50
7	82.00	125.00	26.35	30.00	16.83	72.53	10.14	52.62	8.30	4.70
8	119.00	71.91	14.05	19.00	12.24	33.69	6.38	24.60	12.10	5.00
9	118.00	227.66	36.58	30.00	20.44	89.22	15.86	102.74	12.90	7.30
10	150.00	658.75	133.68	37.00	31.29	264.59	13.21	262.77	12.10	6.20
Mean	111.80	228.22	47.19	33.90	17.75	95.15	10.43	89.21	12.11	5.92

* Average of 10 plants

6. 甜菊 (*Stevia rebaudiana* Bertoni)

(1) 甜菊之簡介：

甜菊為菊科甜菊屬多年生草本植物，原產於南美巴拉圭之 Iguacu，為一種甜味作物。其甘味成分稱為甜菊糖，多存於植株葉部，花及莖枝中較少。此成分業經證實，甜度約為蔗糖之三百倍，且不帶苦味，另有爽快甘甜之特色，可用來取代蔗糖及其他化學合成甘味料。甜菊糖是一群存在於甜菊之複雜化合物，此類化合物在化學構造上共同具有 diterpene 的配糖體結構，其中以 stevioside (以下簡稱 ST)、rebaudioside A (以下簡稱 RA) 及 rebaudioside C (以下簡稱 RC) 為主，其甜度依次為蔗糖之 120、150 及 50 倍，以 ST 及 RA 之含量較 RC 為高。惟 ST 因略帶澀味，而 RA 不但甜度特高，為 ST 之 1.3 倍，且甜味近似蔗糖，不含澀味及苦味，此外，RA 之水溶性也較 ST 為佳。如何提高 RA 之含量以及提高 RA/ST 之比值，因比值愈大者品質愈佳。甜菊糖由於無蔗糖之高熱量，且具熱

安定性、非褐變性及非醱酵性，適用於食品加工、飲料及醫藥等方面，應用範圍甚廣。甜菊實為一種值得開發之保健作物。

(2) 甜菊之引種與生產力之觀察：

引進三個甜菊品系：甜寶 2號(K₂)、甜寶 3號(K₃)、及雜交種K₁。不同甜菊品系年收三次產量之比較結果列於表 10，採收鮮重及乾重以 K₃及K₁顯著較高於 K₂，K₃ 之小區產量為3.16 kg/5m²，公頃產量可達 6,300 kg/ha。惟甜菊栽培時之缺株情形嚴重，三品系間K₂之成活率為 56%， K₃為 60%，K₁為 58%，亦以 K₃較高。

表 10. 不同甜菊品系產量之比較
Table 10. Yield of stevia lines

Line	January	March	May	Mean
A. Fresh weight (kg/5m ²)				
K ₂	1.06	1.39	5.38	2.61
K ₃	1.39	1.88	6.20	3.16
K ₁	1.36	1.94	6.00	3.10
B. Dry weight (kg/5m ²)				
K ₂	0.30	0.28	1.01	0.53
K ₃	0.42	0.39	1.16	0.66
K ₁	0.34	0.38	1.10	0.61

7. 薄荷 (*Mentha* spp.):

(1) 薄荷之簡介：

薄荷為常用藥用植物之一，有疏散風熱、驅風、與健胃之功，本所自國內外積極引種，現有七個品系。

(2) 薄荷之引種與生產力之觀察：

不同薄荷品系半年生性狀與產量之比較列於表11，七個引進種中，來自美國農部之 MEN351表現最優，其葉部單株產量為345 g，公頃產量可達 22.8 t/ha，且氣味濃郁，值得開發。

表 11.不同薄荷品系半年生性狀與產量之比較

Table 11. Agronomic characteristics and yield of *Mentha* spp.
after six months of cultivation

Line	Tiller (Number)	Plant		Leaf			Stem	Flower
		Height (cm)	Weight (g)	Weight (g)	Length (cm)	Width (cm)	Weight (g)	Weight (g)
MEN171	12	158.2	767.36	230.40	7.0	2.9	522.64	14.32
MEN345	24	169.5	747.28	180.97	9.7	2.7	565.97	0.34
MEN350	19	120.3	592.95	192.62	6.5	3.0	387.27	13.06
MEN351	18	133.8	1179.24	344.84	7.0	3.9	803.61	30.79
A	16	102.6	590.43	183.52	7.3	3.7	406.91	0
B	25	156.1	1039.46	269.80	6.5	2.2	749.09	20.57
Local Var.119		110.7	426.77	92.34	4.2	2.4	334.43	0

8. 太陽帽 *Sonnenhut* (*Echinacea angustifolia*):

(1) 太陽帽之簡介:

菊科植物太陽帽引種自德國,具增強免疫力之功效,為德國人常用之重要藥用植物,種後很適合本省環境,生長旺盛。

(2) 太陽帽之引種與生產力之觀察:

半年生太陽帽之性狀與產量之比較結果列於表 12及表 13,其株高介於33~70 cm,平均為46 cm,全株重平均為 153.2 g,地上部莖葉重

平均為 27.9 g. , 地下部根頭重平均為 14.1 g, 支根重平均為 46 g
 , 公頃根部總產量可達 2,400kg/ha。

表 12. 太陽帽地上部位之性狀與產量觀察

Table 12. Agronomic characteristics and yield of the
 aboveground parts of *Echinacea angustifolia*

Sample	Plant height (cm)	Tiller (No)	Plant weight (g)	Peduncle number (No)	Peduncle weight (g)	Peduncle length (cm)	Stem+Leaf weight (g)	Flower weight (g)
1*	35	7	152.16	4	7.26	25.8	30.09	27.34
2	49	5	220.22	5	4.00	21.0	38.07	16.84
3	58	5	144.74	8	4.94	20.2	41.72	30.96
4	70	7	187.61	9	9.01	29.3	43.81	49.95
5	33	5	143.63	6	4.75	18.1	11.45	14.10
6	35	8	135.58	4	7.68	23.5	22.35	20.34
7	40	9	110.06	4	2.42	22.0	14.41	18.32
8	45	19	153.32	4	7.09	20.0	28.64	8.29
9	54	3	137.10	9	5.51	24.0	34.25	43.56
10	41	13	147.65	5	4.95	21.0	13.77	14.19

* Average of 5 plants.

表 13. 太陽帽地下部位之性狀與產量觀察

Table 13. Root characteristics and yield of *Echinacea angustifolia*

Sample	Rhizome				Root		
	diameter	length	width	weight	diameter	length	weight
	(mm)	(cm)	(cm)	(g)	(mm)	(cm)	(g)
1*	23.49	1.6	2.0	21.86	5.40	29.0	73.31
2	25.11	2.3	2.5	18.35	6.61	51.5	83.52
3	14.69	3.5	1.3	16.05	6.20	32.0	38.97
4	16.41	3.3	1.6	14.09	4.78	55.0	31.48
5	18.33	3.9	1.8	16.24	3.95	38.0	36.88
6	15.15	3.5	2.5	7.95	2.34	35.0	51.15
7	17.08	3.5	2.0	8.67	5.61	37.0	28.73
8	13.71	3.5	1.0	6.88	4.76	44.0	45.20
9	15.24	5.5	1.3	12.45	4.14	33.5	29.15
10	19.34	4.5	3.0	18.33	6.77	37.0	41.56

* Average of 5 plants.

9. 白鶴靈芝 (*Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz.):

(1) 白鶴靈芝之簡介:

爵床科植物白鶴靈芝 (*Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz.)，其開花形如白鶴，而經民間利用後，謂其功效有若多孔菌科之靈芝。據資料指出，其枝葉味甘淡，性平，能潤肺止咳及降火，內含如下之成分如氨基酸、有機酸、皂甘 (saponin)、酚類 (phenols)、抗真菌之 naphthopyran、及 rhinacanthin-A 與 -B 等；另經本所初步分析得知，其枝葉內含豐富的礦物元素及維他命 C，為一值得開發之保健植物。

(2) 白鶴靈芝之引種與生產力之觀察：

三個月及一年半生白鶴靈芝之性狀與產量之比較結果列於表 14 及表 15。種植 90 天之性狀及產量之表現，遠不如一年半生者。一年半生株高為 198 cm，為標準之灌木型植物。一年半生地上部莖枝及葉公頃總產量可達 81.4 t/ha，公頃根部產量可達 51.8 t/ha。

表 14. 白鶴靈芝各部位性狀之表現

Table 14. The characteristics of plant parts of *R. nasutus*

Pl. height (cm)		Stem diameter (cm)		Root length (cm)	
3M.	18M.	3M.	18M.	3M.	18M.
24.1	198.3	0.59	16.92	15.8	52.8

表 15. 白鶴靈芝各部位產量之表現

Table 15. The yield (t/ha) of *R. nasutus*

Leaf		Stem & branches		Root	
3M.	18M.	3M.	18M.	3M.	18M.
0.61	9.3	0.84	72.1	0.31	51.8

10. 山藥 (*Dioscorea* spp.):

(1) 山藥之簡介：

山藥為薯蕷科 (*Dioscoreaceae*) 薯蕷屬 (*Dioscorea*) 之蔓性植物，在我國之栽培極早，「本草衍義」、「山海經」、「圖經本草」、「新修本草」、「本草綱目」及「齊民要術」等本草古籍均有記載，我國最早之本草藥典「神農本草經」且列山藥為上品藥材，利用部位為塊莖（擔根體），有滋養強壯及止瀉功效，為常用藥用與保健植物。全球山藥

之年產量約為 $26 \times 10^6 \text{ t}$ (FAO, 1985), 為熱帶地區產量僅次於樹薯及甘薯之最重要根莖作物, 亦為國際性重要之糧食作物之一。全世界薯蓣屬植物約有 600 種, 主要分佈於熱帶及亞熱帶地區, 尤以中南美洲最多, 其中約有 60 種可供食用, 最具生產力之種原為 *D. alata* L.、*D. esculenta* (Lour.) Burk.、*D. rotundata* (L.) Poir.、*D. cayenensis* Lam. 及 *D. bulbifera* L. 等。分佈於本省的有 14 種及 5 變種, 而以田薯 (*D. alata* L.)、紫田薯 (*D. alata* L. var. *purpurea* (Roxb.) M. Pouch.)、薯蓣 (*D. batatas* Decne)、黃藥 (*D. bulbifera* L.)、基隆山藥 (*D. japonica* Thunb. var. *pseudo japonica* (Hay.) Yamamoto) 及恒春山藥 (*D. doryophora* Hance) 為主。已命名推廣之山藥品種山藥台農 1 號, 即屬於 *D. alata* 之優良栽培品種。山藥台農 1 號具有栽培及採收容易、生長旺盛、適應力大、產量高而穩定、及品質優越之優點, 其塊莖大小適中、皮薄、肉厚、色白、多粘液質, 富含澱粉、蛋白質及多種必需胺基酸, 另具礦物元素及維生素等成分, 營養價值甚高, 可供食用、加工用及藥用。其他山藥品種如基隆山藥、恒春山藥及紫田薯等在本省之栽培生產也有一段時間, 栽培技術正不斷改進, 其產量及品質也都有相當不錯的表現, 值得大力研發推廣。

(2) 山藥之引種與生產力之觀察：

本省之氣候土宜很適合發展山藥, 且自生有不少山藥品種, 過去由於未能慎選品種, 及熟悉栽培與加工技術, 所以產量不高、品質較差、經濟價值無法提高, 以致各地只見少量與零星栽培, 依據本所初步調查結果知, 全省山藥之栽培面積約為 300 公頃, 生產較集中之產地為屏東縣滿州與恒春、高雄縣甲仙、台南縣東山、白河與玉井、南投縣名間、竹山、中寮、集集與水里、雲林縣林內、苗栗縣三義、花蓮縣玉里、台東縣、台北縣瑞芳與雙溪、及嘉義市與縣。山藥雖為多年生植物, 但一年生山藥在本省栽培之塊莖產量可達 12~40 t/ha, 依品種、地區及田間管理程度而異, 較全球山藥之平均產量 9.4 t/ha 為高。

五、藥用植物之種原保存：

1. 藥植之種類繁多, 而且許多為一年及二年生植物, 以現地藥園保存為可行之方式之一。藥園之建立旨在現地妥善保存重要藥用植物之種原, 經逐年擴充及細心管理, 使成漸具完整規模之藥植種原中心。據此, 除了可開發

較具潛力且品質與產量俱優之藥植種類，以達到省產材料自給自足之目標外，另可供各界進行研究及教育利用，意義甚大。

2. 以種子進行長期貯存係最為可行之方式，本計畫除了現地藥園保存外，將生產足量之種子，利用本所現有之長、中、及短期貯藏庫，進行藥用植物之種原保存。此三個長、中、及短期貯藏庫之溫濕度貯藏條件如下：長期庫為 $-12 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $30 \pm 3\% \text{ RH}$ ，中期庫為 $1 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $40 \pm 3\% \text{ RH}$ ，短期庫為 $10 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $40 \pm 3\% \text{ RH}$ ，於長期庫中種子之貯藏壽命可達30至50年，如此將能妥善地保存藥用植物之種原。
3. 對於無性繁殖之種原，除了現地藥園保存外，另正開發利用組織培養方式之保存技術。

結論與建議

本研究進行至今，已完成 611種藥用及保健植物之引種與觀察及 490種永久標本之製作。在前期之研究中，經田間之試種與觀察，並參酌各種本草文獻知，下列20種應屬於本省較為重要的且值得開發利用的藥用及保健材料，即高氏柴胡、三島柴胡、金銀花、車前草、當歸、白鶴靈芝、明日葉、通天草、仙草、何首烏、山防風、甜菊、荷蘭千日、黃梔子、芡實、蘆薈、麥門冬、長形山藥、白肉山藥及紅肉山藥。此外，另由初步成分分析結果知，其中之白鶴靈芝、何首烏、當歸、柴胡、山藥、芡實、通天草、明日葉、荷蘭千日、黃梔子、金銀花、甜菊及仙草等13種更富含大量與微量礦物元素、各種維他命、及蛋白質等一般成分。由本研究有關重要藥用植物生產力之觀察結果可知，三島柴胡、高氏柴胡、車前草、明日葉、通天草、甜菊、太陽帽、山藥、金銀花、薄荷、白鶴靈芝皆具高產能力，由於材料之繁殖與生產已無問題，應值得國內有關醫藥研究單位加以繼續開發及利用。

參考文獻

1. 中國醫藥學院研究年報1-13卷。私立中國醫藥學院。臺中。

2. 甘偉松。1980。台灣藥用植物誌第1-3卷。國立中國醫藥研究所。台北。
3. 甘偉松。1986。台灣抗癌植物與長壽藥草。勝昌醫藥全冊。台北。
4. 甘偉松。1981。藥用植物學。國立中國醫藥研究所全冊。台北。
5. 好兄弟編輯部。1987。常見中草藥第1-5輯。好兄弟出版社。台北。
6. 朱振華、鄭鼎鐘。1976。甜菊栽培種初步報告。台灣糖業研究所研究彙報74:1-13。
7. 林俊清。1990。生藥柴胡與柴胡劑全冊。高雄。
8. 吳進錫。1979。天然彩色台灣藥草第一輯。南村書局。台北。
9. 吳進錫。1980。天然彩色台灣藥草第二輯。南村書局。台北。
10. 吳進錫。1983。天然彩色台灣藥草第三輯。南村書局。台北。
11. 邱年永、張光雄。1983。原色台灣藥用植物圖鑑(I)。南天書局。台北。
12. 邱年永、張光雄。1986。原色台灣藥用植物圖鑑(II)。南天書局。台北。
13. 邱年永。1973。藥用植物栽培法。大學圖書公司。台北。
14. 徐氏基金會。1980。最新藥用植物栽培法。徐氏基金會。台北。
15. 高木村。1981。臺灣藥用植物手冊。南天書局。台北。
16. 高木村。1985。台灣民間藥(1)。南天書局。台北。
17. 高木村。1988。台灣民間藥(2)。南天書局。台北。
18. 高木村。1981。台灣藥用植物手冊。南天書局。台北。
19. 張拙夫。1987。中國本草學第三版。國立中國醫藥研究所。台北。
20. 張鴻銘(鑑訂)。1980。白鶴靈芝。中藥大辭典第二冊:1256-1257。

昭人出版社。台中。

21. 張鴻銘(鑑訂)。1980。柴胡。中藥大辭典第三冊:2816-2825。昭人出版社。台中。
22. 張鴻銘(鑑訂)。1980。車前子。中藥大辭典第二冊:1962-1866。昭人出版社。台中。
23. 張鴻銘(鑑訂)。1980。金銀花。中藥大辭典第二冊:2124-2129。昭人出版社。台中。
24. 張鴻銘(鑑訂)。1980。山藥。中藥大辭典第二冊:298-304。昭人出版社。台中。
25. 許鴻源。1985。簡明藥材學。新醫藥出版社。台北。
26. 許鴻源。1975。藥用植物分類學。新醫藥出版社。台北。
27. 陳貴、張榮如、陳水田。1978。甜菊品系分類與成分之研究I. 甜菊品系調查。

國立台灣大學農學院研究報告18:36-46。

28. 陳貴、張榮如、陳水田。1978。甜菊之栽培與 Stevioside 季節變化之研究。
中國園藝 24:34-42。
29. 黃三元。1985。中國醫藥學新編。八德教育文化出版社。台北。
30. 黃啓敏。1978。天然甘味料甜菊的栽培法。農友28:38-39。
31. 楊再義。1982。台灣植物名彙。天然書社。台北。
32. 潘杏初。1985。標準藥性大字典。將門文物出版社。台北。
33. 劉國柱、周正仁、歐潤芝。1978。台灣野生可食植物(一)。國立中國醫藥研究所。台北。
34. 劉國柱、周正仁、歐潤芝。1981。台灣野生可食植物(二)。國立中國醫藥研究所。台北。
35. 劉國柱、歐潤芝、黃瑞齡。1984。台灣藥用植物之探研(Ⅲ)。國立中國醫藥研究所。台北。
36. 戴新民(發行)。1984。中藥栽培法。啓業書局。台北。
37. 賴榮祥。1976。原色生藥學。創譯出版社。台北。
38. 豐年社附設出版部。1988。經濟植物集。豐年社。台北。
39. 豐年社附設出版部。1987。青草集。豐年社。台北。
40. Association of Official Agricultural Chemists. 1970. Methods of Analysis A.O.A.C. 11th ed. Pub. by Association of Official Agricultural Chemists Washington, D. C.
41. Van Niekerk, P. J. 1982. Determination of Vitamins. In "HPLC in Food Analysis" ed. by R. Macrae, Chapter 8. pp:187-225. Acad. Press, London, New York.

附錄 1: 83年度引種藥用植物之參考資料

1. 中名與學名：瓶爾小草 *Ophioglossum vulgatum* Linn.
 科 名：瓶爾小草科 *Ophioglossaceae*
 用 部：全草，曬乾稱－葉草。

效 用：為兒科要藥，解熱消炎，治蛇傷、肺炎心臟病、鮮品外用治面疔、疔瘡。
產 地：中央山脈、蘭嶼。

2. 中名與學名：鐵線蕨 *Adiantum capillus-veneris* Linn.

科 名：鐵線蕨科 *Adiantaceae*
用 部：全草。全草曬乾稱石中珠。
效 用：全草為解熱、利尿之上等藥材。
產 地：全省山地。

3. 中名與學名：巢蕨 *Asplenium antiquum* Mak.

科 名：鐵角蕨科 *Aspleniaceae*
用 部：芽。
效 用：芽敷創傷。
產 地：全省山地。

4. 中名與學名：球蕨 *Nephrolepis auri-culata* (Linn.) Trimen

科 名：骨碎補科 *Davalliaceae*
用部及效用：塊莖治淋巴結核、解熱。以塊根、炖豬肉治五淋白濁、崩帶，可治高血壓。
產 地：全省山地。

5. 中名與學名：蕨 *Pteridium aquilinum* (Linn.) Kuhn

科 名：鳳尾蕨科 *Pteridaceae*
用部及效用：根莖解熱、利尿。其澱粉為緩和滋養藥。
產 地：全省山地。

6. 中名與學名：金不換 *Lycopodium serratum* Thunb. var. *longipetiolatum* Spring

科 名：石松科 *Lycopodiaceae*
用 部：全草。
效 用：為跌打要藥。
產 地：中、北部山地。

7. 中名與學名：銀杏 *Ginkgo biloba* L.

科 名：銀杏科 *Ginkgoaceae*

用部及效用：果實，含白果素；治肺結核。種子：稱為白果。清痰止咳、溫肺益氣、定喘、縮小便、止白濁、潤肺咳、定喘、通經絡、止瀉滯。

產地：本省1,000m山坡地。

8 · 中名與學名：颱風草 *Setaria palmifolia* (Koen.) Stapf.

科 名：禾本科 *Gramineae*

用部及效用：莖葉治關節炎。

產地：全省。

9 · 中名與學名：玉蜀黍 *Zea mays* L.

科 名：禾本科 *Gramineae*

用部及效用：玉米調中開胃，根葉治小便淋瀝。

產地：本省平地。

10 · 中名與學名：棕竹(觀音竹) *Rhapis excelsa* (Thunb.) Henry

科 名：棕櫚科 *Palmae*

用部及效用：果實為毒魚藥。

產地：各地庭園多有栽培。

11 · 中名與學名：蒟蒻 *Amorphophallus konjac* K. Koch

科 名：天南星科 *Araceae*

用部及效用：球莖為利尿劑、緩和藥、糊料，球莖主供食用。

產地：本省山地。

12 · 中名與學名：太陽帽 *Echinacea angustifolia*

科 名：菊科 *Compositae*

用部及效用：根可提升免疫能力、治感冒。

產地：溫帶原產。

13 · 中名與學名：蚌蘭 *Rhoeo discolor* Hance

科 名：鴨跖草科 *Commelinaceae*

用部及效用：涼血、潤肺、解鬱、去傷。主治打傷吐血、瘀血、肺炎、咳嗽。

產地：本省有栽培種。

- 14 · 中名與學名：萬年青 *Rhodea japonica* (Thunb.) Roth et Kunth
 科 名：百合科 Liliaceae
 用部及效用：全草為強心利尿劑。治咽喉急閉，纏喉風、哮喘。
 產地：本省有栽培種。
- 15 · 中名與學名：菝葜 *Smilax china* L.
 科 名：百合科 Liliaceae
 用部及效用：根莖主治梅毒、痛風、關節炎；又為利尿及發汗藥。
 產地：全省山地。
- 16 · 中名與學名：金線連 *Anoectochilus formosanus* Hay.
 科 名：蘭科 Orchidaceae
 用部及效用：主治肺病、高血壓、蛇傷、腎虧、小兒發育不良。
 產地：本省500-1,500m的森林。
- 17 · 中名與學名：麵包樹 *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg
 科 名：桑科 Moraceae
 用部及效用：葉治脾腫。
 產地：本省平地。
- 18 · 中名與學名：黃金桂 *Cudrania cochinchinensis* (Lour.) Kudo et
 Masamune var. *gerontogea* (S. et Z.) Kudo
 et Masamune
 科 名：桑科 Moraceae
 用部及效用：根為跌打損傷良藥。
 產地：本省山地。
- 19 · 中名與學名：愛玉子 *Ficus awkeotsang* Mak.
 科 名：桑科 Moraceae
 用部及效用：藤：主治風濕病。果實：消暑解渴。
 產地：本省中央山脈海拔500~1,800m森林中。
- 20 · 中名與學名：咬人狗 *Laportea pterostigma* Wedd.
 科 名：蕁麻科 Urticaceae
 用部及效用：葉及花敷癰腫、癰疽、腫毒、發背。
 產地：本省中南部及花蓮山麓地帶。
- 21 · 中名與學名：水雞油 *Pouzolzia elegans* Wedd. var. *formosana* Li
 科 名：蕁麻科 Urticaceae

用部及效用：根消腫退，治腫毒、腫脹。
產地：本省平地叢林、溪岸或礫地。

22 · 中名與學名：咬人貓 *Urtica thunbergiana* Sieb. & Zucc.
科名：蕁麻科 *Urticaceae*
用部及效用：葉汁治毒蛇傷、風疹、煎汁治疔痛。
產地：全省山地。

23 · 中名與學名：台灣馬兜鈴 *Aristolochia shimadai* Hayata
科名：馬兜鈴科 *Aristolochiaceae*
用部及效用：藤為止痛劑、治腹痛。蒸酒服、治毒蛇傷。
產地：全省山地。

24 · 中名與學名：辣蓼 *Polygonum longisetum* De Bruyn
科名：蓼科 *Polygonaceae*
用部及效用：莖葉為解毒劑、蛔蟲之驅蟲劑。
產地：本省平地。

25 · 中名與學名：火炭母草 *Polygonum chinense* Linn.
科名：蓼科 *Polygonaceae*
用部及效用：嫩梢葉：治跌打閃挫。敷腫毒癰疽。根：轉骨、消炎、通經。主治小兒發育不良、跌打。
產地：本省平地。

26 · 中名與學名：紫莖牛膝 *Achyranthes aspera* Linn. var. *rubro-fusca* (Wight.) Hook. f.
科名：莧科 *Amaranthaceae*
用部及效用：根健胃，全草有祛風利尿之功，葉治瘡疾。
產地：全省森林邊緣及路旁。

27 · 中名與學名：商陸 *Phytolacca acinosa* Roxb.
科名：商陸科 *Phytolaccaceae*
用部及效用：根為利尿劑，治一般水腫、腳氣。
產地：全省闊葉林及陰濕地區。

28 · 中名與學名：落葵 *Basella rubra* Linn.
科名：落葵科 *Basellaceae*
用部及效用：莖葉敷指股症。小兒食之使髮黑，內服解熱、通便。

產地：本省平地。

29 · 中名與學名：狗筋蔓 *Cuccubalus baccifer* Linn.

科名：石竹科 *Caryophyllaceae*

用部及效用：全草為解毒藥。

產地：全省海拔1,000~3,000m森林。

30 · 中名與學名：芡 *Euryale ferox* Salisb.

科名：睡蓮科 *Nymphaeaceae*

用部及效用：9~10月採果，除去種殼，取仁曬乾，亦有連殼

剖成對半，曬乾，用剪刀剖開，以礬水洗除內皮稱芡實

。芡實，有收斂鎮痛作用，治遺精帶濁，濕痺，腰脊膝痛等

產地：本省平地水池。

31 · 中名與學名：蓮花 *Nelumbo nucifera* Gaertn.

科名：睡蓮科 *Nymphaeaceae*

用部及效用：地下莖散瘀、止血衄、吐血、解酒、清熱。葉柄為收斂藥

用于慢性衰弱之腸炎久痢、腸出血、婦人慢性子宮炎、赤

白帶、男子遺精或夜尿症。葉安胎、去惡血、止血痢、

強壯劑、治神經衰弱、解熱、利尿。花治唇腫、唇瘡。果實

止瀉。種子為滋養強壯劑，止瀉，治遺精。

產地：本省平地。

32 · 中名與學名：睡蓮 *Nymphaea tetragona* Georgi

科名：睡蓮科 *Nymphaeaceae*

用部及效用：花治小兒急慢驚風。

產地：本省平地、低海拔之池塘、湖邊。

33 · 中名與學名：威靈仙 *Clematis chinensis* Retz.

科名：毛茛科 *Ranunculaceae*

用部及效用：全草解寒熱、鎮痛，為利尿、通經藥。

產地：本省山地叢林中。

34 · 中名與學名：飛燕草 *Delphinium ajacis* Linn.

科名：毛茛科 *Ranunculaceae*

用部及效用：種子為驅蟲劑。

產地：本省平地、山地。

- 35 · 中名與學名：八角蓮 *Dysosma pleianthum* (Hance) Woodson
科 名：小檗科 Berberidaceae
用部及效用：根莖治毒蛇咬傷，可抗癌、降血壓。
產地：本省1,000~2,500m森林中。
- 36 · 中名與學名：狹葉十大功勞 *Mahonia fortunei* (Lindl.) Fedde
科 名：小檗科 Berberidaceae
用部及效用：對金黃葡萄球菌有抗性，根為強壯、祛風濕用。
產地：本省山地。
- 37 · 中名與學名：金線吊烏龜 *Stephania cephalantha* Hay.
科 名：防己科 Menispermaceae
用部及效用：根外貼治牙痛，能補腎養陰，為俚醫要藥。(台灣)全年採塊根，稱倒地瓊，有劇毒，能解毒潤肺，行血止痛，主治蛇傷、腹痛、傷科、肺疾。
(浙江)金線吊蛤蟆，一名金線吊鱉，根治吐血、祛風、敷腫毒、對白血球減少殊效。
產地：北部、南部山地。
- 38 · 中名與學名：含笑 *Michelia fuscata* Bl.
科 名：木蘭科 Magnoliaceae
用部及效用：材水浸液對金黃葡萄菌有抗性，材含生物鹼。
產地：本省平地。
- 39 · 中名與學名：樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Sieb.
科 名：樟科 Lauraceae
用部及效用：根及幹治腹痛、急性胃腸炎。材治心腹痛、霍亂腹痛。葉治腹痛、痢疾、皮膚病。樟腦為強心劑、防蟲劑。
產地：本省海拔1,200m及南部1,800m以下。
- 40 · 中名與學名：山肉桂 *Cinnamomum pseudo-loureirii* Hay.
科 名：樟科 Lauraceae
用部及效用：皮為滋養強壯劑。
產地：本省低海拔闊葉樹林中。
- 41 · 中名與學名：油菜 *Brassica campestris* Linn.

科 名：十字花科 Cruciferae

用部及效用：莖葉主治風遊丹腫、乳癰；治產後血風、散血消腫。

產地：本省平地。

42 · 中名與學名：華八仙 *Hydrangea chinensis* Maxim.

科 名：虎耳草科 Saxifragaceae

用部及效用：全年採枝幹，切片曬乾，稱常山、常山樹、常山
尼，為解熱、抗瘧藥。葉稱蜀七，解熱藥。

產地：全省山地。

43 · 中名與學名：枇杷 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.

科 名：薔薇科 Rosaceae

用部及效用：葉煮汁治嘔吐不止、肺氣熱咳、婦人產後口乾。洗痘瘡潰
爛。花研末酒服主治頭痛。木白皮煮汁冷服，止吐逆不下
食。種子有鎮咳祛痰之效。

產地：本省平地。

44 · 中名與學名：石楠 *Photinia serrulata* Lindl.

科 名：薔薇科 Rosaceae

用部及效用：葉可強壯、利尿、鎮痛、解熱。治足膝無力、腰膝痛、滑精
、不孕、月經不調。石楠藤祛風，壯筋骨。主治風痺疼痛，
腰腳軟弱無力，為止痛強壯藥，多浸酒服。

產地：本省中央山脈。

45 · 中名與學名：雞母珠 *Abrus precatorius* Linn.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：種子為利尿劑、治支氣管炎、蟲積、治淋肝炎、黃疸、傷暑
、月經過多。亦有抗癌作用。

產地：本省南部散生林地或河邊。

46 · 中名與學名：菊花木 *Bauhinia championi* Benth.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：卷鬚有毒、毒捕魚用，治百步蛇蛇傷殊效，枝葉亦同效。

產地：本省叢林、森林之低海拔之區。

47 · 中名與學名：羊蹄甲 *Bauhinia prupruea* Linn.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：樹皮、根、花混淘米水可使膿腫化膿，樹皮治腹瀉。花為緩瀉劑。

產地：本省平地。

48 · 中名與學名：鳳凰木 *Delonix regia* Raf.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：樹皮為解熱劑、花含槲皮素，乃抗生素。

產地：本省平地。為優美之庭園樹及行道樹。

49 · 中名與學名：魚藤 *Derris elliptica* (Roxb.) Benth.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：根含魚藤酮(rotenone)、魚藤素(deguelin)為著名之農用殺蟲劑。

產地：本省平地。

50 · 中名與學名：含羞草 *Mimosa pudica* Linn.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：全草治尿毒、止痛、消腫，治眼熱作痛有奇效。根：治病疾、哮喘、催吐。葉：敷瘡腫、陰囊腫。

產地：本省平地。生長於路旁或是潮濕草地上。

51 · 中名與學名：水黃皮 *Pongamia pinnata* (Linn.) Merrill

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：種子油外用治疥癬、皰疹。

產地：本省平地、恒春半島、北部海岸及蘭嶼海岸。

52 · 中名與學名：狐狸尾 *Uraria macrostachya* Wall.

科 名：豆科 Leguminosae

用部及效用：全草開脾利尿、殺蟲、健胃、主治脾疳、胃痛。

產地：本省平地。

53 · 中名與學名：酢漿草 *Oxalis corniculata* Linn.

科 名：酢漿草科 Oxalidaceae

用部及效用：全年採全草，鮮用，稱鹽酸草，鹽酸仔草，山鹽酸。主治喉痛。莖葉解熱，止渴、利尿。

產地：全省山野。

- 54 · 中名與學名：飛龍掌血 *Toddalia asiatica* (Linn.) Lamk.
科 名：芸香科 Rutaceae
用部及效用：根、莖稱大黃藤，治感冒、咳嗽、蛇傷。
產地：全省山地。
- 55 · 中名與學名：猿尾藤 *Hiptage benghalensis* (Linn.) Kurz
科 名：黃耆花科 Malpighiaceae
用部及效用：葉治哮喘，皮膚病。樹皮為優良苦補劑。
產地：山腹地帶以至高地森林或叢林中。
- 56 · 中名與學名：台灣遠志 *Polygala arcuata* Hay.
科 名：遠志科 Polygalaceae
用部及效用：莖為鎮痙劑。
產地：全省山地。
- 57 · 中名與學名：七日葶 *Breynia officinalis* Hemsl.
科 名：大戟科 Euphorbiaceae
用部及效用：葉敷梅毒腫、跌打損傷。根莖治花柳病。
產地：本省南部低海拔地區。
- 58 · 中名與學名：大甲草 *Euphorbia formosana* Hay.
科 名：大戟科 Euphorbiaceae
用部及效用：根及莖治蛇傷(雨傘節、百步蛇、龜殼花)、疥癬。
產地：全省砂礫地及荒廢地。
- 59 · 中名與學名：綠珊瑚 *Euphorbia tirucalli* Linn.
科 名：大戟科 Euphorbiaceae
用部及效用：枝敷跌打。枝及根治胃痛、疝痛。
產地：本省庭園多有栽培。
- 60 · 中名與學名：麻風樹 *Jatropha curcas* Linn.
科 名：大戟科 Euphorbiaceae
用部及效用：種子為瀉劑、吐劑、治皮膚病。
產地：本省平地。
- 61 · 中名與學名：血桐 *Macaranga tanarius* (L.) Muell.-Arg.
科 名：大戟科 Euphorbiaceae
用部及效用：樹皮治病疾，根解熱、催吐、治咳血。

產地：本省全島。

62 · 中名與學名：烏欽莓 *Cayratia japonica* (Thunb.) Gagnep.

科名：葡萄科 *Vitaceae*

用部及效用：清涼解毒、主敷腫毒，苗為消腫藥。

產地：全省山區。

63 · 中名與學名：錫蘭橄欖 *Elaeocarpus serratus* Linn.

科名：膽八樹科 *Elaeocarpaceae*

用部及效用：根治胃痛。

產地：本省中南部有栽培。

64 · 中名與學名：黃麻 *Corchorus capsularis* Linn.

科名：田麻科 *Tiliaceae*

用部及效用：葉為治血病要藥，療婦人血崩。

產地：本省平地。

65 · 中名與學名：木棉 *Bombax malabarica* DC.

科名：木棉科 *Bombacaceae*

用部及效用：樹皮消毒瘡、止痛消腫，治跌打。

花治痢疾、消暑。

根治痰火。

白棉主治血崩金瘡用。

種子油治惡瘡疥癬。

葉敷腫毒。

產地：本省平地。

66 · 中名與學名：獼猴桃 *Actinidia chinensis* Planch.

科名：獼猴桃科 *Actinidiaceae*

用部及效用：根莖洗風癢及諸癢腫。

產地：本省山地。

67 · 中名與學名：茶 *Thea sinensis* Linn.

科名：山茶科 *Theaceae*

用部及效用：葉為製造茶鹼之原料，茶鹼為有名之強心利尿劑、興奮劑、神經痛藥。

產地：本省平地、山地。多量栽培。

68 · 中名與學名：番木瓜 *Carica papaya* Linn.

科 名：番木瓜科 *Caricaceae*
用部及效用：核可治瘰，果為胃疾良劑。葉為強心劑。驅蟲，治哮喘，敷皮膚病。
產地：本省平地。

69 · 中名與學名：榲桲 *Elaeagnus oldhami* Maxim.
科 名：胡頹子科 *Elaeagnaceae*
用部及效用：根有祛風除濕，散瘀血，消腫之功。主治風濕神經痛，久年風傷，月內風，跌打、肺癰。
產地：本省平地、沿海地區及河床。

70 · 中名與學名：欖仁 *Terminalia catappa* Linn.
科 名：使君子科 *Combretaceae*
用部及效用：樹皮止痢，治腫毒，葉治皮膚病。
產地：本省平地、恒春海岸及蘭嶼。

71 · 中名與學名：檸檬桉 *Eucalyptus citriodora* Hook.
科 名：桃金娘科 *Myrtaceae*
用 部：葉、樹皮。
效 用：葉及樹皮之精油為殺蟲劑。葉之精油為香科。
產地：本省平地。

72 · 中名與學名：大葉桉 *Eucalyptus robusta* Sm.
科 名：桃金娘科 *Myrtaceae*
用 部：枝、葉、根。
效 用：主治糖尿病。葉為補氣聖藥。
產地：本省平地。

73 · 中名與學名：三葉五加 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr.
科 名：五加科 *Araliaceae*
用部及效用：根及莖主治胃炎疼痛、跌打損傷。葉治勞傷。
產地：本省平地。

74 · 中名與學名：鵝掌柴 *Schefflera octophylla* Harms
科 名：五加科 *Araliaceae*
用部及效用：葉治酒病，洗爛腳，敷跌打，祛風。木材

抗癌。

產地：本省闊葉樹林下部。

75 · 中名與學名：秀英 *Jasminum odoratissimum* Linn.

科名：木犀科 Oleaceae

用部及效用：花含精油，為包種茶賦香料。

產地：本省平地。

76 · 中名與學名：茉莉 *Jasminum Sambac* (Linn.) Ait.

科名：木犀科 Oleaceae

用部及效用：花稱茉莉花，為洗眼藥，治白痢亦效，蒸餾得茉莉花露，健脾理氣，不可久服。花薰茶作芳香劑。浸液對中樞神經有麻醉作用，為中醫傷科要藥。

產地：本省平地。

77 · 中名與學名：長春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don

科名：夾竹桃科 Apocynaceae

用部及效用：全草止痛、消炎、安眠、健胃、通便、利尿，主治痢疾，胃痛、癌症。花主治咳嗽、子宮癌。

產地：本省平地。

78 · 中名與學名：夾竹桃 *Nerium indicum* Mill.

科名：夾竹桃科 Apocynaceae

用部及效用：葉為強心劑，有猛毒。

產地：本省平地、各處庭園有栽培。

79 · 中名與學名：雞蛋花 *Plumiera rubra* L.

科名：夾竹桃科 Apocynaceae

用部及效用：花治濕熱下痢、潤肺解毒。

產地：本省平地，庭園多栽培。

80 · 中名與學名：破布子 *Cordia dichotoma* Forst. f.

科名：紫草科 Boraginaceae

用部及效用：樹皮或根皮主治子宮炎，子宮脫出，久年傷，肺出血，下消癌症。根止汗。果實鎮咳、緩下。

產地：本省平地、低海拔地區。

- 81 · 中名與學名：散血草 *Ajuga bracteosa* Wall
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：葉解熱、外用止血。
 產地：本省平地、山地。
- 82 · 中名與學名：白花益母草 *Leonurus sibiricus* L. var. *albiflora* Miqrel
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：全草及果實效同益母草，為婦科藥。
 產地：本省平地。
- 83 · 中名與學名：野薄荷 *Mentha canadensis* Linn.
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：與薄荷同，為驅風劑，芳香興奮劑，主治外感發熱。
 產地：全省。
- 84 · 中名與學名：仙草 *Mesona procumbens* Hems.
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：全草治花柳入骨，高血壓，淋病及腎臟病。
 產地：本省平地。
- 85 · 中名與學名：貓鬚草 *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：為聞名全球之利尿劑。主治腎臟炎，腎結石，膽結石，肝炎，高血壓。
 產地：本省平地。
- 86 · 中名與學名：廣藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：主治夏秋傷暑濕，寒熱頭痛，胸腹滿悶，嘔吐瀉泄。
 產地：本省平地。
- 87 · 中名與學名：夏枯草 *Prunella vulgaris* L.
 科 名：唇形科 Labiatae
 用部及效用：清肝火，散鬱結。主治癭瘤，目赤腫痛，癰腫瘡毒。
 產地：本省平地、山地。
- 88 · 中名與學名：小顛茄 *Solanum aculeatissimum* Jacq.
 科 名：茄科 Solanaceae
 用部及效用：莖及葉治下疳、梅毒。
 根名爬山虎，治跌打將死，酒煎服；又為祛痰解熱

，利尿妙藥。尤治咳嗽、哮喘及胸痛等。

種子：治牙痛，水蠱滯症。

產地：本省低至中海拔山地。

89 · 中名與學名：黃水茄 *Solanum incanum* Linn.

科 名：茄科 Solanaceae

用部及效用：根鎮痛消炎。民間視為肝炎特效藥。

產地：本省低海拔地區。

90 · 中名與學名：白英 *Solanum lyratum* Thunb.

科 名：茄科 Solanaceae

用部及效用：全草強壯劑，子治眼疾。全草煎水服，治子宮癌。

產地：本省低海拔地區。

91 · 中名與學名：毛地黃 *Digitalis purpurea* L.

科 名：玄參科 Scrophulariaceae

用部及效用：葉為強心利尿劑。

產地：本省山地。

92 · 中名與學名：豬殃殃 *Galium spurium* Linn. var. *echinaspermum*
(Wall.) Hayek

科 名：茜草科 Rubiaceae

用部及效用：全草煎汁入浴，治貧血。

產地：本省平地。

93 · 中名與學名：山黃梔，黃枝 *Gardenia jasminoides* Ellis

科 名：茜草科 Rubiaceae

用部及效用：果實為有名消炎解熱藥，治急性膽道炎，胃及食道炎，
下部出血炎症(血尿淋痛)，外用消炎退腫，治跌打。

根及幹消炎，解熱，治牙痛。

葉搗敷跌打，能消腫

產地：本省平地及海拔1,600m下林內。

94 · 中名與學名：南瓜 *Cucurbita moschata* Duch.

科 名：瓜科 Cucurbitaceae

用部及效用：種子，條蟲驅除藥。果梗，生肝氣，益肝血，保胎。

產地：本省平地。

95 · 中名與學名：絞股藍 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Mak.

科 名：瓜科 Cucurbitaceae

用部及效用：葉，利尿劑，強壯劑。

產地：全省山地。

96 · 中名與學名：絲瓜 *Luffa cylindrica* (L.) Roem.

科名：瓜科 *Cucurbitaceae*

用部及效用：瓜鎮咳、祛痰、利尿，治痘瘡。絲瓜絡(纖維)清涼，活血，通經，解毒，止血，止痛，用於腸出血、赤痢、婦人子宮出血，睪丸炎腫，痔瘡流血。葉治癰腫。絲瓜水鎮咳，健胃、解毒。

產地：本省平地。

97 · 中名與學名：木鱉子 *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spr.

科名：瓜科 *Cucurbitaceae*

用部及效用：葉治毒蛇傷；子為消腫藥，利尿劑。

產地：本省平地、山野。

98 · 中名與學名：栝樓 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.

科名：瓜科 *Cucurbitaceae*

用部及效用：塊根清涼解毒，生津止渴，排膿消腫。主治熱病、口渴，咽喉腫痛、黃疸、癰腫。果皮鎮咳、鎮靜，解熱、利尿、利膈、寬胃、豁痰。種子治呼吸器官病，解熱、鎮咳、驅痰。

產地：全省平地、山地。

99 · 中名與學名：銅鍾玉帶草 *Pratia nummularia* (Lam.) A. Br. & Asch.

科名：桔 更科 *Campanulaceae*

用部及效用：全草消炎解熱。

產地：本省低至中海拔地區。

100 · 中名與學名：茵陳蒿 *Artemisia capillaris* Thunb.

科名：菊科 *Compositae*

用部及效用：全草清濕熱、利尿道，為消炎利尿劑，主治黃疸、小便短赤。

產地：本省平地、海岸及河岸。

101 · 中名與學名：除蟲菊 *Chrysanthemum cinerariaefolium* Bocc.

科名：菊科 *Compositae*

用部及效用：農用殺蟲劑。

產地：本省平地-2,000m之山地。

102 · 中名與學名：菊 *Chrysanthemum morifolium* Ramat.

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：花解熱、治頭痛、眩暈，為眼科藥，治綠內障。

產地：本省平地。

103 · 中名與學名：鼠麴草(清明草) *Gnaphalium affine* D. Don

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：全草鎮咳祛痰，治氣喘、高血壓、胃潰瘍。

產地：全省，綠島的平野至2,300m之高地。

104 · 中名與學名：刀傷草 *Ixeris laevigata* (Blume) Schultz-Bip. var.
oldhami (Maxim.) Kitam.

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：全草消炎、解熱、健胃。

產地：台北、宜蘭、花蓮、新竹、嘉義、台南、綠島，600~
2,300m的山地。

105 · 中名與學名：台灣蒲公英 *Taraxacum formosanum* Kitam.

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：根為苦味劑、溫和瀉下劑。

產地：台北、新竹的山邊或海岸。

106 · 中名與學名：傷寒草(一枝香) *Vernonia cinerea* (L.) Less.

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：全草治外感發熱，止咳，治痢疾，蛇傷。

產地：全省，蘭嶼的草原。

107 · 中名與學名：蟛蜞菊 *Wedelia chinensis* Merr.

科 名：菊科 Compositae

用部及效用：全草清熱解毒，治婦女崩血、漏血、黃疸急性肝炎加冰糖。

產地：台北、宜蘭、新竹、澎湖，小琉球、蘭嶼的海岸。

108 · 中名與學名：波羅蜜樹 *Artocarpus heterophyllus* Lam.

科 名：桑科 Moraceae

用部及效用：果醒酒、仁補中。

產地：本省平地。

109 · 中名與學名：陰行草 *Siphonostegia chinensis* Benth.

科 名：玄參科 *Scrophulariaceae*

用部及效用：全草破血通經，止痛，斂金瘡。主治經閉癥瘕，胸腹脹痛，產後血瘀，金瘡出血。

產地：300-1,500m之山地。

110 · 中名與學名：大花黃梔 *Gardenia jasminoides* Ellis forma
grandiflora (Lour.) Mark.

科 名：茜草科 *Rubiaceae*

用部及效用：果利尿，治黃疸、吐血、衄血。

產地：本省平地。

定志丸對避暗學習反應之影響

謝明村

中國醫藥學院 中國藥學研究所

摘 要

定志丸首載唐·孫思邈之備急千金方，由人參、遠志、茯苓及石菖蒲四味藥所組成。但至宋·和劑局方多加一味，以硃砂為衣，主治因心氣不足所致之心悸、失眠、健忘等症。惜迄今仍未見其相關之研究報告，因此本研究乃採傳統的方劑組成原則，分別以君藥、不含君藥、千金方、和劑局方四種配伍方式，以現代行為藥理學方法（自發運動量、避暗學習法、熱板法），來探討其對於中樞神經系統之影響及方劑組成與主治功能間之關聯性以及硃於定志丸方中之必要必性。最後再以藥理作用最強者，作更進一步之藥理機轉探討。

結果顯示，唐·孫思邈之備急千金方，不論在鎮靜及防治記憶障礙之作用上，均較和劑局方記載之定志丸為佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參（君藥）之作用，單獨併用則作用較不明顯，甚至不產生效果。再者，和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶障礙之作用，且因獨用多用，反而會有毒性產生，故並無實質的方劑組成意義。

在改善學習記憶作用上，以千金方定志丸最為顯著。其作用之機轉，於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙作用上，則可能與中樞 cholinergic system、dopaminergic system 之活性調節有關。

Abstracts

TING-CHIH-WAN was originally described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. It is made up of Radix Ginseng, Poria, Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei. Until *Prescriptions People's Welfare Pharmacy*, its compositions in addition the compositions in TING-CHIH-WAN were supplemented cinnabaris. The combination of TING-CHIH-WAN is widely used in nourishing heart, calming mental state, and keeping heart-fire and Kidney-water in balance ; mainly for cases attributire to insufficiency of heart-energy and imbalance between heart-fire and kidney-water, which are manifested as dreamfulness, timidity, palpitation and insomnia.

The study of prescription is a science of explaining and studying the compatibility of ingredients in a prescription. Reasonable combination of the drugs not only can strengthen the action of the drugs and diminish their adverse effect, also can produce somewhat new therapeutic effect. So, we separated materials into four portions . Group A is consisted of Radix Geseng, Group B is consisted of Poria, Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei. Group C is a formula described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. Group D is a formula described in *Prescriptions People's Welfare Pharmacy*. The purpose of our present study is to compare and explain the compaibility of ingredients by behavioral pharmacologic methods, and to investigate the passive avoidance of TCM .

In 2-week consecutive administration of Group A 、 B 、 C 、 D , Group C produced a significant increase in locomotor activity. we can definite that the mechanism is related to the central nervous system. 0.05 、 0.5g/kg Group C increase in central serotonergic activity. On the other hand, it improved the impairment of learning and memory induced by scopolamine and sulpiride on passive avoidance.

According to the above results. we believe that the stimulation and the improvement of learning and memory of Group C might be due to the increase in central cholinergic and dopaminergic activity.

前 言

隨著社會文明的演進,面臨工作環境的激烈競爭,生活節奏的異常加速,不僅使煩躁不安、焦慮失眠的患者激增,更伴隨來的是焦慮性精神官能症(anxiety neurosis)、精神病性鬱病(psychotic depression)與學習記憶之障礙(Disorders of

memory and learning)等不同的醫學難題(1)。解決之道除了正確的生活作息、支持性的心理治療外,需再配合適當的藥物治療,以達徹底的根治。臨床上常用之鎮靜安神劑如barbiturates、phenothiazines及benzodiazepines等,雖有立竿見影的初期療效,但其帶來的嚴重副作用,如抑鬱思睡、倦怠、僵硬症(2)及耐藥性、成癮性、蓄積性和戒斷症,更甚者因戒斷後而產生器質性精神病,呈現混亂、譫妄、幻覺、妄想及健忘(3)。近年來研究報告指出,老年痴呆症(Senile dementia)或阿耳滋海默氏症(Alzheimer's disease)其臨床上之主要症狀為記憶力減退,特別是近期記憶,其次如判斷能力、運動機能、視力及環境適應能力均有明顯的降低(4)。又目前對於治療老年癡呆症的藥物,常用的有抗血小板製劑 pentoxifylline 及腦代謝改善劑 dihydroergotoxine 等,但其療效不明顯且長期使用會有一心、嘔吐等副作用(5)。

因此,如何尋找治療失眠症、學習記憶障礙及精神性官能症等併發症產生之藥物,已是當前研究的重要課題。目前中醫臨床上所使用的安神劑,依方用主治之基礎原則,大抵上可分為養心安神、芳香開竅、清熱化痰、鎮心寧神等四類方劑,均可用來治療心悸不寧、煩躁不安、失眠健忘等症狀(6)。上述之鎮靜安神的各類方劑,雖在臨床上被廣泛運用且有相當的改善效果,但由於各方中之組成藥材或龐雜無章、或用量不一,導致無法確切的通過配伍變化,來符合病情之需要。因此選擇一個既有嚴格的處方組成原則,又有各藥材的明確療效,當可予以隨證增減靈活運用。

中藥方劑之組成以君、臣、佐、使為主,各藥均有其組成意義,若能以現代科學方法加以探討研究,將有助於中藥之現代化及科學化。定志丸始載於唐·孫思邈之備急千金方,名為定志小丸,係由人參、遠志、茯苓及石菖蒲四味藥所組成。至宋·陳昭遇之和劑局方多加一味,以硃砂為衣,改名為定志丸,主治一切神志不清,驚悸健忘,言語失倫,喜笑發狂等症狀。本方中以人參為君藥,用於補益心氣;茯苓為臣藥,用於養心安神;遠志、石菖蒲為佐藥,用於化痰開竅、健腦醒神;硃砂為使藥,用於清心寧神。五藥各盡其能,合而主治因心氣不足所致之心悸、失眠、健忘等症(7)。

現代藥理學研究發現,人參有興奮或抑制之雙相性調節及增強學習記憶之效果(8);茯苓有鎮靜作用(9);遠志有催眠及抗驚厥作用(10);石菖蒲有興奮或抑制之雙相性調節(11);硃砂有鎮靜作用(12)。儘管如此,有關定志丸之現代藥理學研究尚且闕如,因此本研究乃依傳統的方劑組成原則,分別採君藥、臣佐藥、千金

方、和劑局方四種配伍方式,以現代行為藥理學方法(中樞神經興奮劑誘發痙攣、hexobarbital 誘發睡眠、自發運動量、避暗學習法及熱板法等),來探討其對於中樞神經系統之影響及方劑組成與主治功能間之關聯性,然後再以藥理作用最強之組合方劑,進一步探討其藥理機轉。

研究材料與方法

一、實驗藥材

本實驗所用之藥材經生藥學鑑定,其基原為:

人參 為五加科植物人參 *Panax ginseng* C.A. MEYER 的乾燥根。

遠志 為遠志科草本植物遠志 *Polygala tenuifolia* WILLDENOW 的乾燥根。

茯苓 為多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw) Wolf 寄生在松根的菌核。

石菖蒲 為天南星科草本植物石菖蒲 *Acorus gramineus* Soland 的根基。

硃砂 為天然硫化汞礦石辰砂 *Cinnabar*。

二、實驗藥材之製備

本實驗所用之藥材係按宋代和劑局方所載之定志丸。以方劑組成分別為:

(1)A (君藥) 人參組。

(2)B組(臣佐藥) 石菖蒲:遠志:茯苓=2:2:3。

(3)C組(千金方定志丸) 石菖蒲:遠志:茯苓:人參=2:2:3:3。

(4)D組(硃砂定志丸) 石菖蒲:遠志:茯苓:人參:硃砂=2:2:3:3:1。

將各組之組成藥材按上述之組成比例稱量混合,先以50%乙醇浸潤之,後在50°C下迴流抽取四~五次,每次約四小時,合併抽取液,於50°C下進行減壓濃縮並於烘箱中乾燥之。

T B 實驗方法

(1)對大鼠自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」(ANIMEX Auto activity Meter Model MK-110, Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan), 敏感度

設定為Sensitivity 1=450、Sensitivity 2=350，記錄大鼠經口服給予不同劑量之A組、B組、C組及D組的粗抽取物後之各種活動行為的變化(包括走動、站立、整飾及嗤鼻等)。使用體重180-250g之雄性大鼠，每組6隻。二週長期給藥之各組，則分別於最後一次口服給藥55分鐘後放入裝置內適應5分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄2小時。(每隔20分鐘記錄一次)，實驗時間從上午八時至下午六時(13)。對照組均給予vehicle。

(2) 對改變腦內dopaminergic system之物質所引起自發運動量之影響

本實驗採取定志丸C組 (0.05, 0.5g/kg) 進行之。二週長期給藥後，於最後一次口服給藥1小時前，再與下述物質分別併用，依前法(方法一)，于測定前5分鐘將大鼠移入裝置適應5分鐘後開始記錄，觀察並連續記錄2小時。對照組給予vehicle。

本實驗所用於改變腦內dopaminergic system物質之劑量及時間分別為：sulpiride HCl(20 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥(14)。

(3) 對小鼠鎮痛作用之影響

將小鼠放置於實驗箱之定溫板上($55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$)，外罩以透明壓克力圓筒。實驗前，首先測出給藥前之反應時間(reaction time)，經五分鐘後，再測之，以二次反應時間差在五秒內者篩選做此項實驗。經口服給予雄性小鼠不同劑量(0.05、0.5g/kg, p.o.)之各實驗組粗抽取物後，每間隔30分鐘，將小鼠置於上述熱板上，測其開始有痛的反應所需之時間，共測三次(90分鐘)。判讀標準為舔後腳，縮後肢或跳躍等。對照組給予vehicle。

(4) 對大鼠避暗學習反應之影響

本實驗是使用「條件反應測定裝置」(Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，此裝置分成兩部份：實驗箱(Shuttle Box)中間以閘門分隔為相同大小二室($48 \times 20 \times 30\text{cm}$)及其控制器(MCU-101 Controller, Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)；將相同大小二室區分為明暗二室，中以門閘控制明室上方置一20W之電燈泡。實驗時，先將大鼠置入明室，同時開啓閘門，以大鼠在90秒內進入暗室者，供做本實驗。

訓練期：將篩選過之大鼠，置入明室，同時開啓閘門，待大鼠進入暗

室，關閉閘門，同時於底板通以電流(0.85mA，2sec)，待電刺激後5秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠。

測定期：於訓練後24小時，再將大鼠置入明室，同時並開啓閘門，記錄大鼠在明室之滯留時間(step-through latency，STL)。當於明室之滯留時間大於5分鐘(300秒)時，則稱大鼠之學習記憶能力正常⁽¹⁵⁾。

(5) 對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

實驗分一次給藥組及二週長期給藥組。一次給藥之各組分別於訓練前一小時口服給予不同劑量(0.05、0.5 g/kg)之定志丸各組粗抽取物，再與下述誘發學習障礙物質併用，依前法(方法四)，將大鼠放入明室，進行訓練後；待24小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。二週長期給藥之各組，則分別於最後一次口服給藥後一小時進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，將大鼠放入明室，進行訓練後，待24小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質，而空白對照組則給予 vehicle。

本實驗所使用於誘發大鼠學習記憶障礙物質之劑量及時間分別為：Scopolamine HBr (1 mg/kg，i.p.) 於訓練前30分鐘給藥⁽¹⁶⁾；sulpiride HCl (20 mg/kg，i.p.) 於訓練前30分鐘給藥⁽¹⁷⁾。

(6) 統計學分析

本實驗所得之數據，均以one-way ANOVA法，統計並分析其間差異之顯著性，凡P值小於0.05以下時，則認為有統計意義。

四、實驗動物

本研究所使用之動物有兩種：

1. ICR 系雄性小鼠，體重 20~25 公克。
2. Sprague-Dawley 系雄性大鼠，體重 200~250 公克

五、實驗試劑

scopolamine、sulpiride溶于蒸餾水。以上均購自Sigma。

研究結果

一、對大鼠自發運動量之影響

如Table 1.(A)所示,一次口服投予 A組于0.05g/kg, 前 20、40、60分鐘內對大鼠自發運動量皆有明顯的興奮為現象; A組各劑量下于 60分鐘後對大鼠之自發運動量均有顯著之抑制作用, 且以0.5g/kg抑制作用最顯著。

B組、C組及D組, 于給藥20分鐘及60分鐘對大鼠之自發運動量皆有抑制作用, 其中0.05g/kg劑量下, 以 B組及D組之抑制作用較為顯著, 0.5g/kg下以C組之抑制作較為顯著。

如Table 1.(B)所示,兩週長期口服投予 A組于0.05g/kg, 前 20分鐘內對大鼠自發運動量有明顯的興奮為現象; C組(0.5g/kg)于給藥20分鐘、40分鐘及60分鐘對大鼠之自發運動量皆有興奮現象。

Table 1. Effect of extracts of TCW on locomotor activity in rats
(A)

Drugs	Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control		158±15	48±8	51±70
Group A	0.05	203±25	105±9**	119±9**
Group B	0.05	116±9**	51±7	64±9
Group C	0.05	112±8**	61±9	36±6
Group D	0.05	107±4**	55±6	63±3
Group A	0.5	117±13*	43±5	57±4
Group B	0.5	102±7*	57±4	44±5
Group C	0.5	80±6**	58±6	53±6
Group D	0.5	102±18*	55±7	29±7

(B)

Drugs	Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control		263±19	99±17	74±8
Group A	0.05	362±30*	119±61	84±9
Group B	0.05	286±29	123±8	100±4
Group C	0.05	300±78	103±10	57±3
Group D	0.05	309±12	89±10	67±8
Group A	0.5	239±18	132±11	64±6
Group B	0.5	275±11	95±9	67±5
Group C	0.5	438±9**	167±8**	159±9**
Group D	0.5	313±7	64±5	124±8**

(A) The activity was measured 1 hr after single administration.

(B) The activity was measured 1 hr after the last dosage of repetitive-treatment of 0.05g/kg or 0.5g/kg TCW

Control= normal saline

Mean±S.E.

n=6, *p<0.05, **p<0.01, as compared with control group (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸:TING-CHIN-WAN, TCW):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(和劑局方):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

二、對改變腦內 Dopaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響

如Table 2.所示,sulpiride單獨給藥,可使運動量顯著降低。當與二週長期給藥之0.5g/kg 的 C組併用,對上述運動量抑制現象則漸轉為興奮作用。

Table 2.Effects of Group C on the changes in locomotor activity produced by sulpiride in rats after 2-week consecutive administration.

Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control	263±19	99±17	74±8
Sulpiride	152±14	67±16	50±9
Group C (0.05 g/kg)T Sulpiride	173±20	99±15	72±9
Group C (0.5 g/kg) T Sulpiride HCl (20 mg/kg)	294±24**	193±17**	119±16**

Mean±S.E. n=6, **p<0.01, as compared with sulpiride (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

C Group:石菖蒲、遠志、茯苓、人參

三、對小鼠鎮痛作用之影響

定志丸(0.05g/kg, 0.5g/kg)于一次給藥後,T 無鎮痛之作用(如Fig1(A)P Fig1(B)所示)。

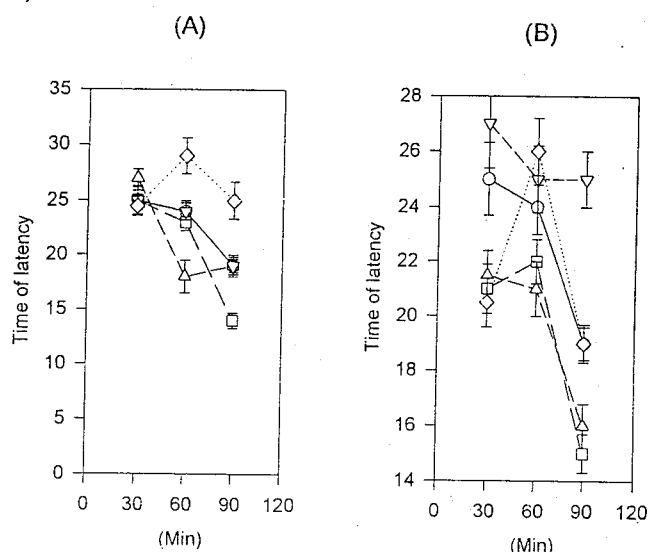


Fig1. Analgesic effect of TCW on the hot plate test.

(A). The extracts of TCW(0.05g/kg) were administered 60 min respectively before test.

(B). The extracts of TCW(0.5 g/kg)were administered 60 min respectively before test.

Each point represents the mean \pm SE (n=6).

-○- : Control ; -□- : Group A ; -△- : Group B ; -▽- : Group C ;

-◇- : Group D.

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(硃砂定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

四、對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

(1)如Table 3(A)所示,scopolamine給藥後,可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥後定志丸(0.05g/kg, 0.5g/kg)各組,對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象均無明顯之改善作用。而於二週長期給藥後,定志丸(0.05g/kg, 0.5g/kg)各組對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象有明顯之延長作用(如Table 3(B)所示)。

(2)如Table 4(A)所示,給藥後,可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥後,定志丸(0.05g/kg, 0.5g/kg)各組對sulpiride誘發之明室滯留時間縮短現象均無明顯之改善作用。而於二週長期給藥,定志丸(0.05g/kg, 0.5g/kg)各組對sulpiride誘發之明室滯留時間縮短現象有明顯之延長作用如Table 4(B)所示)。

Table 3. Effect of TCW on scopolamine-induced impairment of inhibitory step-through Latency in rats.

(A) single

Drugs	Dose(g/kg, p.o.)	NO. of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	12.2±0.6
Group A + Scop	0.05	6	11.2±1.9
	0.5	6	10.9±1.4
Group B + Scop	0.05	6	12.4±0.9
	0.5	6	13.5±1.5
Group C + Scop	0.05	6	13.1±1.8
	0.5	6	12.4±2.1
Group D + Scop	0.05	6	14.3±1.4
	0.5	6	14.6±3.7

(B) 2 weeks

Drugs	Dose(g/kg, p.o.)	NO. of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	12.4±1.1
Group A + Scop	0.05	6	14.3±2.6
	0.5	6	16.1±3.4*
Group B + Scop	0.05	6	14.2±0.9
	0.5	6	14.1±1.1
Group C + Scop	0.05	6	12.1±0.4
	0.5	6	18.6±1.8*
Group D + Scop	0.05	6	14.3±0.7
	0.5	6	14.1±3.7

(A) The rats were trained 60 mins after single administration.

(B) The rats were trained 60 mins after the last dose of 2-week consecutive administration.

SCOP = 1.0 mg/kg scopolamine HBr 30 min prior to inhibitory avoidance training.

Control = normal saline

Mean ± S.E.

n = 6, *p < 0.05, as compared with scopolamine (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1) A組(君藥): 人參

(2) B組(臣佐藥): 石菖蒲、遠志、茯苓

(3) C組(千金方定志丸): 石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4) D組(硃砂定志丸): 石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

Table 4. Effect of TCW on sulpiride-induced impairment of inhibitory step-through Latency in rats.

(A) single

Drugs	Dose(g/kg) p.o.	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Sul		6	13.1±0.8
Group A + Sul	0.05	6	14.3±1.2
	0.5	6	14.0±1.3
Group B + Sul	0.05	6	13.6±0.9
	0.5	6	13.4±1.4
Group C + Sul	0.05	6	15.0±1.3
	0.5	6	15.4±2.0
Group D + Sul	0.05	6	12.3±1.6
	0.5	6	12.8±2.7

(B) 2-weeks

Drugs	Dose(g/kg) p.o.	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	11.7±1.4
Group A + Sul	0.05	6	14.3±2.2
	0.5	6	13.1±3.4
Group B + Sul	0.05	6	14.5±0.8
	0.5	6	14.7±1.1
Group C + Sul	0.05	6	13.0±1.4
	0.5	6	19.2±1.5**
Group D + Sul	0.05	6	13.3±0.7
	0.5	6	14.0±2.7

(A) The rats were trained 60 mins after single administration.

(B) The rats were trained 60 mins after the last dose of 2-week consecutive administration.

Sul = 20mg/kg sulpiride HCl 30 min prior to inhibitory avoidance training.

Control = normal saline

Mean±S.E. n=6, **p<0.01, as compared with sulpiride (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1) A組(君藥): 人參

(2) B組(臣佐藥): 石菖蒲、遠志、茯苓

(3) C組(千金方定志丸): 石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4) D組(硃砂定志丸): 石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

討 論

定志丸組成及主治之方劑考察，自原典千金方之記載迄今，大致可分成兩方：一為千金方所載之定志丸：由人參、茯苓、遠志、石菖蒲等四味藥組成，主治心氣不定，五臟不足，甚者憂愁悲傷不樂，忽忽喜忘。另一為和劑局方所載之定志丸，其組成除上述四味藥外，多加一味硃砂為衣，主治一切神志不清，驚悸健忘，言語失倫，喜笑發狂等症狀。今日之現代藥理學對本方劑中的個別藥材已有不少研究，如人參有興奮或抑制之雙相性調節及增強學習記憶之效果；茯苓有鎮靜作用；遠志有催眠及抗驚厥作用；石菖蒲有興奮或抑制之雙相性調節；硃砂有鎮靜作用。儘管如此，定志丸之鎮靜、抗痙攣、及改善學習記憶等現代藥理學研究尚且闕如，因此本研究乃採傳統的方劑基本組成原則，分別以君藥、臣佐藥、君臣佐藥(千金方)、君臣佐使藥(和劑局方)四種配伍方式，以現代行為藥理學方法，來探討定志丸方劑組成與療效間之關係及其藥理作用機轉。又和劑局方組中之硃砂，歷代本草記載不宜久服、多服，且現代藥理學研究亦顯示長期給藥則具有毒性。故本研究乃進一步檢討硃砂於定志丸方中之必需性。

本實驗乃採 50%乙醇抽取，其中A組藥材(人參)之抽取率為18.3%，B組藥材(遠志、茯苓、石菖蒲)之抽取率為19.6%，C組藥材(人參、遠志、茯苓、石菖蒲)之抽取率為19.3%，至於D組藥材則是取C組藥材於口服前加入一定比例之硃砂予以研磨均勻。中樞神經傳遞物質(neurotransmitter)，如dopamine及acetylcholine等在自發運動量上，扮演著相當程度的影響地位。本實驗乃採取作用最為顯著的C組(定志丸千金方)與改變腦內單胺系統的物質併用，藉由自發運動量的變化(包括sympathetic symptom、aggressive behaviors及stereotyped movement)⁽¹⁸⁾，以探討定志丸改善學習記憶障礙之作用機轉。

目前改善記憶及治療老年癡呆症的藥物，常用的有抗血小板製劑pentoxifylline及腦代謝改善劑dihydroergotoxine等，但其療效不明顯且長期使用會有嘔心、嘔吐等副作用。傳統中醫的治療原則，大抵上以滋養心腎、益氣強陰、舒通血脈來改善健忘或老年痴呆症。老年痴呆症(Senile dementia)或阿耳滋海默氏症(Alzheimer's disease)其臨床上之主要症狀為記憶力減退，特別是近期記憶，其次如判斷能力、運動機能、視力及環境適應能力均有明顯的降低。如何尋找新的改善記憶藥物，以探討其作用機轉及尋找改善記憶之有效成分，為現今當務之急。Edward(1989)曾提出報告指出，給予scopolamine(muscarinic receptor block)會造成anterograde memory損傷，且其主要為影響記憶獲得，並造成cholinergic

neuron 之 loss⁽¹⁹⁾。近年來研究指出,DA與報償性之學習記憶有關,當給予 sulpiride(D₂ receptor antagonist,20mg/kg)則會阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現⁽²⁰⁾。上述二種藥品可作為 Alzheimer's disease 之動物模式,作為改善學習記憶之併用藥物。由於中樞神經傳遞物質如 dopamine、acetylcholine、serotonin等與記憶損害性疾病 Alzheimer's disease(AD)、Senile dementia(SD)等均有密切之關係,此病患在腦中樞產生纖維病變區域為含 dopaminergic system 之 substantia nigra 區及 cholinergic system 之 basal forebrain 區⁽²¹⁾。故併用與中樞神經傳遞物相關之誘發記憶障礙物質 scopolamine 與 sulpiride 藉以闡述定志丸對防治記憶障礙之作用及其可能之機轉。

Scopolamine 為 cholinergic muscarinic receptor 之抑制劑,當投與 scopolamine 後,可使腦內 cortex、hippocampus、striatum 等區域之 acetylcholine 的濃度減少,降低 cholinergic system 之活性,造成學習記憶障礙⁽²²⁾。中樞 cholinergic system 之分布區域很廣,但對學習記憶的主要影響區域係 basal forebrain cholinergic system,其中以 NBM 區及其支配之 frontal cortex、temporal cortex、parietal cortex、basolateral amygdala 區,有明顯之細胞體減損現象,且 Ach 之濃度與 acetylcholine-esterase、muscarinic receptors、choline-acetyl transferase(CHAT)之密度有顯著降低現象⁽²³⁾。當一次給予千金方定志丸粗提取物,對 scopolamine 誘發之學習記憶障礙現象,皆無明顯之改善效果;而於二週長期給藥後,對 scopolamine 誘發之學習記憶障礙現象,其改善情形較為顯著。另根據 Deutsch J.A.(1971)指出於學習後突觸後之細胞膜對 acetylcholine 之敏感性增加,因而導致記憶形成;但當敏感性降低或受阻礙時,則造成健忘之現象⁽²⁴⁾。因此千金方定志丸改善學習記憶障礙之作用,其作用機轉可能與直接作用於中樞 cholinergic system,而造成 cholinergic system 的活性增強所致;另根據 Memo 氏等之研究報告指出,scopolamine 誘發學習記憶障礙作用,可能與抑制中樞 hippocampus、frontal cortex 區之 dopamine 回轉率有關(turnover)⁽²⁵⁾。因此,改善學習記憶障礙之作用亦可能因增強中樞 dopaminergic system 之活性的關係。

Zis(1974)等提出 6-OHDA 造成 substantia nigra 損害導致之學習記憶障礙,可被 l-dopa 所拮抗⁽²⁶⁾;近年來研究指出,DA與報償性之學習記憶有關,給予 amphetamine(DA release)可促進學習記憶的鞏固;當給予 sulpiride 則會阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現。特別是 nigra-neostriatal dopaminergic system 對學習記憶形成之過程有明顯影響⁽²⁷⁾。又 White(1993)指出,給予 Apomorphine(direct DA receptor agonist)或 quinpirole(D₂ receptor agonist)可增強學

習記憶之能力,並推論 DA 增強學習記憶之機轉可能與興奮其 autoreceptor 有關⁽²⁸⁾。Sulpiride 為 dopamine D₂ 接受器之抑制劑,因阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現。當一次給予 0.5g/kg 劑量下之定志丸 C 組(千金方組)後,對 sulpiride 誘發之學習記憶障礙現象,皆無明顯之改善效果;而於二週長期給藥後,對 sulpiride 誘發之學習記憶障礙現象,其改善情形較為顯著。因此定志丸千金方組于 0.5g/kg 劑量下改善學習記憶障礙之作用,其機轉可能與增強中樞 dopaminergic system 之活性有關。此外,由熱板實驗獲知,定志丸各組均不具鎮痛效果,故可進一步確認定志丸千金方延長 scopolamine 或 sulpiride 所誘發被動學習反應之潛伏期,與增強中樞 dopaminergic system 與 cholinergic system 之活性有關,並非鎮痛之效果所致。

綜合以上結果,顯示,於唐·孫思邈之備急千金方,不論在鎮靜及防治記憶障礙之作用上,均較和劑局方記載之定志丸為佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參(君藥)之作用,單獨併用則作用較不明顯,甚至不產生效果。再者,和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶之障礙,且因獨用多用,反而會有毒性產生,故並無實質的方劑組成意義。在改善學習記憶作用上,以千金方定志丸最為顯著。其作用之機轉,於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙的作用上,可能與中樞 cholinergic system、dopaminergic system 之活性調節有關。

謝辭

本研究報告承衛生署專案(編號:DOH82-CM-048)之補助,僅此感謝。

結論與建議

1. 定志丸 C 組(千金方)每天給藥一次,連續給藥二週後,可明顯的增加大鼠的自發運動量作用;並能顯著地拮抗 sulpiride 所誘發之運動量抑制作用。顯示定志丸千金方組給藥二週後產生之運動量興奮作用,可能與增強中樞 dopaminergic system 之活性有關。

2. 在鎮痛試驗中,定志丸之各組藥材於熱板法之實驗下,均無鎮痛作用。
3. 在避暗學習反應之實驗中,定志丸千金方組于一次給藥對scopolamine、sulpirid 所誘發學習記憶障礙之改善情形並不顯著;于二週長期給藥則有明顯改善學習記憶障礙之作用。其作用機轉可能與增強中樞cholinergic system及dopaminergic system 之活性有關。

綜合以上結果,顯示,於唐·孫思邈之備急千金方,在防治記憶障礙之作用上,均較和劑局方記載之定志丸為佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參(君藥)之作用,單獨併用則作用較不明顯,甚至不產生效果。再者,和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶之障礙,且因獨用多用,反而會有毒性產生,故並無實質的方劑組成意義。在改善學習記憶作用上,以千金方定志丸最為顯著。其作用之機轉,於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙的作用上,可能與中樞 cholinergic system、dopaminergic system 之活性調節有關。

參考文獻

- (1) 洪祖培, 林克明: 睡眠及其障礙, 水牛出版社 1988; 142-4。
- (2) Rall T.W.: Hypnotic and Sedatives: ethanol. In: The Pharmacological Basis of therapeutics. 8th ed. (Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S. and Taylor P.) Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1990: 345~382.
- (3) Ghoneim M.M., Hinrichs J.V. and Mewaldt S.P.: Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam. I. Learning and memory Psychopharmacology 1984; 82: 291~295.
- (4) Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry; Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry 6th 1991; 245-250.
- (5) 陳長安: 常用藥物治療手冊, 眾光出版社 1987; 248。
- (6) 游士勳: 實用中醫方劑學, 樂群文化事業公司 1992; 417-418。
- (7) 江克明, 包明惠: 簡明方劑辭典, 上海科學技術出版社 1980; 676。

- (8)王本祥:人參藥理學研究的新進展,藥學學報 1980;15(5):312-320°
- (9)中藥大辭典(三),詔入出版社:1981;3182-3188°
- (10)劉接寶:彩色科學中藥大典,立得出版社 44-5;1982°
- (11)中藥志(第一冊),中國醫學科學院藥物研究所 1974;525-531°
- (12)龔正華:臨床實用中藥學,知音出版社 1991;528-530°
- (13)Hsieh M.T. : The involvement of monoaminergic and GABAergic system in locomotor inhibitor produced by clobazam and diazepam in rats Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.1982; 7(5) : 227~234.
- (14)Everett G.M. : Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinephrine and serotonin in mice. Advance in Biochem. Psychopharmacol. 1974; 10 : 261~262.
- (15)Hsieh M.T. : The involvement of monoaminergic and GABAergic system in locomotor inhibitor produced by clobazam and diazepam in rats Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.1982 ;7(5) : 227~234.
- (16)Rush DK.streit k.:Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs 1992;106(3):375-82.
- (17)Ichihara K. Nabeshima t. Kameyama T.:Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice. 1988;151(3):435-42.
- (18)許博厚:酸棗仁湯對於中樞神經之藥理作用研究。中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文 21,1984°
- (19)Edward D.L.,R.M.,David S.and Larry L.B.:Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial arm maze.Behavioral and Neural Bilogy1989;51:270-277.
- (20)Kenji I.,Toshitaka N. and SCH23390 on passive avoidance leraning in mice.Eur.J.Pharmacol.1988;151:435-442.
- (21)Kesner R.P.:Reevaluation of the contribution of basal forbraun cholinergic system to memory Neurobiol.Aging 1988; 9:609-616.

- (22) Elrod K. and Buccafusco J.J.: An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols *Pharmacol. Behav.* 1988 ; 29:15-21.
- (23) Smith G.: Animal models of Alzheimer's disease : Experimental cholinergic denervation *Brain Res. Rev.* 1988; 13:103-118.
- (24) Deutsch J.A.: The cholinergic synapse and the site of memory *Science* 1971;174:178-179.
- (25) Meno M., Missale c., Trivelli L. and Spano P.F.: Acute scopolamine treatment decrease dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex *Eur.J.Pharmacol.* 1988;149:367-370.
- (26) Zis A.P., Fibiger H.C. and Phillips A.G.: Reversal by L-dopa of impaired learning due to destruction of the dopaminergic nigro-neostriatal projection *Science* 1974;185:960-962 .
- (27) McDougall S.A. and Nonneman A.J.: The relationship between stereotypy and memory improvement produced by amphetamine. *Psychopharmacology* 1984 ; 82 : 203-209.
- (28) White N. M., Mark G.P. and Jeremy S.: Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists : Possible autoreceptor effect. *Behavioral and Neural Biology* 1993,59:230-241.

中藥之藥理研究(三) Magnolol 之藥物動力學研究

周正仁

國立中國醫藥研究所

摘 要

本研究利用高效液相層析儀 (HPLC) 發展一簡單且高靈敏的方法，測定大白鼠血漿中 magnolol 的濃度，以含有內標準品 (paeonol) 的 acetonitrile 除去蛋白，離心後取上清液注射到 COSMOSIL 5C18-AR, HPLC 管柱，移動相為 acetonitrile-0.1 % phosphoric acid (70 : 30, v/v, pH2.5-2.8)。紫外光檢測波長為 290nm。本方法迅速、簡單，具選擇性且靈敏。應用在藥物動力學研究，靜脈注射 10mg/kg magnolol。由濃度和時間圖可得到一快速分佈及緩慢排除相，在室體分析上得到一二室體模式。

Pharmacokinetic study of magnolol

Tung-Hu Tsai, Cheng-Jen Chou and Chieh-Fu Chen

National Research Institute of Chinese Medicine

Abstract:

A simple and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the determination of magnolol in rat plasma has been developed. Up to 0.1 ml of plasma containing magnolol was deproteinized by acetonitrile, which contained an internal standard (paeonol). The supernatant was injected onto a COSMOSTIL 5C18-AR column using acetonitrile-0.1 % orthophosphoric acid (70:30, v/v, pH 2.5-2.8) as the mobile phase. UV detection at 290 nm was followed by UV spectrum identification (220 - 380 nm) with a photodiode-array detector. The method was rapid, easily reproduced, selective and sensitive. It was applied to pharmacokinetic studies of magnolol in rat, a 10 mg/kg iv bolus injection. A biphasic phenomenon with a rapid distribution followed by a slower elimination phase was observed from the plasma concentration-time curve. Compartmental analyses yield a two-compartment model.

緒 言

Magnolol 是中藥厚朴 (*Magnolia officinalis*) 之主要酚類成分。厚朴之莖皮為治療悸懼及神經障礙之中藥(1)，並發現具有抗凝血(2)，抗血栓(3)及抗嘔吐(4)等作用，Magnolol 亦曾被報告具有中樞神經系抑制作用(5)。

因此，一個好的方法以從事藥物動力學研究就顯得很重要；本研究則利用高效液相層析儀建立最適當的分析條件，以分析 Magnolol 成分在動物體內排除速率，分佈體積，半衰期，清除率，生體可用率及曲線下面積，來瞭解其藥物動力學特性。

實驗材料及方法

一、magnolol：

由中藥材厚朴 *Magnolia officinalis* 抽取、分離、純化；化學結構式經紅外線光譜(IR)，核磁共振譜(NMR)，質譜(EIMS)等數據加予推定，並與標品(購自 Nacalai tesque 公司，日本)比對確認，結構式如圖1。

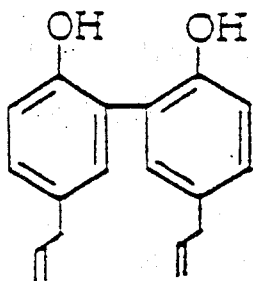


Fig.1 Structure of magnolol

二、試藥：

乙腈，甲醇，磷酸及 paeonol (內標用)：Merck 公司，西德。

水：Waters minipore 純水系統處理過之三次水。

magnolol 貯存標準液：magnolol 10 mg 溶於 100 ml 的水。

paeonol 內標溶液：paeonol 溶於乙腈中，其濃度製成爲 100 ng/ml，並貯存於 4 °C 冰箱中。

上述兩種溶液穩定性至少有一個月時間。

三、高效液相層析儀之裝置及分析：

(1) 唧筒：Waters Associates 510 pump(Milford, MA, USA)

(2) 注射器：Rheodyne 7125(Cotai, CA, USA)

(3) 檢測器：Waters 990 photodiode array(Milford, MA, USA)

(4) 層析管：附 3mm × 0.5um 過濾管(Rheodgne)之 COSMOSIL 5C18-AR(150 × 4.6 mm) 層析管。

(5) 移動相：CHCN₃：0.1 % H₃PO₄ (70：30, v/v), pH2.5-2.8

(6) 流速：1 ml/min

四、實驗動物來源與實驗動物處理

購自台大實驗動物中心之雄性 S.D. 大白鼠 (250-300g)。飼養在 12 小時 dark

-light 循環(0.7 : 00-19 : 00 小時)至少一星期，飼料為標準實驗動物飼料，水分充分供給，溫度設定在 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，空調良好之動物房；實驗開始前18小時禁食，但水分仍充分供給。

五、檢品採集和處理

實驗大白鼠經由靜脈投與 magnolol (10mg/kg) 後，分別在 5，10，15，30，45，60，90，120 分鐘，由大白鼠心臟採集 0.3ml 血液檢品。受測大白鼠六隻，血液檢品用 8,000g 的離心力，離心 5 分鐘，取 0.1ml 之血漿加入 0.2ml 含 internal standard 的 acetonitrile 以沈澱變性蛋白質，再經 8,000g 離心 5 分鐘。取上清液 (20ul) 注入高效液相層析儀，分析血中 magnolol 的濃度。

結 果

一、吸收峰確認及線性

圖2表示 magnolol 成分和 paeonol 的層析圖和 UV 光譜圖。magnolol 和 paeonol 的吸收峰由 HPLC 的滯留時間和光電二極體陣列檢測器的 UV 光譜確認。magnolol 和 paeonol 的滯留時間分別為 4.15 和 6.30 分鐘，在此移動相下 magnolol 最大吸光分別在 290nm，paeonol 在 275nm。

Fig. 2 Chromatogram and UV spectra of authentic magnolol and paeonol. 1: magnolol.

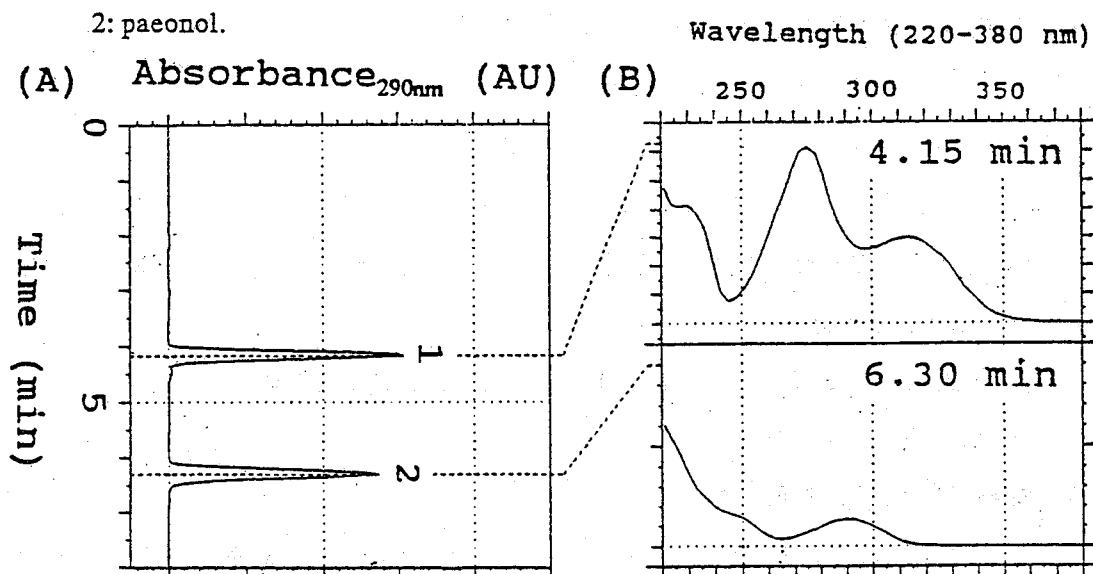
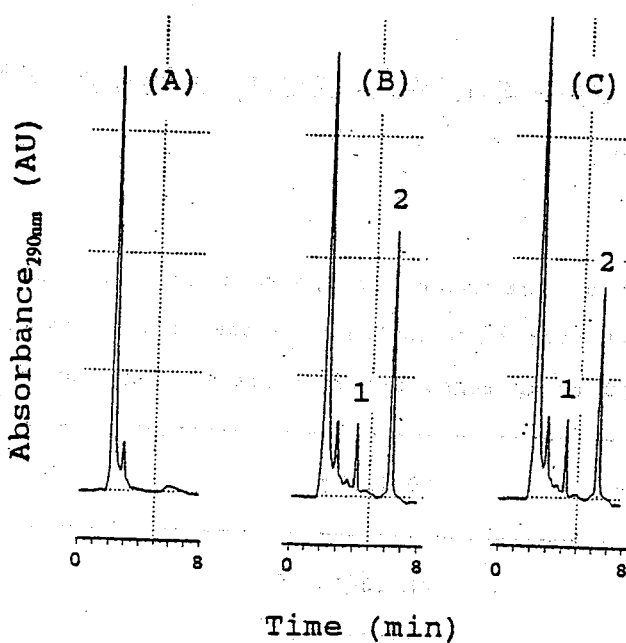


圖3A表示未處理大白鼠血漿沒受其他物質干擾。圖3B表示外加 2ug/ml 濃度 magnolol 的情況。圖3C表示投與 10mg/kg 之 magnolol 的層析圖。

Fig. 3 Chromatogram of magnolol in rat plasma.(A) Blank plasma.(B) Blank plasma spiked with magnolol and paeonol.(C) plasma sample obtained after a 10 mg/kg magnolol intravenous administration, and the spiked with the internal standard.



二、精確度和回收率

在回收率的研究中 1ml 和空白血漿中加入 1, 2, 5ug 的 magnolol, 以上述方法抽取, 回收率在 97-103% 之間, 相關係數差異 CV=3-8%。

三、再現性

重複測試 1, 2 和 5ug/ml 的結果, 一天之內的差異為 1-5%, 六天之內的差異為 0.5-6%。

四、靈敏度

以光電二極體陳列檢測器，magnolol 在血漿中偵測極限為 50ng/ml (訊號與雜訊比為 3)，因此 HPLC-UV 是一合適方法來研究 magnolol 之藥物動力學。

五、藥物動力學

由藥物動力學中二室體模式來估算藥物動力學參數，計算方法分別由電腦程式 JANA 和 PCNONLIN(SCI 軟體，Lexington, KY, USA)執行，得表1。圖4表示 magnolol 排出體外的二相式方程式為： $C_p = Ae^{-at} + Be^{-bt}$ 其中 C_p 是 magnolol 的濃度， t 是時間， A, B 是中央室體和周邊的一級分佈截距， a 和 b 是分佈和排除相的指數。

magnolol 自中央室體排除之半衰期 ($T_{1/2}, b$) 由濃度—時間圖的排除相求得
 $T_{1/2}, B = 0.693/b$

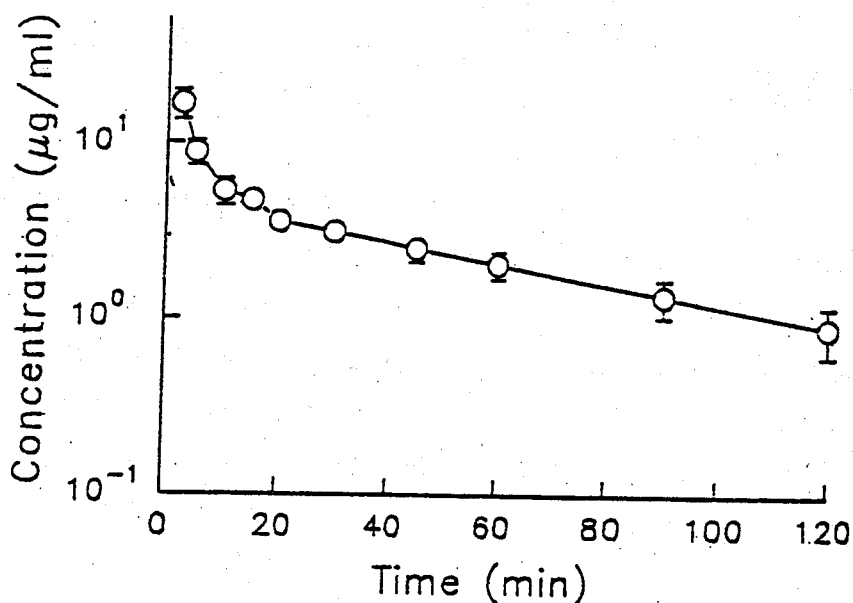
Table

Estimates of pharmacokinetic parameters using a two-compartment open model with elimination from the central compartment, when a dose of 10 mg/kg magnolol was intravenously administered to rats.

Parameter	10 mg/kg
A (µg/ml)	48.13±13.17
B (µg/ml)	4.95±0.46
a (1/min)	0.42±0.11
β (1/min)	0.02±0.002
$t_{1/2, \beta}$ (min)	49.97±8.07
CL (ml/min kg)	23.08±1.86
AUC (µg min/ml)	411.12±24.63

Data are expressed as mean±SEM (n=5).

Fig.4 Plasma concentration-time curve for magnolol intravenous administration of 10 mg/kg to rat (n=5).



討 論

本研究報告中 HPLC 的方法提供一簡單而靈敏的方法以檢測血漿樣品，值得一提的是移動相的 pH 值對 paeonol (內標) 和 magnolol 的解析很重要，當 pH 值調低時分離情況獲得改善而且滯留時間縮短，最好的分離條件是乙腈—水比值是 70 : 30(v/v)，pH 用磷酸調到 2.5-2.8。

結論是本研究利用 VU 光譜鑑定，抽取和層析等步驟，以定量 magnolol 在大白鼠血漿中濃度，在藥物動力學方面，以靜脈投予 10mg/kg 的 magnolol，由濃度和時間圖可得到一快速分佈及緩慢排除相得到二室體模式。

致 謝

本研究(DOH-83-CM-016)承行政院衛生署委託資助，至感謝忱。

參考文獻

1. Chang, H.M., But, P.H. Pharmacology and applications of Chinese materia medica. Vol. II, World Scientific, Singapore. 1986, pp. 878-880.
2. Teng, C.M., Yu, S.M., Chen, C.C., Huang Y.L., Huang, T.F. EDRF-release and Ca^{++} channel blockade by magnolol, an antiplatelet agent isolated from Chinese herb *Magnolia officinalis*, in rat aorta. Life Sci. 1990, 47:1153-1161.
3. Teng, C.M., Ko, F.N., Wang, J.P., Lin, C.N. Wu, T.S., Chen, C.C., Huang, T.F. Antihaemostatic and antithrombotic effect of some antiplatelet agents isolated from Chinese herbs. J. Pharm. Pharmacol. 1991, 43:667-669
4. Kawai, T., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K. (1994) Anti-emetic principles of *magnolia obvata* bark and *Zingiber officinale* rhizome. Planta Med. 1994, 60:17-20
5. Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., Yamaguchi, M., Yamamoto, N., Hagino, K. Pharmacological properties of Magnolol and honokiol extracted from *Magnolia officinalis*: central depressant effects. Plant Med. 1983, 49:103-108

常用中藥藥效成分之生物活性評估(二) 『傳統中藥藥效活性成份抗癲癇作用 之生物活性評估』

陳介甫 楊行義

國立中國醫藥研究所
國立陽明醫學院藥理學科暨研究所

摘 要

「常用中藥藥效成份之生物活性評估」五年計劃預計評估約一百種中藥之藥效活性成份；願此生物活性系統評估之資料對常用中藥之藥效鑑定與品質管制之基準有所助益。本年度（第二年計劃）對傳統中藥藥效活性成份進行抗癲癇作用之藥效鑑定。動物實驗評估之方法採用 pentylenetetrazol (PTZ) 引發癲癇發作閾值、strychnine 引發癲癇發作、及電極休克引發大癲癇發作 (MES) 等參種癲癇模式。被試中藥之藥效活性成份及劑量分別為 benzoylene urea (100, 250, 300 mg/kg), GABA(100, 200, 300 mg/kg), hippuric acid (100, 200, 300 mg/kg), hyaluronidase (100, 200, 300 mg/kg), KBr (100, 200, 300 mg/kg), kynurenic acid (100, 200, 300 mg/kg), paeonal (100, 200, 300 mg/kg), vanillyl alcohol (100, 200, 300 mg/kg) 等；同時以臨床常用之抗癲癇標準用藥 phenytoin (Dilantin, 50, 100, 200 mg/kg), phnobarbital (Luminal, 50, 75, 100 mg/kg), diazepam (Valium, 50, 75, 100 mg/kg) 及 carbamazepine (Tegretol, 50, 100, 200 mg/kg) 為實驗評估之正相對照組。結果發

現腹腔注射（預先給藥 30 分鐘）benzoylene urea (250, 300, mg/kg), vanillyl alcohol (200, 300 mg/kg), GABA (100, 200, 300 mg/kg) 等，如同 carbamazepine，對 strychnine 引發癲癇發作之發作時刻及死亡時間有效延後，高劑量之 benzoylene urea (300 mg/kg) 對 PTZ 引發癲癇之後肢屈曲 (flexion) 發作期有效抑制；然而對 strychnine, PTZ 及 MES 癲癇發作之發作徵候如陣攣 (clonus)、後肢屈曲 (flexion)，後肢伸張 (extension)，發作期 (total seizure duration)，及重覆發作 (recurrence)。等無顯著之抑制作用。低劑量之 KBr (100, 200 mg/kg) 對 PTZ 癲癇發作之發作徵候如陣攣、後肢屈曲、及發作期等具有顯著之抑制作用；然而對 strychnine 及 MES 癲癇發作之發作無效。kynurenic acid (200, 300 mg/kg) 抑制 MES 癲癇發作之後肢伸張，延後 strychnine 癲癇發作之死亡時間；然而對 PTZ 癲癇無效。

關鍵詞：中藥藥效成份，抗癲癇作用，生物活評評估。

TITLE: Evaluation the Bioactivity of Active Principles from Chinese Drugs

Abstract

(Keywords: Chinese Drugs, Bioactive principles, Drug Evaluation)

Traditional Chinese herbal drugs has been used for thousands of years in Chinese. It is currently still serving one of the most important health resources, and still prescript in parallel with Western medical treatment. The annual consumption of traditional Chinese herbs is increased tremendously, with the improvement of relationship between mainland China and Taiwan, and the Chinese medicine is now available in National Health Insurance Program.

In order to apply traditional Chinese drugs to medical care, it is vital that the government should take appropriate effort for their effectiveness and safety. Also, intensive support from the "National Scientific Consulting Committee", "Department of Health, Executive Yuan", "National Science Council" and "National Research Institute of Chinese Medicine" for the scientific and systemic investigation about this "Experience Medication" is required.

Of the 400 commonly-used Chinese medicinal drugs list in the "Standards of Chinese Drugs, ROC." receive no mention on their toxicity characteristics. With the growth in our knowledge, modern biochemical, physiological, pharmacological & toxicological methods were now used to screening, evaluate and investigate the biological activities, efficiency and efficacy of traditional Chinese herbs. Within this limited survey, this 5-year project "Evaluation of the Bioactivity of the Active Principles from the Chinese Drugs" was continuous project from the primary results from the "Toxicity and Bioactivity Evaluation of Commonly Used Chinese Drugs (5-year project, DOH) and proposed to evaluate the pharmacological effects (antiinflammatory, anticonvulsant, antiatherosclerotic, vasodilatory and analgesic activities) of the bioactive principles from about 100 traditional Chinese drugs. To provide further groundwork for the scientific application, the anti-convulsant effects of the following active principles from traditional herbal extract as "CNS depressant" for the treatment of epilepsy. In this 2nd year project the following putative active principles for anticonvulsant undergoing evaluation are Benzoylene Urea, Carbamazepine, GABA, Hippuric acid, Hyaluronidase, KBr, Kynurenic Acid, Paeonal, Phenobarbital-Na, Phenytonin-Na, Valium, Vanillyl Alcohol. It is anticipated that these information obtained from this systemic evaluation will stimulate future efficacy identification and quality control system on those commonly used herbal medicine.

INTRODUCTION

To provide further groundwork for the scientific application, the anti-convulsant effects of the following active principles from traditional herbal extract as "CNS depressant" for the treatment of epilepsy. The active principles undergoing evaluation are Benzoylene Urea, Carbamazepine, GABA, Hippuric acid, Hyaluronidase, KBr, Kynurenic Acid, Paconal, Phenobarbital-Na, Phenytonin-Na, Valium, Vanillyl Alcohol.

Methods

Three tests are used for the routine identification, quantification, and evaluation of anticonvulsant activity: maximal electroshock seizure test, pentylenetetrazol (Metrazol) seizure threshold test, and strychnine seizure pattern test in ICR mice.

A. Maximal Electroshock Seizure (MES) Test

A drop of electrolyte solution (0.9 % normal saline) is applied to the eyes of each animal, the corneal electrodes are applied, and the electrical stimulus (50 mA, 60Hz) is delivered for 1 sec. The animals are restrained by hand and released immediately following stimulation in order to permit observation of the seizure throughout its entire course. Abolition of the hindleg tonic extensor component after drug treatment is taken as the end point for this test. The tonic component is considered abolished if the hindleg tonic extension does not exceed a 90° angle with the plane of the body; absence of this component indicated that the test substance has the ability to prevent seizure spread.

B. Pentylenetetrazol (Metrazol) Seizure Threshold Test

The convulsive dose (ED_{97}) of pentylenetetrazol (80 mg/kg) is injected i.p. of each animals. The animals are placed in clear plastic cages and observed for the next 30 min for the presence or absence of an episode of clonic spasms persisting for at least 5 sec. Absence of a clonic seizure indicates that the test substance has the ability to elevate pentylenetetrazol seizure threshold.

C. Strychnine Seizure Pattern Test

The convulsive dose (ED_{99}) of strychnine (3 mg/kg) is injected i.p. into each mice. The mice are placed in clear plastic cages and observed for the next 10 min for the presence or absence of a seizure. Abolition of the hindleg tonic-extensor component is taken as the end point and indicates that the test substance has the ability to prevent seizure spread.

The ability of the test compound to prevent seizures was tested by subcutaneous injection of tested drugs 30 min before maximal electroshock seizure test, pentylenetetrazol (Metrazol) seizure threshold test, and strychnine seizure pattern test. All tested drugs are administered subcutaneously (s.c.) into a loose fold of skin in the midline of the neck.

Results

Table 2: Effects of the Tested Compound on Subcutaneous Strychnine Seizure Pattern Test in ICR Mice

	No.	Onset (sec)	Seizure Duration			Total		Time of Death (sec)
			Clonus (sec)	Flexion (sec)	Extension (sec)	Duration (sec)	Recurrence (No.)	
Blank	49	137.0±2.2	-	5.7±0.2	14.1±0.5	20.1±0.6	1.0±0.1	159.5±2.4
Benzoylene Urea								
100 mg/kg	6	137.5±5.3	-	9.6±0.9**	18.7±1.5*	27.2±2.6**	1.0±0.1	178.5±12.7
250 mg/kg	6	178.2±12.9**	-	5.8±0.3	15.3±0.9	21.2±0.8**	1.0±0.1	205.8±12.7**
300 mg/kg	6	213.2±9.5**	-	5.8±0.4	18.0±0.7	23.8±1.0**	1.0±0.1	236.0±8.3**
Carbamazepine								
50 mg/kg	6	169.8±10.4**	-	6.6±0.9	16.6±2.3	23.2±1.8	1.3±0.3*	219.3±6.2**
100 mg/kg	6	181.7±11.3**	-	8.4±1.2	29.2±2.8*	41.3±4.7**	1.2±0.2	299.0±17.6**
200 mg/kg	6	233.8±11.8**	-	13.4±2.6	31.4±3.9**	44.8±4.7**	1.7±0.2*	407.2±25.4**
GABA								
100 mg/kg	6	127.4±5.4	-	9.0±0.9**	18.6±2.0	27.8±1.3**	1.0±0.1	184.3±18.9
200 mg/kg	6	160.8±4.8**	-	8.4±1.2*	15.3±1.0	23.0±1.3	1.0±0.1	205.4±12.5**
300 mg/kg	6	229.4±8.0**	-	6.8±0.5	20.8±1.6**	27.7±1.8**	1.0±0.1	255.8±0.14**
Hippuric acid								
100 mg/kg	6	127.2±17.5	-	11.0±1.2**	18.2±1.9	29.2±1.9**	1.0±0.1	188.7±12.5
200 mg/kg	6	133.0±10.7	-	6.0±0.4	14.0±0.8	20.0±1.1	1.0±0.1	165.0±13.9
300 mg/kg	6	186.2±12.8*	-	5.8±0.3	16.8±1.8	22.7±1.7	1.0±0.1	214.6±14.7**
Hyaluridase								
100 mg/kg	6	144.8±12.2	-	8.2±0.7	15.4±0.7	21.7±2.3**	1.0±0.1	174.0±10.0
200 mg/kg	6	131.8±8.6	-	7.3±1.0	16.0±1.8	23.3±2.6**	1.0±0.1	161.0±6.4
300 mg/kg	6	166.2±9.6	-	5.3±0.3	15.3±0.7	21.0±0.6**	1.0±0.1	212.4±8.1**
KBr								
100 mg/kg	6	100.2±6.2**	-	4.7±0.2	9.8±1.2**	14.5±1.3	1.0±0.1	116.2±6.3**
200 mg/kg	6	128.8±6.2	-	5.7±0.8	15.2±1.3	20.8±2.0	1.0±0.1	151.3±6.2**
300 mg/kg	6	164.7±10.1*	-	7.5±0.6	12.0±0.9	19.5±0.7	1.0±0.1	190.8±6.5**
Kynurenic Acid								
100 mg/kg	6	140.2±9.8	-	6.8±0.9	15.0±1.1	21.8±1.3**	1.0±0.1	166.0±8.3
200 mg/kg	6	174.2±15.6**	-	8.0±0.9*	15.5±1.5	23.5±1.6**	1.0±0.1	218.8±16.4**
300 mg/kg	6	166.3±6.0*	-	4.2±0.2	17.5±1.2	21.7±1.1**	1.0±0.1	188.7±5.1*
Paeonal								
100 mg/kg	6	127.0±7.9	-	7.7±1.1	14.5±1.1	22.2±1.8	1.0±0.1	160.8±8.9
200 mg/kg	6	140.0±10.0	-	4.7±0.3	14.5±1.3	19.2±1.3	1.0±0.1	168.5±12.4
300 mg/kg	6	151.7±7.9	-	4.3±0.2	15.8±1.6	20.2±1.8	1.0±0.1	170.7±10.3
Phenobarbital-Na								
50 mg/kg	6	146.0±10.6	-	41.8±4.3**	21.8±2.5**	65.0±4.1**	2.0±0.4**	405.4±21.3**
75 mg/kg	6	198.0±8.1**	11.5±12.9**	70.2±7.0**	0**	81.8±9.5**	1.8±0.2*	> 600**
100 mg/kg	6	259.0±23.2**	13.2±2.5**	61.2±5.7**	0**	74.3±5.8**	1.7±0.2*	> 600**
Phenytonin-Na								
50 mg/kg	6	142.7±7.7	-	149.0±21.3**	14.8±1.7	161.2±21.7**	1.8±0.2*	335.0±22.9**
100 mg/kg	6	145.3±15.2	-	85.2±3.2**	23.8±2.0*	109.0±3.7**	2.5±0.7**	240.4±11.6**
200 mg/kg	6	147.7±10.7	-	79.8±5.0**	16.2±0.8	96.0±5.2**	1.8±0.2**	409.3±28.9**
Valium								
50 mg/kg	6	208.2±5.4**	2.2±1.6**	79.3±5.8**	0**	81.7±6.3**	3.0±0.5**	> 600**
75 mg/kg	6	189.0±7.9**	-	74.7±3.2**	0**	74.7±3.2**	2.5±0.3**	> 600**
100 mg/kg	6	178.3±7.2**	-	69.0±5.4**	0**	69.0±5.4**	1.5±0.2**	> 600**
Vanillyl Alcohol								
100 mg/kg	6	132.0±11.0	-	9.8±1.5**	16.2±1.1	26.0±2.4*	1.0±0.1	175.8±11.0
200 mg/kg	6	169.2±13.4*	-	8.8±0.9**	14.6±1.1	25.5±1.9*	1.0±0.1	219.4±17.1**
300 mg/kg	6	186.6±12.8**	-	7.0±0.7	21.5±1.4**	28.5±1.8**	1.0±0.1	222.4±8.3**

Data are shown as mean ± S.E.M (sec)

Strychnine (3 mg/kg) was injected i.p.

All tested drugs were administered through subcutaneous 30 min before strychnine injection

Total observation period is 10 min.

**p<0.01, *p<0.05 shows significant difference when compared with the corresponding blank control with ANOVA and Newman-Keuls test

Table 1: Effects of the Tested Compound on pentylenetetrazol (Metrazol) Seizure Threshold Test in ICR Mice

	No.	Onset (sec)	Seizure Duration			Total Duration (sec)	Recurrence (No.)
			Clonus (sec)	Flexion (sec)	Extension (sec)		
Blank	34	51.2±1.1	50.4±3.1	47.5±2.4	-	97.8±5.4	1.9±0.1
Benzoylene Urea							
100 mg/kg	6	62.5±4.0**	46.3±9.5	53.2±8.3	-	102±15	2.0±0.3
250 mg/kg	6	55.8±5.0	52.6±12	51.8±4.9	-	104±16	1.3±0.1*
500 mg/kg	6	54.3±3.2	40.7±6.8	31.8±3.2*	-	69±8.3*	1.5±0.2
Carbamazepine							
50 mg/kg	6	52.0±2.4	96.5±6.2**	70.0±7.2*	-	124±16	2.0±0.3
100 mg/kg	6	38.7±1.5*	62.8±7.7	67.5±8.2*	-	166±9.2**	2.5±0.2*
250 mg/kg	6	45.7±5.7	96.3±3.3**	88.4±8.6**	-	185±9.3**	1.0±0.1*
GABA							
100 mg/kg	6	38.8±1.8**	58.2±9.0	30.7±3.8*	-	96.7±16**	1.6±0.2
250 mg/kg	6	51.2±3.3*	67.2±8.7	39.5±8.7	-	225±10**	5.0±0.1**
500 mg/kg	6	50.3±3.3	58.8±7.5	47.7±6.1	-	194±9.4	1.8±0.4
Hippuric acid							
100 mg/kg	6	63.0±4.7*	100 ±20**	31.6±5.4	-	130±25	2.0±0.1
250 mg/kg	6	59.8±3.0	160 ±21**	52.0±9.8	-	206±21**	2.0±0.1
500 mg/kg	6	52.0±1.9	75.8±10	42.4±5.4	-	118±13	2.2±0.4
Hyaluridase							
100 mg/kg	6	50.2±1.9	76.0±19	61.0±4.1	-	120±13	2.3±0.3
250 mg/kg	6	49.8±4.1	84.3±7.4**	37.0±6.3	-	117±7.0	2.0±0.1
500 mg/kg	6	41.7±3.4*	68.7±7.3	48.8±5.4	-	112±8.2	1.7±0.2
KBr							
100 mg/kg	6	53.3±3.7	34.3±2.0*	28.0±2.3**	-	62.0±1.2*	1.8±0.2
250 mg/kg	6	43.8±2.7	32.6±3.6*	30.6±4.2*	-	56.2±5.7*	2.2±0.2
500 mg/kg	6	47.0±2.8	64.8±4.3	33.4±3.5*	-	95.5±6.2	1.0±0.1*
Kynurenic Acid							
100 mg/kg	6	44.3±2.3	102±13**	54.0±6.2	-	160±13**	2.7±0.3*
250 mg/kg	6	50.7±3.2	40.8±6.4	38.3±4.1	-	71.7±11	2.0±0.3
500 mg/kg	6	45.0±2.0	43.0±7.8	61.0±7.7	-	92.7±9.4	2.2±0.2
Paeonal							
100 mg/kg	6	52.3±3.5	64.4±12	49.0±7.5	-	113±19	2.2±0.2
250 mg/kg	6	56.5±6.1	50.8±7.3	53.2±7.7	-	104±11	2.0±0.4
500 mg/kg	6	46.7±2.8	77.6±14**	31.6±3.3**	-	114±12	1.5±0.2
Phenobarbital-Na							
50 mg/kg	6	59.3±4.6	7.5±3.9**	24.4±3.7*	-	33.4±6.4**	1.3±0.2*
75 mg/kg	6	169±9.1**	1.8±0.6**	3.0±0.6**	-	4.8±0.6**	1.0±0.1**
100 mg/kg	6	178±14**	1.2±0.5**	1.3±0.3**	-	2.5±0.6**	1.0±0.1**
Phenytonin-Na							
50 mg/kg	6	49.7±2.4	58.0±6.7	52.0±3.8	-	104±8.0	2.5±0.2*
100 mg/kg	6	34.2±2.8**	29.8±3.9*	39.7±6.3	-	72±8.3	1.8±0.4
250 mg/kg	6	48.5±4.1	73.3±5.8**	53.7±6.3	-	127±6.9	1.0±0.1**
Valium							
50 mg/kg	6	104±14.0**	0.2±0.2**	6.5±0.6**	-	6.7±0.6**	1.0±0.1**
75 mg/kg	6	188±15.6**	0.5±0.3**	2.0±0.5**	-	2.3±0.8**	1.0±0.1**
100 mg/kg	6	161±10.1**	0.3±0.3**	1.2±0.2**	-	1.5±0.5**	1.0±0.1**
Vanillyl Alcohol							
100 mg/kg	6	46.6±2.2	72.4±8.4	51.0±7.2	-	124±6.2	2.0±0.1
250 mg/kg	6	53.0±2.7	75.2±7.2	45.2±5.4	-	137±7.9	2.0±0.3
500 mg/kg	6	61.2±4.4	51.0±5.1	33.5±3.1*	-	84±5.9	1.5±0.2

Data are shown as mean ± S.E.M (sec)

Pentylenetetrazol (80 mg/kg) was injected i.p.

All tested drugs were administered through subcutaneous 30 min before pentylenetetrazol injection

Total observation period is 30 min

**p< 0.01, *p< 0.05 shows significant difference when compared with the corresponding blank control with ANOVA and Newman-Keuls test

Table 3: Effects of the Tested Compound on Maximal Electroshock Seizure (MES) Test in ICR Mice

	No.	Extension duration (sec)	Number of Death
Blank	41	28.6±1.2	11/41
Benzoylene Urea			
100 mg/kg	6	36.5±2.5*	1/6
250 mg/kg	6	29.3±2.7	1/6
300 mg/kg	6	20.3±2.7*	1/6
Carbamazepine			
50 mg/kg	6	26.2±1.9	0/6 *
100 mg/kg	6	24.7±2.3	0/6 *
200 mg/kg	6	14.3±1.3**	0/6 *
GABA			
100 mg/kg	6	34.0±1.7	1/6
200 mg/kg	6	27.7±2.8	1/6
300 mg/kg	6	18.0±1.8*	1/6
Hippuric acid			
100 mg/kg	6	33.7±2.2	2/6
200 mg/kg	6	25.0±1.6	1/6
300 mg/kg	6	26.8±3.7	1/6
Hyaluridase			
100 mg/kg	6	29.3±2.1	1/6
200 mg/kg	6	25.7±2.0	0/6 *
300 mg/kg	6	23.5±1.9	0/6 *
KBr			
100 mg/kg	6	24.8±2.6	1/6
200 mg/kg	6	27.2±1.9	1/6
300 mg/kg	6	24.7±2.0	0/6 *
Kynurenic Acid			
100 mg/kg	6	30.2±2.8	1/6
200 mg/kg	6	21.7±2.0	1/6
300 mg/kg	6	18.8±1.7*	1/6
Paeonal			
100 mg/kg	6	34.7±2.7	0/6 *
200 mg/kg	6	32.5±3.8	0/6 *
300 mg/kg	6	23.2±2.3	0/6 *
Phenobarbital-Na			
50 mg/kg	6	13.5±1.4 **	0/6 *
75 mg/kg	6	7.7±0.9 **	0/6 *
100 mg/kg	6	3.7±0.2 **	0/6 *
Phenytonin-Na			
50 mg/kg	6	11.8±0.9 **	0/6 *
100 mg/kg	6	7.8±1.3 **	0/6 *
200 mg/kg	6	6.0±0.8 **	0/6 *
Valium			
50 mg/kg	6	15.2±1.8 **	0/6 *
75 mg/kg	6	6.0±0.9 **	0/6 *
100 mg/kg	6	5.2±0.3 **	0/6 *
Vanillyl Alcohol			
100 mg/kg	6	37.3±2.3 *	1/6
200 mg/kg	6	38.0±2.7 *	1/6
300 mg/kg	6	29.5±3.4	1/6

Data are shown as mean ± S.E.M

Maximal Electroshock Seizure; 60 Hz, 100 V, 1 msec(pulse duration), and 0.5 sec (shock period) was applied through corneal electrode by electrical stimulator.

All tested drugs were administered through subcutaneous 30 min before electroshock

**p<0.01, *p<0.05 shows significant difference when compared with the corresponding blank control with ANOVA and Newman-Keuls test

Discussion

GABA, now believed to be the principle inhibitory transmitter in the brain, would be expected to play a key role in convulsive states. Some treatments that increase GABA decrease seizure susceptibility. Agents that act specifically to block the uptake of GABA at nerve ending would be useful in supporting the role of this inhibitory neurotransmitter in seizures and might be valuable for the therapy of certain epileptic disorders.

From a laboratory and developmental viewpoint, it has been useful to identify the effectiveness of anticonvulsant drugs against experimental seizures in animals induced either by maximal electroshock (MES) or pentylenetetrazol (PTZ).

Drugs that abolish the tonic hind limb response in MES seizure test are usually effective against generalized tonic-clonic seizures, while those that elevate PTZ seizure threshold typically suppress absence seizures. In this way, anticonvulsant drugs can be classified into those effective in MES but not PTZ seizure (phenytoin, and carbamazepine), those with mixed effectiveness (primidone, phenobarbital and valproic acid), and those which are only effective against PTZ seizures at non-toxic doses (clonazepam and ethosuximide). In this project, the known actions of most commonly used classes of anticonvulsant drug will be used as the positive control group.

More sophisticated measurement of each seizure's characteristics in tested animals are special emphasis during these experiments, such as the onset, seizure components characteristics (period of clonus, flexion, extension, and total seizure duration), recurrence time, and time of death.

Phenytonin-Na (Dilantin) is in general clinical use and effective against generalized tonic-clonic seizures and all types of partial seizure. Phenytonin (50, 100 & 200 mg/kg, i.p.) significantly prolonged the extension duration and decreased the number of deaths in MES seizures, prolonged the time of death in strychnine-induced seizures, but the epileptic seizure parameters in strychnine (3 mg. s.c.)- or PTZ (80 mg/kg, i.p.) induced convulsion, such as onset, seizure components (clonus, flexion, extension, and duration) are not effectively antagonized by phenytonin. It supported the view of effect of phenytonin on limitation of sustained, high frequency repetitive firing.

Phenobarbital (Luminal) was one of the oldest anticonvulsant drugs and currently still in common use. In clinical, phenobarbital is useful in the management of generalized tonic-clonic seizures and all types of partial seizure, but has limited effectiveness against absence seizures. In experimental models of epilepsy, phenobarbital is effective against MES and PTZ seizures. From our results, it showed that phenobarbital dose-dependently and significantly antagonized the extension duration of number of deaths in MES seizure, prolonged the onset, suppressed the tonic extension period and prolonged the time of death in strychnine (3 mg/kg, i.p.)-induced convulsion in mice. However, it does not inhibit the epileptic seizure components (such as clonus, flexion, total seizure duration and recurrence time) either in PTZ or strychnine-induced convulsion. All the epileptic seizure parameters in PTZ-induced convulsion are more severe after administration of carbamazepine.

Diazepam (Valium 50, 75, & 100 mg, i.p.), like phenobarbital (75, & 100 mg, i.p.) is an important drug in the control of epilepsy and it does dose-dependently block PTZ seizure in mice. All the epileptic seizure parameters in PTZ-induced convulsion, such as onset, seizure components (clonus, flexion, extension and duration), and recurrence are all suppressed or inhibited significantly ($p < 0.01$). The epileptic seizure parameters in strychnine (3 mg. s.c.)-induced convulsion, such as onset, extension, and time of death are significantly suppressed by valium. However, the other seizure components, such as flexion, total seizure duration and recurrence are even worse after valium pretreatment.

Carbamazepine (Tegretol; 50, 100, 200 mg, i.p.) is a structural congener of the tricyclic antidepressant drug imipramine. In clinical, carbamazepine is effective in partial seizures and generalized tonic-clonic seizures but is of no benefit in the treatment of absence seizures. From our results, it showed that carbamazepine significantly suppressed the onset, and prolonged the time of death in strychnine (3 mg/kg, i.p.)-induced convulsion in mice. However, it does not inhibit the epileptic seizure components either in PTZ or

strychnine-induced convulsion. All the epileptic seizure parameters in PTZ-induced convulsion are more severe after administration of carbamazepine. Carbamazepine in higher dose (200 mg/kg, i.p.) is protective (prolonged the extension duration) against MES seizure and significantly decreased the number of death in all tested doses in MES seizure but relatively ineffective against PTZ seizures.

From the recent reviews, Kynurenic acid(NMDA/Glycine antagonist), Baclofen (GABA-B agonist) Musimol (GABA agonist), Hyaluronidase , progabide, Zopiclone (BDZ agonist), Isoguvacine (GABA agonist), Isonipecotic acid (GABA agonist), GABA , Thiomusimol, Piperidine-4-sulfonic acid, vanillyl alcohol (4-OH-3-methylbenzyl alcohol), 4-quinazalone, 2,4 (1H,3H)-Quinazolinone (Benzoylene Urea), Hippuric acid (N-Benzoylglycine), Paenol, Piperine, Darutin, veratramine, 2-APH or 2-amino-5-phosphonovalerate (NMDA receptor antagonist), MK-801 (NMDA channel antagonist), ethanalamine-0-sulphate, γ -acetylenic GABA and γ - vinyl GABA (vigabatrin) (irreversible inhibitors of GABA-transaminase), vigabatrin (catalytic inhibitors of GABA-transaminase) and Nipecotic acid, cis-4-hydroxynipecotic acid, THPO, ester of guvacine & Nipecotic acid (GABA uptake inhibitor) are all potential candidates for the new development of epileptics.

The commercial available Benzoylene urea (100, 250, 300 mg/kg), GABA (100, 200, 300 mg/kg), Hippuric acid (100, 200, 300 mg/kg), Hyaluronidase (100, 200, 300 mg/kg), KBr (100, 200, 300 mg/kg), Kynurenic acid (100, 200, 300 mg/kg), Paenol (100, 250, 500 mg/kg) and Vanillyl alcohol (100, 200, 300 mg/kg) are been tested and compared with known positive groups in those animal model of epileptics.

It was found that Benzoylene urea (250, 300 mg/kg, i.p) or Vanillyl alcohol (200, 300 mg/kg, i.p.), like carbamazepine, significantly suppressed the onset, and prolonged the time of death in strychnine (3 mg/kg, i.p)-induced convulsion. Only at highest dose (300 mg/kg, i.p) of benzoylene urea, it suppressed the flexion period and total seizure duration in PTZ seizure and prolonged extension period in MES seizure in mice. However, it does not effectively inhibited the epileptic seizure components, such as onset, clonus or recurrence time in PTZ and flexion, extension and total seizure duration in strychnine-induced convulsion.

GABA (100, 200, 300 mg/kg, i.p.) dose-dependently and significantly suppressed the onset, and the time of death in strychnine-induced convulsion. However, it does not effectively inhibited the epileptic seizure in MES, PTZ-induced convulsion or the seizure components, such as flexion, extension and total seizure duration in strychnine-induced convulsion.

In three experimental models of epilepsy, hippuric acid (100, 200, 300 mg/kg, i.p.), hyaluronidase (100, 200, 300 mg/kg), and Paenol (100, 200, 300 mg/kg, i.p.) are little effect against PTZ, strychnine or MES seizure. Hyaluronidase (200, 300 mg/kg, i.p.) or Paenol (100, 200, 300 mg/kg) only decrease the number of death in MES seizure.

KBr in low doses (100, 200 mg/kg) significantly suppressed the clonus and flexion, and total seizure duration in PTZ seizure. However, it shows ineffective against strychnine or MES seizure. Kynurenic acid (200, 300 mg/kg, i.p.) suppressed the extension period in MES seizure and prolonged the time of death in strychnine seizure. However, it shows ineffective against PTZ seizure.

Reference

- Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS & Penry JK. *Antiepileptic Drugs*. 3rd ed. Raven Press, New York, 1989
- Swinyard EA. Assay of antiepileptic activity in experimental animals: Standard tests. In: *Anticonvulsant Drugs, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 19, vol 1, Pergamon Press, Oxford & New York, 1972.
- Krall RL, Penry JK, White BG, Kupferberg HJ & Swinyard EA. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia* 19: 409-428, 1978.

中藥致突變性作用之測定(四)

苦杏仁等三十種藥材

Mutagenicity testing of Chinese drugs (4) Armeniacae and Semen and other 29 Chinese drugs

廖志飛

國立陽明醫學院藥理學科暨藥理學研究所

摘 要

爲了評估中藥是否具有致突變性，本計畫就「中華民國中藥典範」中對呼吸系統有作用之二十九種中藥，如苦杏仁、紫菀、款冬花、枇杷葉、桔梗、桑白皮、百部、白果、沙參、百合、括樓根、浙貝母、半夏、白前、旋覆花、皂莢、常山、前胡、竹茹、括樓仁、杜牛膝、川貝母、大腹皮、枳殼、烏藥、香附子、鬱金、厚朴及柿蒂等，製備其熱水抽提物，以沙門菌回復突變測試法 [Salmonella/microsome (Ames) test] 及活體外非排定 DNA 合成測定法 [in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay] 做致突變性測定。於測試之劑量或濃度下，結果只顯示旋覆花於 Ames test 具有致突變性；而百合及川貝母會增加 UDS，暗示此兩種中藥含有破壞 DNA 之成份。以活體小白鼠小核仁測試法 [in vivo micronucleus test in mice] 之致突變性測試法測試旋覆花、百合及於前計畫 (DOH 82-CM-062) 中經上述測試法測定後具有致突變潛力之大風子、女貞子、地膚子、柏子仁、菟絲子、葶藶子、蓮子、蕤仁，初步結果顯示於腹腔注射 5 g/kg (旋覆花爲 0.5 g/kg) 至 ICR 小白鼠 48 小時後，於股骨之骨髓中發現柏子仁、菟絲子、蓮子及蕤仁會增加小核仁出現率。

Mutagenicity Testing of Chinese Drugs (4) Armeniaceae Semen and Other 28 Chinese Drugs

Jyh-Fei Liao

Department & Institute of Pharmacology
National Yang-Ming Medical College
Taipei, Taiwan, R.O.C.

To evaluate whether Chinese drugs have mutagenicity, the water extract of 29 Chinese drugs such as Armeniaceae Semen, Asteris Radix et Rhizoma, Farfarae Flos, Eriobotryae Folium, Platycodi Radix, Mori Radicis Cortex, Stemonae Radix, Ginkgo Semen, Adenophorae Radix, Lilii Bulbus (LiB), Trichosanthis Radix, Fritillaria Thunbergii Bulbus, Pinelliae Tuber, Cynanchi Stauntoni Rhizoma et Radix, Inulae Flos (InF), Gleditsiae Fructus, Dichroae Radix, Peucedani Radix, Bambusae Caulis in Taeniis, Trichosanthis Semen, Carpesii Herba, Fritillariae Cirrhosae Bulbus (FrCB), Arecae Peircarpium, Aurantii Immaturus Fructus, Linderae Radix, Cyperi Rhizoma, Curcumae Radix, Magnoliae Cortex, Curcumae Longae Rhizoma, and Kaki Calyx were tested with the Salmonella/microsome (Ames) test and the in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay. In the Ames test, only InF exhibited mutagenic activity. In the UDS assay, only LiB and FrCB increased UDS, suggesting that they could cause DNA damage. Using the in vivo micronucleus test in mice, those showed mutagenic activities in the Ames test or in the UDS assay as tested in the present project such as InF and LiB and in the previous project (DOH 82-CM-062) such as the water extract of Hydnocarpi Semen, Ligustri Fructus, Kochiae Fructus, Thujae Orientalis Semen (ThOS), Cuscutae Semen (CuS), Lepidii Semen, Nelumbinis Semen (NeS), and Prinsepiae Semen (PrS) were further evaluated. Preliminary results showed that ThOS, CuS, NeS, and PrS significantly increased the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in the bone marrow 48 hr after intraperitoneal injection of test drugs into the ICR mice at the dose of 5 g/kg.

前 言

歐、美、日等國家對於醫療系統內藥物(或稱西藥)之登記或新藥之申請，

除必須提供有關藥效性與藥劑學品質評估數據外，亦需有安全性(特別是毒理學)之評估數據(1)。而在我國對廣為應用之藥物天然物(或稱中藥)則未有此種規定，亦未建立有關毒理學試驗之準則。行政院全國第三次科技會議第四中心議題「醫藥衛生科技」分組討論，已建議對毒理學發展加強毒理學之評估、調查與研究，建立完整之生物性評估體系。

自 77 年度起陽明醫學院藥理研究所陳介甫教授於執行貴署之「常用中藥毒性及生物活性之評估」五年計畫中，已陸續就貴署所編「中華民國中藥典範」(2)中所列之常用中藥，做解熱、抗驚厥、降血壓、鎮痛及急性毒性之藥理評估。爲了配合此計畫與貫連已執行之「中藥毒理作用之測定」計畫(DOH-CD21)、「中藥致突變性作用之測定(2)川烏頭等 30 種藥材」(DOH81-CM-064)、「中藥毒理作用之測定(3)」(DOH82-CM-062)等相關連續計畫，及基於保障全民健康與使中藥科學化之原則，乃再擬定本計畫來繼續評估一些對呼吸系統有作用之中藥是否具有不可逆之遺傳學毒性(genetic toxicity)。

全程五年計畫(八十至八十四年度)擬就「中華民國中藥典範」第一輯醫師處方常用400種中藥中，每年選取相關之 30 種中藥，製備其 50% 乙醇或熱水抽提物以沙門菌回復突變測試法[Salmonella/microsome (Ames) test 及活體外非排定 DNA 合成測定法[in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay]做致突變性毒理測定，並就經上述兩種測定後，懷疑有致突變潛力之中藥再以活體小白鼠小核仁測試法[in vivo micronucleus test in mice]之致突變性毒理測定來確認。第一年(八十年度，DOH-CD21)先建立 Ames test 及 UDS assay 評估法；並就如表一所列 29種對心臟血管有作用之中藥做評估，結果顯示地骨皮、吳茱萸、夏枯草、馬兜鈴、菊花及黃芩等之 50% 乙醇抽提物與黃連之熱水抽提物具有致突變能力(3,4)。第二年計畫(八十一年度，DOH81-CM-064)繼續就如表二所列有抗驚厥或鎮痛之 29 種中藥水抽提物做相似之致突變性測試，並建立活體小白鼠小核仁測試法，來確認上述在第一年經 Ames test 或 UDS assay 測試具有致突變性之 7 種中藥是否在活體內亦有致突變性作用；結果顯示木通、仙鶴草、白芷、白附子、延胡索、漢防己及馬兜鈴於 Ames test 具有致突變活性，而丹參、地骨皮及雞血藤會增加 UDS，另外夏枯草及馬兜鈴之 50% 乙醇抽提物於相當高劑量下會稍爲增加 micronucleus 之出現率(5)。第三年(八十二年度，DOH82-CM-062)就如表三所列藥材爲乾燥果實或種子之 29 種中藥做類似之致突變性測試及確認；結果顯示女貞子、地膚子、柏子仁、菟絲子、葶藶子、蓮子及薏仁於 Ames test 具有致突變活性，而大風子、葶藶子、蓮子及薏仁會增加 UDS，另外馬兜鈴及漢防己於相當高劑量下會增加 micronucleus 之出現率(6)。本年度(八十三年度，DOH83-CM-018)繼續就如表四對呼吸系統有作用之 29 種中藥之熱水抽提物做相似之測試，並以活體小白鼠小核仁測試法來確認具有致突變潛力之中藥在活體內是否具有致突變作用。

方法

I. 被測藥材：

選用之藥材（如表四所示）乃「中華民國中藥典範」中對呼吸系統有作用之三十種中藥材。購自臺北市中藥行之藥材取適量以五倍量之二次水煮沸 60 分鐘後取抽提液，如此反覆抽提三次。把抽提液經 Whatman 1 號濾紙過濾後經 60 °C 加熱濃縮至約 500 毫升後冷凍，再經冷凍真空乾燥以製得粉末狀水抽提物。取適量之水提取物以適量之 DMSO 或二次水配成之溶液用於致突變性之測試。

II. 致突變性測試：

A. Ames test 與 UDS assay

使用於已執行之「中藥毒理作用之測定」計畫中所建立之 (1) salmonella/microsome (Ames) test 與 (2) in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay 測試法 (3,4)，進行有關之致突變性實驗。

Ames test 可測試被測之中藥提取物中是否能致使此種鼠傷寒桿菌之 genome 產生鹽基對置換 (base pair substitution) 或框構位移 (frame-shift) 之突變 (7)。此測試法是任何微生物測試中最有效的，是優先被考慮用在任何遺傳學毒性篩試系統中 (8)。

所建立之 Ames test 測試法採用直接平板混合法 (direct plate incorporation method)。使用之菌種係 *Salmonella typhimurium* TA98 及 TA100，是由美國加州大學 Dr. Bruce N. Ames 供給，可分別測定引起框構位移及鹽基對置換之突變物質 (7)。測法簡述如下：於 2 ml 上層培養基 (45 °C) 中依序加入 0.1 ml 被測樣品，0.1 ml *Salmonella typhimurium* TA98 或 TA100 菌種懸浮液，視需要加入 0.5 ml microsomal S9 mix，均勻搖盪後傾倒覆蓋於底層培養基平板上，於 37° C 培養箱中培養 48 小時，然後計算 his⁺ 逆突變 (his⁺ revertant) 菌落數。TA98 菌株之自然突變數為 22-38 (不含 S9) 及 37-46 (含 S9)；而 TA100 為 99-147 (不含 S9) 及 116-181 (含 S9)。若被測之樣品引起逆突變菌落數超過上述自然突變菌落數二倍以上，即視為該樣品具有致突變能力 (9)。陽性對照組於 TA98 使用 2-aminofluorene (含 S9) 與 picrolonic acid (不含 S9)；而於 TA100 使用 2-aminofluorene (含 S9) 與 4-nitorquinoline-N-oxide (不含 S9)。

大白鼠肝臟微粒體活化酵素之 S9 混合液之製備如下 (10)：大白鼠腹腔注射 Aroclor 1254 (500 mg/kg) 五天後取其肝臟，加入 0.5 M KCl 緩衝液以 Potter-Elvehjem 均質機均勻磨碎，以 9000 x g (Beckman JA20) 離心 10 分，所得上層液即為 S9 懸浮液。其主要成份為微粒體 (microsomes)，所含之混合加氧酵素 (mixed-function oxygenase) 能使間接致突變劑 (indirect

mutagen) 活化為具有致突變能力的終致突變劑 (ultimate mutagen)。每 1 ml S9 混合液中含有 0.1 ml S9 懸浮液, 8 μ mol $MgCl_2$, 23 μ mol KCl , 5 μ mol glucose-6-phosphate, 4 μ mol $NADP$ 及 100 μ mol sodium phosphate, pH 7.4。

UDS assay 測試培養細胞之 DNA 被致突變劑破壞後之修復能力, 亦是短期遺傳學毒性測試群中重要之一種方法。很明顯地 UDS 方法比 Ames test 與所謂之安全性評估更有關係 (8)。所建立之 UDS assay 採用液相閃爍計數 (LSC) 測定法。使用之細胞株係人類成纖維細胞 (human fibroblast cells, CRL1508), 是由中研院生醫所李德章博士供給。其測法簡述如下: 取大約 $13-16 \times 10^4$ 細胞種殖於 6-well 之培養皿 (2 ml Dulbecco's modified Eagle medium 中含 10% fetal bovine serum, 100 unit/ml penicillin, 100 g/ml streptomycin 及 0.37% sodium bicarbonate) 中, 於第四天細胞達群集 (confluence) 時 (每皿含 $26-46 \times 10^4$ 細胞) 才開始測試實驗。測試時依序加入 10 mM hydroxurea (以阻斷細胞進入 S phase (11,12)), 視需要加入代謝性活化劑 S9 mix (0.2 ml), 被測樣品, 及 0.8 μ Ci/ml [methyl- 3H]thymidine ([3H]TdR, 65 Ci/mmol, ICN Biomedicals, Inc), 於培養箱 (10% CO_2 , 37°C) 培養 3 小時後, 置於冰上以冰冷之 150 mM $NaCl$ 溶液沖洗二次, 加入 1 ml 冰水後存於 -30°C 冷凍箱過夜。隔天取出解凍, 把 cell lysate 移至試管中, 加入 1 ml 冰冷之 20% trichloroacetic acid (TCA) 溶液於冰浴中靜置 45 分後, 以冰冷之 5% TCA 溶液稀釋並立即於真空抽氣下以 GF/C 玻璃濾片收集 TCA 不溶之沉澱物, 並以冰冷之 5% TCA 溶液沖洗濾片一次 (13)。濾片以 10 ml 閃爍計數液 Ready Safe (Beckman) 測 β 放射性。

B. 活體小白鼠小核仁測試法

活體小白鼠小核仁測試法可測試被測之中藥提取物中是否會破壞染色體或絲狀分裂器 (mitotic apparatus)。此測試法已被日本選用為評估醫用及工業用化學物致突變性之測試群中必備之一種, 用於經 Ames test 等 in vitro 測試法檢出有致突變潛力之物質的後續確認測試法 (9)。其測法步驟大致如下: 原則上取 5 隻公與 5 隻母 ICR 小白鼠為一處理組 (本次實驗僅使用 3 隻為一組)。每一中藥評估組實驗均包括一陰性對照組、一陽性對照組、三個不同劑量之中藥處理組 (本次實驗僅使用高劑量 5 g/kg 一組)。陽性對照組使用 cyclophosphamide (14)。每隻實驗動物以水或藥物處理後, 經 48 小時後犧牲取左腿股骨, 取出骨髓與胎牛血清混和均勻後平塗在 2-3 片載玻片上, 經絕對甲醇固定 5 分後以 May-Grunwald 與 Giemsa-staining 混合染色法 (15) 染色。以 1000 倍顯微鏡觀看, 每隻實驗動物骨髓樣品至少觀看 2×500 個 polychromatic erythrocytes (PCE) 並檢出其中有多少個含 micronuclei 及

算出其百分比。實驗數據整理後以 Student's t test 或 one way ANOVA 統計分析。

C. 藥物測試濃度或劑量

依各種藥材水抽提物之溶解度，於 Ames test 以不同量之 DMSO 配製含 0.5 克粉狀水抽提物之溶液當起試劑量；於 UDS assay 及活體小白鼠小核仁測試法中則以二次過濾水製得每毫升溶液含相當 0.5 克原被測藥材。在活體小白鼠小核仁測試法中以此水溶液依 10 g 體重由腹腔給予 0.1 ml 之劑量當起試劑量。

結 果 與 討 論

A. 中藥水抽提物

因中藥水抽提物溶液比較符合國人服用中藥方劑之煎煮藥湯，所以本計畫亦以水抽提物來評估。表五顯示 29 種中藥材經熱水抽提後所得之粉狀水抽提物之重量與原藥材重量之百分比（即抽提率）。其中以 7. 百部最高（56.3%），而以 22. 川貝母最低（3.1 %）。原計畫中之 29. 薑黃因缺貨已予排除，未在本計畫中評估。測試結果之劑量或濃度均以原藥材重量計，而不是以水抽提物之重量計。

B. Ames Test

TA98 菌株之自然突變數為 42 ± 2 （含 S9）與 26 ± 2 （不含 S9），而 TA100 為 131 ± 6 （含 S9）與 146 ± 7 （不含 S9）。於 S9 存在下，陽性對照致突變劑 2-aminofluorene ($10 \mu\text{g}/\text{plate}$) 分別使 TA98 及 TA100 之突變數增為 $5,500 \pm 130$ 及 $2,500 \pm 105$ 。於 S9 不存在下，陽性對照致突變劑 picrolonic acid ($250 \mu\text{g}/\text{plate}$) 使 TA98 之突變數增為 $2,054 \pm 98$ 而 4-nitroquinoline-N-oxide (NQO, $1 \mu\text{g}/\text{plate}$) 使 TA100 之突變數增為 $3,500 \pm 110$ 。

29 種中藥水抽提物先以單劑量測試其致突變能力，結果如表六所示。此單劑量之選定係以 5-8 毫升 DMSO 配製 0.5 g 被測藥材之粉狀水抽提物成溶液當起試劑量，而表中所列劑量係經換算以原藥材重量表示。如以所測定樣品引起逆突變菌落數增為自然突變菌落數之二倍以上即判定該樣品具有致突變能力 (9)，則於 TA98 中只有 15. 旋覆花 (+S9)；於 TA100 中則亦只有 15. 旋覆花 (+S9)。由表六知 15. 旋覆花 ($42 \text{ mg}/\text{plate}$) 對 TA98 及 TA100 可能無明顯作

用，但於 S9 mix 存在下則在 TA98 及 TA100 均有顯著之致突變能力。表七A 顯示15.旋覆花於劑量降至 11 mg/plate 時，在 TA98 於 S9 mix 存在下還是有顯著之致突變能力。最近嘗試由旋覆花水抽提物開始尋找致突變之物質再度確認旋覆花真的含有致突變物質；由表七B知在 TA98 不管有無 S9 mix，旋覆花 (64-256 mg/plate) 均具有致突變能力，而在 TA100 則需在 S9 mix 存在下才具有致突變能力。由表六知有多組藥物處理組在 TA98 於 S9 不存在下常有背景菌落小、密且多之現象，其原因未明，是否這些中藥抽提物中含有足夠量之 histidine 所導致，有待進一步之探討。先前之研究 (3) 發現於 Ames test 具有致突變能力之中藥抽提物中確實含有 histidine，但其含量似乎不足於在 Ames test 產生 positive 結果，況且此種小菌落並未認為是突變菌落，因此不會影響評估之結果。上述表六之結果有些中藥已被 Morimoto 等人 (16) 及 Yin 等人 (17) 評估過，其結果大致吻合，現分別討論如下。至於其他中藥之測試結果則為首度報導。

由於 Morimoto 等人 (16) 之報導中所用之劑量以抽提物重量計 (最高至 10 mg/plate)，為比較方便暫以表五所述之水抽提率換算成原藥材重量一併列出。Morimoto 等人 (16) 報導 1.苦杏仁 (152 mg/plate)、5.桔梗 (23 mg/plate)、11.括樓根 (96 mg/plate)、12.浙貝母 (97 mg/plate) 及 25.烏藥 (79 mg/plate) 於 Ames test 無致突變性；而 Yin 等人 (17) 報導 1.苦杏仁 (40 mg/plate)、2.紫菀 (40 mg/plate)、3.款冬花 (40 mg/plate)、5.桔梗 (40 mg/plate)、7.百部 (40 mg/plate)、10.百合 (40 mg/plate)、22.川貝母 (40 mg/plate) 及 28.厚朴 (40 mg/plate) 於 Ames test 無致突變性。本研究亦發現 1.苦杏仁 (122 mg/plate)、2.紫菀 (13 mg/plate)、3.款冬花 (40 mg/plate)、5.桔梗 (12 mg/plate)、7.百部 (18 mg/plate)、10.百合 (70 mg/plate)、11.括樓根 (33 mg/plate)、12.浙貝母 (78 mg/plate)、22.川貝母 (213 mg/plate)、25.烏藥 (63 mg/plate) 及 28.厚朴 (50 mg/plate) 於 Ames test 無致突變性。

許多中草藥之水抽提物包括枇杷葉 (18) 在 Ames test 已被報導具有抗突變能力，因此於本研究中未簡檢出有致突變能力之中藥並不能排除其未含有致突變能力之物質。

C. UDS Assay

因非排定 DNA 合成 (UDS) 係測定 [^3H]TdR 併入不在 cell cycle S phase 之培養細胞的 DNA 內，所以常用 hydroxyurea 來阻斷細胞進入 S phase 及阻斷複製性的 DNA 合成 (11-12)。先前之研究 (3,4) 已知 10 mM hydroxyurea 可抑制 96-98% 之 [^3H]TdR 併入細胞之DNA。於本年度之研究開始時因凍存之 CRL1508 細胞不慎被丟棄，改以 MRC-5 (lung, diploid, human) 細胞測試時發現此類細胞對於 hydroxyurea 很有耐受性，於 200 mM

hydroxyurea 時才能抑制 90% 之 [^3H]TdR 併入細胞之 DNA。於此狀況下，由陽性對照致突變劑 4-nitroquinoline N-oxide (NQO) 之測試知 NQO $1\ \mu\text{M}$ 可使 [^3H]TdR 併入 DNA 為空白對照組之 97%，但對 200 mM hydroxyurea 存在下之 UDS 則有 63% 增加。以此為基準，經測試一些中藥後感覺可能有誤差（實驗結果未列出），於是再度向中研院生醫所李德章博士要 CRL1508 細胞來檢測。經以在 10 mM hydroxyurea 存在之情況下（可抑制 80-88% 之 [^3H]TdR 併入細胞之 DNA），測試 $10^{-6}\ \text{M}$ NQO 及 $3 \times 10^{-6}\ \text{M}$ NQO，結果顯示分別有 $73 \pm 6\%$ ($n=3$) 及 $98 \pm 27\%$ ($n=5$) 之增加 UDS。以此為基準，測試不同濃度之中藥水抽提物，經整理後表示於表八。實驗中發現某些中藥於所示之濃度下，如 2. 款冬花 (40 mg/ml)、5. 桔梗 (5 mg/ml)、8. 白果 (40 mg/ml)、11. 括樓根 (40 mg/ml)、16. 皂莢 (0.2 mg/ml) 及 23. 大腹皮 (40 mg/ml)，可能會對細胞造成傷害，包括改變細胞之外形或使細胞脫離培養皿底。由表八知所有測試之中藥水抽提物 (0.1-40 mg/ml) 均呈現與濃度有關地抑制 [^3H]TdR 併入 DNA，其中以 24. 枳殼之作用較強；而其中只有 10. 百合可與濃度有關地增加 UDS。經再測試得更強之作用（表九），但如經 $0.22\ \mu\text{m}$ 之針頭過濾器 (Millex-GV, Millipore) 過濾後則未見增加 UDS（表十），暗示有大分子之物質扮演增加 UDS 之角色。最近重新配製 10. 百合之測試溶液則未再檢出會增加 UDS（表十），相似地重新配製前計畫中 (DOH 82-CM-062) 經檢測會增加 UDS 之 3-1. 大風子、3-25. 薏仁及 3-21. 葶藶子則亦未再檢出會增加 UDS（表十），因此往後須再度評估。

當在 UDS 測試中添加在 Ames test 中廣為使用之標準代謝性活化劑 S9 mix 時，由表十一知此種添加並未使 28 種中藥於選用之濃度下增加 UDS，亦沒有顯著影響 40 mg/ml 之 22. 川貝母增加 UDS 之能力，但增加 10. 白果 (40 mg/ml) 之作用及降低 28. 厚朴 (10 mg/ml) 之作用。於 S9 mix 存在下，NQO 增加 UDS 之作用會降低（於本實驗由原先之增加 50% UDS 減至 12% 增加），此與先前之研究結果吻合 (6)。有趣的是先前未檢出有增加 UDS 之 22. 川貝母於此實驗竟出現顯著地增加 UDS；後續之實驗亦再度證實其會增加 UDS，然在 S9 mix 存在下則其作用有明顯降低（表十二）。

D. 活體小白鼠小核仁測試法

參照 Salamone 等人 (14) 之報導，ICR 小白鼠經腹腔注射陽性對照藥物 cyclophosphamide (50, 100, 200 $\mu\text{g/kg}$) 24 或 48 小時後犧牲，取股骨內骨髓塗片，經固定及染色後，以 1000 倍顯微鏡觀看 2 片抹片中至少各 500 個 polychromatic erythrocytes (PCE)，發現小核仁 (micronuclei) 之數目有明顯增加，其劑量反應圖有點像倒 V 型（表十三）。經以所能配製之最高劑

量 (5 g/kg) 評估前計畫中經 Ames test 或 UDS assay 測試後顯示具有致突變能力之八種中藥及本計畫之兩種中藥 (10. 百合及 15. 旋覆花), 其結果如表十三所示, 3-11. 柏子仁、3-19. 菟絲子、3-24. 蓮子及 3-25. 薏仁統計有意義地增加小核仁出現率。其中 15. 旋覆花處理組於給藥 48 小時後 3 隻動物死去 2 隻, 因此降低測試劑量至 0.5 g/kg; 由表十三知在此劑量下, 旋覆花並無明顯作用。

建 議

經文獻檢索知某些中藥所含之黃酮類化合物 (19) 或 isoquinoline 生物鹼 (20) 具有致突變能力; 而四種含槲皮素之醫用植物乙醇抽提物製劑已被報導具有致突變性 (21)。四年來之計畫實驗結果亦顯示某些中藥具有致突變潛力, 而日本 Morimoto 等人 (16) 及大陸 Yin 等人 (17) 亦已報導某些中藥具有致突變潛力。雖然各家結果有些差異, 但可肯定的是某些中藥具有致突變潛力, 因此有關中藥之遺傳學毒性研究值得繼續進行, 其成果除可提供中藥安全性之依據外, 對於那些經各類評估而被確認具有不可逆遺傳學毒性之中藥則應宣導少用或不用。

誌 謝

本計畫承蒙國立中國醫藥研究所所長 陳介甫教授啓發與鼓勵, 國立陽明醫學院生化學學科 張勝祺副教授協助 Ames test 之執行, 行政院衛生署麻醉藥品經理處處長 李志恆博士建議使用人類成纖維細胞, 中央研究院生物醫學科學研究院 李德章博士供應人類成纖維細胞株, 及行政院衛生署中醫藥委員會提供研究經費 (DOH-CD21、DOH 81-CM-064、DOH 82-CM-062 及 DOH 83-CM-018) 之補助, 在此一併誌謝。

參 考 文 獻

1. Inveresk Research International. Regulatory Guidelines, Number 1-5, 1990 & 1991.

2. 行政院衛生署. 中華民國中藥典範, 1985.
3. Liao, J.F., Chang, S.C., and Chen, C.F. Mutagenicity testing of the crude extracts of 30 Chinese drugs. *Journal of Chinese Medicine* 3: 73-85, 1992.
4. 廖志飛. 中藥毒理作用之測定. 行政院衛生署中醫藥年報, 第十期, 第二冊, 296-316 頁, 1993。
5. 廖志飛. 中藥致突變性作用之測定(2)川烏頭等三十種藥材. 行政院衛生署中醫藥年報, 第十一期, 第二冊, 539-564 頁, 1994。
6. 廖志飛. 中藥毒理作用之測定(3). 行政院衛生署中醫藥年報, 第十二期, 1995 (編印中)。
7. Maron, D. M. and Ames, B. N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research* 113: 173-215, 1983.
8. Ray, V.A. Application of microbial and mammalian cells to the assessment of mutagenicity. *Pharmacological Reviews* 30: 537-554, 1979.
9. Ishidate Jr., M. A proposed battery of tests for the initial evaluation of the mutagenic potential of medicinal and industrial chemicals. *Mutation Research* 205: 397-407, 1988.
10. Ames, B.N., McCann, J., Yamasaki, E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research* 31: 347-364, 1975.
11. Yarbrow, J.W., Kennedy, B.J., and Barnum, C.P. Hydroxyurea inhibition of DNA synthesis in Ascites tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences (U.S.A.)* 53: 1033-1035, 1965.
12. Lieberman, M. W., Sell, S., and Farber, E. Deoxyribonucleoside incorporation and the role of hydroxyurea in a model lymphocyte system for studying DNA repair in carcinogenesis. *Cancer Research* 31: 1307-1312, 1971.
13. Williams, G.M. Detection of chemical carcinogens by unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures. *Cancer Research* 37: 1845-1851, 1977.
14. Salamone, M., Heddle, J., Stuart, E., and Katz, M.: Towards an improved micronucleus test. Studies on 3 model agents, mitomycin C, cyclophosphamide and dimethylbenzanthracene. *Mutation Research* 74: 347-356, 1980.
15. Adler, I.-D. Cytogenetic tests in mammals. In: *Mutagenicity Testing. A Practical Approach.* (Venitt, S. and Parry, J. M. eds.), IRL Press, Washington DC, pp. 275-306, 1984.

16. Morimoto, I., Watanabe, F., Osawa, T., Okitsu, T.: Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation Research* 97: 81-102, 1982.
17. Yin, X.J., Liu, D.X., Wang, H., Zhou, Y.: A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine. *Mutation Research* 260: 73-82, 1991.
18. Lee, H., Chen, S.-C., Shiow, S.-J., and Lin, J.-Y. Effects of extract from anticancer Chinese medicine herbs on mutagenicity of 1-nitropyrene and benzo(A)pyrene in *Salmonella Typhimurium*. *J. Chinese Oncol. Soc.* 5(2): 8-21, 1989.
19. MacGregor, J.T. Genetic toxicology of dietary flavonoids. In: *Genetic Toxicology of the Diet* (Knudsen, I. ed.), Alan R. Liss, New York, pp 33-43, 1986.
20. Nozaka, T., Watanabe, F., Tadaki, S., Ishino, M., Morimoto, I., Kunitomo, J., Ishii, H., and Natori, S. Mutagenicity of isoquinoline alkaloids, especially of the aporphine type. *Mutation Research* 240: 267-279, 1990.
21. Schimmer, O., Hafele, F., and Kruger, A. The mutagenic potencies of plant extracts containing quercetin in *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100. *Mutation Research* 206: 201-208, 1988.

表一 八十年年度測試之藥材

被測藥材：

1. 人參 (Ginseng Radix) 為五加科人參 [*Panax ginseng* C.A. MEYER] 去鬚根之乾燥根 (564)
2. 山楂 (Crataegi Fructus) 為薔薇科山楂 [*Crataegus pinnatifida* BUNGE] 之乾燥成熟果實 (424)
3. 大蓟 (Cirsii Japonici Herba) 為菊科大蓟 [*Cirsium japonicum* DC.] 之乾燥全草或根 (494)
4. 大棗 (Zizyphi Fructus) 為鼠李科大棗 [*Zizyphus jujuba* MILL. var. *inermis* (BGE.) REHD.] 之乾燥成熟果實 (582)
5. 三七 (Pseudoginseng Radix) 為五加科三七 [*Panax Pseudo-ginseng* WALL. var. *notoginseng* (BURKILL)] 之乾燥根 (500)
6. 仙茅 (Curculiginis Rhizoma) 為石蒜科仙茅 [*Curculigo orchoides* GAERTNER] 之乾燥根莖 (627)
7. 白茅根 (Imperatae Rhizoma) 為禾本科白茅 [*Imperata cylindrica* (L.) P. BEAUV. var. *major* (NEES) C. E. HUBB.] 去鬚根及葉質鞘之乾燥根莖 (489)
8. 地骨皮 (Lycii Radicis Cortex) 為茄科枸杞 [*Lycium chinense* MILL.] 之乾燥根皮 (127)
9. 全蠍 (Scorpion) 為蠍科巨螯蠍 [*Buthus martensi* KARSCH] 之乾燥蟲體 (336)
10. 牡丹皮 (Moutan Radicis Cortex) 為毛茛科牡丹 [*Paeonia suffruticosa* ANDR.] 縱切剝除木部之乾燥根皮 (123)
11. 防風 (Saposhinkoviae Radix) 為繖形科防風 [*Saposhinkovia divaricata* (TURCZ.) SCHISCHK.] 之乾燥根 (14)
12. 杜仲 (Eucommiae Cortex) 為杜仲科杜仲 [*Eucommia ulmoides* OLIVER] 之乾燥樹皮 (610)

13. 決明子 (Cassiae Torae Semen) 為豆科決明 [Cassia tora LINN.] 之乾燥種子 (91)
14. 車前子 (Plantaginis Semen) 為車前科車前 [Plantago asiatica LINN.] 之乾燥成熟種子 (249)
15. 吳茱萸 (Evodiae Fructus) 為芸香科吳茱萸 [Evodia rutaecarpa (JUSS.) BENTH.] 之乾燥果實 (184)
16. 青葙子 (Celosiae Semen) 為莧科青葙 [Celosia argentea LINN.] 之乾燥成熟種子 (102)
17. 海帶 (Laminariae Thallus) 為昆布科海帶 [Laminaria japonica ARESCH.] 之乾燥葉狀體 (396)
18. 桃仁 (Persicae Semen) 為薔薇科桃 [Prunus persica (L.) BATSCH.] 之乾燥成熟、去內果皮種子 (530)
19. 桑寄生 (Loranthi Ramulus) 為桑寄生科桑寄生 [Loranthus parasiticus (L.) MERR.] 之乾燥枝葉 (598)
20. 夏枯草 (Prunellae Spica) 為唇形科夏枯草 [Prunella vulgaris LINN.] 之乾燥花序或果穗 (74)
21. 馬兜鈴 (Aristolochiae Fructus) 為馬兜鈴科馬兜鈴 [Aristolochia debilis SIEB. et ZUCC.] 之乾燥果實 (415)
22. 鉤藤 (Uncariae Ramulus et Uncus) 為茜草科鉤藤 [Uncaria rhynchophylla (MIQ.) JACKS.] 之帶鉤枝條 (740)
23. 側柏葉 (Biotae Folium et Ramulus) 為柏科側柏 [Biota orientalis (L.) ENDL.] 之乾燥枝葉 (481)
24. 黃芩 (Scutellariae Radix) 為唇形科黃芩 [Scutellaria baicalensis GEORGI.] 之乾燥根 (77)
25. 黃連 (Coptidis Rhizoma) 為毛茛科黃連 [Coptis chinensis FRANCH.] 除去鬚根之乾燥根莖 (80)
26. 黃精 (Polygonati Rhizoma) 為百合科黃精 [Polygonatum sibiricum REDOUTE.] 之乾燥根莖 (603)
27. 菊花 (Chrysanthemi Flos) 為菊科菊 [Chrysanthemum morifolium RAMAT.] 之頭狀花序 (37)
28. 葛根 (Puerariae Radix) 為豆科葛 [Pueraria lobata (WILLD.) OHWI.] 之塊根除去栓皮乾燥而得 (40)
29. 當歸 (Angelicae Sinensis Radix) 為繖形科當歸 [Angelica sinensis (OLIVER) DIELS.] 之乾燥根 (595)
30. 豬苓 (Siegesbeckiae Herba) 為菊科豬苓 [Siegesbeckia orientalis L. var. pubescens MAK.] 之乾燥全草 (319)

表二 八十一年度測試之藥材

被測藥材：

1. 川烏 (Aconiti Carmichaeli Radix) 為毛茛科川烏頭 [Aconitum carmichaeli DEBX.] 之乾燥塊根或子根 (305)
2. 丹參 (Salviae Miltiorrhizae Radix) 為唇形科丹參 [Salvia miltiorrhiza BUNGE.] 之乾燥根 (519)
3. 牛膝 (Achyranthis Radix) 為莧科牛膝 [Achyranthes bidentata BLUME.] 之乾燥根 (532)
4. 巴豆 (Tiglii Semen) 為大戟科巴豆 [Croton tiglium LINN.] 之乾燥種子 (210)
5. 木瓜 (Chaenomeles Fructus) 為薔薇科貼梗海棠 [Chaenomeles lagenaria (LOISEL.) KOIDZ.] 之乾燥果實 (296)
6. 木通 (Akebiae Caulis) 為木通科白木通 [Akebia trifoliata (THUNB.) KOIDZ.] 去外皮之乾燥莖 (256)
7. 木防己 (Cocculis Rhizoma) 為防己科木防己 [Cocculus trilobus (THUNB.) DC.] 之乾燥根 (298)
8. 升麻 (Cimicifugae Rhizoma) 為毛茛科升麻 [Cimicifuga foetida LINN.] 之乾燥根莖 (46)
9. 天麻 (Gastrodiae Rhizoma) 為蘭科天麻 [Gastrodia elata BLUME.] 之乾燥根莖 (746)
10. 天南星 (Arisaematis Rhizoma) 為天南星科天南星 [Arisaema consanguineum SCHOTT.] 之乾燥塊莖 (356)
11. 五加皮 (Acanthopanax Cortex) 為五加科五加 [Acanthopanax gracilistylus W. W. SMITH.] 之乾燥根皮 (294)
12. 仙鶴草 (Agrimoniae Herba) 為薔薇科龍牙草 [Agrimonia pilosa LEDEB. var. japonica (MIQ.) NAKAI.] 之乾燥全草 (496)
13. 甘草 (Glycyrrhizae Radix) 為豆科甘草 [Glycyrrhiza uralensis FISCH.] 之乾燥根及地下根狀莖 (585)

14. 石南葉 (Photinae Folium) 為薔薇科石南 [Photinia serrulata LINDL.] 之乾燥葉 (311)
15. 白芷 (Angelicae Dahuricae Radix) 為繖形科白芷 [Angelica dahurica BENTH. et HOOK. var. pai-chi KIMURA, HAYATA et YEN] 之乾燥根 (327)
16. 白蒺藜 (Tribuli Fructus) 為蒺藜科蒺藜 [Tribulus terrestris LINN.] 之乾燥果實 (323)
17. 白附子 (Aconiti Coreani Tuber) 為毛茛科黃花烏頭 [Aconitum coreanum (LEVL.) RAP.] 之乾燥塊根 (325)
18. 延胡索 (Corydalis Tuber) 為罂粟科延胡索 [Corydalis yanhusuo W.T. WANG] 之乾燥塊莖 (464)
19. 青蒿 (Artemisiae Apiaceae Herba) 為菊科蒿 [Artemisia apiacea HANGE] 之乾燥全草 (51)
20. 松節 (Pini Nodi Lignum) 為松科油松 [Pinus tabulaeformis CARR.] 之乾燥層狀節 (334)
21. 威靈仙 (Clematidis Radix) 為毛茛科威靈仙 [Clematis chinensis OSBECK] 之乾燥根及根莖 (292)
22. 海桐皮 (Erythrinae Cortex) 為豆科刺桐 [Erythrinae variegata L. var. orientalis (L.) MERR.] 之乾燥幹皮 (307)
23. 麥九 (Gentianae Macrophyllae Radix) 為龍膽科麥九 [Gentiana macrophylla PALL.] 之乾燥根 (301)
24. 草烏頭 (Aconiti Kusnezoffii Radix) 為毛茛科北烏頭 [Aconitum kusnezoffii REICHB.] 之乾燥塊根
25. 絡石藤 (Trachelospermi Caulis) 為夾竹桃科絡石 [Trachelospermum jasminoides (LINDL.) LEM.] 之乾燥帶葉莖枝 (316)
26. 遠志 (Polygalae Radix) 為遠志科遠志 [Polygala tenuifolia WILLD.] 除去木部之乾燥根皮 (735)
27. 漢防己 (Hanfangchi Radix) 為馬兜鈴科漢中防己 [Aristolochia heterophylla HEMSL.] 之乾燥根 (288)
28. 獨活 (Angelicae Tuhou Radix) 為繖形科重齒毛當歸 [Angelica pubescens MAXIM. f. biserrata SHAN et YUAN] 之乾燥根 (290)
29. 雞血藤 (Millettiae Caulis) 為豆科香花岩豆藤 [Millettia dielsiana] 之乾燥莖莖 (314)
30. 華本 (Ligusticum Sinensis Rhizoma et Radix) 為繖形科華本 [Ligusticum sinensis OLIV.] 之乾燥根莖及根 (330)

表三 八十二年度測試之藥材

被測藥材：

1. 大風子 (Hydnocarpi Semen) 為大風子科大風子 [Hydnocarpus anthelmintica PIER. ex LANESS.] 之成熟種子 (799)
2. 女貞子 (Ligustri Fructus) 為木犀科女貞 [Ligustrum lucidum AITON] 之乾燥成熟果實 (661)
3. 牛蒡子 (Arctii Fructus) 為菊科惡實 [Arctium lappa LINN.] 乾燥成熟之果實 (35)
4. 五味子 (Schizandrae Fructus) 為木蘭科五味子 [Schizandra chinensis (TURCZ.) BAILL.] 之乾燥果實 (685)
5. 白芥子 (Sinapis Albae Semen) 為十字花科白芥 [Brassica alba BOISS.] 之成熟乾燥種子 (361)
6. 地膚子 (Kochiae Fructus) 為藜科地膚 [Kochia scoparia (L.) SCHRAD.] 之乾燥果實 (791)
7. 金櫻子 (Rosae Laevigatae Fructus) 為薔薇科金櫻 [Rosa laevigata MICHX.] 之乾燥果實 (698)
8. 使君子 (Quisqualis Fructus) 為使君子科使君子 [Quisqualis indica LINN.] 之乾燥成熟果實 (769)
9. 苦楝子 (Meliae Toosendan Fructus) 為楝科川楝 [Melia toosendan SIEB. et ZUCC.] 之乾燥成熟果實 (457)
10. 胖大海 (Sterculiae Semen) 為梧桐科胖大海 [Sterculia scaphigera WALL.] 之乾燥種子 (345)
11. 柏子仁 (Thujae Orientalis Semen) 為柏科側柏 [Thuja orientalis LINN.] 之乾燥種仁 (733)
12. 枸杞子 (Lycii Fructus) 為茄科枸杞 [Lycium chinense MILL.] 之乾燥成熟果實 (600)
13. 芫蔚子 (Leonuri Fructus) 為唇形科益母草 [Leonurus sibiricus LINN.] 之乾燥果實 (554)
14. 梔子 (Gardeniae Fructus) 為茜草科梔子樹 [Gardenia jasminoides ELLIS. var. angustifolia NAKAI] 之成熟乾燥果實 (65)

15. 牽牛子 (Pharbitidis Semen) 為旋花科裂葉牽牛 [Pharbitis nil (L.) CHOISY] 之乾燥種子 (218)
16. 蛇床子 (Cnidii Monnieri Fructus) 為繖形科蛇床 [Cnidium monnieri (L.) CUSSON] 之乾燥成熟果實 (789)
17. 紫蘇子 (Perillae Fructus) 為唇形科皺紫蘇 [Perilla frutescens (L.) BRITT. var. crispa (THUNB.) HAND-MAZZ.] 之果實 (13)
18. 萊菔子 (Raphani Semen) 為十字花科萊菔 [Raphanus sativa L. var. hortensis BACKER] 乾燥成熟種子 (422)
19. 菟絲子 (Cuscutae Semen) 為旋花科菟絲子 [Cuscuta chinensis LAM.] 之乾燥成熟種子 (629)
20. 楮實 (Broussonetiae Fructus) 為桑科楮 (構) [Broussonetia papyrifera (L.) VENT.] 之乾燥果實 (649)
21. 葶藶子 (Lepidii Semen) 為十字花科獨行菜 [Lepidium apetalum WILL.] 之乾燥種子 (372)
22. 蓖麻子 (Ricini Semen) 為大戟科蓖麻 [Ricinus communis LINN.] 之乾燥成熟種子 (216)
23. 蒼耳子 (Xanthium Fructus) 為菊科蒼耳 [Xanthium strumarium LINN.] 之乾燥果實 (30)
24. 蓮子 (Nelumbinis Semen) 為睡蓮科蓮 [Nelumbo nucifera GAERTN.] 之乾燥果實 (692)
25. 薏仁 (Prinsepiae Semen) 為薔薇科小馬蹄子 [Prinsepia uniflora BATAL.] 之乾燥成熟種子 (671)
26. 蔓荊子 (Viticis Fructus) 為馬鞭草科單葉蔓荊 [Vitex rotundifolia LINN.] 之乾燥成熟果實 (49)
27. 檳榔 (Canarii Fructus) 為楝科檳榔 [Canarium album (LOUR.) RAEUSCH.] 之果實 (349)
28. 薔薇 (Rosae Multiflorae Fructus) 為薔薇科多花薔薇 [Rosa multiflora THUNB.] 之乾燥果實 (175)
29. 薏苡仁 (Coicis Semen) 為禾本科薏苡 [Coix lacryma-jobi LINN.] 之種子 (254)
30. 覆盆子 (Rubi Fructus) 為薔薇科覆盆子 [Rubus chingii HU] 之乾燥未成熟果實 (694)

表四 八十三年度測試之藥材

止咳平喘

1. 苦杏仁 (Armeniaca Semen) 為薔薇科杏 (Prunus armeniaca LINN.) 之乾燥成熟種子 (401)。
2. 紫菀 (Asteris Radix et Rhizoma) 為菊科紫菀 (Aster tataricus L. f.) 之乾燥根及根莖 (403)。
3. 款冬花 (Farfarae Flos) 為菊科款冬 (Tussilago farfara LINN.) 之乾燥花蕾 (405)。
4. 枇杷葉 (Eriobotryae Folium) 為薔薇科枇杷 (Eriobotrya japonica (THUNB.) LINDL.) 之乾燥葉 (407)。
5. 桔梗 (Platycodi Radix) 為桔梗科桔梗 (Platycodon grandiflorum (JACQ.) A. DC.) 除去外皮之乾燥根 (410)。
6. 桑白皮 (Mori Radicis Cortex) 為桑科桑 (Morus alba LINN.) 之乾燥根內皮 (413)。
7. 百部 (Stemonae Radix) 為百部科直立百部 (Stemona sessilifolia (MIQ.) FRANCH. et SAV.) 之乾燥塊根 (417)。
8. 白果 (Ginkgo Semen) 為銀杏科銀杏 (Ginkgo biloba LINN.) 之乾燥種子 (420)。

潤燥化痰

9. 沙參 (Adenophorae Radix) 為桔梗科輪葉沙參 (Adenophora tetraphylla (THUNB.) FISCH) 除去外皮之乾燥根 (340)。
10. 百合 (Lilii Bulbus) 為百合科百合 (Lilium brownii F. E. BROWN var. colchesteri WILS.) 鱗莖之鱗莖 (343)。
11. 栝樓根 (Trichosanthis Radix) 為葫蘆科栝樓 (Trichosanthes kirilowii MAXIM.) 之乾燥根 (347)。
12. 浙貝母 (Fritillaria Thunbergii bulbus) 為百合科浙貝母 (Fritillaria thunbergii MIQ.) 之乾燥鱗莖 (351)。

溫化寒痰

13. 半夏 (Pinelliae Tuber) 為天南星科半夏 (*Pinellia ternata* (THUNB.) BREIT.) 去外皮之乾燥根莖 (353)。
14. 白前 (*Cynanchi Stauntoni Rhizoma et Radix*) 為蘿藦科柳葉白前 (*Cynanchum stauntoni* (DECNE.) HAND.-MAZZ.) 之乾燥根莖及根 (359)。
15. 旋覆花 (*Inulae Flos*) 為菊科旋覆花 (*Inula britannica* L. var. *chinensis* (RUPR.) REGEL) 之乾燥頭狀花序 (363)。
16. 皂莢 (*Gleditsiae Fructus*) 為豆科皂莢 (*Gleditsia sinensis* LAM.) 之乾燥果實 (366)。
17. 常山 (*Dichroae Radix*) 為虎耳草科常山 (*Dichroa febrifuga* LOUR.) 之乾燥根 (368)。

清化熱痰

18. 前胡 (*Peucedani Radix*) 為繖形科白花前胡 (*Peucedanum praeruptorum* DUNN) 之乾燥根 (370)。
19. 竹茹 (*Bambusae Caulis in Taeniis*) 為禾本科淡竹 (*Phyllostachys nigra* MUNRO var. *henonis* STAPP ex RENDLE) 除去綠色表層，刮成薄帶或絲狀物 (375)。
20. 栝樓仁 (*Trichosanthis Semen*) 為葫蘆科栝樓 (*Trichosanthes kirilowii* MAXIM.) 之乾燥種子 (389)。
21. 杜牛膝 (*Carpesii Herba*) 為菊科天名精 (*Carpesium abrotanoides* LINN.) 之乾燥根及莖葉。
22. 川貝母 (*Fritillariae Cirrhosae Bulbus*) 為百合科播娘貝母 (*Fritillaria cirrhosa* D. Don) 之乾燥鱗莖 (398)。

行氣降氣

23. 大腹皮 (*Arecae Pericarpium*) 為棕櫚科檳榔 (*Areca catechu* LINN.) 之乾燥成熟果皮 (436)。
24. 枳殼 (*Aurantii Immaturus Fructus*) 為芸香科枳橘 (*Poncirus trifolia* (L.) RAF.) 之未成熟果實 (441)。
25. 烏藥 (*Linderae Radix*) 為樟科烏藥 (*Lindera strychnifolia* (SIEB. et ZUCC.) F. VILLARS) 之乾燥根 (446)。
26. 香附子 (*Cyperi Rhizoma*) 為莎草科莎草 (*Cyperus rotundus* LINN.) 之乾燥根莖 (452)。
27. 鬱金 (*Curcumae Radix*) 為薑科鬱金 (*Curcuma aromatica* SALISB.) 之乾燥塊根 (455)。
28. 厚朴 (*Magnoliae Cortex*) 為木蘭科厚朴 (*Magnolia officinalis* REHDER et WILSON) 之乾燥樹皮 (461)。
29. 薑黃 (*Curcumae Longae Rhizoma*) 為薑科薑黃 (*Curcuma longa* LINN.) 之乾燥根莖 (467)。
30. 柿蒂 (*Kaki Calyx*) 為之柿科柿 (*Diospyros Kaki* L. f.) 果實上宿存花萼 (479)。

表五 中藥水抽提物之抽提率

藥材	抽提率 (%)*	藥材	抽提率 (%)
1. 苦杏仁	6.6	16. 皂莢	23.5
2. 紫菀	31.2	17. 常山	4.1
3. 款冬花	43.9	18. 前胡	32.8
4. 枇杷葉	11.0	19. 竹茹	5.0
5. 桔梗	43.9	20. 括樓仁	5.9
6. 桑白皮	17.2	21. 杜牛膝	12.3
7. 百部	56.3	22. 川貝母	3.1
8. 白果	11.9	23. 大腹皮	8.4
9. 沙參	5.0	24. 枳殼	25.6
10. 百合	9.6	25. 烏藥	12.7
11. 括樓根	10.4	26. 香附子	5.2
12. 浙貝母	10.3	27. 鬱金	12.1
13. 半夏	14.0	28. 厚朴	6.6
14. 白前	13.8	29. 薑黃	---
15. 旋覆花	19.3	30. 柿蒂	3.9

表六 中藥水抽提物對沙門菌致突變性之測定

劑量 (mg/Plate)		Revertants/Plate			
		TA98		TA100	
		+S9	-S9	+S9	-S9
對照組		42±2#	26±2	131±6	146±7
1. 苦杏仁	122	72	25@	261	182
2. 紫菀	13	48	16@	185	180
3. 款冬花	18	50	7@	185	210
4. 枇杷葉	73	57	14@	183	177
5. 桔梗	12	40	35	158	142
6. 桑白皮	46	56	15@	197	210
7. 百部	18	34	17@	148	155
8. 白果	67	51	25@	164	166
9. 沙參	160	59	32@	212	241
10. 百合	70	54	40	178	177
11. 括樓根	33	46	45	194	219
12. 浙貝母	78	66	31@	168	199
13. 半夏	57	36	25	157	147
14. 白前	58	40	47	182	180
15. 旋覆花	42	215*	12@	295*	175
16. 皂莢	34	65	14@	173	166
17. 常山	197	56	49	151	174
18. 前胡	31	40	54	149	153
19. 竹茹	161	65	25@	185	203
20. 括樓仁	113	50	45	206	178
21. 杜牛膝	65	38	37	179	181
22. 川貝母	213	39	41	190	186
23. 大腹皮	96	33	10@	149	185
24. 枳殼	31	60	22	203	183
25. 烏藥	63	33	44	159	166
26. 香附子	155	54	20@	192	213
27. 鬱金	55	39	36	141	146
28. 厚朴	50	41	9	169	125
30. 柿蒂	145	36	36	154	159

對照組以十次測定之平均值±標準誤差值表示，藥物組以兩次實驗之平均值表示

@ 表示背景的菌落小、密且多

* 表示突變菌落數大於兩倍對照組

表七 不同劑量之旋覆花水抽提物對沙門菌致突變性之測定

		Revertants/Plate			
劑量 (mg/Plate)		TA98		TA100	
		+S9	-S9	+S9	-S9
A.					
對照組		46#	26	99	116
旋覆花	42	215*	12@	-	-
	21	234*	@	-	-
	11	162*	5@	-	-
B.					
對照組		58	29	107	107
旋覆花	256	346*	77*	342*	101
	128	188*	266*	351*	162
	64	296*	140*	320*	130

以兩次實驗之平均值表示

@ 表示背景的菌落小、密且多

* 表示突變菌落數大於兩倍對照組

表八 不同濃度之中藥水抽提物對 [^3H]thymidine 併入人類成纖維細胞之影響

-HU/+HU (% of control)								
濃度 (mg/ml)								
	0.1	0.2	0.5	1	5	10	20	40
1. 苦杏仁				93/85	74/77	71/87	49/73	
2. 紫菀				89/85	28/65	19/58		
3. 款冬花				87/84		52/71	20/56	8/42
4. 枇杷葉	80/99		55/96	48/75	24/72			
5. 桔梗	90/106			88/89	2/7	1/6		
6. 桑白皮				72/96	39/85	26/68	23/58	
7. 百部				83/108	59/101	40/75	26/66	
8. 白果					91/87	69/85		39/80
9. 沙參					99/89	81/85		51/72
10. 百合				87/115	67/155	61/171	43/180	
11. 括樓根				77/79	61/78	58/79		
12. 浙貝母				76/81	48/85	32/83	27/75	
13. 半夏						74/94	87/94	98/84
14. 白前	111/94			52/82		23/58		
15. 旋覆花	104/86		46/77	53/86	11/48			
16. 皂莢	90/118	21/21		2/7		4/14		
17. 常山	129/115			57/85		21/89		
18. 前胡				64/75		28/78	20/59	
19. 竹茹				70/96		28/72	23/67	
20. 括樓仁				103/94		34/85		22/53
21. 杜牛膝				105/83		35/40		
22. 川貝母					85/104		63/89	55/101
23. 大腹皮				74/114		44/102		16/65
24. 枳殼	72/89			38/101	23/86	20/68		
25. 烏藥					70/77	43/76	32/56	
26. 香附子				90/95		45/84	28/74	
27. 鬱金				77/79		53/76	39/43	
28. 厚朴	97/110			64/107		18/67	7/37	
30. 柿蒂				83/107		39/82	24/69	

實驗數據以兩個測定值之平均值表示

HU = hydroxyurea 10 mM

表九 不同濃度之百合水抽提物對 [^3H]thymidine 併入人類成纖維細胞之影響

		Control		Hydroxyurea (10 mM)	
濃度 (mg/ml)		dpm/dish (% of Control)		dpm/dish (% of control)	
對照組		4884 \pm 412	(100 \pm 8)	1419 \pm 23	(100 \pm 2)
10. 百合	1	5909 \pm 514	(121 \pm 11)	2454 \pm 108	(173 \pm 8)*
	5	7402 \pm 631	(152 \pm 13)*	4684 \pm 273	(330 \pm 19)**
	10	7893 \pm 276	(162 \pm 6)	4975 \pm 1141	(350 \pm 80)
	20	4839 \pm 419	(99 \pm 9)	4363 \pm 7	(307 \pm 1)**

實驗數據以兩個測定值之平均值 \pm 標準誤差值表示

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 百合 vs. 對照組

表十 不同濃度之百合、大風子、蕤仁、葶藶子水抽提物對 [^3H]thymidine 併入人類成纖維細胞之影響

濃度 (mg/ml)	Control		Hydroxyurea (10 mM)	
	dpm/dish	(% of Control)	dpm/dish	(% of control)
對照組	6202±215	(100±3)	1241±99	(100±8)
10.百合(老) 20	6244±91	(101±1)	4071±52	(328±4)**
10.百合(新) 1	5500±344	(89±6)	1242±58	(100±5)
5	5149±210	(83±4)	1363±61	(110±5)
10	3416±58	(55±1)**	1318±152	(106±12)
20	2353±54	(38±1)**	1016±171	(82±14)
40	2044±50	(33±1)	1124±86	(96±7)
3-1. 大風子 10	3446±172	(56±3)**	1150±139	(93±11)
20	2283±164	(37±3)**	871±15	(70±1)
3-25. 蕤仁 1	4607±506	(74±8)	1174±63	(95±5)
10	2209±5	(36±1)**	1038±28	(84±2)
20	1881±71	(30±1)**	1123±60	(90±5)
NQO 1 μM	4557±469	(73±8)	2218±21	(179±2)*
3 μM	3113±184	(50±3)**	3294±76	(265±6)**
對照組	8632±93	(100±1)	1361±83	(100±7)
10.百合(老) 10	6955±594	(81±7)	3921±6	(288±1)**
10.百合(OF) 10	4840±259	(56±3)**	1241±45	(91±3)
10.百合(新) 10	3276±11	(38±1)**	1202±65	(88±5)
10.百合(NF) 10	4819±348	(56±4)**	1161±32	(85±2)
對照組	18994±1104	(100±6)	2353±60	(100±3)
3-21. 葶藶子 0.5	8326±658	(44±3)**	2141±10	(91±1)
1	6935±101	(37±1)**	1696±16	(72±1)**
對照組	14877±667	(100±5)	1519±138	(100±9)
3-21. 葶藶子 5	1623±188	(11±1)**	781±25	(51±2)*
10	1180±2	(8±1)**	588±8	(39±1)*

實驗數據以兩個測定值之平均值±標準誤差值表示

OP = 老樣品且經 0.22 μm 之針頭過濾器 (Millex-GV, Millipore) 過濾

NP = 新樣品且經 0.22 μm 之針頭過濾器 (Millex-GV, Millipore) 過濾

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 藥物組 vs. 對照組

表十一 S9 mix 存在下中藥水抽提物對 UDS 之影響

		-S9		+S9	
濃度		dpm/dish (% of Control)		dpm/dish (% of control)	
(mg/ml)					
對照組		2007±191	(100±10)	1572±270	(100±17)
1. 苦杏仁	20	1392±50	(69±2)	1225±90	(78±6)
2. 紫菀	10	943±9	(47±1)	888±113	(56±7)
4. 枇杷葉	5	1385±19	(69±1)	1460±80	(93±5)
6. 桑白皮	5	1319±135	(66±7)	1021±64	(65±4)
7. 百部	20	1069±62	(53±3)	930±134	(59±9)
8. 白果	40	1889±5	(94±1)	1128±40	(72±3)**
9. 沙參	40	1628±63	(81±3)	1097±99	(70±6)*
10. 百合	10	1617±35	(80±2)	1220±84	(78±5)*
11. 括樓根	40	836±26	(42±1)	945±14	(60±1)
12. 浙貝母	20	1412±90	(70±4)	1150±7	(73±1)
13. 半夏	40	1518±154	(76±8)	1346±46	(86±3)
14. 白前	10	1283±18	(64±1)	944±5	(60±1)**
15. 旋覆花	5	1017±44	(51±2)	936±38	(60±2)
16. 皂莢	0.1	1692±41	(84±2)	1659±94	(106±6)
17. 常山	10	1284±103	(64±5)	841±57	(53±4)
20. 括樓仁	40	1004±82	(50±4)	1078±42	(69±3)
21. 杜牛膝	10	631±12	(31±1)	727±16	(46±1)*
22. 川貝母	40	3582±210	(178±10)	2582±245	(164±16)
23. 大腹皮	10	1411±72	(70±4)	1495±82	(95±5)
對照組		1227±56	(100±5)	1362±45	(100±3)
3. 款冬花	20	651±12	(53±1)	768±3	(56±1)*
5. 桔梗	5	557±4	(45±1)	625±18	(46±1)
14. 白前	10	923±24	(75±2)	974±5	(72±1)
17. 常山	10	796±68	(65±6)	740±4	(54±1)
18. 前胡	10	1035±41	(84±3)	881±47	(65±3)
19. 竹茹	10	1232±10	(100±1)	1322±1	(97±1)*
24. 枳殼	5	1138±100	(93±8)	1303±2	(96±1)
25. 烏藥	20	843±60	(69±5)	1003±22	(74±2)
26. 香附子	20	840±12	(68±1)	934±7	(69±1)*
27. 鬱金	10	990±102	(81±8)	885±7	(65±1)
28. 厚朴	10	733±29	(60±2)	1213±36	(89±3)**
30. 柿蒂	20	1082±143	(88±12)	1289±89	(95±7)

實驗數據以兩個測定值之平均值±標準誤差值表示

* $p < 0.05$, -S9 vs. +S9

表十二 S9 mix 存在下川貝母水抽提物對 UDS 之影響

		-S9		+S9	
濃度 (mg/ml)		dpm/dish (% of Control)		dpm/dish (% of control)	
對照組		1227±56	(100±5)	1362±45	(100±3)
22.川貝母	20	3277±141	(267±11)**	2021±91	(148±7)*,!
	40	5443±516	(444±42)*	2767±7	(203±1)**,!

實驗數據以兩個測定值之平均值±標準誤差值表示

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 川貝母 vs. 對照組

! $p < 0.05$, -S9 vs. +S9

表十三 中藥水抽提物對小核仁出現率之影響

被測藥物			小時	n	小核仁#	小核仁出現率 (%)
對照組			48	3	0.67±0.17	0.13±0.03
Cyclophosphamide	50	mg/kg	24	3	2.67±1.30	0.52±0.26
			48	3	2.17±0.17*	0.43±0.03*
	100	mg/kg	24	3	3.83±0.17**	0.76±0.04**
			48	3	6.50±1.01**	1.26±0.22**
	200	mg/kg	24	3	3.90±1.16	0.78±0.23
			48	3	2.83±1.01	0.57±0.20
3-1. 大風子	5	g/kg	48	3	1.33±0.33	0.26±0.06
3-2. 女貞子	5	g/kg	48	3	2.67±1.17	0.53±0.23
3-6. 地膚子	5	g/kg	48	3	1.33±0.60	0.27±0.12
3-11. 柏子仁	5	g/kg	48	3	3.43±0.30**	0.68±0.06**
3-19. 菟絲子	5	g/kg	48	3	3.33±0.60*	0.66±0.12*
3-21. 葶藶子	5	g/kg	48	3	1.67±0.33	0.33±0.07
3-24. 蓮子	5	g/kg	48	3	1.77±0.27*	0.35±0.05*
3-25. 薏仁	5	g/kg	48	3	3.50±0.64*	0.70±0.13*
10. 百合	5	g/kg	48	3	0.83±0.33	0.17±0.07
15. 旋覆花	0.5	g/kg	48	3	0.16±0.16	0.17±0.17

實驗數據以平均值+標準誤差表示

#: 觀看每隻 ICR 小白鼠左腿股骨內骨髓抹片標本共兩片，每片觀看 500 個 polychromatic erythrocytes (PCE) 中出現之小核仁數目

* p < 0.05, ** p < 0.01, 藥物組 vs. 對照組

活血化瘀中藥對高膽固醇白家兔動脈硬化之效果：丹參

洪傳岳

國立陽明大學醫學院傳統醫藥研究所

摘 要

丹參是一種常用於治療心臟血管病的中藥。所以某些成份，最近被發現在試管內有抗氧化作用。由於低密度脂蛋白的氧化，在動脈硬化的發生有重要的角色，我們在本研究探討丹參在體內的抗動脈硬化作用。

紐西蘭白兔分成四組，分別餵食(1)正常餵料(2)高膽固醇餵料(3)高膽固醇餵料及 Probucol (4)高膽固醇餵料及丹參之水抽取物。

十二週後，Probucol 及丹參皆減少血中膽固醇及主動脈之動脈硬化區域，而且我們測量銅離子引發低密度脂蛋白氧化所產生之MDA量，發現餵食 Probucol 或丹參之家兔，其低密度脂蛋白較不易被氧化。

我們結論丹參在體內有抗氧化及抗動脈硬化作用。

ABSTRACT

Salvia miltiorrhiza is a Chinese medicinal herb widely used for the treatment of cardiovascular diseases. Recently, some of its active components were found to have

antioxidant effect in vitro. Since oxidative modification of low density lipoprotein plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, we undertook the present study to investigate the in vivo anti-atherosclerotic effect of *S. miltiorrhiza*.

New Zealand white rabbits were divided into 4 groups and fed in each group with 1) normal rabbit chow 2) high cholesterol chow 3) high cholesterol chow plus Probucol or 4) high cholesterol chow with aqueous extract of *S. miltiorrhiza*.

After 12 weeks, both Probucol and *S. miltiorrhiza* reduced serum cholesterol level and the atherosclerotic area in aorta. Besides, by measuring MDA formation in low density lipoprotein incubated with CuSO_4 , we found that low density lipoprotein collected from either Probucol or *S. miltiorrhiza* fed animals were less likely to be oxidized.

We concluded that *S. miltiorrhiza* has antioxidant effect and antiatherosclerotic in vivo.

一、計劃之緣起：

傳統中草藥之現代化研究，為我國當前醫藥研究之重要課題，因為（一）現代醫學對許多疾病之預防與治療，仍有未盡完美之處，（二）各國對傳統醫學普遍關注，尤其認為由中草藥發展新藥物極有潛力，（三）台海兩岸交流衍 生中草藥管理等問題，極需加強對中草藥之進一步了解。

在中草藥當中，活血化瘀藥是極為重要的一部份。因為血滯、血瘀在中醫理論中佔有重要的角色，故活血化瘀是中醫的重要治則〔1〕。雖然中醫之血滯、血瘀不完全限於現代醫學之心血管病，而廣泛涉及腫瘤、免疫或婦科疾病，但心血管病仍是研究活血化瘀藥之最主要對象。而無論國內外，心血管病皆是現代人健康的最重大威脅，故活血化瘀藥在心血管病仍有極多可研究開發之處。

近年中國大陸、歐美、日本及我國學者對活血化瘀藥，如丹參、

川芎、紅花、當歸、三七等，做了廣泛的研究〔2〕，包括化學成份、藥理性質、臨床療效等，在大陸甚至有許多主成份已製成注射或口服藥品，供臨床使用，特別是用於腦中風、冠心病，如『冠心病方』、『腦血康』等。

我國在心臟血管病之診斷治療已有相當之水準，各醫學中心及醫學院有相當完善之研究及臨床之人力與設備。過去在心血管病之中藥藥理研究，如血小板凝固、降血壓、血管收縮等亦有相當之基礎〔3〕。但對心血管病之重要病理變化—動脈硬化仍缺乏有系統之中醫藥研究。由於近年發現血中低密度脂蛋白的氧化是動脈硬化的主要促發因素〔4-7〕，而丹參之水抽取物最近又被報告對肝細胞之脂質過氧化有抑制作用〔8〕。所以我們以家兔為模式，研究丹參是否能抑制低密度脂蛋白的過氧化，並減少動脈硬化的程度。

二、方法

一、實驗設計：

我們分組餵食家兔，其中第一組（正常飼料組五隻）餵正常飼料，第二組（高膽固醇組，七隻）餵加有 1% 膽固醇及 4% 玉米油的高膽固醇飼料，第三組（Probucol 組，七隻）除高膽固醇飼料外，另加 1% 重量降血脂藥 Probucol，第四組（丹參組，七隻）除高膽固醇飼料外，另加以抽取並濃縮乾燥之丹參抽取物，此丹參抽取物占飼料之 5% 重量。每隻動物餵食 12 週。

二、高膽固醇血症家兔：

二公斤雄性紐西蘭家兔，先餵食十二週後，由股靜脈導管抽血，測定血脂肪；注射 Heparin 防止凝血，再注射大量 pentobarbital。立刻由頸動脈導管注射含 Heparin 之生理食鹽水，直至由股動脈導管流出之液体澄清，將主動脈（由根部至上腸繫膜動脈分支處下一公分）剪下，凍於 -70℃，做動脈硬化程度之判定。

三、血脂肪及低密度脂蛋白被氧化能力之測定：

總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇，由常規生化檢驗室測定。第九週抽血，低密度脂蛋白經超高離心分離後，以 $10\ \mu\text{M}$ CuSO_4 引發成氧化之低密度脂蛋白，並以 thiobarbituric acid reaction 來測定所產生氧化低密度脂蛋白之量[9]。

四、動脈硬化程度之判定[10]：

主動脈以 Sudan IV 染色後，在顯微鏡下觀察紅色反應之區域，並用微電腦所接 LV-2 Plus color image analyzer (Winhow, Taiwan)，判定動脈硬化區域之大小。

五、中草藥：

有抗氧化作用之丹參水抽取液，將依 Liu 等之方法備置[11]。

三、結果：

(1) 我們對試驗動物已抽取血液並分析血中生化數值變化，目前發現各組在 Na^+ , K^+ , Cl^- , BUN, Creatinine, AST, ALT 皆無明顯變化，但血糖在餵食高膽固醇之動物（第二、三、四組），隨時間延長，有上升趨勢；三酸甘油脂（在第二、三組）亦有上升，但在餵食丹參之家兔（第四組）則不上升（表一）。

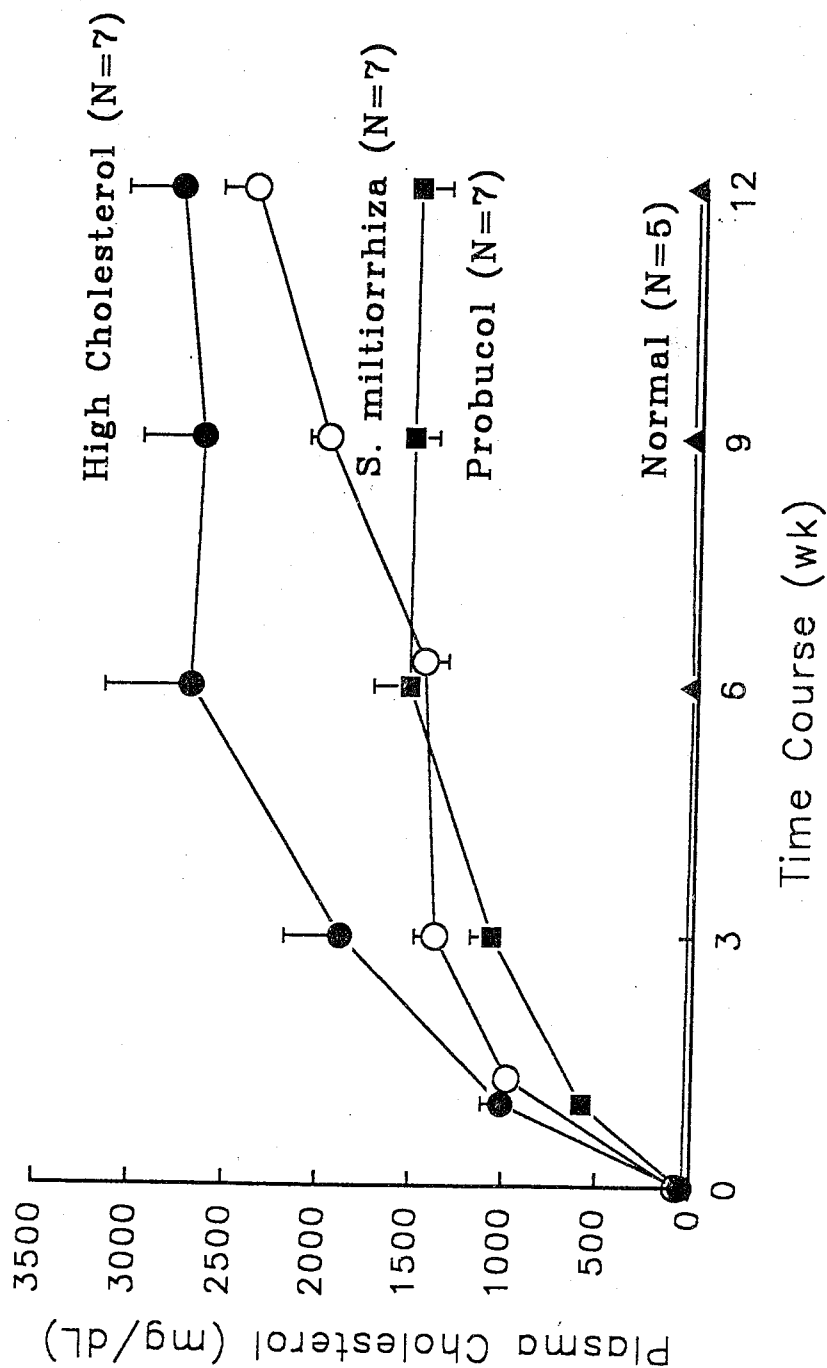
(2) 膽固醇之變化（圖一），第二、三、四組明顯升高，其中第二組最高，併餵 Probucol（第三）或丹參（第四）則比第二組低，此差異有統計學差異，表示丹參可降低血中膽固醇。

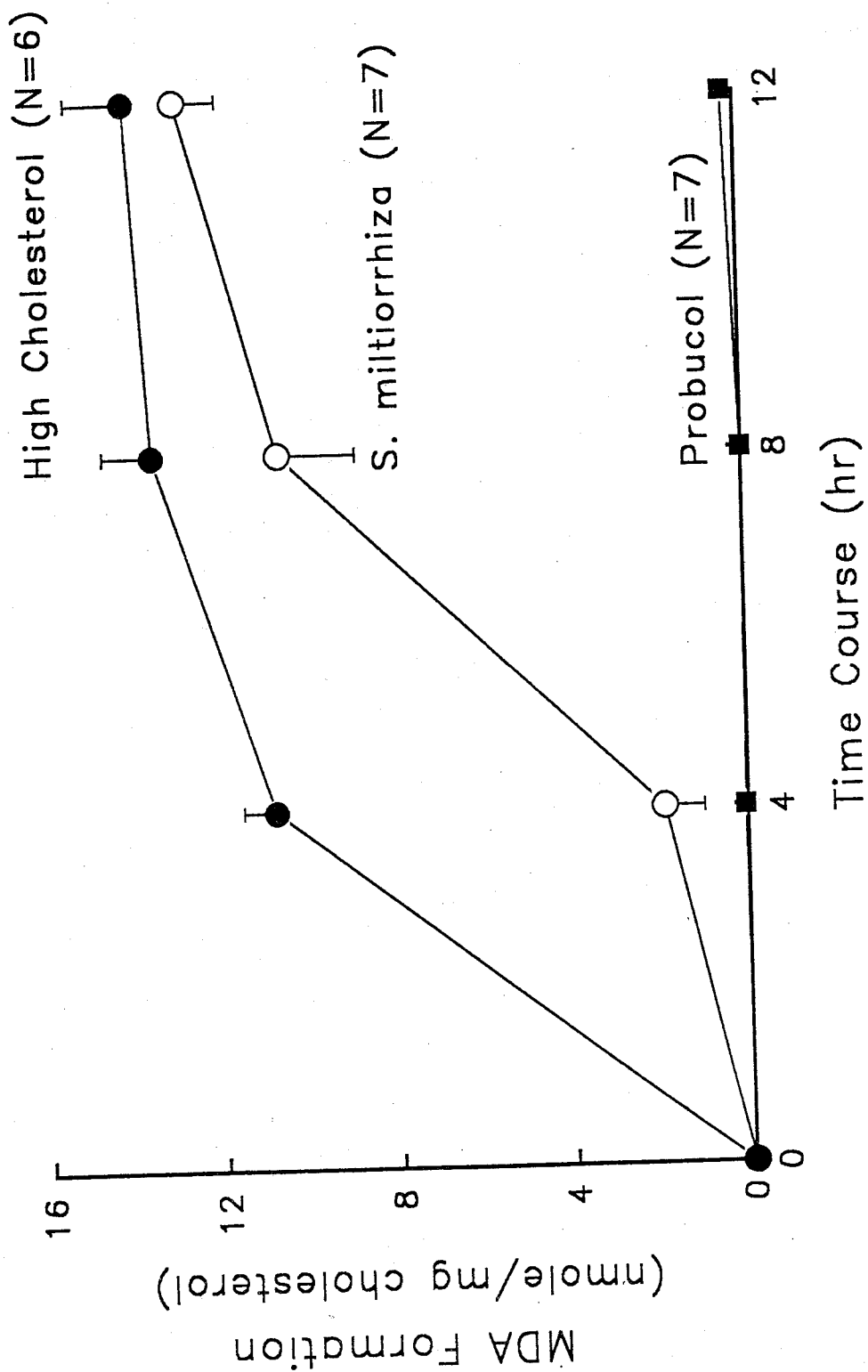
(3) 第九週之低密度脂蛋白（LDL）被 $25\ \mu\text{M}$ 銅離子氧化程度之測定（圖二），以 LDL 所產生 MDA 之多少，代表被氧化之多少，第三組（Probucol）完全抑制 LDL 之氧化，第四組（丹參）之抑制，則對加上銅離子後四小時之 LDL 氧化有抑制，對 8, 12 小時之

LDL 氧化則抑制作用不明顯。

(4) 主動脈動脈硬化面積百分比程度，在丹參及Probucol組皆明顯比單獨餵食高膽固醇飼料者少（圖三）

圖一、





圖三、

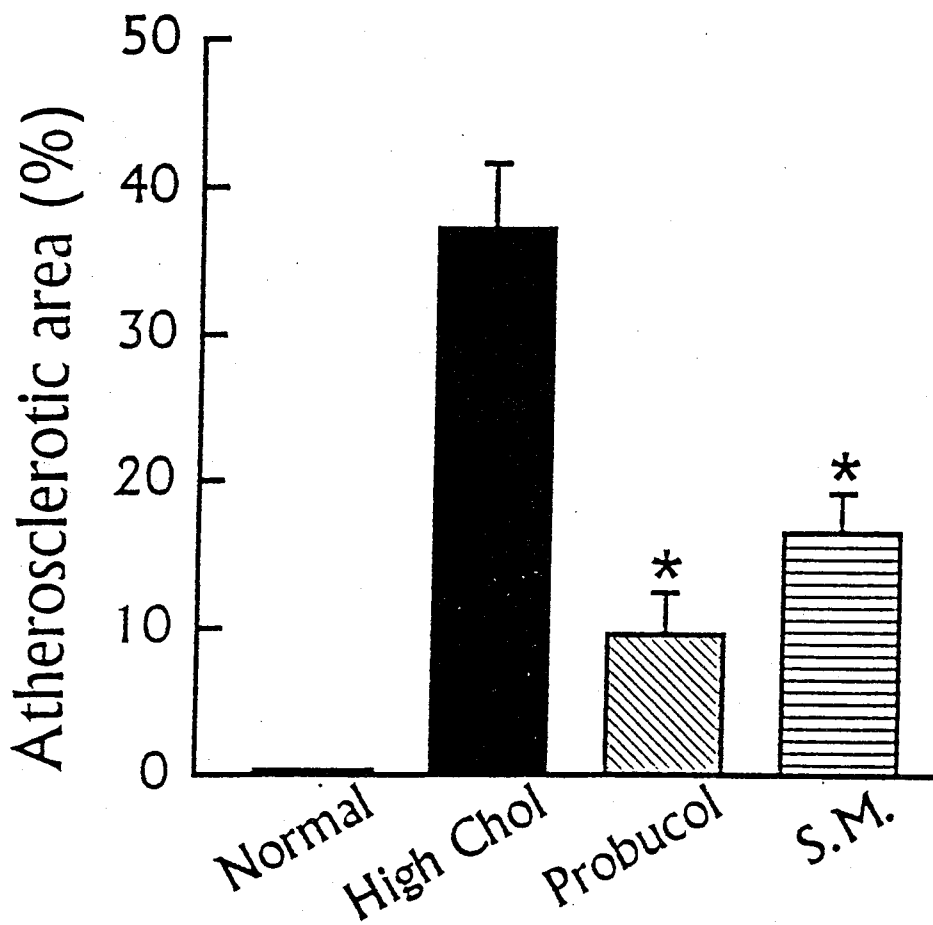


表 1 各組血漿三酸甘油脂血糖之濃度變化

	三酸甘油脂			血糖		
	0 wk	1 wk	12 wk	0 wk	1 wk	12 wk
Normal	81±7	—	73±11	124±11	—	160±12
High Chol	144±20	—	307±107	108±5	—	212±15*
Probucol	76±7	—	296±48*	119±5	—	221±22*
S.M.	126±13	149±21	181±26	111±4	114±4	213±18*

* vs. 0 week, $p < 0.005$

High Chol: High cholesterol; S.M.: *Salvia miltiorrhiza*

四、討論：

本研究第一年之部份進行良好，丹參有部份降血脂及抑制 LDL 氧化及減少動脈硬化之效果。由於丹參之水溶性抗氧化成份可能不易與水溶性差之 LDL 結合，故其抗LDL氧化之效果不及 Probucol。未來我們擬比較不同之活血化瘀中草藥脂溶性及水溶性成份，對抗LDL 氧化作用之強弱，希望能找出可以更加改善動脈硬化的中藥成份。

REFERENCE:

1. 孫孝洪.中醫治療學原理. 台北. 知音出版社. 1992.
2. Tang W. & Eisenbrand G.Chinese drugs of plant origin. Berlin: Springer-Verlag. 1992
3. Hong CY. Current cardiovascular drug research in Taiwan. Proceedings of Chinses American Academic and Professional Convention. New York, USA. 1990 P.129-31.
4. Carew TE, Schwenke DC & Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. Proceeding of National Academic Science,USA. 1987; 84:7725-9.
5. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE & Witztum JL.Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity.New England Journal of Medicine. 1989; 320:915-24.
6. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1993; 98:1-9.
7. Witztum JL & Steinberg D. Role of oxidizeed low density lipoprotein in atherogenesis. Journal of Clinical Investigation. 1991; 38:1785-92.
8. Liu GT, Zang TM, Wang BE, Wang YW.Protective action of seven natural phenolic compounds against peroxidative damage to biomembranes. Biochemical Pharmacology. 1992;43:147-52.

9. Sparrow CP, Doebber TW, Olszewski J & Wu MS. Low density lipoprotein is protected from oxidation and the progression of atherosclerosis is slowed in cholesterol-fed rabbits by the antioxidant N,N'-diphenyl-phenylenediamine. *Journal of Clinical Investigation*. 1992; 89:1885-91.
10. Holman RL, McGill HC, Strong JP & Geer JC. Techniques for studying atherosclerotic lesions. *Laboratory Investigation*. 1958;7:42-7.
11. Liu GT, Zhang TM, Wang BE & Wang YW. Protective action of seven natural phenolic compounds against peroxidative damage to biomembranes. *Biochemical Pharmacology*. 1992; 43:147-52.

台灣產樟科、番荔枝科 中草藥藥理活性成分之研究(二) —毛瓜馥木之抗血小板凝集作用

吳永昌

高雄醫學院天然藥物研究所

摘 要

依抗血小板凝集篩檢法，從毛瓜馥木 [*Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr.] 得到五個生物鹼類化合物，分別為 (+)-0-methylflavinantine(1), (–)-fissoldine(2), (–)-norannurad-hapurine(3), xylophine(4) 及 liriodenine(5)。其中 1 和 5 對於 ADP 所引起的血小板凝集，有選擇性的抑制效果。2 則對於 ADP, AA, Col 所引起的血小板凝集效果有明顯之抑制，對於 PAF 所引起的血小板凝集則無效。至於屬於 aporphine 類的化合物 3 和 4 則對 ADP, AA, Col, PAF 等四種物質所造成之血小板凝集有明顯之抑制效果。另外 oxoaporphine 類化合物 5 對於 carbachol 所引起之天竺鼠氣管收縮有拮抗作用，並對 Muscarinic receptor 亦有抑制效果。更進一步以狗的氣管平滑肌做研究，發現其對 Muscarinic subtype M_2 及 M_3 receptor 有抑制，可抑制氣管收縮，及造成 inositol phosphate 增加，但對 C-AMP 抑制效果很小。由以上明顯之藥理結果顯示本植物值得進一步探討，所發現之化合物，亦具有藥物研究開發之潛力。

本文

(一)前言：

「中藥」—我國幾千年來一直在使用，而且在人類「疾病與營養補品」中扮演著相當份量的天然資源，不分國內、外，最近有更多研究人員著手於此方面之研究，可謂「全球草藥熱」，據載最近英國皇家地理學會已經在北亞馬遜河流域推動一項熱帶雨林研究計畫，目前已經發現兩百五十幾種有用的植物，其中包括一種樹內含有生物鹼，未來可能提煉出防止愛滋病的疫苗。熱帶雨林潛藏的藥用資源無限，一些大藥廠已經投入這個龐大的自然資源市場，準備開發草藥生劑，包括可治合杰金氏病、帕金森氏病，各種動脈硬化、瘧疾、癩痢、痢疾、高血壓、心臟病，還有避孕藥、皆可從熱帶花卉種源中提煉。台灣地處亞熱帶雨林區，同樣孕涵有豐富的藥用資源。樟科、番荔枝科植物自古以來即被用為治療膿瘍、咳嗽、驅蟲、腹瀉、癩痢、風濕、健胃、強心等民間用藥。而且最近國內之國科會的生命科學簡訊第四卷、第七期第六頁的報導指出樟科植物大香葉樹之一生物鹼成分"dicentrine"具有抗心律不整與抗血小板凝集之作用。同時，國外之"Asia Pacific Journal of pharmacology 1989; 233-248"報導天然物(分離自藥用植物者)具有Dopamine agonists & antagonists之治療上的發展，此類天然物大多為異奎寧類(isoquinoline)之aporphine型生物鹼。前者dicentrine亦是屬於aporphine型之生物鹼。而樟科、番荔枝科中草藥所含之主要成分—生物鹼，亦大都是屬於isoquinoline類之生物鹼(aporphine, benzylisoquinoline, protoberberine, berberine...等型)。

基於上述，筆者擬計畫以五年的時間為「全程計畫」逐年分項的篩選，分離活性之物質，研究其作用之機轉....以探討此類中草藥抗心臟、血管疾病方面之藥效而作為藥物開發的基礎。

據甘偉松教授所著「藥用植物學」記載，樟科植物主要分佈於熱帶、約45屬，1500種，我國入藥者計7屬，約27種，番荔枝科植物主要產於熱帶，約95屬，1200種，我國入藥者計5屬、約8種。而據台灣植物誌所載，在台灣生長的植物(包括本產與外來栽培者)，樟科與番荔枝科分別有12屬，66種與6屬14種。

本計畫之主要目的，是擬於此五年之全程計畫內篩選並探究其主要作用（具有抗心臟、血管疾病作用者）之成分並研究其作用的機轉，以期了解此類中草藥在心臟、血管疾病有關方面的藥理活性，解開其在「中藥」上使用而未能了解其真正作用的成分之謎，進行製備有活性成分物質的衍生物，探討其structure-Activity Relationship(S.A.R)，以作為藥物開發的基源。

本計畫擬分成五年進行，其預期完成之工作項目及具體成果分述如下：

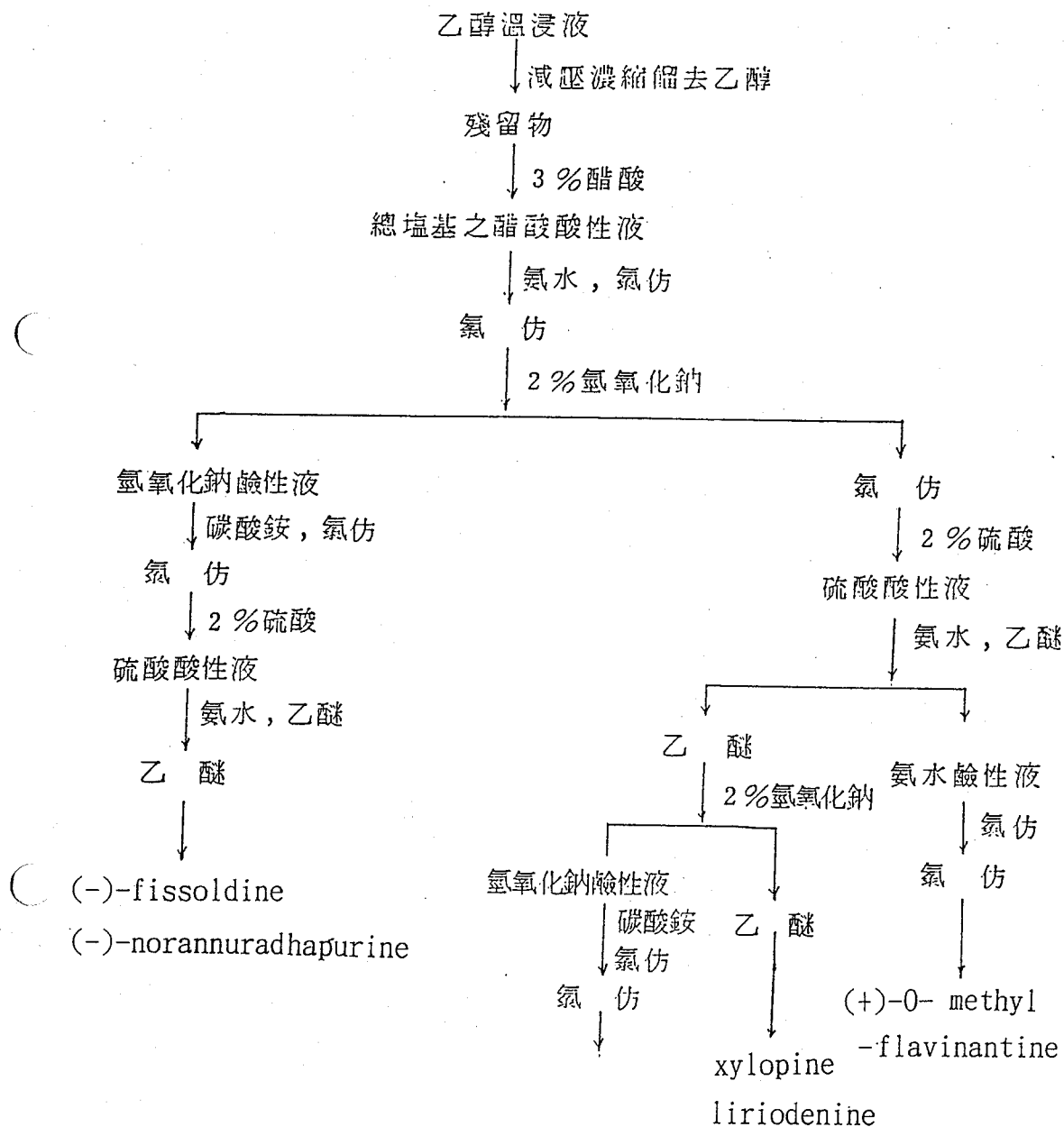
- 一、第一年：採集中草藥材料如樟科之Cryptocarya(厚殼桂)、Cassytha(無根草)、Dehassia(腰果楠)、Litsea(木薑子)、Lindera(釣樟)、Machilus (Persea)(楨楠)、Neolitsea(新木薑子)、與Phoebe (雅楠)等屬及番荔枝科之Fissistigma(瓜馥木)與Goniolothalamus(哥納香)與Annona及Artabotrys屬等植物材料加以篩選。
- 二、第二年：選取第一年內篩選有效之材料數種加以萃取、分離、純化、找出有作用之物質(配合藥理作用追蹤之)。
- 三、第三年：如第二年之工作項目。
- 四、第四年：探討有作用之活性物質的作用機轉，以便了解其藥理作用的真正機轉。
- 五、第五年：製備衍生物，以配合Structure-Activity Relationship的研究，尋找藥物開發的材料。

(二)研究材料與方法：

毛瓜馥木 [*Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr.] 為一種多年生的常綠藤本植物，分佈於中國大陸南部及台灣海拔300~1,100公尺之潤葉樹林區；其蔓莖外表淡黑褐色，大者直徑約10公分；葉具短柄，披針狀或長橢圓形，先端純，微凹，長約8~12公分，寬約2~3.5公分，側脈12~15對，遠處觀看類似龍眼葉，但沒有那麼顯亮，背面有褐色毛茸；花有梗，單生或2~3朵生於

枝頂之葉腋，淡黃色，萼片 3 枚，細小，花瓣 6 枚，2 輪，外輪潤扁，內輪粗長而作囊狀，基部圍繞雌、雄蕊；雄蕊多數，心皮多數，離生；果爲漿質聚合果，各小漿果近似球形，徑約 1~1.5 公分，外披褐色毛茸，內藏扁硬種子四粒。在台灣毛瓜馥木的根及蔓莖稱爲山龍眼或藤龍眼，民間利用它來治療疳積、消痞塊、小兒百病、筋肉萎縮等疾病。

1991 年 12 月在台北縣烏來山採取毛瓜馥木蔓莖的皮部及材部，將它細切並使之陰乾，得到皮部 8.65 公斤及材部 12.25 公斤，分別依照 Scheme 1 所示之抽取及分離法，得到粗塩基如表一
所列：



Scheme 1 毛瓜馥木成分抽取及分離法

表 一 毛瓜馥木之生物鹼

塩 基	融 點 (°C)	皮部 8.65 公斤		材部 12.25 公斤	
		獲 取 量		獲 取 量	
		公 克	百分率	公 克	百分率
Xylopine	107-109	1.370	0.000158	5.062	0.000413
Fissoldine	Hydrobro- mide: 276-277	1.356	0.000156	-	-
Liriodenine	>300	-	-	0.466	0.000038
Norannurad- hapurine	Hydrobro- mide: 273-275	-	-	0.271	0.000022
O-methylfla- vinantine	124-125	1.221	0.000141	-	-

- (1). 本研究計畫主要是探討前述中草藥抗心臟、血管疾病之作用，然後進一步篩選出可能之有效成分，材料之採集、濃縮抽取及各成分之分離、純化、衍生物之製備等由本實驗室依照天然物之 routine 方法負責，而藥理作用則由台大藥理所鄧哲明教授擔任。其實驗方法歸納如下：
- (2). 血小板凝集試驗：platelet-rich plasma, platelet suspension 採用本實驗室之方法，依透光法以 Chrono-log 之血小板凝集測定器記錄。全血凝集則採用 impedance 方法以 Whole-Blood Aggregometer 測定。
- (3). 血小板釋放反應：利用 luciferase-luciferin 與 ATP 產生螢光之方法，並以標準之 ATP 矯正其值。
- (4). Thromboxane B_2 , C-AMP 在血小板之形成：加入 agonists 6 分鐘後以 EDTA (2mM) 及 indomethacin (50 μ M) 中止反應。離心後，適當稀釋其上清液後，以 RIA 測 TXB_2 含量。C-AMP 之測法，則在 agonists 作用 6 分鐘，加熱中止反應。冷凍乾燥，以 0.1ml 溶解後，用 RIA 方法測定之 (以上均採用 Amersham 之 RIA kits)。
- 5). fibrinogen binding 與對抗之探討：以 elastase 處理後之血小板可以直接以 fibrinogen 引起凝集。除了以凝集法測定與中藥之濃度—抑制曲線外，並以 Schotch plot 方法測定 125 I-fibrinogen 與中藥成分競爭之方式。

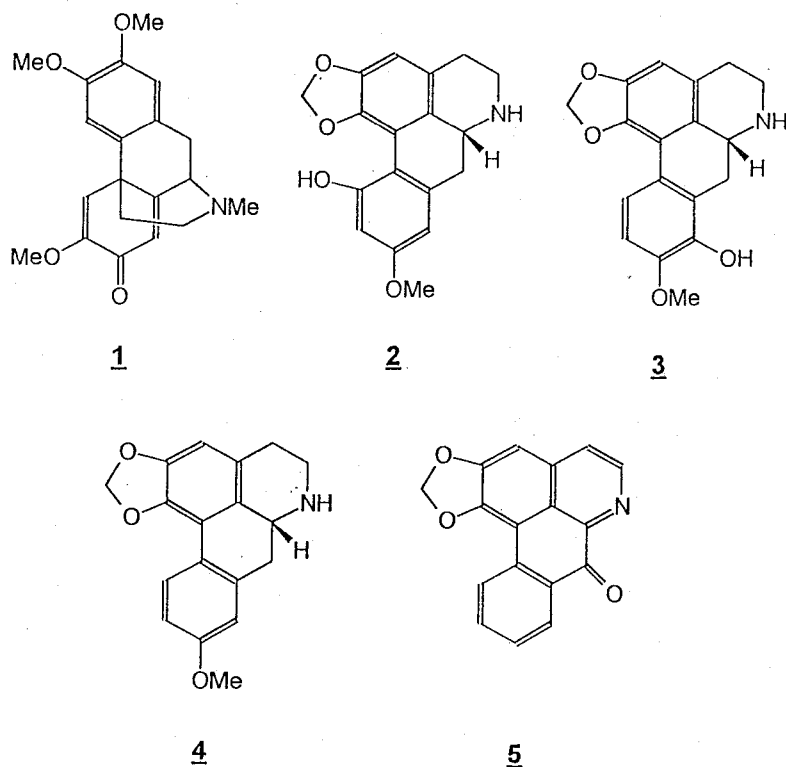
- 6). 細胞內鈣離子濃度之測定：血小板懸浮液或平滑肌細胞以 quin-2AM 或 fura-2AM loading 以後，觀察在各種條件下，細胞內鈣離子濃度增加與 quin-2 或 fura-2 結合而產生螢光之增加 (Ex339nm, Em 492nm)。
- 7). Phosphoinositides breakdown: 血小板或平滑肌細胞以 $75 \mu\text{Ci}$ 之 $[^3\text{H}]$ inositol 溫浴 2hr，洗淨後做成懸浮液。加藥反應後以 TCA 中止並以乙醚抽取 TCA，水層通過 Dowex-1 做離子交換色層分析，並以 LiCl 中止 InsP Phosphatase 之反應。濾液收集測定 IP_3 ， IP_2 及 IP 之含量。
- 8). 血管平滑肌細胞之培養：取大白鼠之胸大動脈，除去內膜細胞後，剝離之平滑肌以 Eagle minimal essential medium (MEM) 加上 10% calf serum (10%) 培養，以 5-10 代之培養細胞做實驗材料。
- 9). 胸大動脈血管之收縮：血管分離後，以 norepinephrine 引起持續性收縮或在高鉀 (60mM) 下，以 cumulative 方式加入鈣離子，引起一階梯式收縮，觀察中藥先加或後加之放鬆作用。
- 10). 血管內膜細胞之重要性：若中藥成分具有放鬆血管之活性，則除去血管內膜，觀察抑制作用是否消逝。亦可定量 resting 或以 arachidonic acid 溫浴時 PGI_2 之含量變化 (RIA kits, Amersham)。有關 EDRF 之參與，則探討 hemoglobin ($10 \mu\text{M}$) 或 methylene blue ($20 \mu\text{M}$) 能否抑制而間接證明之。亦可測 C-GMP 增加之情形判斷之。
- 11). $^{45}\text{Ca}^{++}$ influx 之測定：觀察靜止或 norepinephrine 存在下， $^{45}\text{Ca}^{++}$ influx 之量可否受中藥成分之影響，以證明是否為一種 Ca^{++} -channel 之 blockers (Receptor-linked)。若以抑制高鉀下之 Ca^{++} -influx 則為 blockers for voltage-dependent Ca^{++} channel。
- 12). Ca^{++} -mobilization: 測定 caffeine-induced contracture 及 IP_3 -induced contraction (saponin treated) 則可了解中藥成分是否抑制細胞內鈣之移動。
- 13). 微循環抗血栓活性：將以顯微照相設備觀察以 endotoxin 或其他方式造成血栓，評估上述對血小板有凝集及血管放鬆之中藥成分能否預防血栓產生或溶解血栓。

- 14). 急性血栓試驗：以ADP, AA或collagen 注入小白鼠之尾靜脈，可引起急性血栓而死亡。觀察中藥成分口服或腹腔注射後，能否降低死亡率。
- 15). 藥物對心跳及收縮力之影響：利用離體心臟以Tyrodes 溶液經由冠狀動脈灌注給藥，記錄生藥濃縮液及各成份對心室收縮力及心跳頻率之影響。
- 16). 藥物對心臟傳導、興奮性之影響：以兔子或大白鼠心臟固定於保溫水槽經冠狀動脈灌注，將右心房切開一小隙縫，以細銀絲藉顯微鏡導引下於喜氏束附近測定心電圖（此心電圖包含心房、喜氏束、及心室興奮時之波形訊號），其訊號經放大器顯示於示波器或劃於記錄紙上 (Klitzner and Roberts, 1983)，另外以銀絲線電極在右心房給予固定頻率之連續刺激，在此連續刺激後之不同時間間隔內再給予早熟性刺激 (premature Stimulation, S_2)。以此方式可找出心房心室傳導不反應期亦可找出心房不反應期，另外亦可以同樣方式刺激心室找出不反應期，利用此方式可了解藥物對心房、房室節、喜氏束及心室傳導可能之影響。此方法可作為藥物對心臟作用之初步評估，如鈉通道抑制劑可能會使H-V 傳導變慢，鈣通道抑制劑會抑制A-H 傳導，而第三類抗心律不整藥物則會延長心房或心室不反應期，但對H-V傳導不影響。
- 17). 藥物對不整律之防止及抑制：利用狗右冠狀動脈結紮以引起早發性及遲發性心室不整律，早發性不整律於結紮後30分鐘出現，而遲發性不整律則於結紮後4-8 小時出現，可持續三天，利用藥物前處理看其是否對不整律之發生，有防止作用，利用藥物後處理看其是否對已發生之不整律有抑制作用。
- 18). 藥物對心肌細胞膜電位，動作電位及膜電流之影響：在單一心肌細胞藉膜電位鉗定位分析藥物對單一心肌細胞膜之鈉電流、鉀電流及鈣電流之影響以了解藥物作用之離子機轉。細胞分離採用Mitra and Morad (1985)發表之方法以含collagenase Type I及pro-tease Type XIV之溶液分離，膜電流測定則採用Hamill (1981)發表之單一吮吸電極膜電位鉗定法測定之。
- 19). 藥物對細胞內鈣離子濃度之影響：雖然藥物可直接影響細胞膜之鈣電流進而改變細胞內游離鈣之濃度，但是某些藥物亦可經由其他次級傳導物質（

Second messenger) 之產生而影響細胞內鈣離子之釋放、吸收、進而影響細胞內游離鈣之測定。本實驗是以Fura-2作為探針來測定細胞內游離鈣之濃度(callewaert et al, 1989)。

研究結果與討論

1991年12月在台北烏來山採得之毛瓜馥木蔓莖之皮部及材部，切細陰乾後，得到皮部8.65公斤及材部12.35公斤，以Si gel、活性炭、Sephadex LH-20等分離方式，共獲得五種生物鹼，其在皮部與材部之分配，見第六頁之表一。分別為(+)-0-methylflavinantine(1)，(-)-fissoldine(2)，(-)-norannuradhapurine(3)，xylopine(4)及liriodenine(5)等五種化合物。其結構式如下：



其中是1屬於morphinandienone類化合物，2、3、4是屬於aporphine類結構，而5則是oxoaporphine類化合物。上述數個純化

合物依二項之研究方法進行藥理作用之篩檢，其抗血小板凝集之活性如表二所示：

表二、Antiplatelet effect(% aggregation(Mean \pm S.E.(n))).

compound (100 μ g/ml)	ADP (20 μ M)	AA (100 μ M)	Col (10 μ g/ml)	PAF (2 ng/ml)
control	78.8 \pm 1.8(4)	88.4 \pm 1.1(5)	88.5 \pm 0.4(5)	90.5 \pm 1.1(5)
<u>1</u>	53.3 \pm 11.0(3)*	79.8 \pm 5.5(3)	77.3 \pm 9.8(4)	85.5 \pm 4.3(3)
<u>2</u> -HClO ₄	16.1 \pm 13.9(3)***	23.4 \pm 11.8(3)***	6.7 \pm 3.6(3)***	77.0 \pm 1.8(3)
<u>3</u> -HBr	0.0 \pm 0.0(3)***	0.0 \pm 0.0(3)***	0.0 \pm 0.0(3)***	0.0 \pm 0.0(3)***
<u>4</u>	1.6 \pm 1.3(3)***	0.0 \pm 0.0(3)***	4.6 \pm 3.9(4)***	4.0 \pm 3.2(3)***
<u>5</u> ($<25\mu$ g/ml)	69.9 \pm 2.1(3)*	77.1 \pm 9.1(4)	89.0 \pm 1.4(3)	88.4 \pm 0.1(3)

*:p<0.05; **:p<0.01; ***:p<0.001.

由上表所示，可知由SAR的角度而言，aporphine type的生物鹼對於抗血小板凝集試驗的結果，有較好之活性。Oxoaporphine在最近之期刊發現對於Topo enzyme及抗癌活性有顯著效果。化合物5對於Carbachol所引起之天竺鼠氣管收縮有拮抗作用，並對Muscarinic receptor亦有抑制效果。更進一步以狗的氣管平滑肌做研究，發現其對Muscarinic subtype M₂及M₃ receptor有抑制，可抑制氣管收縮，及造成inositol phosphate增加，但對C-AMP抑制效果很小。以上這些豐碩的藥理成果，值得更進一步探討，以做為藥物開發之基源。

參考文獻

1. 『生命科學簡訊』, 國科會發行第四卷第七期, p. 6 (1990) .
2. N. Baindur and J. L. Neumeyer, *Asia Pacific Journal of Pharmacology*, 233-248 (1989).
3. 甘偉松著, 『藥用植物學』, 國立中國醫藥研究所出版, p 246 (1979).
4. 『台灣植物誌』, 第二卷 p. 392~427 (1976).
5. F. N. Ko, T. S. Wu, S. T. Lu, Y. C. Wu, T.F. Huang and C. M. Teng, *Thrombosis Research*, 56, 289-298 (1989).
6. S. T. Lu, Y. C. Wu and S. P. Leou, *Phytochemistry*, 24, 1829-1834 (1985).
7. G. G. Harrigan, A. A. L. Guantilaka, D. G. I. Kingstone, G. W. Chan, R. K. Johnson, *J. Nat. Prod.*, 57, 68-73 (1994).
8. C. H. Lin, C. M. Yang, F. N. Ko, Y. C. Wu and C. M. Teng, *Br. J. Pharmacol.*, in press (1994).

中草藥及台灣產天然物抗病毒、抗癌 及抗血栓之研究(二)

杜昌益

國立中山大學 海洋資源所

摘 要

第二年的計畫我們進行假山腳鼈 (*Melicope triphylla*) 莖部抗病毒及抗癌活性成分之研究，以生物活性為導向我們從 *M. triphylla* 之莖部分離到兩個有抗病毒活性之 furoquinolines，分別是 haplopine 及 kokusaginin，兩個抗癌活性之 flavonoids，分別是 melisimplixin 及 4-methoxy-1-methyl-2-quinolone，以及五個不具抗病毒及抗癌活性之成分，它們是：melicophyllin, 4-methoxy-2-quinolone, phellopterin, melicophyllone-A, meliterlin.

壹、緒 言

假山脚鼈 [*Melicope triphylla* (Lam.) Merr.] 爲芸香科假山脚鼈屬植物。假山脚鼈屬約有50種，其中一種在台灣，即假山脚鼈，分佈在恆春、蘭嶼和綠島¹⁾。

本植物爲常綠灌木、多枝，幾乎光滑。葉柄光滑；小葉10~13cm長，4~6cm寬，末端尖，底部楔形，全緣，在主葉脈之兩側各有8條橫生的葉脈，葉柄平，3-7mm長。花以聚繖花序作半無柄錐形排列；花軸光滑約5cm長；萼片爲寬廣三角形，末端圓形，光滑；花瓣有四片，白色，橢圓形，光滑，末端尖；雄蕊8枚，嵌在花盤底部，較長者4枚與花瓣交錯，約3mm長，較短者長2mm，花藥橢圓形；上生的子房，光滑；花柱很短0.5mm長，柱頭爲頭狀花序。本植物在民間爲驅風藥。

1987年日本琉球大學比嘉松武等人²⁾曾由 *M. triphylla* 之葉子及樹皮部份分離得到一些成分，如 skimmianine、methyl p-geranloxy-trans-cinnamate，另有數個 polymethoxy-flavonoids、methylenedioxyflavone，而這些由葉和樹皮分離得的成份，具有抗昆蟲的活性。而後，1988年吳等³⁾由根皮部得具抗高血壓活性物質。1989年吳等⁴⁾又從葉子部份分離具有抗血小板凝集作用的成分。

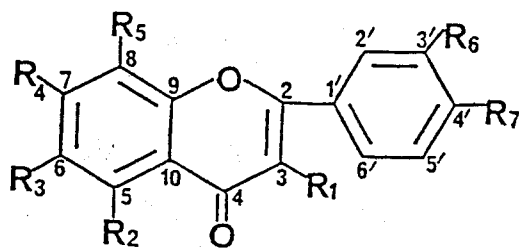
由假山脚鼈屬分出之成分歸納于表一中。本論文研究之目的是對假山脚鼈之葉部及莖部(未曾被發表過)之化學成分再做進一步之研究，並探討其成分之生物活性。

表一 曾經從假山脚鼈屬所分離的成分

Compound	No	Plant	Reference
Flavonoids:			
Meliternin	<u>1</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
Melisimplexin	<u>2</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. triphylla</u>	(5)
Melibentin	<u>3</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. sessiliflora</u>	(6)
		<u>M. indica</u>	(7)
Meliternatin	<u>4</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. sessiliflora</u>	(6)
		<u>M. triphylla</u>	(2)
		<u>M. indica</u>	(7)
3,5,8-Trimethoxy- 6,7:3',4'-dimethy- lenedioxyflavone	<u>5</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. sessiliflora</u>	(6)
		<u>M. triphylla</u>	(5)
		<u>M. triphylla</u>	(2)
		<u>M. indica</u>	(7)
Melicophyllin	<u>6</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
3,5,7-Trimethoxy- 3',4'-methylenedioxy- flavone	<u>7</u>	<u>M. triphylla</u>	(2)
4'-Hydroxy-3,3',5,7,8- pentamethoxyflavone	<u>8</u>	<u>M. triphylla</u>	(2)

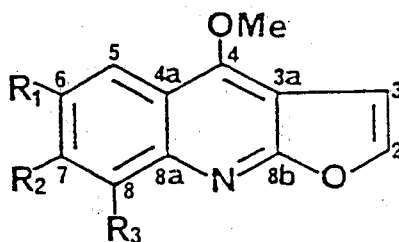
Compound	No	Plant	Reference
4'-Hydroxy-3,3',5,7-tetramethoxyflavone	<u>9</u>	<u>M. triphylla</u>	(2)
Melisimplin	<u>10</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
Alkaloids:			
Dictamnine	<u>11</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
		<u>M. indica</u>	(7)
Evolitrine	<u>12</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
		<u>M. indica</u>	(7)
Pteleine	<u>13</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
Skimmianine	<u>14</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. sessiliflora</u>	(6)
		<u>M. triphylla</u>	(5)
		<u>M. triphylla</u>	(2)
		<u>M. leratii</u>	(8)
Kokusaginine	<u>15</u>	<u>M. triphylla</u>	(4)
		<u>M. sessiliflora</u>	(6)
		<u>M. triphylla</u>	(5)
Melicopidine	<u>16</u>	<u>M. leratii</u>	(8)
Xanthevodine	<u>17</u>	<u>M. leratii</u>	(8)
Trimethoxy-1,2,3-methyl-10 acridanone-9	<u>18</u>	<u>M. leratii</u>	(8)
Sesquiterpenes:			
Melicophyllone-A	<u>19</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
Melicophyllone-B	<u>20</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)
Melicophyllone-C	<u>21</u>	<u>M. triphylla</u>	(5)

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7
<u>1</u>	OMe	OMe	H	OMe	OMe	-OCH ₂ O-	
<u>2</u>	OMe	OMe	OMe	OMe	H	-OCH ₂ O-	
<u>3</u>	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	-OCH ₂ O-	
<u>4</u>	OMe	OMe	-OCH ₂ O-		H	-OCH ₂ O-	
<u>5</u>	OMe	OMe	-OCH ₂ O-		OMe	OMe	OMe
<u>6</u>	OMe	OMe	-OCH ₂ O-		OMe	-OCH ₂ O-	
<u>7</u>	OMe	OMe	H	OMe	H	-OCH ₂ O-	
<u>8</u>	OMe	OMe	H	OMe	OMe	OMe	OH
<u>9</u>	OMe	OMe	H	OMe	H	OMe	OH
<u>10</u>	OMe	OH	OMe	OMe	H	-OCH ₂ O-	

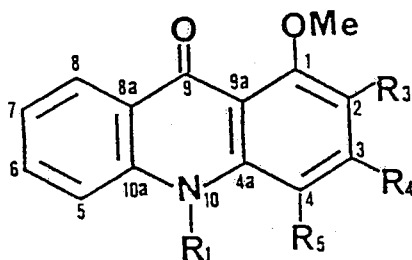


圖一 曾經從假山脚龍屬分離出之Flavonoids結構

	R_1	R_2	R_3
<u>11</u>	H	H	H
<u>12</u>	H	OCH_3	H
<u>13</u>	OCH_3	H	H
<u>14</u>	H	OMe	OMe
<u>15</u>	OMe	OMe	H

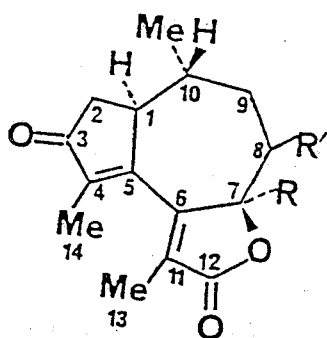


- 16 $R_1 = Me$ $R_5 = OMe$ $R_3 + R_4 = -OCH_2O-$
17 $R_1 = H$ $R_5 = OMe$ $R_3 + R_4 = -OCH_2O-$
18 $R_1 = Me$ $R_3 = R_4 = OMe$



圖二 曾經從假山脚鼈屬分離出之生物鹼結構

	<i>R</i>	<i>R'</i>
<u>19</u>	<i>H</i>	<i>H</i>
<u>20</u>	<i>OH</i>	<i>H</i>
<u>21</u>	α - <i>OH</i>	β - <i>OH</i>



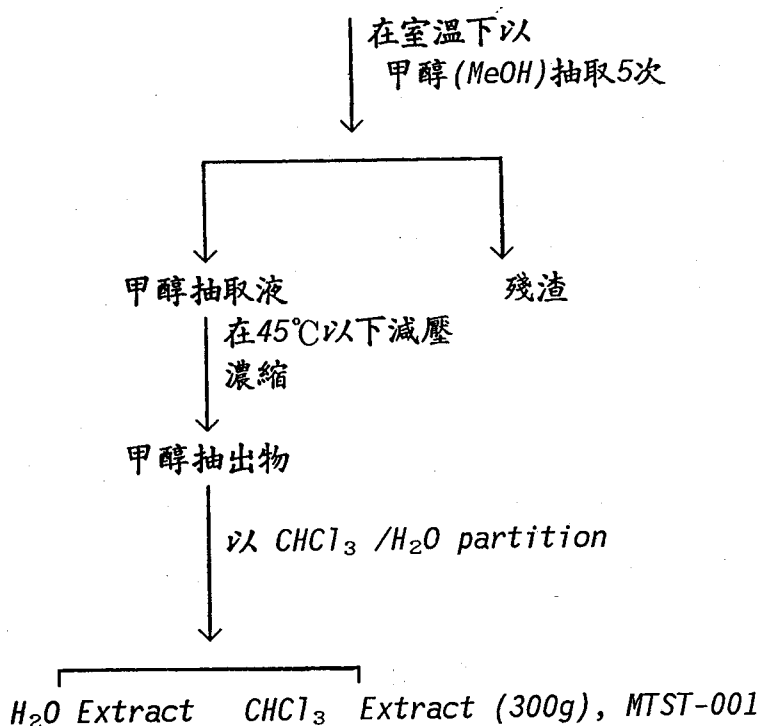
圖三 曾經從假山腳鼈屬分離出之倍半萜結構

貳、假山腳鼈^的莖部成分之分離

一、假山腳鼈莖部之抽取與萃取

將經過風乾之後的假山腳鼈莖部14.5公斤，以粉碎機粉碎，在室溫下以甲醇萃取5次，每次在不銹鋼筒中浸泡兩天，而後將此甲醇抽取液以減壓濃縮儀，在45℃以下濃縮，再以氣仿及水 *partition*，取其氣仿層，減壓濃縮，此即為MTST-001。

粉碎後之假山腳鼈(*M. triphylla*)乾燥莖部14.5kg



圖五 假山腳鼈莖部之抽取和萃取流程

二、MTST-001之柱層層析

將MTST-001(300g)溶於 CHCl_3 中，加在以1.2kg silica gel 60及 CHCl_3 packing之glass column(8cm×60cm)上，提沖劑一開始使用 CHCl_3 ，依次再用 $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (1:99)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (2:98)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (5:95)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (10:90)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (20:80)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (50:50)，和 MeOH 。共收集了59瓶，每瓶350ml，將之點於矽膠薄板上，以 $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (5:95)， $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (10:90)和 $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (20:80)為展開劑，在薄板上顯示相似者，再收集在一起，最後共混合為

二十七fraction。其中有大量結晶與葉部所分得相同之 *skimmianine*。

三、MTST-004之柱層層析

將MTST-004(50.3g)(由MTST-001柱層層析之 CHCl_3 提沖得之)溶於 acetone-CHCl_3 (1:99), 加於以660g silica gel 60及 acetone-CHCl_3 (1:99) packing之 column(6cm×62cm) 中。提沖劑為 acetone-CHCl_3 (1:99), acetone-CHCl_3 (5:95), acetone-CHCl_3 (10:90), acetone-CHCl_3 (20:80), acetone-CHCl_3 (50:50)和 acetone 。收集後, 再以 acetone-CHCl_3 (2:98), acetone-CHCl_3 (5:95)和 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (2:8)為展開劑, 點矽膠薄板後, 相似者收集在一起, 共有十三個fraction。

(1) Melisimplin之純化與特性

MTST-037[由MTST-004柱層層析之 acetone-CHCl_3 (10:90)提沖得之], 經減壓濃縮後, 加入甲醇有結晶存留, 以甲醇再結晶, 得黃色結晶(10), 融點為232-234°C, 並顯示以下之光譜性質。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm(log): 259(4.48), 276(4.42), 350(4.55)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 2980, 2820, 1660, 1590, 1550, 1470, 1450, 1360, 1330, 1300, 1260, 1220, 1170, 1150, 1120, 1090, 1040, 1030, 990, 970, 920, 870, 810, 780, 730。EIMS 75ev, m/z .: 372(M^+ , 100%), 357(52), 354(12), 353(24), 343(7), 329(11), 325(7), 314(8), 186(10), 181(8), 172(9), 162(10), 153(8), 149(

16), 142(16), 133(7), 128(6), 121(6)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.87, 3.93, 3.96(9H, 3s, 3,6,7- OCH_3), 6.09(2H, s, 3',4'- OCH_2O -), 6.51(H, s, H-8), 6.96(1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5'), 7.61(1H, d, $J=1.6$ Hz, H-2'), 7.70(1H, dd, $J=1.8$ Hz, 8.2 Hz, H-6'), 12.59(1H, s, 5'-OH)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 179.4(s, C-4), 159.3(s, C-9), 155.7(s, C-7), 153.2(s, C-5), 152.7(s, C-2), 150.3(s, C-4'), 148.4(s, C-3'), 139.3(s, C-3), 132.7(s, C-6), 124.5(s, C-1'), 124.0(d, C-6'), 108.8(d, C-2',5'), 106.9(s, C-10), 102.0(t, 3',4'- OCH_2O -), 90.6(d, C-8), 61.1(q, 6- OCH_3), 60.4(q, 3- OCH_3), 56.5(q, 7- OCH_3)。

四MTST-014之柱層層析

將MTST-014(55g)[由MTST-001柱層層析之 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (10:90) 提沖得之]溶於 *actone-n-hexane* (3.5:6.5), 加於以700g之 *silica gel* 60及 *acetone-n-hexane* (3.5:6.5) packing之 column(6cm \times 64cm)中, 提沖劑為 *acetone-n-hexane* (3.5:6.5), *acetone-n-hexane* (5:5), *acetone-n-hexane* (7:3), *acetone*和 MeOH 。收集後, 再以*acetone-n-hexane* (1:1)和*acetone-n-hexane* (6:4)為展開劑, 點矽膠薄板後, 相似者收集在一起, 共有十七個fraction。

(1) 4-Methoxy-2-quinolone(26)之純化與特性

MTST-052[由MTST-014柱層層析之*acetone-n-hexane* (7:3) 提沖得之]經減壓濃縮後, 加入甲醇有結晶存留, 以甲醇和

氣仿加以再結晶二次，得到白色針狀結晶(26)，融點為230~233°C，並顯示以下之光譜性質。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm(log ϵ): 227(3.45), 258(0.63), 267(0.84), 276(0.82), 317(0.72), 330(0.58)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3000, 2850, 1680, 1640, 1610, 1500, 1450, 1430, 1395, 1360, 1260, 1240, 1200, 1160, 1120, 1040, 990, 970, 880, 830, 770, 760, 640, 620, 500。EIMS 75ev, m/z : 175(M^+ , 100%), 174(23), 147(6), 146(11), 145(7), 144(5), 133(16), 132(26), 119(9), 118(16), 117(28), 104(8), 90(12), 77(15)。¹H NMR(CDCl₃ + CD₂OD) δ : 3.97(3H, s, 4-OCH₃), 6.00(1H, s, H-3), 7.23(1H, ddd, H-6), 7.36(1H, dd, $J=1.0, 8.2$ Hz, H-8), 7.55(1H, ddd, H-7), 7.92(1H, dd, $J=1.4, 8.2$ Hz, H-5)。¹³C NMR(CDCl₃ + CD₃OD) δ : 166.4(s, C-4), 165.8(s, C-2), 138.4(s, C-9), 131.8(d, C-7), 123.2(d, C-5), 122.9(d, C-6), 116.2(d, C-8), 116.0(s, C-10), 95.7(d, C-3), 56.2(q, 4-OCH₃)。

五、MTST-007-ML之柱層層析

將MTST-007(由MTST-001柱層層析之CHCl₃提沖得之)取結晶後的存留液經濃縮後編號為MTST-007-ML。將MTST-007-ML(2.45g)溶於acetone-*n*-hexane(3:7)，加在以185g之silica gel 60及acetone-*n*-hexane(3:7)packing之column(3.4cm×44cm)上，提沖劑為acetone-*n*-hexane(3:7)，acetone-*n*-hexane(6:4)，acetone和MeOH。收集後，再以acetone-*n*-hexane(3:7)和acetone-*n*-hexane(6:4)為展開劑，點矽膠

薄板後，相似者，收集在一起，共有二十一個fraction。

(1) 4-Methoxy-1-methyl-2-quinolone之純化與特性

MTST-149[由MTST-007柱層層析之acetone-*n*-hexane(3:7)提沖得之]經減壓濃縮後，加入正己烷和少量丙酮，有結晶存留，以正己烷和丙酮加以再結晶，得白色針狀結晶(27)融點為90-91°C，並顯示以下之光譜性質。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm(log ϵ): 227(3.45), 260(0.58), 270(0.83), 280(0.83), 321(0.72), 330(0.57)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640, 1610, 1570, 1500, 1460, 1440, 1420, 1370, 1340, 1260, 1240, 1190, 1140, 1120, 1060, 1040, 980, 940, 830, 770, 750, 720, 680。EIMS 75ev, m/z : 190($M^+ + H$)(15), 189(M^+ , 100%), 179(41), 158(7), 149(1), 146(16), 132(16), 111(10), 97(15), 95(10), 91(9), 85(16), 83(12), 81(11), 77(17), 71(24), 69(18)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.64(3H, s, N-CH₃), 3.92(3H, s, 4-OCH₃), 6.01(1H, s, H-3), 7.20(1H, ddd, H-6), 7.31(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, H-8), 7.56(1H, ddd, H-7), 7.94(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, H-5)。 ^{13}C NMR(DCI_3) δ : 164.5(s, C-4), 163.3(s, C-2), 140.3(s, C-9), 131.7(d, C-7), 123.8(d, C-5), 122.2(d, C-6), 117.0(s, C-10), 114.5(d, C-8), 96.9(d, C-3), 56.1(q, 4-OCH₃), 29.3(q, N-CH₃)。

六 MTST-033之柱層層析

將 MTST-033(3.5g)[由 MTST-004柱層層析之 acetone-

CHCl_3 (1:99) 提沖得之] 溶於 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (8:2), 加於以 180g 之 *silica gel* 60 和 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (8:2) packing 之 column (30cm \times 40cm) 中。提沖劑為 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (8:2), $n\text{-hexane-EtOAc}$ (6:4), EtOAc , *acetone* 和 MeOH 。收集後, 再以 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (7:3), $n\text{-hexane-EtOAc}$ (6:4) 和 EtOAc-acetone (9:1) 為展開劑, 點矽膠薄板後, 相似者收集在一起, 共有二十個 *fraction*。

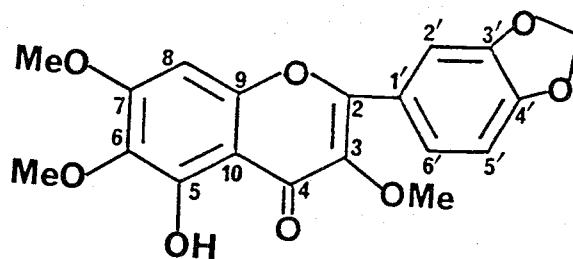
(1) Phellopterin 之純化與特性

MTST-068 [由 MTST-033 柱層層析之 $n\text{-hexane-EtOAc}$ (6:4) 提沖得之] 經減壓濃縮後, 加入甲醇, 有結晶存留, 以甲醇加以再結晶, 得淡黃色結晶 (29) 融點為 $79\text{--}81^\circ\text{C}$, 並顯示以下之光譜性質。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 222 (1.76), 240 (0.97), 248 (0.95), 268 (1.21), 311 (0.82)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2980, 2920, 2850, 1740, 1610, 1595, 1480, 1430, 1385, 1360, 1340, 1300, 1220, 1200, 1170, 1150, 1090, 1070, 1040, 1000, 960, 940, 890, 860, 820, 800, 750, 730, 710。
CIMS m/z : 301 ($M^+ + H$) (100%), 261 (20), 245 (8), 233 (90), 232 ($M^+ + C_5H_8$) (100), 217 (18), 203 (7), 189 (5), 161 (2), 89 (1), 69 ($C_5H_9^+$) (0.5)。 ^1H NMR (DCI_3) δ : 1.71, 1.74 (6H, 2s, two vinyl CH_3), 4.18 (3H, s, 4- OCH_3), 4.85 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{-CH=CR}_2$), 5.61 (1H, broad t, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{-CH=CR}_2$), 6.29 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$, H-3), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, H-6), 7.66 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$, H-7), 8.13 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$, H-4)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 162.1 (

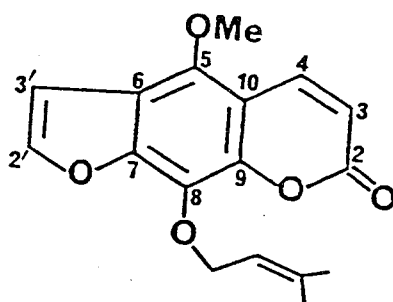
s, C-2), 152.3, 146.5, 145.8, 128.2, 115.7, 113.4, 108.7(seven quaternary carbons), 141.0, 140.8, 121.0, 114.0, 106.1(five vinyl carbons), 61.5(5-OMe), 26.2, 18.4(two methyl groups)。

(2) Melicophyllone-A 之純化與特性

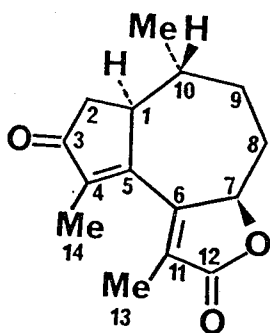
MTST-071(由 MTST-033 柱層層析之 EtOAc 提沖得之)經減壓濃縮後，加入甲醇，有結晶存留，以甲醇再結晶，得白色結晶(19)融點為 188-190°C，並顯示以下之光譜性質。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm(log ϵ): 214(1.1), 290(2.8)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2980, 2920, 1770, 1695, 1600, 1450, 1410, 1385, 1345, 1300, 1280, 1140, 1100, 1025, 1000, 970, 950, 925, 880, 750。EIMS 75ev, M/E: 246(M⁺, 100%), 204(69), 190(11), 136(9)。¹H NMR(CDCl₃) δ : 1.05(3H, d, J=6.4Hz, 10-Me), two pairs long-range coupled[C(4)-Me/H(1); C(11)-Me/H(7)], 1.77(3H, d, J=2.0Hz, 4-Me), 1.91(3H, d, J=1.8Hz, 11-Me), 2.49(1H, m, H-1), 5.16(1H, m, H-7)。¹³C NMR(CDCl₃) δ : 207.4(C-3), 174.2(C-12), 160.1, 156.7, 141.7, 128.3(four quaternary olefinic carbons, C-4,5,6,7), 41.7, 34.3(C-2,8,9), 82.4, 48.3, 36.9(C-1,7,10), 22.2, 13.2, 12.1(4-Me, 10-Me, 11-Me)。



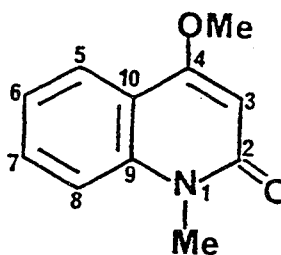
10
~



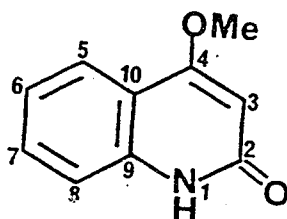
29
~



19
~



27
~



26
~

參、 假山腳鱉化學成分之抗癌及抗 病毒活性

一、抗癌活性之篩選方法

① 癌細胞

本研究所用之癌細胞如下：

(a) 人類肺癌細胞

A-549 (Lung Adenocarcinoma), 以 RPMI 1640 (GIBCO) 為培養基, 外加 10% 胎牛血清, 2mM glutamine, 1mM Sodium pyruvate 及 50mM Mercaptoethanol。

(b) 人類腸癌細胞

HT-29, 以 aepha MEM (GIBCO) 為培養基, 外加 10% 胎牛血清。

(c) 人類喉癌細胞 (KB)

以 DMEM (GIBCO) 為培養基, 外加 10% 胎牛血清。

(d) 老鼠血癌細胞

P-388, 以 Fisger's medium 培養, 外加 10% 胎牛血清。

② MTT 分析方法

於 96 孔培養皿中加入測試之抽取物 20 μ l (每孔中最終濃

度為50, 5, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 三種, 各種濃度重覆三次), 再於每孔中加入 180 μl 細胞 (100~25000個細胞), 將此培養2~10天後, 將細胞以PBS洗二次, 再於每孔中加入MTT 25 μl (2mg/ml), 將此等培養皿置於37°C, 5%CO₂ 培養箱中靜置4小時後, 於每孔加入 DMSO溶解藍色沈澱。利用multiscan reader讀取波長 540nm之吸光度, 並計算ED₅₀。

③ 抗癌活性之評估

凡是Crude Extract之ED \leq 20 $\mu\text{g/ml}$, 則視為有效 (active)

凡是Pure compound之ED \leq 4 $\mu\text{g/ml}$, 則視為有效 (active)

以上是依據美國NCI之準則。

二、抗病毒活性之篩選方法

① 病毒株：標準型HSV-1 Kos strain, HSV-2 196 strain (購自ATCC)及以上二型的臨床分離病毒株。

② 培養細胞株：Vero cell, BHK cell。

③ 細胞毒性分析 (Cytotoxicity Assay)

分裂旺盛的 Vero及BHK cell (1000 cell/well) 與連續稀釋之化合物 (10 μl /well)混合後, 一起培養於96孔培養皿上, 72小時後加上XTT (50mg/well), 活細胞粒腺

體酵素與XTT反應呈色於波長450nm有一吸收峰，培養皿繼續於37℃培養4小時後，于ELISA Reader(multiscan, Flow)讀取OD_{450nm}的數值，計算ID₅₀。

④ 抗病毒活性之分析

Vero或BHK cell以polybrene 處理後加上HSV-1或HSV-2 (m.o.i=0.01)，于37℃培養1小時，使病毒吸附於細胞上。連續稀釋不同濃度之抽出物，10 μl分注於96孔培養皿上，細胞與病毒再加入96孔培養皿中。抽取物混合培養兩天後，加入XTT及DMS反應4小時，再以ELISA erader波長450nm測OD值。

ED₅₀ (50% Protection in infected cells):

定為樣品濃度可保護受病毒感染細胞的OD值50%沒受病毒及測試化合物吸理的OD值。

$$ED = \frac{(OD_T)_{virus} - (ODc)_{virus}}{(ODc)_{mock} - (ODc)_{virus}}$$

(OD_T)_{virus}: 加測試化合物於受病毒感染的細胞之OD值

(ODc)_{virus}: 受病毒感染細胞的OD值。

(ODc)_{mock}: 未加測試化合物於未受病毒感染細胞之OD值。

$$Therapeutic\ Index = IC_{50} / EC_{50}$$

三、生物活性之結果

假山脚鬚 (*Helicope triphylla*) 葉部及莖部成分之抗病毒及抗癌活性

	ED ₅₀ (μg/ml)					
	KB	P-388	A-549	HT-29	HSV-1	HSV-2
3,5,8-Trimethoxy-6,7: 3',4'-dimethylenedioxy flavone	>40	>40	>40	>40	>100	>100
Kokusaginine	3.96	>40	>40	>40	30	>100
Skimianine	>40	>40	>40	>40	>100	>100
Haplopine	>40	>40	>40	>40	30	8.6
Melisimplexin	>40	6.42	>40	>40	>100	>100
Melicophyllin	>40	>40	>40	>40	>100	>100
Umbelliferone	8.42	3.72	>40	>40	>100	>100
3,5-Dihydroxy-6,7,8- trimethoxy-3',4'-methy lenedioxyflavone	>40	>40	>40	>40	>100	>100
5,7,4'-Trihydroxy-3,6,8,3'- tetramethoxyflavone	>40	>40	>40	>40	>100	>100
4'-Hydroxy-3,5,7,3'-Tetra methoxyflavone	>40	2.86	>40	>40	>100	>100
Meliternin	>40	>40	>40	>40	>100	>100
3,5,7,8,3',4'-Hexamethoxy flavone	>40	>40	>40	>40	>100	>100
4-Methoxy-2-quinolone	>40	>40	>40	>40	>100	>100
4-Methoxy-1-methyl-2-quinolone	>40	4.38	4.26	>40	>100	>100
Phellopterin	>40	>40	>40	>40	>100	>100
Melicophyllone-A	>40	>40	>40	>40	>100	>100

REFERENCES

- (1) Ching-en Chang, in "Flora of Taiwan." Ed. by H.-L. Li, T.-S. Liu, T.-C. Huang, T. Koyama and C. E. Devol, Epoch Publishing, Taipei, Taiwan, Republic of China, 1977, Vol.3, P.519.
- (2) Higa, M. Y., Yogi, S. and Hokama, K., Yakugaku Zasshi 107,954-958(1987).
- (3) T.-S. Wu, T.-T. Jong, W. M. Ju, A. T. Mcphail, D. R. Mcphail and K. H. Lee, J. Chem. Commun, 956-957 (1988).
- (4) T.-T. Jong and T.-S. Wu, Phytochemistry 28(1), 245-246(1989).
- (5) T.-T. Jong and T.-S. Wu, J. Chem. Research(s) 237 (1989).
- (6) J. A. Chan, E. A. Shultis, S. A. Carr, C. W. De Brosse, D. S. Eggleston, T. A. Francis, L. J. Hyland, W. P. Johnson, L. B. Killmer, D. B. Staiger and J. W. Westley, J. Org. Chem. 54, 2098-2103(1989).
- (7) M. TH. Fauvel, J. Gleye, C. Moulis, F. Blasco and E. Stanislas, Phytochemistry 20(8), 2058-2059(1981).
- (8) A. Ahond, F. Picot, P. Potier, C. Poupat and T. Sevenet, Phytochemistry 17, 166-167(1978).

利用藥用真菌產生之含幾丁質多糖體 做為人工皮膚之研究

蘇慶華 孫啓書

台北醫學院 中藥醫學研究中心

摘 要

以幾丁質 (Chitin) 為皮膚損傷後之覆被材料已有成功之案例，並且已有商品上市，其幾丁質來源係以甲殼類如螃蟹之外骨骼製成，本研究原擬以真菌性藥材之純液態培養產生之菌球取其細胞壁為覆被物之材料，但因其物理性質過於鬆散無法構成堅固之薄膜，故而轉向以靈芝萃取後之廢渣進行研究。做為皮膚損傷覆被材之原料得自經過以熱水萃取後之靈芝廢渣，經磨碎後以 95 % 酒精處理除去脂溶性物，以 0.1N HCl 常溫處，再以 1N NaOH 加熱水解，最後以 0.1 % 次氯酸鈉漂白再予洗淨可得約原料 50 % 重量之純白色絲狀粉末。其化學組成經酸水解分析為含 60 % 葡萄糖及 40 % 乙醯葡萄糖氨 (N-acetyl-glucosamine) 之共聚多糖體，於光學及電子顯微鏡下仍呈現菌絲之型態。此純白色絲狀粉末經編織後經冷凍乾燥後成為多孔性膜。膜之形狀厚度可隨意調整，本研究則以直徑 7cm，厚度 0.1-0.2mm 之多孔性膜進行動物試驗。動物以體重 550 ± 50 g 之 Wistar 大鼠進行試驗，經麻醉後剃毛於背部雙側進行全皮膚 (Full thickness) 切除，切除面積為 2.5×2.5 cm²，分別於右側覆蓋多孔性膜，左側覆蓋紗布後即於 30 °C，相對濕度 70 % 之環境中飼養觀察其傷口之復原情形，結果顯示於覆蓋靈芝薄膜之左側傷口收縮情況良好並於第 2 天時收縮至 0.2×0.3 cm²，而覆蓋紗

布之控制組則爲 $2.4 \times 2.5\text{cm}^2$ ，而與純幾丁質之市售產品無顯著差異。

Abstract

Artificial skin dressing made of chitin originated from crab shell has been successfully performed as a wound healing enhancer in surgical and burn healing purposes. However, chitin produced from fungi for the same purpose is so far not reported. The original design of the present project is aimed to isolate chitin containing portion of medicinal fungi from mycelial pellet of liquid culture, but the property of these product failed to produce a rigid membrane. In alternation, an extracted waste product from manufacturing of *Ganoderma tsugae* was employed as materials of the membrane.

The residue of fruiting body of *G. tsugae* previously extracted with hot water was further treated with 95% EtOH, 0.1N HCl, 1N NaOH at 85°C , and 0.1% sodium hypochlorate to remove undesirable component especially the protein and pigment. Chemical analysis revealed that the treated residue was a compolymer of glucose(app. 60%) and N-acetyl-glucosamine(app. 40%) with filamentous structure in mycelial form under optical and scanning electronic microscopy. The white powder of the treated residue was then woven into thin, porous sheet of 7.0 cm in diameter and 0.1-0.2 mm in thickness by filtration and lyophylization. Wistar rats with body weight of $550 \pm 50\text{g}$ were used for animal test by dissecting $2.5 \times 2.5\text{ cm}^2$ skin in full thickness for each side on the back of the rats. Control of the experiment was performed by covering cotton gauge to the wound on the left side and on the right side chitinous sheet of *G. tsugae* was applied in same manner. The area of contractions were observed through a period of 4 weeks and the wound area was constricted to $0.2 \times 0.3\text{ cm}^2$ on the right side of the back when the control side was $2.4 \times 2.5\text{ cm}^2$ on the 28th day.

The wound healing effect between the chitin sheet from crab and fungus was not significant.

一、前言

最早有關幾丁質(Chitin)可作為創傷癒合之報告由 Prudden等(1970)所發現。他們由人類軟骨中找到某些成分對於創傷之癒合有明顯促進之作用同時也證明此一成分為Poly-N-acetyl-glucosamine 也就是幾丁質之化學組成⁽¹⁾。

在大自然中幾丁質之兩種普遍來源為⁽²⁾：

1. 甲殼類之外骨骼，如：螃蟹殼或蝦殼占甲殼乾物重之10-70 %
2. 真菌之細胞壁 占真菌乾物重之11-42 %

因此，如能利用其他生物產生之幾丁質取代軟骨之來源，則具有應用之價值。

目前幾丁質之商業來源只有從螃蟹殼經酸鹼處理後，取得 但是以此種來源之幾丁質為片狀之外型，作為創傷保護材之物理性質尚有實際上之差距，直到近年來找到溶解幾丁質之溶劑後，才突破此一困難；使幾丁質在溶解狀態下抽成纖維再以不織布方式製成薄膜，目前已有日本一家成品上市(Beschitin W, 日本森下儿世儿株式會社商業產品) 然而正確之溶劑配方仍屬商業上之機密⁽³⁾

利用真菌細胞壁為幾丁質之來源目前尚無先例，本研究原擬以藥用真菌如伏苓，豬苓，雷丸，植生蟲草及靈芝之液態培養菌絲體作為人工皮膚之材料，唯經初步試驗結果發現其菌絲體構造上過於脆弱在製造時無法形成具有彈性之薄膜，故除非再行探討培養條件否則在實用上較難應用。

而本研究轉而以靈芝之廢渣為材料之原因為：

1. 靈芝為傳統使用之藥材 過去及目前均無有害成分之報告⁽⁴⁻¹⁰⁾
2. 靈芝近年來廣被栽培且材料豐富。
3. 靈芝經萃取後含幾丁質之殘渣除作為肥料或土壤改良劑外並無明顯用途 因此為一項廢物利用。
4. 靈芝萃取後之廢物 原為菌絲之結構，因此，不需經過溶解抽絲 可以直接編織成薄膜。

5. 靈芝子實體中細胞壁所含知幾丁質較以液態培養之菌絲體豐富。

基於以上理由 進行本一研究。

二、材料與方法

(一).材料之取得

靈芝殘渣取自南投縣民間工廠經三帖類成分鑑定為屬於*Ganoderma tsugae* 之子實體，為經過兩次熱水萃取後直徑約 10 mm之丟棄物 10 公斤取其中1,000 克作為 實驗材料 進行以下步驟。

(二)薄膜之製作⁽¹¹⁾：

1. 粉碎 成棉絮狀物
2. 以95% 乙醇 浸泡48 小時
3. 過濾 收取 濾渣 40°C 風乾
4. 以 1N NaOH 85°C 處理 24 小時
5. 過濾取濾渣 以蒸餾水清洗殘餘 鹼性物質
6. 以0.1%次氯酸鈉殺菌漂白
7. 調整菌絲長度 可利用不同孔隙 之篩網進行
8. 選取10-50 μm 之菌絲段 加水製成懸浮液 除去殘餘次氯酸後，高溫滅菌
9. 編織：

於無菌狀態下操作以濾紙過濾菌絲 後冷凍乾燥 薄膜 為產品以上產品再經高溫滅菌後進行以下之分析及動物試驗。

(三) 薄膜成分之化學分析：

1. 糖類組成分析⁽¹²⁾

取製成之薄膜2.0g 經粉碎機粉碎後逢機取0.2g，再以1ml 之12N, HCl 於常溫下水解4小時，水解物於減壓狀況下蒸發HCl及水分後進行TLC 分析，另一部份則經乙醯化後進行GC分析。TLC之分析條件為以10cm長之TLC薄片點取標準品及水解物各 2ml後以Ethyl acetate : Isopropanl : H₂O =1:1:3展開分別以Naphtharesorcinol 及Elson-Morgen呈色液呈色。GC則以毛細管層 (80mx0.22mm, 60QC2/EP10,SGE, Australia)展開，注入口溫度為250C, 加溫程式為

120°C-240°C, 3°C/min. 以He為驅動氣體，N₂為補充氣體偵測器為FID. TLC及 GC均以Glucose, Galactose, Mannose及N-acetyl-glucosamine做為比對之標準品。

2. 糖類架鍵分析⁽¹³⁾

各取上述薄膜粉碎物 0.2g 以0.1M之PBS緩衝溶液做成懸浮液分別加入以下糖類水解酵素：

- A. α -Amylase
- B. Cellulase
- C. β -glucosidase
- D. Chitinase
- E. 控制組(不添加酵素)

以上酵素處理於各酵素之最適溫度反應24-72小時後，以TLC分析其水解物所含糖類之種類。

3. 蛋白質分析⁽¹⁴⁾

以上所備製之薄膜懸浮液以Nelson比色法測定薄膜之蛋白質含量，並以Bovine albumin 做為標準品進行分析。

(四) 薄膜之顯微構造

以方法(二)各階段之乾燥樣品，經過金薄膜覆被後以Hitachi S-2400掃描式電子顯微鏡進行觀察及攝影。

(五) 薄膜之動物試驗⁽¹⁵⁻²²⁾

動物採用約三個月大，重量約500±50g之Wilstar 大鼠。實驗之前先以Pentobaritol將動物麻醉，以電動髮剪剃除背毛，再以脊椎為中心線劃成二區。左右二區分別沿著耳部後方4.5 cm以及脊椎 1 cm 處切除背部全厚度(Full thickness)皮膚二處，每處切除皮膚之面積為 2.5 x 2.5 cm²。經切除後之傷口會因皮膚張力之關係擴大為3.0x3.0 cm²。左方傷口即覆以傷口同樣大小之紗布做為對照。右方傷口則覆以與傷口面積等大之靈芝薄膜或市售之其他覆被物(Beschitin W, 日本森下儿世儿株式會社商業產品)。處理後之動物帶上頸圈避免將覆被物咬落或抓落。動物則飼養於有空氣過濾裝置之培養箱中，溫度保持於30°C. 其過程如圖一。

三、結果：

由松衫靈芝(*Ganoderma tsuaga*) 子實體經過水萃取後之廢渣 以方法(二)之程序,可得到純白色之薄膜。目前所製成之成品為直徑8cm,厚度0.6-0.7cm之圓形薄膜。其直徑可隨冷凍乾燥機之乾燥室大小加以調整,最大直徑為24.2 cm,但本研究以8 cm直徑者作為實驗之材料(圖二)。

(一) 靈芝薄膜之化學組成分析：

1. 糖類之組成

經由礦物酸水解之水解物以TLC分析之結果如圖三及圖四,得知靈芝薄膜之成分主要由Glucose及 N-acetylglucosamine所組成。而經過乙醯化之水解物以GC分析之結果如圖五,亦顯示靈芝薄膜組成由此二種糖類構成外以其測定峰之面積,經檢量曲線之換算,其組成之比率為60.15 : 39.85。

2. 糖類架鍵之分析結果

由不同酵素水解後再經TLC測定其釋放單糖之種類其結果如圖六,顯示僅有 β -glucosidase以及chitinase會對靈芝薄膜水解並釋出單糖分別為glucose 以及 N-acetylglucosamine。此一結果也印證靈芝細胞壁之組成主要由 β -form 之 glucan 以及chitin所構成。

3. 蛋白質含量測定結果

由Nelson比色法測定蛋白質含量之結果顯示靈芝薄膜幾乎不含蛋白質成分於呈色反應中為陰性反應,由總含氮量分析之結果為3.46%為N-acetylglucosamine之含氮量。

(二) 靈芝薄膜之顯微結構

經取不同階段樣品以掃描式電子顯微鏡觀察之結果如圖七,本圖顯式經過不同之處理後由原先不規則並含孢子之材料轉變為均勻多孔性之薄膜。其孔徑大小為0.1-0.3 μm 。

(三) 動物實驗之結果

大鼠切除全厚度皮膚後,並不做任何消毒處理即覆以紗布或人工覆被物,包括靈芝薄膜及幾丁質薄膜(Beschitin W,日本森下儿世儿株式會社商業產品),觀察其傷口收縮情形,其結果如圖八。在不同之重複試驗中均顯出靈芝薄膜對於切除傷口之癒合有極顯著之效果而與日本幾丁質薄膜比較,亦更具效果,唯差異不顯

著。大鼠於癒傷後長出正常之皮膚及背毛，其 9 cm^2 之傷口均於30 天內完全癒合並長出新的背毛（圖九）。動物試驗進行三重覆其癒合之差異如圖十。

四、討論

利用靈芝或其類似之真菌作為皮膚創傷覆被物或人工皮膚之研究為本研究之創舉。由於靈芝細胞壁之主要成分之一為幾丁質（Chitin）其含量在真菌界中11%至42%不等⁽¹⁾，而靈芝之幾丁質成分於本研究分析之結果高達40%左右因此十分適合做為幾丁質開發之來源。本研究以含幾丁質之靈芝細胞壁做為人工皮膚或皮膚創傷覆被材之原因在於已證實之理論認為Poly-N-acetyl-glucosamine也就是幾丁質之化學成分，具有創傷之癒合能力，同時以蟹殼為材料所純化之幾丁質膜也己成為人工皮膚或皮膚創傷覆被材(Beschitin W, 日本森下儿世儿株式會社商業產品)。但如以本研究之產品與Beschitin W 在原料、製程及產品比較其相同之處為：

1. 靈芝經提取後之殘渣與螃蟹殼同為利用價值低之廢料，取得材料之成本均低。
2. 蟹殼所含之幾丁質含量亦因種類而異，在10%-70%，與靈芝（40%）相似。
3. 在製程上十分類似。
4. 在產品外觀也相似。
5. 類似之癒傷效果

但兩者之間也有顯著不同：

1. 經由蟹殼所純化出之幾丁質為片狀，在做成薄膜之前須先以特殊溶劑溶解後軋成纖維再編織成薄膜，故其技術上要克服之困難較多。
2. 靈芝子實體本由互相纏繞之菌絲所構成，因此只要去除細胞內外不要之組成即可得到絲狀之細胞壁，無須溶解後再行造絲。
3. 靈芝薄膜除含有約40%之幾丁質外，上有約60%之 β -glucan，此類多糖在許多研究報告中顯示具有間接之抗腫瘤活性⁽⁴⁻¹⁰⁾，是否此類多糖也在癒傷過程中扮演正面角色，則有待進一步之證實。

本研究經所製造之薄膜具有以下特性：

1. 由化學及酵素水解分析之結果顯示為兩種成分之共聚物，除幾丁質外尚有 β -glucan，此二成分無法由化學、生物或酵素方法分離。
2. 為一多孔性可透氣之薄膜，具高度保水力（1：10）。
3. 不含蛋白質可避免過敏或排斥之發生。
4. 由於組成份為幾丁質及 β -glucan，故可以高壓高溫滅菌，而不會改變其性質，在使用上十分方便。

五、結論

本研究利用松衫靈芝 (*Ganoderma tsugae*) 子實體經過製造靈芝膠囊廠商產生之廢渣，純化出含有幾丁質之菌絲細胞壁，並加以利用為人工皮膚或皮膚創傷覆被材。在初步之動物試驗中顯示極明顯全皮膚切除之癒傷效果，並且與目前上市之幾丁質覆被材在癒傷效果上無分軒輊。

而基於本研究以真菌材料作為本項用途為一創舉。又製造本研究之產品在材料之來源為廢物之再利用，基本上也具有提升靈芝之附加價值，且來源並無問題，而製成成品之技術上也無困難，而且可以高溫滅菌在使用上十分方便，應具有實用價值。故建議以本研究之結果申請專利。

六、參考文獻

1. Prudden JF, Migel P, Hanson P, Friedrich L and Balassa Leslie, 1970
The discovery of a potent pure chemical wound-healing accelerator.
American j. Surgery, 119:560-564.
2. Knorr D 1991
Recovery and utilization of chitin and chitosan in food processing waste management, Food Technology Jan-1991:115-122.
3. Sato M, 1987

Present production and utilization of chitin and chitosan, in "The Science of Chitin and Chitosan" published by Food Chemical Press, Tokyo, Japan. p.33-38.

4. Huang SF, Liu KZ, Guan YW, Su CH and Tung TC 1989
The inhibitory effect on artificial pulmonary metastasis of murine S-180 Sarcoma cells by orally administered *Ganoderma lucidum* culture broth. J Chinese Oncol. Soc 5(1):10-15.
5. Liu KJ, Huang SF, Su CH and Tung TC 1989
Absorption of orally administered polysaccharide from *Ganoderma lucidum*: Study on oral administration of C-14 labelled broth from mycelial culture of *G. lucidum* in ICR mice. J. Chinese Oncol. Soc, 5:22-30.
6. Su CH, Lee CH and Jan 1992
Analysis of water soluble polysaccharides from fungus Chinese medicine. J. Taipei Medical College 21:25-34.
7. Mizuno T 1985
Fractionation, chemical modification and antitumor activity of water soluble polysaccharides of the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. Nippon Nogei Kagaku Kaishi 59:1143-1151.
8. Su CH 1991
Taxonomy and physiologically active compounds of *Ganoderma*. Journal of Taipei Medical College 20:15.
9. Su CH, Lai MN and Jan MH 1993
Hepatoprotective triterpenoids from *Ganoderma tsuaga*. In "Mushroom Biology and Mushroom Products" eds CT Chang, A Buswell and SW Chiu, p275-283. Chinese University Press, Hong Kong.

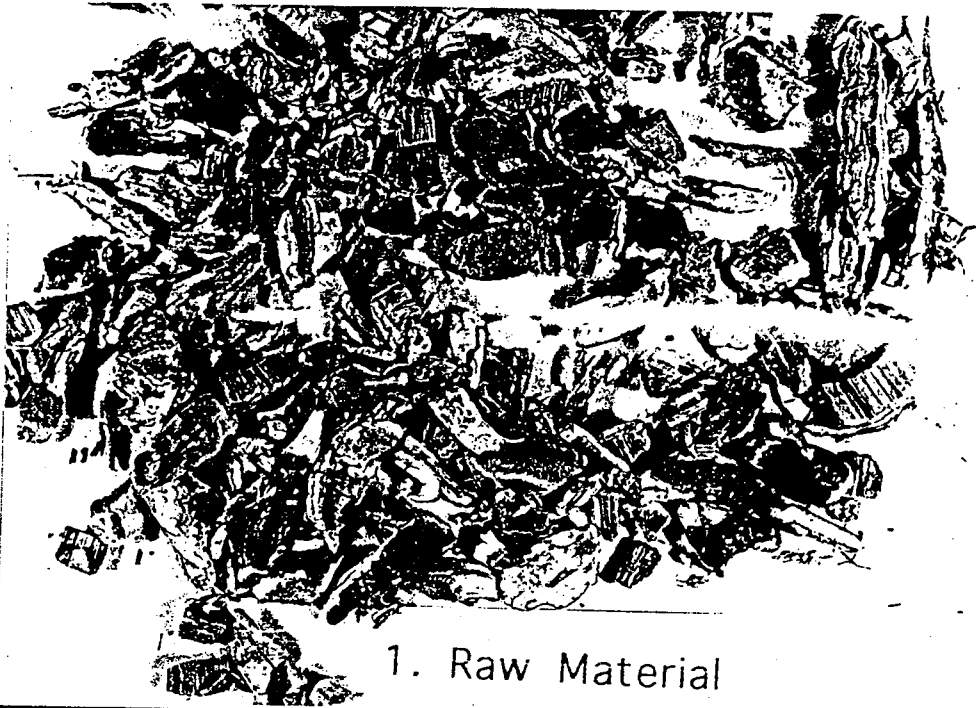
10. Ukai S 1986
Polysaccharides in fungi. XIII. Antitumor activity of various polysaccharide isolated from *Dictyophora indusata*, *Ganoderma japonicum*, *Cordyceps cicadae*, *Auricularia auricularia* species. Chem. Pharm. Bull. 31:741-744.
11. Ohmura M 1990
Application of chitin sheet for a free skin graft, Uibi Inkoka Tokeibu Geka 62(5):429-432.
12. Chaplin CF 1987
Monosaccharides, in "Carbohydrate analysis, a practical approach" eds Chaplin MF & Kennedy JF, p1-53, Irl Press, Oxford.
13. Pazur JH 1987
Neutral polysaccharides, in "Carbohydrate analysis, a practical approach" eds Chaplin MF & Kennedy JF, p55-96, Irl Press, Oxford.
14. Ohshima Y, Nishino K and Kibune K 1985
The clinical application of chitin non woven fabric (Part I) Pharma Medica 3(4):137-143.
15. Yannas IV and Burke JF 1980
Design on an artificial skin 1, basic design principles. J. Biomed Mater Res 14:65-70
16. Machinami R 1991
A histological study of the fate of chitin suture material after intramuscular suturing. Med Sci Res 19:391-392.
17. Yano H 1985
Effect of N-acetyl-D-glucosamine on wound healing in rats. Mie Med J 35:53-56.

18. Nakajima M Atsumi K 1986
Chitin is an effective material for sutures. Japanese J. Surg 16:418-424.
19. Nangia A and Hung CT 1990
Laboratory evaluation of a new hydrogel-type skin substitute.
Burns 16:368-372.
20. Nangia A and Huang CT 1989
Design of a new hydrocolloid dressing, Burns 15:385-388.

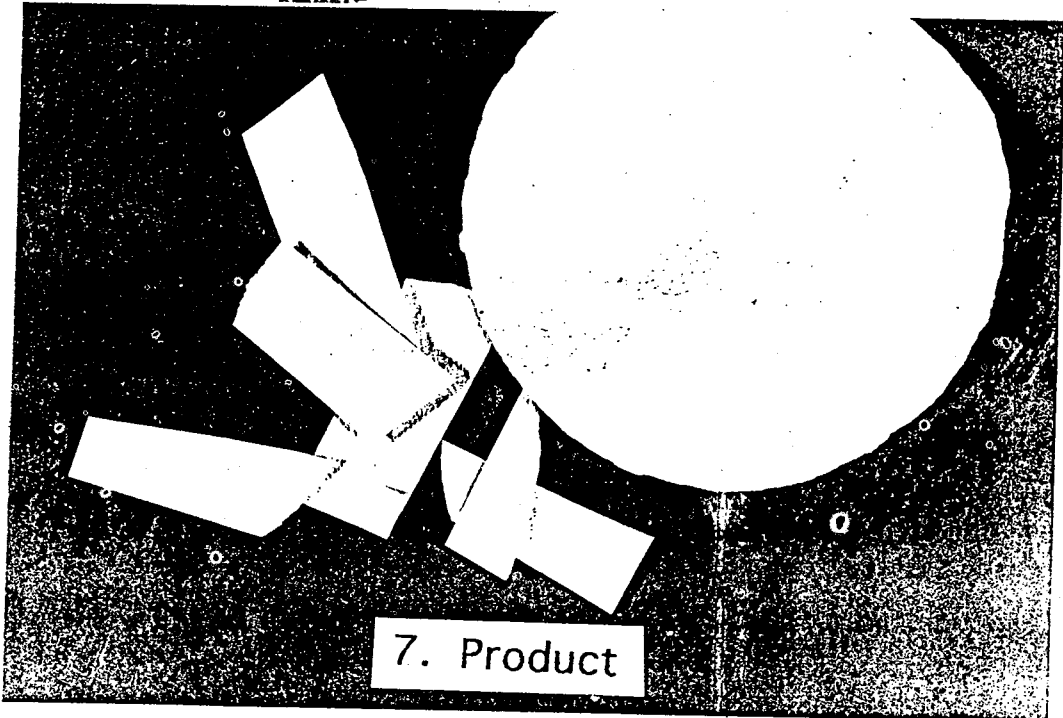


Fig.1 Full-thickness dissecting of rat skin for dressing of *Ganoderma* membrane.

圖一 大鼠背部切除全皮膚以供癒合試驗之過程。



1. Raw Material



7. Product

Fig. 2 The raw material and product of Ganoderma membrane
圖二、靈芝產品之原料及成品。

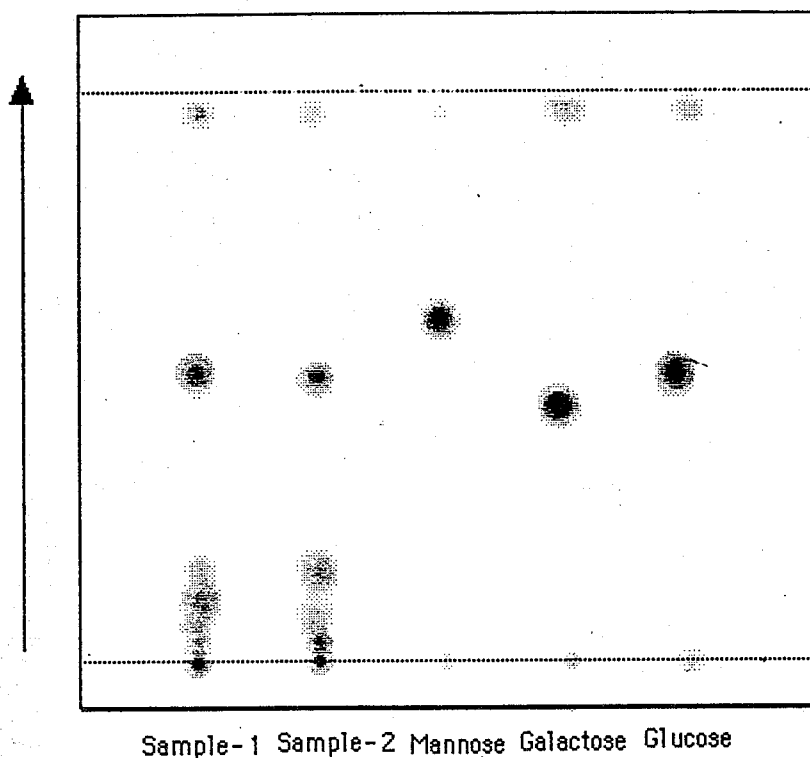


Fig. 3 Thin layer chromatogram of 6N HCl hydrolysate of membrane made from Ganoderma(sample-1 & sample-2) developed by ethyl acetate: isopropyl alcohol:H₂O(1:1:3) and visualized by spraying naphtharesorcinol reagent and heating under 100°C for 3 minutes.

圖三、靈芝薄膜經6N鹽酸水解產物 (sample-1 及 sample-2) 與標準品共同展開後以Naphtharesorcinol試劑呈色之薄層色層分析圖。

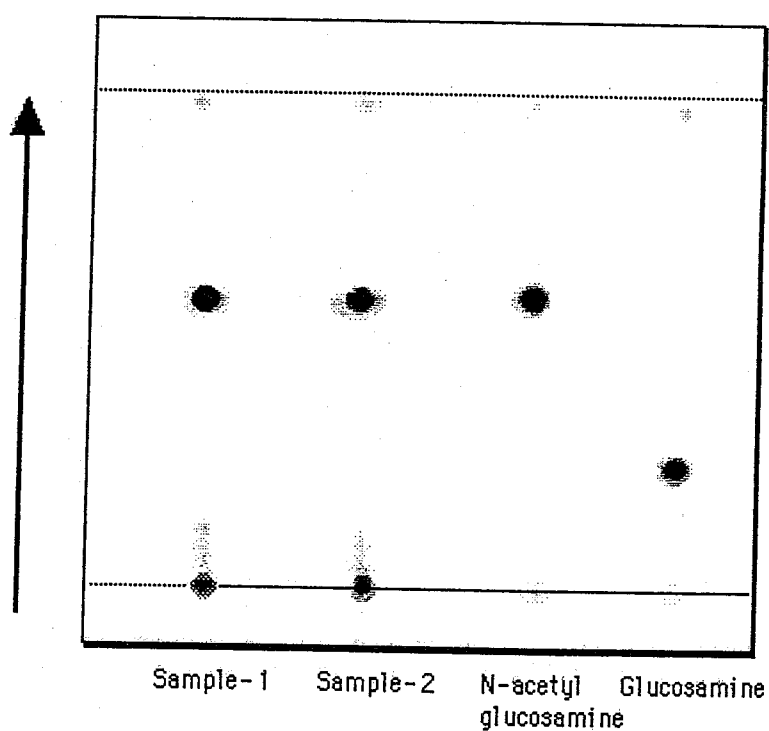


Fig. 4 Thin layer chromatogram of 6N HCl hydrolysate of membrane made from Ganoderma(sample-1 & sample-2) developed by ethyl acetate: isopropyl alcohol:H₂O(1:1:3) and visualized by spraying Elson-Morgen reagent and heating under 100°C for 3 minutes.

圖四、靈芝薄膜經6N鹽酸水解產物 (sample-1 及 sample-2) 與標準品共同展開後以Elson-Morgen試劑呈色之薄層色層分析圖。

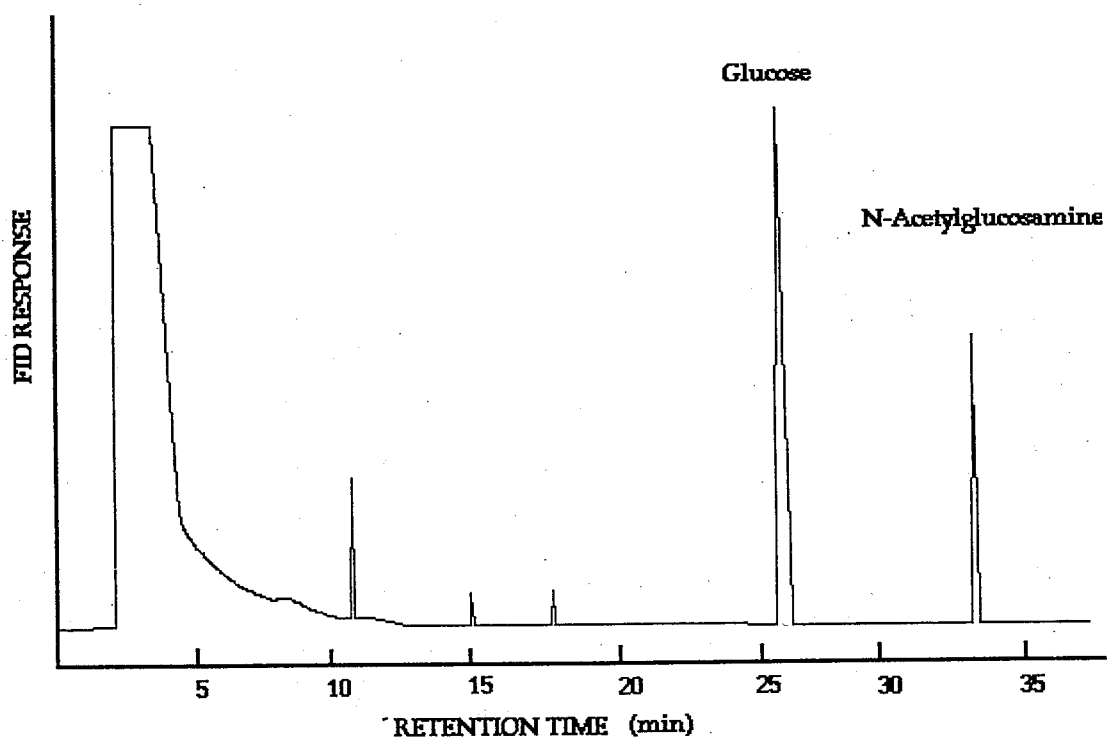


Fig. 5 Gas chromatogram of acetaladitol from acid hydrolysate of *Ganoderma* membrane.

圖五 靈芝薄膜酸水解後乙醯化衍生物之氣相色層分析圖

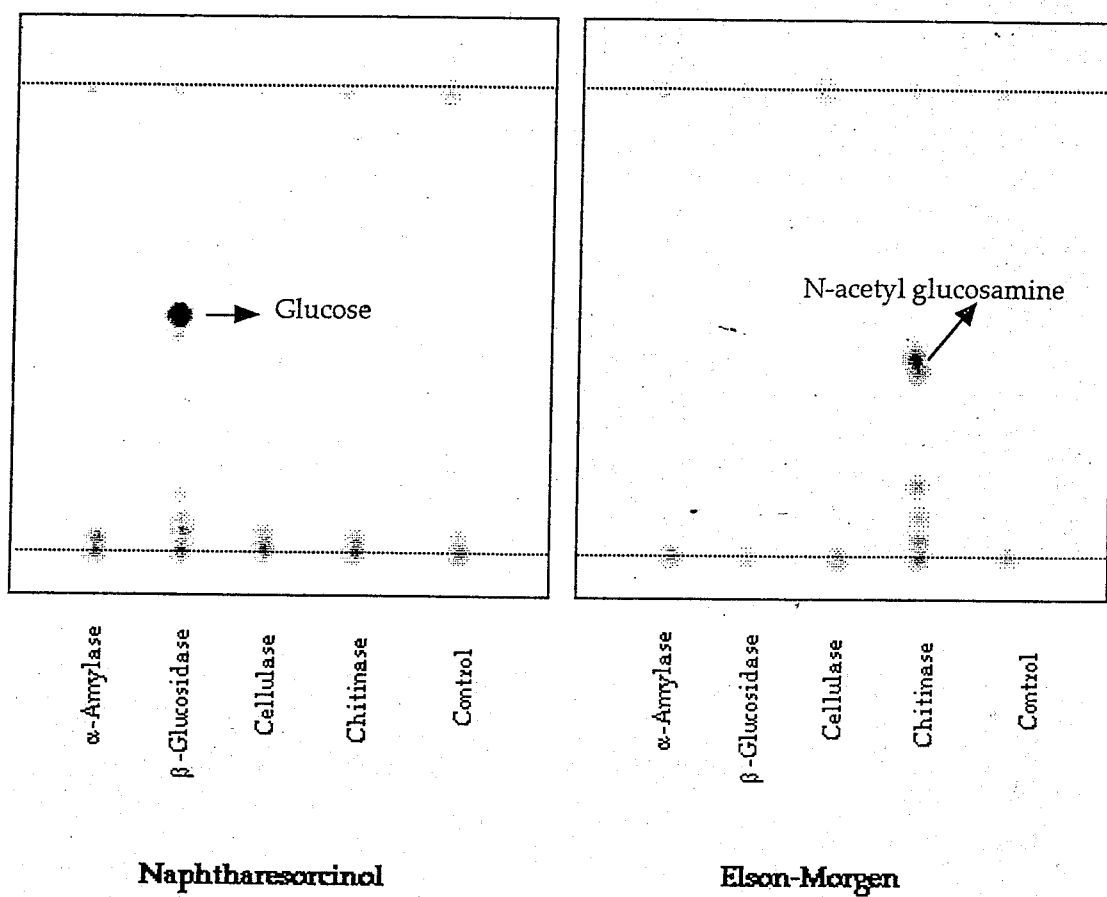
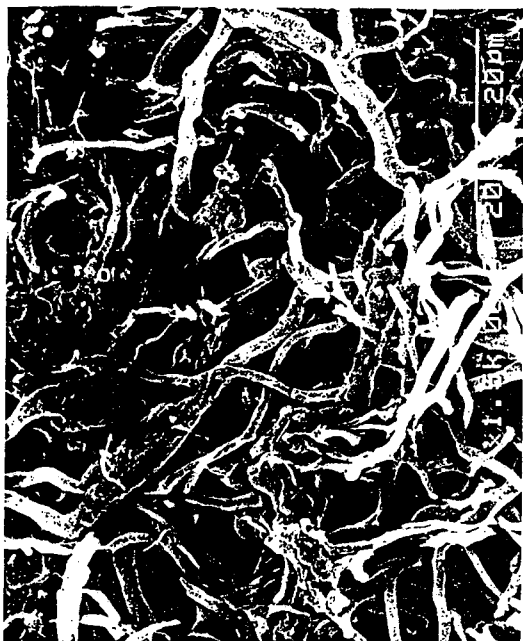


Fig.6 Thin layer chromatograms of enzymatic hydrolysates from *Ganoderma* membrane.

圖六 靈芝薄膜經以不同酵素水解後之薄層色層分析圖



A



B



C

Fig.7 Scanning electron microscopy of *Ganoderma* membrane during different stage of treatments. (A) Material, shows the presence of basidiospores and other granulated compartments; (B) after alkaline treatment and (C) the final product.

圖七 靈芝薄膜在不同處理階段之掃描式微鏡圖 (A) 原料，菌絲間充斥擔孢子及不明成分顆粒；(B) 為經鹼處理後之階段 及 (C) 最後成品。



8-1

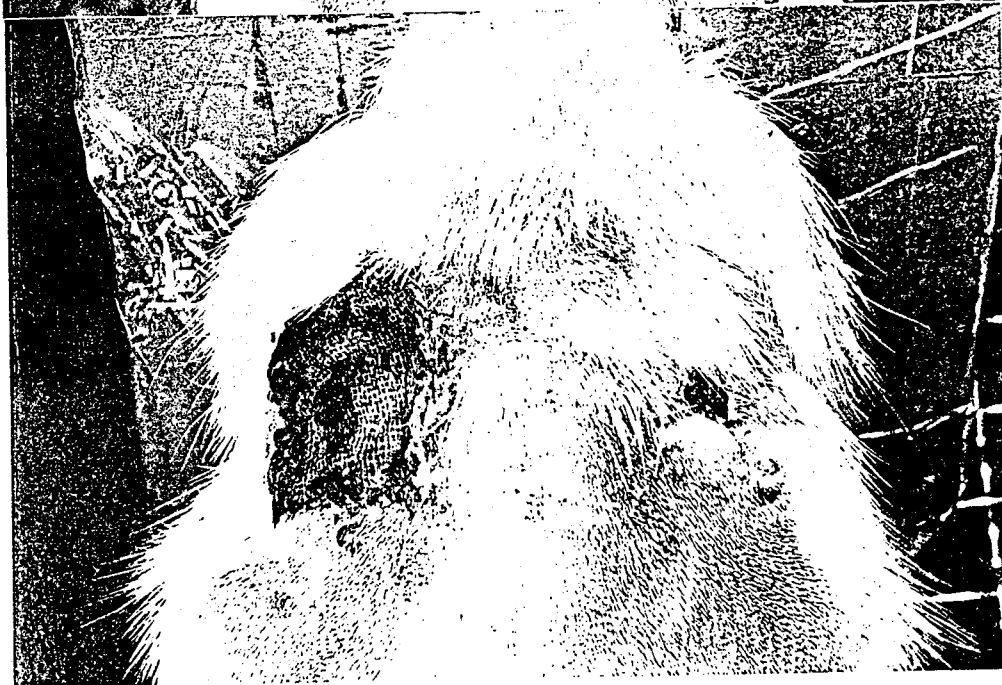
8-2

Fig. 8-1 & 8-2 The wound healing effect on rat dissected skin on 7th day (Fig.8-1) and 14 th day(Fig. 8-2); the left side of the rat was covered with ordinary gauge and the right side with Ganoderma membrane .

圖八之一、八之二 靈芝薄膜對大鼠之癒傷效果；於第七天（八之一）及第十四天（八之二）。左側為傷口覆以紗布，右側覆以靈芝薄膜。



8-3



8-4

Fig. 8-3 & 8-4 The wound healing effect on rat dissected skin on 21th day (Fig. 8-3) and 28 th day (Fig. 8-4); the left side of the rat was covered with ordinary gauge and the right side with Ganoderma membrane 。

圖八之三、八之四：靈芝薄膜對大鼠之癒傷效果；於第七天（八之三）及第十四天（八之四）。左側為傷口覆以紗布，右側覆以靈芝薄膜。

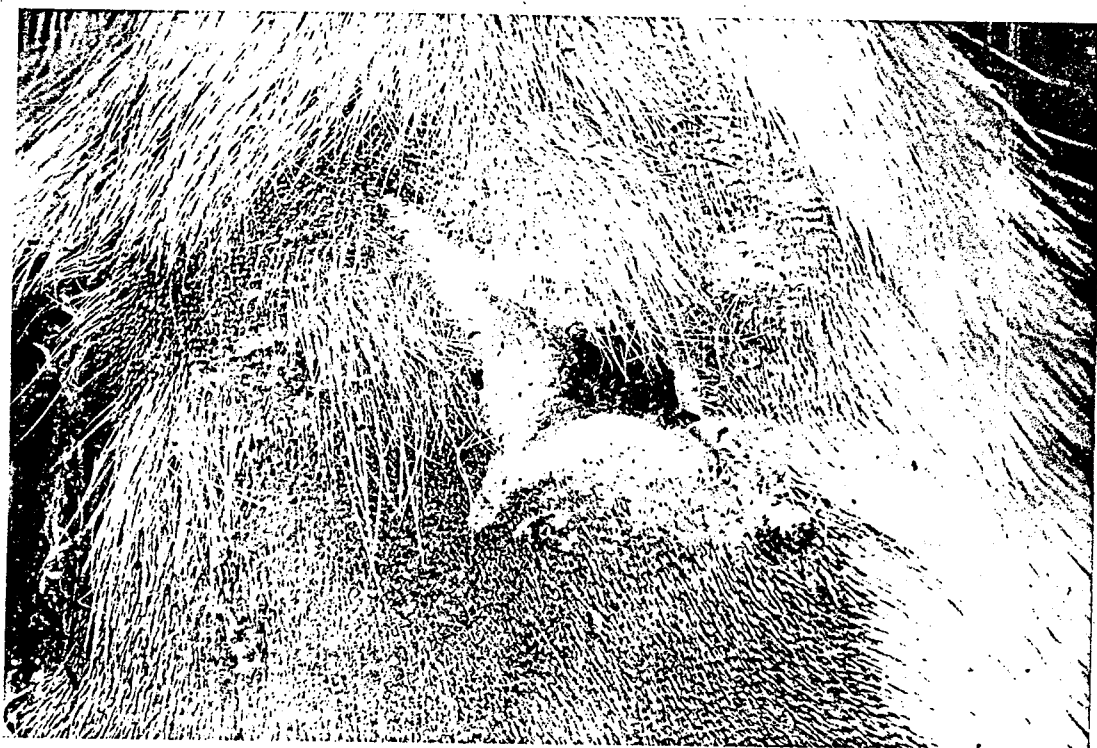


Fig. 9 Normal skin regerated around the constructure of the wound treated with Gnoderma membrane.

圖九 靈芝薄膜處理後之傷口癒傷後長出正常之皮膚。

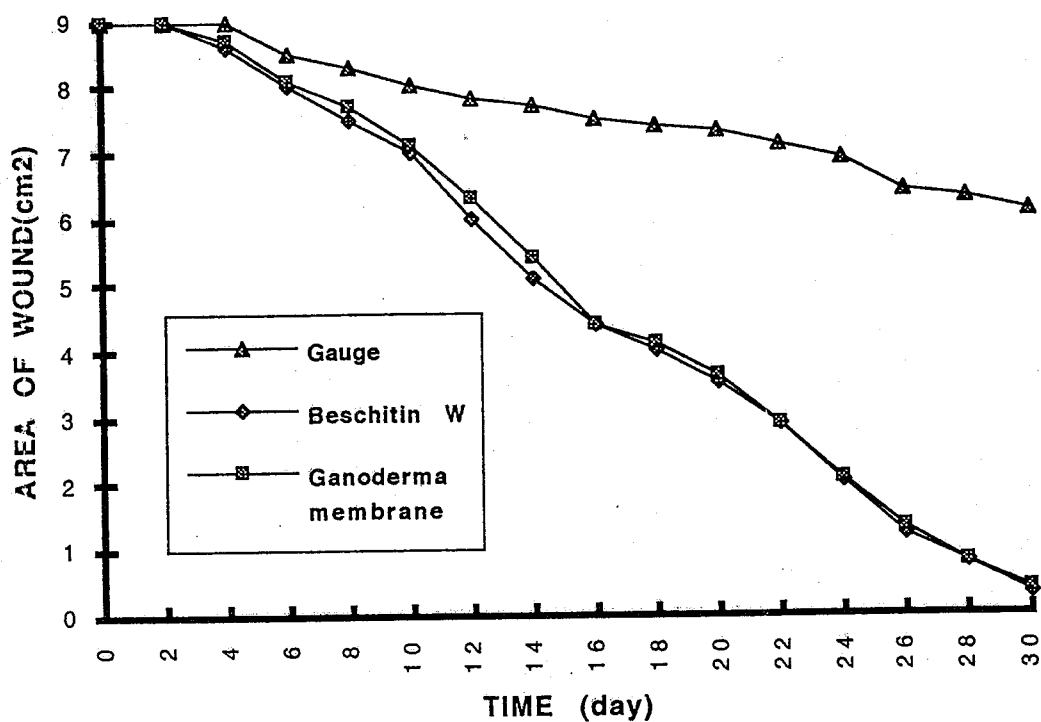


Fig. 10 Constructure curve for the skin disected rats treated with gauge, Beschitin W and Ganoderma membrane.

圖十 以紗布、幾丁質薄膜及靈芝薄膜處理皮膚切除之大鼠其傷口收縮曲線。

中藥及其單離成分抑制 膽固醇合成之研究

Studies on the inhibitory effects of chinese herbs and their
isolated compounds on cholesterol biosynthesis

林榮耀 黃寶如

台大醫學院生化所

摘 要

爲發掘以中藥萃取物和中藥單離成份來抑制膽固醇合成，作爲研究目標下，先用 Pravastatin、DL-3,5-二羥基-3-甲基戊酸 (DL-Mevalonate) 對 Vero cells 生長的影響以建立測試系統。由實驗結果可知，pravastatin (1-10 μ M) 具有強烈抑制細胞的生長，而對照組中額外加入的 1mM Mevalonate 却可使 Pravastatin 失去抑制作用，間接顯示 Pravastatin 抑制 Vero cells 中 Mevalonate 的生合成作用 (de novo synthesis)。在篩選中藥萃取物和中藥單離成份中，發現莪朮、枳實（中藥粗萃取物），Epicatechin-(4 β \rightarrow 8)-Epicatechin、1,2,3,6-Tetra-O-galloyl- β -D-glucose（單寧類），Astilbin（類黃酮類）濃度在 125、200、200、200、200 微克／毫升時，可因 Mevalonate 加入與否，改變對細胞生長抑制作用。

Abstract

The methods for the analysis of specific inhibitors of mevalonate biosynthesis were established by using Vero cells, an animal cell line. The inhibition on the growth of cultured animal cells by pravastatin was used as positive control and the inhibition was overcome by the addition of 1mM mevalonate to the medium. The following three kinds of substances were shown to have a strong inhibitory effect on mevalonate biosynthesis: .

- 1) Chinese herbs: *Curcuma zedoaria* Roscoe 、 *Poncirus trifoliata* Raf..
- 2) tannins : *Epicatechin*-(4 β \rightarrow 8)-*Epicatechin* (4 β \rightarrow 8)-*Epicatechin* (E.E.E.) 、 1,2,3,6-tetra-Ogalloyl- β -D-glucose.
- 3) flavonol: *Astilbin*.

前言

根據流行病學上的研究顯示，在西方已開發國家中，冠狀動脈心臟病 (Coronary artery heart disease)、動脈粥狀硬化症 (Artherosclerosis)，已成為主要的死因之一。而且根據以往在臨床和實驗研究都已指出，血脂過多 (Hyperlipidemia)和動脈血管病變之間有可能的相關性存在。來自血液的脂質(三酸甘油脂 Tri-glyceride，磷酸質 Phospholipids，和膽固醇 Cholesterol)的脂質和動脈管壁結合而致的動脈粥樣硬化損害，會導致冠狀動脈方面的疾病、心

肌梗塞、和腦及周邊動脈的閉塞 (Occlusion)。且在其血液中發現皆呈現有意義高值的膽固醇，因被認定為最重要的危險因子。1973年，Brown 和 Goldstein證實了 LDL-pathway，說明了低密度脂蛋白接受器 (LDL receptors) 調控膽固醇的合成及代謝，進而影響血清脂質的含量(1)。

現有許多藥品可藉減少生成或加速排除而降低血液中不正常升高的脂蛋白。Clofibrate 和 Gemfibrozil 會阻止脂質蛋白自肝臟中釋放，也阻止膽固醇的合成。Cholestyramine 和 Colestipol 都是樹脂 (resin) 之誘導物，它們可以膽酸結合並避免再吸收。菸鹼酸 (Nicotinic acid)，則可以降低極低密度脂蛋白 (Very-low-density-lipoprotein, VLDL) 的分泌，因此也降低了低密度脂蛋白 (Low-density lipoprotein, LDL) 膽固醇的合成。Probucol 會減少低密度脂蛋白高密度脂蛋白 (High density lipoprotein HDL)，膽固醇及脫輔基脂蛋白 A-I (Apolipoprotein A-I)。以上所提藥物中並沒有任何一種是完全令人滿意的。

在人體內膽固醇總量的70%是經由生合成作用 (de novo bio-synthesis) 產生。因此其後科學家致力於尋找膽固醇合成的抑制劑，以改善高脂血症。首先於1980年代，Brown 和 Endo 等人從黴菌代謝物中，發現內酯類 (Lactone)，稱為 Compactin (ML-236)(2)(3) 和 Mevinolin (Monacolin k)(4)(5) 能抑制膽固醇合成的速率限制——3-羥基-3-甲基戊基輔 A (3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 簡稱 HMG-CoA) 之還原 (Reductase)，直至最近它們的類似物 Pravastatin (CS-514)(6) 和 Simvastatin 才被運用於臨床上的

治療。而目前的研究顯示，Pravastatin (CS-514)可特異性地阻礙 HMG-CoA reductase 而抑制膽固醇的合成、增強 LDL receptors 的活性，進而改善血清脂質。同時也明顯地使 Total cholesterol 及 LDL-cholesterol 下降、HDL-cholesterol 上昇而 Triglyceride 降低，而且抑制 Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit (人類家族性高膽固醇血症模式)之冠狀動脈硬化的進展，所以是現今在臨床上治療高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症的最佳治療劑。Pravastatin 更重要的是，它可長期維持安定的血清總膽固醇降低效果。

Mevalonate 是在膽固醇生合成過程中，重要的中間物質，它的產生是經由下列三種酵素的參與—乙酰乙醯輔 A 硫解酶 (aceto-acetyl CoA thiolase)，HMG-CoA 合成酶 (HMG-CoA synthase)，HMG-CoA 還原酶 (HMG-CoA reductase)。因此藉由這些標的酵素，可作為降低高脂血症藥理作用的依據(7)(8)。而本實驗即是以動物細胞為測試系統，探討中藥及中藥單離成份對 Mevalonate 合成的影響，以探討運用於臨床而降低血清脂質、動脈硬化惡化的可能性。

材料與方法

一、中藥萃取物係由台北醫學院生藥研究所楊玲玲教授與顏焜熒教授惠贈。

二、Flavonoids 結晶體係由中國醫藥學院藥化所郭盛助教授，高雄醫學院天然物研究中心林忠男教授以及台大醫學院藥學所陳瓊雪教授惠贈。

三、Xanthone derivatives 結晶體係由林忠男教授惠贈。

四、單寧酸類係由台北醫學院藥學研究所徐鳳麟教授惠贈。

五、藥品：

1. Eagle's minimum essential medium, Calf serum 購自 Gibco 公司。

2. Benzylpenicillin, Streptomycin 購自 Sigma 公司。

3. DL-Mevalonolactone 購自 Sigma 公司。

4. Methylrosaniline chloride 購自 Sigma 公司。

5. Trypsin 購自 Sigma 公司。

6. Pravastatin 係三共株式會社惠贈。

六、儀器：

1. Dynatech MR 2000 Microplate Reader。

2. 5% CO incubator。

3. 無菌過濾器。

4. 血球計數器 (Hemocytometer)。

一、藥品的製備：

1. Eagle's 最少量必需培養液 (Eagle's minimum essential medium)：含有 50 units/ml 苯基盤尼西林 (Benzyl penicillin), 50 μ g/ml 鏈黴素 (Streptomycin) 和 5% 牛血清 (Calf serum)。

2. 染色液：

含有 0.5% (Methylrosaniline chloride), 0.85% 氯化鈉, 5% 甲醯胺 (Formamide), 50% 乙醇 (Ethanol)。

3. DL-3, 5-二羥基-3-甲基戊酸 (DL-Mevalonate) 係將 DL-3, 5-二羥基-3-甲基戊酸內酯 (DL-Mevalonolactone) 用, 0.1M 氫氧化鈉在60°C處理10分鐘即可。完成。

二、細胞培養 (Cell culture) :

實驗所用的 Vero cells 為取自於非洲綠猴腎臟細胞的細胞株, 平時用內含有 5% 牛血清最少量必需培養液 (5% CS-MEM) 的75平方公分培養瓶 (Flask) 培養於37°C、5% CO₂ 的培養器 (Incubator) 中, 而細胞株的次培養 (Subculture) 則根據傳統的細胞剝落步驟 (Trypsinization)。

三、中藥及中藥單離成份對 Vero cells 生長抑制的測方法:

中藥及中藥單離成份以最大溶解度存在於100% DMSO 中, 而最後以含 1% DMSO 存在於測試培養液, 其中含有 3×10^4 個細胞, 種於96-well 的微盤 (Microplate) 中, 經過24小時的培養, 再以微鏡觀察細胞的生長及形態上的差異; 另一面, 則在含有測試樣品中額外加入 1 毫莫耳濃度 (1mM) 的 3, 5-二羥基-3-甲基戊酸 (Mevalonate) 或 Sodium acetate, 比較細胞生長是否不同。

四、細胞生長的定量分析:

分析方法是根據1971年 Armstrong 發展出來的。首先每個 well 以100 微升的磷酸緩衝液 (PBS) 沖洗, 再以50微升的染色液, 20 分鐘, 取出染色液, 以水洗二次, 再以 Microplate photometer 測其在 540 毫微米 (nm) 的吸光度。

實驗結果

一、Vero cells 在96-well plate 中，細胞數目的選擇：

在2% CS-MEM，加入100微升於每 well 中，發現為使控制組能於24小時培養後，仍能處於最適當的生長狀態，依據以往報告及實驗分析結果顯示，細胞的最佳濃度為 3.0×10^4 cells / well。

二、Pravastatin 對 Vero cells 生長抑制效應分析：

將溶於 DMSO 之 Pravastatin 作濃度與細胞生長 (Absorbance 540 nm) 關係曲線。由結果可知，Pravastatin 在 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 時，即有強烈抑制細胞的生長與細胞形態 (Morphology) 上的改變，另一方面，以 pravastatin 額外加 1mM Mevalonate 為對照時比較細胞的多寡，發現細胞均回到正常的數目及形態生長，Sodium acetate 則不影響 Pravastatin 對 Vero cells 的生長抑制作用 (圖 1、2)。

三、各種物質對 Vero cells 生長之影響：

1. 中藥粗萃取物：對 Vero cells 的生長大部分都有不同程度的生長抑制作用，但於測試樣品中額外加入 1mM Mevalonate 為對照組時，發現細胞生長的抑制大部分沒有顯著的差異；而另一面，發現莪朮在濃度 125 微升 / 毫升時，經染色後細胞的吸光值有近一半的差異，而枳實在濃度 200 微升 / 毫升時，吸光度 (540 nm) 也約有 0.2 的差異 (表 1—3)。

2. 中藥單離成份—單寧酸類：

將四類單寧酸以高濃度篩選抑制細胞的生長，再比較外加 1mM Mevalonate 對 Vero cells 生長是否有異。結果顯

示，E.E.E. (flavan-3-ol 類之 trimer 型式) 及 1,2,3,6-Tetra-O-galloy- β -D-glucose(二者濃度為 $200 \mu\text{g/ml}$)，在 1mM Mevalonate 加入前後，在吸光度 (540nm) 約有 0.3 及 0.35 的差異 (表 4)。

3. 中藥單離成份一類黃酮類 (Flavonids) 及黃色素類 (Xanthones)：

同樣依據上述方法，由實驗結果可知 Astilbin ($200 \mu\text{g/ml}$) 則約有 0.4 的差異，而其他則不論 Mevalonate 加入與否，對細胞生長差異不太，顯示細胞生長的抑制效應，可能非由抑制 Mevalonate 在 Vero cells 中的生合成用 (de novo synthesis) (表 5、6)。

討 論

為了找尋有效的血脂症治療劑，我們將焦點集中於膽固醇的生合成作用，而傳統篩選膽固醇合成的抑制藥物，大都以合成 Mevalonate 的三個重要酵素為標的 (target)，進行活體外 (in vitro) 酵素抑制試驗 (8)(9)。而本實驗以動物細胞作抑制試驗，其優點是在篩選抑制酵素藥物時，酵素就如存在於活體細胞中的生理狀態，同時也可考慮到抑制劑以前藥物 (Pro-drug) 型式進入細胞後被活化的可能性。而體外無細胞 (cells-free) 酵素抑制分析，包括抑制劑是否能穿過細胞膜障礙及在細胞內即被非活化 (inactive) 可能的缺點。故以細胞試驗以篩選抑制劑，提供了較佳的體內可能性。

在發現合成膽固醇抑制劑過程中，1977，Kuroda、Endo

等人曾報告長鏈脂肪酸能於體外抑制參與合成膽固醇的酵素(10)。而實驗中 Pravastatin 作為正對照組 (Positive control)，其構造與 HMG-CoA Reductase 的受質—HMG-CoA 之構造相類似，因此可與 HMG-CoA 作競爭抑制 HMG-CoA Reductase (Competition inhibition)。由結果顯示醋酸鈉、HMG-CoA 均不影響 Pravastatin 之抑制細胞生長作用，但 DL-3,5-二羥基-3-甲基戊酸 (DL-Mevalonate) 在與 Pravastatin 同時加入或 Pravastatin 加入後二十四小時再加入，均可使細胞回復正常形態及數目生長。因此由膽固醇合成速率限制的受質及重要產物 (Mevalonate) 對 Pravastatin 的生長抑制影響可知，Pravastatin 的確可影響膽固醇的合成。同時與 Kumagai 以在臨床上使用 Pravastatin 類似物—Compactin，有相似濃度的細胞生長抑制(11)。而從所篩選的中藥和中藥單離成份中，共篩選出在高濃度的莪朮、枳實(中藥萃取物)、E.E.E.、1,2,3,6-O-Tetra-O-galloyl- β -D-glucose (單寧類)、Astilbin (類黃酮類)，可在 Mevalonate 加入前後，改變對非洲綠猴腎臟細胞的抑制作用。因此顯示出可能參與抑制膽固醇合成的速率限制。最後評估抑制活體外 (in vitro) 的已純化膽固醇合成酵素和抑制 WHHL rabbits (高血脂動物模型) 的動脈硬化，方可使上述藥物更具代表性。

參考文獻

1. Brown M.S., Goldstein J.L. (1984). How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. Science American. 251:25-60.

2. Brown A.G., Samle T.C., et al. (1976). Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum*. J. Chem.Soc. Perkin Trans. 1165-1170.
3. Endo A., Kuroda M. , Tsujita Y. (1976). ML-236A, ML-2236B, ML-2236C new inhibitors of cholesterogenesis produced by *Penicillium citrinum*. J. Antibiotics 29: 1346-1348.
4. Alberts A. W., Chen J. et al. (1980). Mevinolin , a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc. Natl. Acad.Sci. U.S.A. 77:3957-3961.
5. Endo A.(1979). Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. J. Antibiotics 32:852-854.
6. Tsujita Y., Kuroda Y., et al. (1986). CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. Biochim . Biophys. Acta 877:50-60.
7. Tomoda H., Kumagagi H., et al.(1987). F-244(1233A) specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase. Biochim Biophys. Acta 922:351-356.
8. Tomoda H., Kumagagi H., et al. (1988). F-244(1233A) a specific inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl

coenzyme A synthase. Taxonomy of producing strain, fermentation, isolation and biological properties. J. Antibiotics 41:247-249.

9. Tomoda H., Omura S., et al. (1989). Triacsins, acyl-CoA synthetase inhibitors and F-244(1233A), a hydroxymethyl glutaryl-CoA synthase inhibitor. In Novel Microbial Products for Medicine and Agriculture. Ed., A.L. Demain et al., PP 171-177, Society for Industrial Microbiology.
10. Kuroda M., Endo A. et al. (1977). Inhibition of in vitro cholesterol synthesis by fatty acids. Biochim. Biophys. Acta 486:70-81.
11. Kumagai H., Tomoda H. et al. (1989). Method of search for microbial inhibitors of mevalonate biosynthesis using animal cells. The journal of antibiotics:397-402.

表一 Effects of various crude extracts of Chinese herbs on the growth of Vero cells with or without mevalonate.

Treatment	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^b
對照組	0.05% EtOH	0.778	0.754
貫眾	387	0.333	0.363
枳殼	108	0.526	0.543
女貞子	140	0.287	0.279
小葉葡萄	281	ND	ND
菟絲子	105	ND	ND
巴豆	134	0.363	0.386
野芋	186	ND	ND
厚朴	295	0.184	0.188
大麻仁	100	ND	ND
烏藥	200	0.139	0.104
青皮	200	0.466	0.437
何首烏	127	0.350	0.357
大金英根	75	0.305	0.319
川牛七	211	ND	ND
續隨子	189	0.194	0.197
甘草	140	ND	ND
蒼朮	188	ND	ND
北陳	210	0.129	0.192
黃芩	161	0.314	0.284
補骨脂	175	ND	ND
五味子	200	0.310	0.333
瓜蒌	120	0.103	0.097
半夏	148	ND	ND
薑黃	135	ND	ND
大戟	144	0.367	0.383
莪朮	125	0.314	0.601
骨碎補	100	ND	ND
陳皮	100	ND	ND
肉豆蔻	100	0.282	0.298
枳實	200	0.429	0.630
川紅花	154	0.446	0.452

ND : Not Detected

^aVariable Data

^b1mM

表二、Effects of various crude extracts of Chinese herbs on the growth of Vero cells with or without mevalonate.

Treatment	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^a
對 照 組	0.05% EtOH	0.703	0.728
烏 白 (枝)	251	0.316	0.307
仙 鶴 草	252	0.185	0.133
小 金 英	251	0.345	0.404
小 山 葡 萄	250	0.295	0.301
蕃 石 榴 葉	249	0.335	0.338
絲 瓜 絡	250	ND	ND
穿 山 龍	252	ND	ND
牡 丹 皮	250	0.302	0.327
小 金 英	251	ND	ND
大本山葡萄(枝)	252	0.316	0.302
半 支 蓮	100	0.403	0.402
鐵 樹 葉	100	0.298	0.287
小 防 風	50	ND	ND
蒲 公 英	100	ND	ND
蛇 舌 草	100	ND	ND
烏 不 宿	50	0.417	0.466
敗 醬 草	50	0.489	0.484
金 綠 蓮	100	0.520	0.546

ND : Not Detected

^a1mM

表三 Effects of various crude extracts of Chinese herbs on the growth of vero cells-with or without mevalonate.

Treatment	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^a
對 照 組	0.05% EtOH	0.729	0.753
大本山葡萄根	108	0.396	0.437
蒲 桃 枝	112	ND	ND
豬 簕 草	100	0.450	0.486
王 不 留 行	125	0.347	0.385
地 龍	216	ND	ND
白 朮	124	0.411	0.476
風 不 動	100	ND	ND
大本山葡萄葉	126	0.396	0.390
黃 柏	31	ND	ND
大本山葡萄藤	435	0.328	0.315
廣東山葡萄莖	37	ND	ND
蘆 薈	44	ND	ND
基隆山葡萄莖	36	0.350	0.362
伸 筋 草	328	ND	ND
五 靈 脂	87	ND	ND
六 月 雪	84	ND	ND
乾 漆	38	ND	ND
虎 杖	20	0.109	0.233
蒺 藜	100	ND	ND
黃 金 桂	84	ND	ND
紅 蘇 木	36	0.287	0.235
川 芎	205	ND	ND
歸 尾	89	ND	ND

ND : Not Detected

^a 1mM

表四、Effects of various tannins on the growth of Vero cells with or without mevalonate

1) Caffeoylquininate

Compound	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^a
Control	1% DMSO	0.873	0.815
Chlorogenic acid	200	ND	ND
Methyl chlorogenate	200	ND	ND
3,5 Di-O-caffeoylquinic acid	200	0.257	0.319
Methyl 3,5-di-O-caffeoylquininate	200	ND	ND
3,4 Di-O-caffeoylquinic acid	200	0.166	0.185
Methyl 3,4-di-O-caffeoylquininate	200	ND	ND

ND : Not detected

^a1mM

表五 . Effects of flavonoids on the growth of Vero cells with or without mevalonate

1) . Flavonol and its derivatives

Compound	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^b
Control	1% DMSO	0.837	0.872
Galangin	100	ND	ND
Fisetin	50	ND	ND
Quercetin	50	0.323	0.249
Quercitrin	50	0.104	0.185
Rutin	50	ND	ND
Quercetin-3-O- (arabinopyranosyl)- gactopyranoside	100	ND	ND
Myricetin	100	0.576	0.510
Myricitrin	50	0.392	0.339
Kaempferol	100	ND	ND
Rhamnustrioxide	100	ND	ND
Astilbin ^a	200	0.385	0.816

ND : Not detected

^aVariable Data ^b 1mM

表六 Effects of tetrahydroxyxanthone on the growth of Vero cells growth with or without mevalonate

Compound	Conc. (μ g/ml)	Absorbance 540 nm	
		None	Mevalonate ^a
Control	50	0.673	0.661
3,4,6,7-Tetrahydroxyxanthone	50	0.072	0.061
3,4,6,7-Tetrahydroxyxanthone tetraacetate	250	ND	ND
1,3,5,6-Tetrahydroxyxanthone	50	ND	ND
1,3,5,6-Tetrahydroxyxanthone tetraacetate	250	ND	ND
3,4,5,6-Tetrahydroxyxanthone	50	0.083	0.065
3,4,5,6-Tetrahydroxyxanthone tetraacetate	250	ND	ND
1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone	50	ND	ND
(Norathyriol)			
1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone tetraacetate	250	ND	ND
2,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone	50	ND	ND
2,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone tetraacetate	250	ND	ND

ND : not detected

^a1mM

圖一

Phase-contrast microscopic appearance of Vero cell incubated for 24 hours with $10\mu\text{M}$ pravastatin alone and in combination with 1 mM mevalonate.

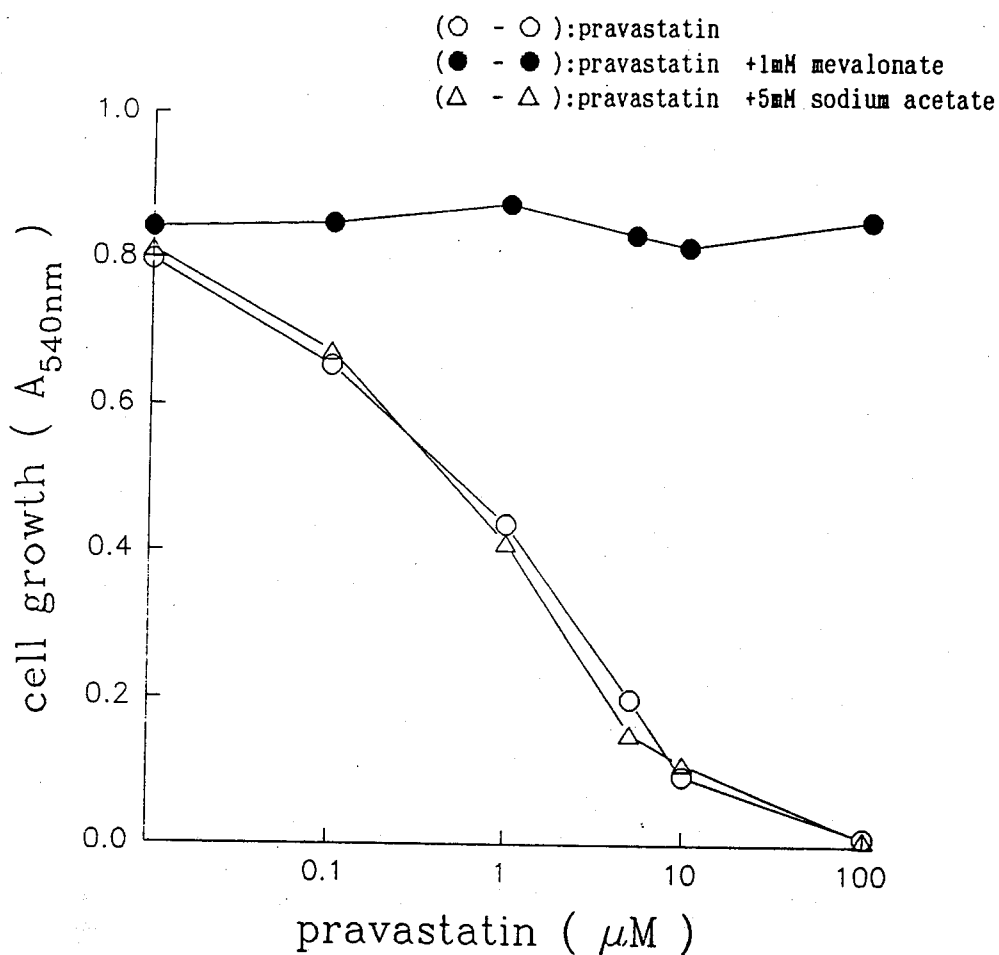
(A) $10\mu\text{M}$ pravastatin (B) $10\mu\text{M}$ pravastatin + 1 mM mevalonate

(A).



(B).





圖二

Effects of pravastatin on the growth of Vero cells in the presence of 1 mM mevalonate(●) or 5 mM sodium acetate(△).

川芎有效成分 tetramethylpyrazine 對狗蛛網膜下腔出血腦中風之治療評估

The effect of tetramethylpyrazine on
cerebrovasospasm-induced by
subarachnoid hemorrhage in dogs

顏茂雄

國防醫學院藥理學科

摘 要

臨床上有關蛛網膜下腔出血所引發血管痙攣之致病因及藥物，雖經過去 30 多年研究至今仍未獲肯定結論。本實驗採用雙重蛛網膜下腔出血動物模式，觀察離體基底動脈對各種血管收縮劑及舒張劑之反應，以探討血管內膜及血管平滑肌在出血性血管痙攣所扮演角色。同時也利用此模式來評估鈣離子阻斷劑或 tetramethylpyrazine(TMP) 為川芎有效成份之一，對治療出血性血管痙攣之效果。實驗結果顯示，腦血管對 5-hydroxytryptamine(5-HT) 及 norepinephrine(NE) 之收縮反應在出血組顯著大於對照組；相反，腦血管對高鉀溶液之收縮反應顯著小於對照組；然而，nitroglycerin(NG) 之舒張反應在出血組遠比對照組低。由以上結果說明血管痙攣之發生可能與血管內膜及血管內膜平滑肌結構或功能改變有關。有關血管痙攣之致病因有許多不同假說，其中大多數學者認為 hemoglobin(Hb) 可能是引起血管痙攣之主要因素。本實驗為進一步證實 Hb 在血管痙攣所扮演之角色，分別測定出血組動物腦脊髓液中所含 Hb 濃度及腦脊髓液對正常或出血組腦血

管之收縮反應。結果顯示出血組腦脊髓液中Hb濃度大於對照組，且出血組之腦脊髓液可引起血管收縮，而此收縮反應在對照組遠大於出血組。而對照組之腦脊髓液對血管則無明顯收縮反應。同時腦脊髓液中Hb濃度與其收縮反應之間無相關性存在。此結果說明HB雖引起血管收縮但非造成血管痙攣之唯一因素。另本實驗以nifedipine(Nif)(2 mg/kg)或tetramethylpyrazine(TMP)(20 mg/kg)治療出血性血管痙攣，結果顯示，兩者均顯著改善出血組血管對收縮劑反應。此結果更加肯定鈣離子阻斷劑治療血管痙攣之效果。至於本實驗TMP之治療效果與Nif相比較不明顯其原因可能與TMP劑量、溶解度或者兩者作用機轉不同所造成之結果，關於以上諸因素則有待進一步研究。綜合以上實驗結果，可歸納以下結論：(1)血管痙攣之產生與血管內膜及平滑肌之結構或功能改變有密切關係。(2)Hb可能是血管痙攣致病因素之一，但並非是唯一因素。(3)Nif及TMP均具改善血管異常現象，兩者相比，前者較後者佳。

前言：

臨床上蛛網膜下腔出血所引發之血管痙攣常導因於動脈血管瘤破裂，而動脈瘤一般發生的部位為大腦動脈、中大腦動脈或其交通枝(1)。早於1951年，與Riemensch兩位學者首先在臨床上發現蛛網膜下腔出血後常會誘發血管痙攣現象(2)。此後，有關血管痙攣之機轉及其治療便受廣泛研究。蛛網膜下腔出血引起之血管痙攣其時程可劃分為兩個階段(3, 4)：一為急性血管痙攣期(acute vasospasm)，此期一般發生於出血後約1-2小時，此階段於短時間內會消失。二為延遲性血管痙攣期(delayed vasospasm)，發生於出血後2-3天，而於5-10天血管痙攣程度達到最嚴重(5)。

血管內膜位於血管最內層，除隔開血液與血管平滑肌外，並可充當為血腦障壁。此外，血管內膜還具有以下幾種重要的生理功能：(1)含有各種不同合成及代謝酶，例如：轉換酶(converting enzyme)——以活化angiotensin I成為angiotensin II，或單氧化酶(monoamine oxidase)——用以去活化norepinephrine (NE)及serotonin (5-HT)(6, 7)。(2)具內分泌功能：可合成並釋放如glycoprotein, interleukin, tissue plasminogen activator等大分子化合物及13-hydroxy-9,11-octadecadienoic acid (13-HODE), platelet activating factor及prostacyclin(6, 7)等小分子化合物，以防止血管產生粥樣化或梗塞使血流保持通暢。(3)具有再攝取功能，其可再攝取自神經末梢釋放於血液中的5-HT及NE。除上述諸功能外，年Furchgott和Zawadzki等學者首先發現acetylcholine (ACh)之舒張血管作用必須經由血管內膜釋放一種血管舒張因子(endothelium-derived relaxing factor 簡稱EDRF)而達成(8)，此種物質前已被證明可能是一氧化氮(NO)(9)，而其舒張血管作用機轉也已被證明是因興奮細胞內可溶性guanylate cyclase而增加細胞內c-GMP的結果(10)；除EDRF外，年Yanagisawa等首先報告豬主動脈內膜會製造並釋放一種含21個胺基酸化合物稱為endotheline，該物質具有很強之收血管作用(11)。

由上述兩種血管內膜收縮與舒張因子相繼被發現，使得血管內膜對血管張力之調控受到重視並引起學者廣泛研究。本實驗之目的擬以蛛網膜下腔出血之動物模式(12)，探討血管內膜與血管平滑肌於出血後所引發之血管痙攣所扮演的角色，以進一步瞭解出血後引起血管痙攣之可能機轉。

蛛網膜下腔出血所引起之腦血管痙攣會誘發腦局部缺血，以致患者意識不清，產生半身不

遂，嚴重者甚至死亡(13)。血管痙攣多發生於動脈瘤破裂之同側，且蛛網膜下腔出血引起血管痙攣之發生率及嚴重性與血塊存積位置、大小和年齡有密切關係(14, 15, 16)。預防蛛網膜下腔出血後引起血管痙攣的方法有二種：(1)藥物療法(2)外科療法。外科療法是將血塊自出血部位清除以避免血管痙攣產生(16)。至於藥物療法目前雖有下列藥物諸如血管張力素轉換酶(angiotensin converting enzyme inhibitor)、非固醇類抗發炎藥(nonsteroidal antiinflammatory drugs)、游離基清除劑(free radical scavenger)、磷酸雙酯抑制劑(phosphodiesterase inhibitor)、局部麻醉劑(local anesthetics)、鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blocker)等數十種藥物皆曾被嘗試應用於臨床與基礎醫學研究，以作為預防或治療出血性血管痙攣，但迄今未有任何一藥物獲得肯定之預防與治療效果，因此新藥之開發是刻不容緩的事。n-butylidenephthalide 與 tetramethylpyrazine (TMP) 分別為抽取自中國川芎(Ligusticum wallichii FRANCE)之有效成分之一，根據文獻報告及本實驗室之研究結果，與 n-butylidenephthalide 之一般藥理作用如下：(1)具舒張血管作用。(2)增加冠狀血流量。(3)抑制血小板凝聚等作用(17, 18)。另據文獻報告此二成分可改善腦中風之後遺症並提高存活率(19)，但對腦出血後引起之血管痙攣治療效果之評估，則尚未有文獻報告。因此本實驗之另一目的擬比較 n-butylidenephthalide 與 TMP 對此種出血性血管痙攣之治療效果作進一步探討並與已知之鈣離子阻斷劑作比較，以提供臨床與基礎醫學之參考。

研究方法與材料：

一、實驗動物組：

本實驗採用體重約 6-12 公斤，性別不拘之犬作為研究對象，實驗共分為三大組。第一組為假性對照組，第二組為蛛網膜下腔出血組，第三組為藥物治療組，該組再細分為三小組；第一組為 nifedipine (Nif) 治療組，第二組為治療組及第三組為 n-butylidenephthalide 治療組。每組各給 2-3 種不同劑量。

二、蛛網膜下腔出血動物之製備：

動物經由腹腔注射 pentobarbital (30 mg/kg) 麻醉，俟動物麻醉後將其頭部固定於立體定位儀，並以 23 號針管，自枕骨大孔(foramen magnum)處穿入至腳間池(cisterna magnum)抽取約 4 毫升腦脊髓液，隨即作心臟穿刺抽取約等體積之自體血液並由原腦脊髓液之抽取針頭緩慢注入(約 2 分鐘內)腳間池，立即將狗身體傾斜 45° 使頭部朝下並維持這種姿勢約 30 分鐘，促使注入之血液能藉重力作用流向基底池(basal cisterna)，並可避免其流入脊髓腔。注射完畢，以電毯動物維持體溫，直到動物清醒為止，再放回動物籠飼養。抽取之腦脊髓液，其中 0.5 毫升用於測定鈉、鉀、鈣電解質濃度，剩餘腦脊髓液貯存於 -20℃ 低溫冰箱中，以便日後做離體血管實驗及血紅素濃度測定。

三、假性對照組：

以等體積之人工腦脊髓液(單位為 mM, NaCl 124、KCl 14.9、KH₂PO₄ 1.2、MgSO₄ 2.4、CaCl₂ 2.5、NaHCO₃ 25.6、glucose 10.0)取代自體血液，由枕骨大孔注入腳間池(cisternal magna)，其餘步驟同二。

四、藥物治療組：

(一)、之配製與給藥方式：

(1) Nif 之配製：

將 Nif 溶於含有 polyethylene glycol 400 (PEG 400)，與 water 混合液中(其各成份比例分別為 PEG 400 : glycerin : water = 40 : 10 : 50)，配成濃度為 4 mg/ml。

(2) Nif 給藥方式：

動物於實驗第一天引發蛛網膜下腔出血後隨即由腹腔注射 Nif (2 mg/ml)，每隔 12 小時注射一次，每天注射二次共注射七天，直到動物犧牲為止。

(二) TMP 之配製與給藥方式：

TMP 溶於 PEG 400, glycerin 及 water 之混合液中，混合比例 (同 Nif)，濃度為 40 mg/ml，加熱溶解，注射劑量為 20 mg/kg，其餘步驟同 (一)。

五、離體血管製備：

實驗第八天，動物由腹腔注射 pentobarbital (30 mg/kg) 麻醉後隨即由心臟放血，並立即以電鋸鋸開頭蓋骨，迅速取出腦，並置於充有 95% O₂ 及 5% CO₂ 混合氣之 Krebs 氏溶液 (單位為 mM, NaCl 118、KCl 4.7、NaHCO₃ 25、KH₂PO₄ 1.2、MgCl₂ 1.2、CaCl₂ 2.5 及 glucose 11)，自腦剪下基底動脈，並去除血管周圍結締組織及脂肪，剪取一小段作組織切片，另取二小段每段約 3-4 毫米長血管環，其中一段去除血管內膜，另一段血管內膜保持完整。於血管環管腔內置入二之白金乙鉤，其中一端固定於離體組織恆溫槽，另一端連接於 Grass FT 03C 力轉能器。動脈環懸掛於含 20 毫升充有 95% O₂ 及 5% CO₂ 混合氣之 Krebs 氏溶液組織恆溫槽中，溫度維持 37°C。血管張力經由 Grass FT03C 力轉能器，將訊號傳送到 Grass Model 7D 生理多相記錄儀。實驗前將血管之張力調節為 0.8 克，並使其在恆溫槽中穩定約 60-90 分鐘才進行實驗。血管內膜完整性鑑定方法如下：(1) 以 ACh (10⁻⁷-10⁻⁵ M) 加入離體血管，內膜如果去除完全，則 ACh 引起之腦血管收縮反應會消失。(2) 用掃描式電子顯微鏡鑑別。本實驗之收縮—劑量反應曲線之獲得及給藥方法是採用累加方式；而血管舒張現象是以 PGF₂α (10⁻⁸-5×10⁻⁷ M) 或 5-HT 先引起血管收縮，待穩定後，再採藥物累加方式，觀察舒張劑之劑量反應曲線。每當一種藥物試驗完畢後，以 20 毫升之 Krebs 氏溶液沖洗至少三次以上，直至血管達穩定後 (約 30-60 分鐘) 再進行另一藥物試驗。

六、血管痙攣之評估：

根據 1988 年 Duff 等學者設計之方法 (18)：血管痙攣指標之計算以放大 100 倍的血管組織照片作為計算依據。

管徑直徑平均值 (D)

血管痙攣指標 = $\frac{\text{管徑直徑平均值 (D)}}{\text{血管平滑肌平均厚度 (T)}}$

血管平滑肌平均厚度 (T)

D：管徑直徑平均值測定：每 450 弧度量一次共量四次，求平均值。

T：血管平滑肌測量：每 900 弧度量一次共量四次求其平均值。

1. 血管組織切片之製備：

取約 5 mm 長的血管置入含 10% glutaraldehyde 固定液，並以 microtome 切成每片組織約為 4-6 μm 厚度。

2. 染色：

採用哈利式蘇木精及伊紅染色法 (Harris hematoxylin and eosin stain)，步驟如下：

(1) 脫臘：

經二甲苯 (xylene) 浸泡二次，每次浸泡 5 分鐘。

(2) 染色：

(A) 以 hematoxylin 溶液浸泡 11 分鐘，再以蒸餾水沖三分鐘。

(B) 在 Scott 溶液浸泡 3 分鐘，使切片變藍，再用蒸餾水沖洗 3-5 分鐘。

(C) 用伊紅 (eosin) 染色 3-5 分鐘。

(D) 再分別浸泡於含 70%，80%，90%，95% 酒精及無水酒精瓶中，各浸泡 1-3 分鐘以脫水。

(E) 用二甲苯使檢體呈透明狀，用封片膠蓋封。將檢體置於光學顯微鏡下觀察及照像。

七、腦脊髓液所含鈉、鉀、鈣及血紅素濃度測定：

1. 鈉、鉀、鈣離子濃度是以生化自動分析儀 (AU 550 OLYMPUS OPTICAL CO. LTD) 測定；

鈉、鉀測定原理是用選擇性離子電極；鈣離子則是在鹼性溶液中，首先與o-cresophthalein complex 形成 calcium—cresophthalein complex (深紅色)，再將儀器波長設定於 575 nm 處測其吸光度。鈣離子濃度計算公式為：

$$\text{Calcium concentration} = \frac{A_{\text{unk}} - A_{\text{blk}}}{A_{\text{std}} - A_{\text{blk}}} \times \text{conc of std}$$

A_{unk} =unknown absorbance A_{blk} =blank absorbance
 A_{std} =standard absorbance conc of std=standard concentration

八、血紅素濃度之測定：

1. 血紅素標準品配製以 3.22 毫克血紅素溶於 5 毫升生理食鹽水配成濃度為 10 M 之貯備溶液，再依序稀釋成不同濃度； 6×10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 2.5×10^{-6} 、 10^{-6} 、 5×10^{-7} 、 2.5×10^{-7} 、 10^{-7} M，以建立標準曲線。
2. 標準品與檢體測定：以可見光光譜儀 (Shimadzu UV-160)，波長設定於 412 nm，並以生理食鹽水作空白對照組，分別測定血紅素標準品及未知濃度檢體吸光度。
3. 血紅素濃度計算方式：由各不同濃度標準溶液所測得吸光度與標準濃度對數值以直線迴歸方法求得吸光度 - 濃度標準曲線方程式。再將由可見光光譜儀測得之檢體吸光度，藉由標準曲線方程式，可求得檢體濃度。

結果

一、腦血管痙攣指標：

假性對照組，蛛網膜下腔出血組及以 Nif (2 mg/kg) 或 TMP (20 mg/kg) 藥物治療組其血管痙攣指標分別為 9.6 ± 0.5 ， 5.1 ± 0.2 ， 6.8 ± 0.3 ，及 7.8 ± 0.7 (表一)，在這四組中，對照組及以 Nif 或 TMP 治療組與出血組比較均具統計上差異 ($p < 0.05$)。此說明藥物治療明顯改善血管痙攣現象。

二、5-HT, NE 在對照組、出血組及藥物治療組等動物之基底動脈反應：

(1) 對照組：

5-HT, NE 對狗基底動脈之反應，如圖一與圖二顯示去除血管內膜，5-HT 或 NE 之濃度—反應曲線往左移，此說明去除內膜可增強 5-HT 及 NE 之收縮反應。

(2) 蛛網膜下腔出血組：

5-HT, NE 在蛛網膜下腔出血組動物離體血管之收縮反應顯著大於內膜完整血管及除內膜血管之假性對照組。在出血組 5-HT 或 NE 之收縮反應不論在內膜完整血管及除內膜血管間並無顯著差異。

(3) 藥物治療組：

蛛網膜下腔出血動物，以 Nif 或 TMP 藥物治療後，內膜完整血管對於 5-HT 或 NE 的反應與出血組比較有明顯統計上差異 (圖三、圖四)。此說明藥物治療後血管反應性加強現象獲得改善。

三、高鉀溶液在對照組、出血組及藥物治療組之血管反應：

(1) 對照組：

圖五顯示高鉀溶液之收縮反應在內膜完整血管與除內膜血管間並無統計差異，此說明高鉀溶液之縮血管反應並不受血管內膜影響。

(2) 蛛網膜下腔出血組：

高鉀溶液在出血性腦血管不論內膜完整與否其濃度—反應曲線相近，但與對照組相

比其濃度-反應曲線顯著右移 ($p < 0.05$) (圖五)，此說明出血性腦血管對高鉀反應性減低。

(3) 藥物治療組：

出血性腦血管對高鉀溶液收縮減小現象，以 Nif 或 TMP 治療後其血管對高鉀之濃度-反應曲線顯著左移，但 TMP 改善出血性腦血管對高鉀反應性減低現象較 Nif 之效果差 (圖六)。

四、NG 在對照組、出血組、治療組之舒張反應：

(1) 對照組：

血管內膜是否完整對於 NG 引起的其濃度-舒張反應並無顯著影響 (圖七)。

(2) 蛛網膜下腔出血組：

NG 對出血性腦血管之舒張作用不論內膜存在與否其濃度-反應曲線，與對照組相比顯著右移 (圖七)，此說明 NG 之舒血管作用在出血組明顯減低。

(3) 藥物治療組：

經 Nif 治療後在出血性腦血管對 NG 舒張作用降低現象獲得顯著改善，幾乎恢復正常。而 TMP 並無明顯改善 NG 之舒血管作用減低現象 (圖八)。

五、腦脊髓液中鈉、鉀、鈣電解質濃度：

蛛網膜下腔出血組及藥物治療組動物的腦脊髓液中所含鈉、鉀、鈣等電解質濃度與假性對照組相比並無明顯統計差異 (圖九、十、十一)。

六、腦脊髓液對血管之反應、血紅素在腦脊髓液濃度變化及兩者之相關性：

(1) 腦脊髓液對血管之反應：

出血組動物於誘發出血後第三天及第八天所抽取之腦脊髓液分別測定在對照組及出血組離體腦血管反應，結果如圖十二顯示腦脊髓液在對照組血管收縮反應統計上明顯大於出血組血管 ($p < 0.05$)。但此腦脊髓液在對照組或出血組之去內膜血管引起的收縮反應顯著降低。然而，由對照組所獲之腦脊髓液對離體血管並無法引起收縮反應 (圖十三)。

(2) 腦脊髓液中血紅素濃度變化：

由圖十四顯示腦脊髓液中血紅素濃度在蛛網膜下腔出血組及藥物治療組動物顯著高於對照組。此結果與結果 (1) 顯示腦脊髓液中血紅素可能與血管痙攣有密切關係。

(3) 腦脊髓液中血紅素濃度與血管收縮之相關性：

由圖十五顯示腦脊髓液中血紅素濃度與血管收縮張力間不具有良好相關性 ($r = 0.1$)，此說明血紅素雖可引起血管收縮但非引起血管痙攣之主要因素。

討論

本實驗之所以採用雙重蛛網膜下腔出血動物模式進行研究，其主要原因為該模式較類似於人類出血性腦血管痙攣；包括血管痙攣發生過程、血管收縮程度及內膜受傷害程度 (20)。

依據本實驗結果顯示，5-HT 或 NE 對基底動脈之收縮反應在內膜完整血管之反應低於內膜去除血管，但在出血組兩種收縮劑反應，不論內膜存在與否均大於對照組，且彼此間收縮反應大小相近無統計上差異。相反，高鉀溶液在對照組之收縮反應 (不論內膜完整與否) 均大於出血組血管之反應 ($p < 0.05$)。然而對 NG 之舒張作用，已知屬於一種非內膜依賴性之舒張劑 (10)，在對照組之舒張反應大於出血組。由以上 5-HT, NE 及非內皮依賴之高鉀溶液與 NG

之反應結果暗示，血管內膜與平滑肌結構及功能上之改變可能與蛛網膜下腔出血後引起血管痙攣有密切關係。

關於血管平滑肌功能改變可由圖五，結果顯示當蛛網膜下腔出血組血管對高鉀溶液之收縮反應明顯小於對照組。由圖五也指出血管內膜存在與否對鉀溶液反應之收縮並無影響，此更說明出血性腦血管對鉀溶液反應減低現象主要是因血管平滑肌發生結構或功能的改變所致。此結果與1989年Tsuji等學者以狗腦血管之實驗結果相符，他們認為出血性腦血管對鉀反應性減低，可能是減少鈣經由細胞膜電位依賴性鈣離子通道之運送所致(21)。此外1985年Waters等學者以電生理技術記錄貓之基底動脈在蛛網膜下腔出血後之靜止膜電位變化，結果顯示出血後血管膜電位由正常 -62.5 ± 3.2 mV增加至 -47.3 ± 4.3 mV，由此結果更說明出血後血管對鉀反應降低是導因於血管產生去極化而減少鈣內流所致(22)。

NG已知是一種非內膜依賴性舒張劑，因此其舒張作用不受內膜存在所影響，由圖七結果顯示NG舒血管作用在對照組不論內膜存在與否並無明顯差異，此結果更支持NG之舒血管作用與血管內膜無關。此外圖七也顯示NG舒血管作用在對照組顯著大於出血組。這種結果與Kim等在狗之蛛網膜下腔出血性腦血管對sodium nitroprusside之反應性減低之結果相符(23)，更加說明出血後血管平滑肌功能有所改變。NG舒血管作用機轉根據Rapoport等學者報告是經由代謝產生一氧化氮(NO)，活化平滑肌細胞內guanylate cyclase而增加細胞內cGMP(10)。因此NG舒血管作用在出血組血管反應性減低可能原因有二：(1)出血後導致血管平滑肌內guanylate cyclase活性降低的結果，這有待進一步探討。(2)1989年Kim等學者提出一種假說認為狗在蛛網膜下腔出血後腦血管平滑肌可能對EDRF之敏感性降低(24)。綜合以上結果，認為出血後血管痙攣發生可能是由於血管收縮增強而舒張減低之淨結果造成。

有關蛛網膜下腔出血引起血管痙攣之機轉，雖以研究多年，迄今仍無定論。綜合目前有關探討出血性血管痙攣之可能機轉，概括有下列幾種說法：(1)血管形態與結構改變：動脈管壁之構造，如內膜層發生水腫、變性、增生、破損及纖維化等，另中膜層發生壞死及纖維化以及內彈性組織發生皺褶等，因而導致血管痙攣。(2)血管組織內生性物質之改變：血管內膜可製造某些舒張因子，如prostacyclin、EDRF，皆具有舒張血管作用，蛛網膜下腔出血後上述舒張因子合成及釋放減少。反之，leucotrienes一種具血管收縮作用之花生四烯酸代謝物合成增加而引起血管痙攣。(3)血液活性物質之釋出：當血管破裂時血液溢出，當血液凝固後會釋放各種活性物質諸如血紅素--為紅血球破裂之釋放物，而引起血管收縮。(4)血管反應性改變：蛛網膜下腔出血後，血管神經末梢對NE在攝取功能受到抑制或因出血導致支配血管神經萎縮，以致神經支配器官對神經傳遞物(如5-HT或NE)敏感性增加(supersensitivity)，因而產生血管痙攣現象。

圖十三顯示由正常對照組抽取腦脊髓液不會引起血管收縮反應，蛛網膜下腔出血動物之腦脊髓液則明顯會引起血管收縮。1976年Allen等學者首先發現蛛網膜下腔出血病人之腦脊髓液會引起血管收縮同時也會加強5-HT、NE產生的縮血管作用(21)。因此出血後腦脊髓液中可能含有某些收縮因子，這些收縮因子可能是來自受損傷血管、紅血球破裂或血液凝固所釋放。根據研究報告指出出血後腦脊髓液中所含血管活性物質諸如5-HT、NE、prostaglandin、Hb及lipid hydroperoxide等這些物質增加與腦血管痙攣發生有關(25,26,27)。1981年Boullin等學者報告出血性腦脊髓液所引起的血管收縮作用不會被NE、5-HT、histamine、ACh、angiotensin II等活性物質之選擇性拮抗劑所阻斷(28)，但鈣離子阻斷劑及prostacyclin等舒張劑則可對抗出血性腦脊髓液引起的收縮作用(29)。Tomio等學者更認為腦脊髓液中5-HT、histamine、NE及ACh和出血性腦脊髓液所引起收縮作用無關(30)。近年來Hb對於出血性腦血管痙攣所扮演的角色引起廣泛研究。Hb的氧化態oxyhemoglobin(oxyHb)可以引起離體血管收縮作用，動脈瘤破裂後，oxyHb出現在腦脊髓液中後會引起延遲性腦血管痙攣。圖十四明顯表示蛛網膜下腔出血組動物腦脊髓液所含Hb濃度明顯高於對照組，因此

Hb 可能是腦脊髓液引起血管收縮作用之主要成份。有關血紅素縮血管之可能作用機轉，一般認為它與血管內膜釋放之 EDRF 結合而使得 EDRF 失去舒血管作用 (31)。由圖十二結果顯示出血後腦脊髓液在對照組血管所引發的血管收縮反應明顯要大於蛛網膜下腔出血組，以上結果更加說明出血性血管其內膜所釋放的 EDRF 可能顯著減少或血管平滑肌對於 EDRF 的反應性減低。同時，由圖十五顯示腦脊髓液中血紅素濃度和收縮張力之間並無相關性存在，此結果說明腦血管痙攣的嚴重程度和腦脊髓液中血紅素濃度無絕對關係。此外，1983 年 Boullin 等學者將 oxyHb 直接注入猴腦室，七天後用血管攝影術分析血管口徑大小，並無明顯血管痙攣現象發生，結果認為 Hb 並非是導致血管痙攣之主要因素 (32)。1987 年 White 學者以蛛網膜下腔出血患者含 Hb 的腦脊髓液對離體狗基底動脈反應，結論亦認為 Hb 並非是引起血管痙攣唯一因素 (33)。綜合以上結果更加肯定 Hb 雖可引起血管收縮，但並非是導致血管痙攣之唯一原因。

臨床上因腦內動脈瘤破裂引發蛛網膜下腔出血所造成之血管痙攣是造成腦病變及死亡之主要原因。近幾年來有關各種藥物治療出血後引起血管痙攣之文獻相當多，其中鈣離子阻斷劑被廣泛用於預防與治療血管痙攣之研究 (12)。截至目前有關鈣離子阻斷劑之預防與治療效果仍無一致結論；例如在離體實驗，大多數鈣離子阻斷劑皆可有效對抗各種血管活性物質引起之血管收縮作用 (34)，但在臨床上或實驗室全身治療方面所獲結果並不一致 (12)。導致結果並不一致原因可能與下列因素有關 (1) 研究對象之品種不同，1988 年 Endo 等學者以不同動物模式探討出血後所引發血管痙攣之時程，結果發現產生最大痙攣時間分別為：老鼠約 2-3 天，貓、兔約 3-5 天，狗 7-10 天 (35)。(2) 給藥途徑不同：1988 年 Zabramski 等學者以不同途徑給予 nimodipine 對血管痙攣之影響，結果口服效果差，而靜脈給藥獲得明顯改善 (36)。(3) 給藥途徑不同：1980 年 Wilkins 及 1988 年 Bevan 等學者分別以 nimodipine 或 diltiazem 治療腦血管痙攣，給藥時間不同其治療效果有很大差異，但他們一致認為，一旦產生血管痙攣後再給藥則治療無效 (37)。

圖三、四結果顯示，當狗引發蛛網膜下腔出血後，隨即注射 Nif 連續注射一星期，結果很明顯降低 5-HT 與 NE 在出血組血管收縮增強現象 ($p < 0.05$) 及改善鉀溶液在出血組血管收縮反應變小現象 ($p < 0.05$)。以上結果顯示鈣離子阻斷劑確實有某種程度改善血管痙攣現象。

另由表一結果顯示，TMP 對蛛網膜下腔出血引發血管痙攣具明顯改善效果。同時也改善 5-HT、NE 及高血鉀對出血性血管反應性之改變。然而其治療之可能機轉，根據本實驗初步結果發現 TMP 可增加血管組織 c-AMP 含量及抑制內質網釋鈣離子。此外，圖三、四、六顯示 TMP 改善血管反應性之效果與鈣離子阻斷劑相比較不顯著其原因可能與 TMP 劑量、溶解度或兩者作用機轉不同所造成，關於以上諸因素則有待進一步探討。

參考文獻

1. Cook DA: The pharmacology of cerebral vasospasm. *Pharmacology* 29: 1-16, 1984.
2. Ecker A and Riemensch PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951.
3. Weir B, Grace: Hansen J, Rothberg C: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48: 173-178, 1978.
4. Bergvall U, Galera R: Time relationship between subarachnoid hemorrhage, arterial spasm, change in cerebral circulation and post-hemorrhage. *Acta Radio (Diagn)* 9: 229-237, 1969.
5. Kwak R, Nizumani H, Ohi T, Suzuki J: Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms. Part 1: Time of the appearance. *Surg Neurol* 11: 257-262, 1979.
6. Vanhoutte PM, Houston DS: Platelets, endothelium, and vasospasm. *Circulation* 72: 728-734, 1985.
7. Vane JR, Gryglewski RJ, Bolting RM: The endothelial cell as a metabolic and endocrine organ. *Tre Pharmacol Sci* 8: 491-496, 1987.

8. Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 88:373-376, 1980.
9. Palmer RMJ, Ferrize AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1987.
10. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F: Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein Phosphorylation. *Nature* 306:174-176, 1983.
11. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobé Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Nasaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415, 1988.
12. Varsos VG, Liszczak TM, Han DH, Kistler P, Vielma J, Black PM, Heros RC, Zweveas NT: Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a two-hemorrhage canine model. *J Neurosurg* 58:11-17, 1983.
13. Kassli NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562-572, 1985.
14. Eisentrout C, Tomsick TA, Tew JM: Computed tomography finding as a prognostic factors in subarachnoid hemorrhage from ruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 11:124, 1980.
15. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K: Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 69:332-339, 1988.
16. Mizukame M, Kawase T, Usami T, Tazawa T: Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. *Neurosurgery* 10:301-307, 1982.
17. Dai XZ, Bache RJ: Coronary and systemic hemodynamic effect of tetramethylpyrazine in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:841-849, 1985.
18. Peking Pharmaceutical Industries Laboratories. Pharmacological study on tetramethylpyrazine. *Chin Med J* 4:319-322, 1978.
19. Ho WKK, Wen HL, Lee CM: Tetramethylpyrazine for treatment of experimentally induced stroke in mongolian gerbils. *Stroke* 20:96-99, 1989.
20. Wellum GR, Peterson JW, Zervas NT: The relevance of in vitro smooth muscle experiments to cerebral vasospasm. *Stroke* 16:573-581, 1985.
21. Tsuji T, Cook DA: Effect of nimodipine on canine cerebrovascular response to 5-hydroxytyptamine and potassium chloride after exposure to blood. *Stroke* 20:105-111, 1989.
22. Waters A, Harder DR: Altered membrane properties of cerebral vascular smooth muscle following subarachnoid hemorrhage: an electrophysiological study. I changes in resting membrane potential (Em) and effect on the electrogenic pump potential contribution to Em. *Stroke* 16:990-997, 1985.
23. Kim P, Sundt TM, Vanhoutte PM: Alteration in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 69:239-246, 1988.
24. Kim P, Lorenz RR, Sundt TM, Vanhoutte PM: Release of endothelium-derived relaxing factor after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 70:108-114, 1989.
25. Sakaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K: The effect of a lipid hydroperoxide of a arachidonic acid on the canine basilar artery. A experimental study of cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 54:357-365, 1981.
26. Shigeno T: Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patient with cerebral spasm. *J Neurosurg* 56:344-349, 1982.
27. Osaki K: Prolong vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47:403-411, 1977.
28. Boullin DJ, Brandt T, Ljunggren B, Tagari P: Vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid from patients subjected to early surgery for ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 55:237-245, 1981.
29. Brandt L, Ljunggren B, Anderson KE, Hindfelt B, Teasdale G: Vasoconstrictive effects of human posthemorrhagic cerebrospinal fluid on cat pial arteriole in situ. *J Neurosurg* 54: 351-356, 1981.
30. Sasaki T, Asano T, Takakura K, Sano K, Kassell F: Nature of the vasoactive substance in the CSF from patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 60:1186-1191, 1984.
31. Kanamori K, Waga S, Kojima T, Fujimoto K, Niwa S: Endothelium-dependent relaxation of canine basilar arteries. Part 2: Inhibition by hemoglobin and cerebrospinal fluid from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 18: 938-943, 1987.
32. Boullin DJ, Boulay GD, Attkin V, Hughes JT: The role of hemoglobin in the etiology of cerebral vasospasm. An in vivo study of baboons. *J Neurosurg* 59: 231-236, 1983.
33. White RP, Macleod RM, Muhlbaeuer MS: Evaluation of the role hemoglobin in cerebrospinal fluid plays in

- producing contraction of cerebral arteries. Surg Neurol 27: 237-242, 1987.
34. Shimizu K, Ohta T, Toda N: Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca^{2+} antagonists than peripheral arteries. Stroke 11: 261-266, 1980.
 35. Endo S, Branson PJ, Alkene JF: Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbit. Stroke 19: 1420-1425, 1988.
 36. Zabramski J, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effects of calcium antagonist. Neurosurgery 18: 129-135, 1984.
 37. Bevan RD, Bevan JA, Freeze JG: Diltiazem protects against functional change in chronic cerebrovasospasm in monkey. Stroke 19: 73-79, 1988.

TABLE 1

The index of vasospasm in control, SAH and drug treated groups

	\bar{D} (mm)	\bar{T} (mm)	\bar{D}/\bar{T}
Control (12)	0.61±0.04	0.07±0.01	9.6±0.5*
SAH (10)	0.47±0.09	0.09±0.02	5.1±0.2
SAH+Nif (6)	0.73±0.09	0.12±0.02	6.8±0.3*
SAH+TMP (6)	0.70±0.08	0.08±0.01	7.8±0.7*

Index of vasospasm (\bar{D}/\bar{T}) = $\frac{\text{mean diameter of lumen } (\bar{D})}{\text{mean thickness of the smooth muscle } (\bar{T})}$

Value are expressed as Means \pm SEM

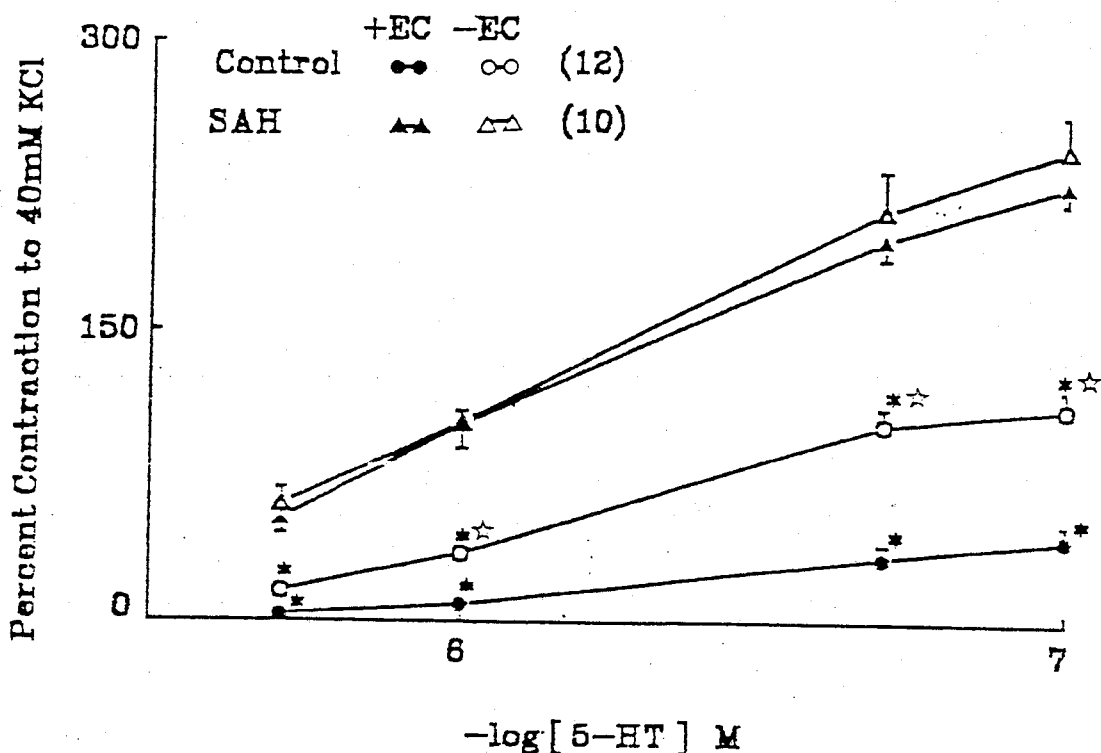
N : number of animals

SAH : subarachnoid hemorrhage

SAH+Nif: SAH group was treated with nifedipine (2mg/Kg)

SAH+TMP: SAH group was treated with tetramethylpyrazine (20mg/Kg)

* : represent significantly different from SAH group



圖一. 5-Hydroxytryptamine(5-HT) 在對照組或蛛網膜下腔出血組之基底動脈在完整及去除血管內膜不同情況下的濃度—反應曲線圖。

縱軸代表5-HT的收縮張力，以40mM KCl所引起的最大收縮力百分比表示。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

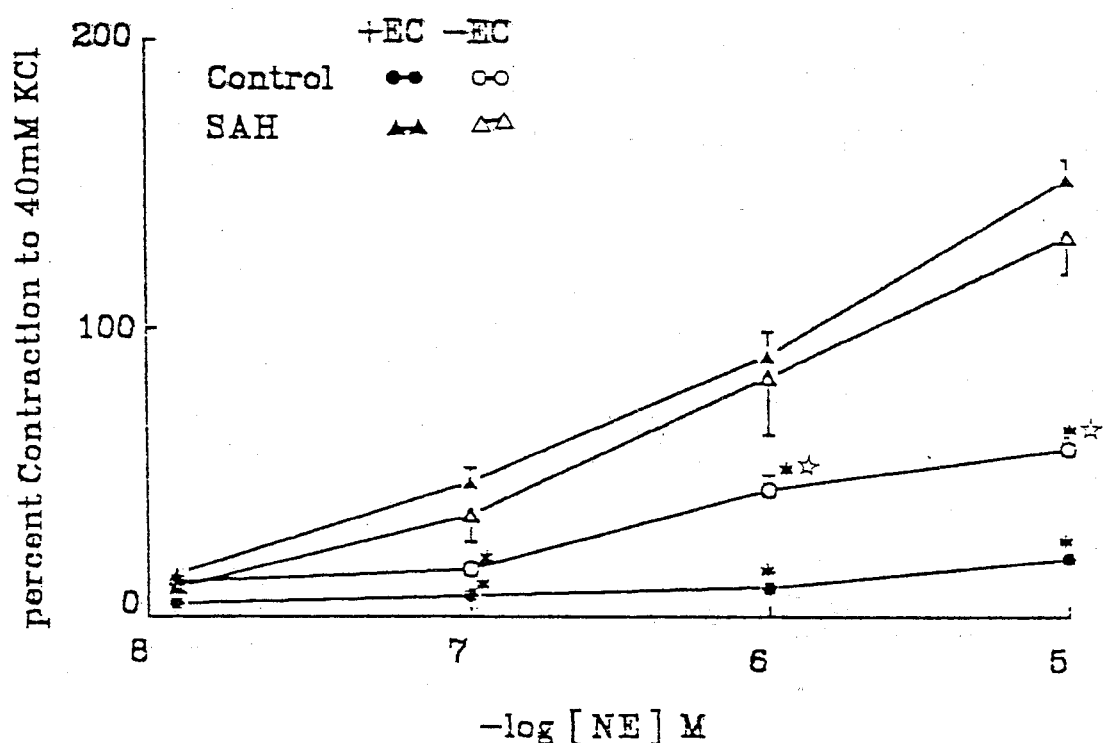
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

+EC 表示內膜完整之血管

-EC 表示去除內膜之血管

☆ 代表與內膜完整對照組比較有統計上差異， $p < 0.05$

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖二. Norepinephrine (NE) 在對照組或蛛網膜下腔出血組之基底動脈在完整及去除血管內膜不同情況下的濃度—反應曲線圖。

縱軸代表NE的收縮張力，以40mM KCl所引起的最大收縮力百分比表示。

數據表示：平均值 (mean) \pm 標準誤 (SEM)

括號內表示動物數目。

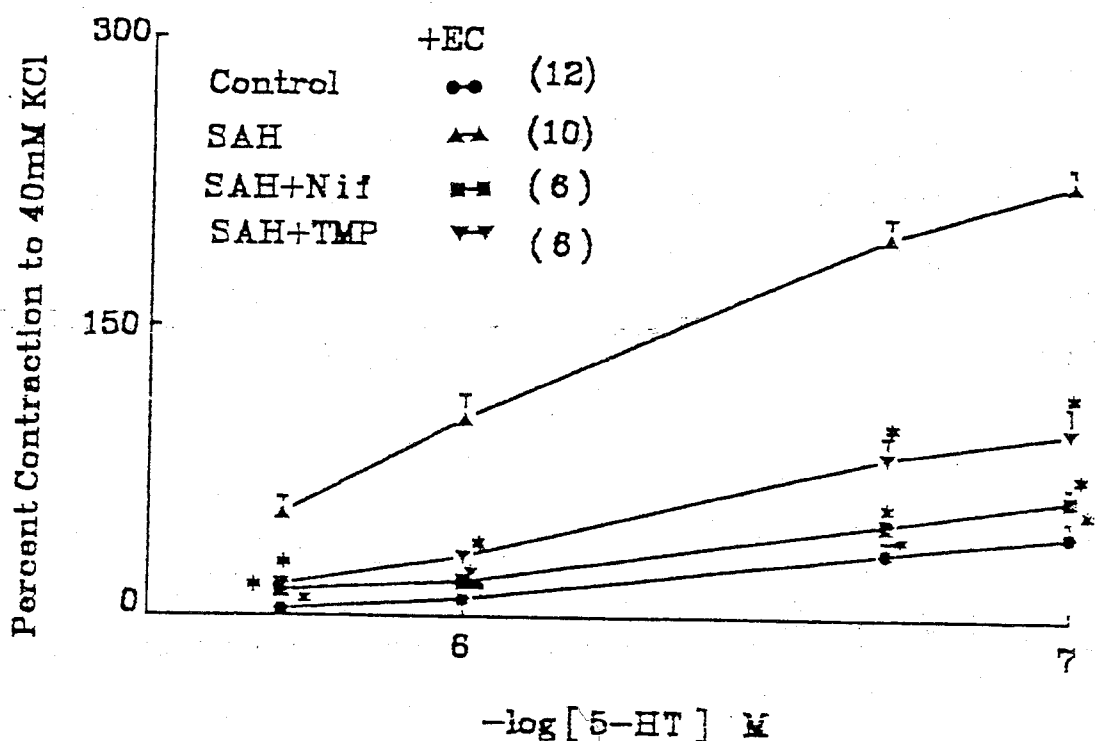
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

+EC 表示內膜完整之血管

-EC 表示去除內膜之血管

☆ 代表與內膜完整對照組比較有統計上差異， $p < 0.05$

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖三. 5-Hydroxytryptamine(5-HT) 在對照組、蛛網膜下腔出血組及 nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP) 治療組之基底動脈在內膜完整情況下濃度—反應曲線圖。

縱軸代表5-HT 的收縮張力，以40mM KCl 所引起的最大收縮力百分比表示。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

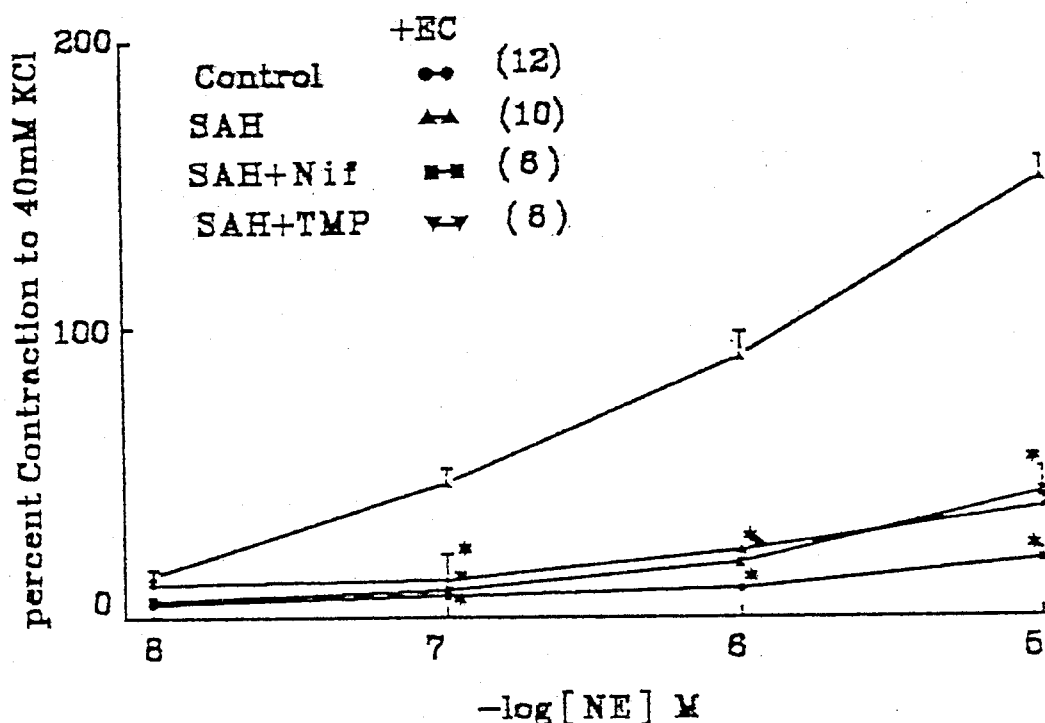
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH + Nif 表示蛛網膜下腔出血後以 Nif (2mg/kg)治療

SAH + TMP 表示蛛網膜下腔出血後以 TMP(20mg/Kg)治療

+EC 表示內膜完整之血管

* 代表與內膜完整對照組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖四. Norepinephrine(NE) 在對照組、蛛網膜下腔出血組及 nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP) 治療組之基底動脈在內膜完整情況下濃度—反應曲線圖。

縱軸代表NE的收縮張力，以40mM KCl所引起的最大收縮力百分比表示。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

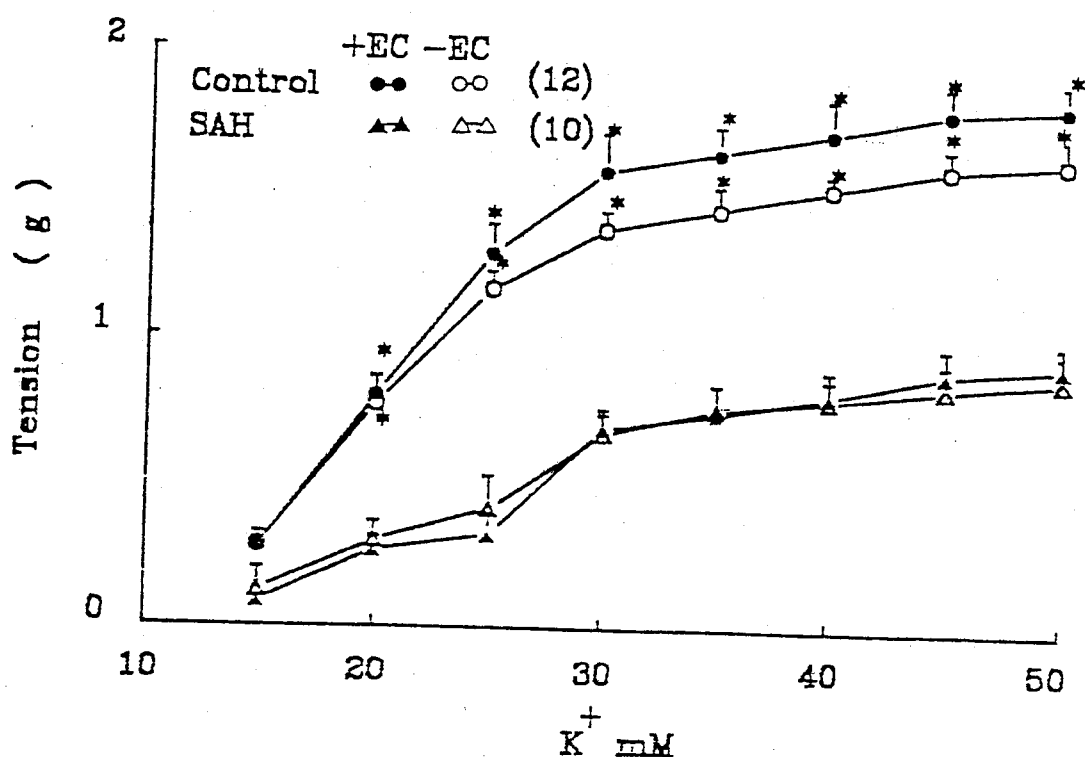
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH + Nif 表示蛛網膜下腔出血後以Nif (2mg/kg)治療

SAH + TMP 表示蛛網膜下腔出血後以TMP(20mg/kg)治療

+EC 表示內膜完整之血管

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖五. 高鉀溶液在對照組或蛛網膜下腔出血組之基底動脈在完整及去除血管內膜不同情況下的濃度—反應曲線圖。

數據表示：平均值 \pm 標準誤 (Means \pm SEM)

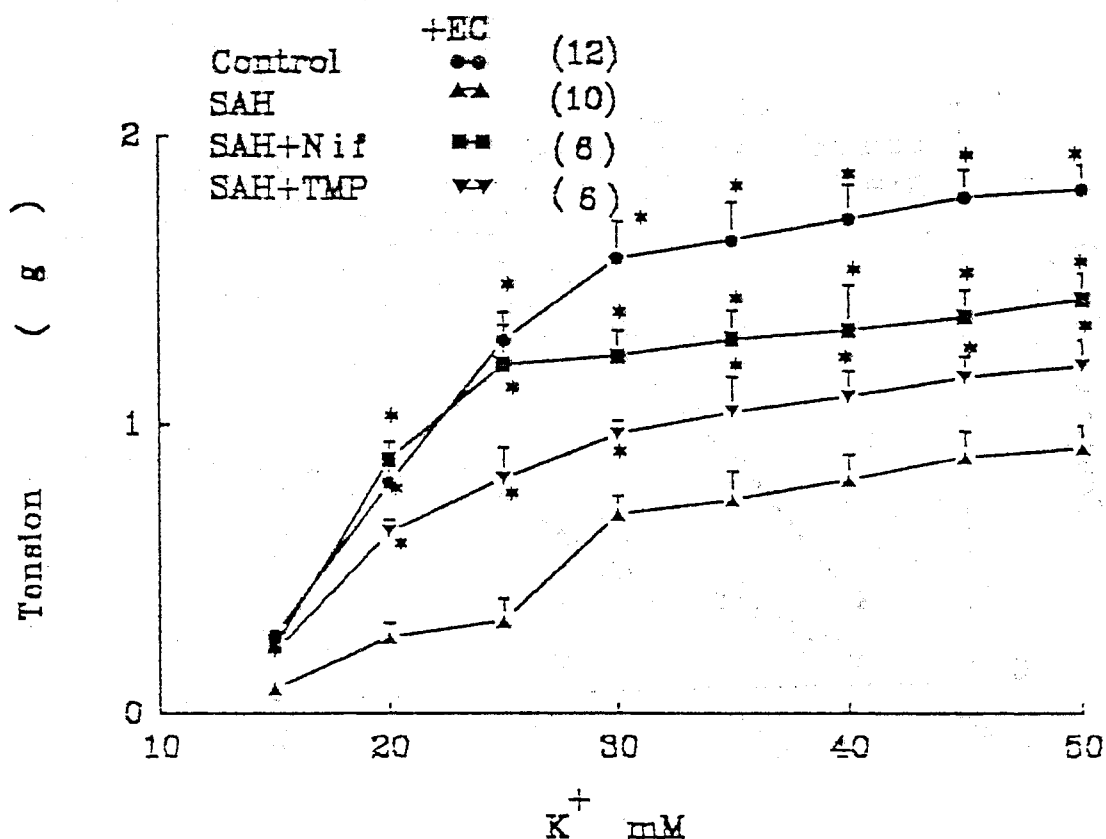
括號內表示動物數目。

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

+EC 表示內膜完整之血管

-EC 表示去除內膜之血管

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異, $p < 0.05$



圖六 . 高鉀溶液在對照組、蛛網膜下腔出血組及nifedipine (Nif)、tetramethylpyrazine(TMP)治療組之基底動脈在內膜完整情況下濃度—反應曲線圖。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

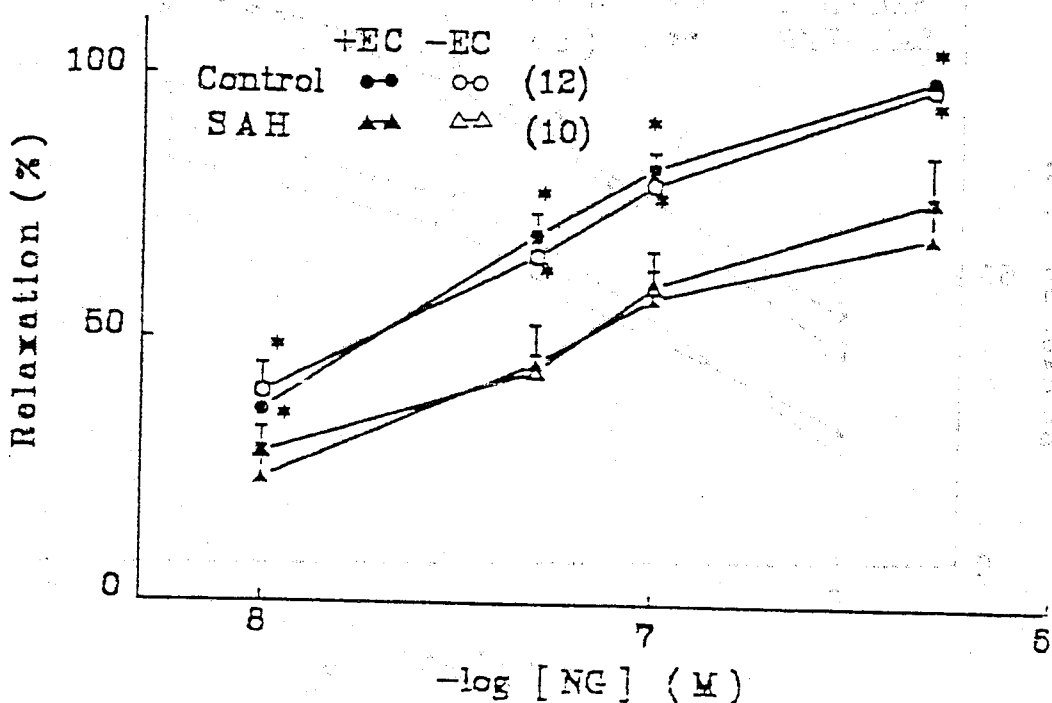
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH + Nif表示蛛網膜下腔出血後以Nif(2mg/kg)治療

SAH +TMP表示蛛網膜下腔出血後以TMP(20mg/kg)治療

+EC 表示內膜完整之血管

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖七 . Nitroglycerine(NG) 在對照組或蛛網膜下腔出血組之基底動脈在完整及去除血管內膜不同情況下的濃度—反應曲線圖。

數據表示：平均值 (mean) \pm 標準誤 (SEM)

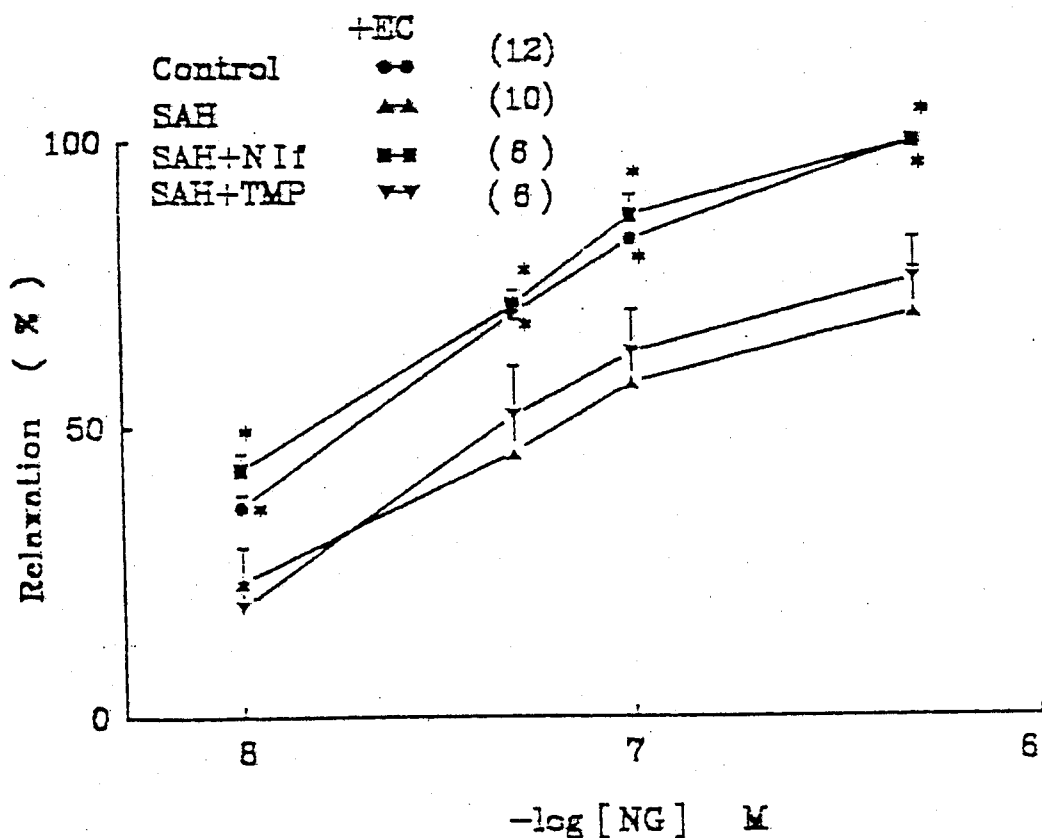
括號內表示動物數目。

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

+EC 表示內膜完整之血管

-EC 表示去除內膜之血管

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異, $p < 0.05$



圖八 Nitroglycerine(NG) 在對照組、蛛網膜下腔出血組及nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP)治療組之基底動脈在內膜完整情況下濃度—反應曲線圖。

數據表示：平均值 \pm 標準誤 (Means \pm SEM)

括號內表示動物數目。

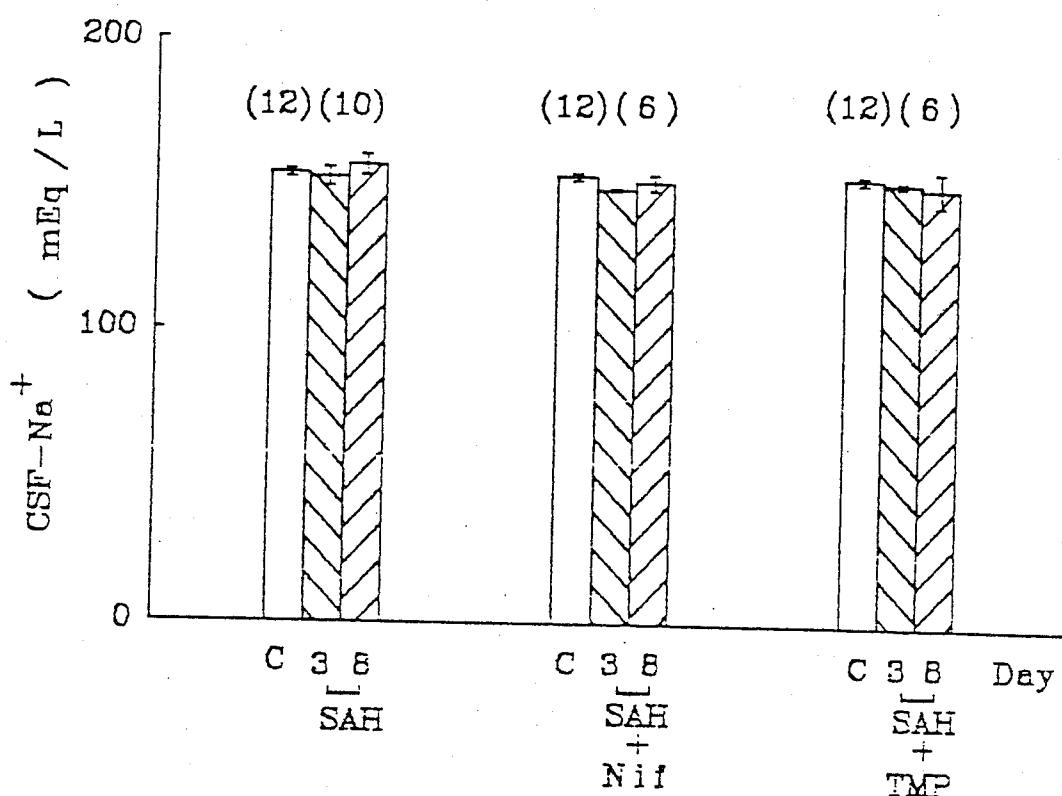
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH+Nif表示蛛網膜下腔出血後以Nif(2mg/kg) 治療

SAH+TMP表示蛛網膜下腔出血後以TMP(20mg/kg)治療

+EC 表示內膜完整之血管

* 代表與內膜完整蛛網膜下腔出血組比較有統計上差異, $p < 0.05$



圖九 . 對照組、蛛網膜下腔出血組及 nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP) 治療組之腦脊髓液中鈉 (CSF-Na⁺) 的變化情形。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

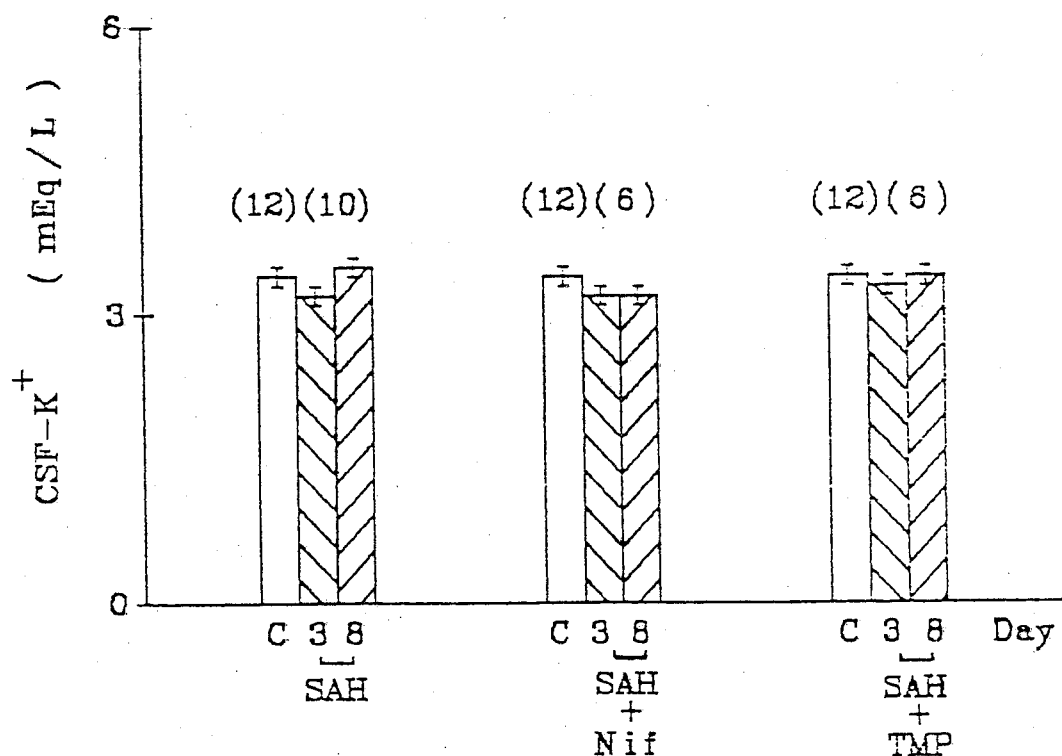
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH + Nif 表示蛛網膜下腔出血後以 Nif(2mg/kg) 治療

SAH + TMP 表示蛛網膜下腔出血後以 TMP(20mg/kg) 治療

3 表示實驗第 3 天

8 表示實驗第 8 天



圖十 對照組、蛛網膜下腔出血組及 nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP) 治療組之腦脊髓液中鉀(CSF-K⁺)的變化情形。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

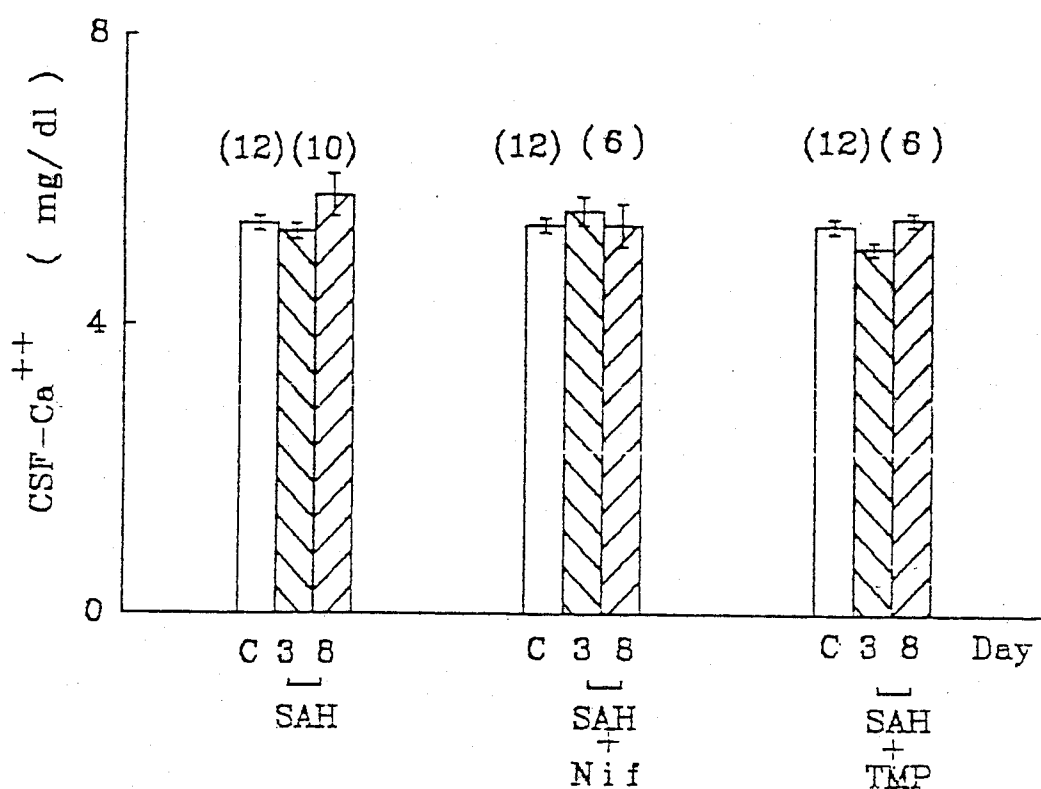
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH +Nif 表示蛛網膜下腔出血後以Nif(2mg/kg)治療

SAH +TMP表示蛛網膜下腔出血後以TMP(20mg/kg)治療

3 表示實驗第 3 天

8 表示實驗第 8 天



圖十一．對照組、蛛網膜下腔出血組及 nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine(TMP) 治療組之腦脊髓液中鈣 (CSF-Ca⁺⁺) 的變化情形。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目。

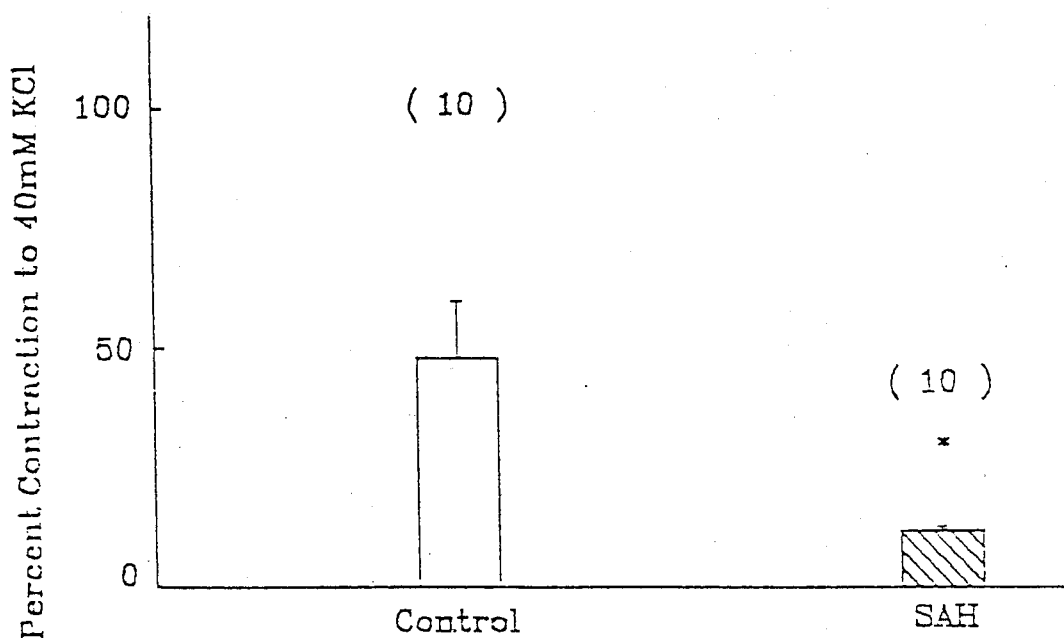
SAH 表示蛛網膜下腔出血組

SAH + Nif 表示蛛網膜下腔出血後以 Nif (2mg/kg) 治療

SAH + TMP 表示蛛網膜下腔出血後以 TMP (20mg/kg) 治療

3 表示實驗第 3 天

8 表示實驗第 8 天



圖十二. 蛛網膜下腔出血組第八天之腦脊髓液中血紅素(CSF-Hb)在對照組及蛛網膜下腔出血組基底動脈內膜完整情況下之血管反應。

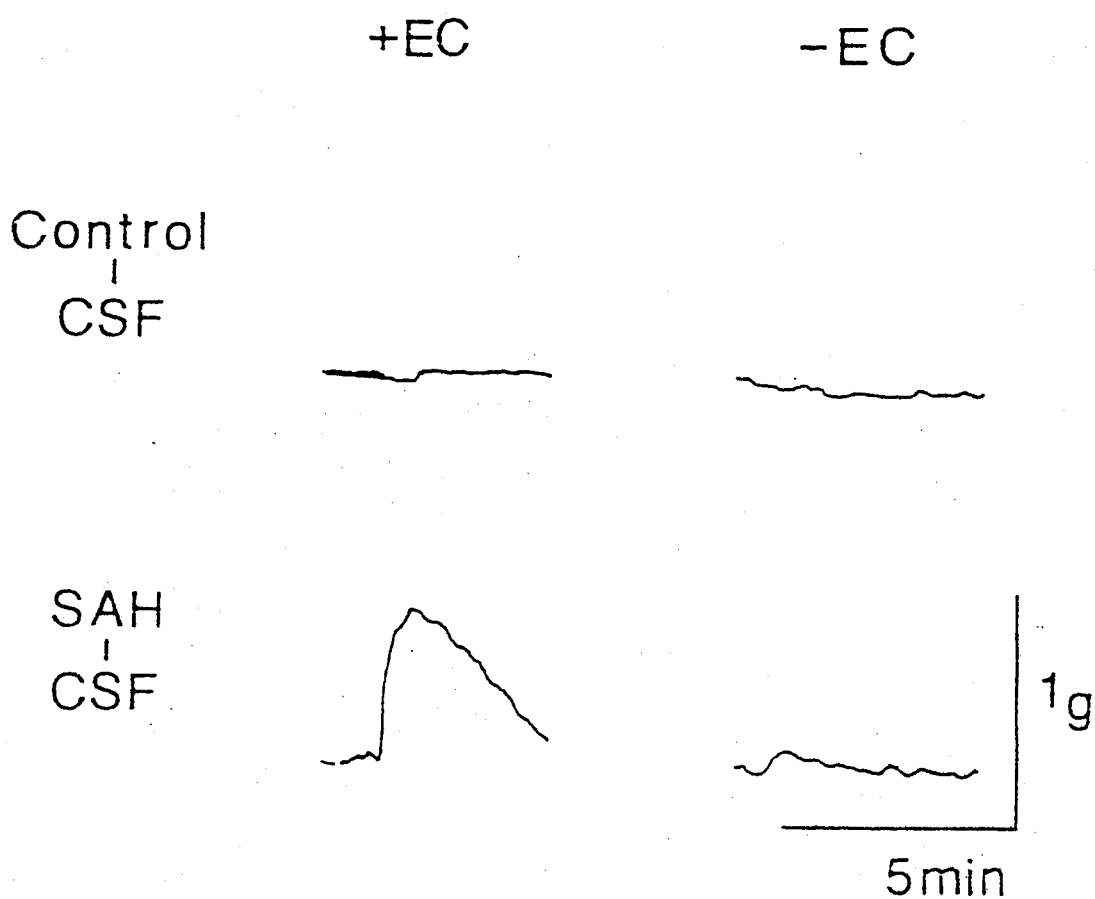
縱軸代表每 μM Hb 的收縮張力，以 40mM KCl 所引起的最大收縮力百分比表示。

數據表示：平均值 \pm 標準誤 (Means \pm SEM)

括號內表示動物數目。

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

* 代表與對照組比較有統計上差異， $p < 0.05$

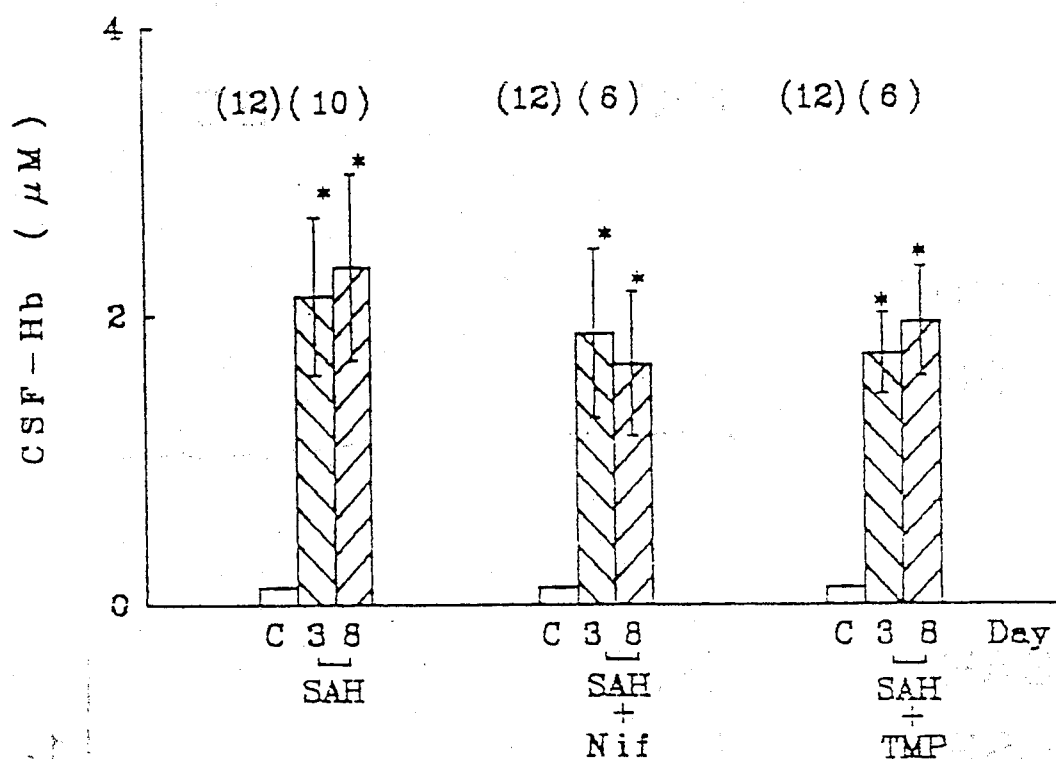


圖十三. 對照組或蛛網膜下腔出血組之腦脊液在基底動脈完整及去除血管內膜不同情況下血管之反應。

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

+EC 表示內膜完整之血管

-EC 表示去除內膜之血管



圖十四. 對照組、蛛網膜下腔出血組及nifedipine(Nif)、tetramethylpyrazine (TMP) 治療組腦脊髓液中血紅素(CSF-Hb)的變化情形。

數據表示：平均值 ± 標準誤 (Means ± SEM)

括號內表示動物數目

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

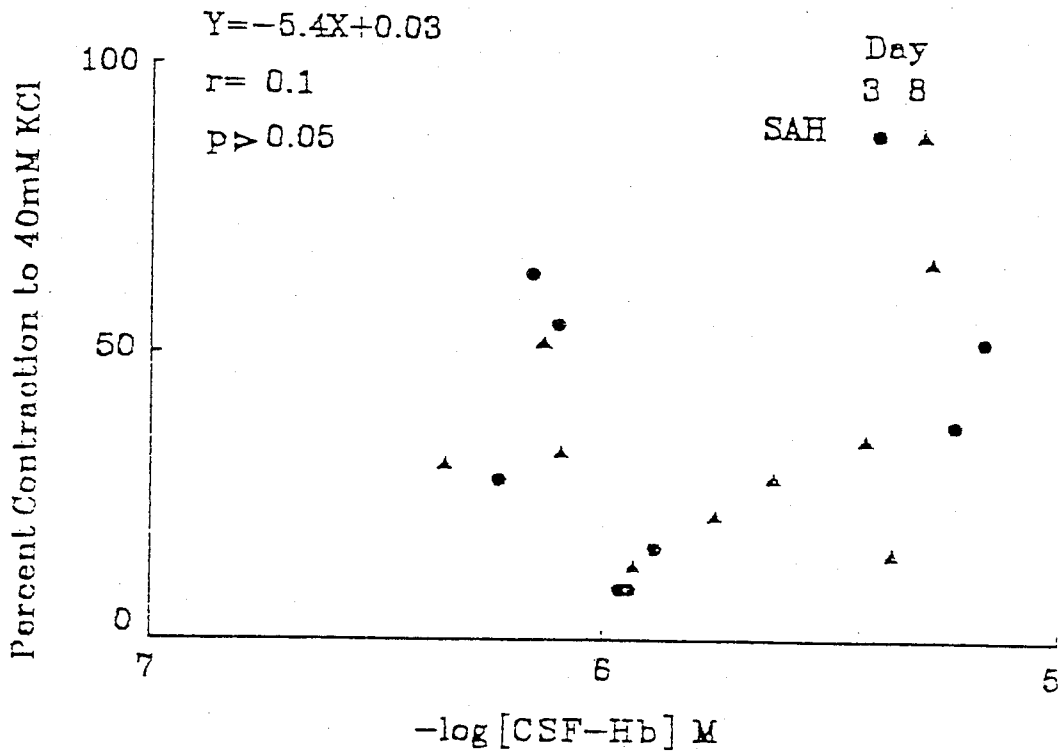
SAH +Nif表示蛛網膜下腔出血後以Nif(2mg/kg)治療

SAH +TMP表示蛛網膜下腔出血後以TMP(20mg/kg)治療

3 表示實驗第 3 天

8 表示實驗第 8 天

* 代表與對照組比較有統計上差異， $p < 0.05$



圖十五. 蛛網膜下腔出血組第三天或第八天之腦脊髓液中血紅素(CSF-Hb)濃度和以0.5ml 出血組腦脊髓液在對照組基底動脈內膜完整情況下引起之血管反應間相互關係。

縱軸代表Hb的收縮張力，以40mM KCl所引起的最大收縮力百分比表示。

括號內表示動物數目。

SAH 表示蛛網膜下腔出血組

r 表示相關係數

評估對中藥中有預防 肝癌成分之方法(二)

劉宗榮

台北榮民總醫院

摘 要

此為三年計劃之第二年計劃，以民間常用來治療肝炎之欖仁樹葉做材料來研究預防肝癌作用之方法。

第一年中發現以水抽取欖仁葉後就有抑制 benzo(a)pyrene 突變反應，抽提物中則以三氯甲烷及乙酸乙酯之反應最好。而三氯甲烷之抽提物更有抑制 ethoxyresorufin O-deethylase (EROD) 的活性，另外，亦可抑制 TPA 在白血球誘發自電子 (Superoxide anion) 之能力。本年進入動物實驗，以 mitomycin C 誘發血球微核為指標，發現連續餵食欖仁樹抽取液可有效的抑制此微核作用，即此抽出液在動物體內亦有抑制 Mitomycin C 誘發 DNA 斷裂之效果。所以證明欖仁樹葉有潛力成為保肝之藥物。

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the leading cause of male cancer death in Taiwan. Early diagnosis and surgical removal is still the most effective treatment against HCC. Due to HCC is not responsive to

chemotherapy, we have tried to develop chemopreventive agents in preventing HCC formation. Chemoprevention is happen to be one of the major research areas in National Cancer Institute (NCI) of USA.

This is the second year of a 3-year project to study the potential chemopreventive effect of the leaf of *Terminalia capappa* L. *Terminalia catappa* L is a commonly used herbal drug in the treatment of liver related ailments in Taiwan.

In the first year we first extracted the leaves of *Terminalia capappa* L with water and then followed by chloroform, n-hexane, and ethylacetate partition. Each partitioned fraction was then concentrated and screened by the inhibition of benzo(a)pyrene (BaP)-induced *S.typhimurium* TA98 mutation assay. The results demonstrated that every fraction has the inhibition potential against BaP-induced mutation and chloroform fraction posed the highest potential. This fraction also inhibited the ethoxyresorufin O-deethylase (EROD) activity in vitro and inhibited the TPA-induced superoxide anion in human neutrophils. The above evidence all indicated that chloroform fraction has the ability to inhibit BaP-induced mutation.

This year we test the effect of *Terminalia capappa* L leaf extract in vivo. The results demonstrated that continuous exposure to this extract, equal to 0.25 and 0.05 g original weight, for 6 days can reduce the mitomycin C-induced micronuclei (MN) formation. Furthermore, the chloroform fraction also have this protective effect against another carcinogen, benzo(a)pyrene, induced micronuclei in vivo.

We will further probe into the mechanisms of this in vivo protective effect.

1. 前言：

肝癌是目前男性癌症死亡第一位，其治療方法仍以早期發現

與手術治療為主，但 Prognosis 非常差，所以開發治療肝癌藥物為許多藥廠之目標，另外之一研究方向就是美國癌症研究院所提出之化學預防癌症藥物 (Chemopreventive drugs)，希望藉由預防來達到減少癌症之目的，至目前為止，大多數此類藥物都是由植物萃取衍生而來。

欖仁樹葉在民間被認為對肝炎有效。乾的欖仁樹葉中含有許多加水分解型鞣質 (hydrolyzable tannins) 如：punicalin, punicalagin, terflavins A, terflavins B, tergallagin 等 12 種鞣質 (tannins) (1)。而 punicalin 及 punicalagin 不但可抑制 H9 淋巴球中 HIV 病毒之複製，並且可抑制純化之 HIV 反轉酵素，其 ID 分別為 8 及 $5\mu\text{M}$ (2)。即欖仁樹葉中有些成份對 HIV 病毒有抑制作用。但是此欖仁樹葉是否含有某些成份對致癌機轉之起動 (initiation), 促進 (promotion) 及長大 (progression) 作用有所抑制，則尚未見諸報導。本計劃即是要以 *in vitro* 及 *in vivo* 方法，來證明欖仁樹葉是否在肝細胞之起動，促促進及長大等過程中有其抑制作用，因而達到保肝或化學預防肝病 (chemoprevention against chemically-induced hepatic damage) 之目的。

2. 材料與方法：

(一) Animal and treatments:

將約 30~40 g 重的雄性 ICR 小鼠 (購自陽明醫學院動物中心) 分成數組分別施以不同之處理。

(第一組)

實驗組口服餵給大葉欖仁 Acetone extract 23 mg/0.42 ml/mouse (相當於 0.25 g original /mouse) 以 0.1% methyl

cellulose 配成 suspension; CK group 餵給 0.1% methylcellulose 0.42 ml/mouse, 連續餵給 6 天, 於第 7 天兩組腹腔注射 Mitomycin C (1 mg/kg)。實驗組於注射前尾部採血 5ul, 注射後 48 小時, 兩組尾部採血 5ul。

(第二組)

方法同第一組, 但劑量改變, 實驗組餵給大葉欖仁 Acetone extract 4.7 mg/ 0.3 ml/ mouse (相當於 0.05 g original/mouse) 亦以 0.1% methylcellulose 配成 suspension; CK group 餵給 0.1% methylcellulose 0.3 ml/mouse。

(第三組)

實驗動物分成三小組, 二組實驗組分別餵給 CHCl_3 extract 0.76 mg/0.4 ml/mouse (相當於 0.25 g original/mouse 以 0.5% Tween 80 配製; CK group 餵給 0.5% Tween 80 0.4 ml/mouse, 連續餵給 5 天, 並於第 4 天餵給藥後, 一組實驗組及 CK group 腹腔注射 Bap (250 mg/12.5 ml/kg, 溶於 corn oil), 另一組實驗組腹腔注射 corn oil (12.5 ml/kg), 注射後 48 小時, 由尾部採血 5ul。

(二) AO-coated glass slides:

AO (acridine orange) (sigma) 溶於 distilled water 形成濃度 2 mg/ml 之溶液。將經 methanol 洗淨之 glass slide 放於 hot plate 上預熱至 70°C , 取 10 ul AO 均勻塗佈於 glass slide 上, 置於黑暗通風處陰乾備用。

(三) Peripheral blood cell preparations:

自老鼠尾部採血 5ul 滴於 AO-coated 之 glass slide 上, 蓋上

coverslip 靜置數小時至 overnight，以使其染色完全（可將其放在塑膠袋內置於 4°C 冰箱中，保存 2~3 天）。

(四) Fluorescent microscopy:

在螢光顯微鏡下利用 blue excitation (450-490 nm), barrier filter 520 nm, 激發後看見經染色之 reticulocyte 中之 reticulum 呈紅色螢光，而產生之 micronuclei 則呈綠色螢光，細胞必須完整方能判讀。結果以每 1000 個 reticulocyte (RET) 中含有 micronucleated reticulocyte (MNRET) 多少個數，及以 (MNRET/1000 RETs) 方式表示。

3. 結果

以攪仁葉抽出物給鼯鼠連續 6 天，再給予 mitomycin C，發現此抽出液在鼯鼠不引起 Mn，即此抽出液不具致變性。而 Mitomycin C 可誘發 $18.62 \pm 1.74/1000$ MNRET/RET，但抽出液可將 MN 降至 5.18 ± 1.38 ($P < 0.001$) (圖一)。當將餵食之攪仁葉抽出液降低至 1/5，即餵 4.7 mg/day，相當於 0.05 g 之原攪仁葉重，仍有抑制作用，由 16.98 ± 1.38 降至 13.1 ± 0.77 ($P < 0.05$) (圖二)。

另外以 Chloroform 抽提物做 Bap-誘發微核試驗，發現 Chloroform 抽提物不誘發微核，Bap 可誘發 $8.24 \pm 0.71/1000$ MNRET/RET，Chloroform 抽提物亦有抑制作用， 10.69 ± 0.74 ($P < 0.05$)。

4. 討論

攪仁樹是一外來引進種，在本草綱目中未列入其中，其它中藥古籍中亦未曾提到。但在台灣民間廣泛被用來治療肝炎等肝有

關之疾病，本研究即是由此欲探討其可能保肝之機轉。

文獻中已有報告指出欖仁樹葉、皮中含有多種可溶性鞣質(tannins)。其中之 punicalin 在體外可抑制 HIV 之反轉錄酵素(2)。此研究發現欖仁樹葉之抽取物在 *S. typhimurium* TA98 菌株中不具致突變性。另外，此抽取物在 S9 之存在下更可抑制 BaP 所誘發之致突變作用。當更進一步將此欖仁樹葉抽取物以 Chloroform, n-hexane 及 ethyl acetate 去 partition 後，發現此 partition 後之抽取物均有抑制 BaP 所誘發之致突變作用，其中以 F1 (Chloroform) 及 F3 (ethyl acetate) 作用最強，而且呈劑量反應關係。

針對其抑制作用之機轉我們先測 EROD 之活性，EROD 是代表 cytochrome P450 1A1 之反應，而 P450 1A1 負責 BaP 之活化，所以 EROD 即代表活化 BaP 之酵素活性。結果發現 chloroform 抽取物由 10 ug/ml 起即可有效的抑制 EROD 活性 ($P < 0.05$) 且呈劑量反應關係。另外，Chloroform 抽取物在體外另可抑制 TPA 誘發之 H_2O_2 ，即具有 free radical scavenger 之作用。

另外，Ethyl acetate 抽取物對 EROD 之作用則與 chloroform 完全不同，即在低濃度時有促進 EROD 活性之作用，而在高劑量有抑制作用。

所以到目前為止，我們知道欖仁葉之抽取物可抑制 BaP 所誘發之突變，而其作用之原因一部份是直接抑制 BaP 之氧化酵素，另一原因是因抽取物可有效的捕捉了自由電子。

在體內欖仁葉亦有相同之作用，此研究證明餵食 0.25 g 及 0.05 g 欖仁葉之粗抽取液連續 6 天均可有效的抑制 mitomycin C 在

麝鼠體內誘發之微核效果，這說明槐仁葉在體內亦可抑制 mitomycin C 誘發突變之發生。

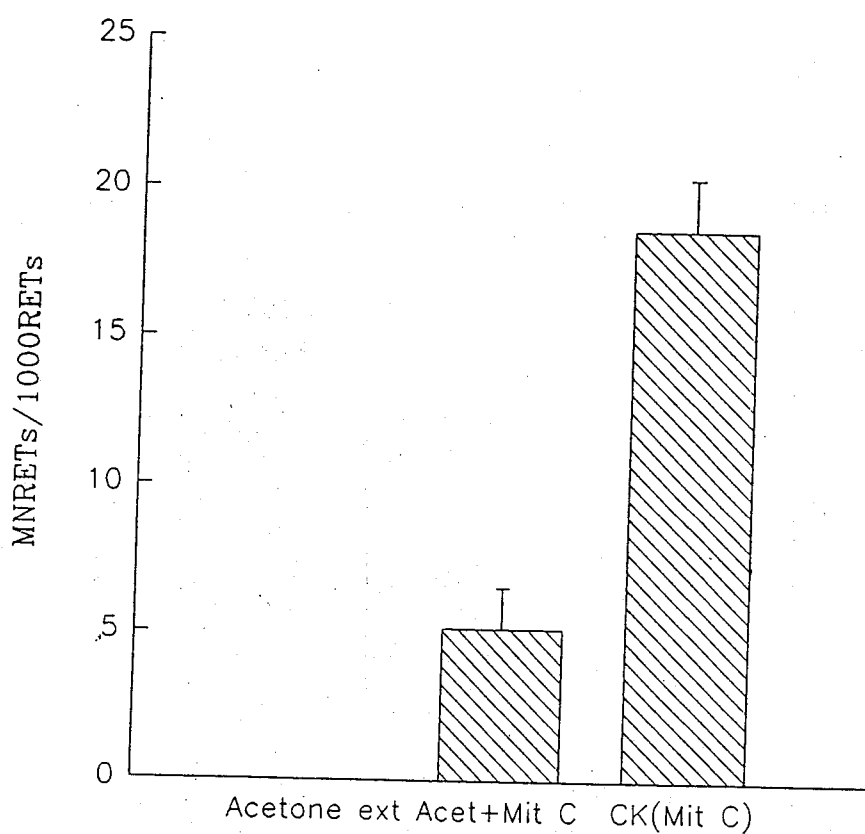
5. 結論與建議

此研究指出槐仁樹葉之抽取物在體外有抑制突變之作用，至於在體內之作用如保肝等則有待更進一步之分析。

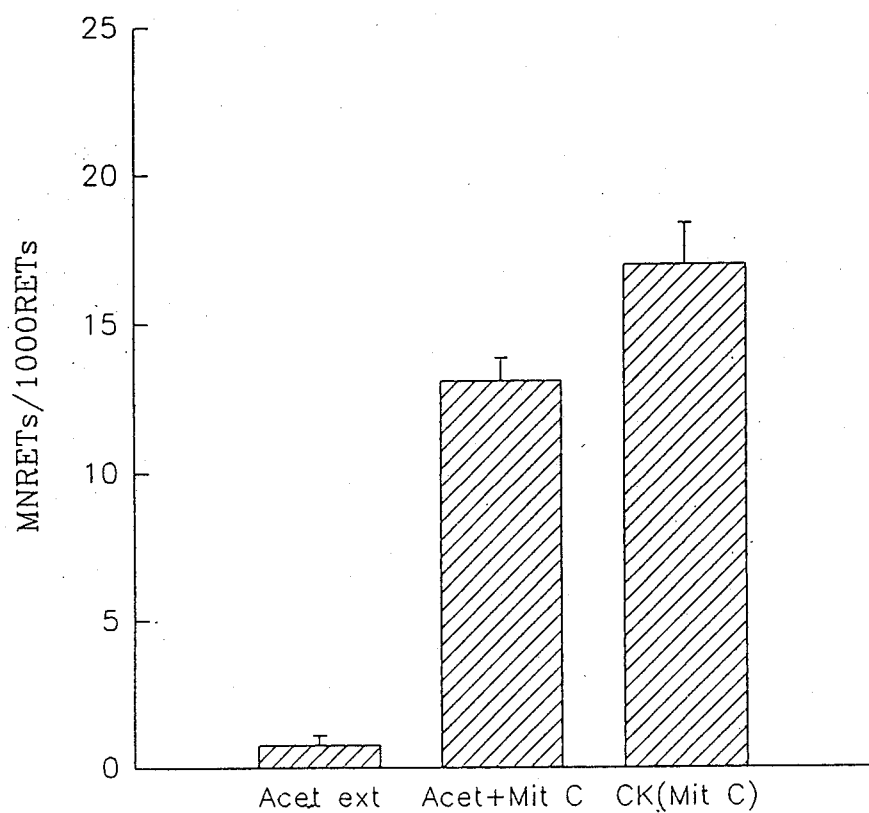
REFERENCE

1. Ames, B.N., McCann, J. and Yamasaki, E. Method for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Res* 31:347-64, 1975
2. Das T, Roychoudhury A, Sharma A, Talukder G. Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice in vivo. *Environ Mol Mutagenesis* 21:383-388, 1993
3. Kobzik, L., Godleski, J.J., and Brain, J.D. Oxidative metabolism in the alveolar macrophage: analysis by flow cytometry. *J Leucocyte Biol* 47:295-303, 1990
4. Hayashi M, Morita T, Kodama Y, Sofuni T, Ishidate Jr. M. The micronucleus assay with mouse blood reticulocytes using acridine orange-coated slides. *Mutat Res* 245:245-249, 1990
5. Huang H, Jan KY, et al. GSH as a cellular defence against arsenite toxicity in cultured Chinese hamster ovary cells. *Toxicology* (accepted for publication).
6. Mavournin KH, Blakey DH, Cimino MC, Salamone MF, Heddle JA. The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 239:29-80, 1990

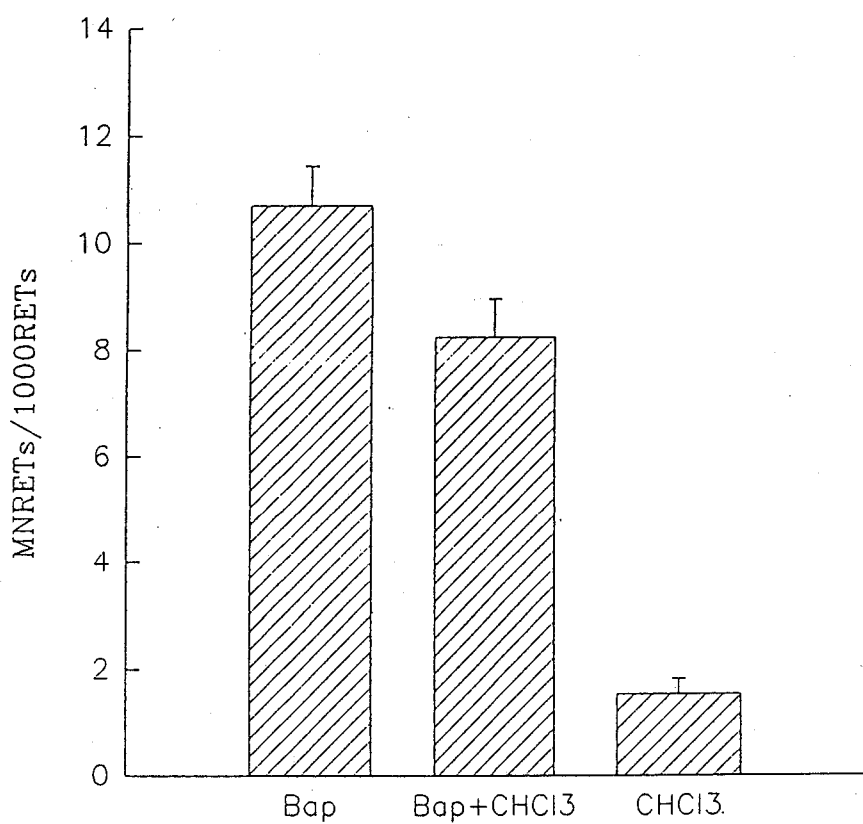
7. Nonaka, G-I., Hishioka, I., Nishizawa, M., Yamagishi, T., Kashiwada, Y., Dutschman, G.E., Bodner, A.J., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y-C., and Lee, K-H. Anti-AID agents, 2: inhibitory effects of tannins on HIV reverse transcriptase and HIV replication in Hi lymphocyte cells. *J. Natural Products* 53:587-595, 1990
8. Pohl, R.J., and Fouts, J.R. A rapid method for assaying the metabolism of 7-ethoxyresorufin by microsomal subcellular fractions. *Anal Biochem* 107:150-55, 1980
9. Tanaka, T., Nonaka, G-I., and Nishioka, I. Tannins and related compounds XLII. Isolation and characterization of four new hydrolyzable tannins, terflavins A and B, tergallagin and tercatatin from the leaves of *Terminalia catappa* L. *Chem. Pharm. Bull.* 34:1039-1049, 1986
10. Tinwell H, Ashby J. Comparison of acridine orange and Giemsa stains in several mouse bone marrow micronucleus assays--including a triple dose study. *Mutagenesis* 4:476-481, 1989
11. Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ Health Perspect* 95:205-210, 1991



圖一、連續餵食 23 mg 槐仁樹葉 acetone 抽出物 6 天後，再給與 Mitomycin C (1 mg/kg)，48 小時後採血，測 MN 抑制作用為 $P < 0.05$ 。



圖二、連續餵食 4.7 mg 梔仁樹葉 acetone 抽出物 6 天後，再給予 mitomycin C (1 mg/kg)，48 小時後採血，測 MN 抑制作用為 $P < 0.05$ 。



圖三、連續餵食 23 mg 椶仁樹葉之 chloroform 抽提物再給予 benzo(a)pyrene (250 mg/kg)，48 小時後採血，抑制作用為 $P < 0.05$ 。

血管鬆弛有效中藥成分之篩選及其作用機制之研究

余淑美

私立長庚醫學暨工程學院藥理科

摘 要

在篩選麵包樹，細辛，大葉蘭，臺灣五掌楠，石斛，蓮葉昇，臭節草，相思子及紫草等中藥成分對大鼠胸主動脈血管張力之影響，發現細辛成分 asarinin，臭節草成分 dictamine 及紫草成分 skikonin 具有血管鬆弛作用，其中以 dictamine 對高鉀及腎上腺素 (noradrenaline) 引發的收縮作用抑制最強。另外臺灣五掌楠成分 thaliporphine 則是促使血管收縮及具有抑制 nitric oxide synthase 的作用。因此詳細地探討 dictamine 產生血管鬆弛及 thaliporphine 產生抑制 nitric oxide synthase 之作用機轉。Dictamine 主要抑制 15mM KCl 引發的收縮比 60mM KCl 引發的收縮更明顯，但是 glibenclamide (ATP-sensitive K^+ channel blocker) 並不能拮抗掉 dictamine 抑制 15mM KCl 引發血管收縮之作用，因此 dictamine 引發之血管鬆弛並不是經由打開 K^+ channel 而來。Dictamine (100 μ M) 完全抑制 Bay K 8644 及 KCl 引發的血管收縮。在有 nifedipine 存在下 noradrenaline 引發的 tonic contraction 仍然被 dictamine 所抑制。在去內皮的血管 dictamine 仍然產生血管鬆弛。因此 dictamine 產生血管鬆弛是因抑制 Ca^{2+} 內流經由 voltage-dependent 及 receptor-operated Ca^{2+} channels。臺灣五掌楠成分 thaliporphine (0.1-100 μ M) 引發持續性大鼠胸主動脈收縮其機轉是經由促使 Ca^{2+} 內流。此外，thali-

porphine 對於內毒素 (endotoxin) 引起的低血壓性休克具有預防的作用，因此擬探討此機轉。Thaliporphine 明顯地抑制 lipopolysaccharide (LPS) 引發增加 J 774.2 macrophage nitrites 產生，thaliporphine 主要是抑制 inducible nitric oxide synthase (NOS) 的 expression，並沒有直接影響到 NOS 的活性。Bradykinin 明顯刺激內皮細胞產生 nitrites，但是 thaliporphine 並不影響 bradykinin 引發的刺激內皮細胞 nitrites 的產生。LPS 刺激 J 774.2 macrophages 合成 interleukin 1 β (IL-1 β) 之作用會被 thaliporphine 抑制，然而 thaliporphine 却不影響 LPS 刺激內皮細胞合成 IL-1 β ，上述結果說明 thaliporphine 抑制了 LPS 所誘導的 macrophage 內 inducible NOS expression，此機轉可能是經由抑制了 LPS 所刺激的 IL-1 β 合成而來。Thaliporphine (3-10 mg/kg, iv) 可部份恢復 LPS 所引發的低血壓性休克，因此 thaliporphine 可預防內毒素引發的低血壓性休克。

Abstract

In a large scale screening test, the effects of some components of *Artocarpus communis* Forst, *Asarum sieboldi* Miq., *Neolitsea konishii* K, *Dendrobium moniliforme* Sw., *Hernandia nymphaeaeifolia* K, *Boenninghausenia albiflora* Reichb., *Abrus precatorius* L. and *Lithospermum erythrorhizon* S. on rat aorta was studied. We found that asarinin (isolated from *Asarum sieboldi* Miq.), dictamine (isolated from *Boenninghausenia albiflora* Reichb.) and skikonin (isolated from *Lithospermum erythrorhizon* S.) possessed vasorelaxing effect and dictamine was shown to be more effective vasorelaxants than asarinin and skikonin. Thus, dictamine was used in the following experiments to study the properties and mechanisms of vasorelaxing actions. Additional, thaliporphine (isolated from *Neolitsea konishii* K) exerts vasoconstricting effect and inhibits nitric oxide synthase (NOS) expression. Dictamine was more potent in producing relaxation in 15 mM KCl- than in 60 mM KCl-induced contraction. Glibenclamide (an

ATP-sensitive K^+ channel blocker) shifted the concentration-dependent relaxation curve of cromakalim to the right. However, the concentration-dependent relaxation curve of dictamine was not affected by glibenclamide. Dictamine (100 μ M) relaxed the aortic contraction caused by KCl or Bay K 8644. The tonic contraction elicited by noradrenaline (3 μ M) was also relaxed by dictamine in the nifedipine (1 μ M)-treated aorta. This relaxing effect of dictamine persisted in endothelium-denuded aorta. In conclusion, dictamine relaxed the rat aorta by suppressing the Ca^{2+} influx through both voltage-dependent and receptor-operated Ca^{2+} channels. Thaliporphine (0.1-100 μ M) produced sustained, dose-dependent contraction in isolated rings of rat aorta. The formation of nitrites caused by lipopolysaccharide (LPS) in J774.2 macrophages were inhibited by thaliporphine. Thaliporphine, inhibited the expression of inducible NOS, without directly affecting the activity of enzyme. In endothelial cells, the nitrites formation induced by bradykinin was inhibited by MeArg, but not by thaliporphine. Thaliporphine dose-dependently inhibited the accumulation of nitrites in interleukin-1 β (IL-1 β)-stimulated macrophages, while the tumor necrosis factor α (TNF α)-induced nitrite formation was not inhibited. LPS-stimulated IL-1 β synthesis in macrophages were significantly inhibited by thaliporphine, while thaliporphine had only minimal effects on LPS-stimulated IL-1 β synthesis in endothelial cells. These results demonstrated that thaliporphine inhibits LPS induction of NOS expression, and that the mechanism of action of thaliporphine is through inhibition of LPS-stimulated IL-1 β synthesis in macrophages. In anaesthetized rats subjected to LPS, pretreatment with thaliporphine partially restored the fall in mean arterial pressure (MAP) at 3 hours after LPS injection. In conclusion, thaliporphine selectively inhibited the expression of inducible NOS, it may

thus hold potential for the prevention of endotoxemia.

一. 前言

—背景

心血管疾病在十大死因中分別佔第二（腦血管疾病）、四（心臟疾病）及八位（高血壓性疾病）。目前大多數學者認為這些疾病的產生與血管內皮細胞受損、血管痙攣及血管平滑肌細胞過度增生有密切的關係（1-3）。因此，血管鬆弛之中藥有效成分之篩選及其機轉的分析成為我們主要的研究目標。

先前的研究報告指出適當的藥物治療降低病人的血壓可以顯著減少高血壓病人的死亡率及中風、心肌梗塞、視網膜病變的發生率（4）。目前臨床上使用的降壓藥，雖然種類衆多，但仍然有諸多的缺失：利尿劑不僅會導致電解質不平衡，增加腎素的釋放，並且會增加血中總膽固醇，低密度脂蛋白，三酸甘油酯的量以及降低高密度脂蛋白的量； β -阻斷劑則會引起支氣管收縮，抑制心收縮力及心跳速率，增加血糖，增加血中三酸甘油酯含量及減少血中高密度脂蛋白含量， α -阻斷劑則會引起姿勢性低血壓、頭痛、鼻黏膜充血等副作用；直接血管擴張劑會活化壓力接受體的反射，使交感神經興奮，並活化 renin - angiotensin - aldosterone system，使鈉和水滯留體內；鈣離子通道阻斷劑對竇房結及房室結具有抑制作用，使心跳速率減慢，並抑制心臟收縮力，而不適用於某些病人（如：心臟衰竭）（5 - 7）。然而，在1991年美國處方藥340億美元中有80億為心血管藥物，排名第一。因此理想且新的心血管藥物的開發（尤其是抗高血壓，降血脂及抗血栓藥物）是極為重要的。

天然物特別是中藥在藥物的發展史上佔有相當重要的地位，而且中藥在台灣地區相當普遍被採用，據估計，每年消費總值近百億元。有些中藥應用於心血管疾病之治療時未有藥理根據，有的甚至會發生中毒現象。因此，中藥科學化研究與評估相當重要。近年來歐洲、日本、大陸及東南亞國家對中藥藥理作用之研究相當重視。過去五年來我們投入中藥活性成分藥理作用的研究，在近二千個樣品中，我們發現了四十多種對心血管系統具生物活性的成分，分別具有抑制血小板凝集，血管放鬆及抗心律不整等作用（8 - 19）。尤其在這些植物成分中以大香葉樹分離得到有 aporphine 結構的 dicentrine 無論在活體或離體試驗中均有相當不錯的活性。

其它會抑制血小板凝集的中藥歸納如下：

1. PAF 接受體拮抗劑：辛夷成分的 denudatin B (9)，大葉樹蘭成分的 aglafoline (24)
2. 膠原蛋白抑制劑：臺灣鼠李 frangulin B
3. TXA₂ (血栓素) 接受體拮抗劑：樟科植物 MA-1
4. 抑制血小板 phosphoinositides 分解：龍膽科植物成分 tripteroside acetate (25)，獨活成分 osthole (26)，延胡索成分 protopine (27)
5. 抑制血小板細胞內 Ca⁺⁺ 移動人參成分 ginseng (28)
6. 增加血小板細胞內 cAMP 含量：大香葉樹成分 dicentrine (15)

抑制血管收縮者歸納如下：

1. 鈣管道拮抗劑：辛夷成分的 denudatin B (9)，fargesone B (10)，厚朴成分 magnolol (11)，白麝皮成分 fraxinellone (13)，芹菜成分 apigenin (29)，龍膽科植物成分 norathyriol (30)
2. EDRF 釋放劑：厚朴成分 magnolol (11)
3. 增加平滑肌 cGMP：獨活成分 osthole (31)
4. alpha 1- Adrenoceptor 拮抗劑：大香葉樹成分 dicentrine (12, 15, 16, 19)，白葉瓜馥木成分 discretamine

在現有的研究基礎上，本計畫擬繼續探討麵包樹，細辛，大葉蘭，蛇藤，石斛，蓮葉昇，臭節草，臺灣前胡，相思子及紫草等十種中藥對血管的影響，這些中藥分別由林忠男(高醫)，吳天賞(成大)，陳益昇(高醫)，郭盛助(中醫)，陳建志(陽明)等教授提供，以群體合作方式進行院際間的聯合研究，以期對我國人民使用中藥治療高血壓時，提供一個科學化理論根據。有關中草藥植物之拉丁名及有效之主成分

1. 麵包樹 (*Artocarpus communis* Forst)
葉治脾腫，有關之藥理研究甚少被探討。
2. 細辛 (*Asarum sieboldi* Miq.)
含 asarinin (細辛脂素)，是除蟲菊素增效劑，其左旋體具有抗結節及平滑肌痙攣之作用。
3. 石斛 (*Dendrobium moniliforme* Sw.)

又名節骨草，爲常用之中藥，能促進津液分泌，滋潤發熱者之口乾舌燥。全草含石斛鹼 (dendrobine)，具有解熱鎮痛作用，對血壓及呼吸有抑制作用，也有使子宮興奮之作用。

4. 蓮葉桐 (*Hernandia nymphaeaefolia* Kubitzki)
又名臘樹，血桐。種子含 Chondodendrine 爲溶劑。另外樹皮含 hernovine，葉含 epiaschatin epimagnolin，這些成分之藥理作用沒有被報告過。
5. 臭節草 (*Boenninghausenia albiflora* Reichb.)
其葉加冰糖，敷創傷，止血。葉及根含有白蘚皮鹼 (dictamnine)，可使心肌張力增加，兔耳血管收縮，但大鼠胸主動脈擴張。
6. 台灣前胡 (*Peucedanum formosanum* Hay)
根含前胡素 (Peucedanin)，具有抗癌 (對小鼠乳腺癌、腹水癌有效)；抗菌及抑制大鼠血管收縮之作用。
7. 相思 (*Abrus precatorius* L.)
相思子 (綱目) 敷皮膚病，治慢性顆粒性結膜炎，其種子含猛毒之毒性蛋白質名相思素 (Abrin)，相思素可抑制羊血球溶解，治貧血，及降低小鼠由葡萄球菌毒素引起的炎症反應。
8. 紫草 (*Lithospermum erythrorhizon* S.)
含紫草素 (shikonin)，有抗癌、抗菌、抗炎及抗平滑肌痙攣之作用。

二. 研究方法

Materials and methods

Rat aortic contraction

Wistar rats of either sex weighing 250-300 g were killed by a blow to the head. The thoracic aorta was isolated and excess fat and connective tissue were removed. The vessels were cut into rings of about 5 mm in length and mounted in organ baths containing 5 ml of Krebs solution of the following composition (mM): NaCl 118.2,

KCl 4.7, CaCl_2 1.9, MgSO_4 1.2, KH_2PO_4 1.2, NaHCO_3 25 and glucose 11.7. The tissue bath solution was maintained at 37°C and bubbled with a 95% O_2 -5% CO_2 mixture. Two stainless steel hooks were inserted into the aortic lumen, one was fixed while the other was connected to a transducer. The aortae were equilibrated in the medium for 90 min with three changes of Krebs solution and maintained under an optimal tension of 1 g before specific experimental protocols were initiated. Contractions were recorded isometrically via a force-displacement transducer connected to a Grass polygraph. In some experiments, the endothelium was removed by rubbing with a cotton ball, and the absence of acetylcholine ($3\ \mu\text{M}$)-induced relaxation was taken as an indicator that vessels were denuded successfully.

cGMP and cAMP measurements

The content of cGMP and cAMP in aorta was assayed as described previously (20). After incubation of aortic rings with forskolin, sodium nitroprusside, dictamine or DMSO for 2 min, the aortic rings were rapidly frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C until homogenized in 0.5 ml of 10% TCA using a potter glass/glass homogenizer. The homogenate was centrifuged at $10000g$ for 5 min and the supernatant was removed and extracted with ether, and the cGMP or cAMP content was then assayed using RIA kits. The precipitate was used for protein assay (21).

Inositol monophosphates measurements

The same procedure as described by Hirata et al. (22) was used to measuring the $[^3\text{H}]$ inositol monophosphate formation in rat aorta. Briefly, rat aortae were exposed to Krebs solution containing $10\ \mu\text{Ci/ml}$ of $[^3\text{H}]$ inositol for 3 h and gassed with 95% O_2 -5% CO_2 mixture. The tissue were then transferred to tube containing fresh Krebs solution with DMSO or dictamine for 15 min and saline or NA ($3\ \mu\text{M}$) was

added and incubated for another 15 min. LiCl (10 mM) was added 5 min before NA to inhibit inositol monophosphatase (23). The aorta were then frozen and homogenized in TCA. After centrifugation, 1 ml of supernatant was collected and applied to Dowex-1 ion exchange column (32).

Cell cultures

The murine macrophage cell line (J774.2) and bovine pulmonary artery endothelial cell were obtained from the American Type Culture Collection. Cells were maintained in continuous culture in T75 tissue culture flasks in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 0.4 mM L-arginine and supplemented with 4 mM glutamine, penicillin (100 units/ml), streptomycin (100 μ g/ml) and 10% foetal calf serum (FCS). Cells were harvested by 0.25% trypsin-4mM EDTA and passaged every 3-6 days by dilution of suspension of the cells 1:3 in fresh medium.

Measurement of nitrite production as an assay of NO synthesis

Nitrite production, an indicator of NO synthesis, was measured in the supernatant of endothelial cells or J774.2 macrophages as described previously [19]. Briefly, the cells were seeded into 96-well plats (10^5 cells/well) with 200 μ l of culture medium until cells reached confluence. The effects of thaliporphine on the constitutive or inducible NO synthase were investigated in endothelial cells and J774.2 macrophages, respectively. The Ca^{2+} -dependent release of nitrite was determined in endothelial cells which were incubated with bradykinin (1-100 nM) for 30 sec at 37°C in culture medium containing indomethacin (10 μ M) and 0.2 mM Ca^{2+} . To assess the effects of thaliporphine, dexamethasone, cycloheximide or MeArg on Ca^{2+} -dependent nitrite production, the above agents were added simultaneously with bradykinin to the 0.2 mM Ca^{2+} -containing medium. To induce Ca^{2+} -independent NO synthase in J774.2

macrophages, *Escherichia coli* LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) was added for 24 h in Ca^{2+} -free culture medium containing 1 mM EGTA. To assess the effects of thaliporphine (0.1-100 μM), cycloheximide (10 μM), MeArg (10 μM) or dexamethasone (10 μM) on nitrite production, the above agents were added simultaneously with LPS to the Ca^{2+} -free culture medium for 24 h. To determine whether thaliporphine affects the activity of induced NO synthase, thaliporphine and cycloheximide (10 μM) was added to J774.2 macrophages already treated with LPS (1 $\mu\text{g/ml}$ for 24 h) and nitrite production was measured after a further 24 h. After a specified incubation time, an aliquot (100 μl) of the medium was removed, mixed with an equal volume of Griess reagent (1% sulphanilamide/0.1% naphthyl-ethylenediamine dihydrochloride/2.5% H_3PO_4) and then incubated at room temperature for 10 min. Absorbance was read at 550 nm using a Multiskan II plate reader (Titertek). Nitrite concentration in the medium was determined with sodium nitrite used as a standard. To determine the effect of thaliporphine on nitrate synthesis, in the analysis of macrophages that contain both species, one portion passes through the cadmium column (this column is high-pressure teflon tubing, 10 in. in length, 1/8 in. o.d., 2.7 mm i.d., packed with copper-plated cadmium filings, yielding a composite response for nitrates and nitrites, another portion bypass the cadmium column, yielding a response for nitrite alone, and the sample's nitrate content is calculated by difference.

Purification of macrophage NO synthase by affinity chromatography

The J774.2 macrophages were sonicated with a Soniprep (6 x 5 sec, 100 W) (MSE Scientific Instruments, Crawley, UK) in ice-cold sucrose-free Hepes buffer containing proteinase inhibitors (antipain, leupeptin, pepstatin, chymostatin; 10 $\mu\text{g/ml}$ each). Cytosols obtained by centrifugation (1 h; 100000 g) were stored at -70°C . Protein was determined by using Bradford reagent (Bio-Rad, Germany) [20] with BSA as standard.

Cytosolic fractions (5 mg of protein) were loaded on an ADP-sepharose column (5x100 mm), which was subsequently washed with low-, high (0.6 M-NaCl included)- and low-ionic-strength buffer [40 mM-Tris / HCl (pH 7.4) / 5mM-L-arginine / 3mM-dithiothreitol / 2 μ M-FAD / 2 μ M-FMN / 2 μ M-tetrahydrobiopterin / 10% (v/v) glycerol]. NO synthase was then eluted with 5 ml of 8 mM-NADPH. By using this procedure, a 20-fold purified enzyme (determined by the increase in specific enzyme activity) was obtained with 20% recovery.

Measurement of NO synthase activity by formation of L-[³H]citrulline

NO synthase activity was measured as the conversion of L-[³H]arginine to L-[³H]citrulline. In the presence or absence of thaliporphine or MeArg, the NO synthase preparations were incubated with L-[³H]arginine (0.05 μ Ci), NADPH (1 mM), L-citrulline (0.1 mM) and tetrahydrobiopterin (5 μ M) for 20 min at 37°C in Hepes buffer (pH 7.5). Samples (2 ml) were applied to columns (1 cm diameter) containing 1 ml of Dowex-AG 50W-X8, Na⁺ form (prepared from the H⁺ form), that had been pre-equilibrated with 20 mM sodium acetate, pH 5.5, containing 1 mM L-citrulline, 2 mM EDTA, and 0.2 mM EGTA (stop buffer). The eluate (2 ml) was collected into a liquid scintillation vial. Columns were eluted with 2 ml of water and collected into another vial. Aquasol-2 (5 ml) was added to each vial and were counted in a Beckman LS 5000. The reaction was stopped by dilution with 1 ml of ice-cold Hepes buffer (pH 5.5) containing EGTA (2 mM). Reaction mixtures were applied to AG 50W-X8 (100-200 mesh) columns and eluted L-[³H]citrulline activity was measured by scintillation counter (Beckman LS 5000). The activity of NO synthase was further characterize by incubation with EGTA (2 mM) to determine the dependence of the enzymatic activity on Ca²⁺. The Ca²⁺-dependent activity under control conditions was taken as constitutive NO synthase, while that not inhibited by

EGTA was taken as a Ca^{2+} -independent inducible isoform of NO synthase [21,22].

IL-1 β assay

To assess the effect of thaliporphine on synthesis of interleukin-1 β (IL-1 β), the thaliporphine (100 μM) simultaneously with LPS were added to macrophages or endothelial cells for 24 h. IL-1 β was assayed in culture supernatants from macrophages or endothelial cell cultures by IL-1 β ELISA kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA). This assay was linear for IL-1 β concentrations of 200-2000 pg/ml.

Haemodynamic measurements

Male Wistar rats (300-350 g, Biological Research Laboratories, Fullinsdorf, Switzerland) were anaesthetized with sodium pentobarbitone (40 mg/kg, i.p.). The left carotid artery and the femoral vein were cannulated for blood pressure measurement and i.v. injections, respectively. The arterial cannula was connected via a Statham pressure transducer to a Grass model 7 polygraph (Grass Instruments Co., Quincy, MA) for arterial pressure measurement. Heart rate (HR) was monitored on a tachograph (Grass Instruments Co.) triggered by a standard Lead II ECG. After a 30 min-stabilization period, the basal values of blood pressure and HR were recorded. To assess the effects of thaliporphine on LPS-induced hypotensive shock, after the end of the stabilization period, rats were treated with vehicle or thaliporphine (20 $\mu\text{g/kg}$, i.v.) for 20 min and then LPS (10 mg/kg, i.v.) was administered for 3 h. To assess the effects of thaliporphine on LPS-induced hyporesponsiveness to vasoconstrictor, rats were treated with vehicle or thaliporphine for 20 min, and then received LPS (10 mg/kg, i.v.) as a slow injection over 2 min and pressor responses to noradrenaline (NA, 1 $\mu\text{g/kg}$, i.v.) were reassessed before and at 1, 2 and 3 h after injection of LPS.

Data analysis

The results are expressed as means \pm S.E.M. A one-way analysis of variance (ANOVA) was done for multiple comparison, and if there was significant variation between treatment groups, then the mean values for an antagonist were compared with those for control by using Student's *t*-test, and *P* values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

三. 研究結果

(一) 血管鬆弛作用

在篩選的九種中藥：麵包樹，細辛，大葉蘭，臺灣五掌楠，石斛，蓮葉昇，臭節草，相思子及紫草等對 noradrenaline (3 μ M) 或高鉀 (60 mM) 引發之大鼠胸主動脈血管收縮試驗中發現只有細辛成分 asarinin，臭節草成分 dictamine 及紫草成分 skikonin 具有血管鬆弛的作用，其中以 dictamine 的作用最強 (Table 1) 因此 dictamine 引發的血管鬆弛作用機轉被繼續探討。

Dictamine 對 high K^+ -induced Ca^{2+} -dependent contraction 之影響

在 Ca^{2+} -free Krebs 溶液中含有 60 mM K，再外加 5 種濃度 Ca^{2+} (0.03-3 mM) 引發逐漸增加肌肉張力，若預先處理 dictamine (10-100 μ M) 15 分，將以 dose-dependent 方式抑制此種收縮， IC_{50} 大約為 15 μ M (當 Ca^{2+} 濃度為 1 mM) (Fig 1)。相反地，cromakalim (K^+ channel opener) 並不影響此種收縮。

Dictamine 對低鉀 (15 mM) 及高鉀 (60 mM) 引發收縮之影響

Dictamine 對 15mM KCl 引發血管收縮之抑制效果優於對 60 mM KCl 所引發 (Fig 2B)。此結果暗示 dictamine 可能有 K^+ channel opener 性質。

若先以 60 mM KCl or Bay K 8644 (Ca^{2+} channel agonist) 引發收縮 10 分鐘後再加入 dictamine (100 μ M)，可觀察到完全 relaxation 產生 (Fig 3A,

B)。Dictamine (100 μM) 引發約 45% 鬆弛 noradrenaline (3 μM) 引發的 tonic contraction, 若先用 nifedipine 處理將 voltage-dependent Ca^{2+} channel 阻斷, dictamine 仍然抑制 NA-induced tonic contraction (Fig 3C), 上述結果說明 dictamine 是一種 Ca^{2+} channel blocker, 除了抑制 voltage-dependent Ca^{2+} channel 外, 對 receptor-operated Ca^{2+} channel 也有抑制作用。

有無內皮細胞對 dictamine 引發血管鬆弛之影響

Dictamine 抑制 NA (3 μM)-induced tonic contraction, 並不被 indomethacin (20 μM) 或 methylene blue (50 μM) 影響。在去內皮細胞之血管, dictamine 仍是 dose-dependent 抑制 NA 引發的 tonic contraction (Fig 4)。

Glibenclamide antagonism of cromakalim but not dictamine in NA-induced tonic contraction

Cromakalim (0.5-20 μM) 以 dose-dependent 方式抑制 NA 引發的 tonic contraction, 此種抑制作用, 將會被 glibenclamide 所拮抗 (Fig 5A), 然而 glibenclamide 並不影響 dictamine 所引發的鬆弛作用 (Fig 5B)。

Effects of dictamine on the cGMP and cAMP formation in rat aorta

Dictamine (100-500 μM) 在產生血管鬆弛時, 並未伴隨有 cGMP 或 cAMP 產生 (Table 2)。

(二) 對Nitric oxide synthase 影響

Thaliporphine 對巨噬細胞 Ca^{2+} -independent nitrite 產生之影響

Lipopolysaccharide (LPS), (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 刺激 macrophages 24 hours 明顯增加 Ca^{2+} -independent nitrite 產生 (Fig 6a)。Thaliporphine (0.1-100 μM) dose-dependent 抑制 LPS-stimulated nitrite 產生 (Fig 6b)。若 macrophages 先給 cycloheximide (10 μM) 處理 24 hours, 則 thaliporphine 抑制 nitrite 產生的作用將消失。

Dexamethasone (NOS induction inhibitor), cycloheximide (protein synthesis inhibitor) 及 MeArg (L-Arg analogs, NO formation inhibitor) 亦明顯抑制 LPS 引發 macrophage 內 nitrites 產生。

Thaliporphine 對內皮細胞 Ca^{2+} -dependent nitrite 產生之影響

Bradykinin (100 μM) 在 30 秒內明顯增加內皮細胞 nitrite 產生 (Fig 7), 此 nitrite 產生是 Ca^{2+} -dependent。Thaliporphine (100 μM) 並不抑制此種 bradykinin-stimulated nitrite 產生在內皮細胞 (Fig 7)。Dexamethasone 或 cycloheximide 也不影響。由於 Thaliporphine 有活化 Ca^{2+} channel 的作用, 因此我們試用 Bay K 8644 (Ca^{2+} channel activator), A23187 (Ca^{2+} ionophore), verapamil 及 diltiazem (Ca^{2+} channel antagonist) 對 LPS-stimulated nitrite 產生之影響, 結果發現這些 Ca^{2+} channel agonists 或 antagonists 均不影響 LPS-stimulated nitrite 產生。

Thaliporphine 對 nitric oxide synthase 活性之影響

Thaliporphine (100 μM) 本身並不直接影響 NOS enzyme 的活性, 而 MeArg 卻會 dose-dependent 抑制 NOS 活性 (Fig 8)。

Thaliporphine 在 macrophage 對 $\text{IL-1}\beta$ 及 $\text{TNF}\alpha$ -induced nitrite 產生之影響

Interleukin 1β ($\text{IL-1}\beta$) (30 U/ml) 或 $\text{TNF}\alpha$ (0.1 $\mu\text{g/ml}$) 處理 macrophage 24 hours 後明顯增加 nitrite 產生。Thaliporphine (1-100 μM) dose-dependent 抑制 $\text{IL-1}\beta$ 刺激 macrophage 產生 nitrite 的作用 (Fig 9), 不影響 $\text{TNF}\alpha$ 的作用。

Thaliporphine 對 $\text{IL-1}\beta$ 合成之影響

在 macrophages, 用 LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) 刺激 24 hours 將使 $\text{IL-1}\beta$ 合成增加 45 倍。Thaliporphine (100 μM) 則明顯抑制此作用, 卻不影響在內皮細胞中 $\text{IL-1}\beta$ 之合成 (Table 3)。

Thaliporphine 預防 endotoxic shock 時 delayed hypotension 及 vascular hyporeactivity 作用

LPS 以 I.V. 方式給藥, 在 5 分內使 MAP 由 126 ± 4 降至 76 ± 5 mmHg, 在

2 hours 之後, MAP 更進一步降至 55 ± 7 mmHg (Fig 10a)。Thaliporphine (20 μ g/kg, i.v.) 可預防 LPS 引起的 delayed hypotension。在 LPS 處理後 3 hours, noradrenaline 的升壓作用會被抑制, 而 thaliporphine 可預防此作用 (Fig 10b)。

四. 討論

9 種篩選的中藥成份中, 以 dictamine 的血管鬆弛作用最強。Dictamine 主要抑制 KCl 及 Bay K 8644 引發的血管收縮作用, 因此它是 voltage-dependent Ca^{2+} channel blocker。近來發現 Ca^{2+} channel blocker 有許多不同的 site of action(33), 其中如打開 ATP-sensitive K^+ channel, 引起 K^+ 通透性增加, 造成 cell membrane 的 hyperpolarization(34)。Dictamine 雖抑制低鉀 (15 mM) 引發的收縮比高鉀 (60 mM) 明顯, 但此作用並不被 glibenclamide (10 μ M) 所對抗, 因此 dictamine 是單純的 Ca^{2+} channel blocker, 並不是 K^+ channel opener。

Dictamine 明顯抑制 noradrenaline (NA) 引起的 tonic contraction, 即使在 nifedipine (voltage-dependent Ca^{2+} channel blocker) 存在下, 則使 tonic contraction 抑制。因此 dictamine 除了抑制 voltage-dependent Ca^{2+} channel 外, 對 receptor-operated Ca^{2+} channel 亦有拮抗作用。響 dictamine 的鬆弛作用, 說明了 dictamine 的血管放鬆作用與內皮細胞無關。另外 dictamine 亦不增加 cAMP 或 cGMP。因此 dictamine 產生血管鬆弛的作用主要是阻斷 Ca^{2+} 內流經由 voltage-dependent 及 receptor-operated Ca^{2+} channel。

臺灣五掌楠分離出的 thaliporphine 主要抑制 LPS-induced nitrite 產生 (在 macrophage), 若先用 protein synthesis inhibitor, cycloheximide, 處理 24 hours, 則 thaliporphine 抑制 nitrite 產生的作用消失。Thaliporphine 並不影響 bradykinin 刺激內皮細胞產生 Ca^{2+} -dependent nitrite 的作用, 另外 thaliporphine 本身對 NOS enzyme 沒有直接影響, 這些結果說明了 thaliporphine 主要是抑制 inducible NOS expression, 而不影響 constitutive NOS 的活性。

許多 cytokines, 如 IL- 1β 及 $\text{TNF}\alpha$ 在 LPS 刺激 macrophage 時均被釋放出來參與 hypotensive shock(37,38)。IL- 1β 及 $\text{TNF}\alpha$ 均刺激 macrophage 中 NOS expression(39), 而 NOS 的 induction 在 endotoxic

shock 中有重要的角色(40)。Thaliporphine 只抑制 IL-1 β 刺激 nitrite 產生。另外, thaliporphine 也顯著抑制 LPS 刺激 macrophage IL-1 β 合成。這些結果說明 thaliporphine 抑制 LPS 刺激 macrophage NOS expression 主要是抑制 IL-1 β 合成。這種機轉和 thaliporphine 本身具有的 Ca²⁺ channel agonist 性質無關。由於 thaliporphine 可預防 LPS 引起的 delayed MAP 下降的作用, 此作用是因 thaliporphine 抑制 NOS induction 而來, 因此 thaliporphine 對預防 endotoxemia 上有重要的角色。

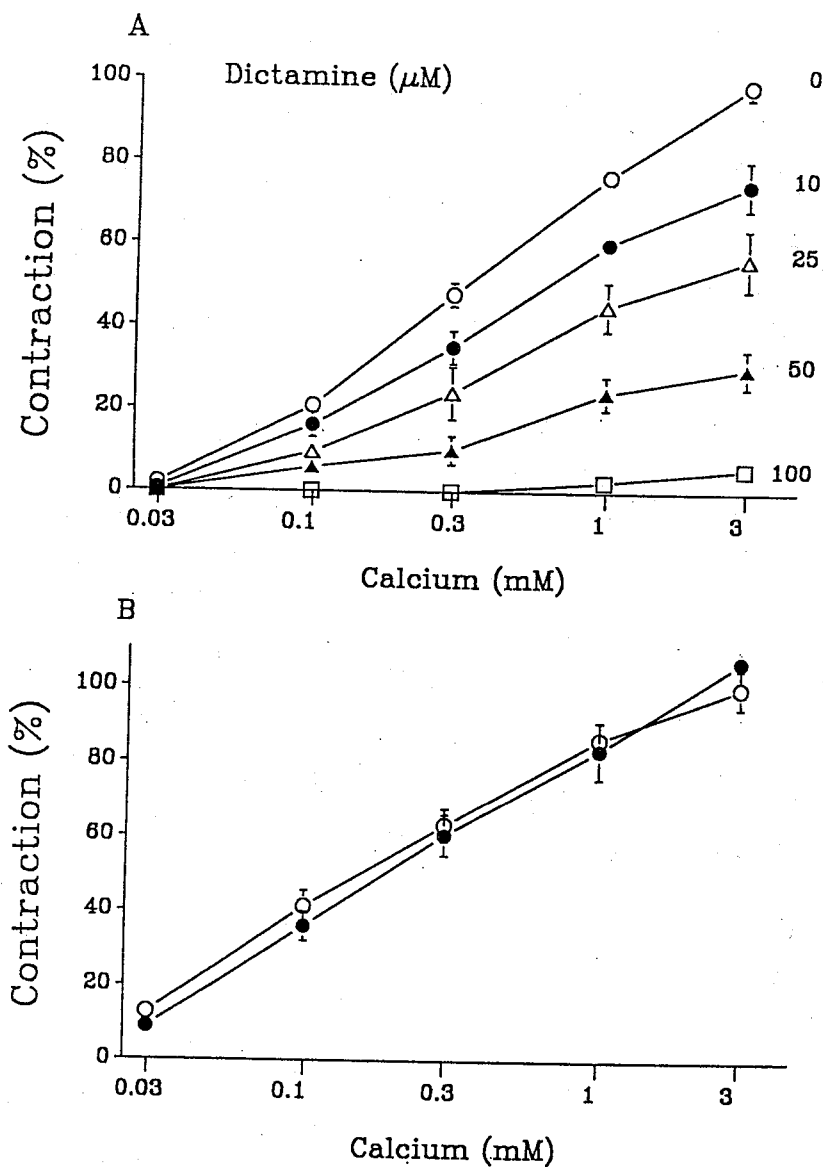


Fig. 1. Effects of dictamine and cromakalim on the Ca^{2+} -dependent contraction of rat aorta induced by high K^+ .

In the medium of high K^+ (60 mM), various concentrations of dictamine and cromakalim were preincubated with aorta at 37°C for 15 min. Then cumulative concentrations of Ca^{2+} (0.03-3 mM) were used to evoke the contraction. The values (% of maximum contraction) are presented as means \pm SEM ($n=6$).

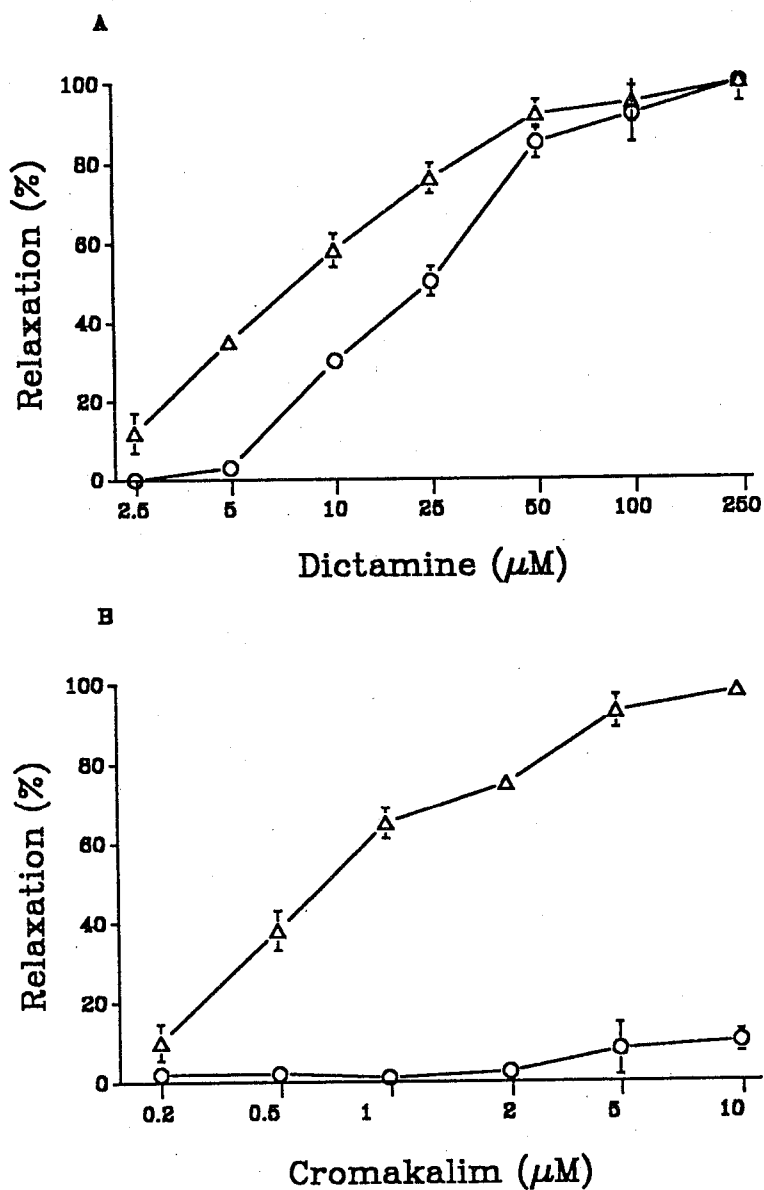


Fig. 2. Concentration-response curves for the relaxant effects of dictamine and cromakalim.

Rat aortic rings were precontracted with 15 (Δ) or 60 (\circ) mM K^+ for 10 min; then various concentrations of dictamine or cromakalim were added. Relaxations are presented as percentages (means \pm SEM, $n=6$) of the K^+ -induced contraction.

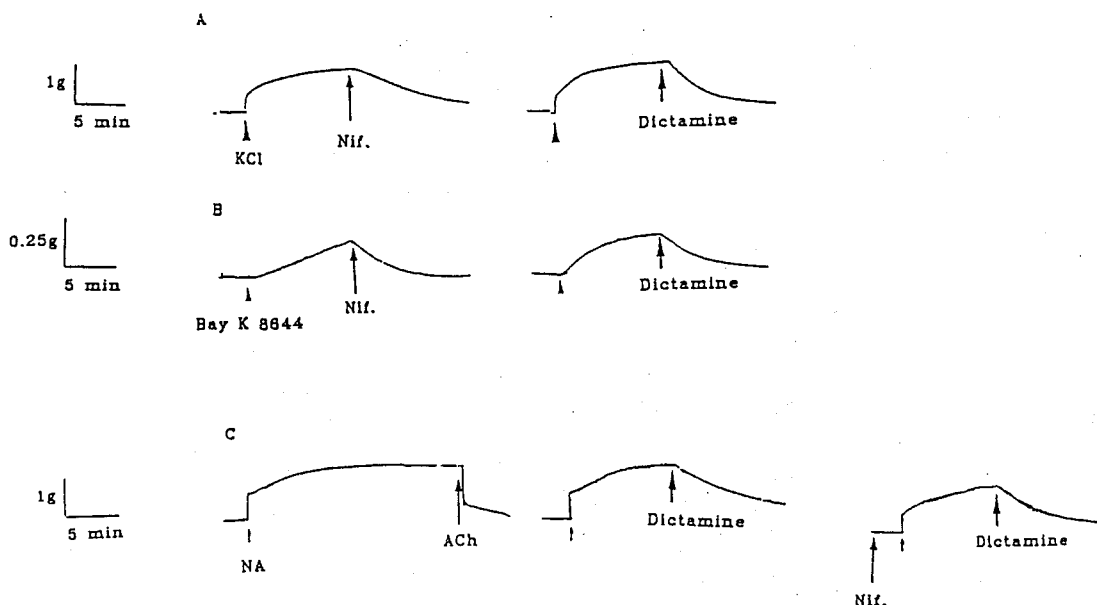


Fig. 3. Typical tracings of dictamine-induced inhibition of the tonic contractions produced by KCl, Bay K 8644 and noradrenaline in rat aorta.

Exposure of aortic rings to KCl (60 mM), Bay 8644 (0.1 μ M) or noradrenaline (NA, 3 μ M) caused tonic contraction maintained for 10 min; then nifedipine (Nif., 1 μ M) or dictamine (100 μ M) was added. In panel C, the aorta was preincubated with nifedipine (1 μ M) for 15 min, and then dictamine (100 μ M) was added 10 min after NA was used to trigger and maintain tonic contraction. Acetylcholine (ACh, 3 μ M)-induced relaxation was taken as an endothelium in this preparation was intact.

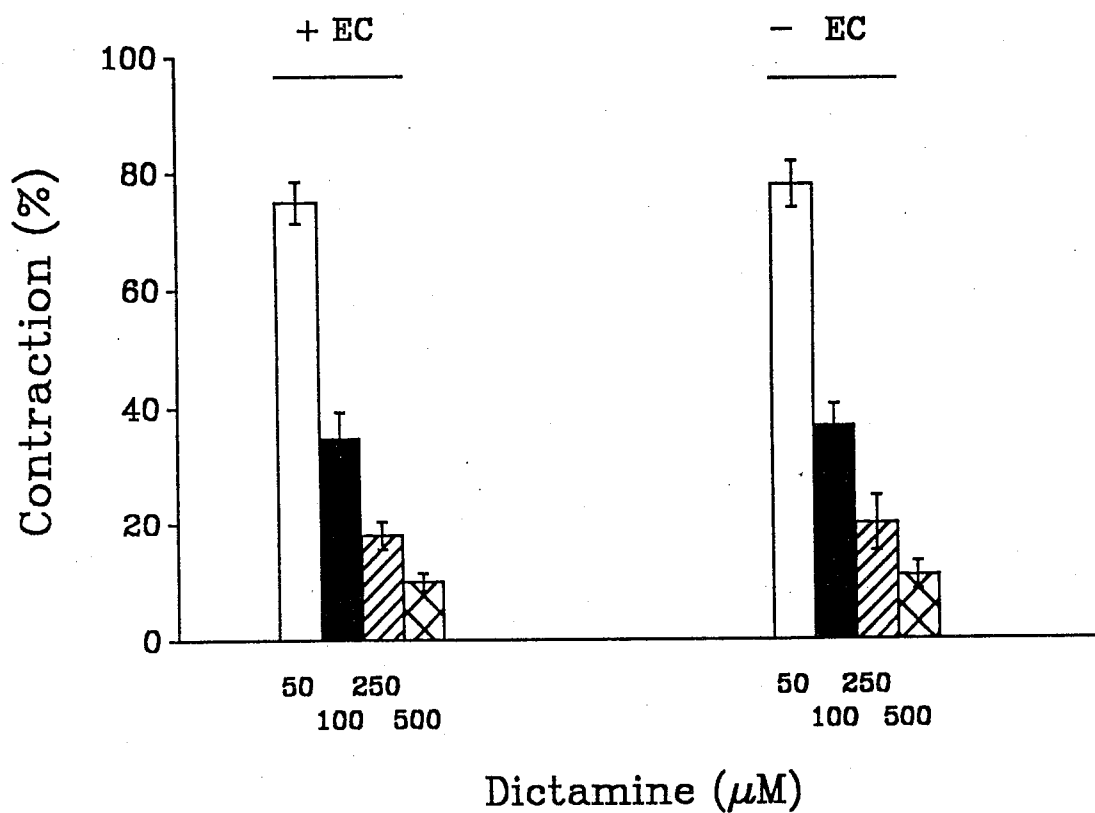


Fig. 4. Relaxation of NA-induced tonic contraction caused by dictamine in endothelium-intact and denuded aorta.

Various concentrations of dictamine or DMSO (0.1%) were added 10 min after the exposure of aorta to NA (3 μ M). After 15 min, the percentages of contraction were calculated and expressed as means \pm SEM (n=6).

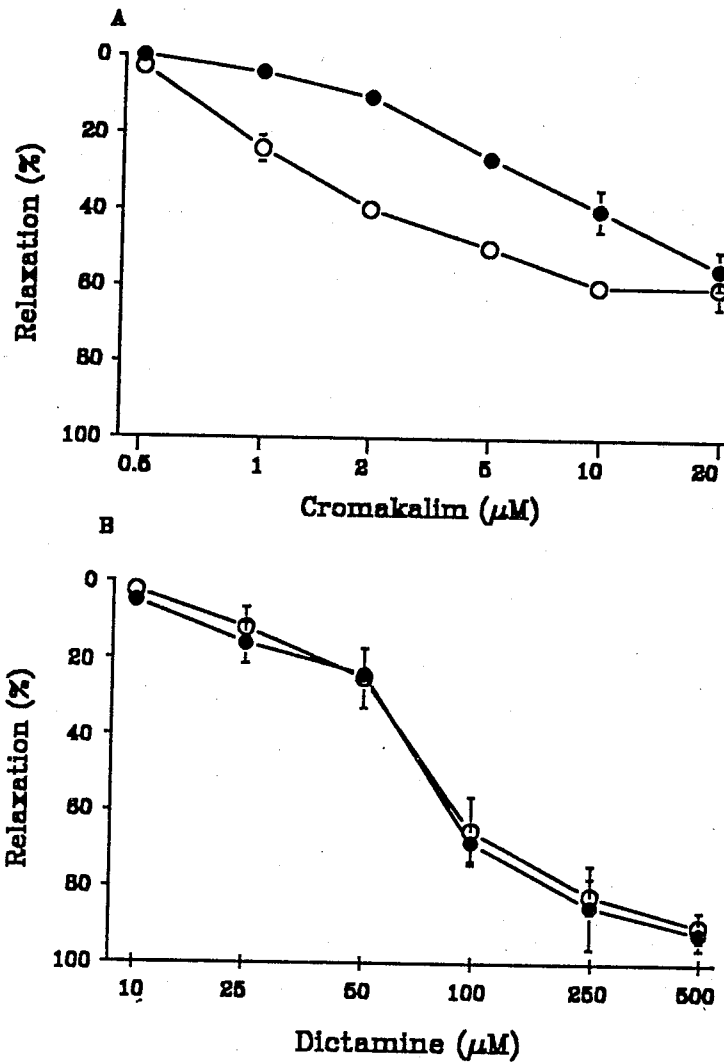


Fig. 5. Effects of glibenclamide on the vasorelaxing effect of cromakalim and dictamine in rat aorta.

After pretreatment of rat aorta with glibenclamide (10 μM , ●) or DMSO (0.1%, o) for 15 min, NA (3 μM) was used to induce muscle contraction. Various concentrations of cromakalim (A) or dictamine (B) were added 10 min after the exposure of aorta to NA. Relaxations are presented as percentages (means \pm SEM, $n=6$) of the NA-induced contraction.

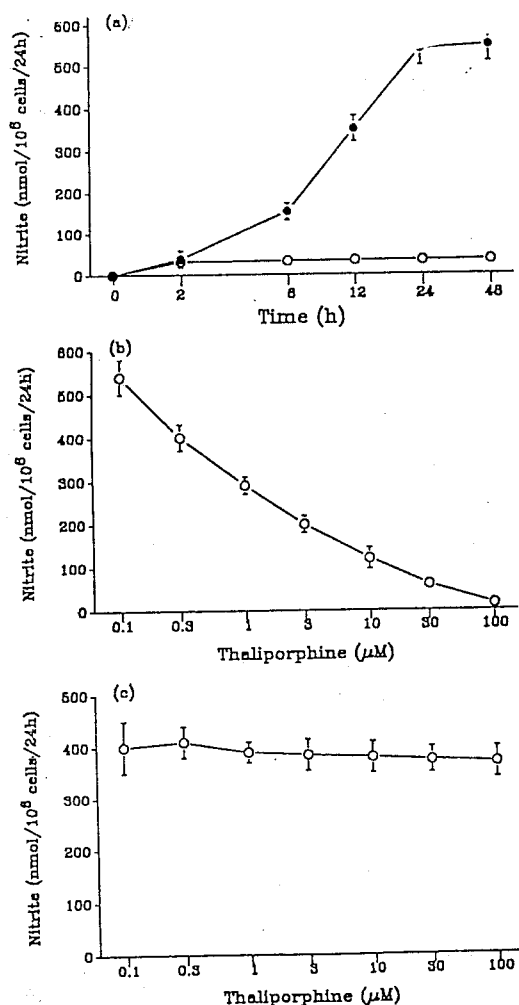


Fig. 6. Inhibition of the Ca²⁺-independent nitrite production by thaliporphine.

(a) Time-course of Ca²⁺-independent nitrite production stimulated by LPS (1 µg/ml, ●) and nonactivated (○) of macrophages in Ca²⁺-free medium. (b) Dose-dependent inhibition by thaliporphine on nitrite accumulation in Ca²⁺-free culture medium during 24 h in J774.2 macrophages stimulated with LPS (1 µg/ml). (c) J774.2 macrophages which had been preinduced for NO synthesis by LPS (1 µg/ml) and in which further NO synthase induction was blocked by cycloheximide (10 µM). Thaliporphine (0.1-100 µM) was added and nitrite production was measured after a further 24 h. Nitrite accumulation in the medium was determined using the Griess reaction. Data are expressed the means ± S.E.M. of six experiments.

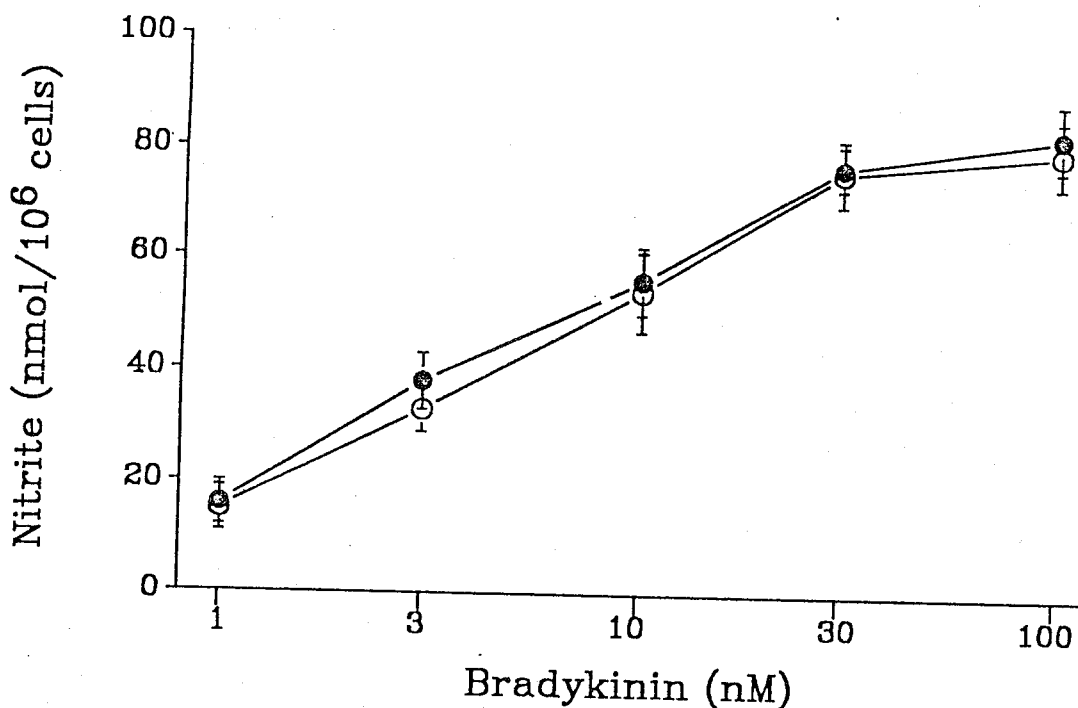


Fig. 7. Effects of thaliporphine on Ca^{2+} -dependent nitrite production.

To induce Ca^{2+} -dependent nitrite production in endothelial cells, bradykinin (1-100 nM) was added for 30 sec in 0.2 mM Ca^{2+} -containing medium (o). Thaliporphine (100 μM) was added simultaneously with bradykinin (1-100 nM) plus 0.2 mM Ca^{2+} (●) for 30 sec in endothelial cells. Nitrite accumulation in the medium was determined using the Griess reaction. Data are expressed as means \pm S.E.M. of triplicate observations.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ as compared with Ca^{2+} -free medium.

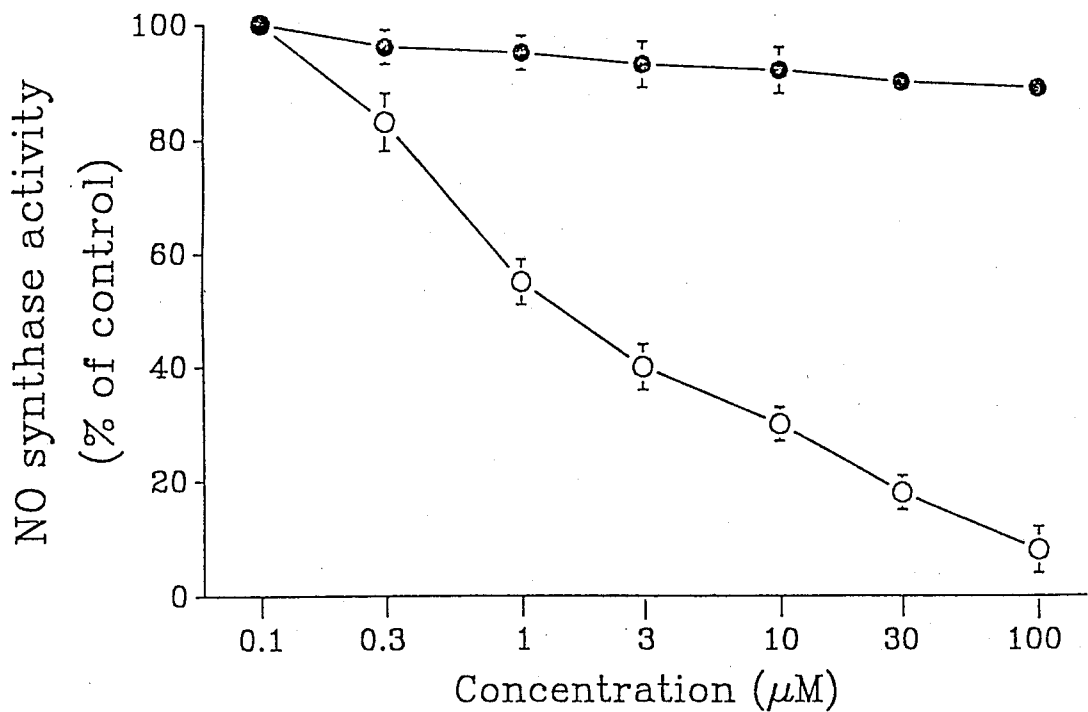


Fig. 8. Effects of thaliporphine on NO synthase activity.

The ADP-sepharose-purified cytosolic macrophage NO synthases were preincubated with thaliporphine (●) or MeArg (○) for 20 min at 37°C in Hepes buffer. NO synthase activity was measured by formation of L-[^3H]citrulline from L-[^3H]arginine. Data are expressed as means \pm S.E.M. (n=4).

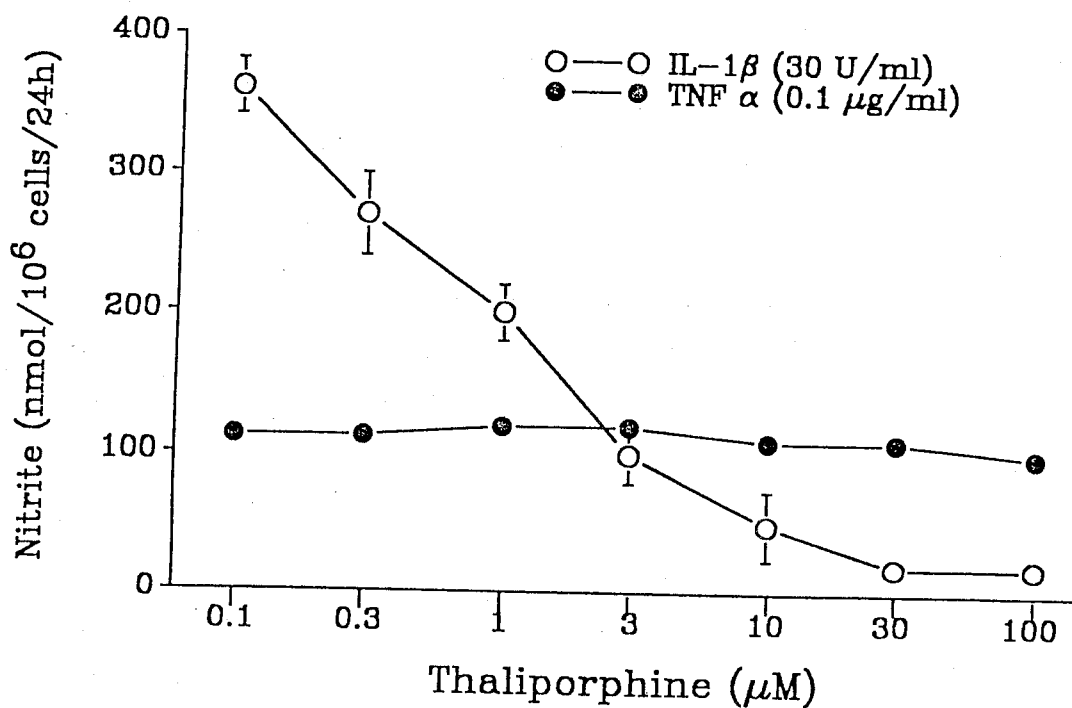


Fig. 9. Effects of thaliporphine on IL-1 β - and TNF α -induced nitrite production.

Macrophages were incubated with interleukin-1 β (IL-1 β , 30 U/ml, o) or tumor necrosis factor α (TNF α , 0.1 μ g/ml, ●) for 24 h. Thaliporphine (0.1-100 μ M) was added simultaneously with IL-1 β or TNF α for 24 h in macrophages. The release of nitrite from unstimulated cells was 4.2 ± 3.0 nmol/10⁶ cells/24 h and that from cells treated with IL-1 β or TNF α was 362.5 ± 19.8 and 113.3 ± 12.3 nmol/10⁶ cells/24 h, respectively. Data are expressed as means \pm S.E.M. of four observations.

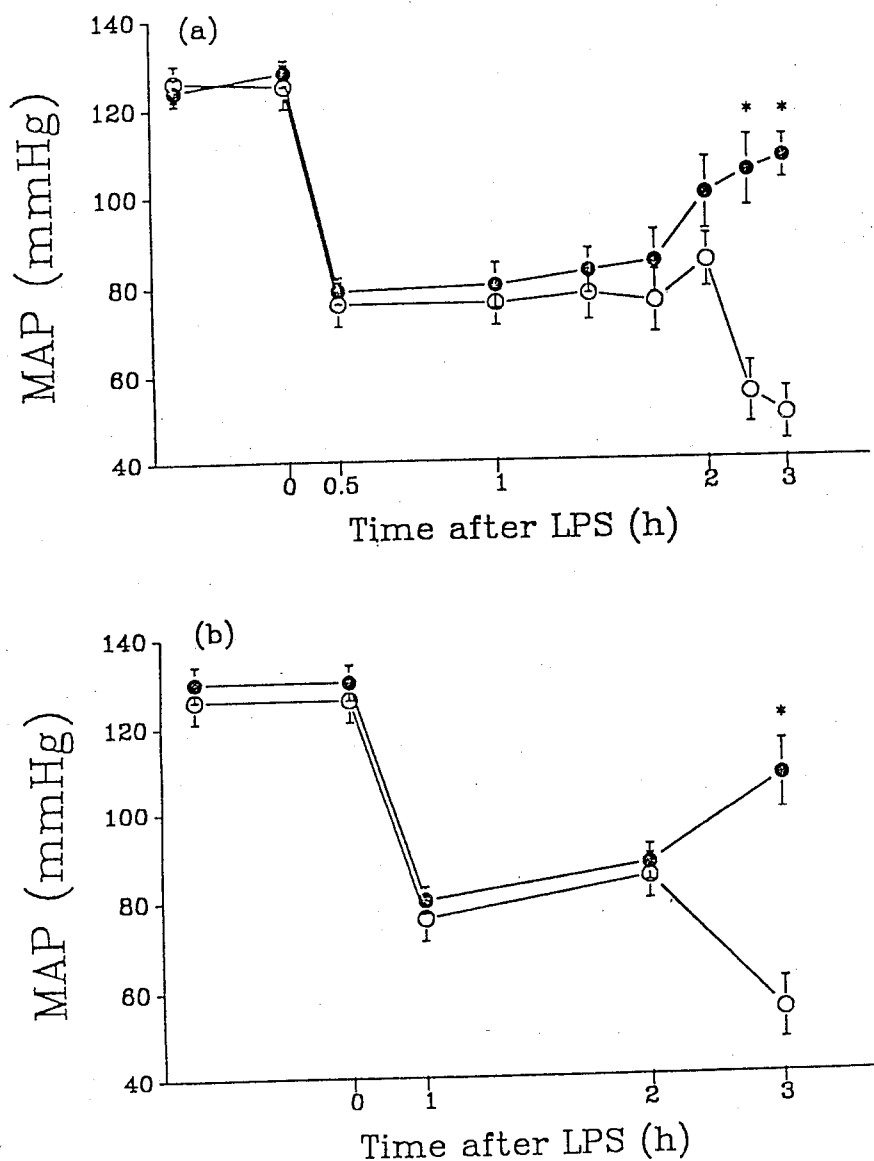


Fig. 10. Thaliporphine prevents the delayed hypotension and vascular hyporeactivity to noradrenaline in endotoxic shock.

Depicted are the changes in MAP (a) and pressor responses to noradrenaline (1 μ g/kg, i.v.) (b) in rats subjected to LPS (10 mg/kg, i.v.). Groups of rats were pretreated either with vehicle (o, n=8) or thaliporphine (20 μ g/kg, i.v.) (●, n=8). LPS was administered at time 0. Data are expressed as means \pm S.E.M. *P < 0.001 represent significant differences when compared to control at the same time point.

Table 1 Effects of asarinin, dictamine and skikonin on rat thoracic aorta contraction caused by KCl and noradrenaline.

Treatment	Contraction (%)	
	KCl (60 mM)	NA (3 μ M)
Control	100.0 \pm 4.4	100.0 \pm 5.2
Asarinin	44.6 \pm 5.7**	65.0 \pm 8.6*
Dictamine	2.9 \pm 2.0***	10.0 \pm 5.4***
Skikonin	30.6 \pm 3.8**	29.6 \pm 5.5**

Rat aortic rings were preincubated with asarinin (isolated from *Asarum sieboldi* Miq.), dictamine (isolated from *Boenninghausenia albiflora* Reichb.) or skikonin (isolated from *Lithospermum erythrorhizon* S.) (100 μ M) or DMSO (0.1%, control) at 37°C for 15 min; then noradrenaline (3 μ M) or KCl (60 mM) was added. Percent contractions of the control are presented as means \pm SEM (n=6). *P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 as compared with the respective control values.

Table 2 Effects of dictamine on the cGMP and cAMP levels of rat thoracic aorta.

Treatment	(pmol/mg protein)	
	cGMP	cAMP
Control	2.17±0.12	3.76±0.31
Na nitroprusside	6.22±0.53*	-
Forskolin	-	7.95±0.38*
Dictamine	2.20±0.19	3.90±0.48

After preincubation of aortic rings with sodium nitroprusside (1 μ M), forskolin (1 μ M), dictamine (100 μ M) or DMSO (0.1%, control) for 2 min, the reaction was stopped by immersing the tissue into liquid nitrogen. The cGMP and cAMP contents in rat aorta were then measured. The results are expressed as the means±SEM (n=6). * P < 0.001 as compared with the respective control.

Table 3. Effects of thaliporphine on LPS-induced IL-1 β synthesis

J774.2 macrophages or bovine endothelial cells were incubated in the absence (control) or presence of 1 μ g/ml LPS for 24 h. Thaliporphine (100 μ M) was added simultaneously with LPS for 24 h. IL-1 β was quantitated by IL-1 β ELISA kit. Values are expressed as means \pm S.E.M. (n=5).

*P < 0.001 as compared with the respective LPS-treated level.

Cell types	Treatment	IL-1 β (pg/ml)
Macrophage	Control	400 \pm 33
	LPS	18306 \pm 186
	Thaliporphine+LPS	1809 \pm 110*
Endothelial cell	Control	448 \pm 15
	LPS	3007 \pm 57
	Thaliporphine+LPS	2840 \pm 57

References

1. Epstein, F.H. (1965) *J. Chronic Dis.* 18:735-774.
2. Kannel, W.B. (1974) *Prog. Cardiovasc. Dis.* 17:5-24.
3. Rabkin, S.W., Mathewson, F.A. L. & Tate, R.B. (1978) *Ann. Intern. Med.* 88:342-345.
4. Weissberg, P.L., Grainger, D.J., Shanhan, C.M. & Metcalfe, J. C. (1993) *Cardiovasc. Res.* 27:1191-1198.
5. Au, Y.P.T., Montgomery, K.F. & Clowes, A.W. (1992) *Circ. Res.* 70:1062-1069.
6. March, K.L., Wilensky, R.L., Roeske, R.W. & Hathaway, D.R. (1993). *Circ. Res.* 72:413-423.
7. Dzau, V.J. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 13 (suppl 2):S1-50.
8. Teng, C.M., Yu, S.M., Chen, C.C., Huang, Y.L. & Huang, T.F. (1990) *Thromb. Res.* 59:121-130.
9. Yu, S.M., Chen, C.C., Huang, Y.L., Tsai, C.W., Lin, C.H., Huang, T.F. & Teng, C.M. (1990) *Eur. J. Pharmacol.* 187:39-47.
10. Teng, C.M., Yu, S.M., Chen, C.C., Huang, Y.L. & Huang, T.F. (1990) *Asia Pacific J. Pharmacol.* 5:213-218.
11. Teng, C.M., Yu, S.M., Chen, C.C., Huang, Y.L. & Huang, T.F. (1990) *Life Sci.* 47:1153-1161.
12. Teng, C.M., Yu, S.M., Ko, F.N., Chen, C.C., Huang, Y.L., & Huang, T.F. (1991) *Br. J. Pharmacol.* 104:651-656.
13. Yu, S.M., Ko, F.N., Huang, T.F. & Teng, C.M. (1992) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 345:349-355.
14. Yu, S.M., Kuo, S.C., Huang, L.J., Sun, S.S.M., Huang, T.F. & Teng, C.M. (1992) *J. Pharm. Pharmacol.* 44:667-671.
15. Yu, S.M., Chen, C.C., Ko, F.N., Huang, Y.L., Huang, T.F. & Teng, C.M. (1992) *Biochem. Pharmacol.* 43:323-329.
16. Yu, S.M., Hsu, S.Y., Ko, F.N., Chen, C.C., Huang, Y.L. & Teng, C.M. (1992) *Br. J. Pharmacol.* 106:797-801.
17. Teng, C.M., Yu, S.M., Ko, F.N., Chen, C.C., Wang, W.C., Chen, K.Y. & Huang, T.F. (1991) *Eur. J. Pharmacol.* 205:151-156.
18. Ko, F.N., Yu, S.M., Chen, I.S., Ishii, H., Chang, Y.L., Huang, T.F. & Teng, C.M. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1175:225-231.
19. Yu, S.M., Kang, Y.F., Chen, C.C. & Teng, C.M. (1993) *Br. J. Pharmacol.* 108:1055-1061.
20. Brock, T.A., Alexander, R.W., Ekstein, L.S., Atkinson, W.J. & Gimbrone, M.A. (1985) *Hypertension* 7:1105-109.
21. Lowry, D.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. (1951) *J. Biol. Chem.* 193:265-275.
22. Hirata, M., Kohse, K.P., Chang, C.H., Ikeb, T. & Murad, F. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:1268-1273.
23. Gerzer, R., Hamet, P., Ross, A.H., Lawson, J.A. & Hardman, J.G. (1983) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 226:180-186.

24. Dickenson, J.M. & Hill, S.J. (1993) *Br. J. Pharmacol.* 108:85-92.
25. Gryniewicz, G., Poenie, M. & Tsien, R.Y. (1985) *J. Biol. Chem.* 260:3440-3450.
26. Schmidt, H.H., Nau, H., Wittfort, W., Gerlach, J., Prescher, K.E., Klein, M.M., Niroomand, F. & Bohme, E. (1988) *Eur. J. Pharmacol.* 154:213-218.
27. Insel, P.A., Stengel, D., Ferry, N. & Hanoune, J. (1982) *J. Biol. Chem.* 257:7485-7490.
28. Moore, J.B., Fuller, B.L., Falotico, R. & Tolman, E.L. (1985) *Thromb. Res.* 40:401-411.
29. Ko, F.N., Huang, T.F. and Teng, C.M. (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1115:69-74.
30. Ko, F.N., Lin, C.N., Liou, S.S., Huang, T.F. and Teng, C.M. (1991) *Eur. J. Pharmacol.* 192:133-139.
31. Ko, F.N., Wu, T.S., Liou, M.J., Huang, T.F. and Teng, C.M. (1992) *Eur. J. Pharmacol.* 219:29-34.
32. Neylon, C.B. and Summers, R.J. (1987) *Br. J. Pharmacol* 91:367-376.
33. Rampe, D., Su, C.M., Yousif, F. and Triggle, D.J. (1985) *Br. J. Pharmacol* 20:247s-254s.
34. Cook, N.S., Weir, S.W., Danzeisen, M.C. (1988) *Br. J. Pharmacol.* 95:741-752.
35. Jaffe, E.A. (1985) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 454:279-291.
36. Vanhoutte, P.M. Rubanyi, G.M., Miller, V.M. and Houston, D.S. (1986) *Annu. Rev. Physiol.* 48:307-330.
37. Miossec, P. and Cavender, D. (1986) *J. Immunol.* 136:2486-2491.
38. Okusawa, S., Gelfand, J.A., Ikejima, T., Connolly, R.J. and Dinarello, C.E. (1988) *J. Clin. Invest.* 81, 1162-1172.
39. Rees, D.D., Cellek, S., Palmer, R.M.J. and Moncada, S. (1990) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 173:541-547.
40. Petros, A., Bennett, D. and Vallance, P. (1991) *Lancet* 338:1557-1558.

中醫藥諮詢服務計劃

陳介甫 蕭盛雄

國立中國醫藥研究所

摘 要

本計畫乃是將國立中國醫藥研究所收集古典及現代中醫藥書籍，期刊等研究資料，以數位方式建立資料庫，提供研究人員線上諮詢服務，並以不同媒介形式出版，提供相關藥學醫學研究單位參考。

於八十一年內完成下列工作項目：

1. 大陸出版刊物學術期刊四百五十八種之期刊分類及編目。
2. 建立期刊目次全文資料檢索系統。
3. 即期期刊目次資料庫登錄建檔。
4. 每月出版即期期刊目次資料庫。（自80年12月起）
5. 提供資料庫予79個國內有關之研究單位。

自八十二年，除持續期刊目次資料建檔工作，提供中醫藥期刊目次線上檢索服務，並擴大服務對象及範圍。

-ABSTRACT-

The undertaking project is to develop a database system to serve the researchers on Traditional Chinese

Medicine. Information included the medical series obtain from National Research Institute of Chinese Medicine's library.

From 1991, 458 categories of medical serials' title were classified. The subject, author and publisher of each artical of these medical series's contents were entried into the database. A full-text retrieve method was used to access these contents in the database. This database were made into diskette, and distributed to 79 research institutes monthly began from Dec, 1991.

In 1992, this plan continued and enlarged into an on-line retvialal system in order to server more people and wider area.

前 言

現代醫學之研究者，由於研究資料取得容易，而一日千里的進展中。反觀中醫藥研究學者，由於有關之期刊收集不易，且各單位收集之資料，無充分人力，也不容許各別單位分別去整理。致因資訊之不足，形成研究工作進展之障礙。

本計畫乃是將國立中國醫藥研究所收集古典及現代中醫藥書籍，期刊等研究資料，以數位方式建立資料庫，提供研究人員線上諮詢服務，並以不同媒介形式出版，提供相關藥學醫學研究單位參考。

傳統醫藥文獻資料庫目前包含：

1. 台灣地區中醫藥文獻摘要資料庫
2. 中醫藥期刊目次資料庫
3. 台灣地區藥用植物資料庫

實 施 方 法

一、台灣地區藥用植物資料庫：

收集台灣地區生長之藥用植物資料，配合相關研究資料，包含形態、藥用部份、功能主治、藥理學等編輯而成。

二、本所目前訂有大陸醫藥期刊約五百五十八種，已將此等期刊之目次輸入電腦，製作成磁碟片，提供國內有關中醫藥及藥學行政學術研究機構參考，並逐步擴充為研究論文摘要及全文之線上諮詢服務。

三、配合國立中國醫藥研究所資料中心之「傳統醫藥資訊服務系統」推廣應用。

* 實施方法依下列步驟進行：

1. 即期期刊目次分類及編目。
依據行政院國家科學委員會科學技術資料中心出版之「中華民國科技期刊論文索引」編排原則編目。
2. 即期期刊目次資料庫登錄建檔。
將編目後之資料輸入資料庫中。
3. 出版即期期刊目次資料庫。
將建成之資料庫轉錄複製成磁片，分送各研究單位。
4. 利用本所資料中心之資訊設備及資料庫管理系統，將有關中醫藥研究資料，建置中醫藥文獻資料庫，配合教育部台灣學術網路，提供線上查詢服務。

結 果

於八十三年內完成下列工作項目：

1. 持續八十二年之服務計劃。
2. 即期期刊目次分類及編目（共八萬篇刊目之整理分析）。
3. 即期期刊目次資料庫登錄建檔（共四至五百萬字之輸入）。
4. 出版即期期刊目次資料庫12期（自82年7月至83年6月）。（如附件二）
5. 提供資料庫予82個國內有關之研究單位（如附件一）。
6. 支援館際查詢190人次。
7. 連接台灣學術網路（TANET），開放電話連線，提供連線單位作線上查詢服務。

討 論

本計劃執行以來，服務對象除國內有關醫藥研究單位外，已有民間醫藥從業人員及製藥廠多次利用本資料庫（附件一），對於推廣中醫藥資訊服務，已逐漸呈現對本計畫之重要性。

本項服務計畫為長期性工作，除下年度繼續本項計畫外，建議衛生署增列經費以增加下列工作：

1. 對外提供全文線上諮詢服務。
2. 對外提供專題選粹資訊服務。
3. 建立期刊文獻摘要資料庫，提供更詳盡之資訊，減少文獻找尋時間。

中醫藥典籍整合電腦系統Ⅲ

An Information Integral Computer System of classical chinese Medicine

蘇貫中

高雄市立中醫醫院

An Information Integral Computer System of Classical Chinese Medicine

Yat-Kwong Chan', Kuan-Chung Su', Tsang-Shyh Lih', Geng-Fwu Jang'

Summary

The third year studies of "Information Integral Computer System of Classical Chinese Medicine" achieved the goals of <<Jing-Yue-Quan-Shu>> electronic data entry and checking. A user-friendly keyword searching interface for classical Traditional Chinese Medicine was finished by using FroPro for Win, a DataBase Management System, (DBMS), under the Chinese Version Windows 3.1 environment. The rate of searching <<Huang-ti-nei-ching>>, <<Ji-Yuan-Sze-Da-Jia>> and <<Jing-Yue-Quan-Shu>>, totally two million Chinese characters was about one minute. Using DBMS as a tool of system development, we can save our pre-defined keyword results with the disk space 12 times less than the previous regular method. In this studies, the attractive and user-friendly interface of MS-Windows was inherited to our system. The file server between Hualien and Kao-Hsiung was installed successfully, we can change and run the remote programs in MS-DOS via telecommunications software, modem, and telephone line.

- *1 Tz'u-Chi Buddhist General Hospital, Hualien.
- *2 Kao-Hsiung Municipal Chinese Medical Hospital, Kao-Hsiung.
- *3 China Medical College, Taichung.
- *4 Tri-Service General Hospital, Taipei.

緒 言

民國七十八至八十年獲衛生署經費補助完成了<<中醫古籍資訊一號>>〔1〕黃帝內經及金元四大家之索引系統，當時之電腦索引程序以TURBO PASCAL語言編寫，並在MS-DOS作業系統下執行。電腦技術不斷進步，時過兩、三年個人電腦上之視窗環境突然盛行全球，自去年開始重新為本研究定位，嘗試在視窗FoxPro for Windows〔2〕資料庫管理系統(DataBase Management System (DBMS))，完成了一套在視窗環境下操作的中醫典籍檢索系統，無論在美觀、實用、速度、資料存取等設計上均較過去的<<中醫古籍資訊一號>>優良。以資料庫管理系統發展的專案，其資料結構及定義〔3〕尤為重要，基本的要求是能夠把資料分別載入預先定義好的表格中。本研究的資料庫結構最起碼為第三階標準格式〔4〕(Third Normalization Form)。並且能夠以結構查詢語言〔5〕(Structured Query Language SQL)作為表格之間的聯繫，一個實用美觀的使用者界面經已設計完成，使各項功能可以順利在電腦上執行。

本研究製作的同時，我們亦已完成了約一百三十萬字的明·景岳全書電訊文字檔輸入。古籍資料文字檔製作過程與<<中醫古籍資訊一號>>大致相同〔1〕。為適應資料庫結構及定義，必須將過去所建立之文字檔轉換為資料庫檔案格式(DataBase Format)，並為每一筆資料編碼，這些手續是在過去的研究中未曾使用過的。本研究分別在市立高雄中醫醫院及花蓮慈濟醫院中醫科分別設置了兩地的中繼站，雙方透過Modem及經由電話線可作主控及被控端的資料傳輸及程式的

執行(但目前只限於MS-DOS作業系統)。

材料與方法

(一) 電腦硬體及軟體:

- 1.1 80486 個人電腦
- 1.2 MS-DOS 6.2 作業系統
- 1.3 WINDOWS 3.1 視窗環境
- 1.4 Fox Pro 2.6 for Windows [2]
- 1.5 NOVELL NetWare 伺服器
- 1.6 14400 FAX/MODEM 數據機
- 1.7 逍遙遊遠端通訊控制軟體及對外通訊電話線

(二) 中醫典籍資料:

- 2.1 黃帝內經(約十一萬字)
- 2.2 金元四大家(約八十五萬字)
- 2.3 景岳全書[6](約一百三十萬字(內含目錄二十萬字))

(三) 中醫典籍資料分析:

3.1 典籍文字檔案格式:

頁次、行號及標點符號製作,請參考文獻[1]。

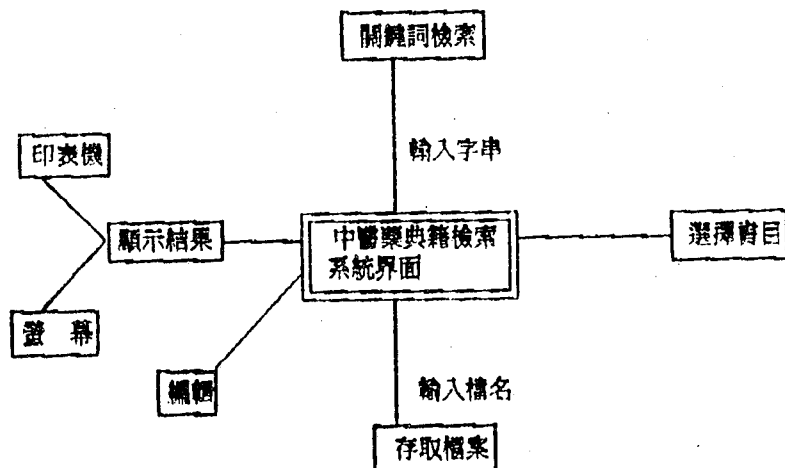
3.2 文獻難字解決辦法:

分別以代碼如“AA”,“BB”填補中文電腦所短缺之文字字元,並編製代碼難字對照表。

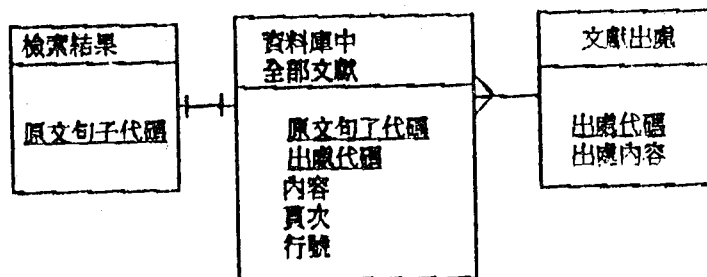
3.3 將文字檔轉換為資料庫(DBF)格式:

本研究之原文文獻內容欄位定義為50個位元組(Bytes)共可載入25個中文字。

(四) 系統功能結構:



(五) 資料庫關聯結構:



(六) 檢索方法:

6.1 模糊字串索引法(1)(圖一之"3"項)

即隔字索引法,如關鍵詞為"氣虛",文獻中若出現"脾氣之虛"等字樣,電腦認為是檢索條件成立。

6.2 正規字串索引法(1)(圖一之"2"項)

針對模糊字串索引法而言,上述之情況,將設為檢索條件不成立。

6.3 重複索引(圖一之"C"項)

以邏輯.AND.在檢索結果表格中,再一次地讓使用者輸入關鍵詞,重複檢索。

(七) 中繼站資料控制:

以逍遙遊通訊軟體、鎖住主控及被控端,即可進行(花蓮 \leftrightarrow 高雄)

兩地之電腦連線作業。

結果

一. 區域網路測試

高雄市立中醫醫院及花蓮慈濟醫院兩地，可通過通訊設備互相執行被控端的 MS-DOS 電腦程序。

二. 景岳全書全文輸入，標點、行號、頁次及標題索引已全部完成，合計約一百三十萬字(內含目錄二十萬字)。

三. 景岳全書難字造字表(見表一)

四. 中醫藥典籍檢索系統

4.1 檢索系統說明：

圖一. 檢索系統功能說明

圖二. 自檢索結果陣列中，可重複作邏輯 AND 的關鍵詞選取。

圖三. 檢索結果瀏覽表，可隨意放大及選取表中任一句句子的內容，電腦會自動將相關資訊在螢幕上顯示。

4.2 使用者界面控制：

各項功能以視窗及控鍵形式呈現在螢幕上，使用者可藉滑鼠自由選擇。

各控制鍵按鈕，以“可被選擇(ENABLE)”及“不可被選擇(DISABLE)”

引導使用者作適當之選擇。

4.3 編輯功能：

使用者可以在圖一之“1”項視窗中，編輯記憶體中的資料，並可

自定檔案名稱來存檔。

五. 電腦執行速度

電腦自黃帝內經、金元四大家及景岳全書等共二百萬字的資料庫中

搜尋關鍵詞在全部文獻中符合條件的資料，只需約六十秒的時間。

表 一. 景岳全書難字代碼

AA — 脫	A1 — 玃	D1 — 黔
BB — 臙	A2 — 蓐	D2 — 泡
CC — 臙	A3 — 瘡	D3 — 暑
EE — 懷	A4 — 眇	D4 — 蝕
GG — 脬	A5 — 蝕	D5 — 痔
HH — 婢	A6 — 蝕	D6 — 脰
II — 解	A7 — 青	D7 — 鷗
JJ — 臙	A8 — 靜	D8 — 換
KK — 癰	A9 — 瘰	D9 — 青
LL — 癰	B1 — 癰	E1 — 瘰
NN — 癰	B2 — 癰	E2 — 癰
NN — 鳴	B3 — 咬	E3 — 禍
OO — 排	B4 — 疔	E4 — 費
PP — 休	B5 — 眇	E5 — 曉
QQ — 癰	B6 — 癰	E6 — 癰
RR — 臙	B7 — 蝕	E7 — 癰
SS — 藥	B8 — 癰	E8 — 癰
TT — 臙	B9 — 癰	
UU — 癰	C1 — 癰	
VV — 癰	C2 — 癰	
WW — 癰	C3 — 癰	
XX — 癰	C4 — 癰	
	C5 — 癰	
	C6 — 癰	
	C7 — 癰	
	C8 — 癰	

1. 系統名稱

2. 正規字串索引法[1]

3. 模糊字串索引法[1]

4. 索引結果之內容

5. 索引結果所屬原文之出處

6. 索引結果之頁及行數

7. 將"1"編輯視窗的內容存入磁碟中作永久保存

8. 選擇欲查詢之書目

9. 自視窗內顯示欲尋找字串原文的前後字句

A. 查詢結果總覽視窗

圖一. 中醫典籍整合檢索系統說明

1. 系統名稱
2. 正規字串索引法[1]
3. 模糊字串索引法[1]
4. 索引結果之內容
5. 索引結果所屬原文之出處
6. 索引結果之頁及行數
7. 將"1"編輯視窗的內容存入磁碟中作永久保存
8. 選擇欲查詢之書目
9. 自視窗內顯示欲尋找字串原文的前後字句
- A. 查詢結果總覽視窗
- B. 結束按鈕
- C. 自"content"視窗內再深入一層選取欲尋找的字串，即作邏輯AND的動作。
- D. Navigation Button (上下按鈕)，可隨心所欲觀看搜尋後的上下文結果。
- E. 定義視窗"9"的前後句顯示數目。
- F. 擷取按鈕，將視窗"9"之內容存入以"tempr.txt"為標題之視窗中。
- G. 所有被尋獲之句子內容，出處及行號可經由列表機輸出。
- H. 按"多行"鍵後，句子及其前後文在視窗"9"中顯示。
- I. 編輯視窗，使用者可自行編輯搜尋內容，並作永久保存。

○ 正解索引 ○ 全部 ○ 選取 ☐

內容 及老弱或血氣兩虛之人。

出處 (下)醫之五十五字集古_政庫氏六一順氣湯八

頁 1 行 前列 後列

所有內容

脾腹疼痛等症，效不盡述。大黃，枳實，黃芩，厚朴，柴胡，甘草，芍藥，芒硝，水煎服。欲使者，大黃後入。凡腸寒過經，及老弱或血氣兩虛之人，

(下)醫之五十五字集古_政庫氏六一順氣湯八
P.1122 L.1 及老弱或血氣兩虛之人。
脾腹疼痛等症，效不盡述。大黃，枳實，黃芩，厚朴，柴胡，甘草，芍藥，芒硝，水煎服。
欲使者，大黃後入。凡腸寒過經，

圖二 自"氣虛"索引結果檔案中選取與"血"有關之內容，並在"Org"之視窗中顯示。

○ 正解索引 ○ 全部 ○ 選取 ☐

內容 則氣血俱虛。

出處 (下)醫之五十一傷寒雜論_政庫氏三

頁 4 行 前列

所有內容

外感寒邪，內傷濕氣，或胃氣虛者，乃太陽少陰證也。加甚者得加附子一，二錢，俱神效也。或并加柴胡以助之亦可。其有內熱不宜用溫，而氣血俱虛，

Org

或氣血虛者。
而血氣虛者不能外發者，
而氣血俱虛，
陷陽入氣血俱虛，
氣血俱虛，
并陷陽入氣血俱虛等證，
而血氣虛者，
凡氣血俱虛，
又陷氣虛不能聚血，
陷氣血兩虛，
陷氣血俱虛，
氣虛不能聚血等證，
豈不於氣虛而動者為尤甚乎。
氣虛不能聚血者，
陷陽後氣血俱虛，
陷陽後氣血兩虛，
氣血俱虛，

圖三 使用者可以從多行列示的"Org"視窗中瀏覽並選取資料

討論

本年度之中醫藥典籍整合系統經已進入第四個年頭，自系統分析，程式設計，文獻檢索的資料庫規劃，中醫典籍如金元四大家、醫岳全書整理及輸入電腦等各項工作進行順利。如今電腦搜尋速度約為二百萬字一分鐘。資料存取以DBMS 觀念設計，可為預設關鍵詞資料庫 省約12倍的空間。所謂預設關鍵詞即預先把關鍵詞輸入電腦系統中，並把索引結果儲存起來。以一個關鍵詞有五萬筆資料計算，一個250 MBytes 的硬碟機，可存放約四千個關鍵詞的資料。本索引系統是在視窗環境下建立，使用界面既美觀又實用，有滑鼠，功能選擇按鈕，多功能可調視窗，速度及編輯等功能皆較從前在MS-DOS 作業系統下開發的<< 中醫古籍資訊一號 >>軟體，優勝得多。

目前，本系統可以在逍遙遊通訊軟體上執行 MS-DOS 作業系統下的遠端電腦程序，但由於速度的限制尚無法有效率的執行WINDOWS 下的中醫檢索程序。但我們已累積這一套資料庫系統的發展經驗，要以MS-DOS 作業系統規劃同等功能的資料庫應用程序，顯得格外容易。不久將來一定可以透過BBS 站或以通訊軟體傳輸方式，讓中醫同道們享用成果。

依據過去的經驗，作者曾於民國七十九年將<< 中醫古籍資訊一號 >> (包括黃帝內經、金元四大家)軟體留給台中中國醫藥學院附設醫院中醫診斷科(今改組為中醫診斷室)，聞說使用的人還不少，這套系統應還在舊地數年前的研究心血，如今能夠得以繼續，再度研究創新，實歸功於中醫同道支持，電腦科技日新月異，但設計原理大致相同，因此，我們在 MS-WINDOWS 環境下開發新一代的中醫索引工具還算得心應手。

當初設計<< 中醫古籍資訊一號 >>是為了好奇也為了方便，苦思中醫典籍乃先賢智慧結晶，但由於古文讀來艱澀而又缺乏索引，中醫古籍研讀

份外困難，豈知當檢索系統完成後，整理中醫古籍，實在簡捷多了，而且新的應用理念不斷湧現，日後要研究的課題還有很多，幸得研究小組各人同心協力，新的成果可期望早日完成。

誌 謝

本研究承蒙行政院衛生署中醫藥委員會經費補助，使計劃得以順利推行。楊嘉堂先生完成了<<景岳全書>>電腦中文輸入，經陳建霖醫師悉心校對，張奉琦先生系統設計指導，及各研究計劃工作同仁，心力貢獻良多，一併誌謝。

參考文獻

1. 陳逸光、方榮瑞等，中醫文獻電腦資訊化研究—黃帝內經，行政院衛生署中醫藥年報第九期，1991。
2. G.F. Golex, Creating Fox Pro Applications, QUE, 1993。
3. E. McFadden, J. Heffer, Data Base Management 3rd Edition, The Benjamin-Cummings Publishing Company, 1991。
4. R. Elmasri, S. Navathe, Fundamentals of Data Base System, The Benjamin/Cummings Publishing Company, 1989。
5. C. Hursch, J. Hursch, Oracle SQL Development Guide, WINDCREST, 1991。
6. 張介賓，景岳全書，台北，台聯美國風出版社。

以脈診分析原理作中藥歸經之探討— 小建中湯之分析

王唯工

中研院物理所 生物物理研究室

摘 要

小建中湯之成分分爲三組(1)白芍(2)黃耆(3)桂枝、甘草、大棗。其抽取液分別注射老鼠，並觀察其尾動脈之血液壓力波頻譜之改變。如果將經絡視爲「佛氏」分量之共振單位，則這些藥物所產生之經絡之補瀉作用，與中醫古籍所載相符。

整個方子之抽取液亦注入老鼠腹腔並觀察其對老鼠尾動脈血液壓力波頻譜之改變，發現整個方子造成之改變，與各組之分別改變之線性相加之結果相似。此可能爲組成方劑之基本目的。

The collection effect of the Chinese formula

-A study of the Shou-Chen-Chun-Ton 小建中湯 as an example

Abstract

Components of the formula Shou-Chen-Chun-Ton (小建中湯) was divided into three groups, Radix Paeoniae Lactiflorae (白芍), Radix Astragali (黃耆), and Cinnamon twig (桂枝), Radix Glycyrrhizae (甘草), Fructus jujubae (大棗). Extract of each group were inject into rats to observe the blood pressure wave spectrum change at the caudate artery. The whole formula were also extracted and injected into rats to follow the blood pressure wave spectrum change. Each group has the effect on the Fourier components of the blood pressure wave. The meridian effects of these herbs are the same as described in the Chinese medical books, if we consider each meridian is in resonance with a specific Fourier components.

The whole formula when injected into rats had an effect on the Fourier components of the blood pressure wave similar to the linear combination of individual effects of the three groups when they were injected separated into rats. This may be the fundamental purpose to construct a formula.

簡 介

脈診爲中醫特有之診斷方法，爲此傳統醫學之基礎理論之一。而脈波之形狀與器官之狀況及其相關之經絡皆可能有關 (Waug et al 1987. 1989b 19926)

最近，我們已導出器官之血液流體力學方程式，器官被認爲與附著之主動脈有強耦合 (Waug lin et al 1991. Waug et al 1989 a. 1982 a. b.)，我們也同時導出經絡之方程式，穴道被認與附著之動脈有弱耦合 (Waug et al 1994b). 這些理論與我們以往的實驗結果皆相符 (Waug et al 1989 a.b. 1992a, 1994b, Young et al 1989 1992, Yu et al in Press), 由這些方程式，壓力之能量按照共振頻率分配到各個器官及其相關之經絡，而此壓力與相關之血液供給直接相關。而相同之經絡及其器官有相同的共振頻率。因而藥物之歸經理論可視爲藥物改變血壓波中某共振頻率中能量之分量，而改變其對應器官及經絡之血液供應 (Waug Lin et al 1992, Waug et al, 1994. a.b.), 在此報告中，我們希望了解一個藥方之綜合作用，因之將小建中湯作爲對象，先將小建中湯中之黃耆、白芍，分別研究，大棗、飴糖、桂枝、甘草，視爲一組，然後再研究將所有單位藥合在一起之作用，我們發現其對血液壓力波，波型之影響與各組藥之單獨影響之線性相加是非常相近的。

材料與方法：

Wistar 老鼠 250g-400g 爲實驗對象，老鼠先以 Urethane 麻醉，其尾動脈以靜插管作插管並充滿生理鹽水及 heparin 於其間。其端連結於一壓力轉換器 (RP-1500 Narco Biosystem)，其尾動脈之血壓波型，經過插管，壓力轉換器，串聯至一前置放大器，再經過類比／數位轉換器而輸入一個 IBM 之個人電腦。

老鼠共有四組，每組六隻。中藥有黃耆、白芍、桂枝、甘草、大棗及飴糖。第一組爲黃耆，使用量爲 0.34 g/0.5ml/250g rat，第二組爲白芍使用量爲 0.45 g/0.5ml/250 g rat，第三組爲桂枝 0.17 g/0.5ml/250g rat，甘草 0.17g/0.5ml/250g rat，大棗三個，飴糖 0.34g/0.5ml/250g rat。各中藥皆在 90 °C 水中抽取約 4 小時，而桂枝係於最後半小時加入。在做完插管後，通常等 40 mins 以待血壓波穩定。0.5 ml/250g rat 之抽取液由腹腔注入老鼠。記錄連續 2.5 hr.，每五分鐘一次。在記錄期間，每 4 至 6 次心跳之速率，平均誤差不得大於 5%。

訊號經由“佛氏”分析轉為頻譜。

結果

脈波頻譜之變化，係以各諧波在注射藥物前與注射藥物後之百分比表示，由C1至C6皆有計算。數據係六隻老鼠之平均值，每20分鐘為一點。以諧波分量之百分比變化表示。60分鐘結果之平均差值也在圖上表示，其他時間之平均差值與此相差不太（波有畫出），這些草藥在注射後60分鐘左右達到最大脈波變化。

由實驗結果可看出每一種中藥皆對佛氏分量有其特定的作用，白芍增加C3，而減低C1 C4 C5及C6，C2幾乎不受影響（參看Fig 1）。而以黃耆處理之老鼠（參看Fig 2）C3 C4 C5 C6皆增加，而C1下降，第三組之老鼠C1稍降，C3 C4 C5略昇（Fig 3），而第四組也就是注射小建中湯全部之老鼠（Fig 4），C3 C5 C6上昇而C1下降。

我們過去的研究曾證明佛氏分量與各個經絡之能量分配有關（Waug et 1989C, 1994b），按本草備要之記載白芍補脾（C3）而降肝火（C1），（Shibata 1979 Aimi et al 1969, Takagi et al 1979）黃耆補脾肺胃、膽（Hung 1993. Shimizu et 1991, Shibata 1979. Hikino et 1976）

這次研究之結果與傳統中醫之描述是相符的。

第四組老鼠注射了，第一、二、三組所用之全部藥物，我們將各組藥物在每一經絡之作用分別相加，再與第四組實驗在各經絡之作用比較。其40 mis後及60 mis後之作用分別畫在Fig 5及Fig 6。由此結果可見整個藥方之總作用，與各藥分開單獨作用，再與以相加後之作用是非常相似的。

討論

由上述結果，我們可知，三組藥單獨使用之效果可以線性相加的方法得到整個方劑的合成藥效。而其綜合效果似乎是增加C3（脾）而不讓C2（腎）及C6（膽）之變化太大。

小建中湯顧名思義，是要補中土之溫和藥方，也就是補脾之方。在中醫理論中，脾是身體中段，腎與下腹、下肢有關，而膽（肝）則與頭上氣血有關（Wang et al 1989b）。故小建中湯可增加胃腸吸收力，免疫力，而不影響下段與上段之循環，（不影響腎及肝膽）。大量之使用飴糖好像是像是為了補充葡萄糖的目的。此方在病人虛弱時有打葡萄糖，又增加吸收力之雙重作用。

圖之說明

- 圖 1 白芍對老鼠脈波之影響，此藥增加 C3（脾）之能量，而洩膽經之火，此藥效與古籍所載相符
- 圖 2 黃耆對老鼠脈波之影響，此藥主要為補脾肺氣 (C3 與 C4) 此效果與中籍所載相符
- 圖 3 桂枝、甘草、大棗、飴糖之綜合藥效，稍為減少 C1，略略增加 C3, C4, C5。桂枝之作用在膀胱經，應用強心之作用，而老鼠波有膀胱經所以過去的觀察也沒有明顯的藥效。
- 圖 4 整個小建中湯之藥效，以脈波諧波之變化來表示。
- 圖 5 將上述三組藥之藥效以線性加成後與整個藥方之藥效之比較，此圖取注射藥物 40 min 後之結果
- 圖 6 如圖 5，而取注射藥物 60 min 後之結果

References (參考文獻)

1. Aimi, N., M. Inaba, M. Watanabe(nee Nakahara) and S. Shibata. *Tetrahedron* 25:1825, 1969.
2. Hikino, H., S. Funama and K. Endo. Hypotensive principle of *Astragalus* and *Hedysarum* roots. *Plant Medica* 30:4, 297-302, 1976.
3. Huang, K.C. *The pharmacology of Chinese herbs*. CRC press: Boca Raton, 1993.
4. *Ii-Fun-Gi-Gia* 醫方集解 Z.A. Wung, commercial press, Taipei, 1980. pp.206-208.
5. *Pen-ts'ao Be-yio* 本草備要. Z.N. Wang (ed.) Commercial press, Taipei, 1989.
6. Shibata S. The Chemistry of Chinese drugs. *Am. J. Chin. Med.* VII(2):103-141, 1979.
7. Shimizu, N., M. Tomoda, M. annari and R. Gonda. An acidic

- polysaccharide having activity on the reticuloendothelial. *Chem. Pharm. Bull.* 39:2969-2972, 1991.
8. Takagi, K. and M. Harada. *Yakugaku Zasshi* 89:879,887, 893, 1979.
 9. Wang Lin, Y.Y., S.L. Chang, Y.E.Wu, T.L. Hsu and W.K. Wang.
Resonance - The missing phenomenon in hemodynamics. *Circ. Res.* ,
69: 246-249, 1991.
 10. Wang Lin, Y.Y., J.I. Sheu and W.K. Wang. Alterations of pulse by
Chinese herb medicine. *Am. J. Chinese Med.*, XX: 181-190, 1992.
 11. Wang, W.K., T.L. Hsu and Y. Chiang. The research for the
modernization of Chinese medicine. *Proc. Annual Meet. Chin. Inst.*
Eng., Tainan, Taiwan, 1987, pp.103-111.
 12. Wang, W.K., Y.Y. Lo, Y. Chiang, T.L. Hsu and Y.Y. Wang Lin.
Resonance of organs with the heart. In : *Advance in Biomedical*
Engineering. W.J. Young, (ed.), Hemisphere, Washington, D.C.,
1989a, pp. 259-268.
 13. Wang, W.K., Y.Y. Wang Lin, T.L. Hsu and Y. Chiang., Some
foundation of pulse feeling in Chinese medicine. In : *Advance in*
Biomedical Engineering. W.J. Young, (ed.), Hemisphere, Washington,
D.C., 1989b, pp.268-297.
 14. Wang, W.K., Y.Y. Wang Lin, T.L. Hsu and Y. Chiang. The relation
between meridian and energy distribution-from the pulse study. *Proc.*
1st International conference on Bioenergetic Med.-past, present and
future. 1989c., pp.302-316.
 15. Wang, W.K., Y.Y. Wang Lin, Y. Chiang, G.L. Yu and T.L. Hsu. The
effect of resonance on blood pressure. *7th international conference on*

Biomedical Engineering, Singapore, Dec. 2-4, 1992a, pp.367-369.

16. Wang, W.K., Y.Y. Wang Lin. The Biomedical engineering basis of traditional Chinese medicine. *Med. Prog. Thr. Techno.* 19: 191-197, 1992b.
17. Wang, W.K., H.L. Chen, T.L. Hsu and Y.Y. Wang Lin. Alterations of pulse in human subjects by three Chinese herbs. *Am. J. Chin. Med.* XXII(2), 197-203, 1994a.
18. Wang, W.K., T.L. Hsu, H.L. Chen and Y.Y. Wang Lin. Blood pressure and velocity relation in tissue. In : *Biofluid mechanics proceedings of the 3rd international symposium*, H.D. Liepsch, (ed.), July 16-19 1994b, Munich, Germany, pp. 119-132.
19. Young, S.T., W.K. Wang, L.S. Chang and T.S. Kao. Specific frequency properties of the renal and the supermesenteric arterial beds in rats. *Cardiovas. Res.*, 23: 465-467, 1989.
20. Young, S.T., W.K. Wang, L.S. Chang and T.S. Kao. The filter properties of the arterial beds of organs in rats. *Acta Physio. Scand.* 145: 401-406, 1992.
21. Yu, G.L., Y.Y. Wang Lin, W.K. Wang. Resonance in the kidney system of rats. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*, in press.

Group 1

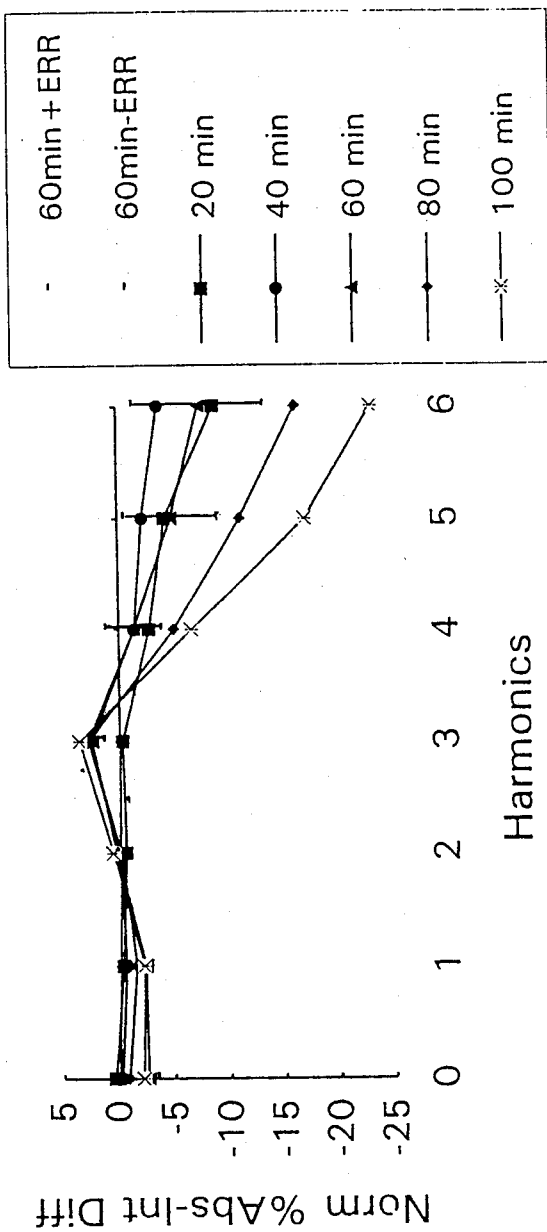


Fig 1 (圖 1)

Group 2

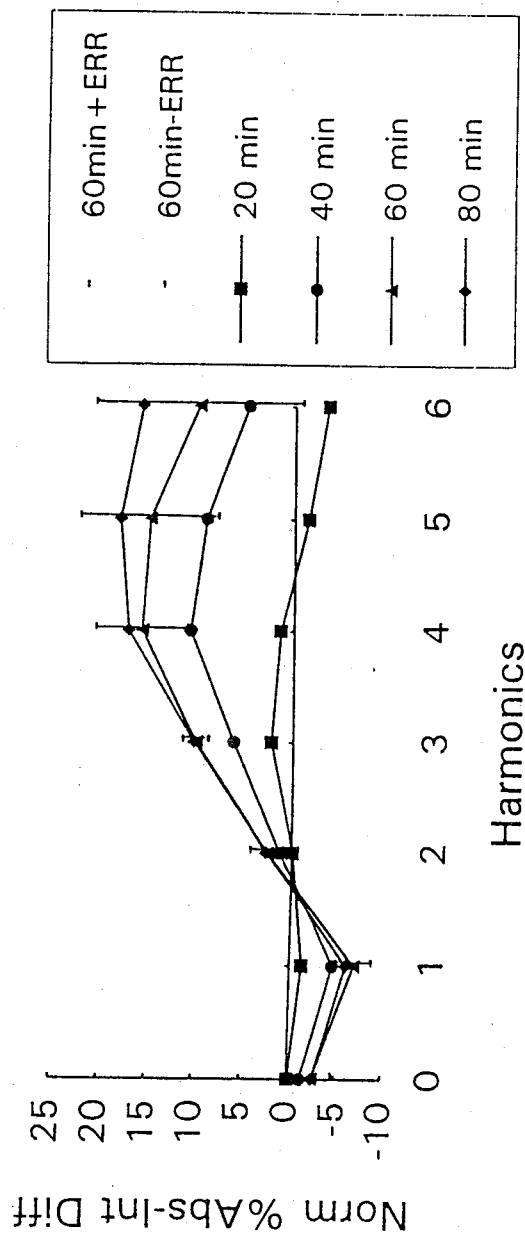


Fig 2 (圖 2)

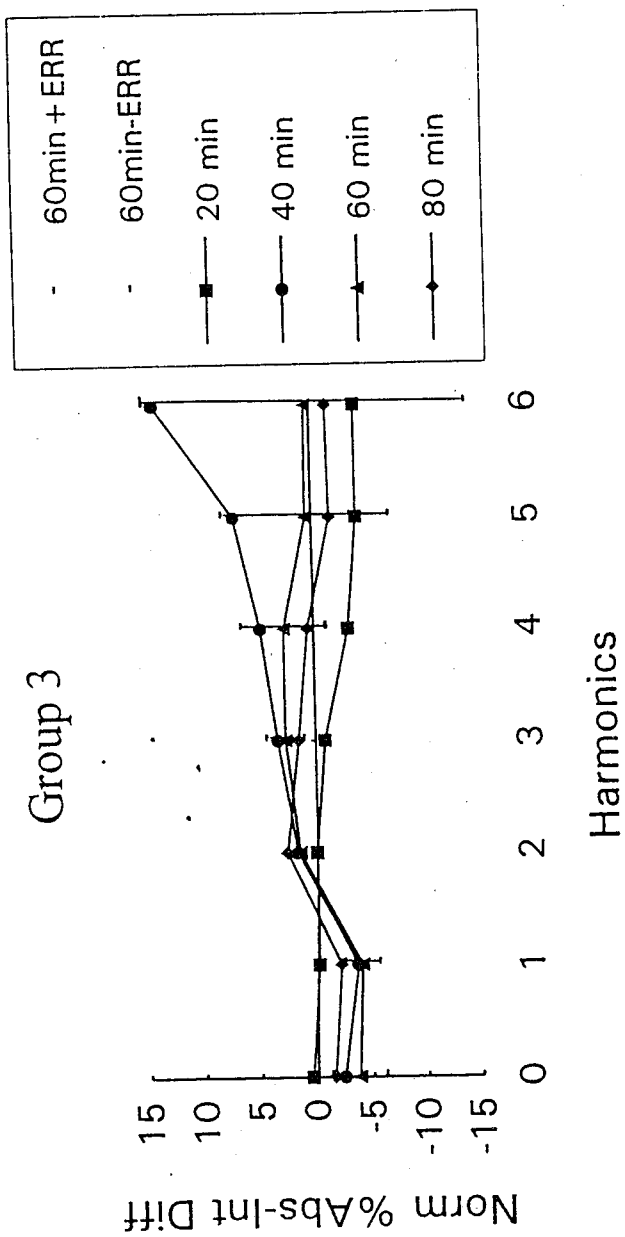


Fig 3 (圖 3)

Group 4

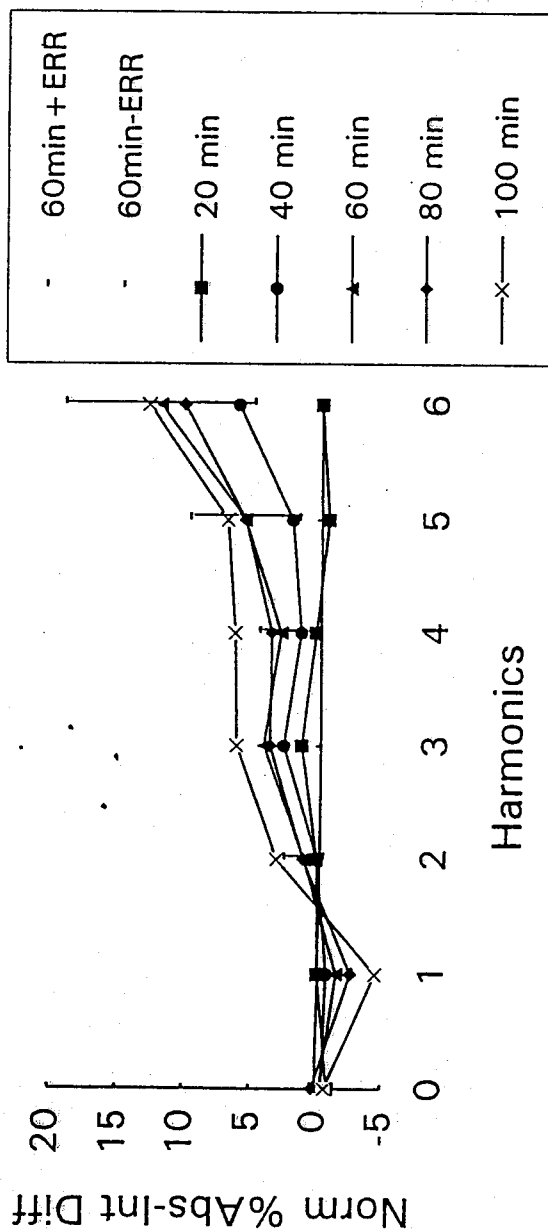


Fig 4 (圖 4)

40 min

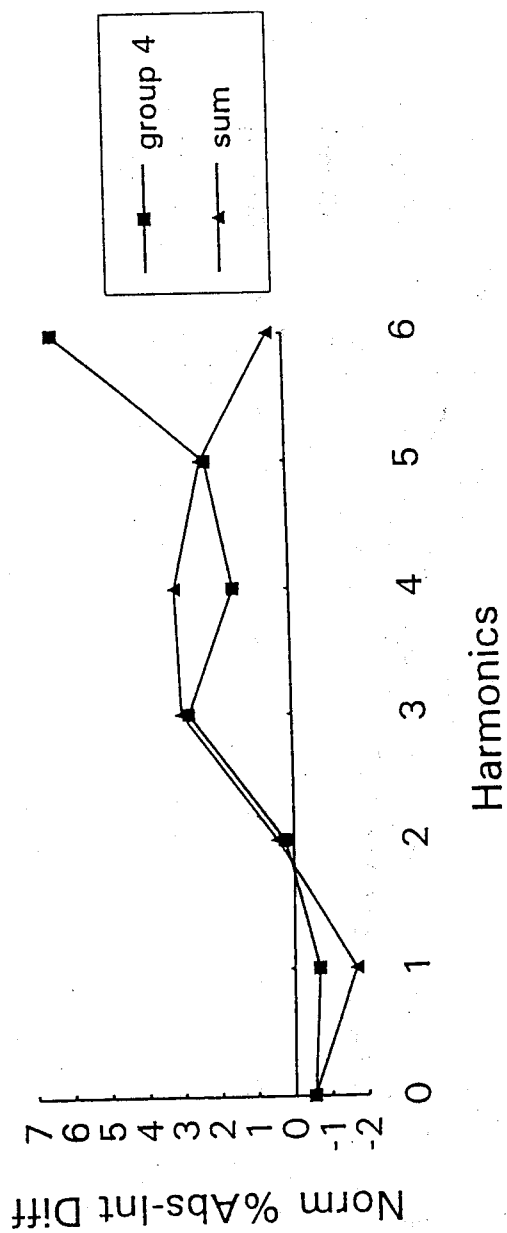


Fig 5 (圖 5)

60 min

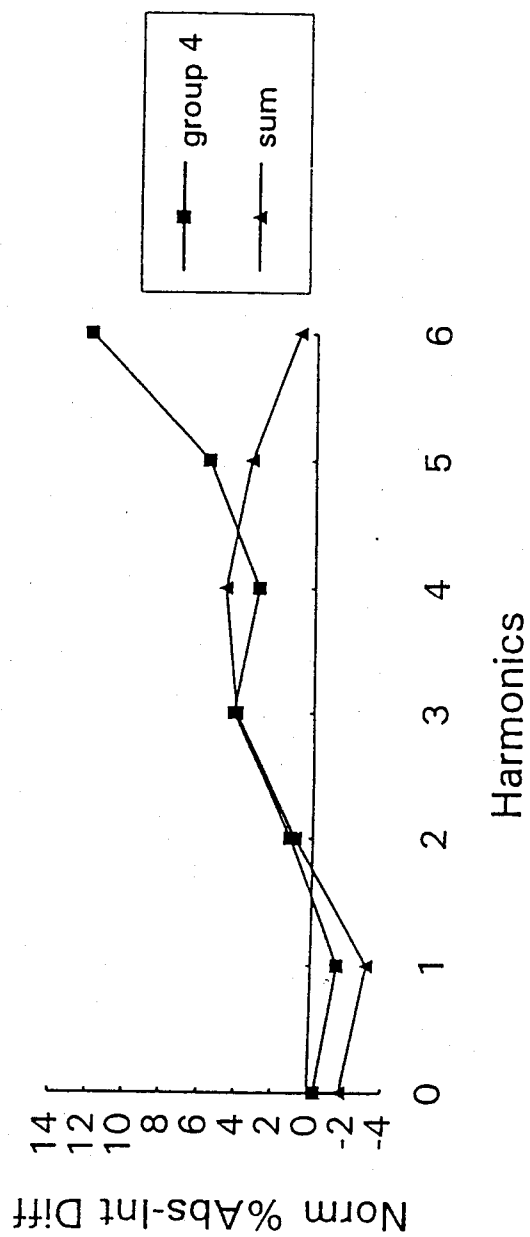


Fig 6 (圖 6)

針灸用針規範制定之研究

張毅 張永賢 張福庚 涂學羣 趙崇禮 涂鎮

中正理工學院機械系

摘 要

本計畫之目標旨在建立針灸用針之標準化規範，提供作為衛生署規範針灸用針之規格、檢驗制度及中醫臨床使用之參考依據，此規範建立之模式亦可作為未來其它中醫器材標準化及相關製作技術建立之參考。本計畫所參考、依據之規範計有，我國現有其它西醫針具之標準規範，美、英、德、日、針具之製作及檢驗技術以及中國大陸所採用之針灸用針具規格，再配合中國古籍記載之資料描述、國內中醫界使用之經驗、市售針灸用針具規格以及本計畫之相關實驗數據等，建立針具之初步標準規範。

至於初步擬定之規範項目，主要以市售毫針為主，內容包括針灸用針型式及尺寸之分類、針尖形狀、鋒利度之規範、機械性能試驗之規範、材質成份之規範、針身彈性試驗、針柄與針身連接牢固度試驗、耐腐蝕試驗之規範以及包裝、標誌、運輸及貯存之規範等。

第一章

緒 論

針灸乃在研究針刺和艾灸應用於防治疾病的方法，其中針法又稱刺法，是利用不同的針具，在人體一定的部位或穴位施以不同的手法，給予一定的機械刺激，發生調整生理機能之作用，而達到治療疾病的一種治療醫學。

國內目前每月接受針灸治療約在十萬人次以上，針灸用針之每月消耗量則約為一百五十萬根，這其中以毫針之使用為主，此數量隨著針灸治療之普及而增加，然而衛生署目前已核發的合格用針只有兩家業者所申領的五張許可證，且其供應量只佔市售針灸用針的二至三成，主要毫針之來源，乃來自於地下工廠，至於一些特殊用針如金純毫針、耳針、盤龍針，則來自於中國大陸。目前，針灸用針並無一套可供業者及使用者遵循之標準規範，據以檢驗並評斷針具之安全性，以保障使用者之健康。

目前西醫注射針之加工製作流程，除其針管尺寸、針角控制嚴格外，其消毒、滅菌、包裝等品管亦極為嚴格，以日本之製針為例，由於單價成本低，因此，皆以一貫化及封閉式 無人之自動化生產，以減少製針過程中之落塵、油氣以及其他物質所造成之污染。反觀目前市售之針灸用針，拋棄式針 (Disposal acupuncture needle，即用完一次即丟棄) 主要以國內產製之圈柄式毫針為主，生產量約為 150 萬支/月，生產單價端視製造廠商之：

1. 生產量
2. 有無衛生署之許可證
3. 尺寸大小
4. 自動化程度
5. 清洗消毒滅菌道次多寡

6. 檢驗測試項目多寡

而定，單價成本自 4 角/支至 1.5 元/支不定(管柄單價較高)，批發價則自 1.1 元/支至 2.0 元/支之間。

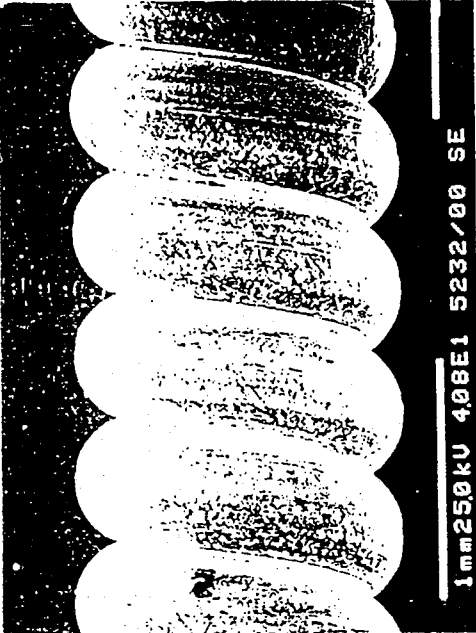

至於特殊用針，如金針、銀針、盤龍針、耳針以及特殊尺寸之毫針等，則皆以人工製作，由於國內之人工成本昂貴，因此，上述之特殊用針皆自中國大陸取得，其中，又以華陀廠所製之針灸用針為大宗，其批發單價則與市售之毫針相差不多(華陀廠所製之針灸用針除純金針外，其餘引進之不鏽鋼針皆有鍍銀)。至於日本之針灸用針，以管柄所製成之毫針為大宗，其每支之零售單價約為 11 元/支，售價約為市售毫針針之 3~4 倍。

目前國內之製針工廠，以現場參觀過典型之兩家工廠為例，皆屬組裝式半自動化加工流程，一家未領有許可證(以甲廠簡稱)，另一家則有許可證(以乙廠簡稱)，其缺點為：

1. 甲廠之自動化程度較乙廠為高，乙廠之圓柄繞線以及穿針之流程為外包委製，而甲廠之製針環境為典型之家庭式加工，因此，兩者所製之針，其針柄在纏繞過程，易有鐵屑及外來物卡在圓柄上，如圖一所示，至於以人工所製之針，其間隙之控制以及卡屑則較難控制，圖二所示為大陸華陀廠所製金針之情形。

2. 乙廠有幾項測試項目，如拉力以及彈力測試，檢測項目則有急性毒性測試、熱原試驗以及滅菌檢查等，其成品之滅菌方式採 γ - 射線輻射滅菌法，甲廠只有採取 Eto Gas 之滅菌，無相關之檢驗及測試項目，目前市售之拋棄式毫針用量，甲廠之供應量佔其 2/3，其成本單價 4 角/支，亦即國人所使用之針灸醫療用針，每三支至少有二支其安全性堪慮。

3. 以醫療保健及其安全性觀點而言，因針灸用針為植入人體之器具，因此，加工製造此類醫療用細微針具，應在無菌室及可製之落塵空間下加工，即為無菌室，其落塵量應至少 Class 10000 以內，由於造價成本約在每坪(3.3 平方公尺) 10 萬元以上，因此，製造業者限於成本之問題，常在無菌室與一般之乾淨室取捨(封閉式有空調設備之乾淨環境)，目前之

	<p>試片編號：(T2) 照片編號：(5232)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.台灣製之 304 不鏽鋼圈柄毫針之圈柄處放大照片。 2.圈柄靠右邊有外來物嵌在圈縫處。
	<p>試片編號：(C3) 照片編號：(N-1-33)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：低倍立體顯微鏡</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.大陸華陀廠所製純金圈柄毫針之圈柄處放大照片。 2.由於人工纏線故圈與圈距不均勻，且縫間夾有外來物。

甲、乙兩廠之成品包裝環境皆屬後者之設備。

由於各種材質之針具應用於醫療行為時，除主治者使用時所考慮之適用性、材質之機械、化學穩定性、成本以及安全性外，受醫者所應注意針具之無菌、避免感染等皆應透過適當之規格、生化以及相關檢驗之規範，以確保針具在人體內使用之安全。另製造及生產針具之業者，亦需透過制度標準化之檢驗技術及方法，以期符合衛生署所訂定之相關規範與標準，據以申請合格之許可證。

由於目前尚無有關中醫醫療器材之標準規範，可資參考、規範針灸用針之製作、檢驗及使用，至於國內外有關針灸用針之相關規範資料，除中國大陸有關針灸用針之尺寸規格及相關規範外，國外方面，目前尚無具體且完整相關針灸用針之規範文獻。本計畫乃參考目前西醫所使用注射針具之國內外各國國家標準為藍本，再以相關人體內使用之不鏽鋼線以及針具之消毒滅菌方法與規範，配合經由本計畫所得之針灸用針之相關實驗數據，制定出針灸用針之規格及規範，以供衛生署、中醫以及製造針具之業者，據以參考之標準，更可提供衛生署藥政權責管理單位，核發製造針灸用針之許可證時評斷之量化標準。

至於規範之項目，本研究擬以下列各項分類：

(1) 針灸用針之種類分類：

針對目前我國、日本以及大陸現有市售各種不同針灸用針，予以分類並以代號編定各類針具。各類針灸用針之外形將於第二章詳細說明。

(2) 針身及針柄尺寸之分類：

各種不同針灸用針之尺寸分類以及編號之制定。

(3) 針尖形狀及鋒利度之規範制定：

針尖尖端之形狀，有無倒勾或加工所留下之毛邊，直接影響刺針時患者痛楚之感覺，如果有易脫落之毛邊，更會殘留在體內，因此，針尖之形狀亦將列入規範。

(4) 機械性能之規範制定：

制定項目包括，彈性試驗、抗折試驗、抽拔強度試驗、穿刺抵抗試驗等，其中參數值之決定，擬由相關實驗取得。

(5) 材質成份之分類與規範：

曾經使用過之金屬類針具計有青銅針、金針、銀針、白銅針、不鏽鋼針等，材質成份之規範分析我國、日本以及大陸現有市售針灸用針之成份，以瞭解現有針灸用針之用材，其中不鏽鋼成份之異同，為本項分析之主要材質。

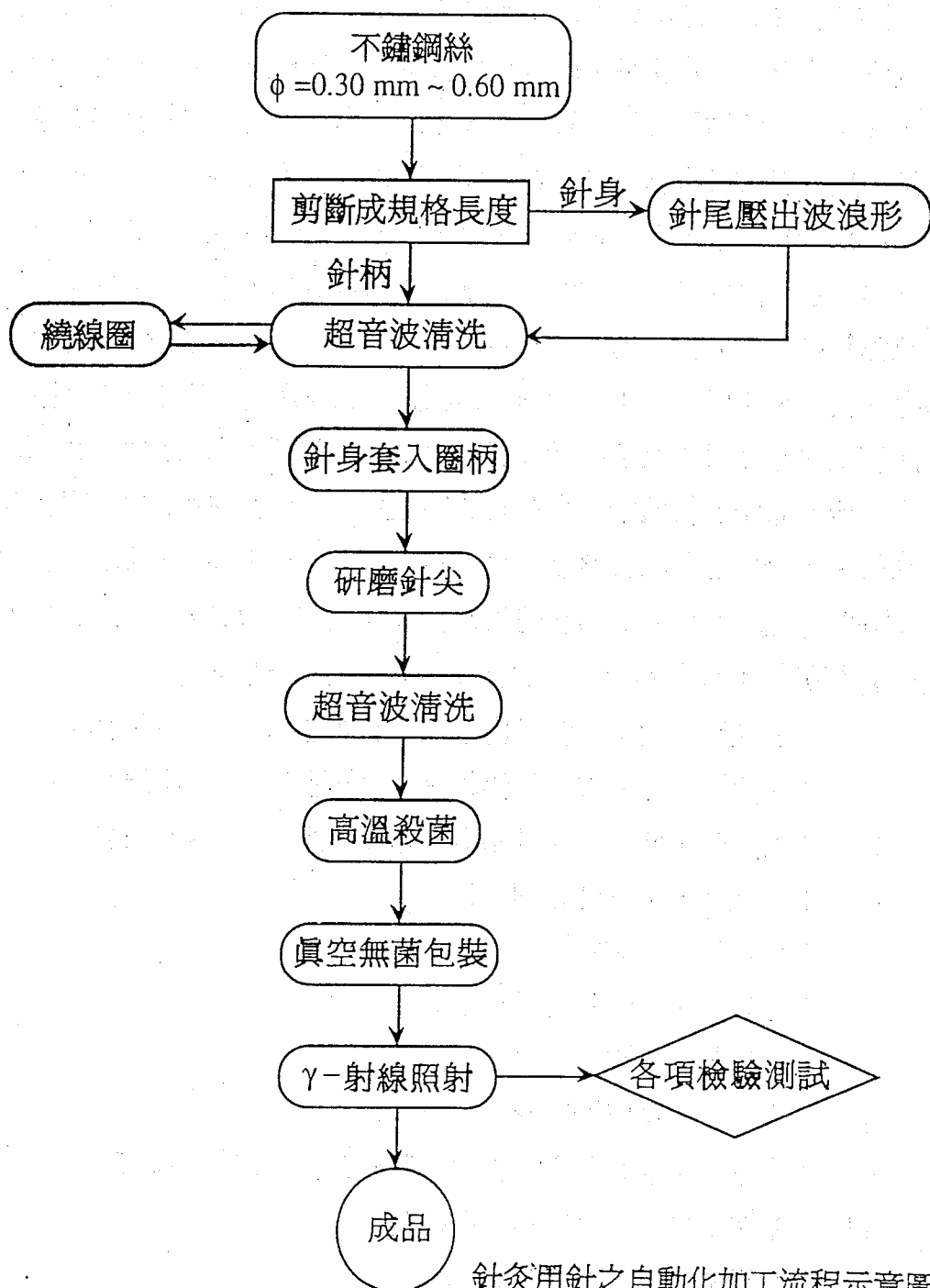
(6) 其他規範項目：

其他可能列入規範之建議性項目為，標籤、包裝、運輸以及貯存之規範等。

至於我國自古至今曾記載過及使用過之針灸用針之種類極其繁多，如《靈樞·官針》所言：“九針之宜各有所為長短大小各有所施也”之九針—纚針、圓針、錐針、鋒針、鉞針、圓利針、毫針、長針以及大針。另有中國懷堂九針(新九針)之師氏磁圓梅針、師氏纚針、師氏錐針、師氏鋒勾針、師氏鉞針、師氏圓利針、毫針、長針、師氏火針(包括單頭火針、三頭火針、火鉞針、火錐針等)、師氏梅花針、師氏三棱針等。另亦有本研究報告所列之第3-5頁之蚊蚋細毫針、精製小兒針、雙纏毫針、艾灸針、內迎香、條承過渠針、環跳、過梁環跳、小麻醉、大麻醉、雙頭按摩、按摩針、委中瀉針、彈撥針、圓利針以及隱白少商等各型用針，僅以目前市售之毫針為例，就可發現有平柄毫針、圈柄毫針、盤龍柄毫針以及日本使用之管柄毫針等，種類及型式亦極其變異；因此，本研究僅研究分析目前最廣為使用之毫針。

本研究在本年度經分析各製針工廠之加工流程，整理所得資料並研析相關工模具之設計及其配合之機構動作、針尖形狀之量化設計及分析工作、無塵無菌室之規劃及成本之估計、以及清洗、滅菌方法之評斷及過程

設計等，所得較能符合本研究所建議之標準規範之針灸用針加工流程，其示意圖如下一頁所示，由於目前皆在規畫階段之紙上作業，因此有關較實際之可行規畫細節，因限於篇幅未在此詳述。



針灸用針之自動化加工流程示意圖

第二章

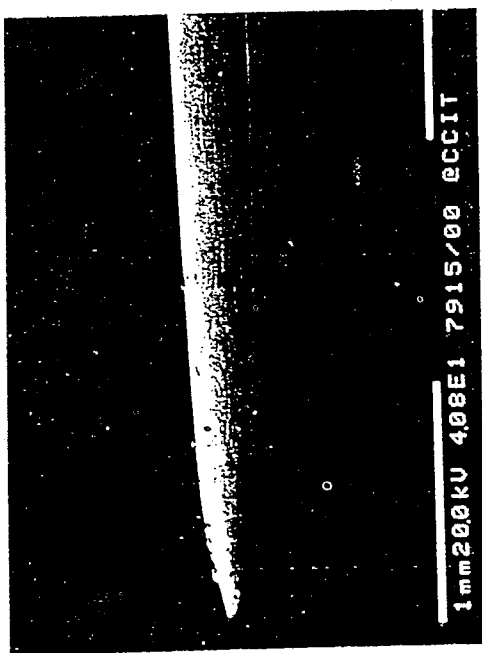
各類針灸用針之外形觀察

目前所收集到之灸針主要以大陸、日本以及臺灣為主，計有本國四家不同廠商之毫針，日本管針，刺耳針以及中國大陸華陀廠針(包括金針)以及北京研鍼館主之各類針灸用針等。以大陸及日本針做為國內針比較之參考，主要是因為大陸製針由於承襲古法，而且有大型之手工製針工廠如華陀廠等，因此試樣較為繁複，而且古籍記載者，亦能在大陸發現有承襲者。取材日本針則是因目前國內之皮下注射針幾乎全是購自日本，而且日本所採用之毫針大都為管柄，而非目前國內所使用之圈柄，因此其灸針之形狀及規格亦可供參考。至於歐美國家，由於英國及德國長於工業用針之製法，如目前紡織業內所使用之穿梭針以及縫衣針等皆購自德國，其製程即有兩百餘道次，目前國內有廠商整廠自德國輸入從事縫衣針之生產。至於醫用注射針則較常見於較高級者，如抽血用的真空吸針等，然而目前尚未有類似灸針之生產者。

本章以高景深之掃描式電子顯微鏡以及低倍之立體觀察、分析並扼要地記錄各類針灸用針之外形。各類針灸用針之試片編號如下：

- C1 : 大陸製，北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針
- C2 : 大陸製，北京針灸骨傷學院基礎部鑒製之純金圈柄毫針
- C3 : 大陸製，北京針灸骨傷學院基礎部鑒製之純金圈柄毫針
- C4 : 大陸製，華陀牌之圈柄毫針
- C5 : 大陸製，華陀牌之圈柄毫針
- C6 : 大陸製，華陀牌之圈柄毫針
- C7 : 大陸製，華陀牌之圈柄毫針
- C8 : 大陸製，華陀牌之圈柄毫針
- C9 : 大陸製，北京針灸骨傷學院基礎部鑒製之純金耳針
- CT1 : 臺灣引進之大陸製鍍銀盤龍針
- CT2 : 臺灣引進之大陸製鍍銀圈柄毫針

- CT3 : 臺灣引進之大陸製耳針
- T1 : 臺灣某地下工廠製之圈柄毫針
- J1 : 日本製之管柄毫針
- J2 : 日本製之管柄毫針



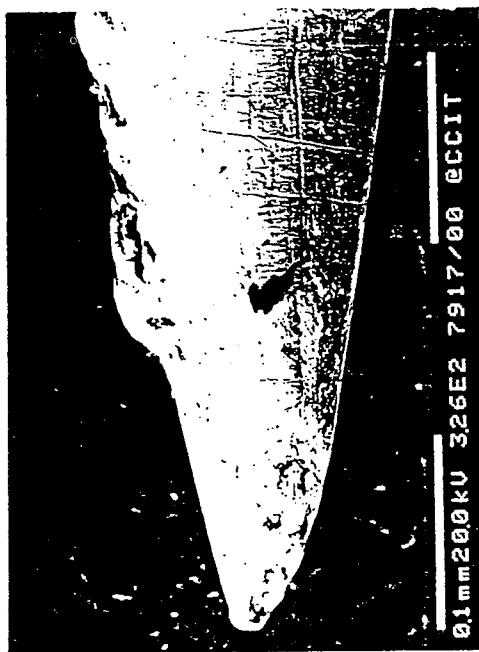
試片編號：(C1) 照片編號：(7915)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針之針尖部份外形。
2. 針尖狀之點狀突起物為含鈣 (Ca) 之夾雜物。
3. 全針長 80.80 mm，針身直徑為 0.40 mm，長度為 50.25 mm，圈柄直徑為 1.0 mm，長度為 32.55 mm。



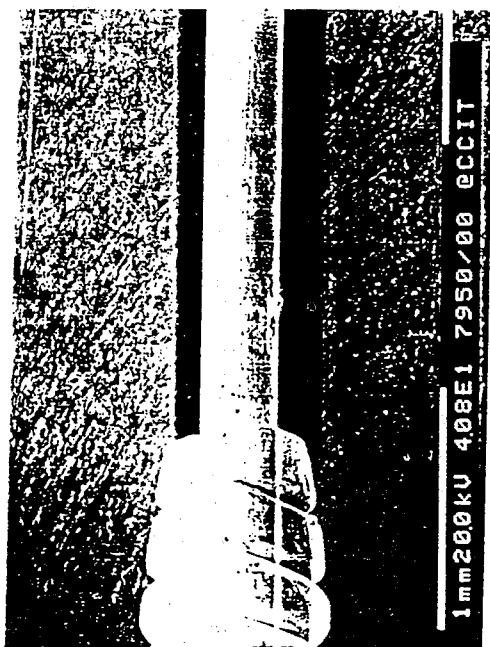
試片編號：(C1) 照片編號：(7917)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 左圖之放大照片，顯示表面粗糙度差，材質內有很多氣孔及夾雜物，顯示針體之材質差，因此有很多瘤狀物及點狀突起物。
2. 針尖與針身有一偏斜度。



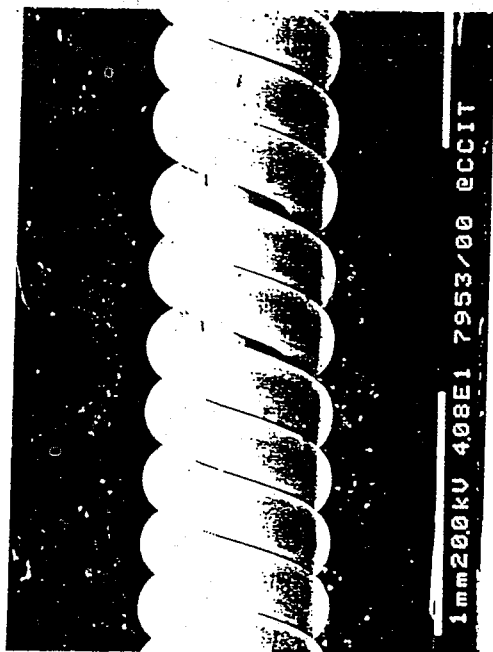
試片編號：(C1) 照片編號：(7950)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針之針身與圈柄連接處。
- 2.與右圖之圈柄外表比較，在接合處有壓痕之加工痕跡，對於純金之針身而言，其直度較差。



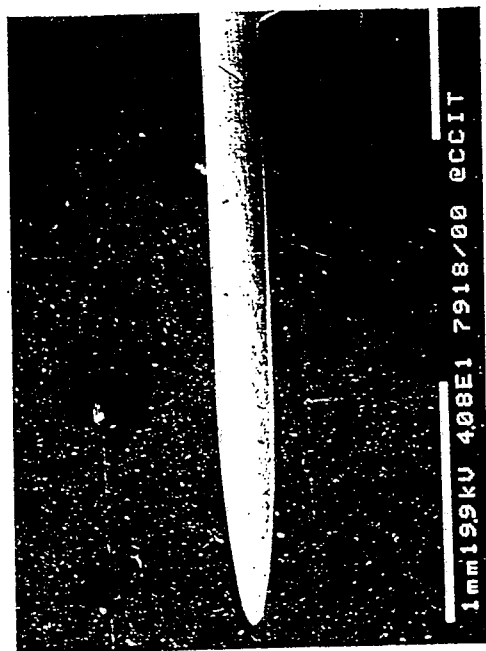
試片編號：(C1) 照片編號：(7953)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之圈柄部份外形。
- 2.圈與圈之間距並不均勻，顯示纏線時應用人工而非自動化之作業方式。



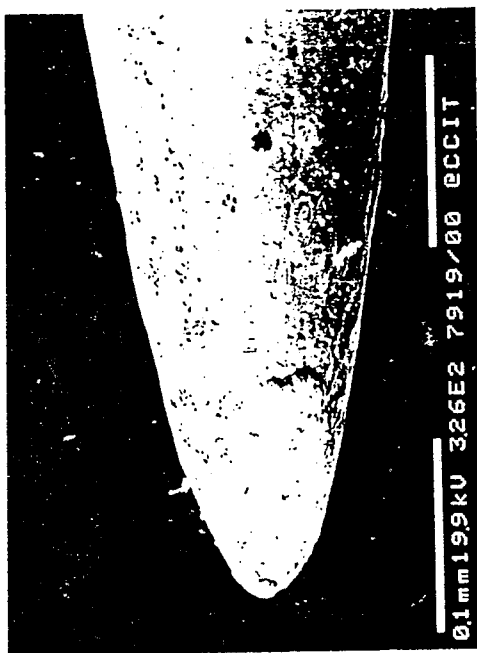
試片編號：(C2) 照片編號：(7918)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針。
2. 全針長 32.05 mm，針身直徑為 0.30 mm，長度為 10.95 mm，圈柄直徑為 0.9 mm，長度為 21.10 mm。



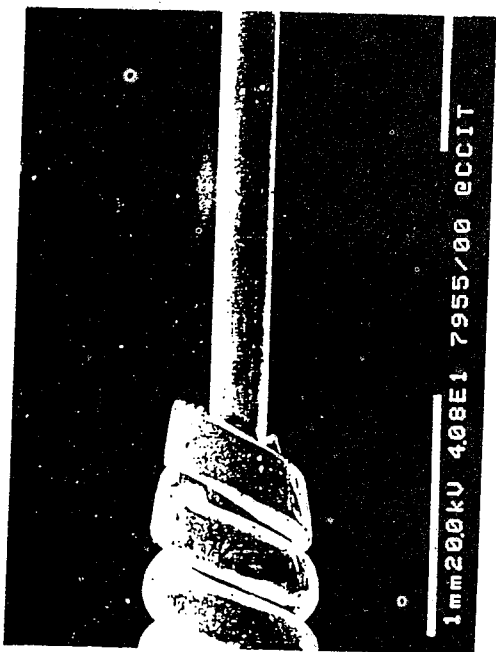
試片編號：(C2) 照片編號：(7919)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 左圖針尖之放大照片。與 C1 試片一樣滿佈小氣孔，其直徑約為幾個 μm ，並有瘤狀物。
2. 與 C1 試片相較，C2 針尖較為圓鈍，如果同為一製程所加工出來之針，則其圓度不好，呈橢圓之針形。



試片編號：(C2) 照片編號：(7955)

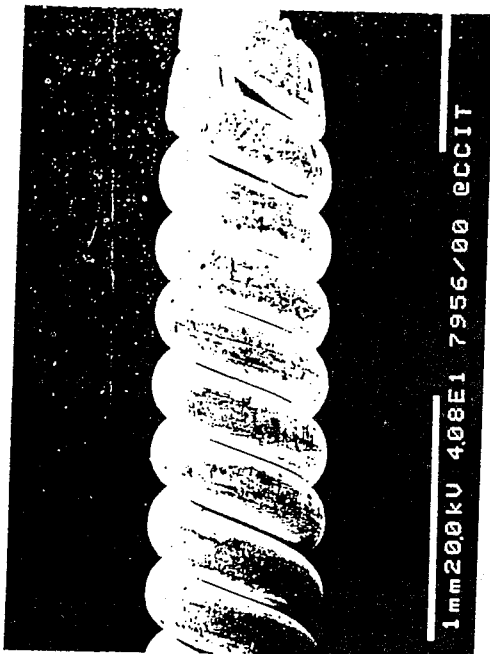
物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1.大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針之針身與圈柄連接處放大照片。

2.連接處有較鬆之間隔。



試片編號：(C2) 照片編號：(7956)

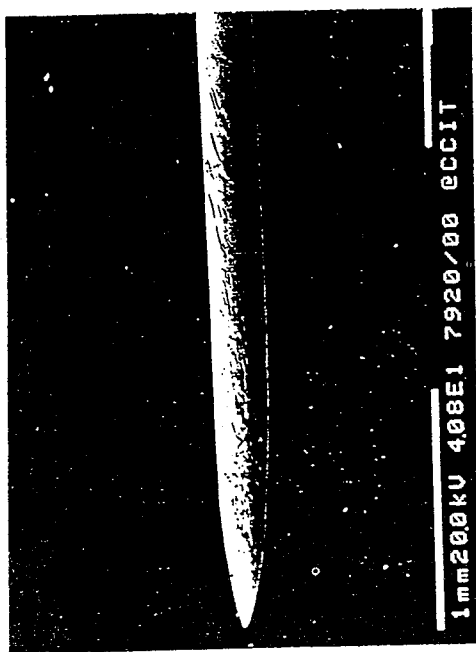
物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1.大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之圈柄部份外形。

2.同 C1 試片一樣，圈與圈之間距並不均勻。



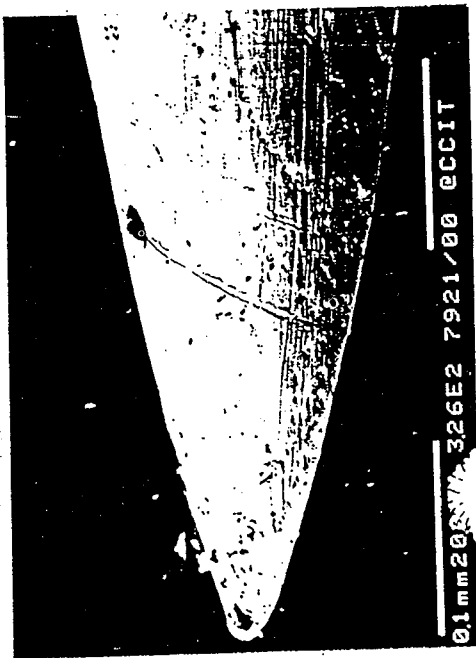
試片編號：(C3) 照片編號：(7920)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針。
2. 全針長 33.0 mm，針身直徑為 0.30 mm，長度為 12.3 mm，圈柄直徑為 0.9 mm，長度為 20.7 mm。



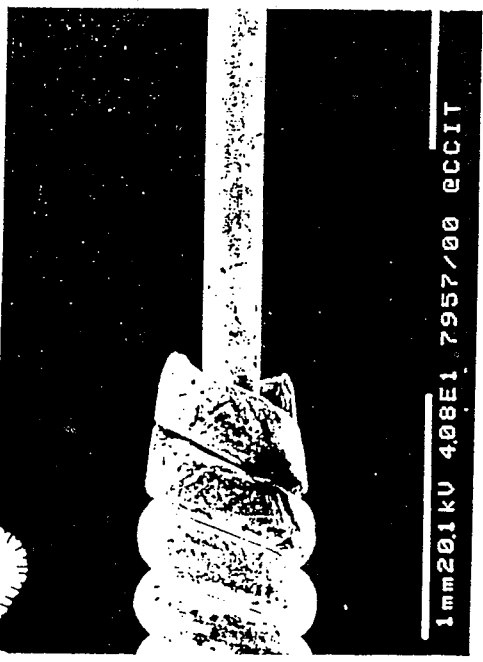
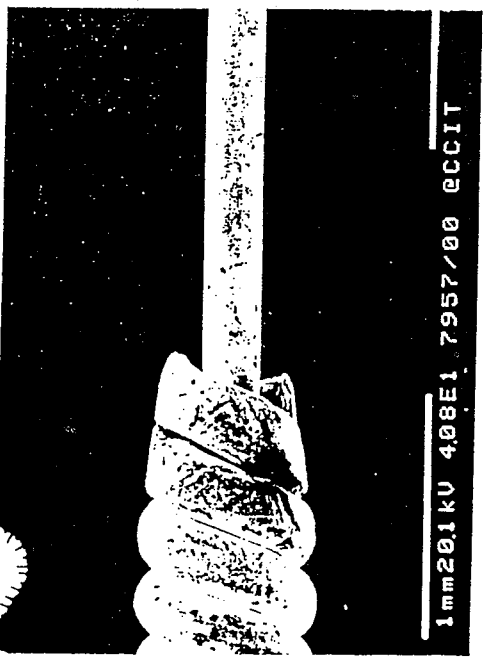
試片編號：(C3) 照片編號：(7921)


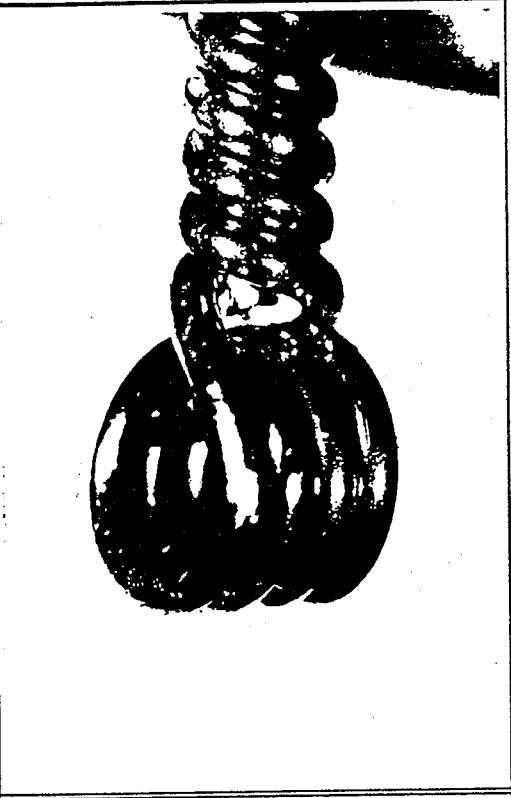
物件：針灸用針 材質：純金

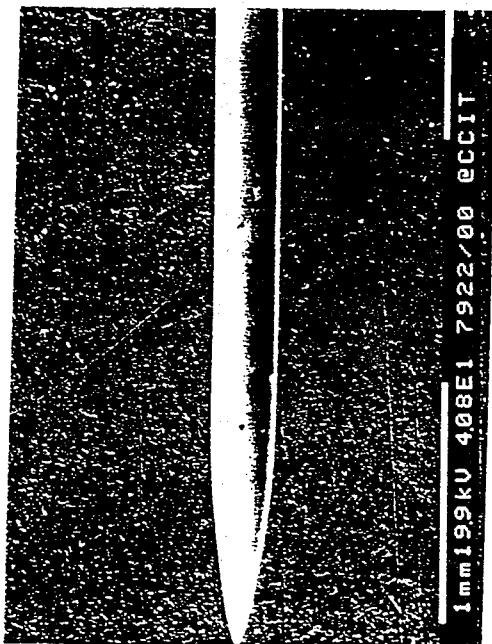
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 左圖針尖之放大照片。與 C3 照片亦同，有滿佈小氣孔，直徑亦為數個 μm ，唯無明顯之瘤狀物，右上圖之球狀物為外來物嵌上去的，乃因純金較軟。
2. 針尖有切削毛邊殘留之痕跡。

	<p>試片編號：(C3) 照片編號：(7957)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒制之純金圈柄毫針之針身與圈柄連接處放大照片。</p>
	<p>試片編號：(C3) 照片編號：(N-2-33)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：低倍立體顯微鏡</p> <p>照片內容：</p> <p>1.其倍率可由比數左圖與右圖之針身直徑比而得知。</p> <p>2.與左圖比較，可以看見連接處有兩個線頭在此往後延伸。</p>

	<p>試片編號：(C3) 照片編號：(N-2-34)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：低倍立體顯微鏡</p> <p>照片內容：</p> <p>圈柄部份之彩色照片。此針之縫一縫間距較為均勻。</p>
	<p>試片編號：(C3) 照片編號：(N-2-35)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：低倍立體顯微鏡</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 圈柄之尾端部位放大照片。 2. 針身延伸至尾端部份，尾端之金絲則延針身繞至針身與針柄之連接處，如圖 N-2-33 所示。

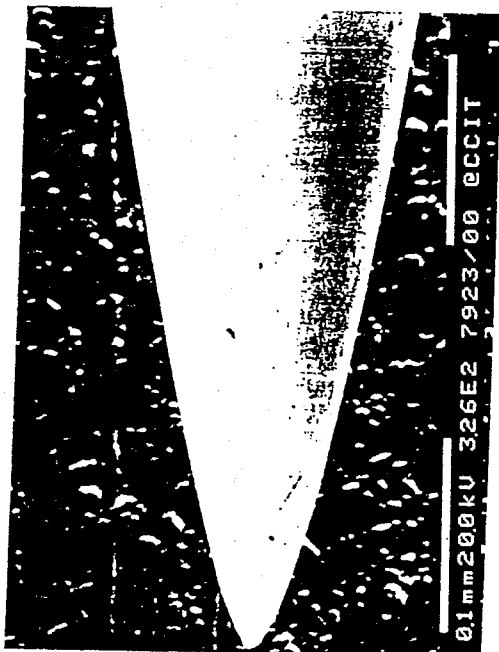


試片編號：(CT1) 照片編號：(7922)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.臺灣引進之大陸製之鍍銀盤龍針之針尖部份外形。
- 2.全針長 74.3 mm，針身直徑為 0.30 mm，長度為 39.95 mm，圈柄直徑為，細圈柄：1.1 mm，粗圈柄：2.45 mm，長度為 34.35 mm。
- 3.此針之材質為 Fe-Cr-Ni 不鏽鋼，而外表鍍銀，因此針身非常的光滑，此因鍍層蓋住加工痕跡及刮痕。

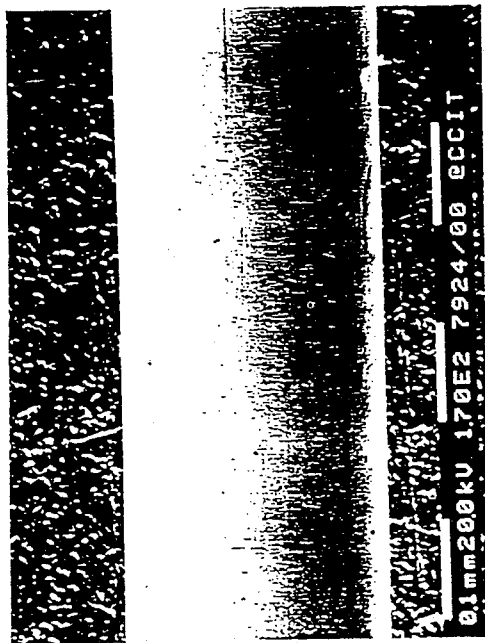


試片編號：(CT1) 照片編號：(7923)

物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼鍍銀
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

左圖之放大圖，顯示針尖之光滑度好，但表面之顆粒 (亦見左圖) 應來自鍍之前針身上有殘留之外來物之顆粒著附，而經鍍銀後，嵌在裡面。



試片編號：(CT1) 照片編號：(7924)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 7922 圖之針身部份放大。垂直於針身軸線方向之條紋為 Fe-Cr-Ni 不鏽鋼絲抽拉時 (Drawing) 所留下之加工痕跡。
2. 由於有鍍銀，因此表面光度良好。



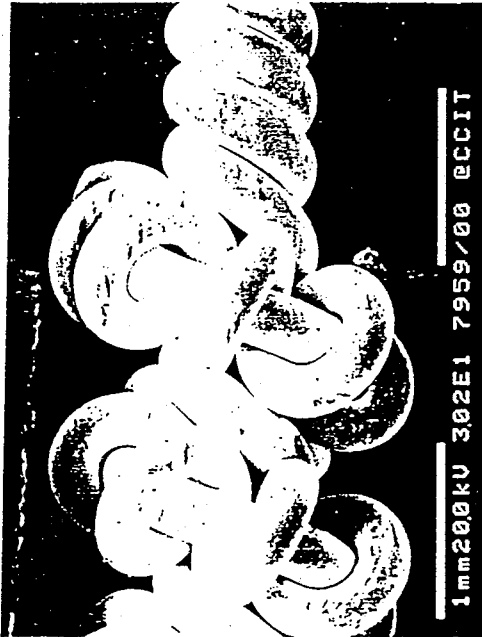
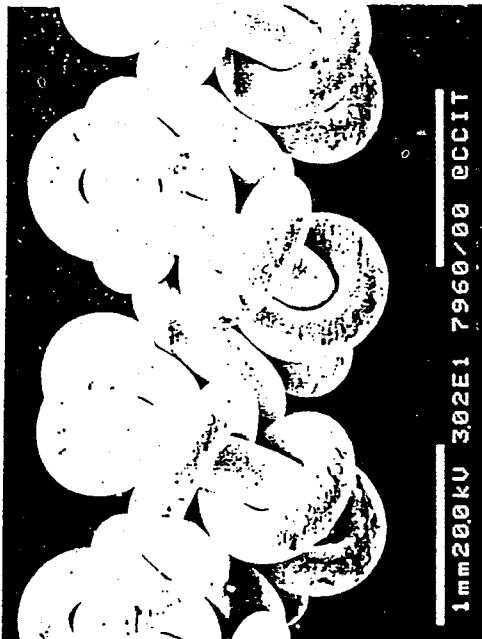
試片編號：(CT1) 照片編號：(7958)

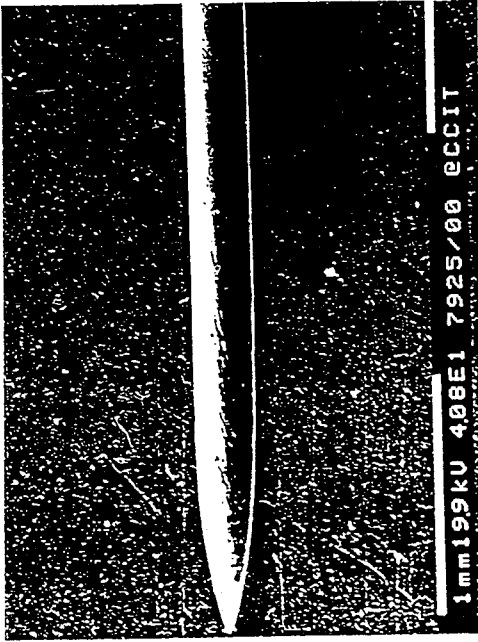
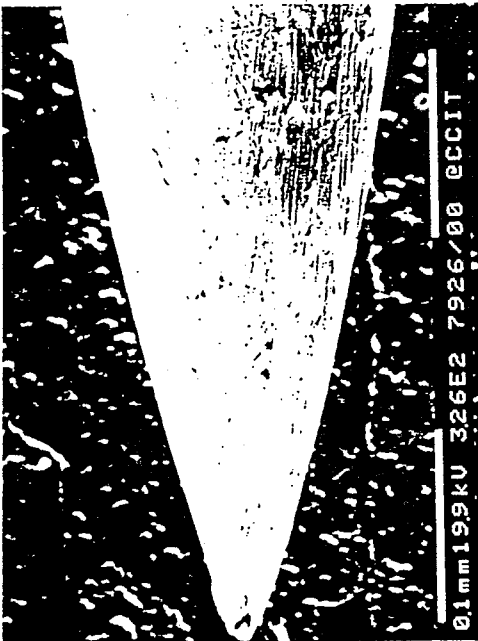
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 針身與針柄連接處照片。第一圈至第三圈間之黑色部份為針柄內有殘留有機物，經電子束淚發後，蒸發出來的汚染物 (白色點狀物)。顯示在做鍍銀層時未做徹底的清洗、蒸發等表處前處理，此亦可由 7923 圖相互驗證。
2. 連接處之針柄亦有壓痕，用以固定針身。

	<p>試片編號：(CTI) 照片編號：(7959)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 盤龍柄起始位置之放大。顯示右邊圈柄部份 (亦見7958圖)，為兩條線所纏繞，而其中一條即為盤龍柄所用之線，其本身亦為一自繞之圈柄。 2. 盤龍柄部份其彎曲度大，但無明顯之裂痕產生。
	<p>試片編號：(CTI) 照片編號：(7960)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 再往尾端方向之盤龍柄部份。亦無明顯之裂縫產生。 2. 柄上有很多點狀物，大部份為鍍銀前已嵌在不鏽鋼絲上顯示鍍銀前之清洗工作不徹底。

	<p>試片編號：(T1) 照片編號：(7925)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.臺灣某地下工廠製之圈柄毫針之針尖部份放大圖。</p> <p>2.全針長 55.5 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 26.45 mm，圈柄直徑為 1.2 mm，長度為 29.05 mm。</p>
	<p>試片編號：(T1) 照片編號：(7926)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.左圖之針尖放大圖。顯示針尖之加工時磨痕粗，且不是全方向性之圓錐狀，而呈有削角之形狀。</p> <p>2.此針之材質為 304 不鏽鋼。</p>



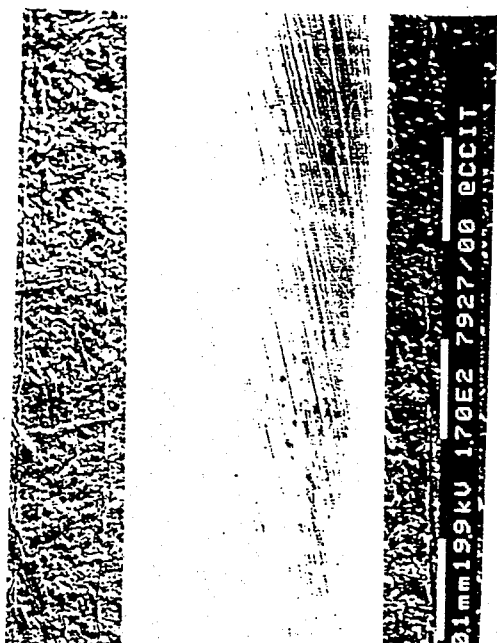
試片編號：(T1) 照片編號：(7927)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 7925 圖之針身部份放大圖。
2. 有一傾斜角之磨痕分佈在針身上，顯示此地下工廠之針身夾具設計有待改進，可避免產生此種刮痕。另隱約可見垂直於針身之抽線加工痕跡。



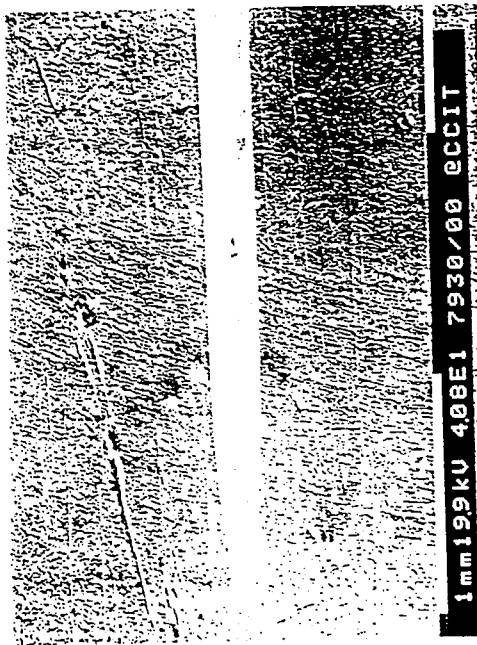
試片編號：(T1) 照片編號：(7965)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 針身與圈柄連接處放大照片。
2. 圈與圈之間距均勻，此為自動化機器捲出來的，另連接處無刮痕，僅用圈柄之小內徑壓緊針身部份而已，由於均勻受力，故直度較好。



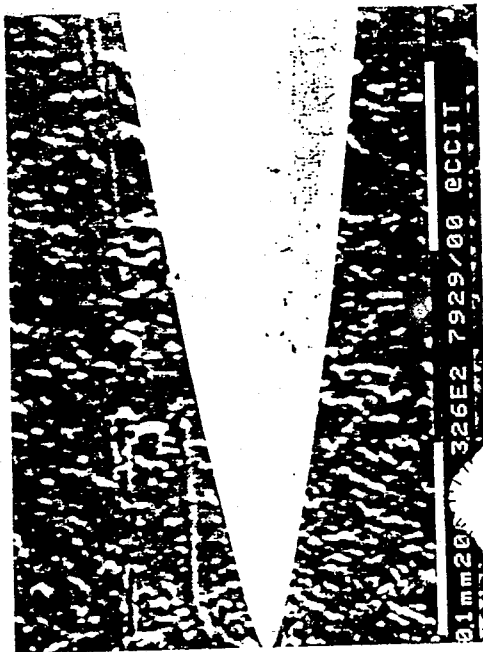
試片編號：(CT2) 照片編號：(7930)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 臺灣代理大陸製之鍍銀圈柄毫針之針尖部份外形。
2. 全針長 51.25 mm，針身直徑為 0.25 mm，長度為 25.10 mm，圈柄直徑為 0.9 mm，長度為 26.15 mm。
3. 全針身由於鍍銀使其表面光度良好。



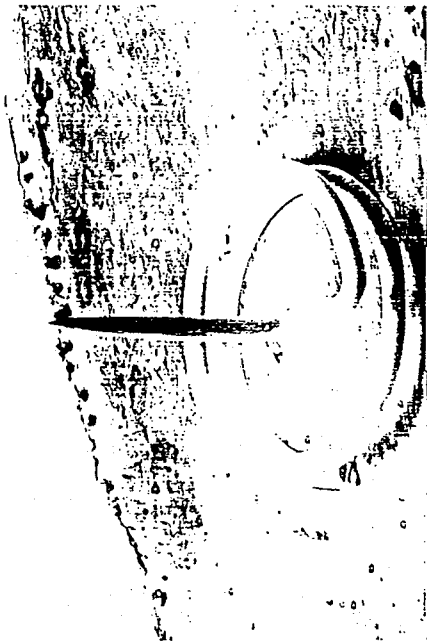

試片編號：(CT2) 照片編號：(7929)

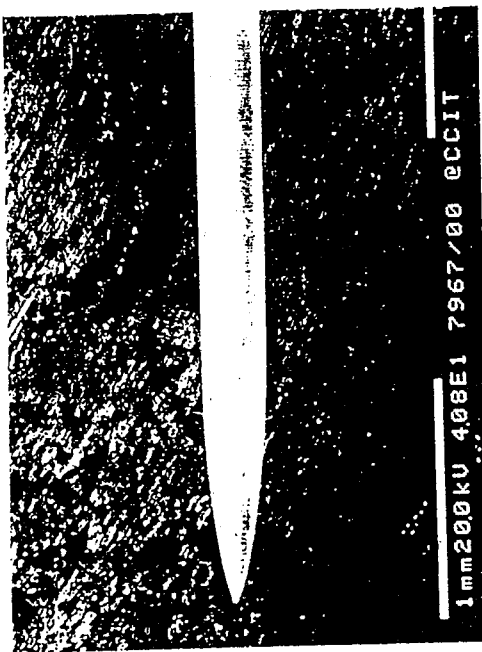
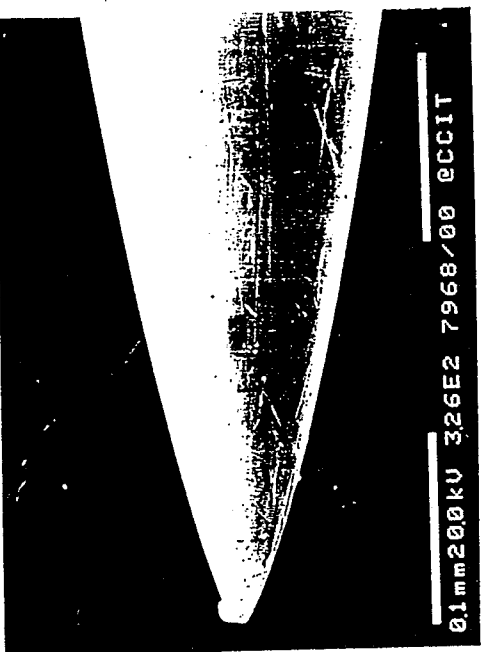
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

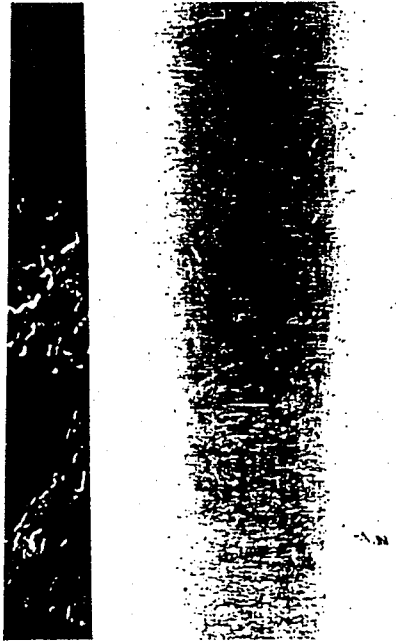
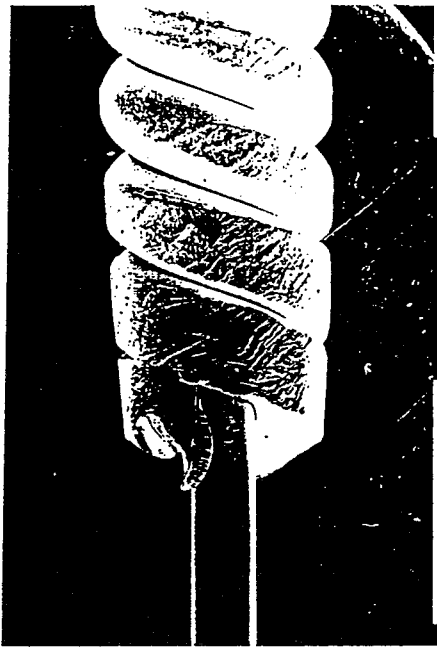
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

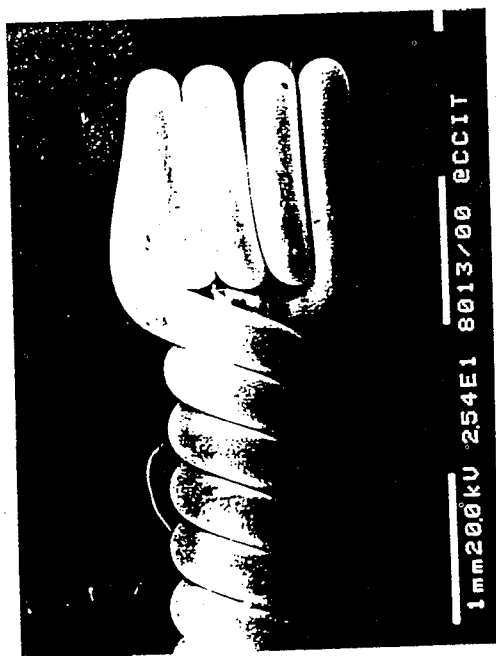
照片內容：

1. 左圖針尖部份放大圖。
2. 與圖 7923 相比較 (試片編號 CT1)，此針之針尖度、真圓度及表面光度皆較佳。
3. 無明顯之平行針身方向之加工痕跡。
4. 針身材質為 Fe-Cr-Ni 之不鏽鋼，而表面為鍍銀處理。

	
<p>試片編號：(CT3) 照片編號：(7933)</p> <p>物件：針灸用耳針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 臺灣代理大陸製之不鏽鋼耳針。 此照片顯示全針之外形。全針直徑為 2.9 mm，針身直徑為 0.25 mm。 	<p>試片編號：(CT3) 照片編號：(7935)</p> <p>物件：針灸用耳針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 左圖針尖部份之放大圖。 針尖部份非圓錐形，而有平削之形狀，且磨平痕跡粗糙

	<p>試片編號：(C4) 照片編號：(7967)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.大陸製華陀牌針灸用鍍銀圈柄毫針。 2.全針長 35.05 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 13.05 mm，圈柄直徑為 1.15 mm，長度為 22.0 mm。 3.全針光度良好，且無點狀顆粒散佈針身，與圖 7930 (試片編號 CT2) 比較，顯示其鍍銀前之處理工作徹底。
	<p>試片編號：(C4) 照片編號：(7968)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.左圖針尖部份大圖。 2.剪斷之毛邊仍在針尖部位，清晰可見。 3.材質為 Fe-Cr-Ni 不鏽鋼表面鍍銀，其成份圖如下頁所示，銀由於含量太微，在 EDAX 中無法顯現。

 <p>0.1mm200kV 203E2 7969/00 ECCIT</p>	<p>試片編號：(C4) 照片編號：(7969)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.圖 7967 針身部位之放大圖。</p> <p>2.垂直於針身方向之長條小孔為不鏽鋼抽拉加工量過大而殘留，其長度約為 $5 \sim 10 \mu\text{m}$，而寬度則約為 $1 \sim 2 \mu\text{m}$。</p>
 <p>1mm200kV 408E1 7970/00 ECCIT</p>	<p>試片編號：(C4) 照片編號：(7970)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：銅銀合金</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.針身與圈柄之連接處放大照片。</p> <p>2.圈柄之起端有明顯之壓痕，以與針身做緊密之配合，此圈柄之材質為銅—銀合金 (Cu:62.11 wt%, Ag:37.89 wt%)，其 EDAX 圖見下一頁，由於此材質較軟，故易於成形。</p>



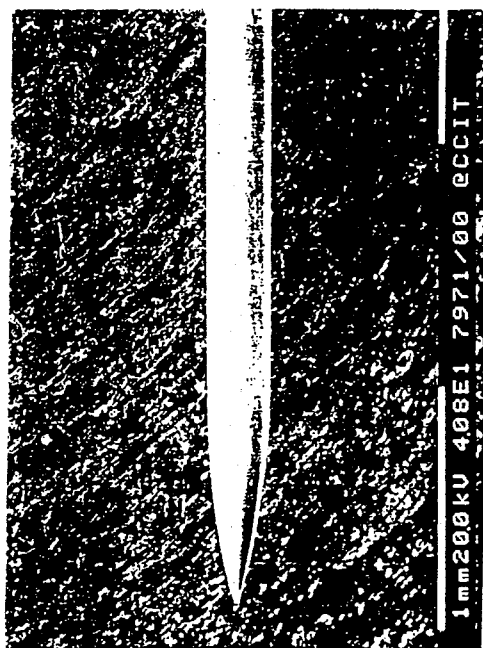
試片編號：(C4) 照片編號：(8013)

物件：針灸用針 材質：銅-銀合金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 圈柄之尾端部份，針身一直延至尾端，以做為針柄繞絲之軸心。
2. 圈柄之尾端為兩端繞進針身部份，故由終端必繞至針身與圈柄接合處，因此必定有兩個源頭，此隱約可由圖 7970 看出。



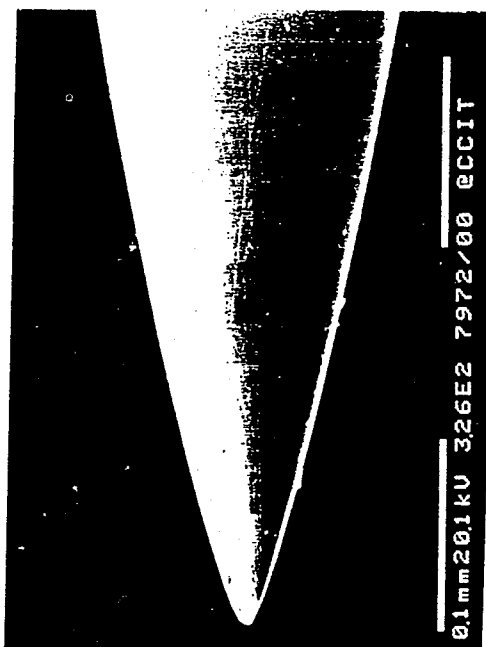
試片編號：(C5) 照片編號：(7971)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 大陸製華陀牌針灸用鍍銀圈柄毫針。
2. 全針長 52.15 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 25.60 mm，圈柄直徑為 1.15 mm，長度為 26.55 mm。



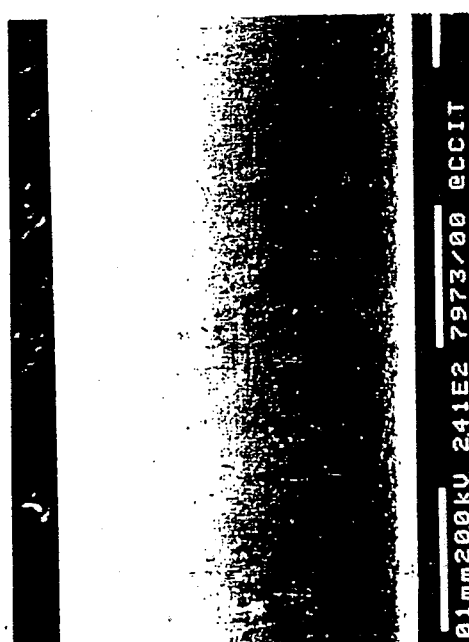

試片編號：(C5) 照片編號：(7972)

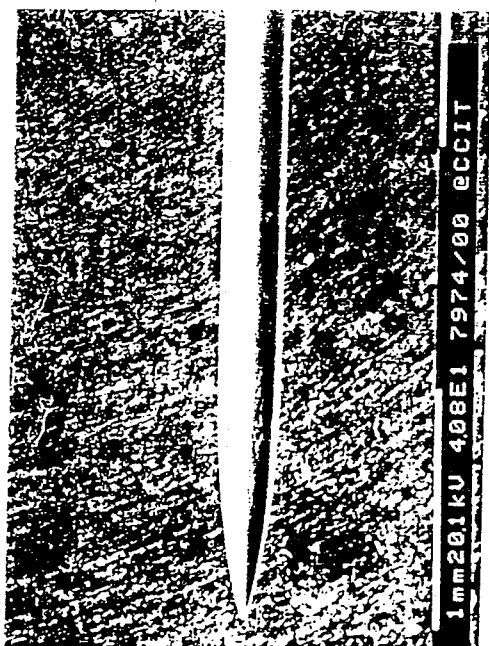
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 左圖針尖部位之放大圖。
2. 針尖表面光度良好，且無明顯之毛邊，此由於鍍銀所致。

	<p>試片編號：(C5) 照片編號：(7973)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>同 C4 試片一樣，有垂直於針身方向之抽線裂縫，縫寬約為 1 ~ 2 μm (不包括表面空洞)，長度則散佈較廣，有自 10 μm 至 0.1 μm 左右。</p>
	<p>試片編號：(C5) 照片編號：(7998)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1.圖形中下面為 C5 試片，上面則為試片 C6 之針身與圈柄連接處之放大照片，有兩個源頭以及壓痕之痕跡。</p> <p>2.圈柄之材質亦為銅-銀合金 (Cu: 62.11 %, Ag: 37.89 %)</p>



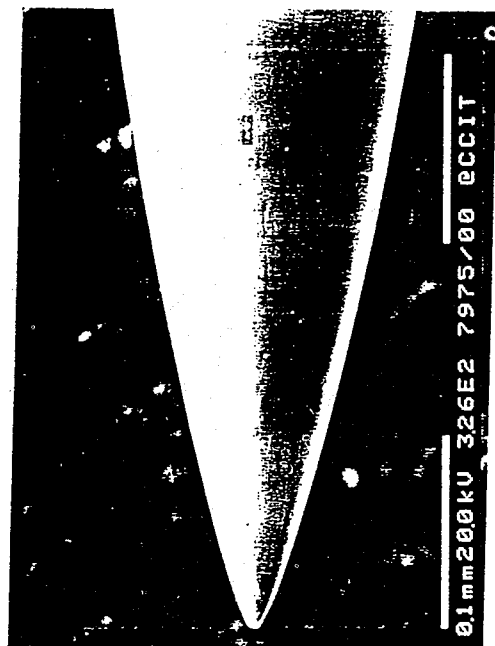
試片編號：(C6) 照片編號：(7974)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.大陸製華陀牌針灸用鍍銀圈柄毫針。
- 2.全針長 75.15 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 40.60 mm，圈柄直徑為 1.15 mm，長度為 34.55 mm。



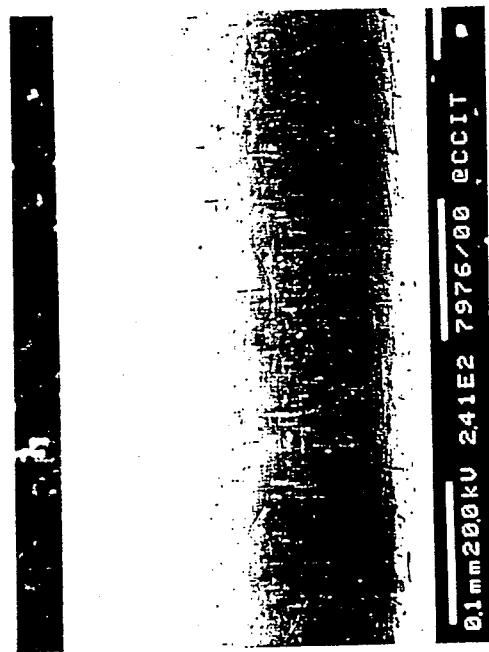
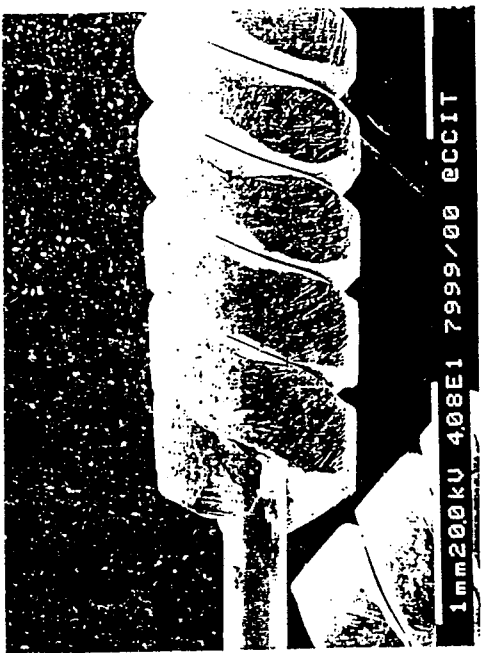
試片編號：(C6) 照片編號：(7975)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.左圖針尖部位之放大圖。
- 2.針尖之表面光度良好，且由此試片與試片 C4、C5 得知，大陸製華陀牌之此種圈柄毫針，其針尖之毛邊去除工作很徹底。

	<p>試片編號：(C6) 照片編號：(7976)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>亦與 C4、C5 之試片相同，有垂直於針身方向之裂縫。</p>
	<p>試片編號：(C6) 照片編號：(7999)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：銅-銀合金</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>1. 中間部位即為 C6 之針身與圈柄部位連接處之放大照片。 2. 亦為銅-銀合金，且有壓痕之嵌緊作用。</p>



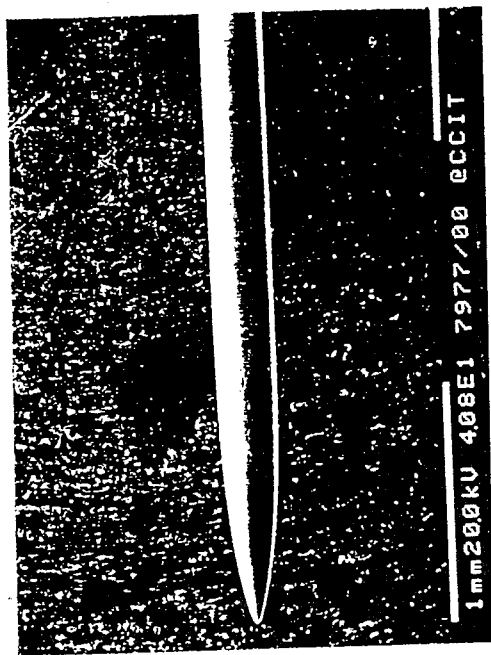
試片編號：(C6) 照片編號：(8000)

物件：針灸用針 材質：銅-銀合金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 7999圖之再放大圖。
2. 特別顯示針身與圈柄緊密配合之情況，針身入圈柄處之白色片狀帶點狀物為純銀之顆粒。



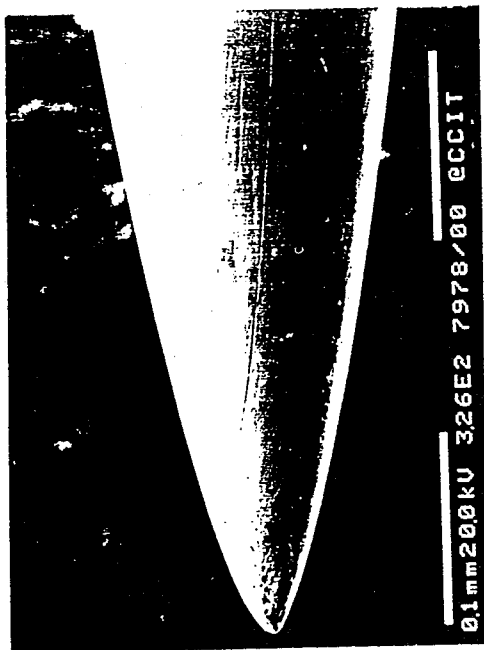
試片編號：(C7) 照片編號：(7977)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.大陸製華佗牌針灸用鍍銀圈柄毫針。
- 2.全針長 94.85 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 60.50 mm，圈柄直徑為 1.15 mm，長度為 34.35 mm。



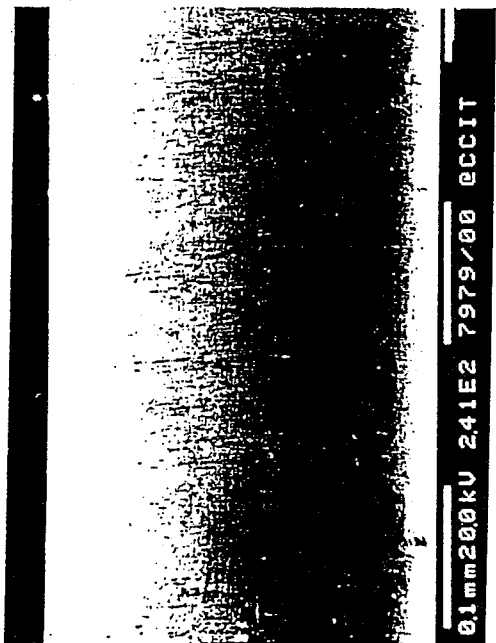
試片編號：(C7) 照片編號：(7978)

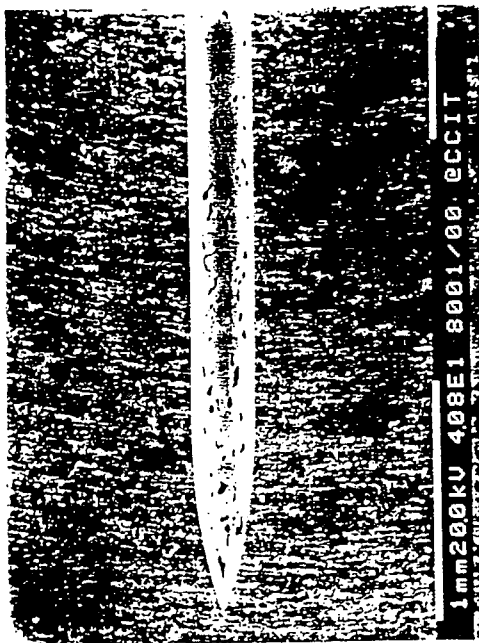
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.左圖針尖部位之放大圖。
- 2.鈍圓之針尖形狀且表面光度良好。

	
<p>試片編號：(C7) 照片編號：(7979)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <p>同試片 C4、C5、C6 一樣，有垂直針身方向之抽線裂痕。</p>	



試片編號：(C8) 照片編號：(8001)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

- 1.大陸製華陀牌針灸用鍍銀圈柄毫針。
- 2.全針長 85.10 mm，針身直徑為 0.3 mm，長度為 50.35 mm，圈柄直徑為 1.15 mm，長度為 34.75 mm。

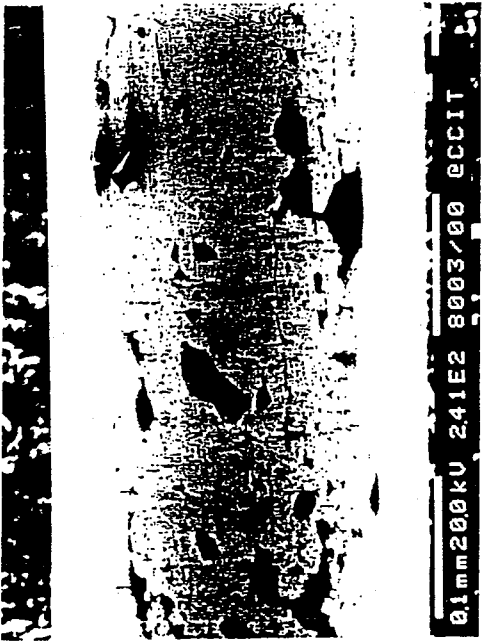


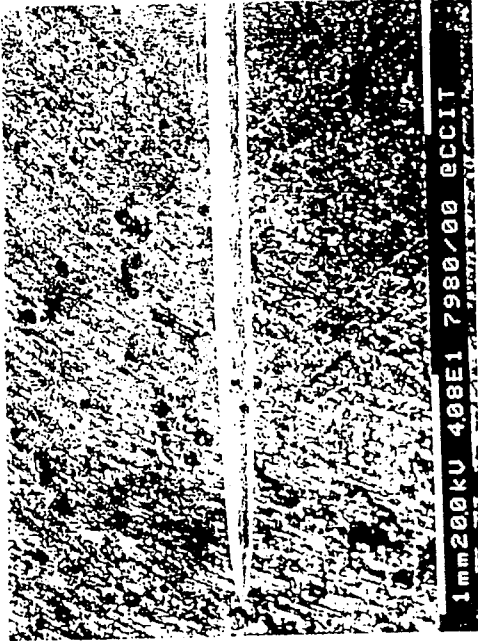
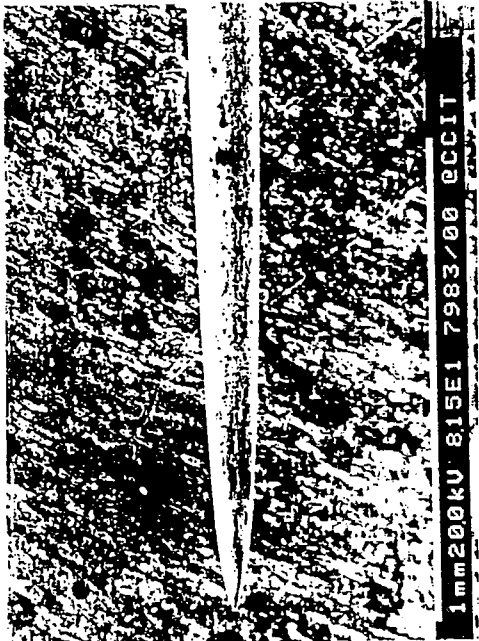
試片編號：(C8) 照片編號：(8002)

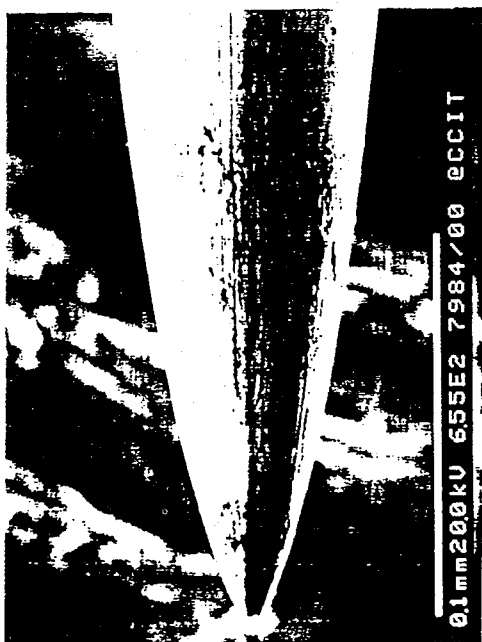
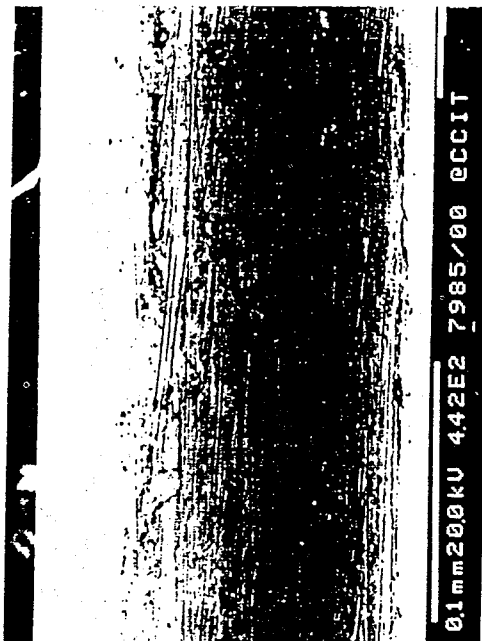
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

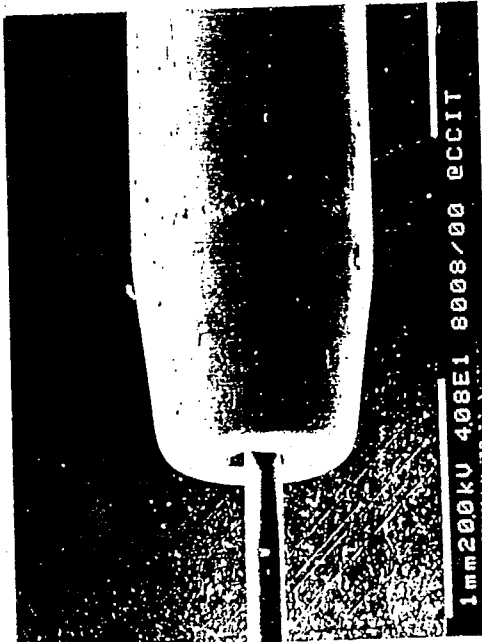
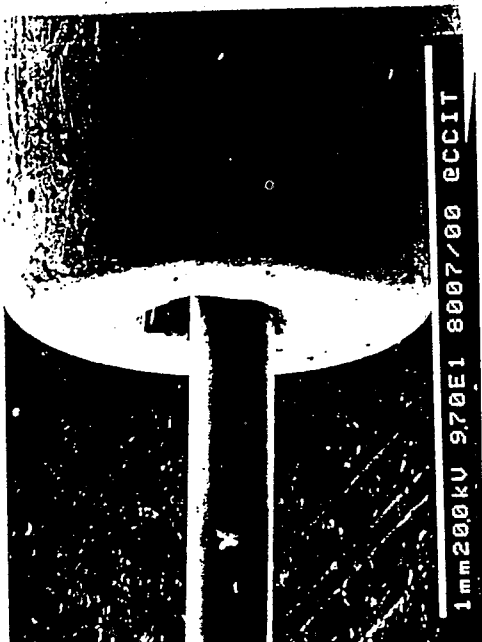
照片內容：

- 1.左圖針尖部位之放大圖。
- 2.與左圖之針身其它部位相同，表面有黑白相間之斑點，此為表面鍍銀層之起泡物，經 EDX 分析為硫 (S)、鉀 (K) 以及氯 (Cl) 元素所引起的，至於掀起來的地方，則為經電子束照射後，翻起來的。
- 3.C4、C5、C6 與 C7 之試片亦有同樣之斑點，只是沒有 C8 來得明顯，由此可知，鍍銀的抗氧化性不良，且膜層不安定，容易掀起。

	
<p>試片編號：(C8) 照片編號：(8003)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼鍍銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.垂直於針身方向之裂縫與C4、C5、C6與C7試片相同。 2.銀之斑點以及掀起物亦清晰可見。 	

	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(7980)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 日本製之管柄毫針外形，在同樣之倍率下，與中國系統 (包括臺灣、大陸) 所製之針相較，較為細長，亦即針尖較細。 2. 全針長 48.15 mm，針身直徑為 0.20 mm，長度為 29.10 mm，圈柄直徑為 1.20 mm，長度為 19.05 mm。
	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(7983)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左圖之放大圖。 2. 自針尖起延至推拔至針身之長度較長。

	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(7984)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.針尖之放大圖。 2.針尖之白色部份為針刺外來物所造成，應非針尖本身之毛邊所造成。 3.日本針之針身皆為 304 不鏽鋼 (Fe-Cr-Ni系) 而無鍍層。 4.針尖有沿針身方向之加工痕跡，此為研磨針尖形狀所造成。
	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(7985)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.針身部位之放大圖。 2.針身表面之磨痕很多，且都沿針身方向。

	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(8008)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：純鎳</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.日本針之針身與管柄連接處放大照片。 2.管柄之材質為純鎳，而針身之材質為 304 不鏽鋼，用較軟之管柄去夾緊不鏽鋼，使針身不易受傷且管柄之變形亦不致產生裂痕。 3.但連接處仍有間隙，此將在右圖說明。
	<p>試片編號：(J1) 照片編號：(8007)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：純鎳</p> <p>分析方法： 掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.左圖連接處之放大圖。 2.管柄之內徑為 0.224 mm，而針身直徑為 0.134 mm，自加工觀點而言，此兩者之配合沒有圈柄來得好，且管柄內之針身必須貼在壁上，造成針身與管柄成一傾斜角，亦即全針之真直度差。



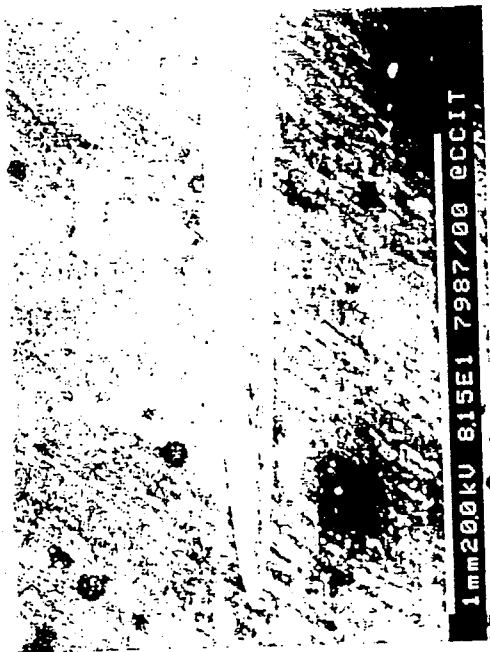
試片編號：(J1) 照片編號：(8010)

物件：針灸用針 材質：純鎳

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 日本針之管柄部位放大圖。
2. 左邊管柄有脹大，乃因有夾孔固定，而右邊之兩道凹痕，有固定針身尾部及賦予編號之功用，唯加工成本較高。



試片編號：(J2) 照片編號：(7987)

物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 另一日本製管柄毫針外形。
2. 全針長 34.15 mm，針身直徑為 0.2 mm，長度為 15.10 mm，圈柄直徑為 1.20 mm，長度為 19.05 mm。



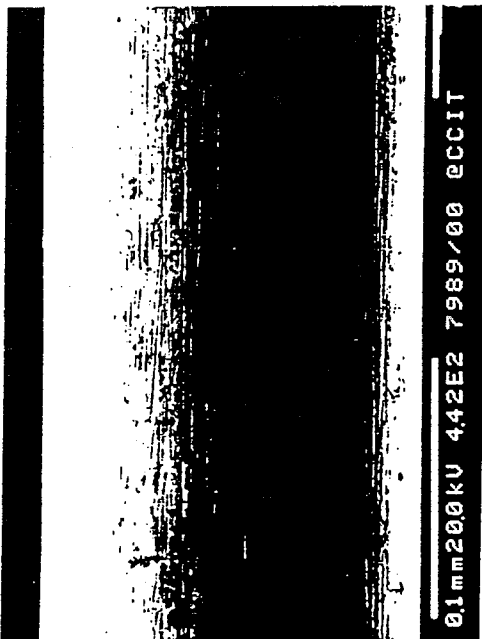
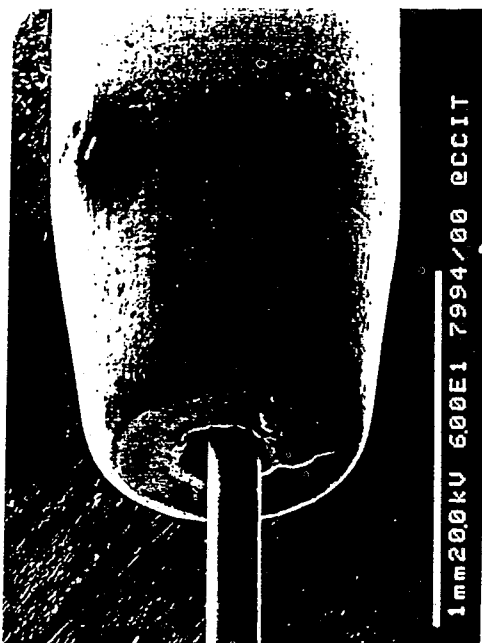
試片編號：(J2) 照片編號：(7988)

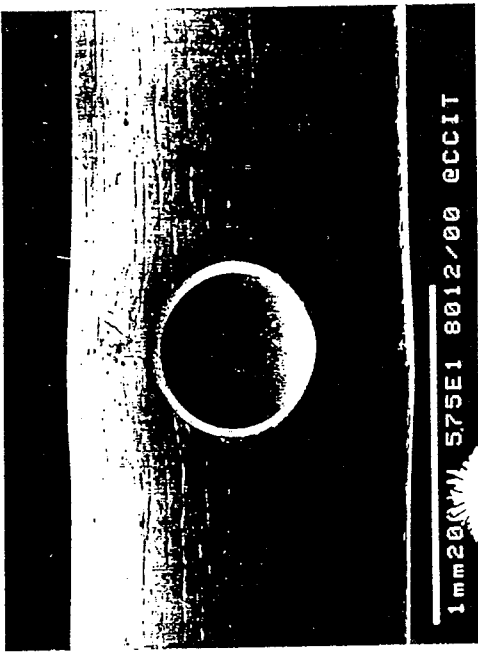
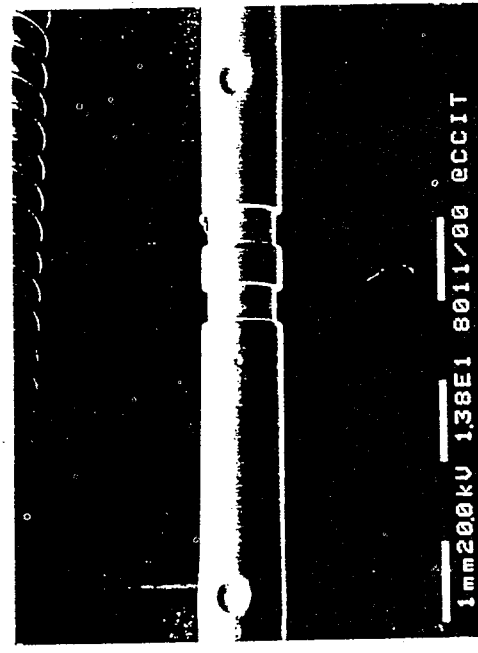
物件：針灸用針 材質：304不鏽鋼

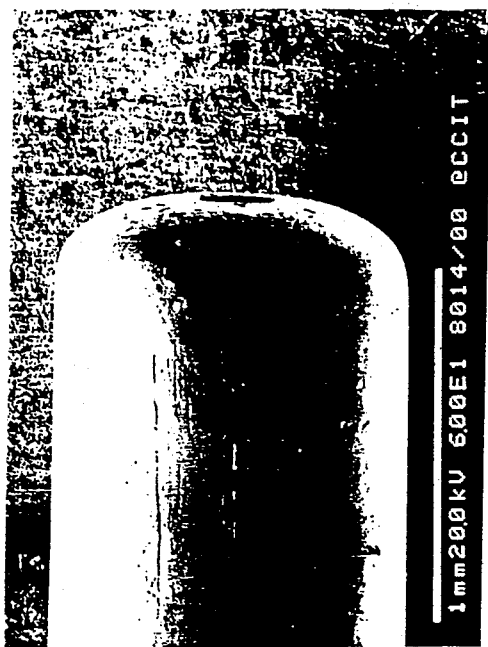
分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 左圖針尖之放大圖。
2. 針尖已遭嚴重撞擊過，造成鈍頭之現象，由於日本針較細長，較易造成針尖之變形。

	
<p>試片編號：(J2) 照片編號：(7989)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：304不鏽鋼</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.針身部位之放大圖。 2.針身之磨痕清晰可見。 	<p>試片編號：(J2) 照片編號：(7994)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：純鎳</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.針身與管柄連接處放大圖。 2.針身未貼近內管壁，易造成左右晃動。 3.右邊之壓痕在使管柄前端縮孔以使針身產生夾緊作用。

 <p>1mm200kV 1.38E1 8011/00 ECCIT</p>	<p>試片編號：(J2) 照片編號：(8011)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.日本製管柄毫針之管柄部位放大圖。 2.左右兩個凹洞夾緊針身，而中間之兩道凹痕，則夾緊作用不大，僅在做中心點之對準以及編號之用，可能包括在捻針時易於夾持。
 <p>1mm200kV 5.75E1 8012/00 ECCIT</p>	<p>試片編號：(J2) 照片編號：(8012)</p> <p>物件：針灸用針 材質：純銀</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.左圖凹洞之放大圖。 2.管柄上有沿管柄方向之紋路。 3.凹洞之垂直管柄方向之截面有脹大的現象，且有明顯之變形帶。由於銀材不易脹裂，故應不慮有裂縫之產生。




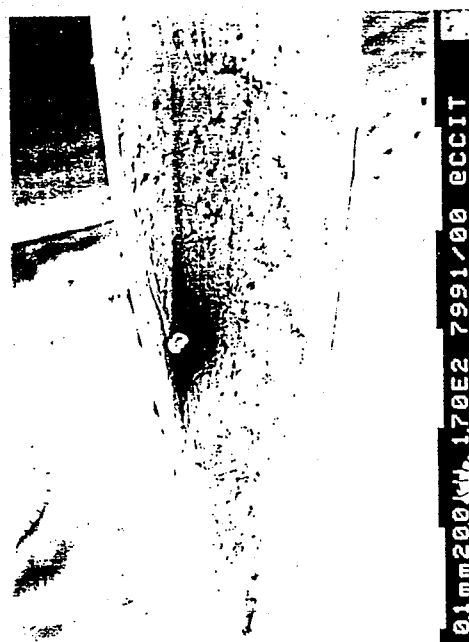
試片編號：(J2) 照片編號：(8014)

物件：針灸用針 材質：純銀

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 日本製管柄毫針之管柄尾端放大圖。
2. 尾端仍有孔洞為全管柄之通道，而鈍圓之收尾，在加工上成本較高。

	
<p>試片編號：(C9) 照片編號：(7990)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.大陸製北京骨傷學院基礎部鑒制之純金耳針外形。 2.耳針之外環直徑為 2.90 mm。 	<p>試片編號：(C9) 照片編號：(7991)</p> <p>物件： 針灸用針 材質：純金</p> <p>分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.左圖針尖之放大圖。 2.此針尖之真固度較 CT3 針尖圓 (見照片 7935)，而無削角之形狀。 3.此針之材質為純金，全針表面有很小氣孔，且針尖即有一很大的縮孔。



試片編號：(C9) 照片編號：(7992)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 圖 7991 針尖之放圖，明顯之縮孔存在於針尖，此縮孔來自於耳針本身加工抽線時即已存在。
2. 此縮孔在純金耳針重覆使用時，會有殘留物 (血漬等) 殘留下來。



試片編號：(C9) 照片編號：(7993)

物件：針灸用針 材質：純金

分析方法：掃描式電子顯微鏡 (SEM)

照片內容：

1. 針身上之小氣孔滿佈在表面上，且因金質軟，故有很多之磨痕、刮痕，氣孔直徑約為 $2 \sim 3 \mu\text{m}$ 。
2. 由以上試片 C1 ~ C3 之金質判斷，其純金材質內雜質很多，材質差故有很多小氣孔。

第三章

針灸用針之規範種類及項目

目前收集到與針灸用針相關之國內外規範及其規範之項目如下(按英文字母排列)：

ASTM(American Society for Testing and Materials) 美國測試與材料協會

AISI (American Iron and Steel Institute) 美國鋼鐵協會

ANSI(American National Standards Institute) 美國國家標準協會

BS (British Standards) 英國規格

CNS (Chineses National Standards) 中華民國國家標準

DIN (Deutch Standards) 德國工業規格

JIS (Japanese Industrial Standard) 日本工業規格

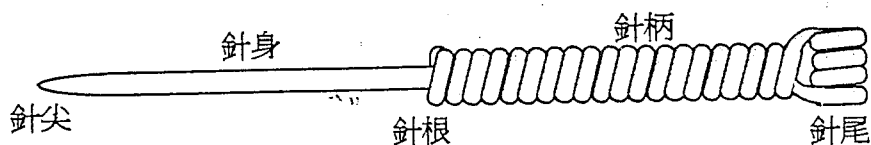
中共國國家標準

以下就相關之規範項目，列出所參考之國家標準規範，以及參考之依據原理。

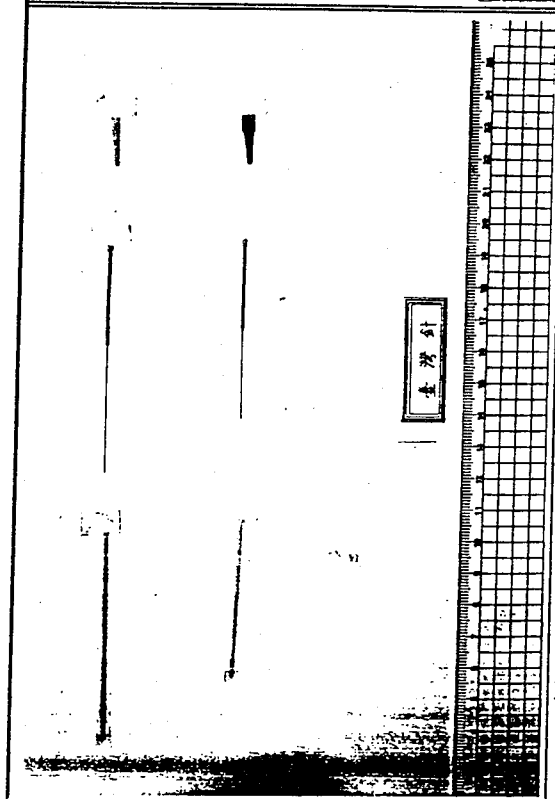
3.1. 針灸用針之種類分類：

如 3 - 2 ~ 3 - 5 頁之照片所示，目前除了常見之我國及大陸採用之圈柄毫針、日本採用之管柄毫針、盤龍針、耳針外，尚有以人工製造為主之蚊蚋細毫針、精製小兒針、雙纏毫針、艾灸針、內迎香、條承過渠針、環跳、過梁環跳、小麻醉、大麻醉、雙頭按摩、按摩針、委中瀉針、彈撥針、圓利針以及隱白少商等。

雖然針灸用針之種類繁多，但一般之針灸用針結構可圖示如下：



計分為針身、針柄、針尖、針根以及針尾等部位，綜觀各類針灸用針，除針尖有尖、鈍，針尾之形式稍有不同外，主要之區別在於針柄之外形不同



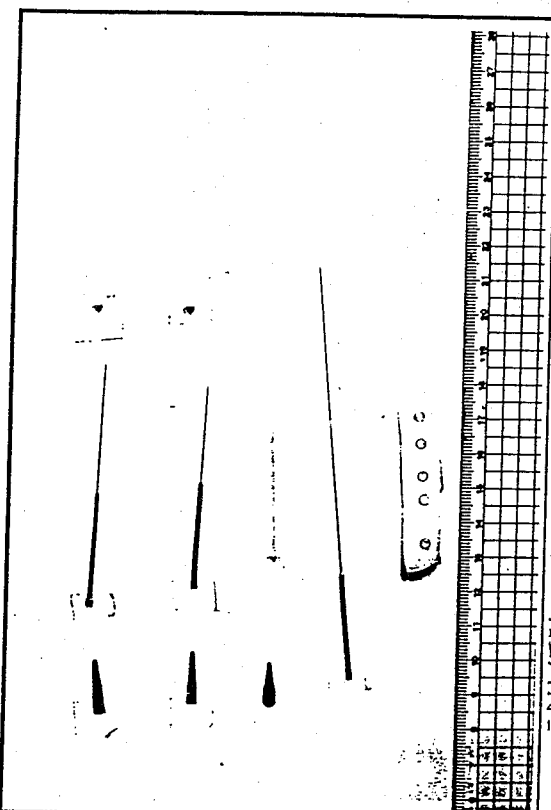
試片編號：(T) 照片編號：(N-1-28)

物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼

分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺

照片內容：

1. 台灣甲廠所製拋棄式之 304 不鏽鋼圈柄毫針之照片。
2. 拋棄式之圈柄毫針除毫針外，尚有一塑膠導護管（塑膠材質各廠所使用者不同）以及有區別尺寸作用之固定片。



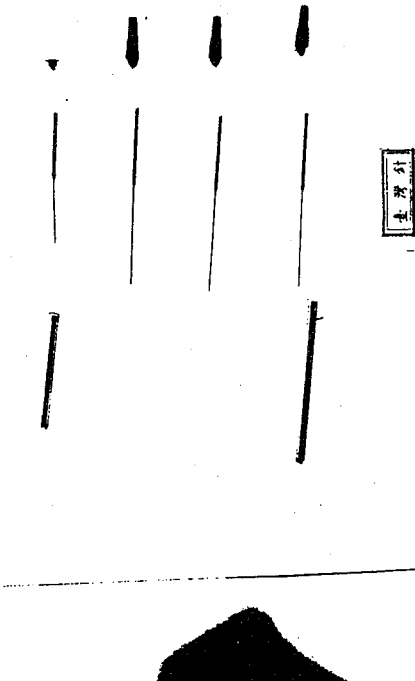
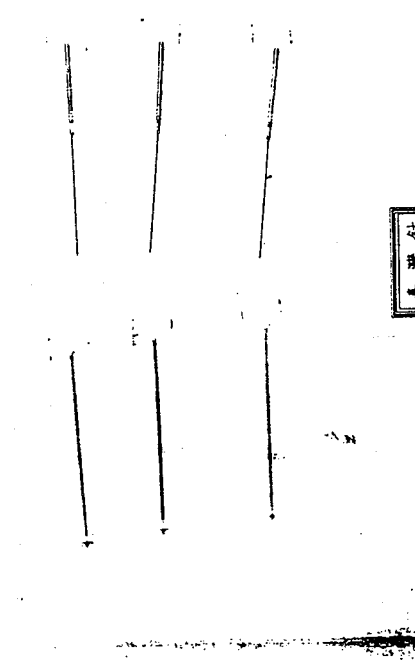
試片編號：(T) 照片編號：(N-1-21)

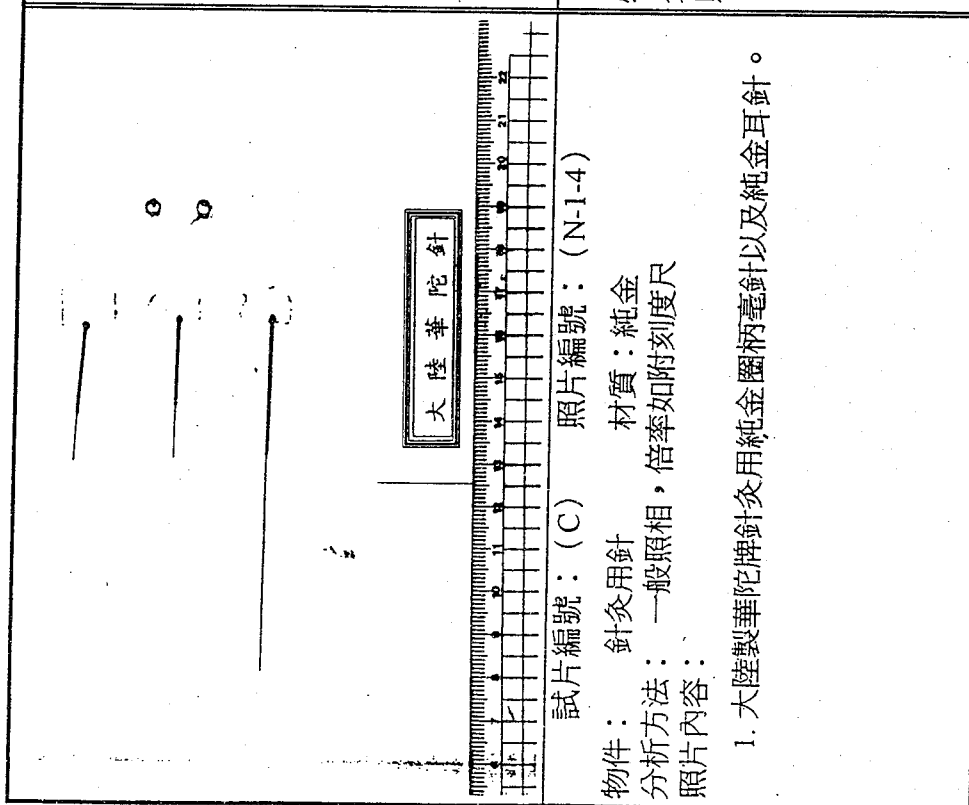
物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼

分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺

照片內容：

1. 台灣甲廠所製拋棄式之 304 不鏽鋼圈柄毫針之照片。
2. 拋棄式之圈柄毫針除毫針外，尚有一塑膠導護管以及有區別尺寸作用之固定片。
3. 甲廠所代售大陸夾帶進口之不鏽鋼耳針。

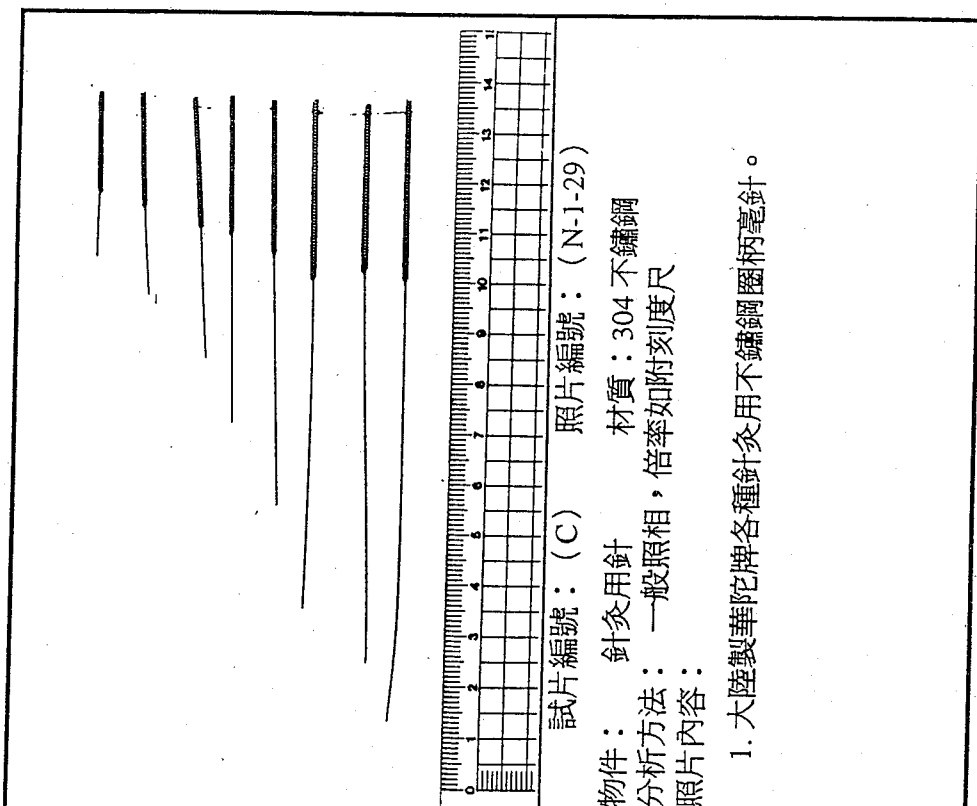
 <p style="text-align: center;">臺灣針</p>	 <p style="text-align: center;">臺灣針</p>
<p>試片編號：(T) 照片編號：(N-1-24)</p> <p>物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼</p> <p>分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 台灣乙廠所製拋棄式之 304 不鏽鋼圈柄毫針之照片。 2. 拋棄式之圈柄毫針除毫針外，尚有一塑膠導護管以及有區別尺寸作用之固定插銷頭。 3. 不同塑膠材質經加馬射線滅菌照射後顏色呈現不同。 	<p>試片編號：(T) 照片編號：(N-1-18)</p> <p>物件：針灸用針 材質：針身為 304 不鏽鋼 管柄為純鋁</p> <p>分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺</p> <p>照片內容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 台灣某廠所製拋棄式之管柄毫針照片。 2. 拋棄式之管柄毫針除毫針外，只有一塑膠導護管，至於區別尺寸作用，則由管柄之壓花決定。



試片編號：(C) 照片編號：(N-1-4)

物件：針灸用針 材質：純金
 分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺
 照片內容：

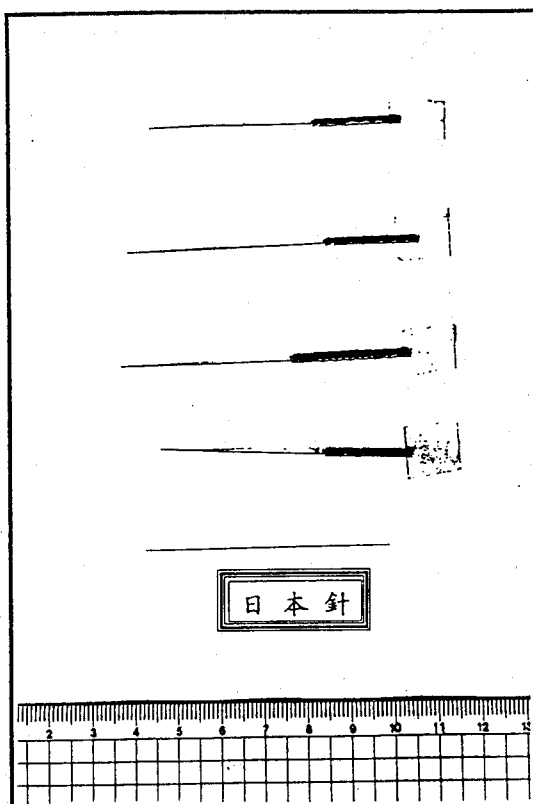
1. 大陸製華陀牌針灸用純金圈柄毫針以及純金耳針。



試片編號：(C) 照片編號：(N-1-29)

物件：針灸用針 材質：304 不鏽鋼
 分析方法：一般照相，倍率如附刻度尺
 照片內容：

1. 大陸製華陀牌各種針灸用不鏽鋼圈柄毫針。



試片編號：(J)

照片編號：(N-1-7)

物件：針灸用針

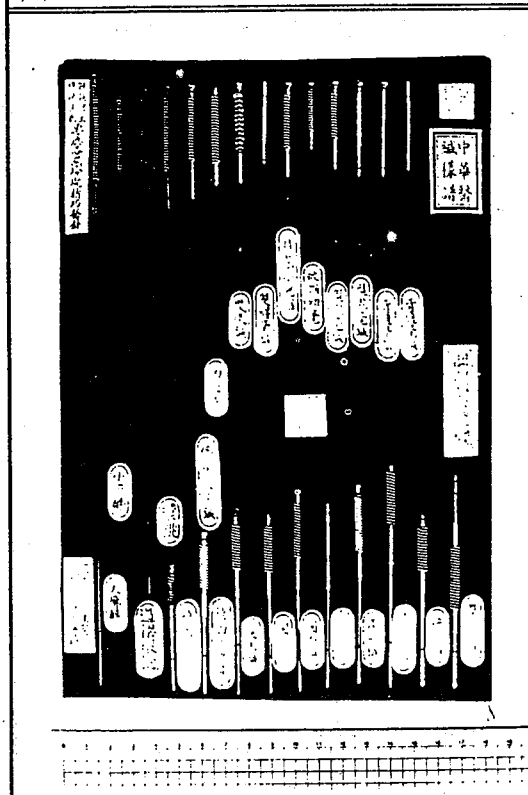
材質：針身為 304 不鏽鋼

管柄為純鎳

分析方法：一般照相，倍率如
附刻度尺

照片內容：

1. 日本某廠所製拋棄式之管
柄毫針照片。



試片編號：(C)

照片編號：(N-1-33)

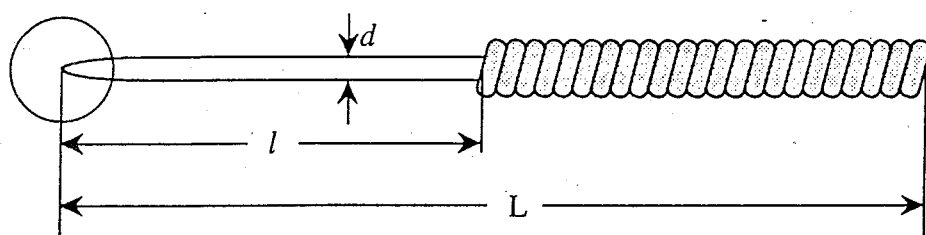
物件：針灸用針

材質：針身為 304 不鏽鋼

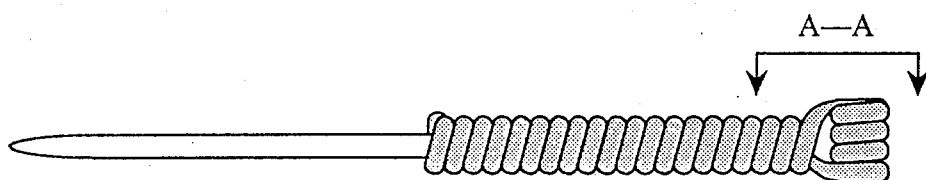
分析方法：一般照相，倍率如
附刻度尺

照片內容：

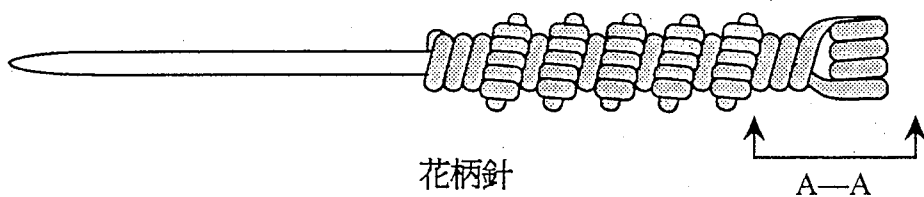
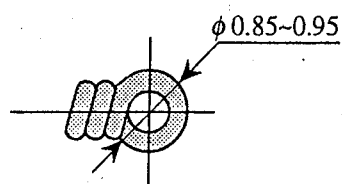
1. 大陸楊復生氏所製重複使
用之各種特殊針灸用針照片。



平柄針



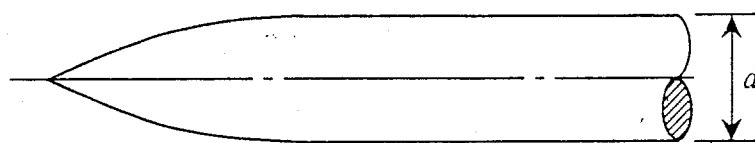
環柄針



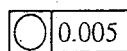
花柄針



管柄針



針尖放大圖



，因此，按中共國家標準中針灸用針之標準規範，將針灸用針之型式分爲三種：平柄針、環柄針、花柄針，其分類之著眼點在於針柄外形之區別，而由於管柄亦流通於市面，因此，針灸用針之種類如 3 - 6 頁所示可分類如下：

平柄針：以 P 字母代表

環柄針：以 H 字母代表

花柄針：以 W 字母代表

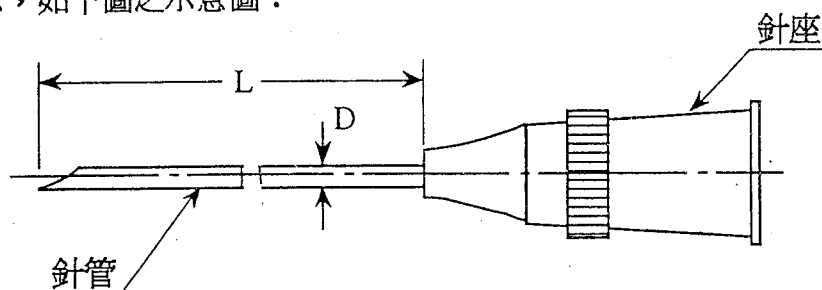
管柄針：以 T 字母代表

3.2. 針身及針柄尺寸之分類及標示：

目前已有多種針灸用針之尺寸分類以及標示法，茲分述如下：

一、以西式注射針 (Injection Needles) 之標示法：

此可參考張永賢之「針刺毫針的標準構造和規格『工欲善其事，必先利其器』」、日本注射針工業規格 JIS T 3101 - 1979 以及我國之注射針標準規範 CNS 8165, T 1052。依注射針之標示法，其針之管徑及長度可同時標示，如下圖之示意圖：



針之管徑

英制：27_G x 1 $\frac{1}{2}$ " ← 長度

公制：(0.41 x 20 mm)

外徑 ← 長度

其中，D 爲注射針之外管管徑，L 爲針之外徑長度，G 爲 Gauge 表示注射針之針號。

依此原理，針灸用針其標示法有兩種，第一種標示法為如 30 #11/2，其中 30 即表示針身之粗細為 30 號，而 #11/2 為針身之長度為 1.5 寸；另一種標示則為 3015，其中 15 表示針身之長度為 1.5 寸。至於長度與直徑之單位目前使用者有參種分別為寸（同身寸，一寸為 3 公分）、英吋（一英吋為 2.54 公分）以及公制之毫米。其中號數與針身直徑之關係如下表所列：

毫針身直徑規格

號 數	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
直 徑 (毫 米)	0.45	0.42	0.38	0.34	0.32	0.30	0.28	0.25	0.23		

二・大陸之針灸用針尺寸標示法：

本標示法以表列方式可同時標示針身長度、直徑以及針之總長度，且有其纏線直徑以及公差之標示如 P 0.20 x 13，其中字頭 P 表平柄針，0.20 表針身直徑為 0.20 毫米，公差為 -0.025，13 表針身長度為 13 毫米，公差為 ±0.55，總長度為 35 毫米，公差為 ±1.25，纏線直徑為 0.35 毫米；下面表列一部份之規格可清楚其標示法：

大陸之針灸用針尺寸標示法

規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		纏柄銅 絲直徑
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	
P 0.20 x 13	0.20	0 -0.025	13	±0.55	35	±1.25	0.35
H 0.20 x 13							
W 0.20 x 13							
P 0.20 x 25			25	±0.65	50	±1.5	
H 0.20 x 25					52		
W 0.20 x 25							
P 0.20 x 40					65		

H 0.20 x 40			40	±0.80	75		
W 0.20 x 40							
P 0.20 x 50					80		
H 0.20 x 50			50	85	±1.75		
W 0.20 x 50							

由於大陸針灸用針規範之標示法中包括字頭表示針之種類，以及針身長度、直徑及針之總長度等，因此，我們建議可以採用此種標示法，此種作法亦有利於針灸用針之兩大使用地區其標示法之統一。

至於在包裝以及產品之標示方面，目前本國市售之針灸用針標示方面，毫針皆以固定銷片之顏色區分，此可由本章之第 3 - 2 頁之相片得知，其顏色與針身直徑之關係如下表所列：

固定銷片之顏色與針身直徑號數之關係

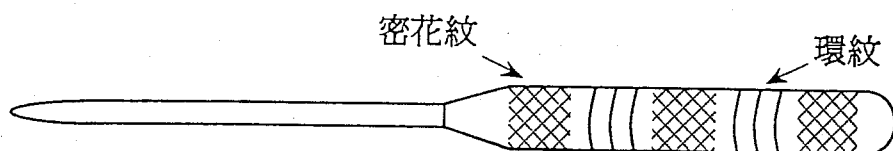
號 數	28	29	30	31	32	33	34	35	36
顏 色	粉紅	茶色	黃色	綠色	黑色	淡藍	紅色	藍色	橙色

至於管柄方面，有利用針柄上之壓花而加以區分，其壓花之圖樣與針身直徑之關係如下表及示意圖所示：

管柄壓花之圖樣與針身直徑號數之關係

號 數	28	29	30	31	32	33	34	35	36	38
管柄壓花之圖樣	二排密花紋加二環紋	二排密花紋加一環紋	三排密花紋	三排密花紋加一環紋	三排密花紋加二環紋	三排密花紋加三環紋	三排密花紋加四環紋	三排密花紋加五環紋	三排密花紋加六環紋	全部密花紋

管柄壓花圖樣示意圖(以 36 號為例)



壓花之優點爲，此壓花可增加捻針時之磨擦力，且重覆使用之高溫消毒及清洗時不慮此標示之消失。唯此項標示法牽涉專利之開放問題，以及只適用於鋁製之管柄，對於純鎳及不鏽鋼之管柄壓花則技術難度及成本較高，且我國以及大陸以使用圈柄爲主，因此，目前使用者較少。

在規範之制定方面，一般只規範強迫性之作法，因此，我們建議只規範包裝上必需標示其規格，至於產品上之標示，如固定銷之區分顏色以及管柄之壓花等非強迫標示，則不予列入規範。

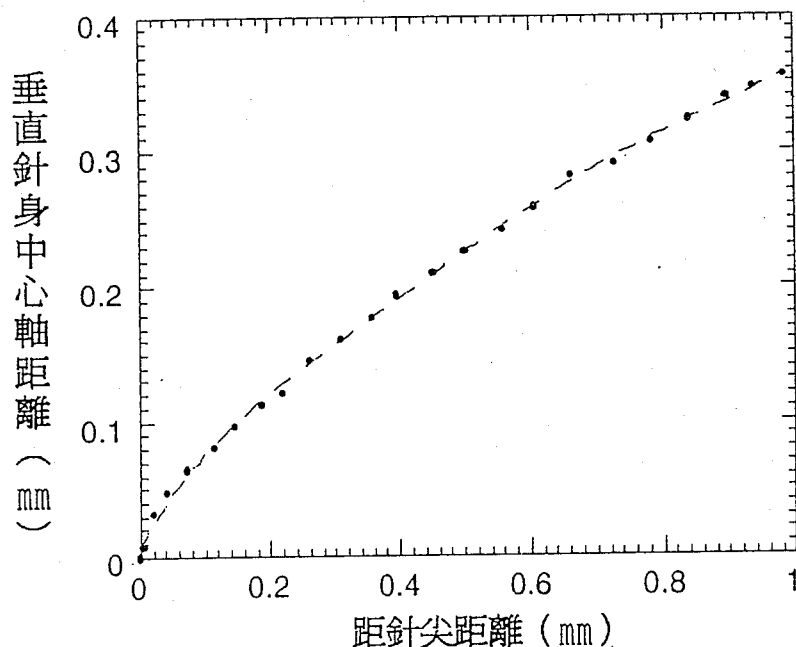
3.3. 針尖形狀及鋒利度之規範制定：

一·針尖形狀

對於針尖形狀之描述及定義僅有常見之用語——“針尖要尖而不銳，圓而不鈍，形如松針者爲佳”，至於尖、銳、圓、鈍與松針等之定義，則未見說明者；由於針尖外形爲各製針廠之特有磨針技術所決定，因此，各製針廠之針尖外形互異，而且針尖外形之好壞，取決於施針者入針與捻針之手感以及病患之疼痛感覺，無統一之規範，市售毫針之銷售量與針尖外形之被採用程度有一定之因果關係，因此，本研究僅分析並比較市售各製針廠之毫針外形以提供爲參考。由於大陸蘇州之華佗針灸器械總廠承襲我國製針技術，且其毫針曾多次獲得金質獎，並於1987年研製“漢基金醫針”之似松針毫針有成，因此，其外形或可提供爲一對照之參考。

由第二章分析各國及各廠所製造出來之針灸用針，可發現其針尖之形狀互異。爲了比較其差異性並藉由分析其針尖形狀而能推論得出最佳之針尖外形，以便在加工製造中能加工出此種之針尖。本研究自第二章中各類針灸用針之高倍放大照片，以描點方式記錄其形狀，並以五次方多項式描圖 (Curve fitting) 賦予一可微分函數，如下圖之例圖所示爲一針尖外形

之曲線：(由於針尖相對於針身中心軸為旋轉對稱(Rotational Symmetry)，故只取單邊之方程式，使其為單值函數(Single-valued Function)，此為方便爾後之數學分析)



由上圖之針尖可得如下之五次方函數為：

$$y = a + b x + c x^2 + d x^3 + e x^4 + f x^5$$

$$a: 0.0084$$

$$b: 0.859$$

$$c: -2.207$$

$$d: 4.508$$

$$e: -4.373$$

$$f: 1.567$$

$$r: 0.9993$$

至於尖度與不穩定度即可定義為：

$$1. \text{ 尖度或鋒利度 (Sharpness)} = \left. \frac{dy}{dx} \right|_{x=0} = b$$

$$2. \text{ 不穩定度 (Instability)} = \left. \frac{d^2y}{dx^2} \right|_{x=0} = 2c$$

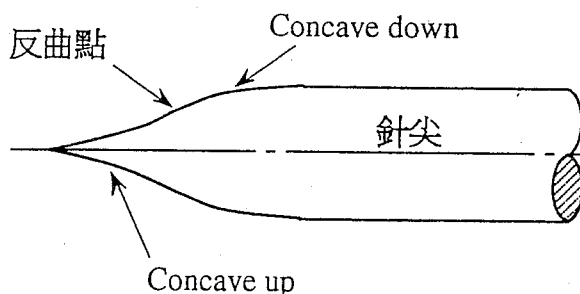
亦即針之尖度即為其針尖處之一次導數，而不穩定度即為其二階導數。

以上圖為例，

尖度或鋒利度為： $b = 0.859$

不穩定度為： $2c = -4.414$

不穩定度為負值乃因曲線為向下彎曲 (Concave down)，不穩定值如為 0 值，則表示有反曲點 (Inflection point)，其針尖形狀如下面示意圖所示：



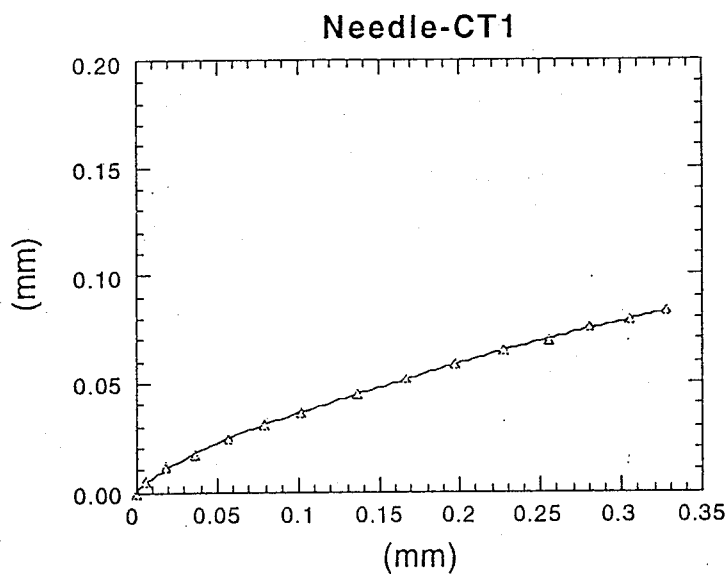
此種針尖當刺入人體後，其針尖前進之路徑會出現不穩定行為，亦即其前進剝開肌肉組織不一定依尋針身所擴張之裂縫，而由針尖之隨機行為依尋路徑，如此易造成偏離穴道之針刺行為，又由於此行為發生在內層之肌肉組織，亦造成病患之疼痛感。依此原理推論，不穩定度 ($2c$) 越負值代表穩定性愈佳，此時針尖與針身前進之路徑，由針身直徑所頂開之肌肉組織張口決定，因此，施針者在外表層所決定之入針位置與刺入方向，較易掌握。

至於針尖之尖度或鋒利度，決定施針時力道之大小，愈尖者即 b 值愈小者，入針之施力愈小，而且，所施正向力 (針尖垂直皮膚之正向壓力) 愈小，引起針身產生撓曲 (Buckling) 之彎矩愈小，針身較不易彎曲。由以上之分析，理想之針尖形狀應是：

b 值小而 $2c$ 值趨於愈負值

以下就華佗金針、台灣某廠之不鏽鋼圈柄毫針以及日本之管柄毫針之針尖形狀及其 b 值及 $2c$ 值分述於后：

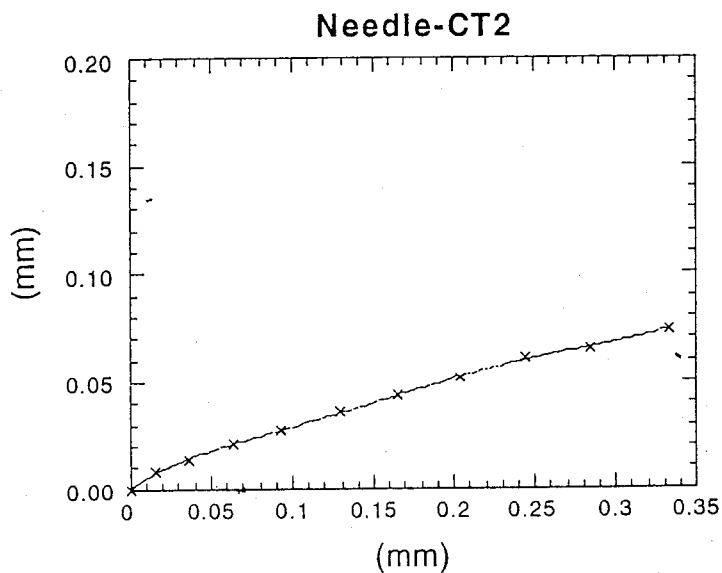
臺灣引進之大陸製鍍銀盤龍針(CT1)針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.557$

不穩定度爲： $2c = -7.02$

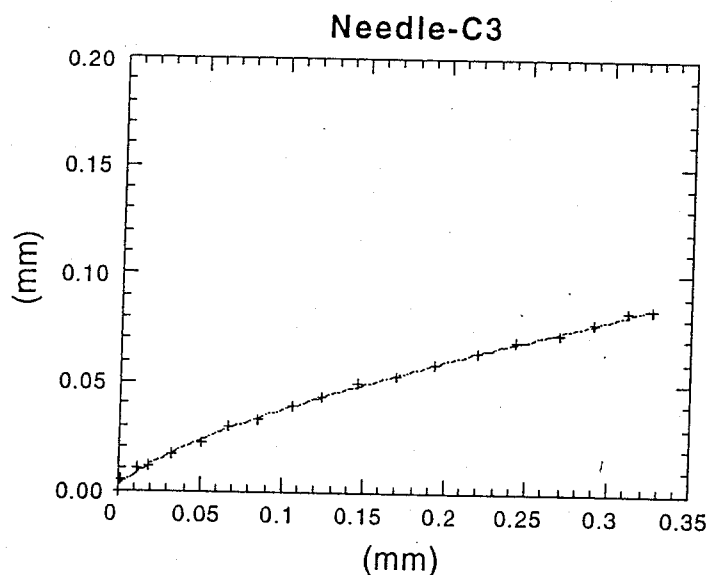
臺灣引進之大陸製鍍銀圈柄毫針(CT2)針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.506$

不穩定度爲： $2c = -8.94$

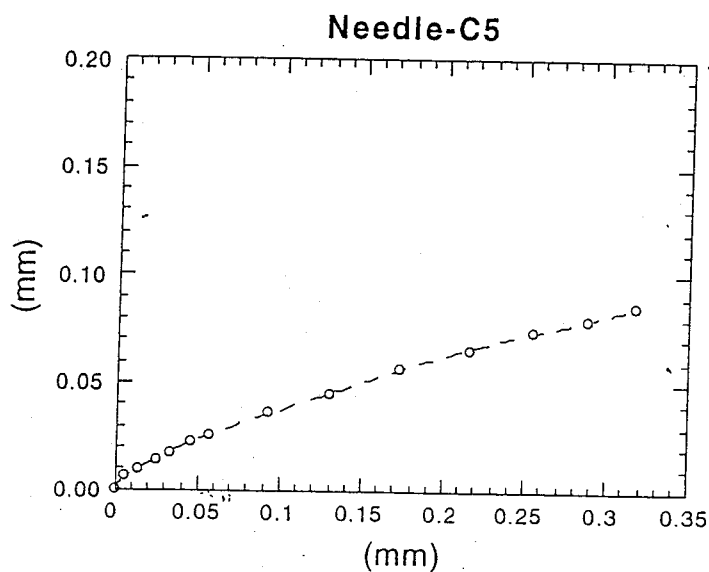
大陸北京針灸骨傷學院基礎部鑒製之純金圈柄毫針(C3) 針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.53$

不穩定度爲： $2c = -5.86$

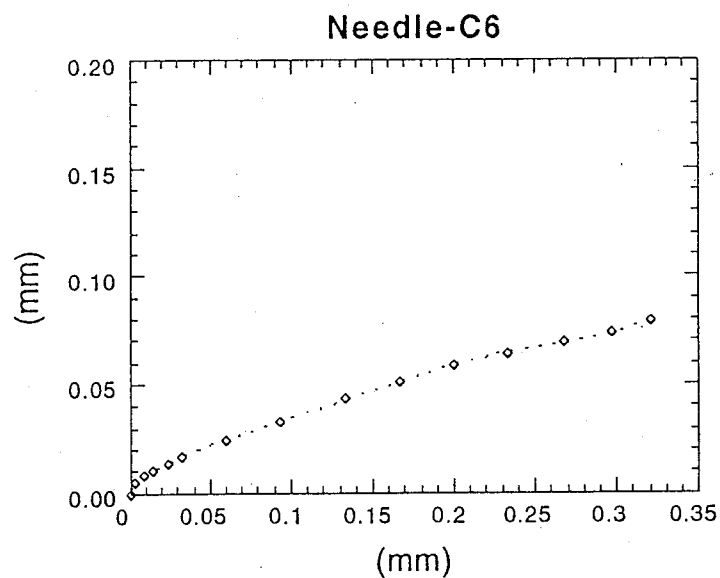
大陸華陀牌之圈柄毫針(C5) 針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.635$

不穩定度爲： $2c = -10.84$

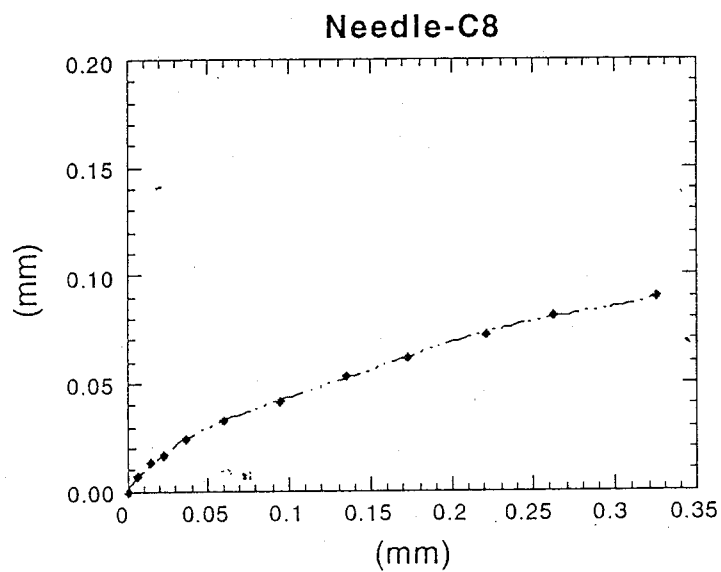
大陸華陀牌之圈柄毫針(C6) 針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.615$

不穩定度爲： $2c = -12.38$

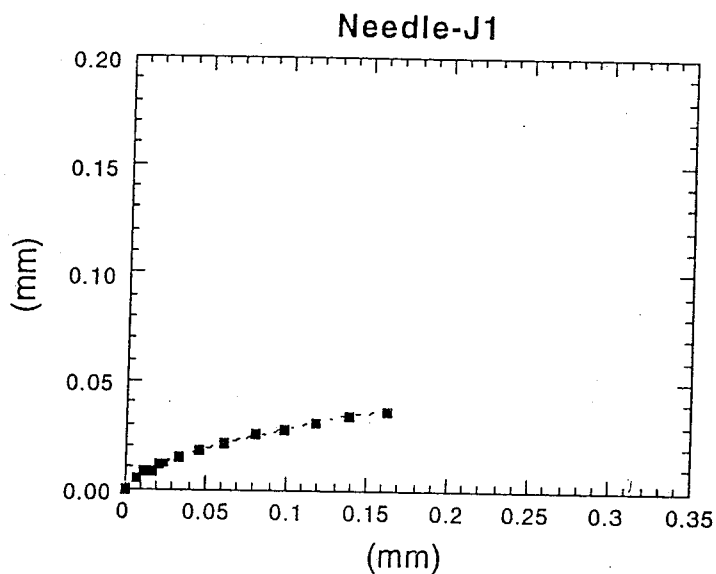
大陸華陀牌之圈柄毫針(C8) 針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.885$

不穩定度爲： $2c = -17.9$

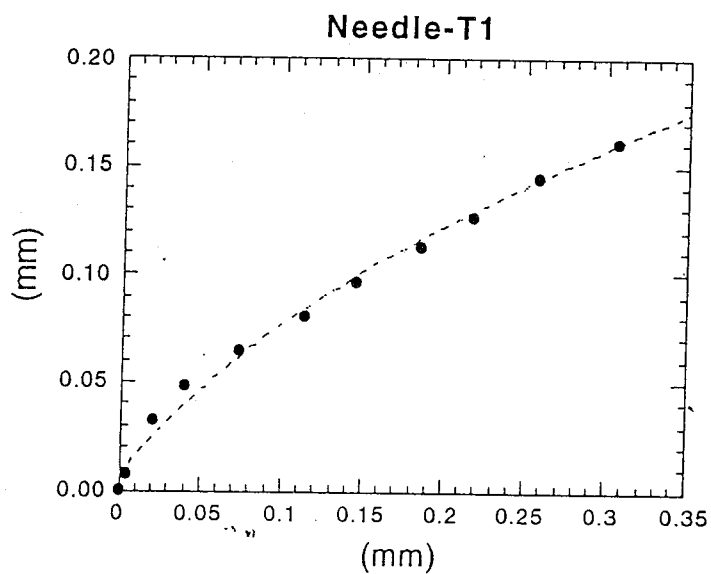
日本製之管柄毫針(J1)針尖形狀：



鋒利度爲： $b = 0.666$

不穩定度爲： $2c = -18.46$

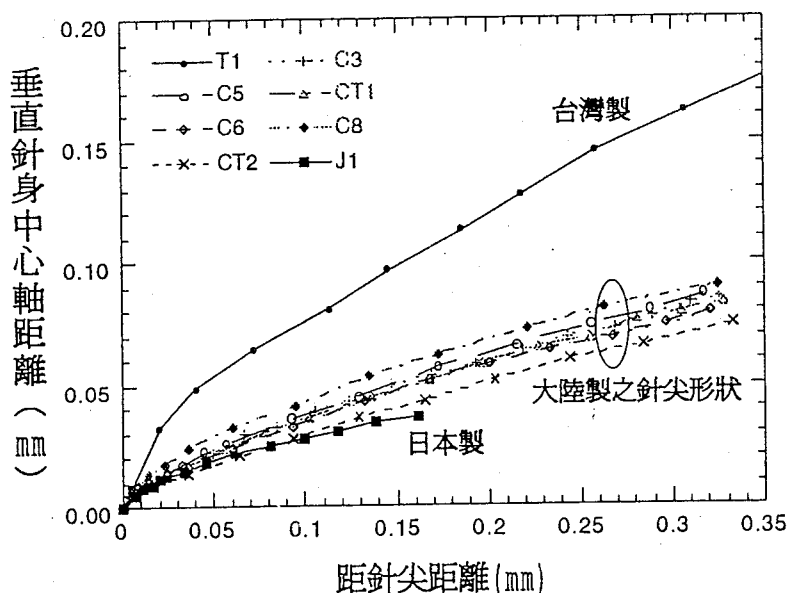
臺灣某地下工廠製之圈柄毫針(T1)針尖形狀：



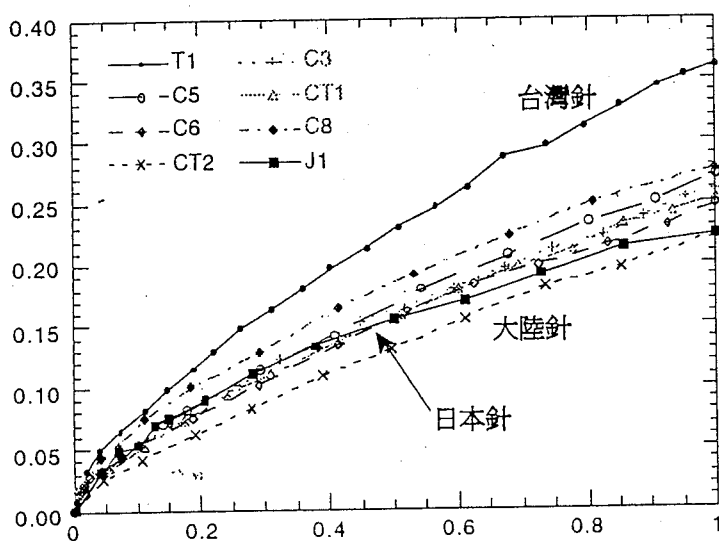
鋒利度爲： $b = 0.872$

不穩定度爲： $2c = -4.48$

將以上分析之各種針形繪在同一圖中以資比較：



上圖中之尺寸為實際尺寸，由於各種針形之直徑不同，因此，各針之實際尺寸以距針尖距離為分母，所得正規化 (Normalized) 之針形較易比較出各類針形之異同如下圖所示：



由上圖所示，大陸針之針形較台灣針鈍且尖，而日本針之針形，尖度不如大陸針，唯較為圓鈍，亦即穩定性較佳。

二·鋒利度之規範：

針尖之鋒利度除了與針尖之外形有關外，亦與針尖材質及其處理後之硬度有關，依西醫注射針之鋒利度規範條件如下：(以下根據本國注射針之國家標準 CNS 8165, T 1052 之規範)

使用附有天平之試驗裝置，令針尖與厚度 3 mm 直徑 10 mm 之耐壓用工具 [將 CNS 3014 高碳鉻軸承鋼鋼材所規定之第 2 種 (S 100 Cr2) (BB) 材料淬冷，並予以研磨加工，蕭氏硬度值 (Shore) 約 70] 垂直接觸，輕緩施加約 0.5 gf (0.05 N) 之荷重後，徐徐增加荷重至如下表所示之荷重值保持 30 秒，

鋒利度試驗荷重

用 途	試驗荷重 gf(N)
皮下注射用	30(0.29)
靜脈注射用	50(0.49)
肌肉注射及採膿用	50(0.49)
牙科用	50(0.49)
麻醉用	50(0.49)

繼之用乙醇或苯輕拭 CNS 2249 所規定厚度 0.02 mm 之鋁箔，拭淨後將針與鋁箔面垂直接觸，輕緩施加約 1.5 gf (0.015 N) 之荷重後，徐徐增加至相當於 15 gf (0.147 N) [此值乃採用最小直徑之皮下注射針 H4 之刺穿抵抗值] 之荷重，視其是否刺穿鋁箔。

依據大陸之規範 GB 2024-87，其針身直徑、所施荷重與穿刺力抵抗值則如下表所列：

針身直徑、所施荷重與穿刺力抵抗值之規範

d, mm	荷重, g	穿刺力, N
0.20, 0.25	40	≤ 0.686 (70 gf)
0.30, 0.35	50	≤ 0.784 (80 gf)
0.40, 0.45	60	≤ 0.882 (90 gf)

依此規範，本研究檢視第二章所列之各種針灸用針，除金針外其餘皆符合此規範；金針之所以不合格之原因有二，由上述之針形分析，金針並無特別較鈍之情形出現，因此，原因之一來自於金針太軟，其硬度值遠低於其它不鏽鋼製針灸用針。

另外之因素，由於一般之針灸用針除耳針外，其針身之長度／直徑比超過 4 以上，因此，當針刺入人體時，由於扎針施力與阻力會造成針身之撓曲變形 (Buckling)，此變形量與針身之材質與直徑有關，如果只考慮彈性之撓曲變形，其剛度值為：(rigidity)

$$\text{剛性} = \pi E D^4 / 64$$

其中 D 為針身之直徑，E 為針身材質之彈性模性 (Young's Modulus)，由於 E 值只與針身之材料有關，而與其加工與熱處理狀態無關，第二章分析過之針灸用針中，常用之幾種針身材質之彈性模數分別為：

304 不鏽鋼 = 28,000 ksi

純金 = 10,800 ksi

純鋁 = 10,000 ksi

純鎳 = 29,600 ksi

因此，純金之彈性模數是 304 不鏽鋼之 1/3，亦即純金之撓曲變形較易發生；另外，為了達到相同的剛性，可經由改變直徑遠比改變材質來得有效，因為剛性與直徑之四次方成正比。

3.4. 機械性能之規範制定：

機械性質之規範項目包括硬度試驗、彈性試驗、抗折試驗、抽拔強度試驗以及拉伸試驗等項目，以下就各項目分述之：

一．硬度試驗：

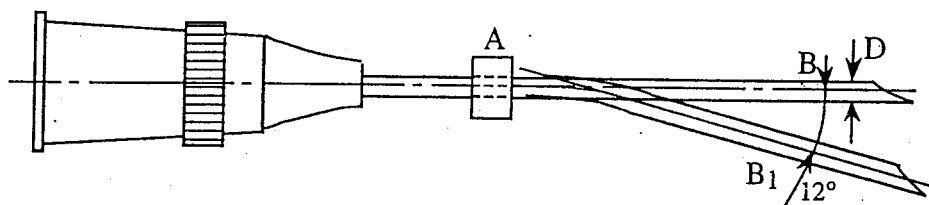
硬度試驗一般應用於金屬加工製品之快速檢驗方法之一，且有一定之操作方法規範不同之硬度標示值，由於考量針灸用針之材質很多，其硬度隨材質以及加工處理之過程不同而有很大之差異，因此本研究傾向於不規範硬度值，而且硬度值直接影響鋒利度以及針尖使用變形之性能，為製造廠商努力克服及追求之目標，因此，硬度不予規範。

二．彈性試驗：

彈性試驗亦稱回復性試驗，乃在測試針身經一定量之彎曲變形後，

發生彈性回復而不致於折斷、分層以及產生裂縫之能力。此試驗之通過旨在保證針灸用針在使用過程中，發生彎曲變形之安全性，不致發生斷針殘留在體內或彈落地上，縱使有分層及裂縫，亦會傷及人體。

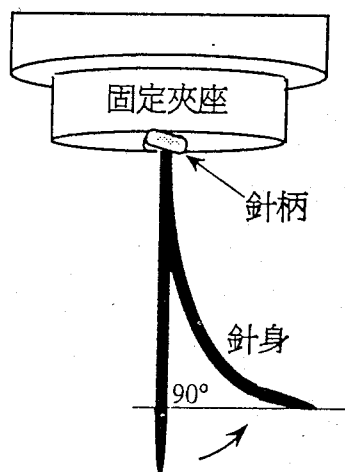
依本國注射針之標準 CNS 8165, T 1052 規範，如下圖所示：



將注射針以 A 點為支點予以固定，使 AB 約為 $25 D^2$ (單位為 mm, D 為針身直徑) 施加荷重於 B 點，將之彎至 $\angle BAB_1$ 為 12° 時，保持 1 分鐘後釋去荷重，檢查針管是否回復至原來位置。依此規範應用於針灸用針之試驗時發現，此試驗條件太鬆，原因有二：

1. 針灸用針為實心且直徑一般皆小於 0.45 mm，因此，依據 $25 D^2$ 之條件最大 AB 支撐點間距只有 5 mm，且針灸用針之長度較長，在針灸用針之小直徑大長度下，其柔軟度很好；
2. 針灸用針因有針柄夾持針身，故在針根處會有應力集中現象，變形時此部份會較其它受力部位先達到塑性變形，因此，規範試驗條件時必須考慮此現象。

依據日本：小林寬一監修之「鍼灸治療時感染防止的指針」一文中有關彈性試驗，有較完備之試驗條件，其細節如下圖所示：



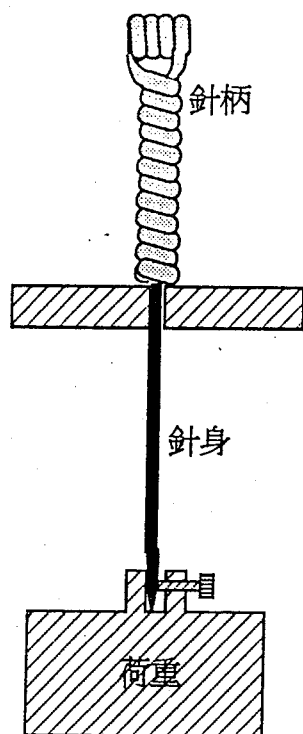
以固定夾座夾持針柄部位，使其針根剛好露出夾持座，而後頂住針尖向兩側彎曲，至針尖使其針尖之切線與原來針身呈垂直(90°)，並維持約1秒後放掉，如此重覆10次後，針身能重回原來直線位置者，始合乎彈性試驗之規範。

至於其試驗條件之設定原理，本研究認為，90°之設定乃因入針時以90°垂直插入皮膚，如果因阻力過大造成針身之撓曲(Buckling)，其極限角度為90°，此時必須保證針身不致斷裂或折斷，以確保安全性；另10次之設定，乃在規範可重覆使用之針灸用針，因材料一般皆有所謂之疲勞現象(Fatigue)，因此，必須規範在使用有效次數內之安全性，但本研究認為，10次之設定只適合於丟棄式針灸用針(Disposal acupuncture needle)之規範，至於可重覆使用之針灸用針，由於相關機械性能可能會隨高熱及消毒環境產生變化，因此，其規範較難確定。最後特別提醒者為，以上試驗之針灸用針，必須是最終成品(亦及是裝箱成品)，因為如果使用加馬射線(Gamma ray, γ -ray)為最後之消毒滅菌處理方法，其包裝成品經輻射照射後之機械性能，可能會有所改變。

三·抽拔試驗

抽拔試驗之目的旨在測試針身與針柄之結合力，以避免針身與針柄發生脫離，造成針身殘留體內。一般圈柄與針身之接合較管柄緊密，此乃因針身纏線前有一道針身尾部打鋸齒狀，再利用不鏽鋼絲纏繞過程中之拉力纏緊後之殘留壓應力，使其緊密咬合而不致脫落。目前已有製造業者申請「一線之圈柄毫針」之專利，亦即其針身與針柄為一條不切斷之金屬線製成。至於管柄之接合力，則端視各製造業者之製程，目前台灣製之鋁製管柄(無論有無壓花)、不鏽鋼管柄以及第二章所攝之日本純鎳管柄，其抽拔試驗結果皆小於1.5kg，且因管柄內徑必須大於針身外徑，因此，入針時易有左右之偏移量以及彎距產生。但有一日本之波浪形純鎳管柄毫針，由於利用波浪成型時之塑變，使針身與管柄同時成型為波浪狀，此時針身與管柄之接合力由於變為線及面之接觸，因此較為牢固。

至於抽拔試驗之條件則類似於注射針之作法，如下圖所示：



先測量針身加針柄之總長度，然後將針身穿過固定夾之金屬小孔，於針身下垂直方向施掛如下表之荷重，經 10 秒後再量取針身加針柄之總長度，其位移量不得超過 3 mm。

d , mm	拉力, N
0.20, 0.25	9.8 (1 kgf)
0.30, 0.35	14.7 (1.5 kgf)
0.40, 0.45	19.6 (2 kgf)

荷重之規定，大陸之規範如上表所列，與針身直徑有關，而日本「鍼灸治療時感染防止的指針」一文中只提及超過 1 kg 即可，另外，大陸有規範位移量而日本則無；本研究則認為假設之力學分析如下：

$$\text{磨擦力 (F)} = \mu A$$

其中 μ 為肌肉組織相對於針身之磨擦係數，而 A 為針身在組織內之接觸面積，

$$A = \pi D L$$

D 爲針身直徑，L 爲針身在組織內之長度，因此，針柄拔針時所需克服之磨擦力爲

$$F = \mu(D) \pi D L$$

由於磨擦係數 μ 與針身直徑有關，因此，磨擦力至少是針身直徑一次方以上之關係，所以，施加荷重與所測試針身直徑有關是合理的。

四·拉伸試驗

根據現場觀察多家國內製作不鏽鋼類針灸用針之工廠發現，針身及針柄自原料至成成品之製作、加工過程皆無足以影響材質機械性質之加熱及冷卻性質(亦即熱處理程序)。因此，材質之機械性質即爲進料所使用之不鏽鋼線機械性質。由於一般成卷之不鏽鋼線皆經過抽線之加工，因此，ASTM 有列述經加工過後(未軟化處理前) 304 不鏽鋼線之室溫抗拉強度值範圍與線徑之關係：

不鏽鋼線徑(mm)	抗拉強度值(σ_t , ksi)
≤ 0.23	325 ~ 355
$> 0.23 \sim 0.25$	320 ~ 350
$> 0.25 \sim 0.28$	318 ~ 348
$> 0.28 \sim 0.30$	316 ~ 346
$> 0.30 \sim 0.33$	314 ~ 344
$> 0.33 \sim 0.36$	312 ~ 342
$> 0.36 \sim 0.38$	310 ~ 340
$> 0.38 \sim 0.41$	308 ~ 338
$> 0.41 \sim 0.43$	306 ~ 336
$> 0.43 \sim 0.46$	304 ~ 334
$> 0.46 \sim 0.51$	300 ~ 330
$> 0.51 \sim 0.56$	296 ~ 326
$> 0.56 \sim 0.61$	292 ~ 322
$> 0.61 \sim 0.66$	291 ~ 320
$> 0.66 \sim 0.71$	289 ~ 318

>0.71 ~ 0.79	285 ~ 315
>0.79 ~ 0.86	282 ~ 310
>0.86 ~ 0.94	280 ~ 308
>0.94 ~ 1.04	275 ~ 304
>1.04 ~ 1.14	272 ~ 300

經採樣三種不同 304 不鏽鋼線其機械性質值分別為：

$$\phi = 0.30\text{mm} \quad \sigma_t = 275.3\text{ksi} \quad E = 28100\text{ksi}$$

$$\phi = 0.30\text{mm} \quad \sigma_t = 273.2\text{ksi} \quad E = 28500\text{ksi}$$

$$\phi = 0.55\text{mm} \quad \sigma_t = 302.8\text{ksi} \quad E = 28400\text{ksi}$$

如果根據 ASTM 之規範，則只有 $\phi = 0.55\text{mm}$ 合乎規格；但根據第 3 - 22 頁之分析，針身實際負荷之最大正向應力 (σ_{\max} , Maximun normal stress) 為

$$\sigma_{\max} = 4 F / \pi D^2$$

以直徑為 0.2 mm 而負荷為 1 kg 為例，

$$\sigma_{\max} = 45.2 \text{ ksi}$$

此值遠小於不鏽鋼之最大抗拉強度值 325 ksi，但卻大於抽拉 (Drawn) 過純金之最大抗拉強度值 32 ksi，因此，這亦表示純金製之毫針是無法通過拉拔試驗。

由以上分析可知，對於不鏽鋼而言，由於線材出貨前皆有檢驗及測試報告，而且，針灸用針之使用，其強度上不致超出其最大抗拉強度，因此，本研究認為不需規範拉伸試驗。

3.5. 成份之分類與規範：

由第二章對各類及各國之針灸用針之分析所獲得針身及針柄之材質，主要可分為以下幾類：

1. 不鏽鋼類：以 304 不鏽鋼為主，各類及各國之針灸用針之針身材質，幾乎皆用 304 不鏽鋼。

2. 金質類：一般以純金為主，由於成本貴，只有大陸產製之針灸用針，由其是圈柄毫針才有使用純金。

3.銀-銅合金：有 Cu-67%, Ag-33% 之材質製之大陸華陀牌之圈柄毫針之圈柄材質。

4.純鎳：日本製之管柄毫針之管柄材質。

5.純鋁：台灣某家領有衛生署合格字號之管柄毫針之管柄材質，目前市面上較少使用。

6.鍍銀：大都為大陸製之針灸用針之針身鍍層材質。

有關不鏽鋼類材質參考之標準規範計有：

CNS 6397 T3003 牙科用不鏽鋼線

JIS T3101-1979 注射針

JIS T3103-1979 穿刺針

B. S. 4106:1967 外科用不鏽鋼單蕊線 (Surgical stainless steel monofilament wire)

在上述之規範中，有列舉出相關針具所使用之材質分別有：

CNS 6397 T3003：304 或316

JIS T3101-1979：SUS 304, SUS 304L 以及 SUS 321

JIS T3103-1979：同上

B.S. 4106:1967：約同 316 之規格

其中 SUS 乃日本之編號，至於 304, 304L, 316, 316L 以及 321 乃採 AISI 之編號，代表三種不同之不鏽鋼，其中 L 代表低含碳量。

至於其它材質之規範，由於一般材質成份之標準規範中，只訂定出廠檢驗測試之標準依據，如同上述不鏽鋼之成份規範，並無訂定使用場合之細節規定，因此，只能根據針灸用針之使用場合予以規範。由第二章之觀察所得，本研究認為鍍銀、銀-銅合金以及純鋁等材質皆不適用於針灸用針之材質，因為鍍銀及銀-銅合金在本省之海洋氣候環境下，易有發黑之色澤出現，而且，此兩種材質較軟，經重覆使用後，因捻針之磨擦，有剝落及發黑之情形。至於純鋁材質，經證實食用器具全面揚棄純鋁之製品，只是時間之問題而已，針灸用針之製程及消毒滅菌過程，太難追蹤有無高溫之加熱，因此，雖然其化性因有緻密之氧化物保護層極為穩定，本研究仍認為不適用於針灸用針之材質，尤其是針身部位。

至於純金之材質，前面已敘述過，無法承受抽拔試驗所規定之負荷，但由於我國自古以來使用金針之歷史至少有 2000 年(漢基金針即其一例)，而且市售之高級可重覆使用針灸用針，仍然有多數使用金針，以安全性考量，雖然金之化性極鈍(Inert)且色澤不變，本研究仍認為不適用於針灸用針之材質。

至於純鎳之材質，無論化性、強度以及色澤等性質，皆可和不鏽鋼相當(不鏽鋼即為鐵-鎳-鉻合金)，因此，純粹以針灸用針之使用觀點而言，純鎳是很好之材質，唯其單價成本可達不鏽鋼針之 10 倍以上，且其為戰略物資，因此，以製造業者而言，並不是一樂意採用之材質。

3.6. 清洗、消毒及滅菌之規範

由於針灸用針之清洗、消毒及滅菌，可依西醫之醫療器材規範行之，毋需使用大量篇幅詳述，因此，本節所引用及敘述者，僅提供為參考，

有關針灸用針之消毒及滅菌方法，一般均採用西醫針具及醫材之規範作法，常用 Eto Gas (氧化二烯) 氣體滅菌法、高壓蒸氣滅菌法、化學液體消毒法以及 γ - 射線滅菌法等規範項目之制定，其在針灸用針消毒滅菌之優缺點以及檢驗測試之規範等，目前已大致擬定，限於篇幅不在此贅述。有關針灸用針之清洗規範(清潔及去除污染)，以下簡介 DIN 之規範項目及步驟：("DIN-Taschenbuch, Medizinische Instrumente, 3 Auflage, Beuth Verlag 1989" 內容為附註中—「醫材—正確之準備」)

一．去除感染及人工清潔：

1. 利用人工將醫材去除感染及清潔時，其溶液最好不要在高於常溫加熱使用。

2. 去除感染併合清潔用品一起使用時，對輕金屬及有色金屬醫材(特別是齒科器材) 必須特別加以注意。使用各式用品，需注意其生產之附註說明書(如有效期間及濃度)。

3. 使用時須每天更新去除感染及清潔溶液，在多次使用後，則會有下列情形發生：

- 由於蒸發而使溶液濃度提高(腐蝕危險)。
- 導致污染之負擔(腐蝕危險及減低效能)。

4. 當使用粉粒製品時，則須先將溶液準備妥當，即先將粉粒完全溶解，而後方可置入器材。

5. 經化學液去除感染及清潔後，必須用足夠的清潔、流動的水予以清洗。為避免水污形成，則使用全去鹽水(Vollentsaltes Wasser)。

6. 若以人工清潔來替代化學式消毒、滅菌，則使用用品說明必須由製造商列出(濃度、溫度、時間)。清潔過後，則須用無菌、全去鹽水予以沖洗。

7. 醫材必須在沖洗完後馬上烘乾。

8. 為避免血結痂(Blutinkrustierung)之去除時所引起的傷害，顯微器材及類似之靈敏齒科器材必須先由化學而非機械式之清潔完成。對變形及它種傷害之主因乃：

- 錯誤之清潔用具(金屬刷、擦拭式之清潔用品)。
- 太大之人力使用。
- 掉落。
- 碰撞、彎曲、支撐。
- 錯誤之研磨。

建議在人工清潔時，使用軟質纖維手巾、紙帶、塑膠刷(如軟質齒刷)或噴水槍。

9. 對一些不鏽鋼醫材如齒科器亦可用如下方式：

9.1 旋轉器材不能在去除感染及清潔溶液中浸入。建議，此器材用去除感染及清潔液沖洗或清洗。在內部之清潔祇能遵照製造商說明的方式清潔。

9.2 旋轉齒科器材僅依材質特性在特殊去除感染及清潔溶液中浸入。緊接著以水在短時間內沖洗再馬上烘乾，此器材須以抗菌的防蝕液處理。在使用陶瓷或塑膠研磨體及具彈性研磨料，必須先前測試，是否去除感染及清潔溶液對此器材仍為有用。不適用之用品會造成黏結劑之破壞。

二．消毒及機械式清潔：

1. 以機械式清潔需確定，置入之器材不會相互刮傷。
2. 為避免蛋白在清潔狀態聚集，祇准許流動的水可超過 45°C ，若在足夠高溫時，則形成清潔濃度之成塊。
3. 消毒能以化學熱能及熱能式完成。在以置入之清潔用品或消毒及清潔一併完成溶液之使用，則製造商之說明必須詳加注意（有效時期及溫度）。僅當以正當量加入可避免器材之損害，在一低量添加時（因節省之原因）反而有時易招致孔蝕(Loch korrosion)之發生，故此時亦須避免PH 值超過 10.5。當使用酸性清潔液時，則氯離子會引起腐蝕，此時最好使用全去鹽水以避免之。
4. 有色氧化鋁器材在普通機械式準備過程而損失其顏色而失去保護功用。
5. 在特別嚴重污染，結痂醫材(血凝疤及分泌物剩餘物或充填材料之渣滓) 醫材可能在上述 3 及 4 方式後再有另一處理法，特別注意以機械式處理顯微器材。
6. 實際上醫材消毒及清潔自動化之最後沖洗時，須注意其溫度是否在 $70 \sim 95^{\circ}\text{C}$ 。亦有可能因溫度造成腐蝕加速，必須限溫 $70 \sim 75^{\circ}\text{C}$ 。
7. 當以機械式清潔之最後沖洗則全部器材在清洗過程中必須保持有效距離，以避免醫材再度污染、變色等。如以添加之中性用品使用，則可使最後沖洗結果更加完全。
8. 醫材以機械式清洗完後，再予以足夠之烘乾。
9. 在機械清洗前若有置入消毒及清潔液中，則必須防上在置入機械式清洗前引起泡沫。
10. 以機械式準備消毒及清潔顯微器材或類似靈敏之器材，則事前須確定儀器之夾插器是否妥當。
11. 具有狹長空穴之器材，如硬內視鏡、金屬吸管及特殊管件等，則裡面仍需流動清洗。

3.7 急性毒性試驗規範(Abnormal Toxicity Test)

本試驗法係依據日本之規範 JIS 5678-85，其目的可檢測醫療用器具

中是否含有毒性物質。除另有規定外，凡應行安全試驗之醫療用器具或其他物品，均依本法爲之，因此，針灸用針之裝箱成品均應通過此試驗並檢附測試日期。

一．試驗用動物：

1. 除另有規定，以雄性小白鼠爲試驗動物。
2. 選擇適重健康之小白鼠以供試驗：
 - (1). 選擇體重達 17 ~ 23 g 者
 - (2). 選擇健康狀況良好者，試驗前以一定飼料飼育一週以上而其體重未見減輕者，始供試驗。
3. 試驗組小白鼠應另設飼育籠，與未試驗小白鼠隔離飼育試驗期間應供給充份之飼料與飲水。
4. 試驗小白鼠(mouse)之飼育室應有控溫設備，以維持其室溫於試驗期間不變。
5. 試驗小白鼠應以盤秤秤量體重；盤秤於每日使用前應予校正，並予以清潔。
6. 試驗小白鼠應以固定夾固定之，以利注射給藥。
7. 試驗小白鼠應另設飼育籠，以利隔離飼育與觀察。

二．試驗用器物：

1. 試驗所需器物有：
 - (1). 注射用 1 ml 注射器(含 28 號針管)，調製用注射器、燒杯及量筒等。
 - (2). 注射用水、注射用生理食鹽水及其他指定之無菌稀釋液。
 - (3). 酒精棉、75 % 酒精、銼刀及起子。
 - (4). 頭帽、口罩及試驗用衣服。
2. 上列需用器物中，注射器、燒杯及量筒等應於使用前滅菌：
 - (1). 將注射器(每一檢品得使用 1 支注射器，且每一小白鼠需使用 1 支針管)，燒杯及量筒等以中性清潔劑刷洗，再以蒸餾水沖淨。
 - (2). 上述使用器具需先於 250 °C，30 分鐘加熱滅菌後，放冷備用。

三·操作方法：

1. 檢品液之配置：

取檢體 100 支置於乾熱滅菌過之 500 ml 燒杯中，加入 300 ml 之無菌生理食鹽水密封後，於水浴恆溫槽中，加熱 70 °C 維持 30 分鐘，取出燒杯，靜置待冷，收集燒杯內溶液，供作檢品液，另以同法準備生理食鹽水調製空白液試驗之。

2. 選擇體重達 17 ~ 23 g 之雄性小白鼠分試驗組及空白組各 10 隻，逐一以固定夾固定後，依靜脈注射法給藥。

3. 試驗劑量：試驗組及空白組各投與之給藥量為 50 ml / kg 。

4. 將試驗組及空白組之小白鼠各分開獨立飼育，於 5 日內觀察結果，並予以記錄其是否有異常及死亡現象發生。

四·判定標準：

於 5 日之觀察期間內，如無任何一隻小白鼠死亡者，則判定該檢品符合急性毒性試驗之規定。

如試驗組 10 隻中有任何一隻呈現異常或死亡者，則判定該檢品不符合急性毒性試驗之規定。

如空白組 10 隻中有任何一隻呈現異常或死亡者，則本試驗應重新試驗。

3.8 加馬(γ -ray) 滅菌法：

由於滅菌之方法很多種，目前較常被採用者計有，ETO Gas、化學液體、蒸氣、乾熱、過慮以及本文所提及之照射法等，由於某一滅菌法不能被限定使用在針灸用針之使用上，而只能規範某一種檢驗方法，用以評斷其安全性，如上一節之急性毒性試驗法，本文只是介紹加馬輻射滅菌法，因此種方法目前較少被採用於中醫之相關醫療器具上，而本研究則認為，針灸用針之成品，包含多種材質：金屬、塑膠以及可能之紙製品，因此，只有加馬輻射法較能適用於一次處理性質差異性較大之不同材質，亦即，加馬輻射滅菌法是較有潛力被針灸用針製造業者採納之滅菌法。以下即

對加馬輻射滅菌法做一概要性之簡介。

對西醫及中醫療器材的製造商與使用者而言，產品上標著「加馬滅菌」所代表的意義是一種效果佳、可靠性高的滅菌方法，經過這種方法處理的產品必然是值得信賴的。然而，一般人並非真正瞭解「滅菌 (Sterile)」的意義，僅概略的認為滅菌是使各種微生物完全被消滅。實際上，「滅菌」是個相對性的名詞，真正的含意是指讓各種微生物的存活率降至極低點，一般而言，滅菌處理後，微生物的生還率應小於百萬分之一。

若要更深入瞭解滅菌的方法，及目前加馬滅菌是如此被迫切的需要，可由下列幾個關鍵點上去探討：一、可靠性，二、滲透性，三、產品包裝，四、殘留物，五、回修等問題，而主要以目前使用較廣且較為經濟之氧化乙稀 (EtO) 滅菌方法為比較重點。

一、可靠性：

每一種醫療器材有下列數種滅菌方法可供選擇，如加馬照射、乾熱、蒸氣、氧化乙稀及化學液等。這些滅菌方法均能破壞微生物組織，達到「滅菌」處理的目的。但選擇使用加馬滅菌方法的製造商，確是選擇了一種降低微生物存活率的最有效方法。加馬滅菌和其它滅菌方法的最大不同點是，其他方法若要達到滅菌成效，就需嚴格的控制數個變數，舉例來說，使用氧化乙稀方法時，產品的包裝必須能讓 EtO 氣體滲入，同時需嚴格控制氣體的濃度、時間、溫度、真空、壓力及相對濕度等條件。由於控制變數的多寡會直接的影響製程的可靠性，而加馬的處理方式是所有滅菌方法中控制變數最少的一種，它只有時間一項考慮因素而已，因此可靠性也最大。

二、滲透性：

EtO 氣體與蒸氣處理雖能有效的消滅產品表面的微生物，但對存在密封空間或無法穿透表層的產品來說，效果就不顯著了。而加馬射線卻能均勻的滲透每項醫療器材的每一個部位，且不必顧慮產品的包裝或其內部結構的變化。

三、產品包裝：

就 EtO 氣體與蒸氣處理而言，包裝必須有透氣性，而接受加馬射線

滅菌處理的產品則無此項要求。一般而言，產品的包裝不會影響加馬的滅菌製程，而加馬滅菌的過程也不會傷害到產品的包裝。

四、殘留物：

加馬不像其它的滅菌方法，如 EtO 會在產品或包裝上留下危害人體的殘留物。利用加馬滅菌則可消除此項疑慮。

五、回修處理：

蒸氣和 EtO 的滅菌方法一直有包裝上的問題存在。它在製程上，由於真空與壓力的要求，當消毒劑釋入或排出時，使包裝材質與封口受力，造成破裂或變形。反觀加馬的製程，由於是在常溫及常壓下進行，因此沒有應力加諸於包裝上，因此就不會有破裂或變形的情况發生，當然也就不會有回修的問題。

以下表列加馬照射與氧化乙稀 (EtO) 氣體滅菌之特性比較：

加馬照射滅菌與氧化乙稀(EtO) 氣體滅菌的比較表

比較項目	加馬照射滅菌	EtO GAS 滅菌
1. 操作控制因素	少 時間、密度	多 時間、溫度、濕度、濃度、密度、壓力、包裝。
2. 處理量	連續作業、處理量大。	無法連續作業、處理量視鍋爐大小。
3. 處理速度	快	慢
4. 處理後交期	快	慢
5. 檢驗方式	照射劑量由計量劑檢驗	使用多少 EtO 無法檢驗
6. 操作人員安全性	高	須戴裝備以防護安全
7. 滅菌後出貨期及可使用期限	可立即出貨及使用	需 5 ~ 14 天才可出貨使用

8. 對熱及壓力敏感的產品之接受性	可採用	不可採用
9. 包材透氣性考量	無限制	所有包材都需有透氣性
10. 包材成本	低	透氣性包材成本高
11. 滅菌成本	穩定	因環保問題，逐年升高
12. 滅菌有效期	長	短
13. 滅菌可靠性	完全	不一定完全
14. 毒性殘留問題	無	有
15. 環保問題	無	有 (將來會被禁用)
16. 滅菌方式之接受性	全世界皆可接受	美洲、歐洲等地區大都不接受

由於聚合物類材 (Polymers) 經加馬射線輻射後，部份材質性質會發生改變，如顏色變化、強度變差以及變脆等，以下列舉常用聚合物類材經加馬射線輻射後，性質改變之部份資料，以供參考。

醫療器材包裝用聚合物經加馬照射之穩定性

材質	穩定性	解說
一・Thermoplastics 類：		
Acrylonitrile/Butadiene/Styrene (ABS)	優	
Aromatic Polyesters (PET, PETG)	優	不會變色
Cellulosics-Esters and Ethers Cellulose Acetate	差	Esters 類穩定性較 Cellulos eacetate 類佳

Fluoropolymers-		TFE 與 PCTFE 在低劑量下會有顯著的「破壞」。
Tetrafluoroethylene (TFE)	差	
Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)	差	
Polyvinyl fluoride	良	傾向交鍊作用 (Cross-linking)。
Polyvinylidene fluoride	良	傾向交鍊作用 (Cross-linking)。
Ethylene - Tetrafluoroethylene (ETFE)	良	傾向交鍊作用 (Cross-linking)。
Fluorinated ethylene propylene (FEP)	可	在某些應用上是可行的。
Polyacetals (Delrin, Celcon)	差	照射一段期間內會引發嚴重破裂、變色及破裂。
Polyacrylics	可	變黃色但經過一段時間則會褪去，有利照射穩定級或著色級的原材。
Polyallomers	良	Polypropylene 和 Polyethylene 的共聚物可降低 Polypropylene 因氧化所造成的破碎。
Polyamides (Nylons) - Aliphatic	良	可能會輕微變色，有交鍊作用的傾向而逐漸增加張力強度。
Aromatic	優	
Polycarbonate	優	輕微變黃，但對機械性質影響不大，有照射穩定級或著色級的原材。
Polyethylene	優	交鍊作用和張力強度逐漸增加而彈性係數卻逐減弱。
Poly (ethylene-acrylate)	良	
Polymides	優	劑量縱使超過一萬 KGY 亦無影響
Polymethylepentene	良	
Polyphenylene sulfide	優	劑量縱使超過五萬 KGY 亦無影響
Polypropylene	良-差	需要穩定以防止破碎，必須做謹慎測試，可能在照射數月後才看到副作用。

Polystyrene	優	可能些微變黃。
Polysulfone	優	材質本身是黃色的
Polyvinyl formal	良	穩定性較 PVC 差。
Polyvinylbutyral	良	穩定性較 PVC 差。
Polyvinylchloride (PVC)	良	會變色但加穩定劑可防止變黃。
Polyvinylidene chloride	良	穩定性較 PVC 差。
Styrene/Acrylonitrile (SAN)	優	穩定性較單獨使用 Styrene 差。
二・Thermosets 類：		
Allyl diglycol carbonate (Polyester)	優	保持極佳的光學性質。
Epoxies	優	建議使用 Aromatic 硬化劑。
Phenolics	優	無機物填料增加穩定性。
Polyesyers	優	使用無機物填料及玻璃纖維更能增加穩定性。
Polyurethanes	優	變色是正常的。
三・Elastomers 類：		
Butyl	可	
Ethylene-propylene Oiene	優	
Fluroro	良	
Natural	優	
Nitrile	良	變色是正常的。
Polyacrylic	可	
Polychloroprene (Neoprene)	良	有些變色，Aromatic 塑化劑有改良作用。
Silicones	良	Phenyl 替代性材質穩定性較 Methyl silicones 佳。
Styrene-Butadiene	優	
Urethane	優	

* 以上優、良、可、差之定義為：

優：劑量超過 1,000 KGY 以上而不會引發顯著「破壞」者。

良：劑量介於 200 至 1,000 KGY 而可能會引發顯著的「破壞」者。

可：劑量介於 50 至 200 KGY 而可能會引發顯著的「破壞」者。

差：劑量等於或低於 20 KGY 還可能引發顯著的「破壞」者。

※「破壞」指的是物理性質的破壞。

◎ 其他反應例如變色可能在低劑量下發生。

第四章

針灸用針之規範制定範本

本章以第三章對各項規範之分析原理及其結論為依據，整理而得一規範藍本之雛形，以做為爾後訂定針灸用針國家標準規範之依據。本章只列述條文，而不詳述其原理，因此部份已在第三章分析過。

本標準適用於針灸用針，該產品供針灸治療、針刺止痛和針刺麻醉等使用：

1. 型式和基本尺寸

1.1 針灸用針的型式分為四種平柄針、環柄針、花柄針及管柄針：

平柄針：以 P 字母代表

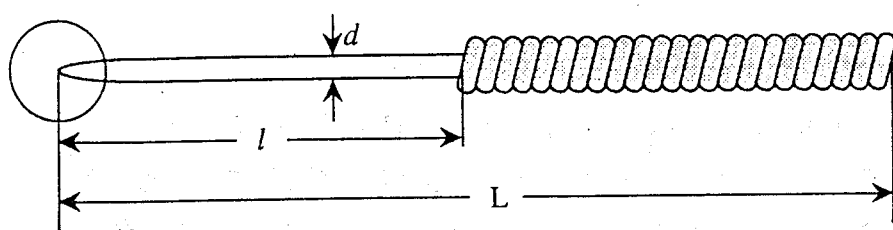
環柄針：以 H 字母代表

花柄針：以 W 字母代表

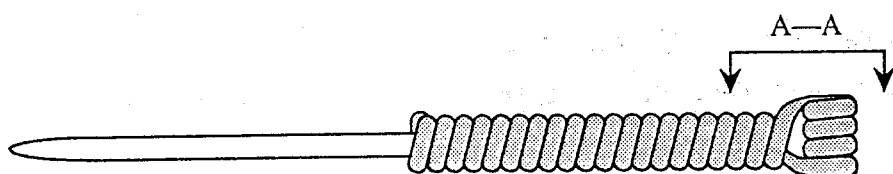
管柄針：以 T 字母代表

1.2 針灸用針之型式分類和基本尺寸，應符合下列圖一及表一之規定。

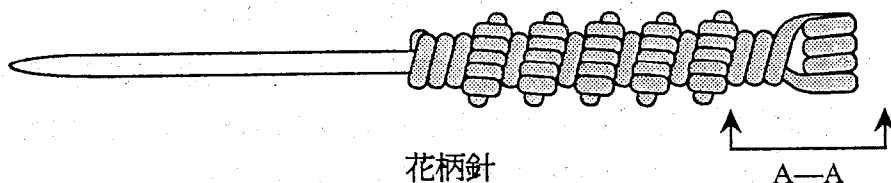
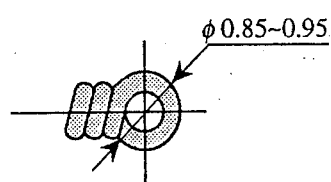
1.3 特殊規格之針灸用針可按買方之訂貨合同規定之。



平柄針



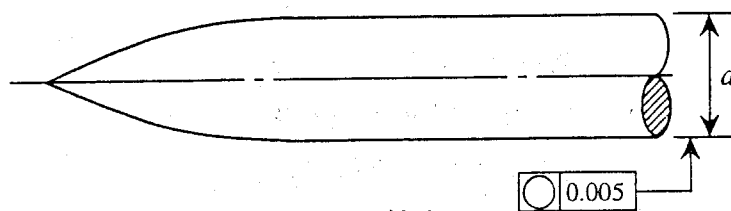
環柄針



花柄針



管柄針



針尖放大圖

圖一·針灸用針之型式示意圖

表一·針灸用針之型式和基本尺寸

規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		總柄絲 直徑	
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差		
P 0.20 x 13	0.20	0 - 0.025	13	±0.55	35	±1.25	0.20	
H 0.20 x 13								
W 0.20 x 13								
T 0.20 x 13								
P 0.20 x 25			25	±0.65	50	±1.50		
H 0.20 x 25					52			
W 0.20 x 25					75			
T 0.20 x 25								
P 0.20 x 40			40	±0.80	65			
H 0.20 x 40					80			
W 0.20 x 40								75
T 0.20 x 40								
P 0.20 x 50			50		80	±1.75		
H 0.20 x 50								
W 0.20 x 50								
T 0.20 x 50								
P 0.25 x 13	0.25		13	± 0.55	35	± 1.25	0.25	
H 0.25 x 13								
W 0.25 x 13								
T 0.25 x 13								
P 0.25 x 25			25	± 0.65	50	± 1.50		
H 0.25 x 25					52			
W 0.25 x 25								
T 0.25 x 25								
P 0.25 x 40			40	± 0.80	65			

表一·針灸用針之型式和基本尺寸(續表)

規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		總柄絲 直徑			
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差				
H 0.25 x 40	0.25	0 - 0.025	40	± 0.80	75	± 1.50	0.25			
W 0.25 x 40					80					
T 0.25 x 40										
P 0.25 x 50			75	± 0.95	85	± 1.75				
H 0.25 x 50					105					
W 0.25 x 50										
T 0.25 x 50			75	± 0.95	110	± 1.75				
P 0.25 x 75					110					
H 0.25 x 75										
W 0.25 x 75										
T 0.25 x 75										
P 0.30 x 13	0.30	0 - 0.025	13	± 0.55	35	± 1.25	0.30			
H 0.30 x 13					50					
W 0.30 x 13										
T 0.30 x 13			25	± 0.65	52	± 1.50				
P 0.30 x 25					65					
H 0.30 x 25										
W 0.30 x 25			40	± 0.80	75	± 1.75				
T 0.30 x 25					80					
P 0.30 x 40										
H 0.30 x 40			50	± 0.80	85	± 1.75				
W 0.30 x 40					85					
T 0.30 x 40										
P 0.30 x 50										
H 0.30 x 50										

表一·針灸用針之型式和基本尺寸(續表)

規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		繡柄絲 直徑
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	
W 0.30 x 50	0.30	0 - 0.025	50	± 0.80	85	± 1.75	0.30
T 0.30 x 50			75	± 0.95	105		
P 0.30 x 75					110		
H 0.30 x 75					100	± 1.10	
W 0.30 x 75			140				
T 0.30 x 75			150				
P 0.30 x 100			100	± 1.10	± 2.00		
H 0.30 x 100							
W 0.30 x 100							
T 0.30 x 100							
P 0.35 x 13	0.35	0 - 0.025	13	± 0.55	35	± 1.25	0.35
H 0.35 x 13			25	± 0.65	50	± 1.50	
W 0.35 x 13					52		
T 0.35 x 13					65		
P 0.35 x 25			40	± 0.80	75	± 1.75	
H 0.35 x 25					80		
W 0.35 x 25					85		
T 0.35 x 25					50	± 0.80	
P 0.35 x 40							
H 0.35 x 40							
W 0.35 x 40							
T 0.35 x 40			50	± 0.80	± 1.75		
P 0.35 x 50							
H 0.35 x 50							
W 0.35 x 50							

表一·針灸用針之型式和基本尺寸(續表)

規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		總柄絲直徑			
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差				
T 0.35 x 50	0.35	0 - 0.025	50	± 0.80	85	± 1.75	0.35			
P 0.35 x 75			75	± 0.95	105					
H 0.35 x 75					110					
W 0.35 x 75										
T 0.35 x 75			100	± 1.10	140	± 2.00				
P 0.35 x 100					150					
H 0.35 x 100										
W 0.35 x 100										
T 0.35 x 100										
P 0.40 x 13	0.40		0 - 0.025	13	± 0.55	35	± 1.25	0.40		
H 0.40 x 13				25	± 0.65	50				
W 0.40 x 13						52	± 1.50			
T 0.40 x 13										
P 0.40 x 25						65				
H 0.40 x 25				40	± 0.80					
W 0.40 x 25									75	
T 0.40 x 25										
P 0.40 x 40				50		80	± 1.75			
H 0.40 x 40		85								
W 0.40 x 40					50					
T 0.40 x 40										
P 0.40 x 50										
H 0.40 x 50										
W 0.40 x 50										
T 0.40 x 50										

表一·針灸用針之型式和基本尺寸(續表)								
規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		總柄絲直徑	
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差		
P 0.40 x 75	0.40		75	± 0.95	105	± 1.75	0.40	
H 0.40 x 75								
W 0.40 x 75								
T 0.40 x 75								
P 0.40 x 100			100	± 1.10	140	± 2.00		
H 0.40 x 100								
W 0.40 x 100								
T 0.40 x 100								
P 0.45 x 13	0.45	0 - 0.025	13	± 0.55	35	± 1.25	0.45	
H 0.45 x 13								
W 0.45 x 13								
T 0.45 x 13								
P 0.45 x 25			25	± 0.65	50	± 1.50		
H 0.45 x 25								
W 0.45 x 25								
T 0.45 x 25								
P 0.45 x 40			40	± 0.80	65			± 1.75
H 0.45 x 40								
W 0.45 x 40								
T 0.45 x 40								
P 0.45 x 50			50		80			
H 0.45 x 50								
W 0.45 x 50								
T 0.45 x 50								
P 0.45 x 75			75	± 0.95	105			

表一·針灸用針之型式和基本尺寸(續表)								
規格	d (mm)		l (mm)		L (mm)		纏柄絲 直徑	
	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差	基本尺寸	尺寸公差		
H 0.45 x 75	0.45	0 - 0.025	75	± 0.95	110	± 1.75	0.45	
W 0.45 x 75								
T 0.45 x 75								
P 0.45 x 100			100	± 1.10	140	± 2.00		
H 0.45 x 100					150			
W 0.45 x 100								
T 0.45 x 100								

註 1. 纏柄絲如為不鏽鋼絲，其直徑應與針身直徑相同。

2. 標準中未規定的尺寸及尺寸公差，應符合被批准之圖樣和相應標準之規定。

2. 性能及技術要求

2.1 針灸用針應符合本標準之要求，並按規定程序所批准之圖樣及技術件製造。

2.2 針灸用針之針身應以 CNS 3270 (不鏽鋼棒) 中規定的 304, 321 或 316 不鏽鋼材料製成。針柄應以銅絲或與針身相同之不鏽鋼絲纏繞而成。

2.3 針灸用針之針身硬度應不低於維氏硬度值 (Vicker's Hardness) Hv 460 在 0.2 kg 之試驗負荷下。

2.4 針灸用針之針尖應似松尖形，並應圓正不偏，經規定之荷重頂壓後，其穿刺力應符合表二的規定。

表二·穿刺力規範要求

d, mm	荷重, g	穿刺力, N
0.20, 0.25	40	≤ 0.686 (70 gf)
0.30, 0.35	50	≤ 0.784 (80 gf)
0.40, 0.45	60	≤ 0.882 (90 gf)

2.5 針灸用針之針身應有良好之彈性，經彈性試驗後不應有裂縫折斷和分層。

2.6 針灸用針之針柄與針身連接應牢固，在表三規定之力值下做抽拔試驗，二者軸向相對位移量不得超過 3 mm。

表三·拉力規範要求

d, mm	拉力, N
0.20, 0.25	9.80 (1.0 kgf)
0.30, 0.35	14.7 (1.5 kgf)
0.40, 0.45	19.6 (2.0 kgf)

2.7 針灸用針之針柄部不得有毛刺。

2.8 針灸用針之針柄的螺旋圈距應排列均勻，無明顯間距不均現象。

2.9 針灸用針之針身應挺直，不得有明顯彎曲。

2.10 針灸用針之針身不應有傷痕、曲痕和麻點。

2.11 針灸用針之針柄表面色澤應均勻，不得有鏽蝕、發黑之現象。

2.12 針灸用針之針身部份應具有良好的耐腐蝕性能。

2.13 針灸用針經密封包裝後，在遵守貯存規定之條件下，自出廠之日起，保證在一年半內(18 個月)不腐蝕。

3. 試驗及檢測方法

3.1 外觀：以目視觀察。

註：2.4 條在 10 倍刻度放大鏡下與標準試樣比較。

3.2 尺寸：以通用或專用量具測量。

3.3 性能

3.3.1 針柄毛刺試驗：用手摸針柄部位不應感覺有毛刺。

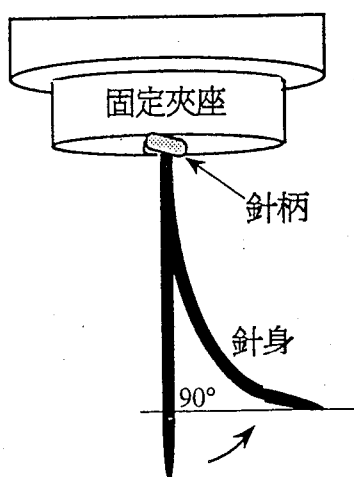
3.3.2 硬度試驗按 CNS 2111 (金屬顯微維式硬度試驗方法) 的要求進行，應符合 2.3 條的規定。

3.3.3 針尖鋒利度試驗按如下之要求進行，應符合表二之規定：

使用附有天平之試驗裝置，令針尖與厚度 3 mm 直徑 10 mm 之耐壓用工具 [將 CNS 3014 高碳鉻軸承鋼鋼材所規定之第 2 種 (S 100 Cr2) (BB) 材

料淬冷，並予以研磨加工，蕭氏硬度值 (Shore) 約 70] 垂直接觸，輕緩施加約 0.5 gf (0.05 N) 之荷重後，徐徐增加荷重至 30 gf (0.29 N) 保持 30 秒，繼之用乙醇或苯輕拭 CNS 2249 所規定厚度 0.02 mm 之鋁箔，拭淨後將針與鋁箔面垂直接觸，輕緩施加約 1.5 gf (0.015 N) 之荷重後，徐徐增加至表二之規定荷重，應符合 2.4 條的規定。

3.3.4 針身彈性試驗：以固定夾座夾持針柄部位，如圖二所示，使其針根剛好露出夾持座，而後頂住針尖向兩側彎曲，至針尖使其針尖之切線與原來針身呈垂直(90°)，並維持約 1 秒後放掉，如此重覆 10 次後，應符合 2.5 條的規定。



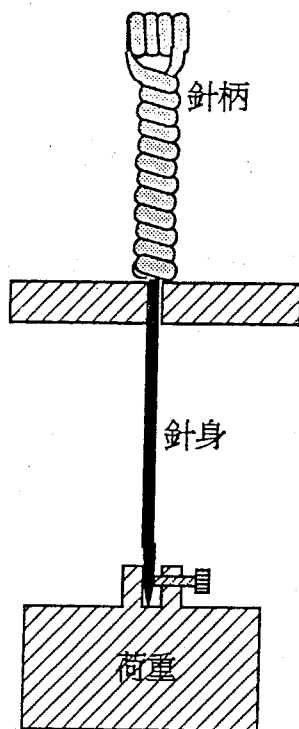
圖二·針身彈性試驗

3.3.5 針柄與針身連接牢固度試驗：先量測針灸用針之針身長，然後將針身固定在夾具上，如圖三所示，在針柄的端面上沿針身之軸線方向上按 2.6 條規定的力做無沖擊的拉拔試驗，再測針身之長度應符合 2.6 條之規定。

3.3.6 針身耐腐蝕試驗：將針灸用針去除油污，在室溫中浸入 10% 的檸檬酸溶液中 5 小時後，取出放在蒸餾水中煮沸 30 min，在室溫中冷卻並保持 48 小時，再取出置於空氣中自然蒸發或用熱空氣吹乾，以目視觀察針體表面應無腐蝕現象。

4. 標誌、包裝、運輸、貯存

4.1 密封包裝袋內應有檢查合格證明，檢驗合格證上應有下列標誌：



圖三·針柄與針身連接牢固度試驗

- a. 製造廠名稱；
 - b. 檢驗人員代號。
- 4.2 包裝袋上應有下列標誌：
- a. 製造廠名稱；
 - b. 產品名稱；
 - c. 規格；
 - d. 數量。
- 4.3 盒上應貼有封簽，封簽上應有下列標誌：
- a. 封貼日期；
 - b. 包裝員代號。
- 4.4 特殊需要的包裝，按訂貨合同規定。
- 4.5 箱上應有廠名地址，其裝箱和運輸要求按訂貨合同規定。
- 4.6 包裝後的針灸用針，應貯存在相對溼度不超過80%、無腐蝕性氣體和通風良好之室內。

參考資料

- [1] 「醫宗金鑑」，卷六，內科。
- [2] 「中國針灸學概要」，香港大學出版社，1973年。
- [3] 「針灸學」，知音出版社，1973年。
- [4] 魏凌雲，「針灸科學與技術」，台灣中華書局，1987年。
- [5] 明·馬元台、張隱庵，「黃帝內經」，台聯國風出版社，1968年。
- [6] 清·孫星衍，「神農本草經」。
- [7] 秦越人，「扁鵲難經」，興文書局，1972年。
- [8] 張仲景，「傷寒論」，220年。
- [9] 張仲景，「金匱要略」，220年。
- [10] 王叔和，「脈經」，280年。
- [11] 皇甫謐，「黃帝針灸甲乙經」，282年。
- [12] 王惟一，「銅人腧穴針灸圖經」，1026年。
- [13] 楊繼洲，「針灸大成」，1601年。
- [14] 民生報報導，1993年。
- [15] 張永賢，「針刺毫針之標準構造和規格」；以及私人討論。
- [16] 師愛玲、師愛芝和唐燕敏，「中國懷堂九針療法和中國懷堂九針針具的研究及其臨床應用」，第七回國際東洋醫學會學術大會論文。
- [17] 費國謹和李正明，「漢基金醫針的仿製啓迪」，第七回國際東洋醫學會學術大會論文。
- [18] 中國國家標準：牙科用不鏽鋼線，CNS 6397，1989年。
- [19] 中國國家標準：牙科用鎳鉻合金線，CNS 6395，1989年。
- [20] 中國國家標準：注射針，CNS 8165，1982年。
- [21] 日本工業規格：穿刺針，JIS T3103，1979。
- [22] 日本工業規格：注射針，JIS T3101，1979。
- [23] “Specificaion for surgical stainless steel monofilament wire, fully softened”, BS 4106, British Standards Institution, 1967.

[24] 張永賢，「針灸針具之消毒與滅菌」。

[25] 中國大陸國家標準：針灸針，GB 2024-87，1987 年。

[26] 日本：小林寬一監修之「鍼灸治療時感染防止の指針」，1991 年。

推動兩岸中醫學術交流工作—— 中國大陸中醫藥教育體系

賴俊雄

中國醫藥學院

第一章 中國中醫教育體系

一、傳統醫學教育體系的形成

古代歷朝歷代傳統醫藥學教育的特點，一是家傳與師授，或者家傳與師授相結合，代代相傳不息；二是政府舉辦醫學教育，主要在皇家醫療機構中辦教育，為宮庭服務。而教育方式，於南北朝起，始有官辦醫學教育，歷經唐、宋至於明清。以上除官辦醫學教育外，民間的祖傳師授方式，才是人才培養的最大來源，也是歷朝歷代人民保健醫療的最大來源。

政府舉辦醫學教育開始於南北朝（公元433年），政府設置醫學以廣傳授，北魏設太醫博士，太醫助教等醫官。隋代設「太醫監」，分三科教授醫生。到唐代，公元624年所設「太醫署」，既是醫療行政單位，又是醫藥教育機構，於行政人員之外，分醫藥兩個部分，附設醫學校培養

醫藥人才。當時的醫學教育分科較細，組織較完備，可以說是世界上最早的一種醫學教育形式。宋比唐醫學教育又有發展，宋「太醫局」分九科，專司醫學教育，已不再兼任醫政職能，學生達300多人。王安石變法時，醫學教育亦採用了「三舍法」。「太醫院」或「太醫局」設醫學教育外，地方州郡亦有設立醫學教育，制定了考核辦法。官府辦醫學教育為官府服務，人數極少。官府從唐到明，基本形成了官辦醫學教育體系。明清時期的醫學教育機構為「太醫院」其學生多選自醫家子弟，或由各地醫官醫士中考選，例如清朝乾隆以後，以<<醫宗金鑑>>作為教科書，學制三年，期滿考試合格錄取為醫士。然而，傳統醫學教育方式，仍以家傳師授醫學知識，民間培養醫生為主要途徑。

1840年鴉片戰爭以後，中醫藥教育日益衰落。1912年(民國元年)11月，北洋政府頒布的<<醫學教育規程>>中，並未將中醫藥的內容列入，因而引起全中國各地中醫藥界的反對，中醫藥界尤其不滿<<醫學教育規程>>中不准中醫學校設立的規定。1913年12月29日，北洋政府教育總長汪大燮在接見京師醫學會代表要求為北京醫學會立案時，曾對該代表說：「余決意今後廢去中醫，不用中藥，所謂立案一節，難以照准。」1914年汪大燮主張廢止中醫中藥，不准辦中醫教育。

1929年(民國18年)2月，國民政府舉行第一次中央衛生委員會議，通過上海余雲岫等人提出的「廢止舊醫以掃除醫事衛生之障礙案」，對中醫實行限期登記、無證中醫不准開業、禁止辦中醫學校等。提案人稱中醫為舊醫，西醫為新醫。稍後南京政府通過廢止中醫法，禁止報紙登載介紹舊醫的廣告，並禁止舊醫學校和中醫醫院的設立。此

一立法後來遭遇強大壓力，乃由國民黨中央委員會提議設立國醫館制定「國醫條例」。1930年中央國醫館組織條例公佈，中醫改稱國醫，設中央國醫館於南京，各省市和海外設分館，各縣設支館，並在中央國醫館內設立學術整理委員會。1936年公布中醫條例。

二、1949年以後的中醫教育體系

1949年以後，中華人民共和國開始舉辦各類中醫進修學校和進修班。創辦中醫藥學校，採取各種形式培養中醫藥人才，提倡傳統的中醫師帶徒及中醫函授教育。

(一) 高等中醫教育

1956年，中國國務院批准在北京、上海、廣州、成都，創立了四所高等中醫學院。到1983年底，高等中醫學院已有23所，並在10所其他醫學院建立中醫學系，在校生二萬五千餘人。1986年，高等中醫學院已有28所，招生人數6,705人，在校學生28,954人。1988年，全國高等醫學院校增到29所。1956至1986年，高等教育培養了68,834名本專科高級中醫藥人才，至1988年共培養79,000餘名高級人才。

中國研究生制度建立曾經發生過三次大的反覆，第一次是1952至1954年停止招收研究生，第二次是1957至1958年停止招收研究生，第三次是1966至1974年停止招收研究生。1985年，有19所中醫學院和4所中醫研究單位經國務院學位委員會批准承擔培養第一批研究生。有18個學科共48個博士生授教點，碩士生有22個學科為教授點。1986年

，全中國已有11個中醫博士學位授予單位，48個學科、專業點；29個中醫碩士學位授予單位，201個學科、專業點；9個中西醫結合博士學位授予單位和31個中西醫結合碩士學位授予單位。1987至1988年又培養了1,300餘名博、碩士生。

爲了提高教育品質，衛生部從1956年組織全國中醫藥專家及部分西醫藥基礎學科專家編寫全國統一的教材。這部教材在教學實踐中先後進行四次修訂，1959和1962年兩次修訂教材會議上並同時制定全國統一的教學計劃，明確規定中醫學校的培養目標和課程設置。其中培養目標爲有系統地掌握中醫藥理論和醫藥技術，培養具現代醫藥知識的醫師、藥師。課程設置除外語、醫古文等普通基礎課外，依中醫藥學術的系統性和循序漸進的原則，按規定的專業課程，要求學生以所學的理論和技術，解決診療中的實際問題，並能夠熟練地閱讀當代中醫藥書籍，不斷增進知識。

1978年以後，爲了進行中醫教育改革和專業調整，加速培養多規格、多模式的中醫藥人材，衛生部組織專家編寫適用於全國醫學院校的教材。1984年，新版高等中醫學院教材編輯制定了各學科教學目標與教學大綱。新制定的中醫學院普通課程及現代西醫學課程教學大綱有以下特色：第一，普通課程及現代醫學課程是學習中醫藥學的基礎；第二，選擇授課內容以符合重點；第三，釐清中醫學科基本規律，以科學方法進一步研究中醫學中比較成熟的題目；第四，加強各學科之間的聯繫表2-3 內容重覆；第五，注意理論與實際的聯繫。

中國醫學教育體系中另一特色是少數民族醫藥衛生人員的培養，中國共有56個民族，發展民族醫藥學也是十分

重要的任務，特別是藏醫、蒙醫、維醫、朝醫、彝醫和傣醫等，均積累了豐富的防病治病的經驗。

(二) 中等中醫藥教育

中等中醫藥教育主要為基層培養中醫藥人才。學校中一般設中醫士專業和中醫護士專業等。1982年，衛生部修定各中等中醫專業的教學計劃和教材，其中普通課、基礎課和專業課共27門。1985年底，全中國中等中醫、針灸、中醫護士學校有22所，並有79所衛生學校開設中醫、中藥、針灸及中西醫護士專業，全年共招生4,400人，在校學生10,756人。1986年有中等中醫藥學校和中醫護校30所，招生4,560人，在校學生12,967人；中醫函大和夜大學在校生有16,112人。1988年全中國中等中醫學校46所，中藥專科學校13所，中藥學院一所。中等中醫藥教育專業設置由過去單一的中醫專業，逐步發展到中藥、針灸、推拿、骨傷、中醫護理、肛腸科等專業。

中等中醫教育的品質雖然比不上正規的專業人員，但廣大農村需要受過學校教育培養的中醫藥人員，同時中等中醫藥教育培養周期短，一般為三年制，有利於加速農村基層衛生建設，實行定向招生和定向分配制度。1978年後中國提出中級中醫藥人才的培養計畫，認為專業的設置應從實際需要出發，注意發展短、缺專業，加強學生實際技能和理論基本知識的培養訓練，以適應基層衛生工作需要。遂於1980年重新修訂中醫士、中藥士的教學計劃，並擬定新增設的針灸專業和中醫護士專業的教學計劃。

在傳統師徒、家庭相授的教育方面，1949年以後，民間家傳師授的帶徒繼續存在，為了保證帶徒品質，各地政府衛生部門舉辦中醫帶徒班，一般招收初中或高中畢業生，採取具體授課但分開隨師門診看病或臨床治療，經過考

試合格者給予證書。從1950至1965年，全國共培養中醫學徒近六萬人。一些省、市、自治區，開辦了高級帶徒班，招收高中畢業生，培養4至5年。中醫帶徒因規格不統一，水準相差懸殊，因而產生了國家如何承認學歷的問題。

在中醫藥函授教育方面，1950年代中醫院校開始較正規地舉辦中醫函授教育。近年來中醫函授發展較普遍，舉辦的形式也多種多樣，由中等函授向高等函授發展，經教育部或教委批准者有20多所中醫學院設立函授部。通過函授，學員學習19門中醫課程和2門現代醫學課程。

1983年，衛生部發布<<關於加強高等中醫函授教育工作>>的通知，規定（1）招生對象為具有中等衛生學校畢業、高中畢業或同等學歷，40歲左右的在職中級中醫人員。（2）學制4年，在保證本科教學質量的前提下，各校函授教育的規模，一般4年招生不超過1,000人。（3）入學需經文化知識和中醫專業知識考試，擇優錄取。（4）需制定函授教育計劃，報主管部批准和衛生部及教委備案。課程設置為19門，其中包括：中醫理論課程、臨床課程及2門現代醫學課程。教學總時數為3,000學時左右。要求面授學時至少三分之一；現代課程面授200學時左右。函授生由原單位安排實習，指定上級醫師指導，建立考試和考查制度，畢業考試合格者發給函授大專畢業證書。（5）健全函授教育機構，配備專職幹部和教師，教學計劃由教務處統一安排。

民間辦的中醫函授、刊授十分盛行，自擬函授教學計劃，自編教材自行發行。此類人員國家不承認正式學歷，不發給大專畢業證書，只發給學習結業證明。當前民間所辦中醫函授教育數量多，種類繁雜，目標、目的、教材品質、輔導組織等差異懸殊。國家教委進行過整頓，但因各種因素收效不大。有的中醫函授學校聘請「社會名流」，

既不是中醫也不是西醫擔任名譽院長，中醫函授質量，尚缺乏完善檢驗制度。

三、現行中醫教育體系

中國目前共有高等醫藥院校135所，在校學生約二十萬人，每年畢業約四萬人。其中中醫院校31所，並設37個專業，目前每個省、市、自治區至少有一所中醫學院。有關中醫學專業如表1-1所示。此外還有西藏、內蒙古、新疆維吾自治區和青藏自治區共計34所民族醫學院，以及12所西醫醫學院附設中醫或中藥專業。中等醫藥學校有560所，在校學生近卅萬人，每年畢業約十萬餘人。其中中醫藥學校57所，蒙醫、藏醫、針灸學校各一所，專業設置13類、其中也包括中醫士、中藥士。此外，有65所西醫衛生學校設有民族醫學專業。

在中醫藥教育學制方面，高等中醫藥學校之中醫專業為5年制或6年制，畢業後授與中醫學士學位；高等中藥專業為4年制，畢業授與中藥學士學位；高等針灸專業為5年制，畢業授與針灸醫學士學位。中等醫藥學校之中醫士專業為3年制或4年制，多數為3年制，其畢業後為中級醫務人員，由國家統一分配工作。

在研究生教育方面，目前在高等中醫學院和中醫科學研究機構招收博士班和碩士班研究生，其中有20所高等中醫學院，以及中醫科研機構之70個專業科室招收博士研究生。另外有60所高等學院和科研單位之276個專業科室招收中醫碩士研究生。

表1-1 中醫藥專業資格

專業名稱	修業年限	授予學位
中醫學	五年	醫學士
中醫養生康復學	五年	醫學士
中醫五官科學	五年	醫學士
針灸學	五年	醫學士
推拿學	五年	醫學士
中醫骨傷科學	五年	醫學士
蒙醫學	五年	醫學士
藏醫學	五年	醫學士
中藥學	四年	理學士
中藥製藥	四年	理學士
中藥鑑定	四年	理學士
試辦專業：		
中醫基礎醫學	五年	醫學士
中醫外科學	五年	醫學士
中藥藥理學	五年	理學士
中藥資源	四年	理學士

表1-2 高等中醫藥學校一覽表

學校名稱	專業設置	學校名稱	專業設置
北京中醫藥大學	中醫,中藥,針灸推拿	承德醫學院	中醫
上海中醫藥大學	中醫,中藥,針灸推拿	河北中醫學院	中醫
天津中醫學院	中醫,中藥,針灸,骨傷,外科	張家口醫學院	中醫
福建中醫學院	中醫,中藥,針灸推拿,骨傷	河南中醫學院	中醫、中藥、針灸
廣州中醫學院	中醫學,中藥學,針灸	張仲景國醫大學	中醫
貴陽中醫學院	中醫,中藥,骨傷,針灸	山西中醫學院	中醫、中藥、針灸
雲南中醫學院	中醫,中藥,針灸推拿	大同醫學專科學校	中醫
南京中醫學院	中醫,中藥,針灸推拿	陝西中醫學院	中醫、中藥、針灸
中國藥科大學	中藥	甘肅中醫學院	中醫、中藥、針灸
浙江中醫學院	中醫,針灸	遼寧中醫學院	中醫、中藥、針灸、中醫
江西中醫學院	中醫,中藥	瀋陽藥學院	中藥
安徽中醫學院	中醫,中藥,針灸與推拿	長春中醫學院	中醫、中藥、針灸
湖南中醫學院	中醫,中藥,針灸	黑龍江中醫學院	中醫、中藥、骨傷、針灸
湖北中醫學院	中醫,中藥,針灸	青海醫學院	中醫
恩施醫學專科學校	中醫	寧夏醫學院	中醫實驗技術
宜昌醫學專科學院	中醫	內蒙古醫學院	中醫學、蒙醫
成都中醫學院	中醫、中藥、針灸	內蒙古蒙醫學院	蒙醫
瀘州醫學院	中醫	新疆中醫學院	
山東中醫學院	中醫、中藥、針灸	廣西中醫學院	中醫、中藥、針灸

表1-3 中等中醫藥學校一覽表

學校名稱	校址	專業設置
北京衛生學校	北京市	中藥士
北京市中醫學校	北京市	中醫士
普陀區衛生學校	上海市	中醫士
閘北區衛生學校	上海市	中醫護士、中醫士
泉州衛生學校	泉州市	中醫士、針灸醫士
漳州衛生學校	漳州市	中藥士
廣州白雲區衛生學校	廣 州	中藥士
湛江衛生學校	湛江市	中藥士
安順地區衛生學校	安順市	民族醫士
六盤水市衛生學校	六枝特區	民族醫士
畢節地區衛生學校	畢節縣	中醫士
銅仁地區衛生學校	銅仁縣	民族醫士、中醫士
黔南布依族苗族自 治州衛生學校	都勻市	民族醫士
黔西南布依族苗族 自治州衛生學校	興義縣	民族醫士
黔东南苗族侗族自 治州衛生學校	凱里市	民族醫士
遵義中醫學校	遵義市	中醫護士、針灸醫士、中藥士、推拿按摩士
曲靖衛生學校	曲靖市	民族醫士
保山衛生學校	保山市	中醫士、中醫護士
玉溪衛生學校	玉溪市	中醫士、中醫護士
南通衛生學校	南通市	中醫護士
鹽城衛生學校	鹽城市	中醫士

續表1-3 中等中醫藥學校一覽表

學校名稱	校址	專業設置
南京中醫學院附屬醫院衛生學校	南京市	中醫護士
連雲港市衛生學校	連雲港市	中藥士
蕪湖中醫學校	蕪湖市	中醫士、中藥士、針灸醫士、
溫州衛生學校	溫州市	民族醫士
台州衛生學校	臨海市	中醫護士、針灸醫士
金華衛生學校	金華市	中藥士
撫州中醫學院	撫州市	針灸推拿醫士、中醫護士、中藥士
吉首衛生學校	吉首市	中藥醫士、針灸推拿士
株州市中醫學校	株州市	中醫護士、針灸推拿醫士
邵陽衛生學校	邵陽市	中醫護士
咸寧地區衛生學校	咸寧市	中醫士、針灸推拿醫士、中藥士
黃岡地區衛生學校	羅田縣	中醫士、針灸推拿醫士
鄂西自治州衛生學校	恩施市	中藥士
沙市中醫學院	沙市市	中醫士、針灸推拿醫士
南充衛生學校	南充市	中醫士
成都中醫學校	成都市	中醫士、中藥士、針灸醫士
重慶中醫學校	重慶市	中醫士、中藥士、針灸醫士、中醫護士
萬縣中醫學校	萬縣市	中醫士、中醫護士、針灸醫士
達縣中醫學校	達縣市	中醫士、針灸醫士、中醫護士
內江中醫學校	內江市	中醫士、中藥士、中醫
綿陽中醫學校	綿陽市	中醫護士、針灸醫士、中醫護士
成都中醫學院附屬醫院針灸學校	成都市	中醫護士、針灸醫士

續表1-3 中等中醫藥學校一覽表

學校名稱	校址	專業設置
山東省中醫藥學校	萊陽縣	中醫士、針灸醫士、中藥士、中醫護士
河北省衛生學校	保定市	中醫士
河北醫學院邯鄲 分院中專部	邯鄲市	中醫士
邢台地區衛生學校	邢台市	中醫士、針灸醫士
石家庄地區衛生學校	石家庄市	中醫士
張家口地區衛生學校	張家口市	中醫士
承德地區衛生學校	承德市	中醫士
唐山市衛生學校	唐山市	中醫士
廊坊地區衛生學校	廊坊市	中醫士
滄州衛生學校	滄州市	中醫士
衡水地區衛生學校	衡水市	中醫士
雲陽中醫藥學校	南召縣	中藥士、中醫士、中醫護士
焦作市中醫藥學校	焦作市	中藥士、中醫護士
安陽市中醫藥學校	安陽市	中醫士、中醫護士
忻州地區衛生學校	忻州市	中醫士、中醫護士
山西省中醫學校	太原市	中藥士
晉中地區衛生學校	太谷縣	針灸醫士
長治市衛生學校	長治市	中醫護士
寶雞市中醫學校	寶雞市	中醫士、針灸推拿士、中藥士
渭南地區中醫學校	渭南市	中醫士、中藥士
漢中地區衛生學校	漢中市	中醫士
甘肅省中醫學校	蘭州市	中醫士、針灸醫士、中藥士、中醫護士
武威地區衛生學校	武威市	中醫士

續表1-3 中等中醫藥學校一覽表

學校名稱	校址	專業設置
甘南藏族衛生學校	夏河縣	藏醫士*
平涼地區衛生學校	平涼市	中醫士
隴南地衛生學校	武都縣	中藥士
大連市衛生學校	大連市	中醫士
阜新市衛生學校	阜新市	蒙醫士、蒙藥士
遼寧中醫學院附屬衛生學院	瀋陽市	中藥士
澤江中醫藥學校	澤江市	中醫士、中藥士
四平市衛生學校	四平市	中醫士
長春中醫學院附屬衛生學校	長春市	中藥士、針灸推拿士
黑龍江省中醫學校	佳木斯市	中醫士、中藥士、針灸士、骨傷醫士、中醫護士
青海省衛生學校	西寧市	中醫士
黃南州衛生學校	同仁縣	藏醫士
赤峰自衛生學校	赤峰市	中醫士
烏蘭察布盟衛生學校	集寧市	中藥士
呼倫貝爾盟蒙醫學校	海拉爾市	蒙藥士
喀什地區衛生學校	喀什市	維吾爾醫士
和田地區衛生學校	和田市	維吾爾醫士
西藏自治區藏醫學校	拉薩市	藏醫士
廣西藥科學校	南寧市	中藥士
玉林地區衛生學校	玉林市	針灸推拿士

表1-4 中醫專業教學進程表(五年制)

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配									
		考 試	考 查	總 計	講 課	實驗 、及等	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年		五學年	
							一 學 期	二 學 期	三學期	四學期	五學期	六學期	七學期	八學期	九 學 期	十 期
							18周	18周	18周	18周	18周	18周	18周	14周	10 期	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	每 周 學 時 數									
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	
1	德 育	2	1、3 4、5 6	180	98	10	1	1	1	1	1	1				
2	中國革命史	1		72	56	16	4									
3	中國社會主義 建 設	3		72	56	16			4							
4	馬 克 思 主 理 義 原 理	5		72	56	16					4					
5	體 育	1、3	2、4	144	6	138	2	2	2	2						
6	外 語	2、4	1、3	288	208	80	4	4	4	4						
7	醫 古 文	1		108	98	10	4 (10)	8 (8)								
8	人體解剖學	2		111	61	50		6 (另加3學時)								
9	組織胚胎學		2	36	24	12		4								
10	生物化學		3	72	12	12			4							
11	生 理 學	3		90	70	20			5							
12	微生物學		4	54	42	12				3						
13	寄生蟲學		4	27	18	9				3×9周						
14	病 理 學	5		90	68	22					5					
15	藥 理 學		6	72	56	16						4				
16	中國醫學史		2	27	24	3		3								
17	中醫學導論		1	32	28	4	8×4(1-4)									
18	中醫藥學	1		72	58	14	8×9(5-13)									

畢業實習12週

續表1-4 中醫學專業教學進程表 (五年制)

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配									
		考 試	考 查	總 計	講 義	實 習 及 等	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年		五 學 年	
							一 學 期 18周	二 學 期 18周	三 學 期 18周	四 學 期 18周	五 學 期 18周	六 學 期 18周	七 學 期 18周	八 學 期 14周	九 學 期	十 學 期
							每 周 學 時 數									
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	
19	中醫藥學	2		60	50	10	4(9~13) 8(14~18)									畢業實習12週
20	中醫診斷學	2		72	60	12		8								
21	中醫治學總論		4	63	57	6				3.5						
22	中 藥 學	3	2	144	124	20			6	5						
23	中醫方劑學	4		90	84	6				5						
24	診斷學基礎	6		126	98	28						7				
25	西醫內科學	7		72	60	12								4		
26	針 灸 學	4		90	72	18				5						
27	傷 寒 論	5		90	78	12					5					
28	溫 病 學	6		72	64	8						4				
29	金 匱	5		72	64	8					4					
30	西醫外科學		7	54	42	12								3		
31	中醫內科學	6	5	180	120	60					5	5				
32	中醫外科學	8	7	108	90	18							4	2.5		
33	中醫婦科學	7		108	86	22							6			
34	中醫兒科學	8		77	59	18								5.5		
35	中醫傷科學	7		72	60	12							4			
36	中醫眼科學		8	49	32	17								3.5		
37	中醫耳鼻喉科學		8	49	32	17								3.5		

續表1-4 中醫學專業教學進程表(五年制)

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配									
		考 試	考 查	總 計	講 課	實 習 、 及 等	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年		五 學 年	
							一 學 期 18周	二 學 期 18周	三 學 期 18周	四 學 期 18周	五 學 期 18周	六 學 期 18周	七 學 期 18周	八 學 期 14周	九 學 期 14周	十 學 期 14周
							每 周 學 時 數									
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)
38	各家學說		8	70	66	4									5	畢業實習12週
39	自然辯證法		7	36	30	6							2			
40	衛生學		6	54	40	14						3				
41	選修學			240	240			1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	3	
42	課前見習			72		72					1周	1周				
合計	總學時 周學時			3667	2795	872	27 (13)	23 (5)	25	26.5	26.5	25.5	25.5	24.5	23	
	考試門數	28					4	5	4	3	4	3	3	3	2	畢業實習12週
	考查門數 (含選修)		34				3	5	4	6	3	4	4	4	5	

表1-5 中醫專業全部週數分配比例(單位:週)

學年	入 學 或 畢業教育	教學(課堂、 見習、實習)	考試	機動	假期	合計
一	1	36	4	1	10	52
二		36	4	2	10	52
三		36	4	2	10	52
四		36	4	2	5	43
五	1	52	4	4		61
合計	2	192	20	11	35	260

表1-6 中醫專業教學時數分配比例

項 目			學時數	合計	占總學時(%)	
必修課	普通課	政治課(包括德育及辨証法課)	360	792	22.03 %	
		體 育 課	144			
		外 語 課	288			
	中醫課	中醫基礎課	738	1705	47.43%	中西醫比例約 7：3
		中醫臨床課	967			
	西醫課	西醫臨床課	732	858	23.87%	
		西醫臨床課	126			
選修課			240	6.6 %		
總學時			3595	100 %		
實 踐	課前見習		2周(72學時)	55周 (2256學時)		
	畢業實習		52周(2184學時)			
課堂教學總時數			2795學時			
實踐(包括見習討論實驗實習)			3056學時			

表1-7 針灸專業教學進程表

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配										
		考 試	考 查	總 計	講 課	實習 驗及 、討 實論	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年		五學年		
							一 學 期 18周	二 學 期 18周	三 學 期 18周	四學期 18周	五學期 18周	六學期 18周	七 學 期		八學期 14周	九學期 52	十期周
													5周	13周			
							每 周 學 時 數										
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)		
1	德 育	2	1, 3 4, 5 6	180	180		1	1	1	1	1	1	教學實習			畢業實習	
2	中國革命史	2		72	55	16		4									
3	中國社會主義 建 設	4		72	56	16				4							
4	馬克思主義 義 原 理	6		72	56	16						4					
5	體 育	1, 3	2, 4	144	6	138	2	2	2	2							
6	外 語	2, 4	1, 3	288	208	80	4	4	4	4							
7	醫 古 文	1		108	98	10	8	4									
8	人體解剖學	1		111	60	51	6(另加3)										
9	組織胚胎學		2	36	24	12		4									
10	生物化學		3	72	60	12		4									
11	生 理 學	2		90	70	20		5									
12	微 生 物 學		3	54	42	12			3								
13	寄 生 蟲 學		3	27	18	9			3 (前3)								
14	病 理 學	4		90	68	22				5							
15	中國醫學史		2	27	20	7		1.5									
16	中醫學導論		1	28	22	6	7×4(1-4)										
17	中醫藥學	1		56	44	12	8×7(5-11)										
18	中醫病機學	1		56	44	12	8×7(12-18)										

教學實習

畢業實習

續表1-7 針灸學專業教學進程表

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配									
		考 試	考 查	總 計	講 課	實 習 驗 及 、 討 實 論	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年		五學年	
							一 學 期 18周	二 學 期 18周	三 學 期 18周	四學期 18周	五學期 18周	六學期 18周	七 學 期 5周	八學期 13周	九學期 14周	十學期 52周
每 周 學 時 數																
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	
19	中醫治學總論	3		54	42	12			6×9 (13-18)				中醫內科教學實習 實習日			
20	中醫診斷學	3	2	72	60	12		6×12(1-12)								
21	中 藥 學	3	2	144	124	20		6×6(13-18)	6							
22	中醫方劑學	4		90	84	6				5						
23	中醫內科學	6	5	108	120	60					6	4				
24	經 絡 學	4	3	108	92	16			3	3						
25	輸 穴 學	5		108	78	30					6					
26	刺法灸法學	6		90	60	30						5				
27	針灸治療學	8	7	176	130	46								6	7	
28	推 拿 學	8		56	40	16									4	
29	內科學基礎	7	6	186	136	50						6		6		
30	針灸醫籍選	7		52	42	10								4		
31	實驗針灸學	8		56	30	26									4	
32	選 修 課			606	606				2	2	9.5	6		11	10	
33	課間見習										42	42		39	30	
34	總學時、周學時			3489	2704	785	29	27.5	25.5	26	22.5	26		27	25	
35	考試門數	25														
36	考查門數 (含 選 修)		24													

表1-8 針灸學專業指定選修課教學進程表

課 程	學 時 數			一學年		二學年		三學年		四 學 年			五學年
	總 計	講 課	實驗 實習 討論	1	2	3	4	5	6	7		8	9、10
				18	18	18	18	18	18	5	13	14	52
藥理學	72								4	教 學 實 習 〔中醫內科〕			畢 業 實 習
中醫兒科學	56											4	
中醫婦科學	65										5		
中醫外科學	56											4	
氣功學	72							4					
針灸各家學說	36								2				
針灸文獻檢索	36								2				
中醫傷科學	52										4		
細胞生物學	27							1.5					
西醫外科學總論	52										4		

表1-9 針灸學專業指定選修課教學進程表

學期	科 目
一	
二	
三	醫用電子學(30)
四	醫學心理學(30)
五	經絡研究(30)畢業英語(39)傷寒論(39)計算機基礎知識(45)
六	溫病學(39)醫學免疫學(30)
七	醫學辨証法(30)理療學(39)針灸民間療法(30)中西醫急症(30)
八	中醫耳鼻喉科學(36)中醫眼科學(36)醫學統計學(36)金匱(20)

第一章參考資料

錢信忠,中國衛生事業發展與決策,中國醫藥科技出版社,1992年6月。

第二章、中國中藥學教育體系

一、傳統藥學體系的形成

秦代設有太醫令、太醫令丞，掌管醫藥的政令，又設有侍醫，負責帝王的醫藥。漢代的醫事制度和秦代相同，東漢時醫藥開始分立，有管藥的專職，東漢建武元年（西元25年），朝廷曾設置藥丞、主藥、主方等職，分管皇帝的藥品和配方。此外，見於史書的有本草待詔、藥丞、方丞、尚藥監、中宮藥長、管藥太官等掌管藥政事宜。兩晉南北朝時期，朝代變化非常頻繁，醫藥制度變化也很大，醫政分工和藥政管理越分越細。兩晉時醫與藥的管理還沒有明確的分工，到南朝時就有了進一步分工。唐代藥事制度大體與隋代相同，但體制進一步擴大。尚藥局的分工包括奉御、直長書吏、侍御醫、主藥、藥童、司醫、醫佐、按摩師、咒禁師、合口脂匠、掌固。其分工是「侍御掌和御藥及診候方脈之事」，「直長爲之貳」，「侍御醫掌診候調合」，「司醫、醫佐掌分療眾疾」，「主藥、藥童掌刮削搗篩」。這些反映了當時醫藥管理已有明確的分工。

隋唐時代的醫學教育事業與醫事制度較兩晉南北朝時有了顯著的進步，更加完善。隋代開始設置「太醫署」，作爲全國最高的醫學教育機關，除了設有行政人員，還設有醫藥學的教學人員。至唐代的太醫署更加擴大，除行政人員外，分醫藥兩個部分。藥學部分，內設主藥、藥園師等教學人員，至唐代趨於完善。另外，在京師長安設立「藥園」一所，面積約三頃，所種藥物專供御用。藥園師除在藥園中適時種植、移栽、採集各種藥物外，還承擔著指導藥園生的任務。選招16至20歲的民家子弟爲藥園生。藥

園生必須了解藥物的產地、性狀、種類、栽培、採集、貯存、鑒別、製造和配伍禁忌等藥物知識。學成合格後升爲藥園師。藥園的設置，是我國醫藥史上由國家組織人工栽培藥物的開始，也是醫藥教育史上最早的藥學校。

宋代時的醫事制度大體上都是沿襲前代。宋代設立翰林官院，完全是爲統治者服務的。官職分爲院使、副使、直院、尙藥奉御、醫官、醫學、祇候等七級。公元1076年(熙寧九年)成立了太醫局。宋制之殿中省總六局，掌司藥局及和劑診治之事，並置有尙藥奉御。在政令上曾經明文規定禁止售賣毒藥，並設置專供帝王用藥的「御藥院」。在藥政管理方面，於熙寧九年(1076年)在京都汴梁(開封)開設了醫學史上第一所以製作和出售「成藥」爲主的官辦藥局「太醫局賣藥所」，也稱「熟藥所」，把丸散膏丹等成藥由國家專利出售，這就是「太平惠民和劑局」的前身。而成藥的廣泛流行，「和劑局方」的被廣泛應用，都與「和劑局」的建立有關，它可以說是世界上第一所藥局。「和劑局」附設製藥廠，編有「和劑局方」，計載了丸、散、膏、丹等成藥的配方，作爲製造成藥的依據和官定的標準，並據此製成各種藥劑出售。由於藥局製作和銷售的成藥具有服用方便、便於攜帶、宜於保存和較爲有效等特點，深受醫生和病家的歡迎。尤其在天災疾疫、兵荒戰亂之時，成藥的應用至爲廣泛，這一傳統至今仍延用。

金制與宋制相同，「御藥院」掌管御用湯藥，並設置專職藥政機構「尙藥局」。元制沿襲唐宋以來的官制，設有「御藥院」和「御藥局」，負責保管各地貢獻的藥品和製造湯劑濟。還有專爲太子服務的「典藥局」和「行典藥局」。此外有「廣惠司」、「回回藥物院」、「廣濟提舉司」、「大都惠民司」等組織。「廣惠司」爲當時的藥政機構，設立於1270年(至元七年)，用阿拉伯醫生配製

的回回藥物治療衛士中的患病者。至公元1292年擴大組織，在北京(大都)、多倫(上都)都設立有「回回藥物院」。

「廣濟提舉司」是專管製造施給貧苦病人藥物的組織。公元1261年設立的「大都惠民司」，專管調劑和售賣藥物的工作。曾頒布過禁賣毒藥、猛烈藥及墮胎藥的政令，其致人於死者，買賣雙方都處死刑。並禁止玩弄蛇蟲鳥獸，聚眾售藥，違反者處以重罪。

明代承襲了宋元以來的醫事制度，設立一些專為統治階級服務的醫藥機構，如掌管醫療的太醫院和掌藥物配製管理及供應的御藥房、生藥庫、惠民藥局等。明代在醫藥上執行嚴格的考試制度，並實行管藥制，這對藥學治療的發展具有阻礙作用。使得太醫院培養出來的醫生，技術水準不如民間醫生。因為民間醫生從實踐中鍛練，有較豐富的經驗，並且掌握了許多療效很好的處方。明代實行黃冊戶籍制度，規定出軍戶、醫戶、匠戶等，一般子承父業，不得改變戶籍，這一制度限制了醫藥更廣泛的發展。不過，明朝在方劑學、臨床醫學、傳染病學方面取得極佳的成績，<<本草綱目>>一書即在此時出版。清朝與明朝的醫學制度相同，但取消醫戶制度，實行醫生考試制度，造成許多有經驗且技術熟練的醫生，為考試的形式所排斥。

明清時的藥政組織計有太醫院、御藥房、惠民藥局等。太醫院掌醫療之法，凡醫家子弟，擇師而教之，3年5年一試，再試，三試，乃黜陟之。如提升一級，要「內殿三年，外差六年，術業精通，勤勞顯著」。訓練極為嚴格。初進院的醫生，首先查品行道德，醫藥水準，並由醫官醫士擔保，才能入院，成績優良者方可依條例升補。從事醫生工作者的職銜，薪俸，待遇，年老退休等都有詳盡的明文規定，是一種相當完備的醫事制度。御藥房每年在全國各產地採購藥材，存於太醫院生藥庫，並有嚴格的分工，

設管理大臣負責。每月清點2次藥庫，每一季度清點帳目報消1次，其中人參一項，無定額，須用時奏請批示後應用。藥房內設有庫委專司藥材和採購。採購的藥材，皆以生藥材進貨，由藥房內醫生負責加工炮製。惠民藥局從名稱可知是一種施恩惠於民眾的單位。1406年明成祖知道京師之人多有疾病，但得不到醫療，於是命令太醫院如方製藥，包括丸、散、膏、丹、湯等，根據病情對京城內外廣為散施，並命令禮部申明惠民藥局的職責，在南京和北京都設置了惠民藥局，之後在各地方、外府州縣也都設置了惠民藥局。

1840~1842年的鴉片戰爭後，開始翻譯西方醫藥書籍。清政府派遣學生到國外去留學，而來華的傳教士亦多通曉醫藥知識，所以西方醫藥學大量輸入，對本草學的研究相應地減少了，著作也就日漸貧乏。在鴉片戰爭之前，西方已有人來中國傳教行醫，介紹西方醫藥，如英國傳教士馬禮遜(R. Marrison) 1820年與東印度公司船醫李文斯敦(J. Livingstone)在澳門開設診所和藥房；東印度公司傳教醫士郭雷樞(L. R. Colledge)1827年在澳門開一診所，次年擴大為醫院；美國傳教醫士伯嘉(Peter Parker)於1835年在廣州設立眼科醫局(博濟醫局的前身)。惟當時人數很少，至1844年以後開設診所、醫院及藥房者逐漸增多。鴉片戰爭以後，清政府在簽訂了各種不平等條約後，先在廣州、廈門、福州、寧波、上海五處建立外國教會辦的診所、醫院，並陸續在中國各省市建立。1877年外國教會在華設立的醫院已達16處、診所26所，到1905年教會醫院發展到168處、診所241所。同時外商還在華開藥房、辦藥廠，西藥大量湧進。如在上海開設的上海藥房、霍爾馬銳藥房、老德記藥房，在北京的雙旗桿醫院(1862年由英國教會倫敦會建立，1909年與其它幾個醫院合組成北京協和

醫院) 藥房門市部等; 藥廠有英商施德之 (Star Talbot) 1900年創建的上海最早的藥廠施德之藥廠, 德商科發1909年在上海開設的科發藥廠等。

1851年的太平天國, 很重視應用中草藥, 不論內科和外科方面都廣泛採用中藥治療。太平天國在京都設總藥庫, 城內私營的藥店均封閉, 使藥材集中於藥庫, 統一籌備供應, 以應政府及軍隊中傷病員的需要。太平天國不但在自己的軍隊中有足夠的醫療設施, 並且在街道分設有醫生, 給群眾看病。醫生在太平天國中有較高的地位, 很多高級將領本身就是醫生。太平天國後期的重要領導人, 洪仁玕就兼通中西醫, 其它如李俊良、賴漢英, 精通醫理, 參加革命後, 都是以高級將領而兼軍醫的。太平天國獎勵醫生行醫, 鼓勵民辦醫院, 考試醫師, 招用良醫, 充分發揮了民間醫藥的作用。

二、1906至1949的中國藥學教育體系

清代的藥學教育, 自清光緒三十二年(公元1906年), 陸軍醫學堂分設藥科開始到1949年的40多年間, 培養的藥師全國累計約2,000人, 藥學人才奇缺。此期間中國沒有建立任何獨立的藥學院。原因不外執政者認為外國藥品比本國製造便宜, 所以反對建立本國製藥工業, 反對發展藥學教育、培養製藥人才。中法大學藥科於1929年創建時, 原稱中法大學藥學院, 但當時教育部規定藥學屬於丙類學科, 不能成立學院, 因此只能成立藥學專修科。其他規定學院為4年制, 專科學校為3年制。而全國唯一獨立設置的國立藥學專科學校以及國立上海醫學院藥學專修科, 雖然都是4年制, 也因此不能稱為藥學院、藥學系。

1947年，由於教育部打算將各藥學系改招5年制初中畢業生，並撤消軍醫學校藥科，全國藥科校系學生於上海成立學生聯合會向教育部及立法院、參政會等請願，稍後上海醫學院藥科開始罷課。教育部醫學教育委員會藥學組開會討論藥學教育制度問題作成議決四點。第一、請教育部設置藥學院；第二、藥學教育學制規定為三級制，藥學院系五年畢業，專科學校招收高中畢業生四年畢業，職業學校招收初中畢業生三年畢業；第三、非醫學院校得於理學院內設藥學系；第四、請教育部將現有藥學科系儘先改為藥學院。但至1949年止，仍然沒有藥科「改院」成功。

辛亥革命後，西方的文化傳播與日俱增，外國教會相繼在中國各地設立醫校，如1883年開辦的蘇州博習醫院醫學校（初稱醫學傳習所，為蘇州醫學院的前身）、1896年建立的上海聖約翰學院醫科等等。據初步統計，從1900年至1915年，外國教會共建立醫學院校23所，藥科學校、護士學校、助產學校等36所。醫學校中較著名的有夏葛女子醫學校（1902，廣州）、北京協和醫學校（1903）、華西協合大學醫學院（1910，成都）、湘雅醫學專門學校（1914，長沙）、齊魯大學醫學院（1917，濟南）、嶺南大學醫學院、震旦大學醫學院、同濟德文醫學堂、南滿醫學堂等，當時這些醫校不設藥科，但都有藥學課程。

藥學教育開始時亦係採取招收生徒的方式，主要是為教會醫院訓練調劑人員。後來逐漸發展為開辦中級藥科學校或訓練班。至於高等藥學教育的興辦，則始於20世紀初葉，較醫學教育為晚。同時，高等藥學教育，開始時並不是由外國教會舉辦，而是由中國政府舉辦。1906至1949年之間，中國建立的藥科校系累計20餘所，其中辦學時間較久、畢業人數較多、影響較大者，計有浙江省立醫藥專科學校藥科、國立藥學專科學校等8所系（科）。現按其成立

先後分別簡述於下。

1902年創辦北洋軍醫學堂。1906年改稱陸軍醫學堂並增設藥科，學制3年，1928年改制為4年，1945年與衛生人員訓練班合併成為國防醫學院，1949年以後遷往台北。另1912年開辦的浙江公立醫學專門學校於1913年創辦藥科，1952年同浙江大學醫學院合併成為浙江醫學院，1955年藥學系停辦。1917年成立的私立齊魯大學，1920年創設藥科，並從1926年開始招收高中畢業生，1941年改制為藥學系，隸屬理學院，學制4年。1952年與國立藥學專科學校合併成立華東藥學院，今為中國藥科大學。1929年私立中法大學於上海成立藥學專修科，學制5年，因得中法庚款之助，每年可派遣官費留學生赴法，該科於1950年同上海醫學院藥科合併。華西協合大學成立於1910年，1932年成立藥學系，後改組為華西醫科大學，藥學系改為藥學院。1936年國立藥學專科學校成立，是中國唯一獨立設置的高等藥學教育機構，學制4年，1949年以後該校同齊魯大學藥學系、東吳大學藥學專修科合併，更名為華東藥學院，現改組為中國藥科大學。1936年國立上海醫學院增設藥學專修科，學制4年，1950年同中法大學藥科合併，1952年浙江大學理學院藥學系併入改名上海第一醫學院藥學系，現為上海第一醫科大學藥學院。1943年北平大學醫學院設立藥學系，1946年改為北京大學醫學院藥學系，學制5年，1952年以後改名北京醫學院藥學系，現為北京醫科大學藥學院。

藥學校系(科)至1949年止，除以上8所外，增設的尚有杭州廣慈醫藥專科學校成立藥科、北平協和醫學院藥科、湖南湘雅醫學院藥科、浙江英士大學藥學系、廣州夏葛醫學院藥科、上海震旦大學醫學院藥科、蘇州東吳大學藥學專修科、新京醫科大學藥學部、盛京醫科大學藥劑師養

成所、浙江大學理學院藥學系、江西醫學專門學校藥科、貴陽醫學院藥學專修科。1937年瀋陽滿州醫科大學藥學部成立，後改爲瀋陽醫學院藥學系。抗戰期間還成立有福建醫學院藥科、私立西北藥學專科學校、川至醫學專科學校藥科(太原)等。不過這些校系(科)一般的時間較短，畢業學生較少，或者是早已停辦，影響均較小。

1949年以前各級藥學(西藥)教育的規模一般都較小，高等藥學校系(科)每年招收的學生多數爲一二十人，個別校系招生較多(如中法大學藥科曾一年招收60人)，但畢業時人數大下降很多。有的藥學系(科)一年只招收幾個學生，有的名義上是一個專科，而實際上僅辦了一個班，只畢業了四五個學生，因此培養出來的人數很少。1949年統計當時培養出來的藥師累計不過2000人，到衛生部門登記領取執照的藥師僅484人，藥劑士2873人。

在西藥的中初等藥學教育方面，1948年以前曾辦過一些藥學講習所(如上海、北平藥學講習所)、藥學職業學校(如上海廣澄高級藥學職業學校、上海東南高級藥科職業學校)、藥科學校(如江西省藥科學校、重慶西南藥科學校)以及補習學校(班)等。這些校所(班)主要辦在大城市如上海、北京、天津、南京、廣州、武漢、重慶、青島、杭州、福州、成都、濟南、瀋陽、南昌等，由私人或藥學團體主辦。此外，高等藥學校系(科)如國立藥學專科學校、中法大學藥科、軍醫學校藥科、西北藥學專科學校等也辦過一些中等藥劑班(有的稱爲高級藥劑職業科)、調劑訓練班、補習班等。廣州夏葛醫學院曾附設藥劑士學校一所。這些中初等藥學教育機構不列入政府的教育體系，多數校所缺乏辦學要求和培養規格，也沒有統一的學制和教學計劃，教學品質難以保證。

中國近代的藥學研究，其主要內容爲中藥的化學和藥

理研究。其他如生藥學研究，中藥藥性、鑒別、炮製、方劑、文獻等研究，以及藥物分析、化學合成、藥劑、藥物臨床等的研究都較少，至於藥用植物資源開發、海洋藥物、民族藥、生化藥物、抗生素等的研究就更談不上。中國學者應用現代科學技術研究中藥主要開始於二十世紀初葉。早期從事中藥現代研究的，主要是一些自歐美或日本留學回國的留學生。研究內容先是化學，後是藥理學，再後是生藥學，再後是臨床，與當時國外研究情況相似。從本世紀初至1949年的40餘年之間，中國學者共研究中藥百餘種，其中研究比較深入、系統或獲得較多成績的，有麻黃、當歸、延胡索、防己、貝母、三七、芫花、蟾酥、使君子、常山、鴉膽子等十餘種。此外對羊角拗和黃花夾竹桃的研究亦較有成績。

至於中藥人員的培養，歷來沒有設立專門的中藥學校，主要靠以師帶徒、身傳口授的方式培養人才。各地雖也開辦過一些中醫藥學校，但實質上只培養中醫，並沒有培養中藥人員。如1918年在上海創辦的神州醫藥專門學校、1924年在廣州辦的廣東中醫藥專門學校、1928年在北京創辦的中國醫藥專科學校、1929年創辦的北京醫藥學校培養的都是中醫。1935年，北平市國藥業工會始辦北平中藥講習所，開設的課程有中藥學、製藥學、中醫診斷學、中醫病理學、中醫處方學、國語(主要講古漢語)等。共辦了4期，培訓400餘人。學制前兩期一年半，後兩期一年。學員係招收北平各藥材行棧及藥店15~18歲的青年學徒，白天工作，晚上學習。學費由店主交納。期末考試及格者，講習所發給畢業證書，衛生局發給中醫開業執照，以致後來有一些人改業當了中醫。此其間，其他地方也辦了一些類似的講習所、講習班，專門培養中藥人員。

三、1949年以後的中國中藥學教育體系

1949年以來，中國對醫學教育進行一系列改革，形成現行醫學教育制度，包括初等醫學教育、中等醫學教育、高等醫學教育和畢業後教育。初等醫學教育制度的任務是培養城鄉初級衛生保健人員。初級衛生人員培訓工作主要依靠鄉(公社)衛生院、縣醫院和900多所縣衛生學校進行。

中等醫學教育制度的主要任務是培養各類中級醫藥衛生人員。1949年以後，為適應廣大農村人民需要，重點培養醫士、中醫與西醫兼學或分學的衛生保健人員，包括婦幼保健人員、助產士、護士、藥劑士、口腔醫士、放射醫士(技術員)、檢驗士(技術員)等。中等醫學教育任務主要由500多所中等衛生學校來完成，一般招收初中畢業或具有同等學歷青年。報考學生必需通過國家統一組織的入學考試，由學校根據其德、智、體三方面擇優錄取。中等醫學教材由教材編寫組按各專業的教學計劃、教學大綱編印出版。學生修畢全部課程考試及格，發給畢業證書，由國家分配工作。

高等醫學教育制度的主要任務是培養醫師、中醫師、衛生醫師、口腔醫師、藥師、中藥師等高級醫藥衛生人才。這一任務由高等醫藥院校負責完成，此外還包括畢業教育、函授教育和夜大學等。高等醫學教育分本科和專科兩種，本科和專科都招收高中畢業或具有同等學歷青年，並通過國家統一組織的入學考試，由學校根據其德、智、體三方面擇優錄取。本科醫學專業的學習年限一般為5年，個別重點學校為6~8年。藥學類專業一般為4年，也有5年的，中醫學院校學習年限與醫學院校本科一致。專科各專業的學習年限一般為3年。

畢業後教育制度為畢業於高等醫學教育或中等醫學教

育的醫藥衛生人員提供進修機會，目前大體上分爲研究生教育和進修教育兩類。研究生教育主要目的是培養醫學科學研究人員和醫學院的教師，分碩士研究生和博士研究生兩種。醫科碩士研究生招收高等醫藥院校或其他高等院校有關專業本科畢業或具有同等學歷的青年；博士研究生招收已經獲得碩士學位或具有相當水準的人。碩士研究生學習年限一般爲3年，博士研究生的學習年限一般爲2~3年。1978年，中國恢復研究生制度，國家教委規定5年內應培養出研究生18萬人。醫學各門類的研究生招收計劃，1986年要求佔國家計劃的10%左右，實際招收碩士研究生4,688人，博士研究生332人，在「七五」計劃期間要求醫學各門類招收碩士研究生和博士研究生各佔全國招生總數11%左右。在保證品質的前提下，在完成國家招生計劃外，可以接受委托代培研究生，培養經費由用人單位承擔。

進修教育是爲在職高、中級醫藥衛生人員提供學習的制度。一般進修的內容必須與所從事的專業相一致。進修期限可長可短，期限較長的，進修結束後，成績合格可發給結業證書，但不授與學位。進修的方式可以多種多樣，大體上分脫產進修和不脫產進修，也稱在職進修，不脫產進修屬於定期參加聽課或短期講習班等形式。進修教育的面很廣，所以採取分級管理體制。中央級進修由衛生部認可的全國性進修基地負責，主要接受全國省級以上醫療、預防教育、科研等技術骨幹的進修。省級進修，由省、市、自治區衛生廳局負責組織，在省、市、自治區內有條件的醫療預防教育研究單位中舉辦，主要接受地、縣級醫藥衛生人員。縣級進修由縣衛生局組織負責本縣中、初級衛生人員的進修，提高鄉衛生院人員的技術水準和培訓、複訓鄉村醫生(赤腳醫生)等，接生員、衛生員培訓提高由鄉衛生院負責組織進行。

50年代初，先後在北京、上海、天津等地舉辦了中醫藥講習所，對青年藥工人員講授中醫藥基本知識和文化課程。從1953年開始，陸續在北京、天津、上海、山東、山西、吉林等省開辦了中藥學校或設立中等衛生學校的中藥專業，1958年江西樟樹鎮辦了江西中藥學校，四川省峨眉縣創辦中國第一所中藥中學，翌年發展為四川省峨眉中藥學校。中等中藥學教育到1985年底，中藥士專業33個，中藥專業4個，中藥商品專業3個，中藥製劑專業2個，中藥材、中藥製藥、中藥鑒定與分析專業各1個，蒙藥士專業4個。

從50年代起先後在北京、成都、上海、廣州等地建立了中醫學院，下設中藥系。1956年中國國務院提出重點產區應開辦藥材幹部訓練班。1958年衛生部要求在高等醫藥學院中逐步開設中醫藥課程，並下達中藥學概論教學大綱。1958年開始舉辦「西藥學中藥班」，「中藥研究班」，同時在藥學院系增設中醫藥基礎理論課程。高等中藥教育最早的是河南，1958年河南中醫學院首先創辦中藥專業。1959年至1960年，成都、北京、南京、湖南、雲南中醫學院相繼增設中藥專業。1978年以後，增設黑龍江商學院中藥製藥專業，在吉林農業大學、西北大學設立藥用植物、藥用動物、中藥栽培等專業。1982年在南京藥學院、瀋陽藥學院新建和擴大中藥系，1986年原南京藥學院與南京中藥學院合併成立中國藥科大學，下設中藥學院。

1965年全中國醫藥衛生系統所屬高等學校的藥學系、中藥系在校學生達2000多人。文化大革命時，1966至1969年藥學院校全部中斷招生，1970至1971年僅有個別院校開始試辦短期藥學試點班，1972年至1976年各藥學院校招收推薦入學的「工農兵」學員8000多名，藥學教育遭到嚴重破壞，教育品質大大下降。

1977年以後，藥學教育發生了變化。至1987年底，中國有中藥學院1所，中醫學院中藥、藥學系21個，中藥專業點33個，中藥製藥專業點1個，中藥鑒定專業點1個，藥用植物專業點1個，藥用植物栽培專業點1個。到1990年全中國高等中西藥學教育有56所藥學院校(系、專業)，91個專業點，設置藥學類專業共19個。獨立的藥學院校3所，設有藥學院校的醫學院校20所，設有中藥系或藥學系的中醫學院22所，設有藥學系或專業的其它院校4所，設有藥學專業的醫學專科學校7所。全中國除青海、寧夏、西藏、海南4省區外，其它26個省、市、自治區都設有藥學院校。1990年全中國中等藥科學校(包括設有藥劑、中藥、製藥等專業的衛生學校)共計138所，除西藏、海南2省區外，各省、市、自治區都設有中等藥科學校。在校本專科學生數1978年為9,716人，1988年19,496人。在校藥學類研究生1978年59人，1988年976人。從1979年至1988年間，累計本專科畢業學生25,310人，畢業研究生1,394人，中等藥科學校在校生數1983年為12,254人，1988年21,470人，這六年間中等藥科學校畢業生28,427人。

自1978年恢復培養研究生制度後，全國不少高等院校及藥學科研機構開始招生中藥學碩士學位與博士學位研究生。僅1987年生藥學、中藥學、方劑學三個專業點的碩士、博士生在校人數為237人。

近幾年來，成人藥學教育也有發展，全中國恢復和新辦藥學夜大學本科、專科32所；職工大學7所；職工中專學校(班)24所；在中國藥科大學及瀋陽藥學院創辦藥學企業管理幹部專修科；各高等藥學院(系)均舉辦各類進修班，為藥學在職職工提供學習的機會。

中國高等藥學教育在1949年始，初期只有單一的藥學專業，逐步發展成現有的藥學類專業14個(含試辦專業)，

計有藥學、藥物化學、藥理學、藥物分析、化學製藥、微生物製藥、生物製藥、藥物製劑、中藥學、中藥鑒定、中藥製藥、臨床藥學(試辦)、中藥藥理學(試辦)、中藥資源(試辦)、。此外，還有醫藥企業管理專業，以及4個醫藥應用文理科業專業。

高等藥學教育據1990年12月底資料顯示，共有高等藥學院校52所，培訓15種藥學專業，其中包括中藥學、中藥制藥、中藥鑒定、中藥藥理，與中藥專業有關之高等藥學院校(系)詳表2-1。中等藥學教育方面，1990年設有藥科專業的中等衛生學校和中等醫藥學校共144所，專業設置包括中藥士、蒙藥士、維藥士、中藥制藥、中藥、中藥商品、中藥鑒定、中藥栽培、中藥材、中藥經營等。

表2-1 中藥相關專業與院校數

地區	高等藥學 院校數	藥學類專業	人口數 (萬)	醫院數	藥廠數
北京市	2	藥學,藥化,中藥,中藥制藥, 應用化學	992.6	395	47
天津市	2	藥學,中藥	832.8	282	46
遼寧市	2	藥學,中藥,藥物化學,藥物分析 化學制藥,微生物制藥,藥劑, 中藥制藥,醫藥企業管理	3777.4	1948	95
吉林省	2	藥學,中藥	2336.4	1330	82
黑龍江省	3	藥學,化學制藥,中藥,中藥制藥	3364.0	1615	70
上海市	4	藥學,化學制藥,藥物化學,藥理 中藥	1249.5	430	124
浙江省	2	藥學,中藥	4121.2	3275	104
江蘇省	3	藥學,藥物化學,藥物分析,化學 制藥,中藥,藥理,藥物制劑,中 藥鑒定,中藥藥理,中藥制藥, 中藥,醫藥企業管理	6348.0	2482	169
安徽省	1	藥學,中藥	5286.6	3163	66
江西省	1	藥學,中藥,中藥制藥	3559.0	2234	88
山東省	2	藥學,中藥	7889.5	2690	111
河南省	2	藥學,中藥	7933.5	2690	110
湖北省	4	藥學,中藥,化學制藥	5058.1	1834	95
湖南省	2	中藥,藥學	5782.6	4132	50
廣東省	2	藥學,中藥	6447.2	2307	120
廣西壯族 自治區	3	藥學,中藥,化學制藥	4016.4	1401	52
四川省	2	藥學,中藥,藥物化學,臨床藥學	10458.4	8164	99
貴州省	2	藥學、中藥	3051.4	3349	25
雲南省	1	中藥	3513.0	1802	34
陝西省	2	藥學、中藥	3088.2	2559	59
甘肅省	2	藥學、中藥	2103.4	1499	24

表2-2 中藥專業教學進程表 (四年制)

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配							
		考	考	總	講	實習	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年	
						驗及	一 學 期	二 學 期	三 學 期	四 學 期	五學期	六學期	七 學 期	八學期
						、計	18周	18周	18周	16周	2周	18周	18周	3 15 18周
		試	查	計	課	實論	每 周 學 時 數							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)
1	德 育	2	1、3 4、5 6	106	102	4	1	1	1	1	1		1	
2	中國革命史	1		63	53	10	3.5							
3	中國社會主義建	3		63	53	10			3.5					
4	馬克思主義原理	5		63	53	10					3.5			
5	體 育	2、4	1、3	140	6	134	2	2	2	2				
6	外 語	2、4	1、3	280	250	30	4	4	4	4				
7	拉 丁 文		2	18	16	2		1						
8	中醫學基礎 (含中醫診斷學)			90	80	10	5							
9	高等數學、 數理統計學	1	4	120	110	10	4			3				
10	無機化學	1		80	50	30	4.5							
11	分析化學	3		90	50	40		5						
12	有機化學	3	2	120	70	50		4	3					
13	物 理	2		72	50	22		4						
14	儀器分析	3		80	56	24			4.5					
15	解剖生理學		3	90	50	40			5/5					
16	物理化學		4	80	60	20				5				
17	生物化學	5		64	44	20					3.5			

華南植物實習

生產實習四週

畢業實習

續表2-2 中藥專業教學進程表 (四年制)

順 序	課 程	按學期分配		學 時 數			按 學 年 及 學 期 分 配									
		考 試	考 查	總 計	講 課	實習 及 、討 實論	一 學 年		二 學 年		三 學 年		四 學 年			
							一 學 期 18周	二 學 期 18周	三 學 期 18周	四 學 期		五學期 18周	六學期 18周	七 學 期		八學期 18周
										16周	2周			3	15	
							每 周 學 時 數									
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)		
18	藥用植物學	4		120	80	40				7.5	藥用植物學實習			畢業實習 生產實習四週		
19	中藥化學	5	4	180	90	90				5		4				
20	中 藥 學 (含中藥學史)	5		144	130	14						8				
21	方 劑 學 (含中醫內科)	6		72	62	10							4			
22	微生物學		5	54	34	20						3				
23	基礎藥理學	5		90	60	30						5				
24	炮 制 學	6		117	62	55							6.5			
25	中藥鑑定學	7	6	216	108	108						6	5		8.5	
26	藥 劑 學	7	6	216	117	99							5		8.5	
27	中藥藥理學	7		52	34	18									3.5	
29	選 修 學		1, 2 3, 5 6, 7	222	210	12	1.5	3.5	3.5		2	2		3		
30	總學時及周學時			3100	2170	930	25.5	24.5	26.5	27.5	28	26		24.5		
31	每學期開課門數						8	8	8	7	7	6		5		
32	考試門數	25					4	5	3	3	4	3		3		
33	考查門數		24				4	3	5	4	3	3		2		

藥用植物實習

生產實習四週

畢業實習

表2-3 藥學專業教學時數比例

項 目			時間	占總學時(%)
必 修 課	普 通 課	政治(含德育)	293	9.45%
		體育課	140	4.52%
		外 語	298	9.61%
	專業基礎課		1274	41.10%
	專業課		873	28.16%
選 修 課			222	7.16%
總 學 時			3100	100.0%

表2-4 藥學專業選修課程

開課學期	課 程 名 稱	學 時
1	藥用動物學	27
2	細胞生物學、醫古文、(指定選修)	30.54
3	計算機基礎知識(指定選修) 本草學基礎 醫用電子學	45 30 30
5	藥用植物栽培技術與有效成份的關係 中藥商品知識 藥事管理學(指定選修) 中藥研究新進展	30 30 30 30
6	中醫藥文獻檢索與利用 中成藥質量控制知識 化工原理和化工機械在中藥廠的應用	40 30 30
7	中醫食療學 臨床中醫學基礎	30 54

四、本章摘要

政府舉辦醫學教育始於南北朝，政府設置醫學以廣傳授；隋設「太醫監」，分三科教授醫生；唐設「太醫署」，附設醫學校培養醫藥人才；宋設「太醫局」分九科，專司醫學教育；明於太醫院，分13科培養子承父業的醫家子弟。以上的教育皆屬於官辦，且以爲宮庭服務爲主。清之醫學教育分兩類，一是由太醫院教授內監的醫藥學生，稱「內教習」；一是教受來自普通平民和醫官子弟的習醫藥學生，稱「外教習」。歷朝歷代中除唐代有藥園師，屬於藥學教育的範疇外，其餘並無。清末(1906年)至1949年爲止的藥學教育，最高只有專科學制，培養出來的藥師累計2,000人，到衛生部門登記領取執照的藥師484人，藥劑士2,873人。當時的藥學教育中，並無中藥學的教育。

1949年以後藥學教育分成兩類，即藥學教育與中藥學教育。1950年代起先後在北京、成都、上海、廣州等地建立了中醫學院，下設中藥系。1958年起在高等醫藥學院中逐步開設中醫藥課程，並開始舉辦「西藥學中藥班」和「中藥研究班」，使一部分(西)藥學技人員掌握一定的中醫藥學基礎理論和基本知識，同時在藥學院系增設了中醫藥基礎理論課程。日後相繼增設了中藥專業教育，以適應各種需要。而上述的西學中之藥學人員，事實上到1990年止，對於中國的中藥事業是居於主導地位。

中國的藥學教育分成初等藥學教育、中等藥學教育、高等藥學教育和畢業後教育等四大項。因中國幅員廣大，農村城鄉差距極大，所以對於中等教育於1949年起便特別注重並優先發展，因教育學習期短，且可達一定程度，畢業後是分配在基層醫療衛生機構從事衛生工作。而初等教育則相當於技術員類的教育，對於偏遠地區，更是需求此

類人員，且可對「10年文革」期間所製造的「赤腳醫生」及「工農兵」學員等水準偏低的醫藥人員，加以再教育以後，充實初級醫藥人員，以便從事於偏遠地區及最基層之醫療服務。

中國高等藥學教育在1949年始，初期只有單一的藥學專業，到目前已發展出現有的藥學類專業14個（含試辦專業），計有藥學、藥物化學、藥理學、藥物分析、化學製藥、微生物製藥、生物製藥、藥物製劑、中藥學、中藥鑒定、中藥製藥、臨床藥學（試辦）、中藥藥理學（試辦）、中藥資源（試辦）。此外，還有醫藥企業管理專業，以及4個醫藥應用文理科業專業。中等和初級醫藥學教育由衛生部門負責管理；高等醫藥學教育則由教育之國家教育委員會、衛生部共同管理。1982年以後，中國國務院批准了國家教育部、國家計劃委員會加速發展高等教育的方針，增加招生數，擴展辦學管道。將年全中國招生的人數，由1982年至1987年這5年內，即增加了75%。

第二章參考資料

1. 陳新謙, 張天祿, 中國近代藥學史, 人民衛生出版社, 1992年4月第一版。
2. 錢信忠, 中國衛生事業發展與決策, 中國醫藥科技出版社, 1992年6月第一版。
3. 傅維康, 中藥學史, 巴蜀書社, 1993年6月第一版。
4. 張鳴皋, 藥學發展簡史, 中國醫藥科技出版社, 1993年7月第一版。

第三章、中國中醫護理教育體系

一、前言

中國護理教育始於1883年麥基妮(Mckechnie)女士在上海極力傳揚南丁格爾理念與新的護理制度。1887年，布恩(Boone)醫生於上海成立中國第一所護士學校，以學徒方式訓練護士協助醫療工作之推展。1900年漢口普愛醫院成立三年訓練課程的護理學校，首開正規護理教育之先趨。1935年中華民國衛生部將醫學教育納入政府的教育系統中，1937年由教育部舉辦全國護理畢業會考，但1937年爆發中日戰爭，第二次世界大戰使許多正規教育停辦，而護理教育也由三年半的正規教育變成三個月一期的短期訓練，以因應軍護的需求，1949年中華人民共和國建國，在文革時期(1966~1976年)學校都被迫停辦，直到1976才陸續恢復辦學。而在五十年代，政策導向停辦高等護理教育，故自五十年代到八十年代，只有中等教育(中專)，相當於台灣的護校。

直到1984年教育部和衛生部聯合開會，決定恢復大學本科教育，於1985年後有12所高等醫學院校(北京醫科大學，協和醫科大學，上海醫科大學，上海第二醫科大學，上海第二軍醫大學，山東醫科大學，西安醫科大學，中山醫科大學，中國醫科大學，天津醫學院，南京醫學院，華西醫科大學等)開設大學專科護理系。至於護理系本科生，學制為五年(相當於台灣的學士學位)是1983年由天津醫學院成立。碩士研究所教育，是於1992年北京醫科大學正式招生，目前大陸並無博士學位的護理教育。

中醫護理教育方面約在1956年納入正規教育。1959年

北京中醫學院率先成立中醫護理科，招收初中畢業生，學制爲三年之中專程度護士。於1984年改成護理系，招收高中畢業生，學制爲大學專科三年制學生。

二、護理教育體制

中國的護理教育大致分爲中等護理教育（簡稱中專）、大學專科（簡稱大專）、大學本科（簡稱本科）及研究所碩士教育等四種。而其受教育的型式，除學校課堂教育外，尚有電視大學、函授學校、自學考試等亦可分別獲得中專與大專等國家認可的正式學歷，試分述如下：

大學本科護理系的招生對象爲應屆高中畢業生。凡報考大學本科護理系的學生，均應參加七月份由高等教育部招生辦公室（簡稱高教部招生辦）舉辦的一年一度的全國統一考試，並由高教部招生辦確定最低錄取分數線（重點大學較普通大學錄取分爲高），各學校根據招生計畫擇優錄取，學制五年，畢業後可獲學士學位，並由學校與地方政府統一分配。

在大學專科班方面，中國現有護理大專班學校共23所。招生對象爲中等護士學校畢業且工作3~5年的護士，由個人申請或部門領導推薦，經所在工作單位領導批准，可報考並參加五月份由全國成人高等教育招生辦公室組織的成人高等教育招生統一考試，並由成人高等教育辦公室確定最低錄取分數線，各學校根據招生計畫擇優錄取，學制三年，成績合格者可發給大專學歷證書，回原單位工作。此外亦有招收高中畢業，學制三年制的大專正規教育，但數量較少。

在中等護士學校方面，中國現有中等護士學校（含衛

生學校護士班) 共有501 所。中等護理教育有二年制及四年制兩種學制，二年制招收高中畢業生；四年制招收初中畢業生。兩者畢業後均獲中等護理專業畢業證書，由地方政府統一分配工作。中等護士學校從辦學形式上大致可以分爲獨立護士學校、衛生學校設護士專業班、醫院辦護士學校、職業中學設護士班、成人中等護士職工學校五類。

獨立護士學校又有兩種形式，第一種爲總分校體制，如天津護士學校即總校下設若干分校，分校設於醫學院附屬醫院或有教學條件的醫院內，學生在總校學習基礎課，分校負責完成臨床課的教學任務及臨床實習的帶教工作。分校校長由醫院分管護理工作的副院長或護理部主任兼任，教導主任由分管護士繼續教育的護理部副主任兼任或設專職教導主任，分校是受總校及醫院雙重領導。第二種爲護士學校與臨床實習基地相結合的形式，因護校本身無附屬醫院，而需經上級領導機構指定具有教學條件的綜合性醫院作爲護生的臨床實習基地。醫院護理部專人負責護生的臨床教學工作，雙方共組臨床教學小組完成臨床實習。

醫院辦護士學校是大陸和世界各國辦護校的最早形式，大陸仍沿襲至今。其必須嚴格執行衛生部教育司所規定的護理教學計畫或教學大綱。醫院辦護校由省、市、自治區級的綜合性醫院、高等醫學院校的附屬醫院或條件較好的地、市綜合性醫院。衛生部還規定醫院辦護士學校應具備下列條件：有校舍（教室、實驗室、示教室、宿舍）；有獨立編制；有專職教師；有教學儀器設備；有相應的教學經費。

職業中學設護士班招收應屆初中畢業生或待業青年，學制四年，畢業後可獲職業中學護士專業畢業證書，除少數成績優異者政府錄用外，其他由個人自謀職業。成人中等護士職工學校則招收具有初中以上學歷的在職但無護士

學歷的護理人員，經過教育局成人教育辦公室統一招生，以業餘學習為主，學制三年，成績合格者發給中專護士畢業證書。

在其他學制方面，高等函授學歷教育方式包括自學、實驗、實習、輔導和答疑作業，面授、考核等，通過考核者即可獲得學歷證明，故其函授教育以有指導的業餘自學為主，集中面授為輔，且強調函授生的實踐經驗，故招生對象必須有五年以上的實踐實驗。其面授時數一般佔30%左右，函授生每學期要完成二～三次作業，且每學期有1～2週的帶薪考試假期。有一門考試不及格不准畢業，只發學習証書。整體而言函授學校是依托於普通高等學校的正規繼續教育。所以臨床單位是有計劃的選送護士參加函授招生統一入學考試，它是與大學同等學歷。在電視大學方面，1989年貴州省電視大學貴陽分校在全國電視大學開辦護理事業業餘大專班，學制為三年，學員來自各醫院，學習以在職進修進行。在高等教育自學考試方面，1988年北京市高等教育自學考試委員會開設護理專業班，成人自學高考完全依靠自學，考試時間一年兩次，由個人選擇考試科目順序，這種形式的學習所需時間較長。報名自學考試需從事護理工作五年以上，參加成人自學高考及格者才有資格入學，但考生需向該工作單位提出申請經批准後方能報考，一般為在職進修方式，必須通過13門學科的考試，始授以大學專科學歷。以上學制可以圖3-1簡單表示。

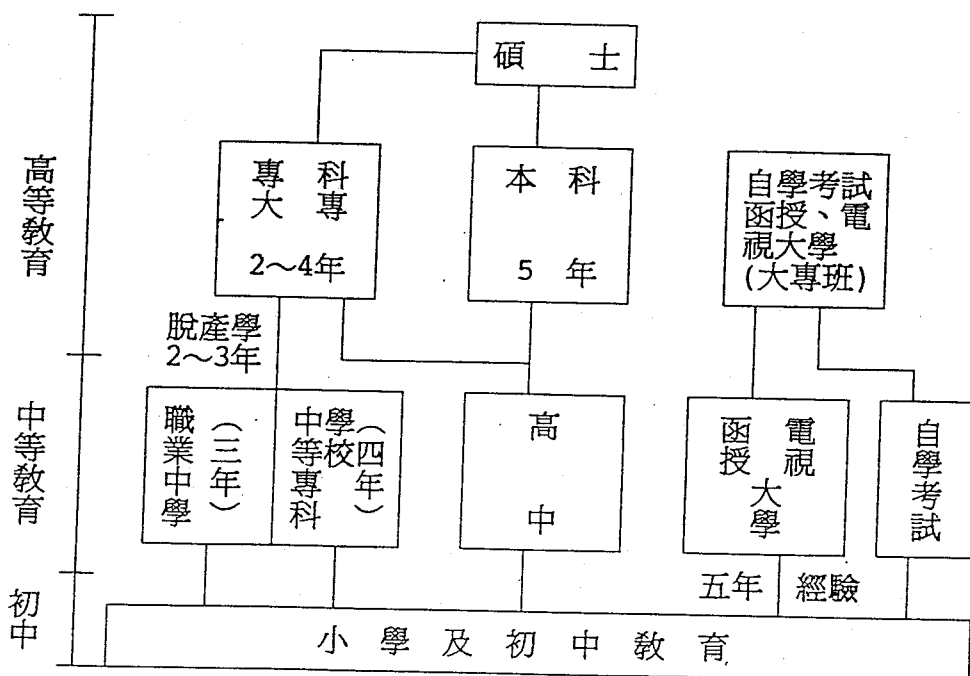
三、護理教育課程內容

大學本科護理系五年必修課程有 (1)一般科目：政治、體育、外語、教育學、生物學、物理學、計算機基礎、

醫用化學、數學等9門課共1,226學時，此外有社會學講座和音樂講座。(2)基礎醫學：人體解剖學、組織與胚胎學、生物化學、生理學、微生物學、免疫學、寄生蟲學、病理解剖學、心理學、病理生理學、藥理學、診斷學、飲食營養學、中醫基礎、衛生學等15門課共1,334學時。(3)專業課：護理學基礎、內科護理學、外科護理學、婦產科護理學、小兒科護理學、神經精神病護理學、護理倫理學、急救醫學及護理8門課1,017學時。(4)臨床實習48週共2,688學時，其中內科12週，外科8週，手術室4週，婦產科及兒科各6週，ICU6週，針灸2週，門診4週(門診實習有3週實習醫療以體格檢查為主)。

大學專科班三年必修課程第一年有政治、英語、語文、醫用化學、生物、體育、醫學基礎理論、心理學、教育學、護理倫理學、護理人際關係學共11門課969學時。第二年有體育、英語、醫學基礎理論、診斷學、護理人際關

圖3-1 中國中醫護理教育體系



係學、內科護理學、外科護理學、中醫護理學、共 1,083 學時。第三年爲兒科護理學、婦產科護理學、五官科疾病及護理、護理管理學、衛生學及流行病學、電子計算機及專題講座共 513 學時，另有畢業實習 20 週，其中包括一週撰寫論文。

中等護理教育課程分 (1) 二年制課程：政治、體育、英語、解剖、生理、生化、微生物、倫理學、病理學、藥理學、心理學、基礎護理學、內科學及護理、外科學及護理、傳染病及護理、婦產科及護理、兒科學及護理、五官科及護理、公共衛生學、急救醫學、心電監護共 1,174 學時，此外見習 4 週，畢業實習 37 週。(2) 四年制課程：政治、體育、語文、化學、英語、數學、物理、解剖、生理、生物化學、護理學、病理學、生物學、微生物學、基礎護理學、護理倫理學、婦產科及護理、外科學及護理、兒科學及護理、五官科學及護理、傳染病學及護理、衛生學、中醫學、計算機共 3,132 學時，畢業實習 42 週。

以上是一般中專護理科系課程，而在中醫學院的中專教育，除一般課程外還包括中醫學基礎、實用中醫護理、中藥方劑學、中醫護理概要、基礎護理學、解剖學、生理學、針灸學及護理、婦科護理、內科護理學、外科護理學、兒科護理學、畢業實習約 20 週，學制爲四年。

爲提昇中醫護理理論與技術的能力，1980 年代護理界各省市均陸續舉辦各種西學中的中醫護理知識班，如上海市辦的中西醫結合臨床護理研究班，中國中醫研究院教育處辦「中醫護理理論提高班」，「西醫學中醫班」，西苑醫院辦「中醫護理科研學習班」等，爲提昇中醫護理品質，各中醫院均成立教研室、科研小組，其主要從事中醫臨床護理規範的研究，學生在醫院實習，均由醫院指派「帶教護士」指導。所謂帶教護士，在臨床指導護生各項護理

技術，與護生一起照顧病人，每名帶教護士負責1~3名實習護生，帶教護生一般是護師擔任。

四、資格考試與任用制度

在「中華人民共和國護士管理辦法」頒布前，凡是中等護士學校畢業以及各大專、大學本科護理專業畢業生，工作1~2年考核合格，經本單位批准，衛生局人事處備案，國家均可確認其護士或護師資格。自1993年「中華人民共和國護士管理辦法」頒布後，凡申請護士執業者，必須通過衛生部統一執業考試，取得「中華人民共和國護士執業證書」者方可申請護士執業註冊。

管理辦法規定，對已獲高等醫學院校護理專業以上畢業文憑者，以及獲得省級以上衛生行政部門確認免考資格的普通中等衛生（護士）學校護理專業文憑者，可免於護士執業考試。護士執業考試每年舉行一次，凡已獲護士執業證書者，可到執業所在地的縣及衛生行政部門辦理註冊手續，註冊有效期限為二年。

至於各學制畢業後進入就業市場情況，臨床上對於大專生、畢業生，大部份讓他們參加病區質量評定小組，擔任責任護士，擔任護校學生的帶教工作，鼓勵積極撰寫護理論文，並考核歷年表現，適時給予升遷。至於技術職稱的晉升，1979年衛生部頒發「衛生人員職稱及晉升條件」，規定護理人員的晉升職稱依序為護士、護師、主管護師、副主任護師、主任護師。各省市每年舉行一次對各級護理人員晉級統一考試（包括理論、業務能力、科研成果、論文及外語）。按照國家規定的晉升條件合格者可晉升上一級技術職稱。

在任職資格及工作職責方面，護士的資格為中專護士學校畢業考試及格者。護士的業務為在護士長領導和護師指導下，執行各項護理制度和技術操作規程，正確執行醫囑，準確及時完成各項護理工作，做好基礎護理和精神護理，經常巡視病房，密切觀察與記錄危重病人的病情變化，做好危重病人搶救配合及各種搶救物品和藥品的準備和保管工作，協助醫師進行各種診療工作及標本的採集，指導護生和護理員、衛生員的工作。

護師的資格為大學專科護理專業畢業之護士工作滿二年考試合格，或大學本科護理系畢業之護士工作滿一年考試合格，或中等護士助產學校畢業之護士工作滿五年考試合格，並經護理部及科室評議推薦者。護師的業務為在護士長領導和本科主管護師的指導下，參加病房臨床護理，指導護士進行專科護理技術操作，參與危重病人及疑難病人的護理及搶救，制訂責任制護理(Primary Nursing)計畫並實施，參與護理查房及護士帶教，協助護士長對護士進行技術考核，參與臨床科研工作。

主管護師的資格為大學本科護理系或大學專科護理畢業，任護師五年以上，經專業技術操作及外語考試合格，有正式護理論文發表兩篇，經中級職稱評審委員投票 2/3 票數通過者。其業務為在護士長、主任護師或副主任護師領導下進行工作，負責護理質量的管理，解決本科護理工作中的疑難問題，指導危重病護理計畫的制訂和實施，組織護理查房及護師業務培訓，參與護士課堂授課及大專、大學護生的臨床實習，參與護理科研，撰寫論文及參編教材。

副主任護師的資格為大學本科護理系畢業，從事主管護師工作五年以上，任職以來在省級刊物以上發表署名第一作者論文二篇以上；實際工作能力達到本專業規定的副

主任護師技術標準，並能提供反映實際水平的技術資料；工作中成績突出或獲得過市衛生局科技進步三等獎以上獎勵一項(課題負責人)；能閱讀本專業外文書刊；經外語或醫古文考試合格，由院高級職稱評審評員會投票過 2/3票數者方能晉昇。其業務為在護部主任領導下負責本科護理技術，科研教學工作，參與並指導疑難危重病人的護理會診及搶救，參加病房或科室護理查房，了解國內外護理發展動態，積極引進新技術，組織全科或全院性的業務學習，擬訂培訓計畫，協助護理部主任評價護理質量，參與對各級護理人員的業務技術考核，承擔護理系學生的臨床實習及課堂授課，撰寫論文或編寫教材，參與護理科研。

主任護師之資格為大學本科護理系畢業，從事副主任護師工作五年以上，在國家級刊物或在全國學術會議上發表第一作者論著二篇以上；或在省市級專業刊物上發表第一作者論著三篇以上。能根據專業發展的需要引進、開發醫療衛生技術、新方法，並應用於臨床實踐，取得較好的效益。實際技術水平及工作能力達到專業規定的主任護師技術標準；熟練掌握一門外語，經考試合格者。其業務與副主任護師相似，常被聘為護理部主任或護理研究室主任等職務。

臨床中醫醫院護理業務在中國不僅是門診治療而已，尚且有住院病人，因此也有一套住院病人中醫護理的病歷，及針對中醫護理病歷的評分標準和中醫醫院護理業務評鑑標準。這些相關規定詳見本章之附表。

本章參考資料

1. 中華護理學會教育工作委員會(1993)，全國護理教育改革研討會在成都招開，中華護理雜誌 28(9):575.

2. 孟寶珍，(1993)，中國大陸護理簡介(上)，華杏護理廣場。
3. 孟寶珍，(1993)，中國大陸護理簡介(下)，華杏護理廣場。
4. 姚霄安，武燕，孔曉霞(1993)，全國首屆電視大學護理專業班畢業，中華護理雜誌 28(3):189.
5. 常立身，馮運華(1993)，中醫護理科研工作的管理體會，中華護理雜誌 28(6):353-354.
6. 陳月枝，(1995)，護理學導論，匯華，台北，114-144.
7. 張曼玲，(1993)，從海峽兩岸中醫藥及護理學術交流談實現人員為什麼要瞭解中醫藥，中醫護理研習會。
8. 趙炳華(1994)，中國大陸護理事業的發展，華杏護理廣場。
9. 董靜浦(1988)，介紹我校的護理教育改革，中華護理雜誌，21(2)，53~55.

表3-1 中醫護理專業教學進程表 (按週)

序 號	課 程 設 置	按學期分配		學 時 數			按學年及學期分配									
		考 試	考 查	總 計	講 授	實 習	第一學年		第二學年		第三學年		第四學年			
							1	2	3		4		5	6	7	8
							18週	19週	15週	4週	15週	4週	19週	18週	44週	
一、普通課 1094學時 占36%																
1	政 治	2.4.6	1.3.5	196	160	36	2	2	2	集 中 教 學 實 習	2	集 中 教 學 實 習	2	2	畢 業 實 習	
2	體 育		1-6	196	196		2	2	2		2		2	2		
3	語文(含醫古文)	1, 2		184	140	44	90/5	94/5								
4	數 學		1	72	60	12	4									
5	物 理		1	54	40	14	3									
6	化 學	1		108	84	24	6									
7	英 語		1-6	204	160	44	2	2	2		2		2	2		
8	思想品德		1-6	80	62	18	1	1	1		1		1			
二、基礎課 798學時 占26.3%																
9	生物學		1	36	26	10	2			集 中 教 學 實 習		集 中 教 學 實 習			內 科 婦 科 兒 科 外 科 皮膚科 泌尿科 檢驗科 放射科 藥劑科 衛生科 營養科 預防科 衛生防疫 衛生監督 衛生檢驗 衛生教育 衛生宣傳 衛生管理 衛生行政 衛生立法 衛生司法 	

續表3-1 中醫護理專業教學進程表 (按週)

序 號	課程設置	按學期分配		學時數		按學年及學期分配										
		考 試	考 查	總 計	講 授	實驗 實習 自習	第一學年		第二學年		第三學年		第四學年			
							1	2	3		4		5	6	7	8
							18週	19週	15週	4週	15週	4週	19週	18週	44週	
三、專業課 1144學時 占37.3%																
19	常用藥物學		5	60	50	10							3		畢業實習 內科 8週 外科 10週 婦科 6週 兒科 4週 針灸 8週 急救 4週 衛生 2週 總計 42週	
20	診斷學基礎		3	60	48	12		4								
21	內科護理學	4、5		220	140	80				120/8		100/5				
22	外科護理學	4、5		210	140	70				110/7		100/5				
23	婦科護理學	5		74	50	24						4				
24	兒科護理學	5		74	50	24						4				
25	五官科學護理學		6	84	64	20							4			
26	傳染病護理學	6		56	40	16							3			
27	衛生學		6	64	50	14							2			
28	護理心理學		6	36	26	10							2			
29	營業學及護理		6	30	20	10							2			
30	針灸推拿及護理		4、5	90	50	40				50/4		10/2				
31	中醫護理技術操作	6		30	20	10							2			
32	急救護理學	6		36	20	16							2			
33	氣功講座			20	10	10							1			
畢業考試科目		總學時、選學時		2256	2256	780	31	30	29		31		30	24		
基礎護理學 內科護理學 外科護理學 護理技術操作		每學期開課門次					10	10	8		8		10	11		
		考試門次					3	4	1		4		4	4		
		考查門次					7	6	7		4		6	7		

表3-2 中醫護理專業全部時間分配表（按週）

學年	講授實驗 練習討論	集中教 學實習	畢業 實習	考試	入學教育 畢業教育	勞動	假期	機動	總計
1	37			2	1	1	10	1	52
2	30	8		2		1	10	1	52
3	37			2		1	10	1	51
4			44	3	1		1		49
合計	104	8	44	9	2	3	31	3	204

表3-4 中醫護理病房評分標準

科室_____ 病人姓名_____ 病歷號_____ 總評分_____

項 目	內 容	分數	項 目	內 容	分數
局 樣 3分	填寫漏項	0.5	護理措施 15分	未按要求格式書寫或有錯誤未修改	2
	描述不恰當	0.5		未針對護理問題或針對性差	4
	診斷不準確	1.5		必要的護理措施漏項	3
	其 他	0.5		措施不具體、無法實施	3
				以醫藥或護理常規代替措施	2
簡要病史 7分	書寫格式不符合要求	1			未針對護理問題分條敘述
	主訴敘述不清或無時間要素	1.5	日程記錄 15分	未隨症候變化提出護理問題和修改措施	4
	漏寫病因或現症	2		未按時記錄日程、或有錯誤上級護師未修改	2
	漏寫主要症狀或主要陽性體徵或檢驗閱	1.5		連貫性差、內容籠統、簡單、未反映病情動態	2
				詞句不簡，重點內容不突出	1
	鍵陽性指標			未體現措施是否落實及效果如何	4
詞句不簡或未用術語描述	1	未用中西醫術語或用詞不當		1	
護理檢查 10分	填寫漏項	1		記錄後未簽名或上級護師無審閱簽名	1
	描述不具體或不恰當	3	護理小結 10分	書寫內容簡單不符合要求	2
	資料收集不利辨証	6		無護理實施效果評價	3
辨証分析 10分	無病因、病位、病性、証型	2		無護理全過程經驗及教訓	2
	辨証分析與收集資料不符	2		無病人對護理的評價	2
	辨症不恰當(病因、症位、証型不準確)	4		無上級護師審閱簽名	1
	未按規定格式書寫	1		出院指導 10分	內容不具體，指導針對性差
	詞語不簡或未用術語描述	1	必要的指導內容遺漏		3
護理問題 10分	提出的護理問題概念不清	3	無保健養生內容		3
	籠統不具體、針對性差	4	無出院時間		1
	必要的護理問題漏提	3	其 他 10分	字不清、塗改、剪貼、挖補不潔	2
	未按重、輕、急、緩順序提出	2		不通順、有錯別字	2
	有錯誤而無上級護師修改	2		未按規定要求審閱簽名	2
		用詞不簡或不當	1		

表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
1. 護理管理體系 (200分)	三級中醫醫院（二級醫院如未特殊註明，則同樣要求）		
(1) 體制與人員要求 (35分)	1. 醫院護理工作實行院長領導下的護理部主任負責制。 根據需要設護理部副主任2名和護理幹事1~2名。二級醫院設護理部（根據床位多少，設護理部主任或總護士長）並充分發揮領導作用。 2. 實行護理部主任、科護士長、護士長三級管理或護理部主任、護士長二級管理，並保證其行使職權。（護理部按職權範圍行使院內護士調配和護士升、調、獎、懲的權利，對護士進行有效領導） 3. 護理部主任應具備副主任護師以上水平，護士長應具備護師水平。二級醫院護理部主任應具備主管護師以上水平，護士長具備護師以上水平。 4. 內、外等重點科室應積極創造條件，配備副主任護師以上人員。各科科室均應根據需要配備主管護師。（二級醫院各降一級職稱要求） 5. 各級護理人員結構應符合以下比例： (1) 全院護理人員占衛技人員總數的44%（二級為36~40%），病房護理人員與床位之比為0.36:1，護理員占護理人員總數的比例≤20%。 (2) 護師以上人員占護理人員總數比例≥30%。 (3) 發揮業務骨幹作用的主管護師占主管護師總數的60%（二級為50%）以上。	5 10 5 5 5 5 5	調查護士長、高年護士各一名。體制不符合要求扣5分。 護理部不能充分發揮作用按綜合評定情況扣分，一項不符合要求扣3分。 護理部及護士長中，有兩名不具備應有水平扣0.5分。 僅作為了解指標。 護理人員比例有一項不符合要求扣2分。（下同）
(2) 護理部管理工作要求 (50分)	① 有明確的管理目標（全年護理工作突出解決的幾個問題要明確），有年計劃、總結，有季、月工作重點，做計劃落實。 ② 全年辨證施護病種有登記、有管理目標。 ③ 護理管理制度健全，有全院統一的綜合性管理制度（如護士素質規範、消毒隔離、交接班、查對、差錯事故報告等制度）及各級護理人員崗位責任制。 ④ 有護士長、主管護師、各班護士崗位職責考核標準，並定期組織檢查考核。 ⑤ 有中醫疾病護理常規及中醫護理技術操作規程，作為對護理人員定期考試考核內容之一。 ⑥ 全院病房、門診、急診、注射室、換藥室、手術室、供應室等工作性質不同的護理單元，有專人負責。有護理質量要求標準，對各護理單元，每季度大檢查，每月抽查項檢查，平時不定期抽查，有檢查記錄，有獎懲措施。 ⑦ 護士長輪流夜間查崗制，每週不少於兩次（二級中醫醫院每週不少於一次）。護理部參加晨會交班，每週不少於兩次，並有記錄，發現問題有處理措施。 ⑧ 有信息管理措施，對有關護理工作數據有登記制度（護理治療處理量、質控檢查評分合格率、人員動態、護士評選、差錯管理、護理人員出勤情況等），掌握全院護理信息。 ⑨ 護理會議制度健全「護理部辦公會（二級中醫醫院不要求）、護士長例會、全院護士大會、專題會議」，各種會議均有記錄。	7 8 4 5 8 6 4 4 4	有計劃，無特殊原因未落實一項扣1分，無季月工作重點扣2分。 查有關資料，無辨證施護病種0分，有病種無管理目標、無落實措施扣7分。 要求的工作制度少一項扣0.5分。 一個層次崗位有職責無考核標準或無考核記錄扣1分。 少一項扣4分，無考核記錄加1分。 無標準、無檢查各扣3分，如每季每月少檢查1次扣1分。 查有關記錄少檢查一次扣0.1分，有問題無處理措施扣0.5分。 查有關記錄少一項扣0.5分。 查各種會議記錄，按實際情況酌情扣分。

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
(3)護士長管理工作要求(55分)	①本科室各種護理工作制度、專科疾病護理常規、醫德醫風教育條例健全，並定期組織學習、落實和考核。	5	查有關材料，無檢查、無考核一項扣1分。
	②對本科室護理工作管理安排有序：對各類物品、藥品管理有序，有定期清點交接制度，護理人員各班次安排合理。	7	查有關材料一項不符合要求扣1分。
	③實行護士長手冊制：		
	a.對本職工作有年計劃、月小組、週重點的安排。	4	無計劃無小結，少一次扣0.5分。
	b.對護士業務學習有計劃有具體落實的安排。	4	有計劃、無落實扣3分。
	c.對本科室護理質控檢查每週1~2次，有記錄，有處理措施。	10	少檢查一次扣0.5分。
	d.每週定時參加主任或主治醫查房，對護理存在的問題及時解決，並有記錄。	4	有問題未處理一件扣0.2分。
	e.護士考試成績、本科室大事記均屬於冊內項目。	4	少一扣0.2分。
	④組織專病業務查房，提高護理質量，每月一次。	4	查記錄，少一次扣0.5分。
	⑤教學有組織有計劃、按護理部要求完成。	5	有記錄，無計劃扣3分，一項未完成扣2分。
	⑥有各種信息數據登記（工作量、差錯、輸液反應、各種質控達標率等）及時報護理部。	4	無登記扣4分，少一項扣1分。
	⑦定期組織工休座談會及調查護理人員服務質量，並有記錄，對提出意見處理措施。 (門診護士長參照有關項目執行)	4	查會議記錄有意見無處理一件扣0.5分。
(4)病房管理要求(30分)	①病區環境整潔、舒適、安靜，做到四輕（走路、開門、操作、說話）無噪音、無煙、工作有序。	8	現場檢查，一處或一件不符合要求扣0.2分（以下同）。
	②病區各工作間（護士站、治療室、換藥室、處置室、醫生辦公室等）物品放置有序，規格化管理。	6	
	③病人呼吸系統齊全，適應病人隨時應用。	4	
	④有探視陪住制度，有管理措施。	3	
	⑤各種護理標記（護理級別、禁食、隔離、藥物過敏）全院統一規格。	5	
	⑥護理人員遵守工作制度，儀表端莊、大方，語言規範有禮貌。	4	
(5)門急診管理要求(30分)	①本科室環境整潔、安全、安靜、無煙、空氣地面定時消毒。就診有序。	4	一項不符合要求扣0.2分。
	②護理人員遵守工作制度，提前到崗，做好分診準備。	4	發現一人次不符合要求，扣0.2分。
	③各工作間物品放置規格化管理。	4	不符合要求一處扣0.5分。
	④護理人員應儀表端莊大方，熱情接待病人，不推諉病人，做到禮貌服務；有急診病人應及時通知醫生，遇危重者應迅速做好挽救準備。	4	發現一人次不符合要求扣1分。
	⑤接診、留、挽救病人有登記。	4	無登記扣1分。
	⑥嚴格管理診斷證明章，不符合本院規定，不予蓋章，並報告門診部。	4	發現一人次違章扣0.2分。
	⑦觀察室的管理、設備、護理文件書寫、基礎護理要求同病房。	6	一處不符合要求扣0.2分。

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
2. 技術質量(700分)	特護、一級護理要求：		
(1) 基礎護理(特護、一級護理)	①病室床位布局合理、物品放置規格化管理，環境整潔、安靜、安全、工作有序。	10	綜合評分，一項有問題扣1分。
合格率三級中醫醫院≥90% 二級中醫醫院≥85%(100分)	②晨晚間護理符合正規要求，床單位整潔、舒適。	10	看實際工作程序，一項不符合要求扣1分。
	③臨床護理：凡特護應設專人，一級護理病人，要勤巡視、隨時解決病人需要，觀察病情及時，全面掌握病情變化，做到七掌握（姓名、診斷、病情及陽性體徵、主要治療、飲食、情志、護理措施）。	17	具體調查病人，一處有問題扣1分，提問在班護士，一項不符合要求扣2分。
	④對一級護理病人要做到：		一個層次崗位有職責無考核標準或一項做不到或病人有意見扣2分，問題多者酌情增加扣分。
	a. 無褥瘡，有定時預防措施。	8	
	b. 做到鬚髮、指、趾甲適時剪理。	8	
	c. 做到手足、口腔清潔。皮膚、頭髮、會陰清潔，床鋪整潔。	10	
	d. 重症特護病人有特護記錄，安全措施。	8	
	e. 做到送藥、飯、水、大小便器到床前，做好病人的生活需要，及時耐心照顧，保持病人舒適環境。	10	
	⑤根據病情，嚴格掌握護理級別，按三級護理標準，為病人實施不同情況的護理。	11	一名病人與護理級別不符合扣1分 按級別未做應有的護理1人次扣2分。
	⑥出入院病人護理：要做到入院介紹有書面內容，並熱情接待病人；出院前徵求意見，做出院健康指導；出院病人床單位有終末消毒隔離措施。	8	檢查方法：
	急診科、觀察室參照執行。		①實際抽查有關病區一級護理不少於30人次。
			②記分以100分為滿分，85分為合格。
			③以病區為單位，按以上6條評分為被檢查人次的平均分，以平均分來計算合格人數。
			④以合格人次計算合格率，合格率未達標時，每下降1%，扣1.5分。
(2) 護理技術操作	技術操作要求：		檢查方法：
合格率（包括中、西兩部分）三級中醫醫院≥95% 二級中醫醫院≥90% (100分)	護理技術內容包括基礎護理學和專科護理常用技術操作項目。每項技術操作考核要求主要是：護士素質、操作準備、操作程序、無菌概念操作後處置是否正規，以及操作的熟練程度是否符合教學要求。	100	①觀察實際操作（病房、門、急診、治療室）。 ②檢查不少於30人次。 ③無實際操作項目可模擬查考。 ④每項操作按10分為滿分計，8.5分為合格。 ⑤以合格人次計算合格率，不達標，每下降1%扣1.5分。

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
(3) 掌握中醫傳統技術操作 (50分)	<p>①中醫傳統技術項目如中藥離子導入、中藥超聲雾化、中藥保留灌腸、拔火罐、針灸、中藥坐浴、中藥薰洗、中藥換藥、梅花針、耳穴埋豆、穴位注射、穴位按摩、中藥溫敷等。掌握項目不少七種（二級中醫醫院不少於六種）。</p> <p>②開展項目有工作量登記。</p>	40	<p>檢查方法：</p> <p>①抽查七名護士，實際操作或提問考核。</p> <p>②抽查三個病区護理工作量登記或治療室登記。護理部開展項目登記。</p>
		10	開展項目少一種扣 6分；無記錄可查扣10分。
(4) 每病区應確定辨證施護病種 (20分)	<p>辨證施護病種要求：</p> <p>①每一護理病区確定辨證施護病種不少於兩個（二級不少於一個）。</p> <p>②確定的病種、病情屬一級重症護理者，辨證施護病歷不少於20份/全年。</p>	10	少一個病種扣2分。
		10	中醫護理病歷少一份扣3分。
(5) 中醫護理病歷合格率三級中醫醫院≥80% 二級中醫醫院≥75% (100分)	<p>病歷書寫要求：</p> <p>①以藍鋼筆書寫，字跡清楚、卷面整潔，各項填寫齊全。</p> <p>②病情及主證用中醫術語或中西醫學術語言描述。</p> <p>③有簡要的辨證分析（病因、病位、病性分析或證候及病性分析）。</p>	8	<p>檢查方法：</p> <p>①檢查住院病人登記本抽取有關病種病歷30分。</p>
		8	<p>②查護理部的有關書面材料，有一處不整潔或漏項扣0.5分，能用中醫術語而不用，一處扣1分，病性分析有原則錯誤扣5分，無辨證分析扣全分。</p>
	④有根據病情資料及護理原則，找出護理問題（應體現整體護理方面和辨證護理方面中有關的能通過護理方法解決或部分解決的問題）。	20	根據病情找出主要的護理問題少一個扣2分。提出的護理問題概念不清，酌情扣分。
	⑤有辨證護理措施。各項護理措施和護理問題相對應。（凡是提出的護理問題，必須有護理措施內容）護理措施虛設內容，必須能夠落實到人。	20	有護理問題無護理措施或有措施而未提出護理問題，屬主要項目扣2分，必要的護理措施漏項扣2分。
	⑥有護理記錄。能反應病情變化，隨證候的改變修改護理措施以及護理計劃實施的效果。記錄後有簽名。	15	每一個病人全面的護面記錄中要有以上三種情況的體現，少一種扣4分，記錄後不簽名扣1分。
	⑦有出院護理小結，內容體現護理實施效果、病人意見、經驗教訓。	7	三種內容少一種扣2分。
	⑧有出院保健指導，對該人有針對性的指導意見。	7	無保健指導扣全分，根據病種及病人整體情況無針對性指導意見扣3分按病歷合格數計算合格率（80分為

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
(8)開展責任制護理，責任制護理病區三級中醫醫院≥2個，二級中醫醫院≥1個(50分)	①開展責任制護理的病區，人員、工作分工等安排應符合責任護理要求，責任護士相對固定，輪換週期不少於一個月，保證責任護理實施。 ②責任護士必須做到三小時在班，24小時責任制、交接班有記錄。 ③以整體護理為中心，合理安排護理程序，開展辨證施護，情志護理有成效。 ④護理病歷書寫要求同前。認真落實護理措施要求100%。 ⑤責任護士對所負責的病人做到七掌握（同基礎護理項目）。 ⑥責任護士每週參加醫生查房：1~2次。	10 5 10 10 10 5	護士無相對固定措施扣4分，責任制護理病區數未達要求，扣5分。 查閱交接班情況，未做扣1分。 調查病人或醫護人員，不符合要求扣2分，未開展證施護扣5分。 調查病人，措施未完全落實提問答不出，少一項扣1分。 提問答不出，少一項扣1分 做不到扣1分。 檢查方法： ①調查責護情況。 ②調查病人情況。 ③調查有關記錄。 ④提問責護。
(9)急救物品完好率100%(50分)	急救物品設置、管理、全院各護理單元有規格化要求，能做到隨急應用。 ①急救用品、藥品保證完整無缺，備用狀態。 ②及時檢查、維修，及時領取或更換。 ③定人保管、定時核對、按時消毒。	50	查儀器能否應急使用，有無藥品短少過期未及時補充，是否管理不嚴，是否四固定不符合要求。 檢查方法： ①抽查有關儀器藥品。 ②以件數計算，同種為一件，檢查不少於10件，按合格件數計算完好率。每低10%扣5分。
(10)褥瘡發生數：0(20分)	要求： ①除因病情特殊，不允許定期翻身做皮膚護理者外，要求不允許發生，院外帶來褥瘡不能有擴大。以上兩種情況不計算在內，但有護理記錄。 ②對臥床、年老體弱、重症病人有定時預防準備。	20	①有褥瘡（院內發生）扣10分。 ②因病情不可避免或院外發生，但處理措施不當扣2分。 ③臨床病人無定期預防措施扣5分。 檢查方法：檢查基礎護理同時進行。
(11)護理事故發生數：0(10分)	凡是在護理工作中，因責任心不強、粗心大意、不按規章制度辦事或技術水平低而發生給病人造成殘廢或死亡等不良後果者為事故。 ①嚴格執行各項查對制度，做到三查七對。 ②有差錯事故登記報告制度，對所發生的差錯，定期討論分析、總結經驗。	10	有事故扣10分。 檢查方法：抽查護理部或護理對差錯登記報告情況及差錯分析對處理記錄。了解管理措施是否嚴格，登記有差錯不扣分，作為了解指標。
3.教學、在職培訓(50分)			
(1)培訓經費保證	各層次護理人員的培訓每年按比例給護理教育培訓經費一定數額，護理部按培訓計劃經主管院長批准做好落實安排。	10	無經費保證扣全分。
(2)各層次護理人員培訓規劃	各層次護理人員中西醫理論知識結構應逐年加強培訓，使護理隊伍形成梯隊。每一護理單元（病房、急診）在三年內設經中醫理論培訓一年以上的主管護師一少於一名，學習中醫理論半年以上的護師2~3名，護士學習100學時以上。	10	無培訓規劃扣5分。 有規劃無落實扣5分。 全無扣10分。

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分 數	檢 查 及 評 分
(3)各層次護理人員業務考核要求	對各層次護理人員有定期業務技術考核內容。護師以下人員主要抓基礎理論知識、基本護理知識、基本技術操作，主管護師以學、科研工作任務方面考核。	10	無考核措施扣5分。 有措施無落實扣5分。 全無扣10分。
(4)業務學習要求	每年有各層次護理人員學習安排。除本科室的專科業務學習外，護理部有對各級人員業務學習的安排計劃，並組織計劃落實。		無計劃扣5分，有計劃無落實扣5分，全無扣10分。
(5)有承擔大、中專學生護理臨床帶教能力（二級中醫醫院有承擔中專學生護理臨床的帶教能力），各科有專人帶教	<p>①臨床帶教人員業務技術水平：掌握中西醫兩套基本護理理論知識，有臨床講課和各種護理技術操作熟練的能力。</p> <p>②帶教大專學生的人員，學習中醫理論知識不少於一年。帶中專學生的人員學習中醫理論知識不少於半年。</p> <p>③護理部對護理臨床教學質量有專人分工管理檢查，並有檢查記錄。</p> <p>④有帶教任務的病區，教學有計劃、有專人帶教。護士長或教學負責人定期檢查帶教質量、計劃完成情況等，並有記錄。</p> <p>⑤護理部有計劃地培訓帶教人員，逐步提高帶教老師素質成一支專職的護理教學隊伍。</p>	10	<p>①了解帶教人員基本業務水平情況查閱技術檔案，了解歷年考試考核成績。條件明顯不適合帶教者酌情扣分。</p> <p>②帶教人員其中一人不符合條件要求扣0.5分。</p> <p>③無專人管理、無檢查扣2分，有工無檢查扣0.5分。</p> <p>④無教學計劃、無專人帶教扣5分，有帶教無定期檢查質量扣2.5分。</p> <p>⑤無培養措施扣0.5分。</p> <p>⑥查技術檔案：無記錄扣0.5分。</p> <p>檢查方法： ①通過學生調查。 ②查閱技術檔案和有關的教學記錄。</p>
4. 科研(50分)	三級中醫醫院：		
(1)研究室(組)任務	<p>①研究室(組)有專職人員，按研究室任務有科研課題、有經費保證。</p> <p>②每年有科研計劃、年有總結。</p> <p>③協助護理部提高護理技術質量，推廣或開展護理新業務新技術項目，並有登記。</p> <p>④每年組織一次院護理論文報告會。</p> <p>⑤護理科研網絡情況，作為了解指標。</p>	5	無研究室(組)無專人扣2.5分。 無科研課題扣5分。
	二級中醫醫院：	2	無計劃、無專人扣2.5分。
	<p>①護理部能研究、提高護理技術質量，推廣或開展護理新業務、新技術項目，並有登記，年初有計劃，年終有總結。</p> <p>②每年組織一次院護理論文報告會。</p>	2	無項目無登記酌扣。
(2)主管護師以上人員每年提交中醫護理論文	<p>①按主管護師名單每人每年不少於一篇。</p> <p>②凡在非臨床科室工作的主管護師可結合本科專業撰寫論文。</p> <p>③撰寫護理論文是考核主管護師重要內容之一。每年按論文水平層次記錄成績。</p>	3	無年度報告會扣2.5分。 檢查方法：查閱有關資料。
		12	<p>①查閱篇數，每少一篇扣0.5分（凡因病長期缺勤者不計）。</p> <p>②均計入論文數內。</p> <p>③查技術檔案，歷次未記者扣2.5分。 。檢查方法：查主管護師技術檔案、實際論文數、護理部論文登記。</p>

續表3-5 中醫醫院（二、三級）護理工作檢查評分方法

項 目	檢 查 內 容	分數	檢 查 及 評 分
(3)每年每護理單元1~2份辨證施護論文或經驗總結、個案報告	①近三年每年每一病區辨證施護論文或經驗總結、個案報告不少於一份。 ②護士長有本病區歷年護理論文水平情況登記。 ③根據完成情況有獎懲措施。	12	①按病區計算少一份扣1分。 ②無論文扣12分。 檢查方法：查閱各單元的論文和有關記錄。
(4)中醫護理論文水平	①近三年全院每年（二級中醫醫院每兩年）在省級以上刊物發表的中醫護理文章或省市以上學術會議大會交流的中醫論文不少於一篇，或三年內有中醫護士專著（已出版者）。 ②省市級以下學術會議交流文章情況。 ③護理部有全院護理論文及水平情況登記。	14	①不符合要求扣11分。 ②作為了解指標，不評分。 ③每一年無登記扣1分。 檢查方法：查閱有關資料。

中醫藥年報 第十三期第三冊

編者：行政院衛生署中醫藥委員會

發行人：蘇貫中

發行所：行政院衛生署中醫藥委員會

地址：台北市羅斯福路一段七號十樓

電話：(02)3967765

傳真：(02)3914900

印刷：匯鈞企業股份有限公司

地址：台北市信義路三段九九巷一號

電話：(02)755-2253

中華民國八十五年五月出版

統一編號
016204850065



健康是您的權利 保健是您的責任

ISBN 957-00-7316-0 (第三冊：平裝)