中醫藥委員會

中醫藥年報

第十五期第一冊

中華民國八十六年五月出版
行政院衛生署中醫藥委員會編印

中醫藥委員會

中醫藥年報

第十五期第一冊

行政院衛生署中醫藥委員會編印
中華民國八十六年五月出版

中醫藥年報第十五期第一冊

目　　錄

1.針灸足三里對動物腦部的腦內啡形成作用的研究……張永賢…… 1

2.丹溪痛風方對類風濕性關節炎動物模型飲療效及機轉評估……林昭庚…… 18

3.傳統抗風濕中藥對附著分子的影響……張德明…… 51

4.小柴胡湯加減方對慢性C型病毒性肝炎之治療效果(一)……牟聯瑞…… 64

5.定喘湯、小青龍湯對過敏原激發無麻醉天竺鼠立即性與遲發性反應呼吸道阻力與發炎細胞發炎之影響……高尚德…… 75

6.肝疾患常用中藥方劑之抗氧化作用的研究……陳明豐…… 100

7.以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調……陳忠仁…… 112

8.針刺內關對冠狀動脈心臟病人左心室功能效應的評估……何豐名…… 128

9.加味小柴胡湯對慢性C型肝炎之臨床療效評估……鄭庚申…… 145

10.系統性紅班狼瘡患者體質研究……蘇奕彰…… 178

11.中藥對口腔病原菌及牙周病治療效果之評估……陳三餘…… 266

12.電針刺激內關穴和足三里穴對最大有氧能量與耐力跑能力影響之研究……林正常…… 299

13.中西醫治療骨折的動物實驗差異性評估、以家兔腓骨骨折後之固定方式探討……謝銘勳…… 334

14.中醫治療單純包疹第二型感染之研究……鍾楚紅…… 335

15.針刺鎮痛有效反應與無效反應之分子生物學機轉C-fos 細胞癌基因在大白鼠脊髓背角之反應……孫維仁…… 400

16.中藥蟾酥之Bufalin成份止痛與C-fos細胞致癌
基因之關係……周明加…… 422
17.中醫傳統方劑對於大鼠實驗性心律不整之研究……蔡輝彥…… 431
18.常用抗心律不整與活血化瘀中藥對心律不整和
高血脂疾病臨床治療藥效之研究㈣—藥作用機
轉之探討……賴文德…… 488
19.小柴胡湯、加味逍遙散與茵陳五苓散對肝硬化
的療效：藉都卜勒超音波術觀察……吳重慶…… 529
20.腰部局部熱敷對大鼠單根腎神經的影響……傅祖慶…… 542
21.針刺對實驗性炎症療效的研究……許朝添…… 554
22.各種濃度的Bufalin和氫氧化鈣混合劑作爲牙根
管充填劑之生物相容性評估……黃尚志…… 568
23.預防"冠狀動脈氣球擴張術"後再生狹窄之中醫
治療臨床研究……陳建仲…… 581
24.常用治療風濕病中藥在體外實驗對前列腺素及
IL2 之抑制作用……周昌德…… 612
25.呼吸道過敏症兒童頭髮微量元素與中醫證型之
相關性……黃秋勇…… 621
26.活血化瘀法結締組織疾病併發間質性病變療效
之……張恒鴻…… 638

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相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「行政院衛生置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，成爲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爲三千餘萬元，不過八十三年度進行六十四項研究，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國醫藥學院、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，迄今已出版至第十五期，未來每年將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。

目前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，中醫組的業務，未來將加強與中醫界的連繫與溝通，輔導進行中醫師繼續教育，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爲導向，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爲導向進行研究，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，爰爲序

主任委員 **蘇貫中** 謹誌

中華民國八十六年五月一日

編號：DOH85-CM-001

針灸足三里對動物腦部的腦內啡形成作用的研究

Effect of Acupuncture in Zusanli on Cerebral Opioids in Rats

張 永 賢

中國醫藥學院

中文摘要

針灸足三里對老鼠的痛覺可能產生之影響，經由舉尾反應的評估，瞭解它確能產生止痛效果。而且，這項針灸足三里的作用可被嗎啡受體的阻斷藥所解消；顯示它的作用可能源自腦內啡。

事實上，檢測血中的貝他型腦啡，發現它的濃度也會隨著針灸的刺激而昇高。可是，在摘除腎上腺的老鼠身上，這種刺激作用雖有增強，針灸足三里也仍可出現相同舉尾反應的作用。因此，血中的貝他型腦啡並非擔任針灸足三里干擾老鼠舉尾反應的主要介由物質。

接著，檢測老鼠的腦部固有之腦內啡，發現針灸足三里可引致含量的上昇；尤其是針灸的時間和頻率皆有顯著的關係。而且，經由北方點墨的測試，瞭解針灸足三里確可刺激因克啡林和戴腦啡的生合成。

經由上述的結果，針灸足三里產生的鎮痛作用與中樞神經腦內啡形成的關係得予闡明，利於中西醫學整合的匯通。

中英文關鍵詞

針灸	Acupuncture
足三里	Zusanli
腦內啡	Cerebral opioids

ABSTRACT

Effect of acupuncture in Zusanli on pain sensation in relation to the changes of cerebral opioids was investigated in rats using tail-flick method. Antinociceptive action was observed in rats that received an electrostimulation via acupuncture inserted in Zusanli point for 30 min in a way dependent on stimulatory frequence from 1 Hz to 100 Hz. Naloxone at the dose sufficient to block opioid receptors abolished the antinociceptive action induced by electrostimulation at 1 Hz and 10 Hz and attenuated the response to electroacupuncture at 100 Hz. In the meantime, plasma β-endorphin was also markedly elevated in rats receving electroacupuncture in a frequence-dependent manner. However, change of plasma β-endorphin was not significant in adrenalectomized rats that possessed an antinociceptive action by electroacupuncture in Zusanli point for 30 min. It is indicated that increase of plasma β-endorphin by electrostimulation in Zusanli point can be considered as a stress response wich is related to adrenal gland but is unrelated to antinociceptive action. Radioimmunoassay of opoids in brain and spinal cord shows an elevation of enkephalin-like immunoreactivity (Enk-ir) in hypothalamus and striatum from rats that received an electrostimulation in Zusanli point for 30 min. Increase of dynorphin-like immunoreactivity (Dyn-ir) was observed in spinal cord from the rat receiving stimulation at 100 Hz for 30 min. Moreover, β-endorphin-like immunoreactivity (BE-ir) was raised in the brain from rats that received acupuncture for 30 min. Northern blotting analysis of mRNA for Pre-Pro-Enk in hypothalamus and for Pre-Pro-Dyn in spinal cord from rats that received the electroacupunctrue, no difference can be obtained in samples from rats that received an electrostimulation for 30 min with the non-stimnlated control. However, mRNA levels for Pre-Pro-Enk and Pre-Pro-Dyn

were increased in tissues from rats that received the repeated electrostimulation every 2 h for 4 times and once more in the next morning, 30 min before decatitation. Transient electrostimulation of Zusanli point in the rat induced an incerease of opioids in central nervous system without an activation of transcription for peptide synthesis indicating the possibility that progress of opioids from Pre-Pro-form is facilitated by acupuncture at Zusanli point. This finding is helpful in the research of opioids relation to acupuncture.

一、前言

針灸醫療乃我國古來傳統醫學常用的一種技術，目前已廣被西洋醫學工作者所接受；特別是歐美及日本等地。由於嗎啡受體的阻斷藥『Naloxone』會有效地造成針灸的止痛作用減緩或消失，一般都認爲針灸的作用與內在的腦內啡 (endogenous opioids)有密切的關係[1]。目前已經知道；腦內啡可再分爲三種的亞型胜肽；貝他型腦啡(β- endorphin)、因克啡林(enkephaline)、及戴腦啡(dynorphin)等[2]，它們在體內的分佈情形也皆被確實[3]。

針刺足三里，除了可得到良好的胃腸調適[4]之外，並有補助性的鎮痛作用[5]。由於大白鼠的身上已確認出「足三里」穴位的存在[6]，故本項計畫即以這項技術配合舉尾反應的偵測[7]，探討了它的止痛效果與體內腦內啡形成之關係。

二、實驗方法

1.動物

Wistar種雄性大白鼠(rats)，重量約在290-320公克，飼養於恆溫(23±1℃)的動物室。在恆定的燈光調控下，讓老鼠自由的攝食和飲水。

2.針灸足三里

參照李榮貴醫師的方法[6]在老鼠左右膝下，用探穴器驗明後，再

針入足三里穴位。老鼠在靜止和穩定的狀態，接受韓氏電針機來給予不同電流(1 Hz，10Hz及 100Hz)的刺激[8]。對照控制組的老鼠則只接受插針到附近部位，但沒有任何的電流刺激。

3.**舉尾反應**

使用舉尾偵測儀(Model 33，IITC)，讓老鼠尾巴照射熱光的範圍約在1.5公分到 2.5公分左右[9]。依照常用的方法[10]，儀器會以每隔0.1秒左右的時間，自動偵測舉尾反應。通常儀器的基本衡數(latency)是設定在6-8秒之間。並且以不超過照射15秒爲主，來避免熱光對尾部的傷害。老鼠在接受針灸與否所呈現的舉尾反應，皆參照文獻[11]，以最大反應之百分率(Percentage of maximum possible effect)來表示。

4.**腦內啡的測定**

經由抽取自股動脈的血液，或萃取自腦部及脊髓的蛋白物質，運用同位素免疫測量(RIA)的原理，進行三種腦內啡的定量；所使用的測量套組(kit)皆購自 Pennisula (USA)公司。組織或血液的含量皆由標準品的反應曲線換算得出，並除以蛋白濃度來回歸校正。再依文獻的方法，以pg/mg petein或g weight 所含濃度表示[12]或以每ml的含量顯示血中濃度[13]。

5.**北方點墨(Northern blotting)**

將預測組織凍在一80℃ 的冰箱，再以常用的方法[14]抽取細胞內的RNA。經過處理後(denatured)，進行電泳分離(electrophoreses in 1.2% agarose gel)，並將之轉移到北方點墨用的尼龍網(Hybond N-nylon membrane)。另外，取cDNA的 plasmids在大腸菌(E.coli)增幅後，依傳統的分子生物技術[15]，用特有的酵素切出（即：限制 ），並以同位素[32p]CTP標幟來製探針(probes)。然後，使用探針去和尼龍網上的RNA進行雜交易(hybridization)約1.5個小時，清洗掉雜物後，置於X光片夾進行曝照。然後，取出洗得北方點墨(Northern blot)，與標準對照物的*-actim 相互比較；藉由儀器(densitometer)量出密度(optical density)。

6.**統計分析**

所得數據(每組在8隻以上的動物)均以「平均值 *帶標準偏差」來表示。兩組之間的數值差異，對照組和實驗組，乃以常用的統計

分析(student t-test)來評估；P值在0.05或以下者，就視爲「有意義」的差異(significance) 。

三、結果

1.針灸足三里對舉尾反應的影響

在老鼠身上，各以1 Hz、10 Hz及100 Hz三種頻率刺激足三里30分鐘後，進行舉尾反應的測試；再與對照組控制組相比。由第一圖可看出，止痛的效果可由舉尾時間的延長而得到，而且刺激的頻率愈高，效果就會愈顯著。

皮下注射Naloxone 5 mg/kg到每隻老鼠，30分鐘後又再度接受、針灸足三里的刺激，發現1Hz及10Hz所引致的止痛效果業已消失，而100Hz頻率引起的作用只被減弱但未完全消失(第二圖)。同時，對照控制組的痛覺反應也因注射Naloxone出現了變化($P<0.05$)。

2.針灸足三里對血中貝他型腦啡的影響

依照前述的方法，老鼠在接受三種頻率的電針刺激足三里30分鐘後，即刻用乙醚麻醉，並自股動脈抽血1 ml再供測貝他型腦啡(*-endorphin)。由第三圖可看出，隨著足三里的刺激，血中貝他型腦啡也因而昇高；與刺激頻率的高低呈正性相對關係。

另外，依照文獻的方法[17]，將老鼠兩側的腎上腺摘除後，再進行同樣的處理。由第三圖可知，針灸足三里所引致血中貝他型腦啡昇高的變就因而改變了。而且，血中的這項胜 也在對照控制組出現偏高的事實($p<0.05$)。

然而在腎上腺切除的老鼠，比較針灸足三里對舉尾反應的影響時，並沒有出現統計上的差異($p>0.05$)。由第四圖可知，針灸足三里的止痛效果並非因腎上腺的摘除而改變。

3.針灸足三里對腦部的腦內啡所致影響

將針灸足三里刺激30分鐘後的老鼠即刻斷頭，進行三種腦內啡之測量。由第一表可看出，針灸足三里確實可促進腦部的因克啡林(enkephaline)組織含量；特別是在下視丘(hypothalamus)及紋狀體(striatum)的部位。另外，在脊髓則可看到戴腦啡 (dynorphin)增高的現象(第五圖)，其他的部位則較不明顯。

第六圖則顯示貝他型腦啡(*-endorphin)的變化，可看出針灸足三里確實也可改變腦部含量($p<0.05$)。

4.北方點墨看針灸足三里的影響

在北方點墨(Northern blotting)的實驗，選定了下視丘來看因克啡林的形成，並以脊髓來評估戴腦啡的生合成。由第二表可看出，單獨一次30分鐘的針灸足三里並不改變因克啡林的形成，並以脊髓來評估戴腦腓的生合成。由第二表可看出，單獨一次30分鐘的針灸足三里並不改變，因克啡林的形成(mRNA)。可是，每隔兩個小時，針灸足三里30分鐘，連續4次之後，隔日清晨再追加電針一次；由此可見到顯著上昇($P<0.05$)的現象。

同樣地，脊髓部位的戴腦啡也是無法在30分鐘的單一刺激足三里而引致變化(第三表)可是依照上述的方法，連續的針灸足三里就可出現差異。而且隨著電針的頻率增高也因而更明顯(第三表)。

四、討論

本項研究証實針灸足三里可產生止痛效果，同時，腦部的腦內啡形成量也因而增高了；驗證了針灸足三里的傳統觀念[5]。

運用老鼠的舉尾反應[10]，一種常用的鎮痛作用評估方式，觀察到針灸足三里確可有意地增強了止痛能力。而且效果與針灸的頻率強度呈正性的相關。本次所使用的電激頻率乃依照韓濟生等的報告[9]，進行了1 Hz, 10 Hz及100 Hz等三種(低、中、高)頻率的連續刺激。同時嗎啡受體的阻斷藥Naloxone會解消了低及中頻率的針激足三里，顯示這項作用與體內的嗎啡似物(即腦內啡)有關。至於高頻率的刺激，Naloxone只會減弱但無法解消其效果；這項事實與韓濟生等人的實驗[9]相等合。

接著，自承受針灸足三里的老鼠股動脈抽血，檢測血中的貝他型腦啡。看到這項血中腦內啡也會因針激足三里而昇高，且隨著刺激頻率的增強而增高。表面上，這項變化似乎可以當爲針灸足三里的指針(indicator)。可是血中的貝他型腦啡係主要分泌自腦下垂體而因克啡林等才被認爲主要源自腎上腺所分泌[17]。然而將老鼠的兩側腎上腺切除掉，再接受針灸足三里的刺激。血中的貝他型腦啡雖因而顯著地增高，只是，足三里針刺的止痛效果仍然相同。由此可知，針灸足三里所引致的血

中貝他型腦啡上昇與刺激內分泌系統的分泌有關；它可能代表一項外激(stress)的反應，而非止痛效果所必需者。

由於針灸的鎮痛作用多被認爲源自中樞神經的效果[18]，因此，本項計畫也進行了腦部及脊髓的腦內啡含量的測定。運用通常的技術，評估了三種腦內啡的組織含量；在基本對照控制組的老鼠所得濃度，與一般國外的既有報告[19，20]皆極相近。針灸足三里30分鐘後，老鼠的下視丘及紋狀體兩處會有因克啡林類似物增高之變化，脊髓則會因高頻率(100Hz)的刺激而出現戴腦啡類似物增多的現象。至於腦部的貝他型腦啡則較爲廣泛性地增高，在三種頻率的刺激皆可看到。

使用了抗體的實驗，韓濟生等[21]認爲：高頻率的刺激會引發戴腦啡，且它較不易爲Naloxone所解消。同時，他們也主張：低或中頻率的電針乃誘發因克啡林及貝他型腦啡的良好方式。事實上，本項研究所得結果與這項主張頗爲符合。

更進一步地，本項計畫使用了分子生物學的技術，藉由北方點墨來看胜肽的mRNA，想要深入瞭解針灸足三里所引發的變化。在北方點墨實驗所得結果，看到針刺一次30分鐘並無法改變腦內啡的mRNA。可是，一天連續電刺4次，每次30分鐘，隔日清晨再追加一次刺激的話，就可看到它們的mRNA出現增高的事實。換而言之，只有連續的刺激才會出現改變RNA水平的訊息。本次所得結果與現有的分子生物學理念[22]是一致的，胜的RNA水平並非迅速可輕易改變者。

可是，腦內啡在中樞神經的分佈量顯著地增高了，爲何胜肽合成的主源(RNA水平)不會改變呢？假使藉由現有的胜肽形成理念[23]，請參閱第七圖，可推知：體內的胜肽在經核酸轉訊合成出來時，皆以較長的前趨物(即Pre-pro-胜肽)出現。它們經過切斷一些氨基酸鏈後，才以前趨物(pro-胜肽)的型式貯存。在分泌前，切斷了前趨的氨基酸鍵，得以活性型的胜肽來產生作用；胰島素(insulin)及血管內皮收縮素(endithe-lin-1)皆爲代表性的物質[24]因此，單一刺激針穴可能引發訊息傳到腦部或脊髓，造成腦內啡由前趨物解脫爲活性型的切除速度增速，以便生理性的需求來分泌。運用同位素免疫測定 (RIA)的抗體皆爲認知活性型的胜肽，而可得到組織含量增高之結果。可是，RNA的水平乃在促進胜的前趨物形成而已，故單一刺激尚無法改變之。然而，連續刺激來造成分泌增加後，組織爲了補足貯存的胜肽含量務必引發RNA水平的改變來製

造更多的前趨物 (pre-pro-胜肽)。所以，在北方點墨可得到增多的結果(第二表及第三表)。

當然，針灸可能引致腦內啡的分解減緩[25]也是一項不容忽視的因素。可是，本項研究的結果似乎較爲支持上述的解說。不論如何，這項細胞內的腦內啡形成機轉是值得再深入探討的。

綜合以上的結果，本項計畫解開了針灸足三里引致老鼠腦部的腦內啡形成的初步之謎。同時，提供了一項新的發現：血中的貝他型腦啡變化乃是針灸足三里引發腎上腺所分泌，並非止痛作用所必須者。

五、結論與建議

針刺足三里對老鼠舉尾痛覺反應有產生止痛效果，這鎮痛作用可被嗎啡受體的阻斷藥所解消，針刺的鎮痛作用與中樞神經腦內啡有關，並以腎上腺切除來探討針灸足三里的止痛效果，獲知無因腎上腺的摘除而改變。針刺足三里可促進因克啡林組織含量，特別是在下視丘及紋狀體的部位，另在脊髓可看到戴腦啡增高的現象，也從北方點墨看出針刺足三里的影響，刺激克啡林和戴腦啡的生合成。

建議針灸除臨床醫學療效探討外，對於針灸的作用機轉，無論鎮痛或調節作用，更應深入進一步探討。

六、誌謝

本項研究借助了成功大學醫院鄭瑞棠教授的實驗室及其工作同仁，並經由美國 NIEHS/NIH洪昭雄教授所提供的cDNA plasmids才得予順利完成。謹此此表示虔誠的謝意。另外，李榮貴醫師及本院同仁的熱心幫忙，也是必需感謝之事。當然，衛生署中醫藥委員會的研究經費贊助和行政上的協助，更是值得言謝，謹此特予稟明！

七、參考文獻

1. Han, J.S. and Terenius, L.(1982) Neurochemical basis of acupuncture analgesis. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 22:

193-220.
2. Simon, E.J. (1991) Opioid receptors and endogenous opioid peptides. Med. Res. Rev., 11: 357- 374.
3. Lord, J.A.H., Waterfield, A.A., Hughes, J. and Kosterlitz, H.W. (1977) Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. Nature, 267: 496- 499.
4. 程霞(1988)：電針足三里對小白鼠胃腸運動量晝效節律的影響。湖北中醫雜誌 (1):45。
5. 楊三甲主編：針灸學，知音出版社，台北(1990)。
6. 李榮貴(1993)：大白鼠〝足三里〞穴位的研究。中國醫藥學院碩士論文。
7. Yang, C.Y., Wu, W. and Zbuzek, V.K. (1992) Antinociceptive effect of chronic nicotine and nociceptive effect of its withdrawal measured by hot-plate tail-fick in rats. Psychopharmacology, 106: 417- 420.
8. Han, J.S., Zhou, Z.F. and Xuan, Y.T. (1982) Acupuncture has an analgesic effect in rabbits. Pain, 15: 83 - 91.
9. Wong, J.O.N., Chang, C.L. and Cheng, J.T. (1994) The effects of KB-2796 and BAY K- 8644 on fentanyl-induced analgesia in rtas. Acta Anaesthesiol. Sin., 32: 21 - 26.
10. Chin, C.W.Y., Block, R.C., Wu, W.H. and Zbuzek, V.K. (1993) Modulation of nicotinee- induced analgesia by calcium agonist and antagonist in adult rats. Psychopharmacology, 110: 497 - 499.
11. Iwamoto, E.T., Harris, R.A., Loh, H.H. and Way, E.L. (1978) Antinociceptive responses after microinjection of morphine or lanthanum in discrete rat brain sites. J. Pharmacol. Exp. Ther., 206: 46 - 55.
12. Zamir, N., Palkovits, M. and Brownstein, M. (1985) Distribution of immunoreactive Met- enkephalin-Arg-Gly-Leu and Leu -enkephalin in discrete regions of the rat brain. Brain Res., 326: 1 - 8.

13. Nakao, K., Nakai, Y., Oki, S., Horii, K. and Imura, H. (1978) Presence of immunoreactive ,B-endorphin in normal human plasma. J. Clin. Invest., 62: 1395 - 1398.
14. Chomczynski, P. and Sacchi, N. (1987) Single-step of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal. Biochem., 162: 156- 159.
15. Herrin, D.L. and Schmidt, G.W. (1988) Rapid, reversible staining of northern blots prior to hybridization. Biotechniques, 6:196 - 198.
16. Sambrook, J., Fritsch, E.F. and Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd edt., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold-Spring, Harbor, New York.
17. Yang, H.Y.T., Hexum, T. and Costa, E. (1980) Opioid peptides in adrenal gland. Life Sci., 27: 1119 - 1125.
18. Watson, S.J., Akil, H. and Walker, J.M. (1980) Anatomical and biochemical studies of the opioid peptides and related substances in the brain. Peptides, 1 (Suppl.): 11 - 20.
19. Forman, L.J., Sonntag, W.E., Van Vugt, D.A. and Meties, J. (1981) Immunoreactive beta- endorphin in the plasma, pituitary and hypothalamus of young and old male rats. Neurobiol. Aging, 2: 281 - 284.
20. Hollt, V., Haarmann, I., Bovermann, K., Jerlicz, M. and Herz, A. (1980) Dynorphin-related immunoreactive peptides in rat brain and pituitary. Neurosci. Lett., 18: 149- 153.
21. Han, J.S., Xie, G.X., Ding, X.Z. and Fan, S.G. (1984) High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. Pain, 20 (Suppl. 2): 543.
22. Struhl, K. (1991) Mechanisms for diversity in gene expression patterns. Neuron, 7: 177 - 181.
23. Scharrer, B. (1978) Peptidergic neurons: facts and trends. Gen. Comp. Endocrinol., 34: 50 - 62.
24. Sakurai, T., Yanagisaa, M., Inoue, A., Ryan, U.s., Kimura, S.,

Mitsui, Y., Goto, K. and Masaki, T. (1991) cDNA cloning, sequence analysis and tissue distribution of rat preproendothelin-1 mRNA. Biochem. Biophys. Res. Commun., 175: 44- 47.

25. Hughes, J. (1983) Biogenesis, release and inactivation of enkephalins and dynorphins. Brit. Med. Bull., 39: 17 - 24.

Table 1.Effect of electroacupuncture in Zusanli point on the contents of leu-enkephalin-like immunoreactivity (Enk-ir) in brain and spinal cord of the rat.

Table 1. Effect of electroacupuncture in Zusanli point on the contents of leu-enkephalin-like immunoreactivity (Enk-ir) in brain and spinal cord of the rat.

Tissues	Control	1 Hz	10 Hz	100 Hz
Cerebrocortex	45.9 ± 6.2	47.4 ± 5.9	43.6 ± 4.7	46.2 ± 6.4
Striatum	96.1 ± 7.6	111.5 ± 6.3*	126.8 ± 7.5*	141.5 ± 7.8**
Thalamus	31.3 ± 5.7	28.6 ± 5.4	30.1 ± 4.3	33.8 ± 6.1
Hypothalamus	68.6 ± 6.5	86.8 ± 6.7*	98.2 ± 7.1**	138.7 ± 7.6***
Brain Stem	29.2 ± 6.1	32.7 ± 5.6	34.7 ± 6.8	35.2 ± 5.9
Spinal Cord	64.3 ± 4.9	62.9 ± 5.2	66.1 ± 4.9	63.7 ± 5.3

Values (mean ± SE) at pg/mg protein are obtained from 8 rats thatreceived electrostimulation at each Hz for 30 min.

*P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 vs. control that received a similar insertion of aunpuncture but without electrostimulation.

Table 2. Effect of electroacupuncture in Zusanli point on the level of mRNA for pre-pro-enkephalin in hypothalamus of the rat.

	Single Stimulation	Repeated Stimulation
Control	100	100
1 Hz	96.4 ± 9.7	121.6 ± 10.1*
10 Hz	104.3 ± 11.4	139.8 ± 13.5**
100 Hz	107.9 ± 12.6	147.6 ± 11.9***

Values of mean ± SE indicating the percentage of density (mRNA/ β -actin) are obtained from 4 separate experiments.

Rats that received electrostimulation at each Hz for 30 min are indicated as single stimulation and repeated stimulation means that similar stimulation was performed every 2 h for 4 times followed by an additional stimulation in next morning before decapitation.

*P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 vs. control that received a similar insertion of aunpuncture but without electrostimulation.

Table 3. Effect of electroacupuncture in Zusanli point on the level of mRNA for pre-pro-dynorphin in spinal cord of the rat.

	Single Stimulation	Repeated Stimulation
Control	100	100
1Hz	105.8 ± 11.6	119.4 ± 9.3*
10 Hz	109.2 ± 10.1	131.7 ± 10.8**
100Hz	110.4 ± 11.3	154.8 ± 12.6***

Values of mean ± SE representing the percentage of control for optical density (mRNA/, β-actin) are obtained from 4 separate experiments.
Rats that received electrostimulation at each Hz for 30 min are indicated as single stimulation and repeated stimulation means that similar stimulation was performed every 2 h for 4 times followed by an additional stimulation in next morning before decapitation.

*P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 vs. control that received a similar insertion of aunpuncture but without electrostimulation.

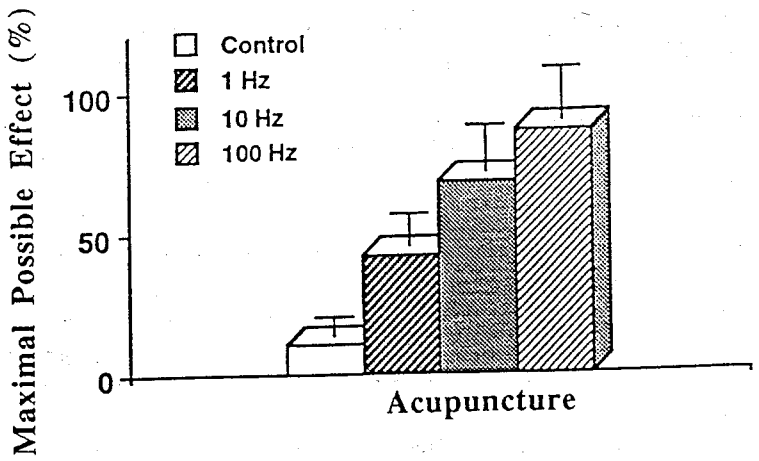


圖 1 針灸足三里（ acupuncture ）對老鼠舉尾反應的影響。對照組（ control ）系附近插針但不電刺激的老鼠，其餘則接受不同頻率（ 1Hz 、 10Hz 、 100Hz ）的刺激 30 分鐘後在檢測舉尾能力。數值（ maximal possible effect ）仍依照文獻(11)所得，每組以平均值±標準偏差來表示。

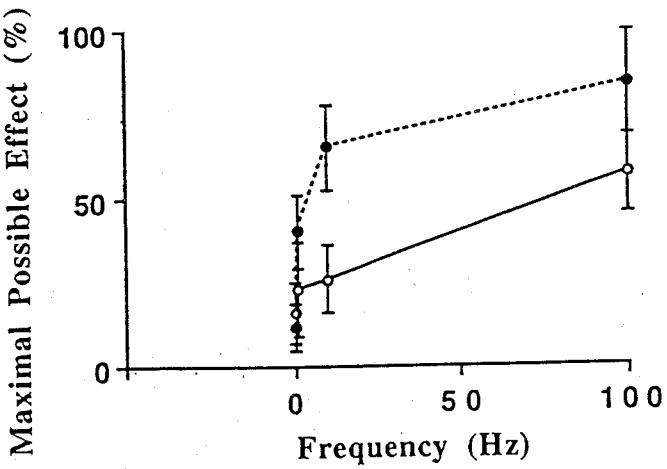


圖 2 注射 Naloxone 對針灸足三里效果的影響。老鼠接受皮下注射 5mg/kg 的嗎啡受體阻斷藥（ Naloxone ），30 分鐘後，重複針灸的刺激來比較兩者之間的差異。黑圈虛點表示普通（沒有給藥）的舉尾反應，白圈視線則爲 Naloxone 注射的動物。

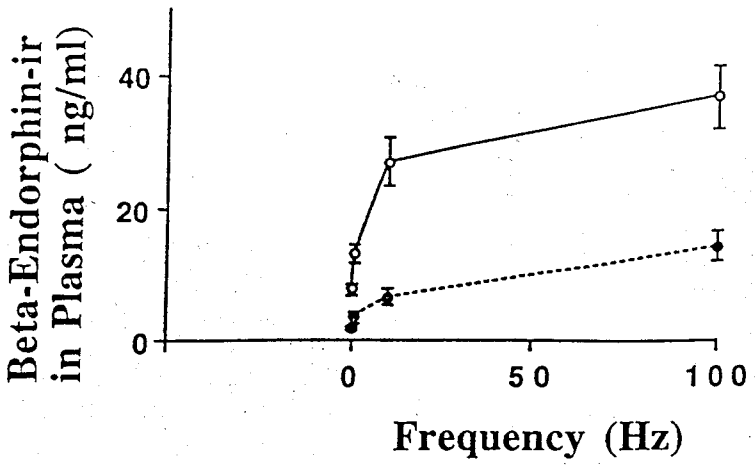


圖 3　針灸足三里對老鼠血中貝他型腦啡（ β-endophin ）的影響。黑圈虛線爲對照老鼠（ Sham-operation ）接受不同刺激 30 分鐘後的變化，白圈實線則爲腎上腺兩側切除的老鼠所出現的差異。

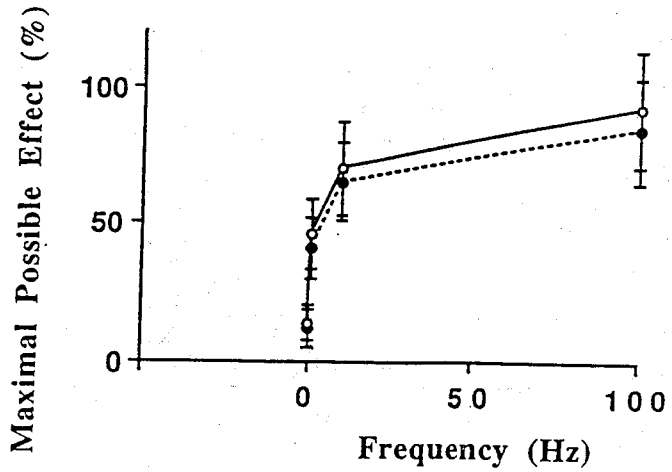


圖 4　腎上腺切除對針灸足三里止痛效果的影響。白圈實線爲對照組（ Sham-operation ）的老鼠接受不同頻率的電針刺激 30 分鐘所產生的舉尾反應延長作用，黑圈虛線則爲兩側腎上腺皆以摘除的老鼠所出現的效果；兩者之皆無任何差異（ $p>0.05$ ）。

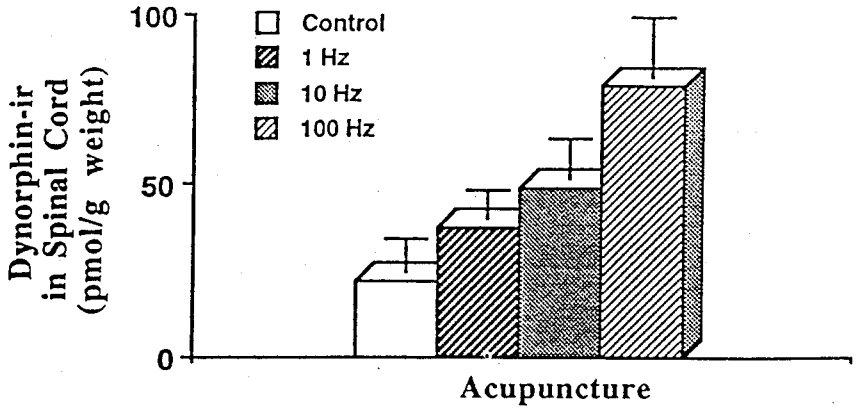


圖 5 針灸足三里對脊髓的戴腦啡（ dynophin-like immunoreactivity ； dynophin-ir ）所產生的影響。刺激足三里 30 分鐘可看到戴腦啡在脊髓的含量上升的現象；與對照組（ control ）相差。

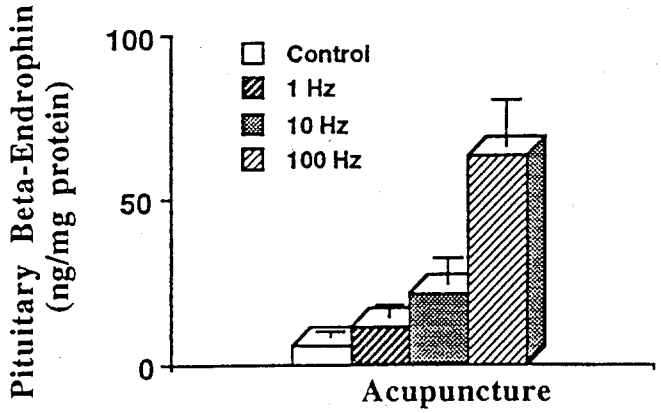


圖 6 針灸足三里對腦下垂體（ pituitary ）的貝他型腦啡（ β-endophin ）所引致的變化，以不同頻率刺激足三里 30 分鐘即可引致腦部貝他型腦啡的含量較對照組（ control ）為高。

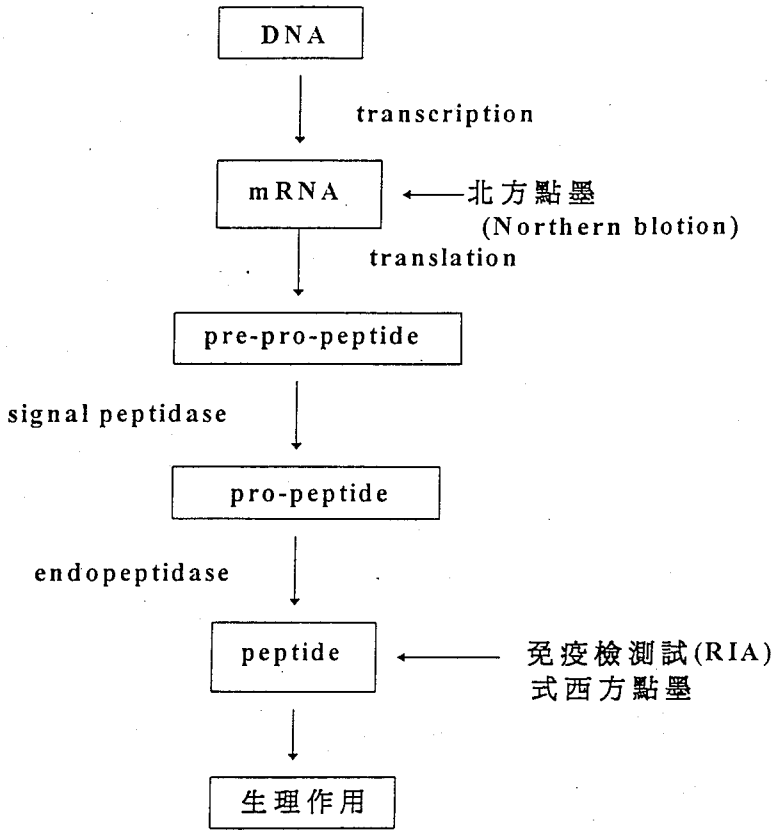


圖 7 針灸足三里對腦內腦啡刺激的可能部位乃在於增速胜肽由前驅物（ pre-pro-peptide ）變爲活性物（ peptide ），故檢測（ RIA ）可看到增加而 mRNA 卻尚未變化。

編號：**DOH85-CM-0002**

丹溪痛風方對類風濕性關節炎動物模型之療效及機轉評估

林　昭　庚

中國醫藥學院中醫研究所

中文摘要

上中下通用痛風丸(TFW)出自金朝朱丹溪所著丹溪心法痛風篇，爲一將各種辨證加以綜合所設之方劑，臨床醫師常用於治療各類風濕病，然而其藥理與機轉之研究仍然闕如。本研究以佐劑性關節炎之動物模型進行實驗，評估項目爲關節腫脹度、關節組織病理檢查；血液檢查則包括albumin、ESR；痛風丸對於角叉菜或組織胺誘發足蹠浮腫、鎮痛作用、微血管通透性之影響，急性毒性試驗亦在相關研究之內。

結果顯示TFW無論對角叉菜足蹠急性炎症或佐劑性關節炎之慢性炎症皆有明顯之抗浮腫作用，TFW(2g/kg)抗角叉菜足蹠浮腫效果與Indomethacin (5 mg/kg)相當。皮膚視窗法發現TFW(1 g/kg)能抑制組織胺引起之微血管滲透性增加。TFW對醋酸扭體及熱板致痛皆具顯著鎮痛作用。在佐劑性關節炎實驗中，關節組織病理發現痛風丸(2g/kg)及Indomethacin皆具減輕關節滑膜炎之作用。TFW(1 and 2g/kg) 對ESR、albumin無影響，而進一步評估自由機的傷害中，並未發現TFW(1 and 2 g/kg)各組與控制組比較，血漿SOD活性、LPO的濃度、肝組織內SOD、GSH-PX活性與LPO的濃度並未有統計上之差異。

由以上結果顯示，上中下通用痛風丸有其一定的抗炎止痛效果，且在有效劑量下未有明顯毒性，可望在抗炎鎮痛方面提供另一選擇。至於TFW治療關節炎的機轉，則有待進一步研究。

關鍵詞：痛風丸、類風濕性關節炎、自由基、醋酸扭體實驗、熱板實驗、皮膚視窗法。

ABSTRACT

Tonq-Feng-Wan (TFW) is a traditional chinese herbal remedy having heat -clearing ,cold -warming, dampness transforming, hemodynamic, and analgesic effects. It has been used by traditional Chinese physicians for the treatment of rheumatic disorders, such as rheumatoid arthritis, gouty arthritis, fibromyagia . However, the scientic studies of this recipe for rheumatoid arthritis is still in want.

Adjuvant - induced arthritis (AIA) was used in this study as a animal model of rheumatoid arthritis , ESR and serum albumin were checked also. Additionally, carrageen-induced hindpaw edema (CIE), plasma extravasation induced by inflammatoy materials (histamine, 5- HT, bradykin, PGE2) in skin-window method,histamine-induced hindpaw edema, acetic acid induced writhing pain, and hot plate pain model, were included in this study. The following results were obtained: Foot edema of AIA could be suppressed by TFW (1g, 2g/kg) significantly during the whole course. However, indomethacin was only effective in first stage . This finding was supported by pathological picture. TFW had no effects on ESR and Albumin. TFW(2g/kg) and indomethacin (5mg/kg) both suppressed CIE to the same degree. TFW could suppress the extravasation induced by histamine. The analgesic effects of TFW was proved by wirthing reponse and hot plate method. The evaluation of TFW against free radical-induced toxicity, including activity of SOD in plasma and liver tissue, GSH-PX in liver tissue, and LPO in plasma and liver tissue , was shown statistically to be no significant difference between drug treated animals and control. Accordingly, TFW has definite antirheumatic and analgesic

effects, and otherwise, no apparent acute toxicity was noted under effective dosage. It may become a alternate choice in antirheumatoid drug. However, the mechanisms of TFW on immunologic aspects need to be further investigated.
Key words: Tonq-Feng-Wan, Adjuvant - induced arthritis, free radical, skin-window method, wirthing reponse, hot plate method

第一節　前言

據1990年在美國之調查，平均每位病患每年花費2500美金[1]，同樣地在台灣此類病人也造成社會及家庭之負擔。因此如何發展對類風濕性關節炎(RA)之有效治療有賴醫界之努力。

由於RA需要長期藥物治療，當症狀無法改善時，在台灣有1/5病患會尋求中醫、中藥之治療[2,3]。RA在中醫歸屬痺症，數千年來累積豐富經驗可資借鏡；但其療效與作用機轉卻缺乏科學之研究，因此進行本研究。研究選用丹溪痛風方，進行Adjuvant誘發關節炎之動物模型探討。

評估項目包括(1)炎症程度：關節腫脹、關節組織病變、血液albumin及ESR之指標，(2)止痛效果，(3)微血管通透性之影響，(4)機轉探討(自由基傷害評估)：肝、血液之lipid peroxide (LPO)、superoxide dismutase (SOD)、glutathione peroxidase (GSH-Px)。

希望借此能解明其抗炎止痛、自由基作用之機轉期能對RA治療效果之提升有所增進。

第二節　實驗部分

材料製備：

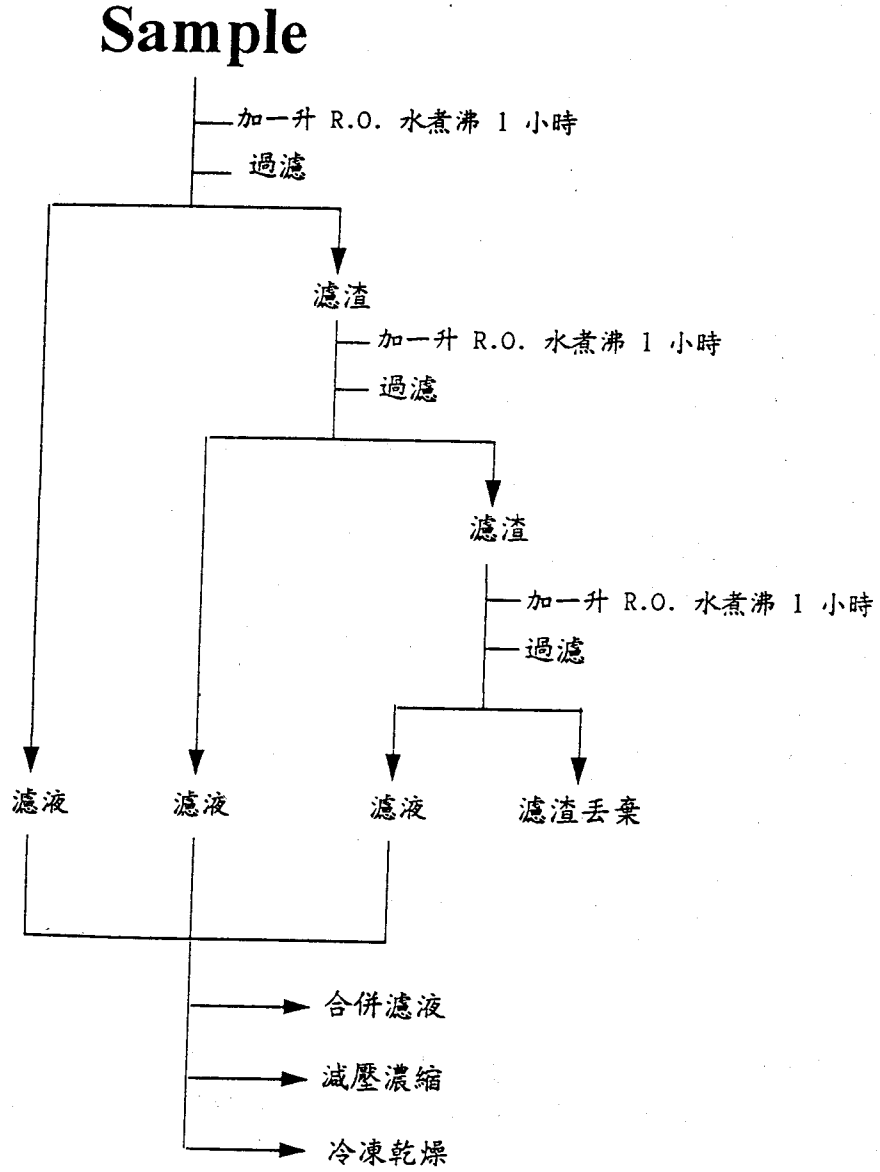
丹溪痛風丸(TFW)之組成與製備

南星（姜製）蒼朮（泔浸）黃柏（酒炒）各二兩川芎一兩白芷半兩神曲（炒）一兩桃仁半兩威靈仙（酒拌）三錢羌活三錢防己半兩桂枝三錢紅花（酒洗）錢半龍膽草半錢

以上藥材委託中國醫藥學院附設醫院中藥局採購及傳統炮製。並由

中藥局主任張永勳博士鑑定基原。

丹溪痛風丸水抽出物之製備
其過程如流程圖所示



實驗動物

1.佐劑性關節炎：由本院動物中心提供之 Sprague-Dawley (SD) 系雌性大鼠，重量約180~230克。

2.TFW 之毒性試驗：由本院動物中心提供之 ICR 小鼠重量約 18~25克。

3.皮膚視窗滲透性試驗部分：由本院動物中心提供之 Sprague- Dawley(SD) 系雄性大鼠，重量約 280~320克。

4.角叉菜及組織胺致足蹠浮腫：由本院動物中心提供之Sprague- Dawley (SD) 系雄性大鼠，重量約200~250克。

5.醋酸扭體及熱板鎮痛：取自國科會動物中心之ICR 小鼠重量約18~23克。

以上動物飼養於空調房間，溫度維持22±3℃，相對濕度55±5%，半日照環境，自由飲食。

實驗步驟

A. 大鼠足蹠浮腫實驗[4]

1.Carrageenan 誘發大鼠足蹠浮腫實驗

取200g~250g大鼠40隻，隨機均分成控制組(生理食鹽水)、對照組(Indomethacin 5 mg/kg)、高劑量組(2 g/kg)、中劑量組(1g/kg)、低劑量組(0.5 g/Kg)等5組，每鼠測量致炎前右後足蹠體積後口服給藥，經1小時後於右後足蹠皮下注射carrageenan 0.05 ml (1%w/v)誘發浮腫後，第30分鐘及第1，2，3，4，5，6小時測右後足蹠體積，計算浮腫率。

$$\text{浮腫率 (E) \%} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\ \%$$

$$\text{抑制率 (I) \%} = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100\ \%$$

V_o=Carrageenan (或 CFA) 注射前之足蹠體積 (ml)

V_t=Carrageenan (或 CFA) 注射後 t 小時(或日數)之足蹠體積 (ml)

E_c=控制組之浮腫率

E_t＝藥物組之浮腫率

2.Histamine 誘發大鼠足蹠浮腫實驗(5)

取200g-250g大鼠40隻，隨機均分成控制組(生理食鹽水)、對照組(Indomethacin 5 mg/kg)、高劑量組(2 g/kg)、中劑量組(1 g/kg)、低劑量組(0.5 g/kg)等5組，每鼠測量致炎前右後足蹠體積後灌胃給藥，經1小時後於右後足蹠皮下注射Histamine 0.1 ml (0.2 % w/v)誘發浮腫後於第30、60、90、120、150分鐘測右後足蹠體積，計算浮腫率。

B. 對微血管通透性之影響：

皮膚視窗滲透性反應

本實驗採Otani及Hugli皮膚視窗試驗，經修飾的方法[6,7])，用體重280~320g Sprague-Dawley系雄性大白鼠稱重分組後，經灌胃給與 TFW 1g/Kg生理食鹽水，給藥50分鐘後以pentobarbital 30 mg/kg體重腹腔注射麻醉，並將腹部毛以電動剃毛機小心剃除，在腹部皮膚上標示六個固形分區，於給藥後第60分鐘時，於各分區皮內投予下列不同致炎物質各0.1 ml：bradykinin (BK : 10 nM / site)，prosta- glandin E2 (PGE2 : 3 nM / site)，histamine (HIS : 100 nM/site)， serotonin (5-HT : 1 nM/site)及生理食鹽水，另保留一區不給致炎物，並由陰莖靜脈注入2 % Evans blue(0.15 ml/100g)，三十分鐘後犧牲之，取下直徑約20 mm的各區滲藍皮膚，將之剪碎並置於3ml的0.5%硫酸鈉及7 ml的丙酮之混合液中萃取，經24小時後以600g的速度離心二十分鐘(Kubata KA-1000)，小心傾出上清液，使用分光光度計 (Bach-arach coleman 35 spectrophotometer)在620 nm的波長下測其吸光度。

C. 止痛效果評估

1.酸誘發小白鼠扭體反應

實驗採Taber等修飾之方法(8)使用體重18~25克ICR系雄性小白鼠，隨機分成五組每組八隻稱重後各組分別經灌胃給與TFW 0.5 g/kg，1 g/kg，2 g/kg; Indomethacin (2.5 mg/kg) ;生理食鹽水，一小時後經腹腔注射1.0 %醋酸水溶液(0.1 ml/10 g)，誘發扭體反應經5分鐘後，觀察小白鼠腹部因醋酸引起肌肉收縮所伴隨之扭體反應次數分鐘 (第5-15分間)，比較各組間差異。

2.鼠熱板鎮痛試驗[9]

使用18-23克之ICR雄性小鼠，將小鼠放置於恆定溫度(55±5℃)之熱

板鎮痛測量儀上，先測出未給藥小鼠之反應時間(以舔後足、甩後足、跳躍爲標準)經20分鐘再測之，二次反應時間相差在5秒以內者篩選作此項實驗。分成五組，各組經灌胃給與TFW 0.5g/kg，1g/kg，2 g/kg; Indomethacin (2.5 mg/kg)；生理食鹽水。於給藥後立即測量，並每隔30分鐘，將小鼠置於熱板儀上，測其受熱刺激之反應時間，共測120分鐘。

D. 急性毒性試驗

實驗係採Litchfield和Wilcoxon(10)之方法使用體重18-25g ICR系雄性小白鼠，TFW (溶於生理食鹽水)以7 g/kg、5 g/kg、3.5 g/kg、 2.5 g/kg，17.5 g/kg、12.5 g/kg灌胃給藥，連續觀察72小時記錄其中毒及死亡情形求得使小白鼠一半死亡之劑量及其95%信賴區間。

E. Complete Freund's adjuvant 誘發慢性炎症反應

依Newbould的方法[11]，先測每隻大白鼠左後足蹠的體積(VO)，再於每隻大白鼠左後足蹠皮下注射0.05 ml Complete Freund's adjuvant (1% Suspension olive oil; Difco)；藥物組於注射adjuvant前一日開始連續以口服給予TFw 1 g/kg及2 g/kg， 控制組給予生理食鹽水(10 cc/kg)，對照組給予 Indomethacin (2.5mg/kg之 1% C.M.C.懸浮液)，連續給藥二十四日。實驗期間，每二天記錄其左後足蹠之浮腫體積變化，二十四天後，取血、肝組織進行生化檢驗及機轉探討(自由基傷害評估)，左後足蹠關節處先以牙科X光片攝影後,再使用福馬林固定，製成切片，觀察組織之病變。

血液指標之評估：

(1)abulmin依Doumas的方法分析。(2)紅血球沈降速率(ESR)—自尾動脈取血置於血球沉降帽內，將沉降帽蓋住，緩緩上下顛倒搖勻，把魏氏沉降管壓入沉降帽開口內使混合後的血液自中空管中往上攀升，壓至血柱上達刻度爲"0"處即可，將整支魏氏管插入沉降座上，垂直靜置1小時，計錄其下降速率(mm/hr)。 bpr自由基傷害評估：

(1)血漿SOD及LPO之分析—血液加入抗凝血劑Heparin，離心後取上清液，SOD活性以Marklund and Markland[13]的方法分析，活性單位表示爲酵素抑制0.2 mmoL/L Pyrogallol 50%之自動氧化反應等於1單位(U)；LPO含量分析以Yaki(14)的方法加以修飾，首先將血漿(0.3 ml)加入磷烏酸(10 %, 0.5 ml)及硫酸(1/ 12 N, 4.0 ml)離心沈澱，再將沈澱物再加入

磷烏酸(10 %, 0.3 ml)及硫酸 (1/ 12 N, 2.0 ml)離心，沈澱物加蒸餾水至0.3 ml，再加入稀鹽酸(1 ml, 0.05 mole/ L)以及硫代巴比妥酸(TBA, 1 ml, 0.8%)混和均勻且在沸水中加熱60分鐘，待其冷卻後加入正丁醇(5 ml)，混合後離心，上層容液在532 nm測吸光值。

(2)肝組織之LPO、GSH-PX及SOD之分析—LPO含量以 Ohkawa的方法[15]分析；GSH-PX及SOD活性分析，首先取部份肝組織加緩衝液(0.32 mol/L sucrose, 1 mmol/L EDTA and 10 nmol/L Tris- HCL, PH 7.4)以均質機攪拌成1 %之懸浮溶液,高速離心後取上層溶液分析GSH-PX及SOD，SOD活性同樣以Marklund and Markland的方法分析，GSH-PX活性以Hafman[16]的方法分析，活性單位表示爲：

$$EU = \frac{\text{Log}\triangle[\text{GSH}]E \text{ —— } \text{Log}\triangle[\text{GSH}]NE}{1000 * \triangle T}$$

△[GSH]E：表示爲酵素反應減少glutathione (GSH)的濃度。
△[GSH]NE：表示非酵素反應減少glutathione (GSH)的濃度。

F. 統計方法 :

各組間各種指標值以ANOVA統計分析，各治療組與治療組或對照組之比較，以Student's t-test進行事後檢定。

第三節 實驗結果

1.血管滲透性之皮膚視窗試驗

如 Fig. 1所示，TFW 1g/kg口服給藥對組織胺(Histamine: 100 nM/site)所造成之皮膚血管滲透性亢進有明顯的抑制作用。至於對緩動素(bradykinin:BK:10 nM/site)，前列腺素E2 (prostaglandin E2: PGE2 : 3 nM/site)，血清緊素(serotonin:5-HT:1 nM/site)所造成之皮膚血管滲透性亢進則未發現有明顯的抑制作用。

2.carrageenan 誘發大鼠足蹠浮腫試驗

如 Fig. 2所示，角叉菜(carrageenan)誘發大鼠足蹠浮腫，出現雙相性，第一相於30分鐘時達高峰第二相於第3、4小時達最高峰(E: 28.6 %，26.7%)。TFW三種劑量(0.5 g、1 g、2 g/kg)及 Indomethacin 5

mg/kg，對角叉菜所誘發浮腫之抑制與控制組比較，於 30分鐘時不具統計差異。於2、3，4小時TFW 2g/kg及indomethacin 5mg/kg皆達顯著之抑制，由浮腫曲線可見兩者抑制程度相近，於第1、 5、6小時僅TFW 2 g/kg達顯著之抑制作用，顯示TFW 2 g/kg除前半小時外，具有全程抑制作用。TFW並顯示具有藥效劑量依存性。

3.抗histamine誘發大鼠足蹠浮腫試驗

如Fig. 3所示，histamine誘發大鼠足蹠浮腫於30分鐘內即達高峰，3小時後即回復接近於末致炎前。TFW三種劑對30分鐘時浮腫高峰期似有抑制但未達顯著差異。於60分鐘時TFW 2 g/kg對逐漸消退之浮腫顯然具有加速消退之顯著作用。

4.鎮痛實驗

(1)醋酸誘發小白鼠扭體反應

如Fig. 4所示，在醋酸誘發小白鼠扭體反應的試驗中，TFW 0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg對於醋酸引起之扭體疼痛反應，皆具有顯著之鎮痛作用(分別爲$P<0.05$，$p<0.01$，$p<0.005$)，其鎮痛效果與 Indomethacin 2.5mg/kg相當，且TFW三種劑量間存在有劑量依存性。

(2)小鼠熱板法試驗

如Fig. 5所示，在小鼠熱板法中，TFW對小鼠傳導熱所誘發的疼痛所產生的反應時間僅在劑量爲2 g/kg且在第60分鐘時達到顯著延長，延長率爲34.1%。

5.急性毒性試驗

TFW對ICR系雄性小鼠口服投與半數致死劑量，達7 g/kg時，仍未發現動物死亡的現象，顯示其在有效劑量下未具明顯毒性。

6.Complete Freund's adjuvant誘發慢性炎症反應

由Complete Freund's adjuvant誘發慢性炎症反應，其浮腫率如Fig.6所示。控制組在第四天達到第一階段高峰(58.5%±7.76)後逐漸下降，至第十六天達到第二階段高峰(57.33%±5.54)。藥物組Indomethacin及TFW 2g/kg在第一階段高峰時浮腫率分別爲38.2%±10.6

及44.7%±8.54，第二階段高峰時浮腫率分別爲46.2%±3.63及46.0%±6.41，經由ANOVA統計分析顯示皆有顯著不同於控制組。如圖所示，TFW 2 g/kg的浮腫率較TFW 1 g/kg爲低，顯示出TFW劑量增加，對浮腫抑制效果增加之趨勢。

血清Albumin值：

如Fig. 7所示，未發現明顯降低，且於治療組與控制組間皆無明顯差異。ESR在各組佐劑致炎鼠皆高於未致炎正常鼠，尤其只給saline之控制組明顯高於正常鼠達統計顯著差異，ESR似乎隨TFW劑量增高而降低，但未達統計差異(如Fig. 8所示)。

Adjuvant誘發大鼠足蹠關節炎二十四天後，正常組血漿SOD活性爲114.0±19.8 (U/ml)，如Fig. 9所示，控制組(124.0±19.5)與正常組經統計後並無顯著的差異性，Indomethacin，TFW 1及2 g/kg各組(135.5±33.6，115.0±14.2和117.4±16.4)皆與控制組並無統計上顯著的差異。血漿LPO的濃度(如Fig. 10所示)，正常組，控制組， Indomethacin，TFW 1及2 g/kg各組分別爲11.2±1.03，11.1± 1.52，12.2±1.91，11.4±0.81以及11.2±1.13，經由ANOVA統計分析顯示，控制組(124.0±19.5)與正常組並無顯著的差異性，藥物治療各組皆與控制組無顯著的差異。

肝組織之SOD，GSH-PX活性：

如Fig. 11與12所示，控制組(7.46±0.48 and 439.2±11.3) SOD，GSH-PX活性皆與正常組(7.38±0.19 and 451.3±20.6)無顯著的差異，藥物治療各組亦皆與控制組無顯著的差異。肝組織之LPO濃度如 Fig. 13所示，控制組(124.0±19.4)比正常組(114±19.8)略微增加，但尚未達到統計上的差異，藥物治療各組亦皆與控制組無顯著的差異。

蹠關節之X光攝影：

由馬偕醫院放射治療科主任 林清澤 博士判讀，經由 X 光片之分析(如Fig. 14, 15 and 16所示)，可以判別出老鼠罹患關節炎之特徵如下所示：1. 關節軟組織腫脹；2. 軟骨逐漸增厚；3. 關節腔漸漸變窄 ；4. 軟骨表面形狀不規則；5. 關節表面形狀不規則；6. 關節腔漸漸變寬；7.

軟骨厚度變薄。

控制組足蹠出現關節炎特徵之頻率分別爲，關節軟組織腫脹出現率100 %（出現隻數/整組隻數），軟骨逐漸增厚出現率33.3%，關節腔漸漸變窄出現率33.3 %，關節表面形狀不規則出現率55.5 %，關節腔漸漸變寬出現率55.5%，軟骨厚度變薄出現率66.7%。Indomethacin (2.5 mg/kg)組中，關節軟組織腫脹出現率100 %，關節表面形狀不規則出現率16.7 %。TFW 1 g/kg組中，關節軟組織腫脹出現率100 %，關節表面形狀不規則出現率100 %。TFW 2 g/kg組中，關節軟組織腫脹出現率100 %，關節表面形狀不規則出現率 100 %。由X光片之判別可知，Indomethacin，TFW 1 g/kg及2 g/kg皆能減少adjuvant誘發關節炎病徵，顯示出三者具有治療關節炎之療效。

蹠關節之組織病理觀察：

於實驗結束後，將老鼠右後足蹠取下，經固定、脫鈣、切片染色並進行鏡檢。結果顯示：佐劑誘發之關節炎症有慢性發炎細胞浸潤現象，並有新生血管及肉芽組織之增生。而且滑膜增生，形成滑膜絨毛，往關節腔侵入…等與正常老鼠顯著不同(Fig. 17)。TFW治療組與 Indomethacin治療組仍可見滑膜炎症及滑膜下纖維增生，但程度較爲輕微(Fig. 18)。

第四節 討論

醋酸扭體與熱板鎮痛實驗，兩者產生疼痛的機轉並不相同。前者產生的疼痛主要是經由刺激動物的化學接受器，經神經傳導所引起，因此具有神經性的鎮痛物質(如鴉片類)及周邊抗炎物質(如非類固醇)，皆可具有鎮痛效果(17, 18)。後者鎮痛機轉根據Woolfe及 MacDonald(19)表示爲鴉片類中樞鎮痛作用。由實驗結果顯示痛風丸的鎮痛效果可能作用於周邊與中樞之層次。

急性毒性試驗中，求得半數致死量(LD50)大於每公斤7克，結果顯示本品：痛風丸(TFW)爲一毒性極小之方劑，此保證臨床高頻使用之安全性。

不同致炎物質如carrageenan , histamine, bradykinin, prost-

aglan- din E2, serotonin and Complete Freund's adjuvant誘發大鼠之炎證反應，其結果顯示TFW抗炎機轉除了抑制histamine作用外，並未對 bradykinin, prostaglandin E2, serotonin產生之發炎有改善作用，除此之外，由對carrageenan and Complete Freund's adjuvant誘發炎證的改善效果，可知尚有其它抗炎症之機轉。

Adjuvant誘發大鼠足蹠關節炎[19]，其症狀表現爲多發性關節炎、病理可出現關節血管翳、多核及單核白血球浸潤以及軟骨破壞，經由X光攝影之觀察、基因關連性、T細胞依賴性皆與人類類風濕性關節炎相似，故此種動物模式常被使用以評估藥物是否具有治療關節炎效果。在Adjuvant誘發大鼠足蹠關節炎實驗中，其結果顯示TFW具有改善軟組織腫脹，X光攝影與組織切片之觀察顯示藥物能減低關節炎之病變程度，對關節炎具有良好治療效果，但進一步探討機轉，先就其免疫反應所產生自由基的傷害，卻未發現有改善作用。因此可知 TFW對關節炎療效的機轉仍需往其它方面著手。

第五節 結論與建議

中醫與西醫對同一疾病的病因、治法與觀點並不完全相同，就關節炎而言，此爲西方之病名，一般主要症狀爲紅、腫、熱、痛以及關節功能逐漸的喪失，臨床上常使用抗發炎藥物(非類固醇類)治療，治療的方向[20]主要是1. 症狀之控制：即是痛、腫、慢性炎症等等之改善；2.疾病持續性惡化之減緩或停止。中醫則將各種關節炎病徵皆歸於痺證範圍[21]，其病因爲氣虛、血虛、血熱、風、濕、痰、瘀之異，藥物的選擇也因辯證論治的結果而異，中藥TFW以中醫觀點而言，被認爲具有驅風寒濕、清熱、祛痰以及活血化淤之功效，臨床上常使用於治療各種關節炎[22,23]。在目前研究中藥療效與機轉方面，若由中醫觀點上之病因來探討，其範圍廣大實行不易，故本篇研究中，以動物模式評估TFW鎮痛、抗炎症及關節炎之療效與機轉。

綜合此次多種實驗結果，TFW之療效就關節炎治療方向而言， TFW具有1. 症狀之控制(具有鎮痛與抗炎證效果)，2. 疾病持續性惡化之減緩或停止(由關節炎病徵之減少)，顯示出TFW應有良好治療效果。至於治療關節炎療效之機轉，在自由基方面探討其機轉，發現其相關性沒有顯著

呈現。其作用機轉應可向其它方面如：免疫學之IL1、 IL2、IL6、TNF等，以及Arachidonic acid, Leukotrienes或者NO等等進一步探討。

參考文獻

1. Kelley, Harris, Ruddy Sledge Textbook of Rheumatoid Arthritis. 4th edition, 1993, SAUNDERS: p874.
2. Chou, C. T., S. H. Jau, L. Pal, C. F. Lee, D. M. Chang, J. H. Liang, S. M. and H. R. Schumacher (1987). The epidemiologic studies of rheumatic disease in Hen-San village in Taiwan. J. Rheumatol. (ROC) 4: 185.
3. Chou, C. T. , W. L. Wu., M. L. Chang (1993). Efficacy and possible mechanism of the Chinese herbs Suching-Hou-Hsuei-Tang in the treatment of adjuvant-induced arthritis in rats. American Journal of Chinese Medicine 21 (2): 159-170.
4. Winter, C. A., E. A. Risley and G. W. Nuss (1962). Carrageenin- induced edema in hind paw of rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 111: 544-547.
5. 陳奇華：中藥藥理研究方法學，人民衛生出版社，1993；p303- 315。
6. Otani, A. and T. E. Hugli (1977). Inflammation. 2: 67-82.
7. 謝文聰，蔡輝彥，謝明村，陳介甫：紫背一點簧鎮痛抗炎作用及其有效成分之研究· Chin. Med. Coll. J. 1992; 1(1) : 45-53.
8. Berkenkopf, J. W. and B. M. Weichman (1988). Prostaglandins. 36(5) : 693-700.
9. 高木敬次郎，小澤光：中樞神經的藥理，藥物學實驗，南山堂株式會社，日本 1978 ; 54-5。
10. Litchfield, J. T. and F. A. Wilcoxon (1949). Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99-113.
11. Newbould, B. B. (1963). Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant. Brit. J. Pharmacol. 21: 127-

136.
12. B. T. Doumas, W. A. Watson, H. G. Biggs (1971) . Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. Clin. Chim. Acta. 31 : 87-96.
13. Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of thr superoxide anion radical in the oxidation of paragallol and a convenient assay for superoxide dismutase. Eur. J. Biochem. 47: 469-474.
14. Yagi, K. (1976). A silmple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem. Med. 15: 212-216.
15. Ohkawa, H., N. Ohishi and K. Yagi (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal. Biochem. 95: 351-358.
16. Hafeman, D. G., R. A. Sunde and W. G. Hoekstra (1974). Effect of dietary selenium on erythrocyte and liver glutathione peroxides in the rats. 104: 580-587.
17. Siegmund, E. R. Cadmus and G . Lu (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics.
18. Dubinsky, B., S. Gbre-Mariam R. J. Capetola and M. E. Rosenthale (1987). The antialgesic drugs : Humam therapeutic correlates of their potency in laboratory animal models of hyperalgia. Agents Actions 20 : 50-60.
19. Woolfe G. and A. D. MacDonald (1994). J. Pharmacol. Exp. Ther. 80 : 300.
20. Williams, K. M., R. O. Day and S. N Breit (1993). Biochemical actions and clinical pharmacology of antiinflammatory drugs. Advances in Drug Research. 24: p123.
21. 唐・王冰：黃帝內經素問，旋風出版社，1974 ; p217-222。
22. 金・ 朱震亨：丹溪心法，五洲出版社，1984；卷四：p3-9。
23. 金・ 李東垣：東垣十種醫書・ 格致餘論，五洲出版社， 1984 ; p5-6。

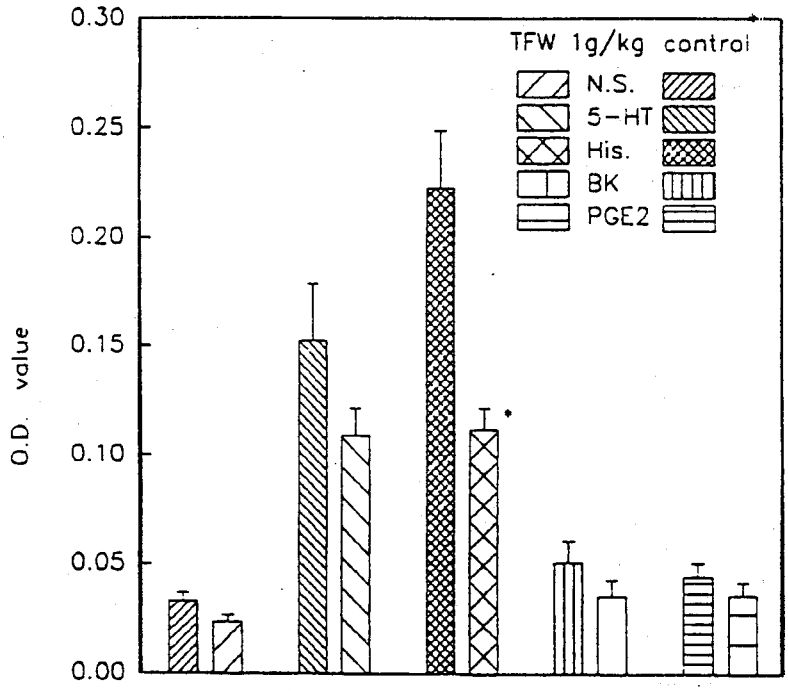


Fig. 1 The effect of TFW in skin window test. The plasma-extravasation response caused by saline, 5-HT,Histamine(His) bradykinin(BK),PGE2.Histogram represent the mean±S.E.(n=10) Asteerisks represent significance compared with control group *P<0.05

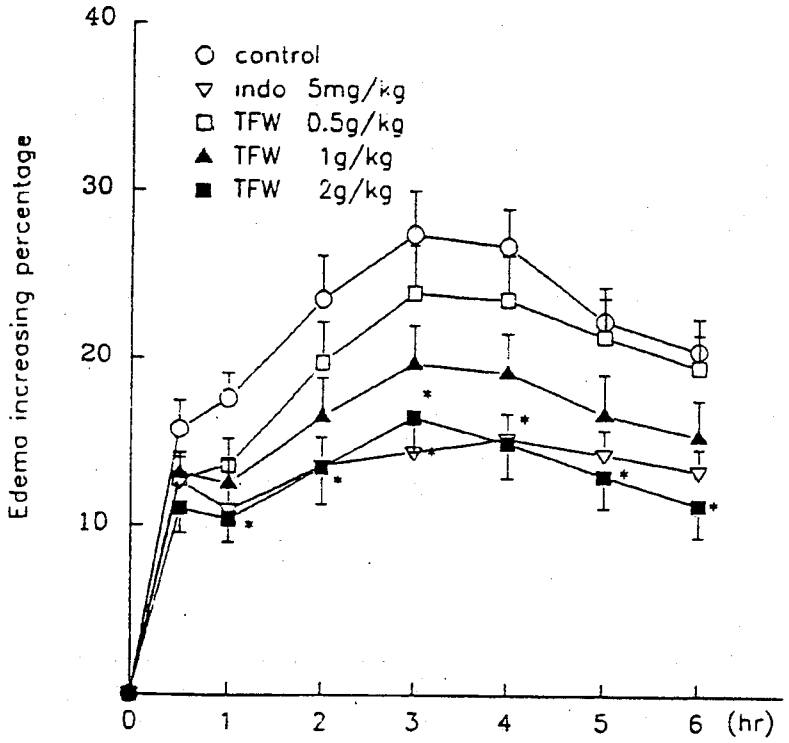


Fig. 2 The antiinflammatory effect of TFW on carrageenan-induced hindpaw edema in rats. Statistically significant from control *p<0.05 (By ANOVA and Scheffe's test)

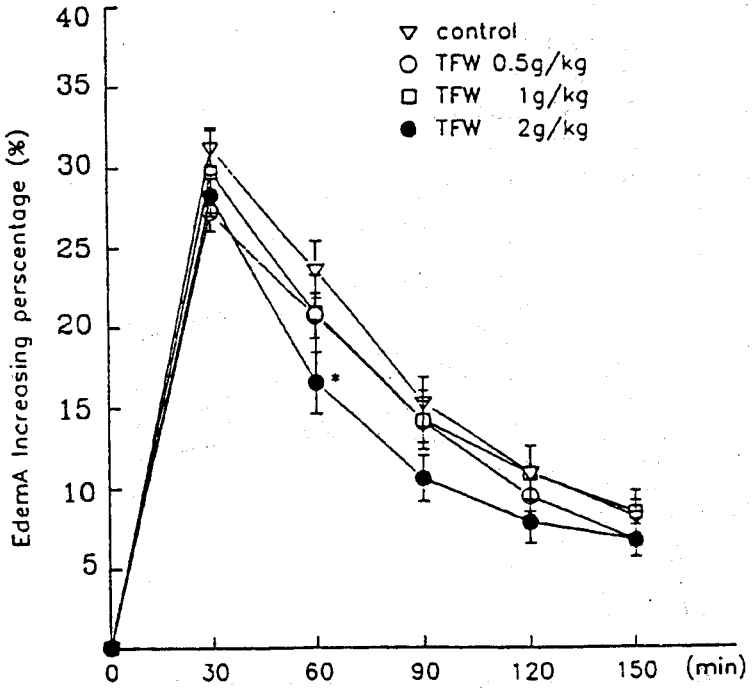
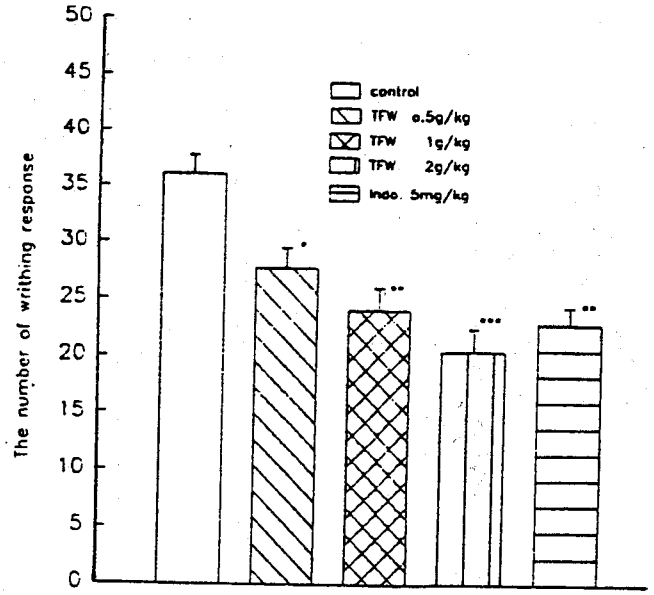


Fig. 3 The anti-inflammatory effect of TFW on Histamine-induced hindpaw edema. Statistically significant from control * $p<0.05$



Analgesic effect of TFW on acetic acid-induced writhing response in mice.Asterisks represent significance compared with control group.*p<0.05. **P<0.01.***p<0.005.

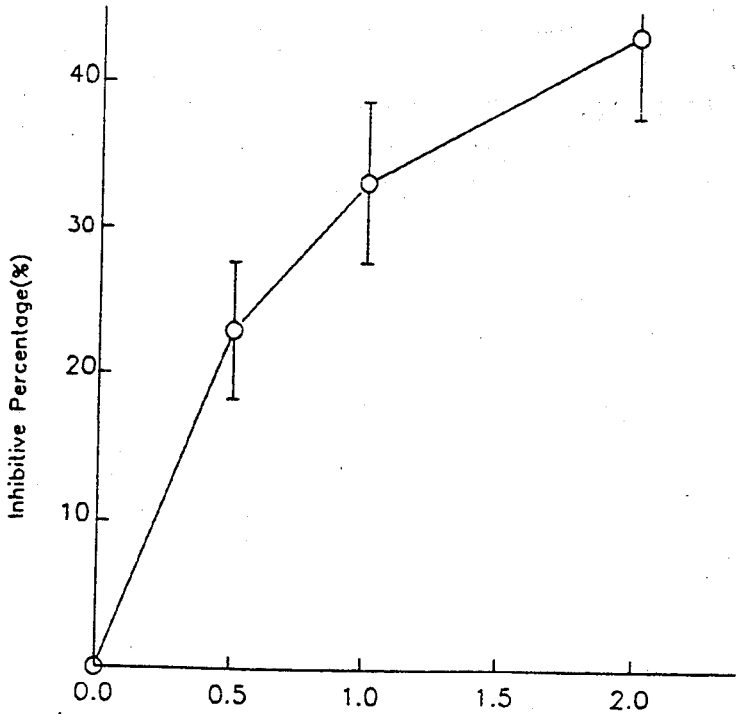


Fig 4 Dose response curve of TFW on acetic acid-induced writhing response in mice. Inhibition is shown as inactive crease percentage in comparison to the control group value.

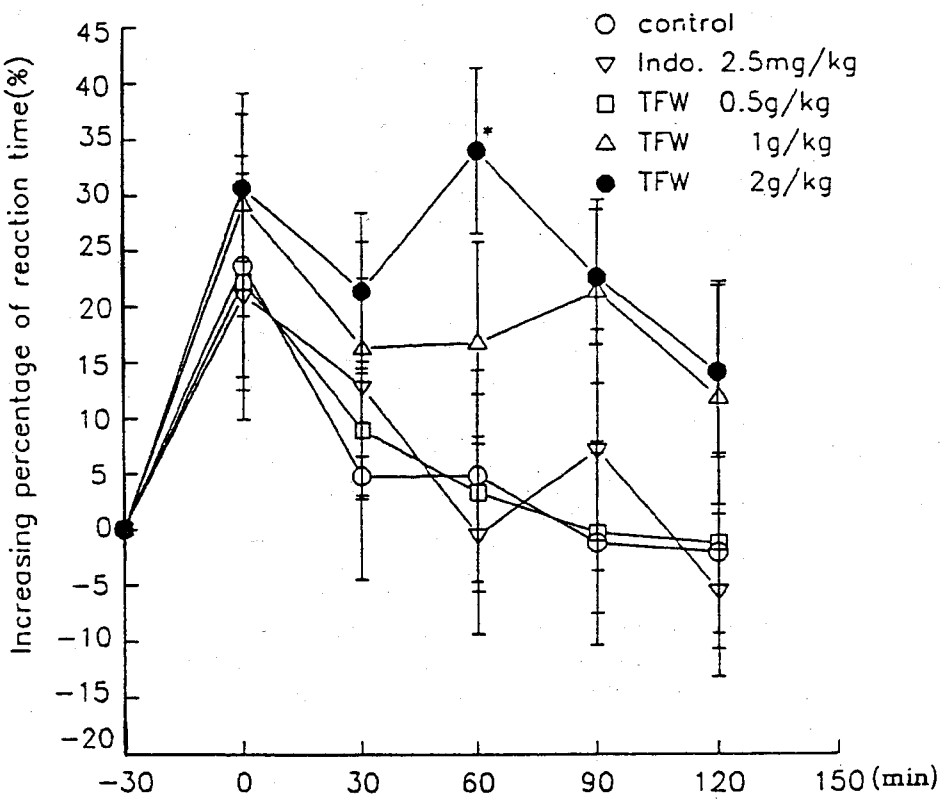


Fig. 5 The analgesic effect of TFW on Hot-plate model. Asterisks represent significance compared with control group.*$p<0.05$

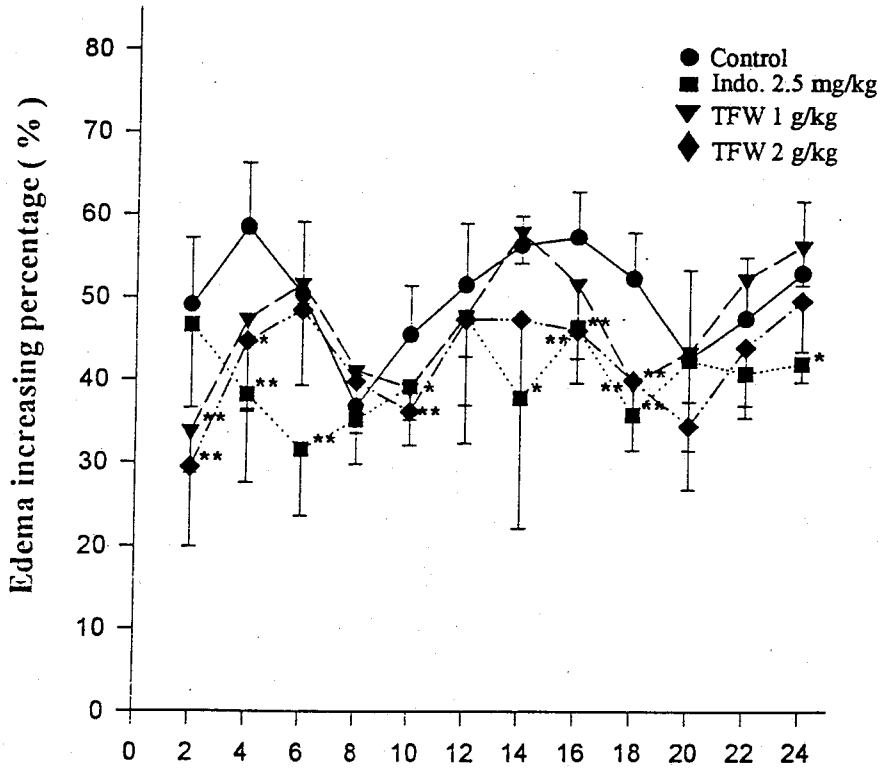


Fig. 6 The antiinflammatory effect of TFW on adjuvant arthritis.

* $p< 0.05$; ** $p< 0.01$, significantly different from control

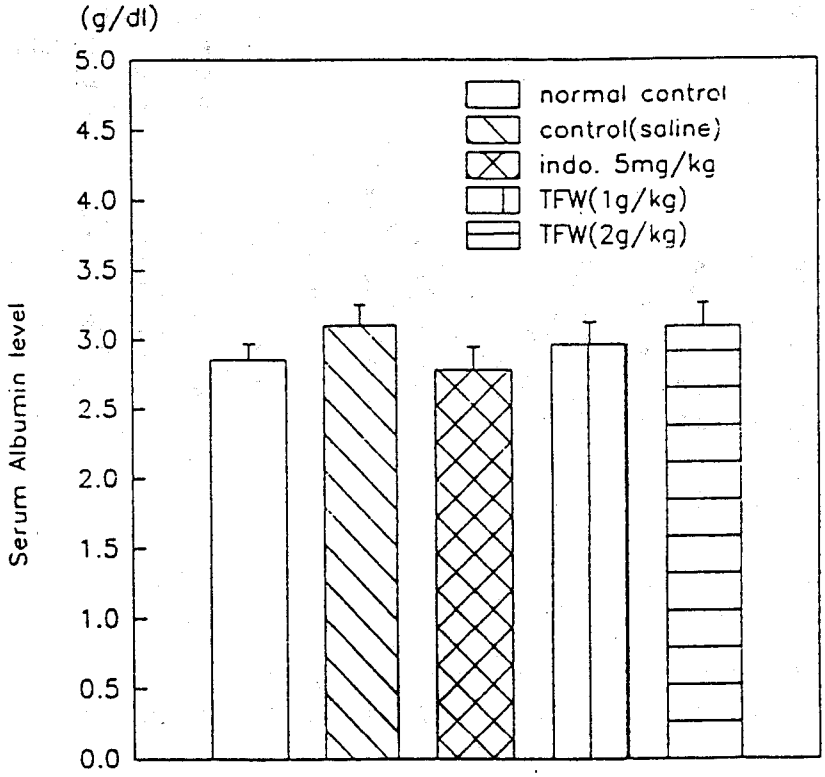


Fig.7 Albumin (g/dl) level of the AIA rats after treament by TFW and Indomethacin. The data compared with normal rat. no significance was found.

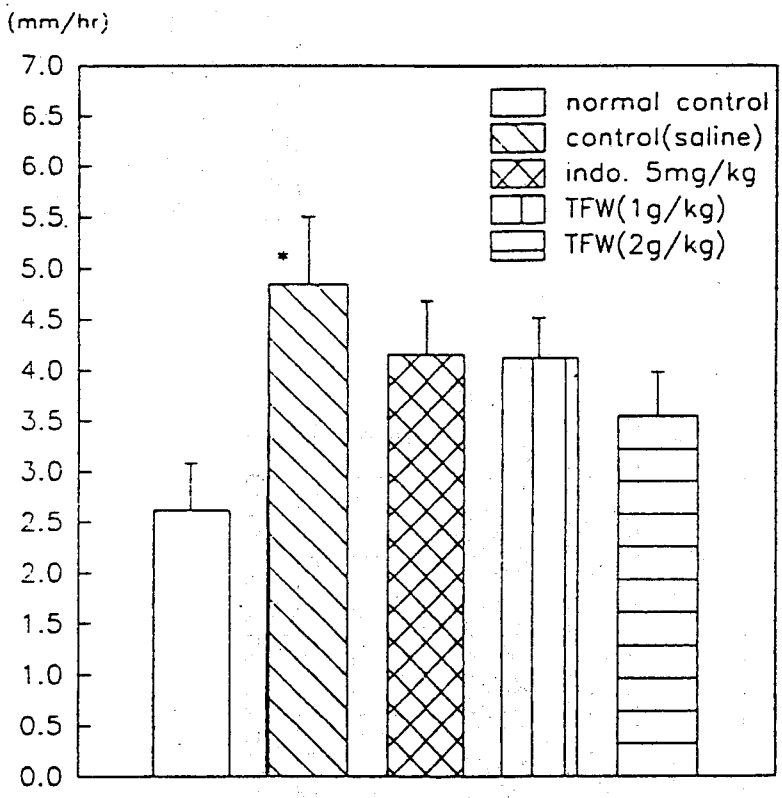


Fig.8 ESR(mm/hr) level of the AIA rats after treament by TFW and Indomethacin. Asterisk represent significance compared with normal control. *p<0.05

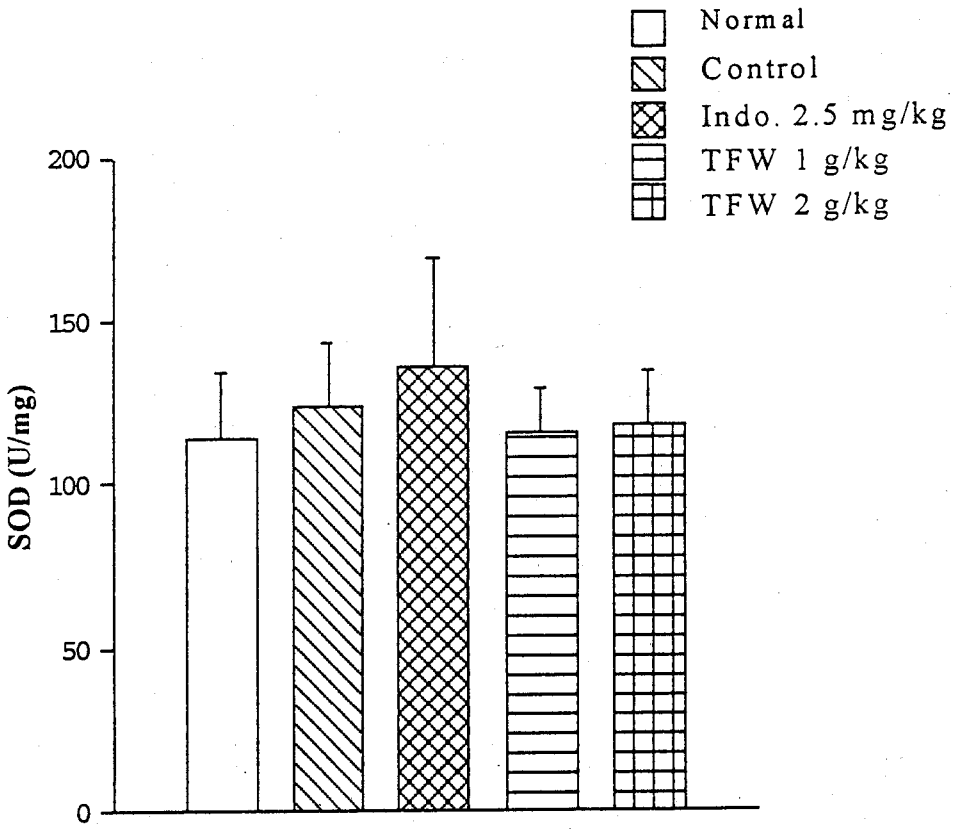


Fig. 9 The effect of TFW on plasma SOD activity

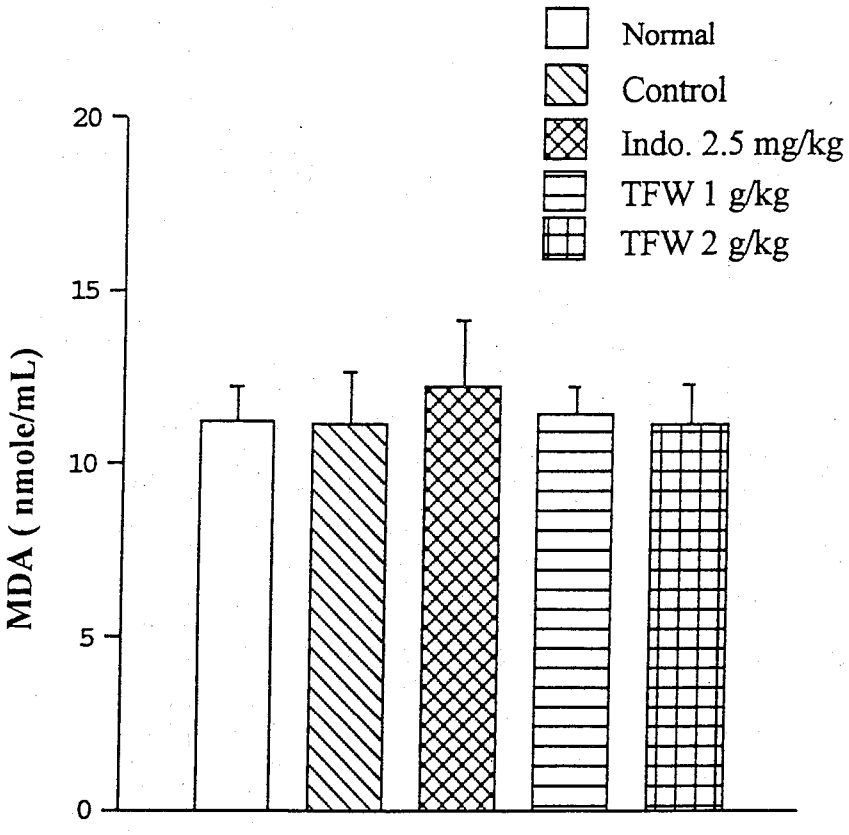


Fig. 10 The effect of TFW on plasma free lipid peroxide

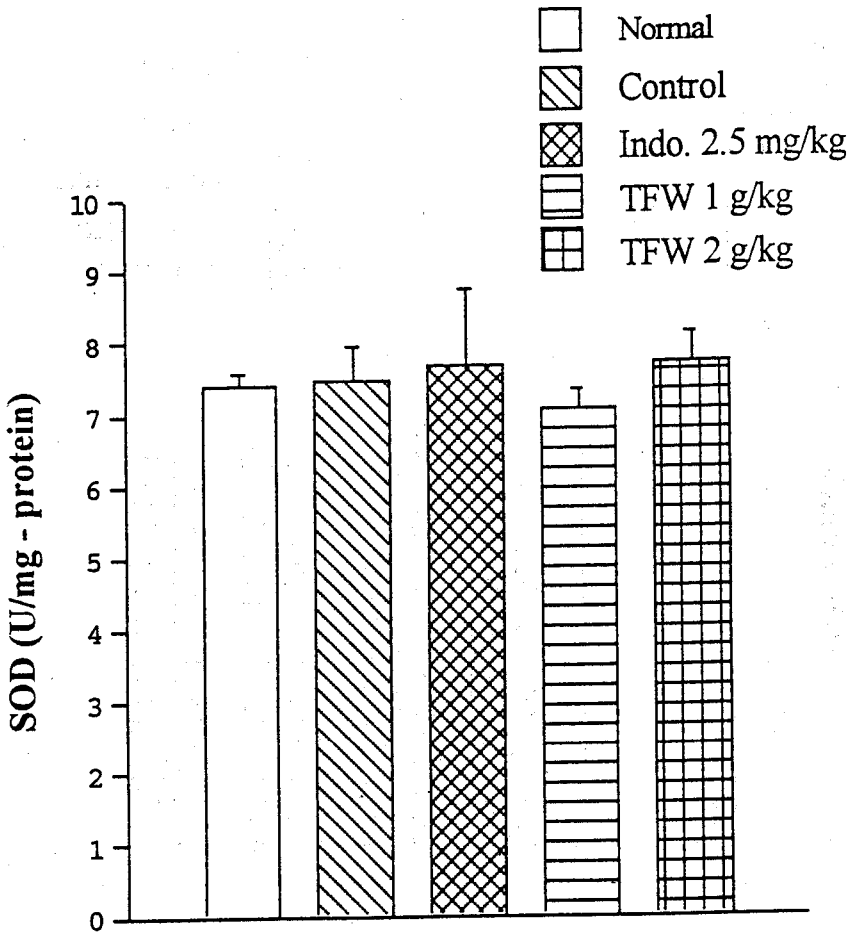


Fig. 11 The effect of TFW on hepatic cytosol SOD activity

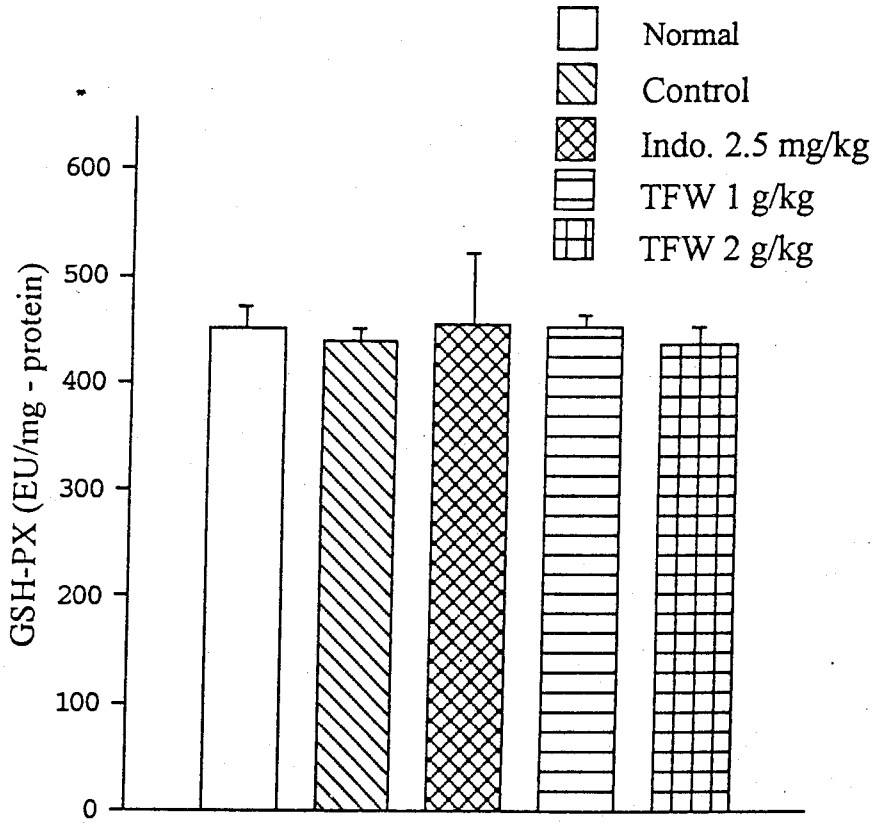


Fig. 12 The effect of TFW on hepatic cytosol GSH-PX activity

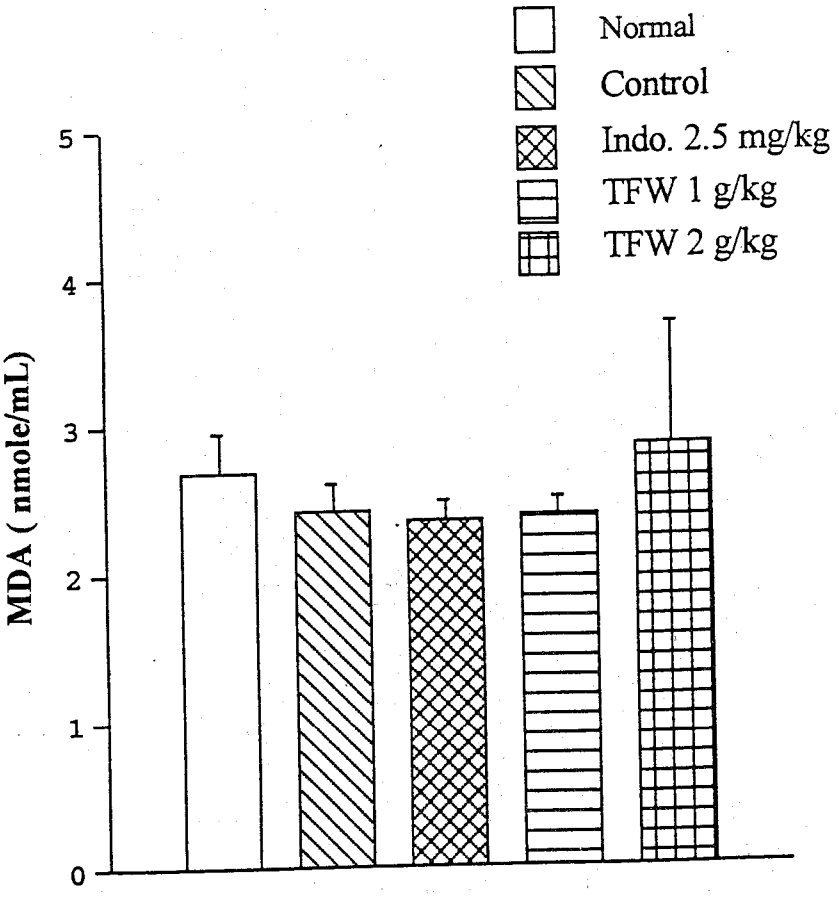


Fig. 13 The effect of TFW in hepatic lipid peroxidation

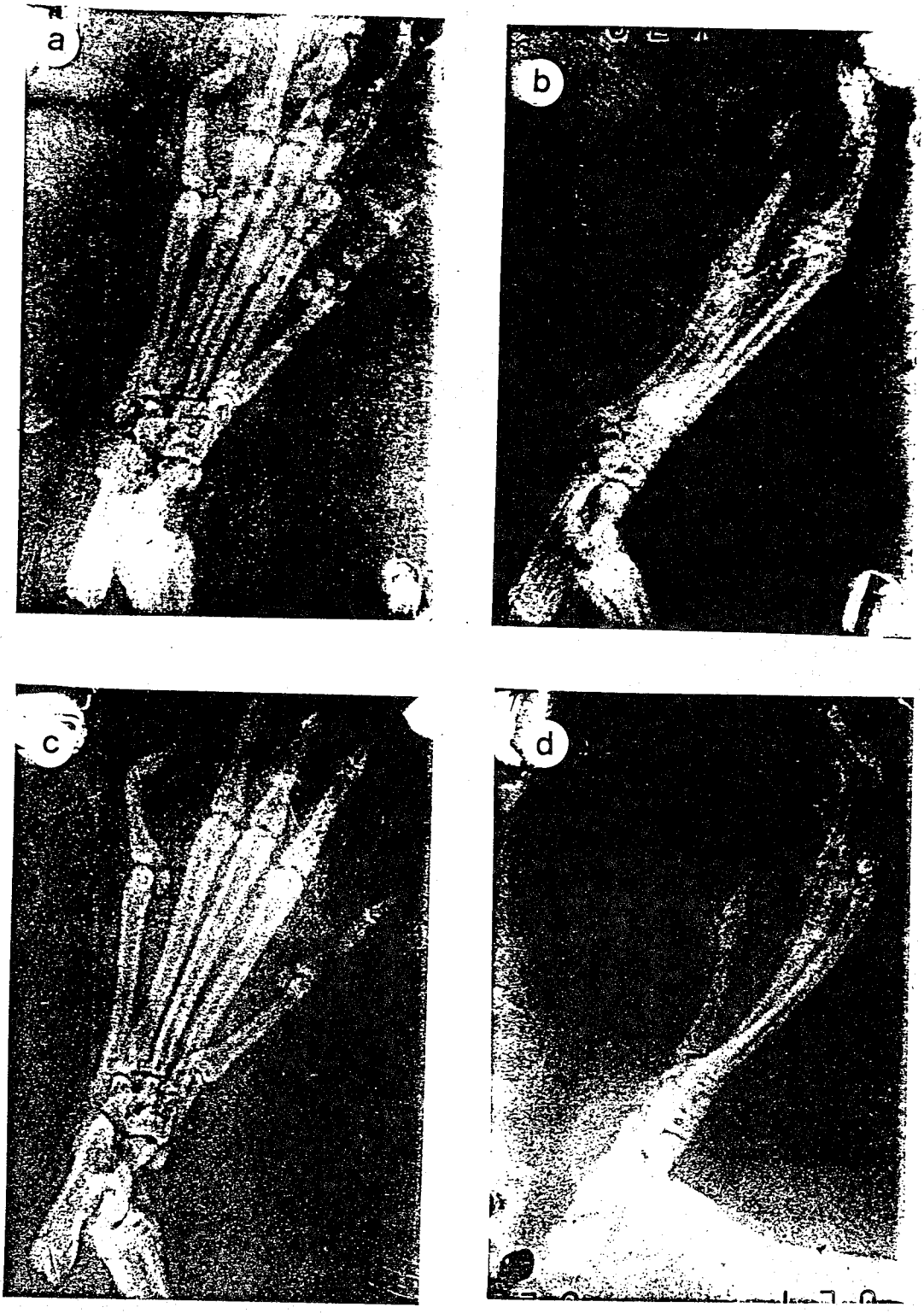


Fig. 14 (a) (b): a rat with adjuvant-induced arthritis (A A)
(c) (d): another rat with A A

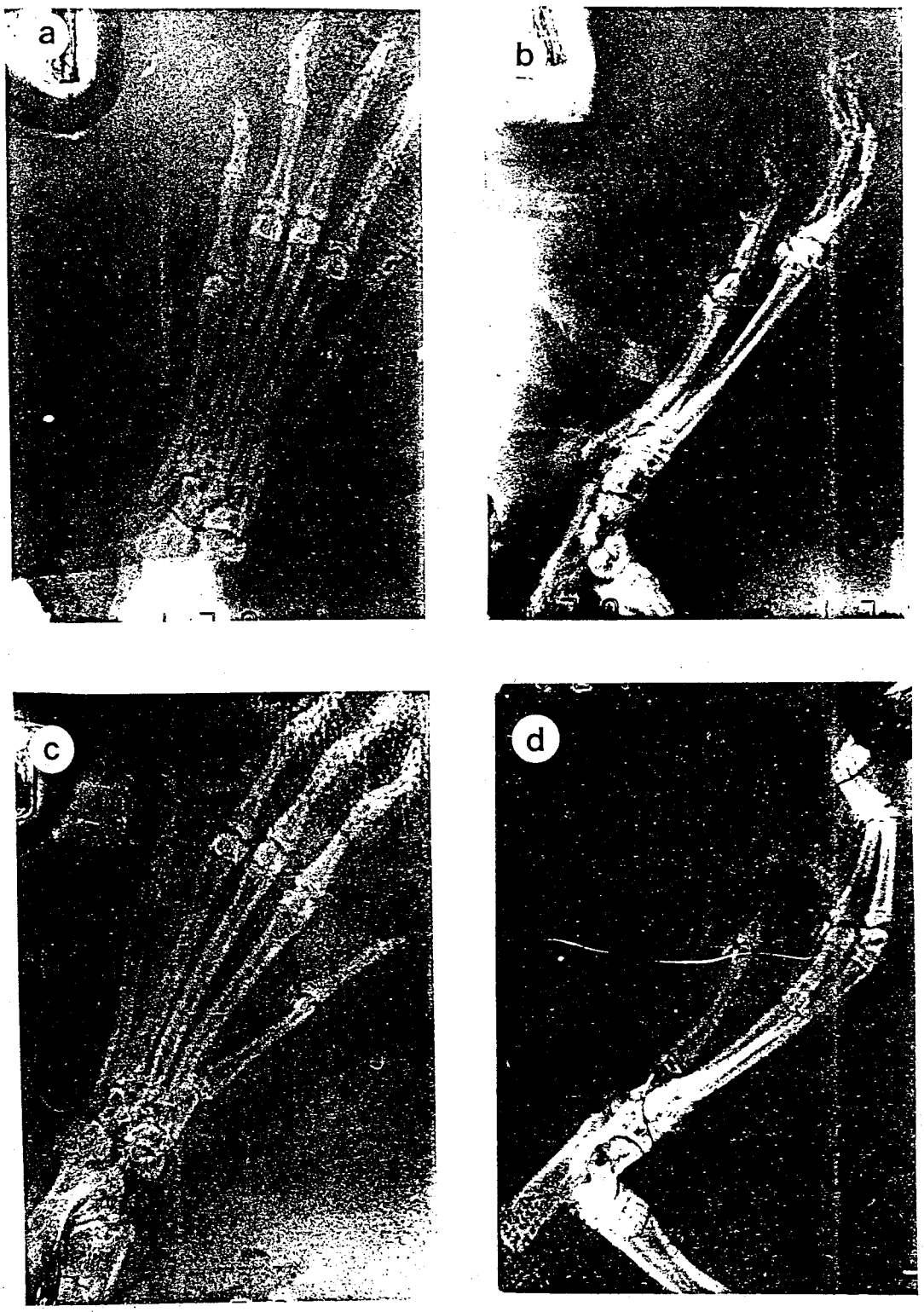


Fig. 15 (a) (b): normal rat
(c) (d): A A rat treated with indomethacin (2.5 mg/kg)

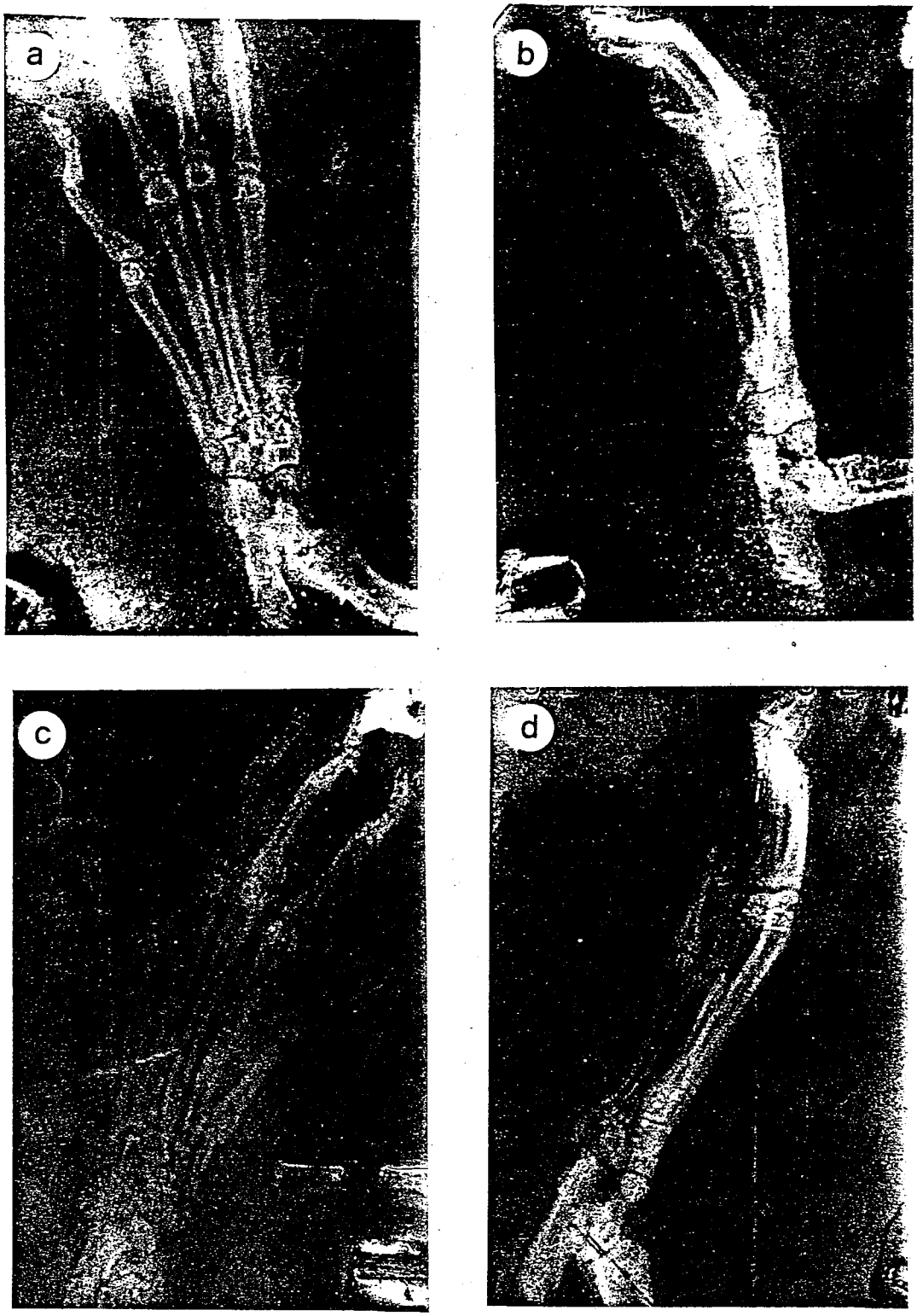


Fig. 16 (a) (b): A A rat treated with TFW (1 g/kg)
(c) (d): A A rat treated with TFW (2 g/kg)



Fig. 17 (a): normal rat ; (b) (c): rat with adjuvant-induced arthritis (A A)

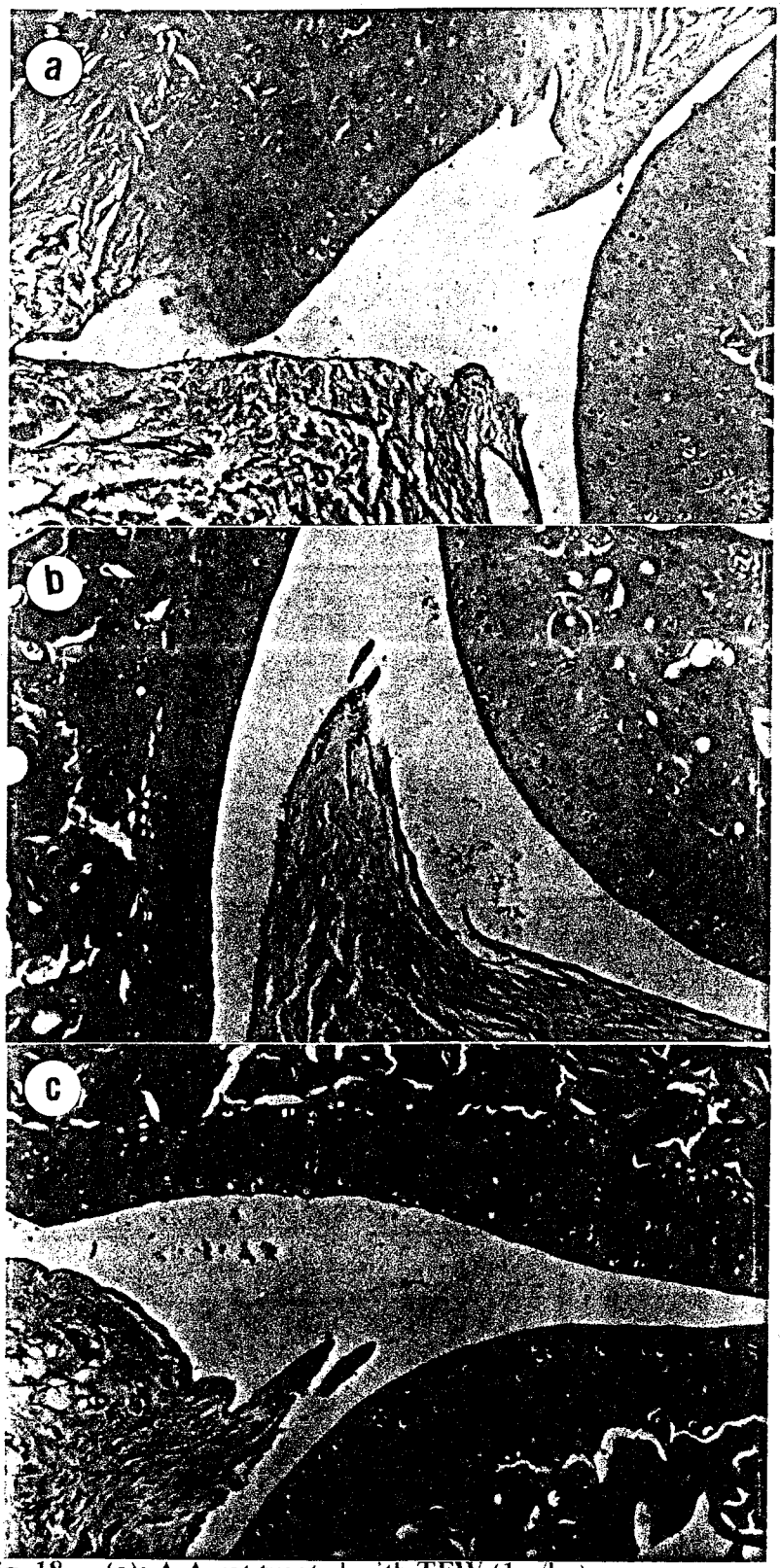


Fig. 18 (a): A A rat treated with TFW (1 g/kg);
(b): A A rat treated with TFW (2 g/kg);
(c): A A rat treated with indomethacin (2.5 mg/kg)

依貴委員會前送之規定格式已完成補充「結論與建議」項目，並將資料編插入成果報告中，補充部分也鍵入電腦磁片。

成果報告與原定計相似有不符，補充說明如下：

1.爲使研究更嚴緊完美與符合中醫「行痺」、「痛痺」、「著痺」、「熱痺」等證型之辨證論治之精神，而在實驗中作成部分修正，故與原定計畫沒有完全一致。而其研究主題仍以丹溪痛風對類風濕性關節炎動物模型之療效評估爲中心，作用機轉則聚焦於自由基（Free Radical）之探討。

2.研究項目加以痛風對不同炎症誘發模型（如：Carrageenan、HIstamine），以及皮膚視窗試驗、熱板鎮痛試驗等等來評估其對「痺症」之療效。

3.重達愼重與經濟原則，藥劑之製造取消委託藥廠製連，而改委託本校附設醫院中藥局採購與炮製，並由中藥局主任張永勳博士鑑定基源；並責成研究生進行中藥粹取（方法如報告中P7之流程），以確保藥品效價。

4.爲與臨床更能銜接與印證，在Adjuvant關節炎試驗中加入X-光之攝影與判讀（如附圖：Fig 14、15、16）。而取消在老鼠品系中不顯著意義之檢項（在人類有其意義）：血小板計數、血小板體內聚集測析、全血粘度測定、PMN計數等之探討。

編號:DOH85-CM-003

抗風濕中藥抗附著分子效應

張 德 明

國防醫學院

中文摘要

研究目的在探討傳統抗風濕中藥對組織單核球，滑膜纖維母細胞和內皮細胞分泌附著分子及附著分子在這類細胞表面分佈的影響。

包括組織單核球，滑膜纖維母細胞和內皮細胞分別與不同濃度的傳統抗風濕中藥雷公藤、漢防己、皂刺、有骨消、黃金桂、柳枝廣、大丁黃、西河柳、或昆明山海棠培養，並經第一介白質刺激後，以酵素免疫分析法測定其所分泌的 E-selectin， ICAM-1 和 VCAM-1。而細胞表面的附著分子則以流式胞儀測定。

結果顯示，高濃度雷公藤可抑制這類附著分子的分泌和分佈，其他中藥則無相似效應。但若將皂刺、有骨消、黃金桂、柳枝廣、大丁黃、西河柳合併使用，則內皮細胞上的 ICAM-1 會略微下降，但並無統計學意義。

白血球和內皮細胞在發炎反應中皆扮演活躍角色，因之在發展新一代抗發炎藥物的過程中，此二類細胞所帶有的附著分子即成爲理所當然的目標。我們的結果也顯示雷公藤在治療發炎性疾病上有其潛在價值。

ABSTRACT

Objective. To observe the herbal medicine effects on both the secretion of adhesion molecules from macrophages, dibroblasts, chondrocytes, and endothelial cells, and the expression of adhesion molecules over these cells.

endothelial cells were incubated with different concentrations of Tripterygium Wilfordii Hook-f (TWH-f) or Tetradrine in the presence or absence of interleukin-1 (IL-1). The cell secreted E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1) were determined by ELISA. The cell surface expression of adhesion molecules were detected by flow cytometer.

Results. TWH-f at high concentration has a significant inhibitory effects on both the secretion and the adhesion molecules. However, Tetradrine did not demonstrate the same effects.

Conclusions. Leukocytes and endothelium both play active roles in the pathogenesin of inflammation. The adhesion molecules of the endothelium and leukocytes may constitute excellent targets for the development of new anti-inflammation medicine.

Our results indicate that TWH could be a potential therapeutic agents in the treatment of inflammtory disease.

關鍵詞：Herbal medicine
Adhesion molecule

前　言

發炎的目的在於白血球受受傷或感染部位分子的吸引而聚集(1)。當白血球在血管內受到趨化因子吸引後，會立即活化並牢牢附著於內皮細胞上。1985 Berilacqua 和其同僚發現在內皮細胞受到細胞激素和內毒素刺激後，對白血球的吸附力大爲增強(2)。

許多調節內皮細胞和白血球相互作用的附著分子已被分離出，其精細構造也已經由分子生物學加以分析(3-5)。

目前已知在白血球和內皮細胞上有三類附著分子 ntentegrins, selectins, 和免疫球蛋白 superfamily。Integrins 和 selectins 在

白血球上可調節循環中的細胞附著於內皮細胞上，而 selectins 和免疫球蛋白 superfamily 成員則位於內皮細胞上強化其對白血球的吸附(1)。

類風濕性關節炎和全身性紅斑性狼瘡患者，其周邊血液中性球上帶有大量 CD11b/CD18(6-9)。其他研究也顯示在類風濕性關節炎的微血管中，內皮細胞的附著分子 (E-selectin, ICAM-1, 和 VCAM-1) 表現皆有增加(10,11)，但此現象在骨性關節炎，則不會發生。

對這類調節發炎現象分子的瞭解將有助於發展新一代抗風濕藥物。此假說在動物實驗上已被檢驗，而結果也顯示對抗附著分子的單株抗體確可預防實驗性關節炎(12)。1993 年的研究並又再次証明此理論(13)，他們以干擾 selectin 引起的附著達到減輕關節炎的目的(14)。已知有一些藥物可抑制細胞活化從而預防分子附著。例如，類固醇即可減少受刺激內皮細胞上附著分子的表現(15)。此外，非類固醇抗發炎藥物(16)和胺基甲基葉酸(17)亦皆可減少到達血管內皮細胞上的發炎細胞。我們也因而希望發現一些專一性高而毒性較小的抗發炎藥物。先前，我們的研究結果已顯示一些傳統抗風濕中藥可有效抑制第一介白質和腫瘤壞死因子的釋出。因爲第一介白質爲內皮細胞表現附著分子的原始刺激物，第一介白質的抑制或可造成附著分子的減少。此一研究，我們測試此假說，並觀察這些中藥對附著分子分泌和細胞表面表現的效應。

材料與方法

中藥製備:

雷公藤錠劑(含 33ug 純化粹取物)由中國湖北省黃石藥廠取得。此錠劑先溶於乙醇中配成每毫升 2 毫克。漢防己則由中國金華藥廠取得。這些中藥再進一步以 RPMI 稀釋後用於實驗: 乙醇的最後濃度(0.5%)對細胞功並無影響。皂刺、有骨消、黃金桂、柳枝廣、大丁黃、西河柳則由民樂街中藥店取得，磨粉後加入細胞培養。

中藥對細胞存活影響:

藥物對細胞存活的影響由 0.5% trypan blue exclusion 法監測。雷公藤濃度在 5ug/ml 以下，或漢防乙濃度在 10ug/ml 以下，對人類單

核球，滑膜纖維母細胞，或內皮細胞皆無影響。而皂刺等中藥材即使濃度高達 1 mg/ml，對細胞亦無影響。

人類組織單核球之製備:

志願者提供之血液置放於 EDTA 管中，血液以 1:3 之比例與生理食鹽水混合，再加入 Ficoll-Hypague 於 450g F 離心 30 分鐘。單核球取之於血漿和 Ficoll-Hypague 之間，以清洗液洗三次後，取一毫升置於培養皿中於 37℃，一小時後，再洗去未沾黏之細胞。已沾黏的細胞(單核球)則再繼續培養七天後成爲組織單核球(20)。組織單核球於 4℃置放一小時，以橡膠皮管剝離，再放入培養液中以測其表面抗原分佈。

內皮細胞之製備:

內皮細胞由胎兒臍靜脈取得(21)。內皮細胞以 0.1% collagenase 培養於，37℃ 十五分鐘後，再置於 E-199 培養液中，置 37℃ 5% CO2 培養箱中 3-5天後使用。

滑膜纖維母細胞培養:

滑膜纖維母細胞由健康人因膝關節半月板破裂接受手術時，或類風濕關節炎病人接受髖或膝關節置換手術時取得，並爲細胞來源(22)。這些細胞培養於 150 Cm 平底盤中，加入 L-15 培養液，和 1% 胎牛血清，L-glutamine，3mM NAHCO3，10mM HEPES，100 單位/毫升 Penicillin，和 100微毫克/毫升 Streptomycin。經三天培養後可用爲實驗細胞來源。

附著分子分泌之測定:

內皮細胞 (5x10) 與第一介白質 α (10ng/ml) 培養，並加入不同濃度的雷公藤 (0.5-50ng/ml) 和漢防己 (0.1-10ug/ml)。和皂刺 (0.1-10ug/ml) 等中藥經 48 小時培養後，收集上清液，以 0.2micro disc 過濾，再以酵素免疫分析法測定。

流式細胞儀分析:

ICAM-1 在內皮細胞和滑膜纖維母細胞上的分佈以流式細胞儀測定。

細胞（1X10）先和第一介白質（10ng/ml）培養並同時加入不同濃度的中藥培養 48小時。細胞在移下後再以流式細胞儀測定在表面上帶有的附著分子。

結果:

表一顯示 10ng/ml 第一介白質可刺激內皮細胞放出各種附著分子(包括 ICAM-1, E-sclectin, 及 VCAM-1)。高濃度雷公藤（50ng/ml）可有效抑制這類附著分子的分泌。然而漢防己則並無相同功效。更進一步，高濃度雷公藤可抑制內皮細胞上 ICAM-1 的表現（圖一)。在組織單核球上的 CD18 則可在第一介白質刺激下增加，而此效應亦可被高濃度雷公藤抑制。以皂刺等中藥單獨測試，對這類細胞附著分子皆無影響，但若合併使用，且每種中藥濃度皆爲 10ug/ml，則 ICAM-1在內皮細胞上表現有輕微抑制現象，唯統計學上並無意義 (表二)。結果顯示一些中藥在高濃度下確可抑制附著分子的分泌和表現，也因而可能在未來抗發炎的處理上扮演相當角色。

討論與結論:

目前愈來愈認知淋巴球在組織間移行的複雜性。而近來有關一些附著分子如何引導白血球由血管移往發炎部位的爆炸性資訊幾乎完全改變了我們對發炎反應的瞭解，但也指出了未來治療急、慢性發炎的可能方向和戰略(1)。

在白血球和內皮細胞上有三類附著分子即 integrins, selectins, 和免疫球蛋白 superfamily。白血球上的 integrins 和 selectins 調節循環中的白血球附著於內皮細胞，而內皮細胞上的 selectin 和免疫球蛋白 superfamily 則調節促使白血球附著。

淋巴球功能抗原 1 (LFA-1, CD11a/CD18) 已被蓋知對於許多淋巴球功能，包括 T 細胞和自然殺手細胞的細胞毒殺效應，抗原展示，和淋巴球附著於內皮細胞皆相當重要(23-25)。

E-selectin 爲第一個內皮細胞上可誘生的附著分子，目前也僅發現於內皮細胞上(1)。在動物發炎實驗上，E-selectin 也在內皮細胞的發

炎部位上被發現 (26)。 Corkill 等發現類風濕性關節炎患者滑膜組織上有 E-selectin 展現，而金製劑的治療可減少其含量(27)。

在免疫球蛋白 superfamily 中，VCAM-1 和 ICAM-1 皆爲白血球 litegr- ins 的相對部位(28)。

目前研究顯示雷公藤可抑制包括 E-selectin, ICAM-1 和 VCAM-1 的分泌。同時雷公藤也可抑制在內皮細胞和滑膜纖維母細胞上 ICAM-1 的表現，以及 CD18 在組織單核球上的分佈。但漢防己和其他受測中藥卻無類似效應。這種強抗附著分子的特性可解釋其強抗發炎效應，亦爲極有潛力的發炎治療劑。

References:

1. Cronstein BN, Weissmann G: The adhesion molecules of inflammation. Arthritis Rheum 1993, 36: 147-57.
2. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA: Interleukin-1 acts on cultured human endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. J Clin Invest 76: 2003-2011, 1985.
3. Sanchez-Madrid F, Nagy J, Robbins E, Simon P, Springer TA: A human leukocyte differentiation antigen family with distinct alpha subunits and a common beta subuni the lymphocyte function-associated antigen (LFA-1), complement receptor (OKM1/Mac-1), and the p150, 95 molecule. J Exp Med 158: 1785-1803, 1983.
4. Paulson JC: Selectin/carbohydrate-mediated adhesion of leukocytes, Adhesion: Its Role in Inflammatory Disease. Edited by JM Harlan, DY Liu. New York, WH Freeman, 1992.
5. Hunkapiller T, Hood L: Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. Adv Immunol 44: 1-63, 1989.

6. Moore FD, Davis C, Rodrick M, Mannick JA, Fearon DT: Neutrophil activation in thermal injury as assessed by increased expression of complement receptors. N Engl J Med 314:948-53, 1986.

7. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF III, Dana N, Colten HR: Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. N Engl J Med 312: 457-62, 1985.

8. Nelson RD, Hasslen SR, Ahrenholz DH, Haus E, Solem LD: Influence of minor thermal injury on expression of complement receptor CR3 on human neutrophils. Am J Pathol 125: 563-70, 1986.

9. Buyon JP, Shadick N, Berkman R, Hopkins P, Dalton J, Weissmann G, Winchester R, Abramson SB: Surface expression of gp 165/95, the complement receptor CR3, as a marker of disesase activity in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopathol 46: 141-9, 1988.

10. Corkill MM, Kirkham BW, Haskard DO, Barbatis C, Gibson T, Panayi GS: Gold treatment of rheumatoid arthritis decreases synovial expression of the endothelial leukocyte adhesion receptor ELAM-1. J Rheumatol 18: 1453-60, 1991.

11. Koch AE, Burrows JC, Haines GK, Carlos TM, Haelan JM, Leibovich SJ: Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. Lab Invest 64:313-20, 1991.

12. Harlan JM, Winn RK, Vedder NB, Doerschuk CM, Rice CL: In vivo models of leukocyte adherence to endothelium. In Adhesion: Its Role in Inflammtory Disease. Edited by Harlan JM, Liu DY. New York: WH Freeman; 1992: 117-150.

13. Kakimoto K, Nakamura T, Ishii K, Takashi T, Iigou H, Yagita H, Okumura K, Onoue K: The effect of anti-adhesion molecule antibody on the development of collagen-induced arthritis. Cell Immunol 1993, 142: 326-337.

14. Prokopova A, Kery V, Satncikova M, Grimova J, Capek P, Sandula J, Orvisky E: Methyl-alpha-mannopyroside monooligosaccharides and yeast mennans inhibit development of rat adjuvant arthritis. J Rheumatol 1993, 20: 673-7.
15. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G: A mechanism for the antiinflammtory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of ELAM-1 and ICAM-1. Proc Natl Acad Sci USA 1992, 89: 9991-6.
16. Buchanan MR, Vasquez MJ, Gimbrone MAJ: Arachidonic acid metabolism and the adhesion of human polymorphonuclear leukocytes to cultures vascular endothelial cells. Blood 1983, 62: 889-895.
17. Cronstein BN, Naime D, Ostad E: The antiinflammatory mechanism of methotrexate: Increased adenosine rrelease at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. J Clin Invest 1993, 92: 2675-82.
18. Chen KK, Chen AL: The alkaloids of Han-Fang-Chi. J Biol Chem 1935; 109: 681-5.
19. Li Q, Xu Y, Zhon Z, Chen X, Huang X, Chen S, Zhan C: The therapeutic effect of tetrandrine on silicosis. Chin J Tuberc Resp Dis 1981; 4: 321-8.
20. Clarkson SB, Ory PA. CD16 developmentally regulated IgG Fc receptors on cultured human monocytes. J Exp Med 167: 408-17, 1988.
21. Maruyama, Y. 1963. The human endothelial cell tissue culture. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 60:69.
22. Chin JE, Winterrowd GE, Krzesicki RF, Sanders ME: Role of cytokines in inflammatory synovitis: the coordinate regulation of intercellular adhesion molecule 1 and HLA class I and class II antigens in rheumatoid synovial fibroblasts. Arthritis Rheum 33: 1776-86, 1990.
23. Davignon D, Martz E, Reynolds T, Kurzinger K, Springer TA: Lymphocyte function-

associated antigen 1 (LFA-1): a surface antigen distinct from Lyt-2,3 that participates in T lymphocyte-mediated killing. Proc Natl Acad Sci USA 78: 4535-4539, 1981.

24. Wright SD, Rao PE, van Voorhis WC, Craigmyle LS,Iida K, Talle MA, Westberg EF, Goldstein G, Silver-stein SC: Identification of the C3bi receptor of human monocytes and macrophages with monoclonal antibodies. Proc Natl Acad Sci USA 80: 5699-5703, 1983.
25. Davignon D, Martz E, Reynolds T, Kurzinger K, Springer TA: Monoclonal antibody to a novel lymphocyte function-associated antigen (LFA-1): mechanism of blocking of T lymphocyte-mediated killing and effects on other T and B lymphocytes functions. J Immunol 127: 590-5, 1981.
26. Paulson JC: Selectin/carbohydrate-mediated adhesion of leukocytes., Adhesin: Its Role in Inflammatory Disease. Edited by JM Harlan, DY Liu. New York, WH Freeman, 1992.
27. Corkill MM, Kirkham BW, Haskard DO, Barbatis C, Gibson T, Panayi GS: Gold treatment of rheumatoid arthritis decreases synovial expression of the endothelial leukocyte adhesion receptor ELAM-1. J Rheumatol 18: 1453-60, 1991.
28. Hunkapiller T, Hood L: Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. Adv Immunol 44: 1-63, 1989.

Table 1. Drug Effects on the Secretion of Adhesion Molecules from Endothelial Cells.

Conditions	ICAM-1	E-selectin	VCAM-1
En + Media	<0.35	<0.1	<20
En + IL-1	1.9 ±0.3	3.9 ±0.4	36.0 ±5.1
En + IL-1 + TWH 50 ng/ml	0.8 ±0.2*	1.4 ±0.2*	24.2 ±1.3*
En + IL-1 + TWH 5 ng/ml	2.0 ±0.4	3.7 ±0.4	33.5 ±4.2
En + IL-1 + TWH 0.5 ng/ml	2.1 ±0.3	3.8 ±0.5	37.1 ±5.6
En + IL-1 + TTD 10ug/ml	2.0 ±0.1	4.1 ±0.6	40.1 ±5.9
En + IL-1 + TTD 1ug/ml	2.3 ±0.4	3.7 ±0.4	37.5 ±2.1
En + IL-1 + TTD 0.1ug/ml	1.9 ±0.2	3.6 ±0.6	38.1 ±3.4

Endothelial cells ($5x10^6$ En) were incubated with IL-1α (10ng/ml) in the presence or absence of herbal medicines for 48 hours. TWH indicates Tripterygium Wilfordii Hook-f, and TTD indicates Tetrandrine. Data was presented by Mean ±SD (ng/ml) of triplicate assay. *$p<0.001$ compared to En +IL-1 by Student's t-test.

Table 2. Drug Effects on ICAM-1 Expression on Cells.

Conditions	Endothelial cells	Synovial fibroblasts
Control	1.8 ±0.4	1.5 ±0.3
+ Media	28.7 ±1.7*	26.7 ±2.7*
+ IL-1	96.7 ±2.4	70.6 ±6.2
+ IL-1 + TWH 0.5 ug/ml	99.4 ±1.8	68.3 ±4.1
+ IL-1 + TWH 5 ug/ml	77.8 ±2.4*	39.6 ±3.8*
+ IL-1 + TTD 1ug/ml	98.2 ±1.9	76.8 ±2.9
+ IL-1 + TTD 10ug/ml	98.0 ±2.0	71.7 ±6.3
+ IL-1 + MHM 10ug/ml each	89.3 ±4.5	72.2 ±4.8

Cells ($1x10^6$ En) were incubated with IL-1α (10ng/ml) in the presence or absence of herbal medicines for 48 hours. TWH indicates Tripterygium Wilfordii Hook-f, TTD indicates Tetrandrine, and MHM indicates mixed herbal medicine. Data was presented by Mean ±SD(%) of triplicate assay. *$p<0.001$ compared to condition of +IL-1 by Student's t-test.

Table 3. Drug Effects on CD18 Expression on macrophages (Ma).

Conditions	CD18
Mouse IgG1 FITC Control	1.6 ±0.3
Ma+ Media	37.9 ±6.2*
Ma + IL-1	71.6 ±3.1
Ma + IL-1 + TWH 0.5 ug/ml	79.5 ±4.8
Ma + IL-1 + TWH 5 ug/ml	44.3 ±5.3*
Ma + IL-1 + TTD 1ug/ml	76.3 ±6.9
Ma + IL-1 + TTD 10ug/ml	70.0 ±5.0

Macrophages ($1x10^6$ Ma) were incubated with IL-1α (10ng/ml) in the presence or absence of herbal medicines for 48 hours. TWH indicates Tripterygium Wilfordii Hook-f, and TTD indicates Tetrandrine. Data was presented by Mean ±SD(%) of triplicate assay.

*$p<0.001$ compared to Ma +IL-1 by Student's t-test.

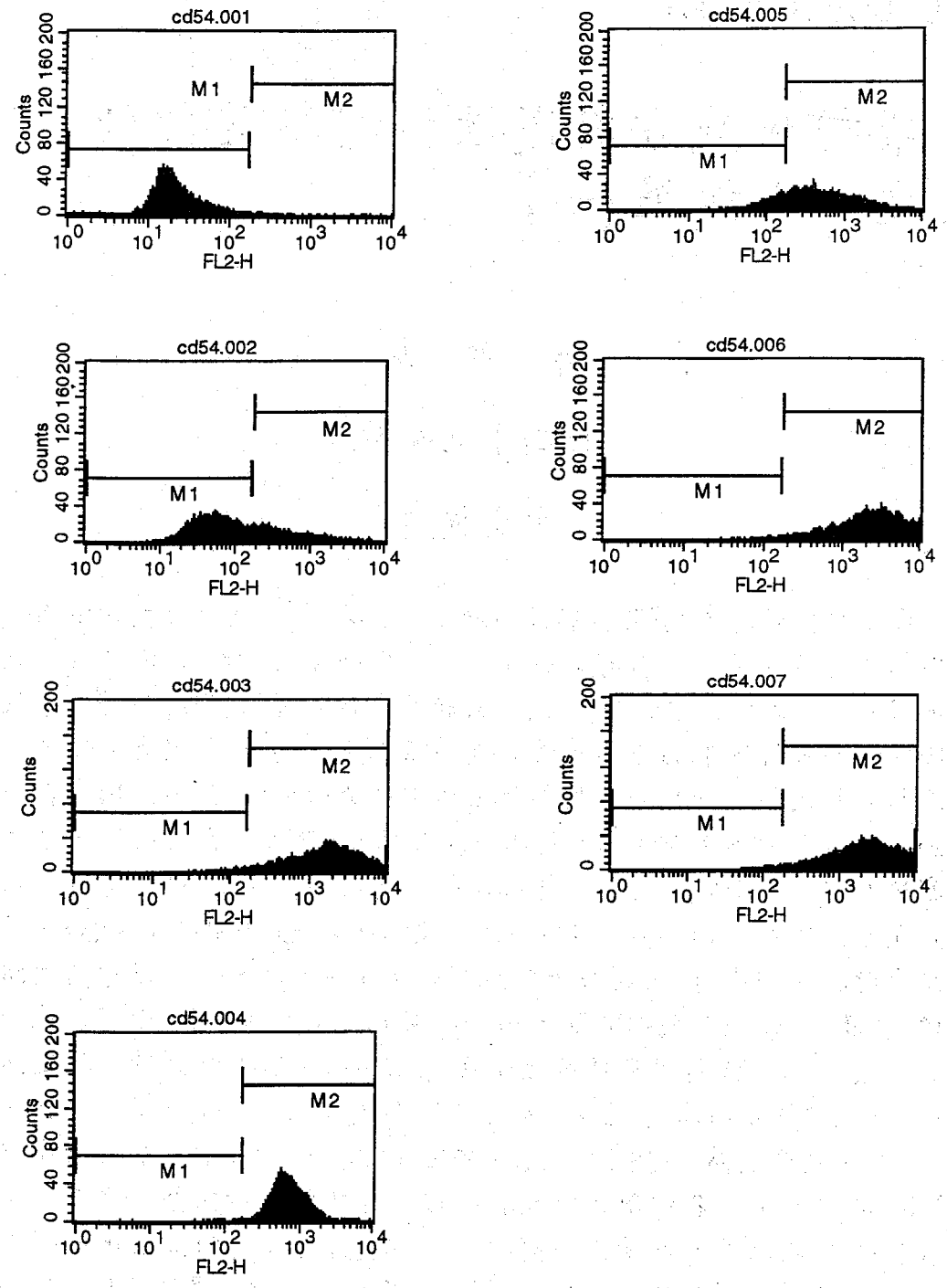


Fig.1. Herbal Medicine Effect on the Expression of ICAM-1 on Endothelial Cells.

編號：**DOH85-CM-004**

小柴胡加減方對慢性C型病毒性肝炎之治療效果(一)

牟　聯　瑞

台南市立醫院

中文摘要

爲了開發對慢性C型肝炎有效的治療中葯方劑，我們由文獻中篩選出含柴胡、黃芩、甘草、白芍、白朮、茯苓與丹參的方劑，命名爲小柴胡湯加減方。我們擬由中西醫合作，評估此方劑對慢性C型肝炎的治療效果。研究對象爲肝功能指數不正常超過半年以上之C型肝炎患者共60名，分成兩組即控制組及治療組。控制組給與綜合維他命B，治療組則給與小柴胡加減方合併綜合維他命B。藥物投與期間爲9個月，在治療期間每個月觀察肝功能(包括GOT、GPT、albumin、total bilirubin)的變化。每兩個月觀察血清中 anti-HCV titer及治療前後以PCR法測定HCV-RNA，於研究結束時控制組中有4名脫失未完成評估。研究結果顯示，治療前兩組之間的GOT及GPT值並無明顯差異，而於小柴胡加減方投與第4個月以後，治療組的GOT、GPT值則明顯低於控制組($p<0.05$)。治療結束時，控制組與治療組的GOT值分別爲114±32U/L及72±30U/L ($p<0.05$)。另一方面，兩組的GPT值則分別爲 136±38U/L及90±36U/L ($p<0.05$)。30名治療組中有7名(23%)，而26名控制組中有4名(15%)肝功能指數完全恢復正常。除了GOT、GPT值以外，其他血清albumin、Bilirubin (T)值並無顯著差異。以PCR法測定血清HCV- RNA則全例於治療結束時皆呈陽性反應。服用小柴胡加減方30名患者中有 3名(10%)於初期出現一過性腸胃不適及輕微腹瀉，除此之外並無其他副作用。由以上的結果顯示，小柴胡湯雖不能消

滅C型肝炎病毒，卻是一種能改善肝功能的安全藥物，值得作爲慢性C型肝炎的支持性療法。

關鍵詞：小柴胡加減方，C型病毒性肝炎，肝功能，Anti-HCV，HCV-RNA

ABSTRACT

In order to develop new effective prescriptions of chinese herb drugs for chronic C virus hepatitis, we made a new prescription, namely modified Xiao- Chaihu-tang(MXCT). It included seven kinds of herb drugs as Bupleuri radix, Scutellariae Radix, Glycyrrhizine Radix, Paeonial Radix, Atractyloidis rhizoma, Poriae, and Salviae Miltiorrhiza Radix. The western medical doctors cooperated with Chinese medical doctors to evaluate the effect of MXCT in patients with chronic C virus hepatitis. Studied subjects included sixty patients who had been diagnosed chronic C virus hepatitis with abnormal liver function for more than half year. They were divided into a control group and a treatment group. The patients in control group were given vitamine B complex. Whereas the patients in treatment group were given MXCT combined with vitamine B complex for 9 months. Each subject was followed up liver function including serum GOT, GPT, albumin and total bilirubin for every month, serum anti-HCV titer for every two months and HCV-RNA by PCR method before and after treatment. At the end of study, four patients in control group were lost of study. After treatment for nine months, the results showed that the serum levels of GOT and GPT were similar in these two groups. However, after the treatment for four months, both serum levels of GOT and GPT in control group were significantly greater than those in treatment group. The serum levels of GOT in control and treatment groups were 114 ± 32U/L and 72 ± 30U/L, respectively ($p<0.05$). On the other hand, the serum levels of

GPT in control and treatment groups were 136± 38U/L and 90± 36U/L, respectively ($p<0.05$). Among the effective cases, seven of thirty patients in treatment group (7/30, 23%) and four of twenty six patients in control group (4/26, 15%) had normal serum levels of GOT and GPT at the end of study.

Unlike GOT and GPT, there was no significant difference in the serum level of albumin and total bilirubin between two groups. Similarly, there was no significant change in the serum titer of Anti-HCV and HCV-RNA in both groups after treatment. All of the studied cases had positive results for serum Anti-HCV and HCV-RNA. Three of thirty patients in treatment group had side effect with temporarily, epigastric discomfort and diarrhea but tolerated in slight degree in the beginning of treatment. Except above symptoms, no other side-effects were found. The above results revealed that although MXCT could not elimination of C hepatitis virus, it is a safety drug for improvement of live function and is worthful as a supportive treatment for chronic C hepatitis.

Key words: Modified Xiao-Chaihu-Tang, C virus hepatitis, Anti-HCV, HCV-RNA

一、前言：

慢性病毒性肝炎是國內常見的疾病，可是治療卻相當困難。由於肝炎的遷延化容易導致肝硬化，甚至引發肝癌，因此慢性病毒性肝炎的治療方法之開發是刻不容緩的醫療課題。目前國內慢性病毒性肝炎以B型肝炎爲主，C型肝炎爲次。有時B型肝炎病毒會和C型或D型肝炎病毒合併感染使病情更形複雜。病毒性肝炎之容易遷延化的原因，除了病毒的特性以外，宿主對病毒之免疫力不夠是重大因素。如何提高宿主對病毒的清除能力是治療重要的法門。在西藥方面，有些藥物如prohepar, thiola, silymarin 等被認爲可以保護肝臟或增強肝臟的修復能力，可是它們對

免疫力的影響，卻不被肯定。類固醇離脫法可以引起強烈的免疫反應，可是由於容易引起劇症肝炎，因此很少被使用（1），目前西藥方面最被肯定的是干擾素(Interferone)療法。干擾素被證實對B型或C型肝炎病毒的複製有抑制作用，且對免疫方面有一定的影響（2,3）。可是由於價格昂貴，再加上無法避免的類似嚴重流行性感冒症狀及偶而有嚴重副作用（2）。因此，除了大醫院以外，在台灣的使用尚未相當普遍，國內目前慢性病毒性肝炎的治療最被民眾廣泛接受的反而是中藥或民間藥療法，可惜到目前爲止，卻缺乏有關中藥對慢性病毒性肝炎治療之客觀而嚴謹的研究報告，究其原因主要有兩個因素：一、缺乏中西醫整合：不是中醫師不了解現代醫學，就是西醫師不懂得中醫學，當然無法進行中藥的臨床評估。二、目前的中醫師以傳統的辨證論治法治療肝炎，此法雖然應用靈活，可是卻很難針對各種中藥方劑進行科學性臨床藥效評估。本院針對以上問題，成立中西醫聯合門診，並由中西醫互相溝通合作下，擬對中藥之慢性病毒性肝炎療效，進行客觀性科學性評估，期能開發出有效治療處方,造福國人。 BPR ,,2K我們由中西醫聯合門診初步的評估中發現，國內慢性病毒性肝炎病患中，以挾帶濕熱及氣滯血瘀之脾氣虛證者爲最多，少數則合併陰虛證的出現,經由中西醫聯合討論，我們認爲，慢性病毒性肝炎的共同病理基礎乃是肝臟持續的發炎，而各種「證」的出現乃是身體對慢性肝炎反應的自律神經表現。肝臟發炎時，炎症免疫細胞分泌許多cytokine，這些cytokine已被證實可以經由影響腦中樞神經系統，特別是下視丘（4），進一步影響自律神經功能,導致口乾、舌燥、精神煩燥等「熱證」。而發炎時肝細胞浮腫使膽汁排泄不佳，可導致消化不良、胃腸蠕動失調等「濕證」。另一方面由於炎症的持續消耗能源，也就有疲倦乏力的「氣虛」現象，同時炎症的持續也會導致肝血流的不良，引起「瘀血證」，使病情更難恢復。因此，我們認爲慢性病毒性肝炎的治療應以具消炎、改善浮腫、增強免疫力及改善肝血流之藥理作用的方劑爲主，配合「辨證論治」針對各個自律神經表現的症狀以單味或多味中藥合併治療，如此既能合乎病理藥理學之原則，又能合乎「辨證論治」靈活應用之原則。 BPR ,,2K日本曾經報告小柴胡湯對治療慢性B型或C型病毒性肝炎有一定效果（5,6）,小柴胡湯不但可改善肝功能，促進HBe抗體的出現(7,8)。我們曾以小柴胡湯給予慢性B型肝炎患者服用，發現普遍有口乾、舌燥現象，傷寒論中也提及若無噁心、嘔吐症

狀，可將半夏、生薑除去。因此，我們不認爲小柴胡湯原方適用於國內慢性肝炎患者，相反地，我們發現國內的慢性肝炎患者比較適合於逍遙散，因病人常合併胸腹悶痛及腹漲等症狀，逍遙散曾被報告對慢性肝炎患者有良好治療效果(9)，其中以柴胡、甘草、茯苓最爲重要(10)。我們曾以逍遙散投與慢性肝炎患者，發現它對肝機能改善有一定效果，可是其中一部份患者有上腹部不適或下痢現象，若將當歸成份去除，則此症狀可獲得改善。因此，我們將小柴胡湯與逍遙散重新組合，篩選出柴胡、黃岑、甘草、白朮、茯苓、白芍六味藥與丹參組合成新的方劑，名爲小柴胡湯加減方，其中柴胡、黃岑、白朮、甘草都被報告對四氯化碳等化學物質引起的肝炎有保護作用(11-14)。白芍能促進巨食細胞吞食異物的能力(15)，白朮促進干擾素的產生(16)，茯苓多糖體也具免疫賦活作用(17)，丹參能改善血流抑制纖維化、促進肝再生(18-20)。從傳統醫學眼光來看，此方劑中柴胡、黃芩清肝熱、白朮、茯苓去濕健脾，白芍養肝陰，丹參活血化瘀，甘草補氣、調和諸葯。不論從現代藥理學眼光或從傳統醫學角度來看，此方都適合於慢性肝炎治療原則。因此我們由中、西醫合作，以小柴胡加減方投與慢性 C型肝炎患者，觀察其治療效果及副作用，以確定中藥對C型肝炎的有用性及安全性。

二、材料及方法

1. 研究對象：研究對象爲60名經臨床觀察有半年以上肝功能指數(GOT、GPT)異常之病患，他們必須是血清Anti-HCV(+)，HBsAg(-)，HBcAb(-)，無酗酒病史，經超音波檢查排除脂肪肝、腫瘤、膽道性疾患之可能，並且未接受過干擾素治療者。其年齡、性別及C型肝炎罹患期間如表一。
2. 研究方法：病例接受西醫(肝膽內科專科醫)確定診斷後，將資料送研究助理，由研究助理將60名研究對象依年齡、病程及肝功能指數將研究對象分成對照及治療兩組，每組各30名。對照組只接受綜合維他命B治療，而治療組則接受小柴胡加減方合併綜合維他命B。在治療期除了有感冒、消化道不適而短時間投與感冒藥或消化器調整藥物外，嚴禁使用其他保肝片或小柴胡加減方以外之中藥。病患中只有控制組有二名、治療組有三名有高血壓，且服用高血壓藥物Dynacirc，另外，控

制組及治療組皆各有一名有輕度糖尿病，服用Euglucon控制外，並未有服用他種藥物。治療觀察期爲九個月，觀察項目包括每個月一次檢驗肝功能GOT、GPT，albumin、total Bilirubin，每兩個月一次Anti-HCV及治療前後各一次HCV-RNA(以PCR測定)。肝功能測定採用和光(WAKO)之kit，Anti-HCV則採用ABOTT EIA之kit，而HCV-RNA則以Amplisensor之kit測定。

3. 投藥劑量及方式：綜合維他命B係採強生製藥廠之Vitalux tab，每錠含 thiamine HCl 2mg、riboflavin 2mg、Pyridoxine HCl 1mg、Cyanocobalamin 1mcg、Calcium Pantothenate 2mg and Nicotinamide 10mg每日三次，每次一錠。小柴胡加減方則委託科達製藥廠製作成鋁鉑包之科學濃粉末，每包由柴胡3g、黃芩2g、甘草1g、白朮3g、茯苓3g、白芍3g及丹蔘3g原生藥之濃縮浸膏與1g之澱粉作成。每日三次，一次一包。

三、結果：

經9個月的治療觀察，控制組30名中有4名未完成追蹤，而治療組則全例(30名)完成治療觀察。其治療結果如下：

1. 血清GOT、GPT的變化：

如表二所示，治療前及治療後第一個月、二個月及三個月，控制組與治療組之間，不論GOT值或GPT值皆無顯著差異，但是自治療第四個月後，不論GOT值或GPT值治療組都明顯地低於控制組 ($p<0.05$)。於治療結束時(第9個月)，GOT值爲控制組114± 32U/L，治療組爲72±30U/L($p<0.05$)。而GPT值爲控制組136± 38U/L，治療組爲90±36U/L ($p<0.05$)。肝功能指數GOT、GPT完全恢復正常者控制組26名中有4名(15%)，治療組30名中有7名 (23%)。

2. 血清albumin及bilirubin(T)變化

如表三所示，不論是血清albumin或bilirubin值，控制組與治療組於治療前後並無明顯變化，兩組之間也無統計學差異。

3. 血清Anti-HCV及titer的變化

如表四所示，治療組與控制組之Anti-HCV titer以最後受質OPD反應後在OD492nm之吸收值代表，在治療前後，兩組之間皆無顯著差異。

4.HCV-RNA titer之變化

如表五所示，在治療前後治療組與對照組兩組之間的HCV-RNA titer並無統計學上的差異。

5.副作用

30名服用小柴胡加減方患者中有3名(10%)於服用早期出現過性上腹不適感及輕度下痢，但皆可以忍受，此外未見其他副作用。

四、 討論

治療組的GOT、GPT值於小柴胡加減方治療第4個月後明顯低於控制組，另外一方面，治療組的肝功能指數恢復正常率明顯地高於控制組，這些結果顯示小柴胡加減方有改善肝功能指數GOT、GPT值的效果。由於研究病患本身尚無明顯血清白蛋白及總膽紅素的異常，因此，即使接受小柴胡加減方的治療，也無明顯的變化。Anti-HCV及HCV-RNA不論是控制組或治療組於治療前後都並未有顯著變化，顯示小柴胡加減方對C型肝炎病毒並沒有明顯抑制作用。小柴胡加減方服用患者只有少數出現一過性胃腸不適現象，顯示小柴胡加減方是安全的藥物。本研究原擬對病患實施病理切片檢查，但因受驗者意願低而放棄，因此無法確知小柴胡加減方是否眞能改善肝炎的病理組織變化。另外，本研究缺乏ICG的測定，因此雖然小柴胡加減方的投與使肝功能指數GOT、GPT明顯降低，但仍缺乏充分證據去證實肝臟實際功能是否有所改善。日後繼續研究時，有必要將ICG檢查列入觀察項目。

五、結論與建議

小柴胡加減方是安全的藥物，可以改善肝功能指數GOT、GPT值，雖然其無直接抑制病毒的作用，但仍值得被考慮作爲慢性C型肝炎之輔助治療。其有效性及有效機轉仍有待進一步探討。本研究原預定實驗對象爲80名C型肝炎病患，但因時間有限，能進入實驗計劃的病患數不夠，故減爲 60名。另外，原預定以杜卜勒彩色超音波測定肝血流變化，因須專門醫師操作，而該醫師於研究期間正好有事，因此無法執行該項檢查項目。因事前的評估不足，以致研究有所缺欠，日後將予改進。

六、參考文獻

1. TD Wilson et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edition 12, P1339
2. RP Perrillo: J. Hepatology 17 (suppl3), S 56, (1993)
3. J Korenman, B Baker, J Waggona et al: Annal of Internal Med. 114, 629, (1991)
4. Buzzetti et al : J. Endocrinol. 120, 183, (1989)
5. 平山戰利等: 肝膽胰, 20(4), 751, (1990)
6. 小岡文志等: 診斷與治療, 74(10), 2247, (1986)
7. 谷本要等: 小兒內科, 17, 24, (1985)
8. 竹林治朗, 橋本訓招: 臨床成人病, 16(1), 149, (1986)
9. 朱風山: 黑龍江中醫葯, 1, 25, (1987)
10. 韓偉五: 山西醫葯雜誌 2, 71, (1976)
11. 有地滋等: Proc. Symp. WAKAN-YAKU, 11, 7, (1978)
12. 伊原信夫: Proc. Symp, WAKAN-YAKU, 14, (1981)
13. 岡部進等: 應用葯理 7, 871, (1973) (日文)
14. 山原條二等: 生藥誌, 37, 17, (1983) (日文)
15. 長尾孝治: 日本生藥學會29年會講演要旨集, p14 (1982)
16. 小島保彥等: Proc. Symp. WAKAN-YAKU, 13, 101, (1980)
17. 千原吳郎: 最新醫學, 25, 1043 (1970)
18. 王禎苓等: 中醫雜誌 23(1), 67 (1982)
19. 馬景惠等: 中西醫結合雜誌 3(3), 180, (1983)
20. 戚心廣等: 中西醫結合雜誌 11(2), 102, (1991)

表一　The characteristics of studied subjects

parameter / group	Total number	Male	Female	Age	Disease duration
控　制　組	30	18	12	45 ± 12	5.2 ± 2.0
治　療　組	30	16	14	44 ± 10	5.4 ± 2.2

表二　The change of serum levels of GOT and GPT in subjects after treatment

time / Transaminase		治療前	一個月	二個月	三個月	四個月	五個月	六個月	七個月	八個月	九個月
GOT	控制組	110 ± 52	92 ± 62	116 ± 56	120 ± 58	112 ± 60	124 ± 54	118 ± 52	110 ± 32	118 ± 36	114 ± 32
(U/L)	治療組	102 ± 48	96 ± 46	92 ± 42	88 ± 48	84 ± 40*	82 ± 36*	80 ± 32*	76 ± 26*	74 ± 24*	72 ± 30*
GPT	控制組	142 ± 60	150 ± 64	162 ± 62	152 ± 58	140 ± 48	158 ± 60	148 ± 46	138 ± 36	142 ± 40	136 ± 38
(U/L)	治療組	136 ± 56	126 ± 50	120 ± 44	126 ± 48	106 ± 38*	108 ± 40*	102 ± 36*	98 ± 28*	100 ± 32*	90 ± 36*

* $P<0.05$　以 control group, statistics by Students' t-test

表三 The change of the serum levels of albumin and bilirubin in subjects after treatment

parameter \ time		治療前	一個月	二個月	三個月	四個月	五個月	六個月	七個月	八個月	九個月
Alb	控制組	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.2
g/dl	治療組	3.8 ± 0.2^{N}	3.9 ± 0.3^{N}	3.8 ± 0.2^{N}	3.8 ± 0.2^{N}	3.7 ± 0.2	3.8 ± 0.2^{N}	3.9 ± 0.3^{N}	3.8 ± 0.2^{N}	3.7 ± 0.2^{N}	3.8 ± 0.2^{N}
Bil(T)	控制組	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
mg/dl	治療組	0.8 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}	0.8 ± 0.2^{N}	0.8 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}	0.8 ± 0.2^{N}	0.7 ± 0.2^{N}

* N : P>0.05, Statistics by Students' t-test

表四 The change of Anti-HCV titer in subjects after treatment

OD492nm \ Time	治療前	二個月	四個月	六個月	九個月
控 制 組	5.20 ± 1.80	5.34 ± 1.90	5.30 ± 1.96	5.28 ± 1.82	5.32 ± 1.84
治 療 組	5.42 ± 1.82^{N}	5.36 ± 1.84^{N}	5.38 ± 1.78^{N}	5.40 ± 1.80^{N}	5.46 ± 1.90^{N}

OD492nm 之 cut-off 值為 0.39

N: P>0.05, statistics by Students' t-test

表五　The change of serum titers of HCV-RNA in subjects after treatment

HCV-RNA titer / 組別	治療前	治療後
控　制　組	3.5 ± 1.4	3.7 ± 1.6
治　療　組	4.2 ± 1.6 [N]	4.4 ± 1.8 [N]

Unit : 10^6 copies/ml

N: P>0.05, Statistics by Students' t-test

編號：**DOH85-CM-005**

定喘湯、小青龍湯對過敏原激發無麻醉天竺鼠立即性與遲發性反應呼吸道阻力與發炎細胞之影響

高　尚　德

中國醫藥學院

中文摘要

過敏性氣喘是臨床上常兒的疾病，其流行率、發作頻率與嚴重度近年來逐漸提高。而在中醫古典醫籍中，對於氣喘的病機、症狀早已有詳細的記載，並累積了豐富的臨床經驗與治療方劑，但許多治療機轉卻仍未明瞭。本研究則是利用氣喘動物模式來探討常被用來治療氣喘的方劑-定喘湯，小青龍湯的治病機轉。

定喘湯組216隻體重350至450克重雄性無特殊病原之Dunkin-Hartley天竺鼠，以隨機方式分爲六小組，每小組36隻，其分組爲(一)實驗組一：激發前三十分鐘給藥。(二)實驗組二：激發後第五小時給藥。(三)實驗組三：激發前二十四小時及二小時給藥。(四)實驗組四：致敏前三天起··每天連續給藥至激發前30分鐘。(五)對照組：依序誘導激發，不給藥。(六)基準組：不致敏、不激發。

小青龍湯組用天竺鼠 180 隻，隨機分組如下：(一)實驗組一：激發前 30分鐘給予小青龍湯。(二)實驗組二：激發後 5 小時給予小青龍湯。(三)實驗組三：激發前 30 分鐘與激發後 5 小時都給予小青龍湯。(四)實驗組四：致敏開始至激發前，每天給予一次小青龍湯。(五)對照組：致敏、激發但不治療。(六)基準組：致敏、不激發、不治療。實驗方法是以霧化之1%卵白蛋白讓天竺鼠吸入，每天一次，每次 10 分鐘，連

續讓天竺鼠吸入八天，然後休息七天，再於實驗開始第十六天，讓天竺鼠吸入霧化之卵白蛋白 5 分鐘以激發氣喘發作，定喘湯用3%卵白蛋白，小青龍湯用1%卵白蛋白，於激發後第 5 分鐘、 1、2、 4、6、8、 12、24、48、72 小時測量天竺鼠之呼吸道阻力，並於激發後第 1、 6、24、48、72 小時進行支氣管肺泡沖洗液分析及肺部病理組織切片，再使用 ANOVA 統計分析方法分析小青龍湯對呼吸道阻力與發炎細胞的影響。

定喘湯研究結果顯示：實驗組一、二與對照組比較在激發後12小時前能有意義降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力，實驗組三、四則顯著降低立即性與遲發性氣喘反應之呼吸道組力。對支氣管肺泡沖洗液的分析顯示實驗組一在6小時、實驗組三、四在1、6小時之多形核白血球顯著低於對照組，而實驗組一在12、24小時，實驗組三在12、24、48小時，實驗組四在12、24、48、72小時之嗜伊紅性白血球皆顯著低於對照組，肺部病理切片檢查並顯示各實驗組發炎細胞的浸潤與平滑肌收縮的程度有降低的趨勢。

綜合以上結果得知定喘湯能有效的降低非麻醉性卵白蛋白致敏氣喘天竺鼠立即與遲發性反應的呼吸道阻力與發炎細胞。其可能的機轉是：b2-類腎上腺素刺激劑作用、抗發炎作用及穩定初級作用細胞的作用。

小青龍湯實驗結果顯示實驗組二的呼吸道阻力於各時間點與對照組比較均無顯著差異，實驗組一、三、四與對照組比較則顯示能顯著降低立即性與遲發性氣喘反應的呼吸道阻力。對支氣管肺泡沖洗液的分析顯示實驗組一、三於 6小時與 24 小時時嗜伊紅性白血球的比率顯著低於控制組，實驗組二僅於 24小時顯著低於控制組，實驗組四則於各時間點均顯著低於控制組。肺部病理切片檢查則顯示各實驗組發炎細胞的浸潤與平滑肌收縮的程度有降低的趨勢。

綜合以上結果得知，小青龍湯能有效治療氣喘的立即性與遲發性反應，並能減少局部的發炎細胞浸潤，因此我們推測小青龍湯除了直接鬆弛呼吸道平滑肌外，尚具有某程度的抗發炎功效。

關鍵詞：氣喘、呼吸道阻力、氣管肺泡沖洗液分析

ABSTRACT

Allergic asthma is a common disease. The prevalence of this

disease increased rapidly and its seriousness becomes worse and worse in recent years. There were detailed descriptions about the pathologic mechanisms, symptoms, clinical experiences and therapeutic prescriptions of asthma in the books of traditional Chinese medicine. However, many therapeutic mechanisms are still unclear. The asthmatic animal model was used in this study to investigate the therapeutic mechanisms of Ding-Chuan Tang and Xiao-Qing-Long-Tang those were used often in clinics.

The animals used in Ding-Chuan-Tang's study, 216 male Dunkin-Hertley guinea pigs were randomized equally into six groups: (1)Expreiment group one- pretreated 30 minutes before challenge (2) Experiment group two-treated 5 hours after challenge (3) Experiment group three-treated once daily, three days before sensitization till the day of challenge (5) Control froup-sensitized and challenged, no treatment (6) standard group-no sensitization, challenge or treatment.

One hundred and eighty (SPF) male Dunkin-Hartley guinea pigs, weighting 350-450 grams, were randomly allocated into six groups in Xiao-Qing-Long-Tang's study: (1)Experiment group one — pretreated 30 minutes before challenge. (2)Experiment group two — treated 5 hours after challenge. (3)Experiment group three — treated 30 minutes before challenge and 5 hours after challenge. (4)Experiment group four — treated once daily from the day of sensitization to the day of challenge. (5)Control group — were sensitized and challenged without treatment. (6) Standard group — without sensitization, challenge or treatment. The guinea pigs were sensitized by inhalation of 1% aerosolized ovalbumin once a day for 10 minutes, for 8 days. They were challenged to induce the asthmatic responses by inhalation of 3 % aeroselized ovalbumin in Ding-Chuan-Tang group and 1% aerosolized ovalbumin in Xiao-Qing-Long-Tang group respectively for 5 minutes on day 16. The airway resistance was examined at

time points: 5 minutes, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 and 72 hours after challenge. The bronchoalveolar lavage and pathologic biopsy were proceeded at time points: 1, 6, 24, 48 and 72 hours after challenge. Finally, the data were analyzed by one-way ANOVA.

Ding-Chuan-Tang group: the results revealed that all the P/V ratios(reprensented for airway resistance) in control group signifacantly increased over than "2". In control group, the neutrophil rates significantly increased in late asthmatic reaction. For pathologic biopsy, the pulmonary inflammatory cells infiltration and the constriction of airway smooth muscles were reduced in all experiment group on and two significantly decreased when compared with control group in the eraly asthmatic reaction showed the "therapeutic effect" of Ding-Chuan- Tang. The P/V ratios, neutrophil rates, and eosinophil rates of experiment group in the early three significantly decreased when compared with control group in the early and late asthmatic reactions showed the "prevention of sensitization" of Ding-Chuan- Tang. The P/V ratios, neutrophil rates and eosinophilrate of experiment group four also significantly decreased when compared with control group in the early and late asthmatic reactions showed the "prevention of anti-sensitization" of Ding-Chuan- Tang.

In summary, Ding-Chuan-Tang was effective to relieve the early and late asthmatic reactions and reduce the pulmonary inflammatory cells infilration. the possible efficient mechanisms could be through b2-adrenoceptor agonist, some degree of anti-inflammation and primary effector cells stablization.

Xiao-Qing-Long-Tang group: The results showed that the airway resistance was not significantly different between experiment group two and control group. The airway resistance

of experiment group one, three and four significantly decreased compared with control group in the early and late asthmatic reactions. For bronchoalveolar lavage analysis, the percentages of eosinophil of experiment group one and three significantly decreased compared with control group at 6 and 24 hours, but significant difference was observed only at 24 hours for experiment group two. The percentages of eosinophil of experiment group four significantly decreased at each time point. For pathologic biopsy, the local infiltration of inflammatory cells and the constriction of airway smooth muscles were reduced in all experiment group.

In summary, Xiao-Qing-Long-Tang was useful to relieve the early and late asthmatic reactions and reduce the local infiltration of inflammatory cells. Therefore, we suggested the therapeutic mechanisms of Xiao-Qing-Long-Tang were through airway smooth muscle relaxation and some degree of anti-inflammation.

Key words：Asthma 、 Respiratory resistance 、 Bronchoalveolar lavage

前 言

台灣處於亞熱帶地區，因氣候潮濕，罹患過敏性疾病甚多，其中以過敏性鼻炎與氣喘最爲常見，近年來，社會進步，工業發達，環境污染日益嚴重，過敏性疾病如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、濕疹，不但沒有減少，反而有增加的趨勢，根據調查，台北地區學童氣喘流行率，無論男女都有顯著增加，63年至83年，20年間學童氣喘流行率增加約八倍[11]，由此可見對氣喘治療與預防的重要性。根據近年來的研究報告指出，氣喘病不僅有支氣管平滑肌收縮，而且有很多發炎細胞與發炎介質的參與，呼吸道發炎能誘發與持續支氣管的過度反應和不同程度的呼吸道阻塞[2]，發炎細胞、發炎介質與呼吸道平滑肌及其神經性調節之相互作用被認爲

是氣喘致病機轉的基礎，因此氣喘應是一種慢性發炎反應引起的疾病[3,4,5]。

過敏性氣喘由氣道吸入過敏原後，會激發一立即氣管收縮，此第一型或立即性過敏　反應在激發後15-30分鐘達到高峰，而且會維持兩小時之久，在　6-12小時後，會發生遲發性反應，更遲的反應會以輕微程度延續2-3天之久[6,7]，立即性反應可被sodiumn　cromoglycate 和 β2-adrenoceptor　agonist　阻斷，而不被 corticosteroid　所阻斷，然而遲發性反應以及相關的過度反應可被sodiumn　cromoglycate 和 corticosteroid　所阻斷，而不會被β2-adrenoceptor　agonist　阻斷[8,9]，由氣管肺泡沖洗液分析發現，過敏原激發後會誘發neutrophil　向支氣管管腔匯注，eosinophil　接著也向支氣管管腔匯注[10,11]，一些氣喘動物模型已被開發出來，山羊和兔子兩者被過敏原激發後皆能誘發立即和遲發性反應[12,13]，Hamel　等人報導，以Ascaris　allergen　對清醒之 squirrel　monkey作致敏性激發，也能誘發立即和遲發之支氣管收縮反應[14]，但上述模型與人類氣喘之要件有很大的差異，尤其特別是過敏原之投與途徑，所以本研究用天竺鼠之動物模型，以氣化的卵白蛋白對清醒的天竺鼠投與，進行致敏和激發，誘發出立即性和遲發性反應，誘發前後，對無麻醉之天竺鼠用身體體積量法（Body plethysmograply）來進行呼吸道阻力之測量，在天竺鼠設計中，卵白蛋白激發能造成支氣管收縮反應，並在呼吸道中有明顯的白血球浸潤，中醫古典醫籍中對氣喘之治療經驗相當豐富，本研究擬利用氣化卵白蛋白誘發天竺鼠致敏之動物模式，探討中醫常用治療氣喘方劑：定喘湯、小青龍湯對致敏天竺鼠之呼吸道阻力、氣管肺泡沖洗液、發炎細胞及肺部病理組織之影響，評估其療效，並探討其治療機轉。

材料與方法

一、以吸入卵白蛋白致敏天竺鼠模式之建立：本研究以無特別致病原、雄性、體重350至400公克的　Dunkin-Hartley　天竺鼠爲實驗動物。以1% 卵白蛋白利用 Wright's neubulizer　產生霧狀之過敏原讓天竺鼠吸入，每天一次，一次10分鐘，連續使天竺鼠吸入八天，然後休息七天，誘使天竺鼠產生對卵白蛋白過敏之體質，於第十六天

激發，在激發前30分鐘先腹腔注射2ml/kg之Bosmin，以避免休克，然後吸入1% 卵白蛋白（定喘湯）、3% 卵白蛋白（小青龍湯）激發氣喘發作，分別於刺激後的5分鐘、1、2、4、6、8、12、24、48、72小時測量天竺鼠之肺功能，並於第1、6、24、48、72小時進行氣管肺泡沖洗液分析及肺部病理組織檢查[15,16,17,18,19,20,21]。

二、肺功能的測定：利用日本 Shizume Medical Company Ltd 製造之呼吸阻抗裝置儀器，以身體體積量法測量天竺鼠之呼吸道阻力。各組天竺鼠在未致敏前先測量三次呼吸道阻力之P/V值（A），激發後分別於5分鐘、1、2、4、6、 8、12、24、48、72小時測量三次呼吸道阻力之P/V值（B），若B/A比值大於2以上則表示致敏成功。

三、氣管肺泡沖洗液分析：

第1、6、24、48、72小時各六隻天竺鼠於測量肺功能後，收集氣管肺泡沖洗液，離心後取 cell pellet以血球計數器計算細胞數目，以劉氏染色法計數分類。

四、肺部病理組織檢查：

天竺鼠以吸入卵白蛋白激發後，於1、6、24、48、72小時測量肺功能及收集氣管肺泡沖洗液後，各組以六隻天竺鼠作肺部病理組織切片檢查。

五、實驗分組：

整個實驗以定喘湯、小青龍湯分爲兩大組。

㈠定喘湯組

本研究選用216隻雄性Dunkin一Hartley天竺鼠，以隨機方式分爲六小組，每小組36隻，其分組爲(一)實驗組一：激發前三十分鐘給藥。(二)實驗組二：激發後第五小時給藥。(三)實驗組三：激發前二十四小時及二小時給藥。(四)實驗組四：致敏前三天起，每天連續給藥至激發前30分鐘。(五)對照組：依序誘導激發，不給藥。(六)基準組：不致敏、不激發。

㈡小青龍湯組

本研究用體重 350 至 450 克重、雄性Dunkin-Hartley 天竺鼠 180 隻，隨機分組如下：(一)實驗組一：激發前 30 分鐘給予小青龍湯。(二)實驗組二：激發後5小時給予小青龍湯。(三)實驗組三：激發前30分鐘與激發後5時都給予小青龍湯。(四)實驗組四：

致敏開始至激發前，每天給予一次小青龍湯。(五)控制組：致敏、激發但不治療。(六)基準組：不致敏、不激發、不治療。

六、方劑之製備：

㈠組成：

1.定喘湯（22）

白果去殼 炒黃 21粒、麻黃 三錢、蘇子 二錢、甘草 一錢、半夏 三錢、款冬 三錢、杏仁 錢半、桑白皮 二錢、黃芩 錢半

2.小青龍湯（23）

麻黃 三錢、白芍 三錢、半夏 四錢、桂枝 三錢、乾薑 二錢、甘草二錢、細辛 一錢、五味子 二錢

㈡方劑製備過程：

將方藥加入約12倍的水量，煮沸後再煎煮30分鐘，取其濾液。再將殘渣加入約八倍的水量，煮沸後再煎煮20分鐘，取其濾液。將二次濾液合併，經減壓眞空濃縮成黏稠狀膏劑，再經高速離心（2000rpm，15分鐘）兩次，去除較粗顆粒雜質後，置於 -30℃冷凍櫃中備用。

七、統計方法：

利用one-way ANOVA作統計分析。

比較各組間之差異。

研究結果

甲、定喘湯組：

一、用單因子變異數分析one-way ANOVA比較實驗組一、實驗組二和對照組各相同時間點的呼吸道阻力P/V比值和肺泡沖洗液中嗜酸性白血球及多核白血球比率平均值的差異。

㈠呼吸道阻力P/V比值:(參考圖一)

第五分鐘、第一小時、第二小時、第四小時:實驗組一小於實驗組二和對照組($P<0.001$)。

第六小時、第八小時、第十二小時: 實驗組一小於實驗組二和對照組 ($P<0.001$)，旦實驗組二小於對照組($P<0.001$)。

第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時: 實驗組一與實驗

組二均小於對照組，但沒有達到顯著差異。

㈡嗜酸性白血球比率:(參考圖二)

第一小時、第六小時: 實驗組一與實驗組二均小於對照組，但沒有達到顯著差異。

第十二小時 : 實驗組一小於對照組($P<0.001$)，且實驗組二小於對照組 ($P < 0.05$) 。

第二十四小時：實驗組一與實驗組二均小於對照組($P<0.01$)。

第四十八小時：實驗組一小於對照組($P<0.01$)。

第七十二小時：實驗組一與實驗組二均小於對照組，但沒有達到顯著差異。

㈢多核白血球比率：(參考圖三)

第一小時: 實驗組一與實驗組二均小於對照組，但沒有達到顯著差異。

第六小時 : 實驗組一小於對照組($P<0.05$)。

第十二小時、第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時:實驗組一小於對照組，實驗組二小於對照組，但都沒有達到顯著差異。

㈣肺部組織病理的變化:

在對照組，血管充血可在第一小時及第六小時發現，往後的時間點尚無發現。白血球浸潤，在第一小時、第六小時、第十二小時、第二十四、第四十八小時，及第七十二小時時，均可查出。支氣管平滑肌收縮，可在第一小時、第六小時、第四十八小時及第七十二小時發現。氣管內皮細胞脫落只有在第七十二小時發現，之前的時間點尚未查出。

在實驗組二，第一小時和第六小時都有發現充血、白血球浸潤、支氣管平滑肌收縮的現象，在第十二小時、第二十四小時、第四十八小時的白血球浸潤程度，較第一小時和第六小時輕微。

在實驗組一，第一小時可以看到血管充血及細支氣管平滑肌收縮，第六小時、第十二小時、第二十四小時尚無發現明顯的組織異常，到了第四十八小時、第七十二小時，出現了白血球浸潤和細支氣管平滑肌收縮。

二、實驗組三和對照組各相同時間點的呼吸道阻力P/V比值和肺泡沖洗液

中嗜酸性白血球及多核白血球比率平均值的差異。

㈠呼吸道阻力P/V比值：（參考圖一）

第五分鐘、第一小時、第二小時、第四小時、第六小時、第八小時、第十

二小時、第二十四小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.001$)。

第四十八小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.05$)。

第七十二小時 ：實驗組三小於對照組，但沒有達到顯著差異。

㈡嗜酸性白血球比率：（參考圖二）

第一小時、第六小時 ：實驗組三小於對照組，但沒有達到顯著差異。

第十二小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.001$)。

第二十四小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.01$)。

第四十八小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.001$)。

第七十二小時 ：實驗組三小於對照組，但沒有達到顯著差異。

㈢多核白血球比率：（參考圖三）

第一小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.01$)。

第六小時 ：實驗組三小於對照組($P<0.05$)。

第十二小時、第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時：實驗組三均小於對照組，但都沒有達到顯著差異。

㈣肺組織病理的變化：

在對照組，血管充血可在第一小時及第六小時發現，往後的時間點尚無發現。白血球浸潤，在第一小時、第六小時、第十二小時、第二十四、第四十八小時，及第七十二小時時，均可查出。支氣管平滑肌收縮，可在第一小時、第六小時、第四十八小時及第七十二小時發現。氣管內皮細胞脫落只有在第七十二小時發現，之前的時間點尚未查出。

在實驗組三，則僅在第一小時發現有輕微的支氣管平滑肌收縮，第四十八小時有些微的白血球浸潤的現象，其餘的時間點尚無病理現象發現。

三、實驗組四和對照組各相同時間點的呼吸道阻力P/V比值和肺泡沖洗液中嗜酸性白血球及多核白血球比率平均值的差異。

㈠呼吸道阻力P/V此值：（參考圖一）

第五分鐘、第一小時、第二小時、第四小時、第六小時、第八小時、第十二小時、第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時：實驗組四均小於對照組($P<0.001$)。

㈡嗜酸性白血球比率：(參考圖二)

第一小時、第六小時：實驗組四小於對照組，但沒有達到顯著差異。

第十二小時、第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時：實驗組四小於對照組($p<0.001$)。

㈢多核白血球比率：(參考圖三)

第一小時：實驗組四小於對照組($P<0.001$)。

第六小時：實驗組四小於對照組($P<0.05$)。

第十二小時：實驗組四小於對照組($P<0.05$)。

第二十四小時、第四十八小時、第七十二小時：實驗組四小於對照組，但沒有達到顯著差異。

㈣肺部組織病理的變化：

在對照組，血管充血可在第一小時及第六小時發現，往後的時間點尚無發現。白血球浸潤，在第一小時、第六小時、第十二小時、第二十四、第四十八小時，及第七十二小時時，均可查出。支氣管平滑肌收縮，可在第一小時、第六小時、第四十八小時及第七十二小時發現。氣管內皮細胞脫落只有在第七十二小時發現，之前的時間點尚未查出。

在實驗組四，則僅在第一小時發現有血管充血及細支氣管平滑肌收縮的現象，在往後的時間點尚無發現其它的病理徵象。

乙、小青龍湯組：

一、呼吸道組阻力測量

控制組呼吸道阻力呈現雙高峰的現象，激發後 5 分鐘與 1 小時爲第一個高峰，2 小時後即開始下降，6 小時最低，8 小時開始又緩慢上升，於 24 小時達到第二個高峰，但較第一個高峰爲低，之後可持續至激發後 72 小時；控制組與基準組比較發現，各時間點控制組的呼吸道阻力都高於基準組，並具有統計上的顯著差異（見圖四）。

實驗組一的呼吸道阻力於激發後 5 分鐘有一小幅度上升，之後即開

始降低，激發後 8 小時開始則又緩慢上升，至 48 小時達到第二個高峰 ；與控制組比較，各時間點均低於控制組，其中激發後 5 分鐘至48 小時間的各時間點與控制組有統計上的顯著差異，與基準組比較則顯示激發後 2 至 8 小時間的各時間點與基準組無顯著的差異（見圖四）

實驗組二的呼吸道阻力亦呈現雙高峰現象，第一高峰於激發後 5分鐘與 1小時出現，最低點在激發後 8 小時，於激發後 24小時達到第二高峰 ；與控制組比較，激發後的 6 小時內的各時間點與控制組相近，激發 8 小時以後的各時間點則略低於控制組，但統計上與控制組均無顯著差異（見圖四）。

實驗組三的呼吸道阻力於激發後 5 分鐘有一小幅度升高，之後即降低並維持至激發後 72 小時 ；與控制組比較，於各時間點均低於控制組，並具有統計上的顯著差異，與基準組比較則顯示於激發 4小時以後的各時間點與基準組無顯著差異（見圖四）。

實驗組四的呼吸道阻力於激發後 5 分鐘有一小幅度升高，之後即降低並維持至激發後 72 小時；與控制組比較，於各時間點均低於控制組，並具有統計學上的顯著差異，與基準組比較則顯示於激發 1小時後各時間點與基準組均無顯著差異（見圖四）。

二、支氣管肺泡沖洗液發炎細胞分析

1.嗜伊紅性白血球

控制組嗜伊紅性白血球比率平均值於各時間點均高於基準組，並具有統計學上的顯著差異，各時間點相互比較也可發現 24 小時後嗜伊紅性白血球的比率較 1 與 6 小時來的高（見圖五）。

實驗組一嗜伊紅性白血球比率平均值於各時間點均低於控制組，統計顯示激發後 1 與 24 小時與控制組比較有顯著的差異（見圖五）。

實驗組二嗜伊紅性白血球比率平均值與控制組比較僅激發後 24小時顯著低於控制組，其他時間點則與控制組相近（見圖五）。

實驗組三嗜伊紅性白血球比率平均值於各時間點均低於控制組，統計顯示激發後 1 與 24 小時與控制組比較有顯著的差異（見圖五）。

實驗組四嗜伊紅性白血球比率平均值於各時間點均低於控制組，

並具有統計上的顯著差異，若與基準組比較則顯示激發後 6、48 與72 小時與基準組無顯著差異（見圖五）。

2.嗜中性白血球

控制組嗜中性白血球比率之平均值於激發後 1 與 6 小時顯著高於基準組，24 至 72 小時則與基準組比較無顯著差異（見圖六）

實驗組一嗜中性白血球比率之平均值於各時間點均高於控制組，其中激發後 6 與 24 小時具統計學上顯著差異（見圖六）

實驗組二嗜中性白血球比率之平均值於各時間點均高於控制組，其中激發後 24 小時具統計學上顯著差異（見圖六）。

實驗組三嗜中性白血球比率之平均值於各時間點均高於控制組，但與控制組比較均無顯著差異（見圖六）。

實驗組四嗜中性白血球比率之平均值於各時間點均高於控制組，其中激發後 1 與 24 小時具統計學上顯著差異（見圖六）。

三、肺部病理切片檢查

控制組顯示於激發後各時間點肺泡壁與細支氣管旁發炎細胞的浸潤均明顯增加，1 與 6 小時以嗜中性白血球增加爲主，24 小時後則以嗜伊紅性白血球增加爲主，激發後 1 與 6 小時可見肺部血管擴張充血；激發後 1、24、48與 72 小時可見細支氣管之平滑肌收縮，激發後各時間點均可見到細支氣管表皮細胞有剝脫不完整的情形。

各實驗組則顯示經小青龍湯治療後，雖發炎細胞的浸潤仍有增加，但增加的幅度較控制組小，細支氣管平滑肌收縮的情形也較控制組輕微，肺部血管擴張充血與細支氣管表皮細胞剝脫的情形則仍可見到。

討　論

Hutson 等人利用卵白蛋白誘發天竺鼠產生實驗性氣喘的動物模型研究發現經卵白蛋白致敏與激發的天竺鼠，其呼吸道阻力有顯著的增高，並呈現出雙高峰的現象，第一次高峰在激發後 5 分鐘至 2 小時，激發後 6 小時降到最低，之後再逐漸增加，到激發後 17 小時達到第二次高峰，然後再逐漸下降。 Haruhito Sugiyama 等人對實驗性氣喘天竺鼠支氣管肺泡沖洗液中發炎細胞的研究發現，利用卵白蛋白致敏與激發的氣

喘天竺鼠，其支氣管肺泡沖洗液中嗜伊紅性白血球所佔的比率在遲發性氣喘反應時會顯著增高，嗜中性白血球則在立即性氣喘反應時會顯著增高[24]。本實驗控制組利用卵白蛋白致敏與激發同樣能顯著提高天竺鼠的呼吸道阻力，並呈現雙高峰的現象，而支氣管肺泡沖洗液發炎細胞的研究也顯示立即性氣喘反應時嗜中性白血球比率會增高，遲發性氣喘反應時嗜伊紅性白血球比率會增高，顯示能成功的誘發天竺鼠產生實驗性的氣喘。

一、定喘湯部份

從研究結果的比較發現，定喘湯可以降低氣喘天竺鼠的呼吸道阻力和支氣管肺泡沖洗液中的嗜酸性白血球比率及多核白血球比率，並改善肺部組織病理的變化，定喘湯對卵白蛋白誘發之天竺鼠氣喘確實有效，我們推測定喘湯治療氣喘的可能是具有以下的作用：

㈠b-2類腎上腺素刺激劑作用。

㈡某種程度的抗發炎作用。

㈢穩定初級作用細胞。

至於其詳細機轉有待進一步研究。

二、小青龍湯部份

Hutson 等人對 albuterol 所做之研究顯示 b2-類腎上腺素刺激劑 (b2- adranergic agonists) 能有效降低立即性氣喘反應時呼吸道阻力，但對遲發性氣喘反應則無明顯效果(20)。本實驗呼吸道阻力測量結果顯示於激發前 30 分鐘給予小青龍湯能顯著降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力，其效果以立即性氣喘反應時最爲明顯，於激發後 2 小時至 8小時能維持呼吸道阻力在接近正常的水準，激發後 5 小時給予小青龍湯則無法顯著的降低遲發性氣喘反應時的呼吸道阻力，此結果與Hutson 之研究結果相近。參考藥物的藥理作用也發現，在小青龍湯的組成藥物中，麻黃與細辛具有腎上腺素樣的作用，可鬆弛呼吸道平滑肌(25,26)。因此，推測小青龍湯具有 b2-類腎上腺素刺激劑緩解呼吸道平滑肌收縮的作用。

本實驗結果顯示當激發前 30 分鐘與激發後 5 小時均給予小青龍湯，能有效延長小青龍湯降低呼吸道阻力的作用，於激發後 4 至 72 小時均能維持呼吸道阻力於接近正常的水準，即對立即性與遲發性氣喘反應都有顯著療效，此結果顯示小青龍湯除 b2-類腎上腺素刺激劑的作用外

尚有其他的作用能降低遲發性氣喘反應的呼吸道阻力，但此降低遲發性氣喘反應呼吸道阻力的作用可能較微弱，故激發前 30 分鐘給予小青龍湯一次，雖能顯著降低遲發性氣喘反應時呼吸道阻力，但無法達到接近正常水準，而僅激發後 5 小時給予小青龍湯一次，雖能略微降低遲發性氣喘反應的呼吸道阻力，但卻沒有達到統計上的顯著差異。

Chand 等人的研究指出在過敏性氣喘激發後 4 小時才給予藥物治療，dexamethasone 與 methylprednisolone 等抗發炎藥物能顯著降低遲發性氣喘反應時嗜伊紅性白血球的浸潤，而如 terfenadine、theophylline 與 salbutamol 等其他種類的氣喘治療藥物則不會影響嗜伊紅性白血球的浸潤 (27)。根據本實驗肺部病理切片檢查與支氣管肺泡沖洗液發炎細胞分析的結果顯示，給予小青龍湯治療能降低肺部發炎細胞的浸潤，於激發後 5 小時給予小青龍湯亦能顯著降低激發後 24 小時的嗜伊紅性白血球比率。參考藥物的藥理作用也發現，在小青龍湯的組成藥物中，甘草、芍藥與細辛具有抗炎的作用 (25,26)。因此，推測小青龍湯亦具有某種程度的抗發炎功效。

日本谿忠人曾研究發現小青龍湯在哮喘的緩解期給予，可防止其發作 (28)。實驗結果發現從致敏開始即每天給予小青龍湯能顯著降低氣喘天竺鼠立即性與遲發性氣喘反應的呼吸道阻力，且能顯著降低激發後各時間點支氣管肺泡沖洗液中嗜伊紅性白血球的比率，此結果是否代表長期服用小青龍湯能降低哮喘的發作仍須更進一步的研究加以證實。

本實驗對支氣管肺泡沖洗液發炎細胞的分析顯示經小青龍湯治療後嗜中性白血球的比率有輕微的增高，但呼吸道阻力並沒有隨之增高，且根據肺部病理切片檢查發現小青龍湯治療能減少發炎細胞的浸潤，因此推測此嗜中性白血球比率的增高可能是因爲嗜伊紅性白血球比率下降所導致的相對性增高，並非嗜中性白血球的量有實際上的增加，建議以後類似的實驗作支氣管肺泡沖洗液發炎細胞分析時能一併計算各發炎細胞的總量。

結論與建議

氣喘是臨床上小兒最常見的過敏性疾病之一，其流行率與嚴重度在近年來持續的增加，傳統中醫在氣喘的治療上有長期的經驗與許多的治

療模式，但都缺乏實驗加以驗證並探討其治療的機轉，本研究利用動物實驗來探討臨床上常用來治療氣喘的方劑定喘湯、小青龍湯的效果與治病機轉。我們獲得以下結論：

一、定喘湯部份：

從研究結果的比較發現，定喘湯可以降低氣喘天竺鼠的呼吸道阻力和支氣管肺泡沖洗液中的嗜酸性白血球比率及多核白血球比率，並改善肺部組織病理的變化，定喘湯對卵白蛋白誘發之天竺鼠氣喘確實有效，我們推測定喘湯治療氣喘的可能是具有以下的作用：

㈠b-2類腎上腺素刺激劑作用。

㈡某種程度的抗發炎作用。

㈢穩定初級作用細胞。

至於其詳細機轉有待進一步研究。

二、小青龍湯部份：

㈠激發後 5 小時給藥與未經治療的氣喘天竺鼠比較於各時間點均無顯著差異。

㈡激發前 30 分鐘給藥、激發前 30 分鐘與激發後 5 小時均給藥及致敏開始即每天給藥能顯著降低立即性與遲發性氣喘反應的呼吸道阻力，其中激發前 30 分鐘給藥的天竺鼠於激發後 2 至 8 小時間的各時間點，激發前 30 分鐘與激發後 5 小時均給藥的天竺鼠於激發後 4 至 72 小時間的各時間點能降低呼吸道阻力至與正常天竺鼠無顯著差異，致敏開始即每天給藥的天竺鼠則自激發 1 小時後的各時間點都與正常天竺鼠無顯著差異。

㈢激發前 30 分鐘給藥、激發前 30 分鐘與激發後 5 小時均給藥的天竺鼠於激發後 6 小時與 24 小時時嗜伊紅性白血球的比率顯著低於未經治療的氣喘天竺鼠。

㈣激發後 5 小時給藥的天竺鼠僅於 24 小時顯著低於未經治療的氣喘天竺鼠。

㈤致敏開始即每天給藥的天竺鼠則於各時間點均顯著低於未經治療的氣喘天竺鼠。

㈥肺部病理切片則顯示經小青龍湯治療能降低發炎細胞的浸潤並降低平滑肌收縮的程度。

㈦小青龍湯確實具有治療氣喘的療效，能有效的降低實驗性氣喘天

竺鼠立即性與遲發性氣喘反應時的呼吸道阻力，並能減低肺部發炎細胞的浸潤與呼吸道平滑肌的收縮程度。

(八)其機轉推測可能是刺激 b2-腎上腺素受體緩解呼吸道平滑肌收縮及某種程度的抗發炎作用，至於其詳細的作用機轉則有待更進一步的加以研究。

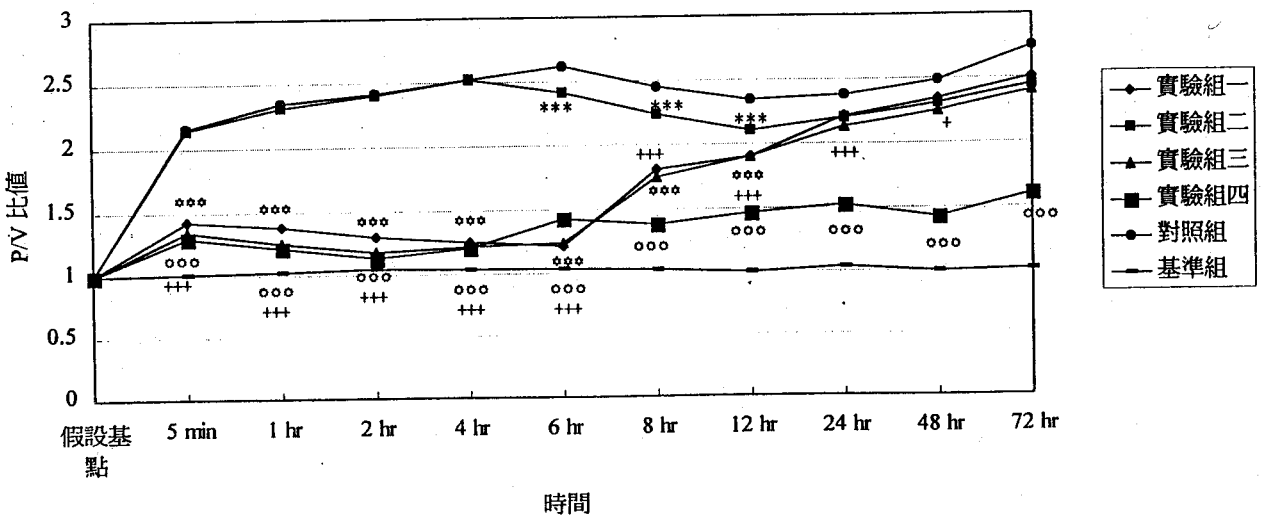
參考文獻

1. 呂克恒，謝貴雄.過去二十年台灣過敏病罹患率之增加. 中兒醫誌. 1995,36:104.
2. Chung KF.Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma.Thorax 1986；41：657.
3. Stites DP,Terr AI. Basic and clinical Immunology. seventh edition. Prentice-Hall International Inc.1991.
4. Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Immunology Second edittion. Gower Medical Publishing. London. New York.1989.
5. Kuby J.Immunology. W.H.Freeman and company. New York.1992.
6. Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis 1975;112:829-59.
7. Hargreave FE, Dolovich J, Robertson DG, Kerigan AT. The late asthmatic responses. Can Med Assoc J 1974;110:415-21.
8. Booij Noord H, Orie NGM, de Vries K. Immediate and late bronchial obstructive reactions to inhalation of house dust and protective effects of disodium cromoglycate and prednisolone. J Allergy Clin Immunol 1971;48:344-54.
9. Hegardt B,Pauwels R,van der Straeten M. Inhibitory effect of KWD2131,terbutaline,and DSCG on the immediate and late allergen-induced bronchoconstriction. Allergy 1981;36:115-22.
10. Metzger WJ,Richerson HB,Worden K, Monick M, Hunninghake GW. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen provocation. Chest 1986;89:477-83.

11. de Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. Am Rev Respir Dis 1985;131:373-6.
12. Abraham WM,Delehunt JC, Yerger L, Marchette B. Characterization of a late phase pulmonary response following antigen challenge in allergic sheep. Am Rev Respir Dis 1983;128:839-44.
13. Shampain MP,Behrens BL, Larsen GL,Henson PM.An animal model of late pulmonary responses to Alternaria challenge.Am Rev Respir Dis 1983;126:493-8.
14. Hamel R,McFarlane CS,Ford-Hutchinson AW.Late pulmonary responses induced by Ascaris allergen in conscious squirrel monkeys.J Appl Physiol 1986;61:2081-7.
15. Iijima H,Ishii M,Yamauchi K,Chao C-L,Kimura K,Shimura S, Shindoh Y,Inoue H,Mue S,and Takishima T. Bronchoalveolar lavage and histologic characterization of late asthmatic response in Guines Pigs.Am.Rev Respir.Dis.1987;136:922.
16. Hutson PA,Church MK,Clay TP,Miller P,and Holgate ST. Early and late-phase bronchoconstrication after allergen challenge of nonanesthetized Guinea Pigs. Am. Rev. Respir. Dis.1988, 137:548.
17. Hutson PA,Holgate ST, and Church MK. Inhibition by nedocromil sodium of early and late phase bronchoconstriction and airway cellular infiltration povoked by ovalbumin inhalation in conscious sensitized guinea pigs. Br.J.Pharmacol.1988,94:6.
18. Abraham WM,Stevenson JS, and Garrido R. A possible role for PAF in allergen-induced late responses:modification by a selective antagonist. J. Appl. Physiol. 1986 ; 61:2081-7.
19. Yamada N,Kadowaki S, and Umezu K. Developement of an animal model of late asthmatic response in Guinea pigs and effects of anti-asthmatic drugs. Prostaglandins,1992;43:507-521.

20. Huston PA,Holgate ST,and Church MA, THe effect of cromolyn sodium and albuteral on early and late phase bronchoconstriction and airway leukocyte infiltration after allergan challenge of nonanesthetized Guinea pigs. Am Rev Respri Dis ;1988 ,138: 1157-1163
21. Fren AJ,Moqbel R,Azzawi M,Hartnell A,Barkans Julia,Jeffery PK,Kay AB, Scheper RJ,Varley J,Church MK, and Holgate ST. T-lymplhocytes and eosinophils in allergen-induced late-phase asthmatic reaction in the Guinea pig. Am Rev Respir Dis 1990; 141:407-413.
22. 清・汪昂.醫方集解.文光圖書公司.1976.
23. 清・吳謙.醫宗金鑑.新文豐出版公司.1981
24. Haruhito Sugiyama，Ryosuke Eda，Chiharu Okada，Russell J. Hopp， Againdra K. Bewtra，Robert G. Townley ・Eosinophil accumulation and activation in antigen-induced late asthmatic response in guinea pigs・Journal of Asthma・32(1): 37-45，1995。
25. 黃泰康，常用中藥成分與藥理手冊，中國醫藥科技出版杜，北京，PP・ 178-194,526-547,745-750,779-783,1304-1309,1624-1630, 1994。
26. 林景彬，常用中藥藥理與運角， 中國醫藥學院，台中，pp・3-13，13- 17，55-61，429-449，1985。
27. Chand N，Harrison JE，Rooney SM，Nolan KW，De Vine CL，Jakubicki RG，Pillar J，Diamantis W，Sofia RD・Allergic bronchial eosinophilia: a therapeutic approach for the selection of potential bronchial anti-inflammatory drugs・Allergy 48:624-626，1993。
28. 谿忠人，醫療用漢方製劑療法，現代醫療 17(6)：1121，1985。

圖 一　定喘湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組呼吸道阻力之影響



各組與對照組比較

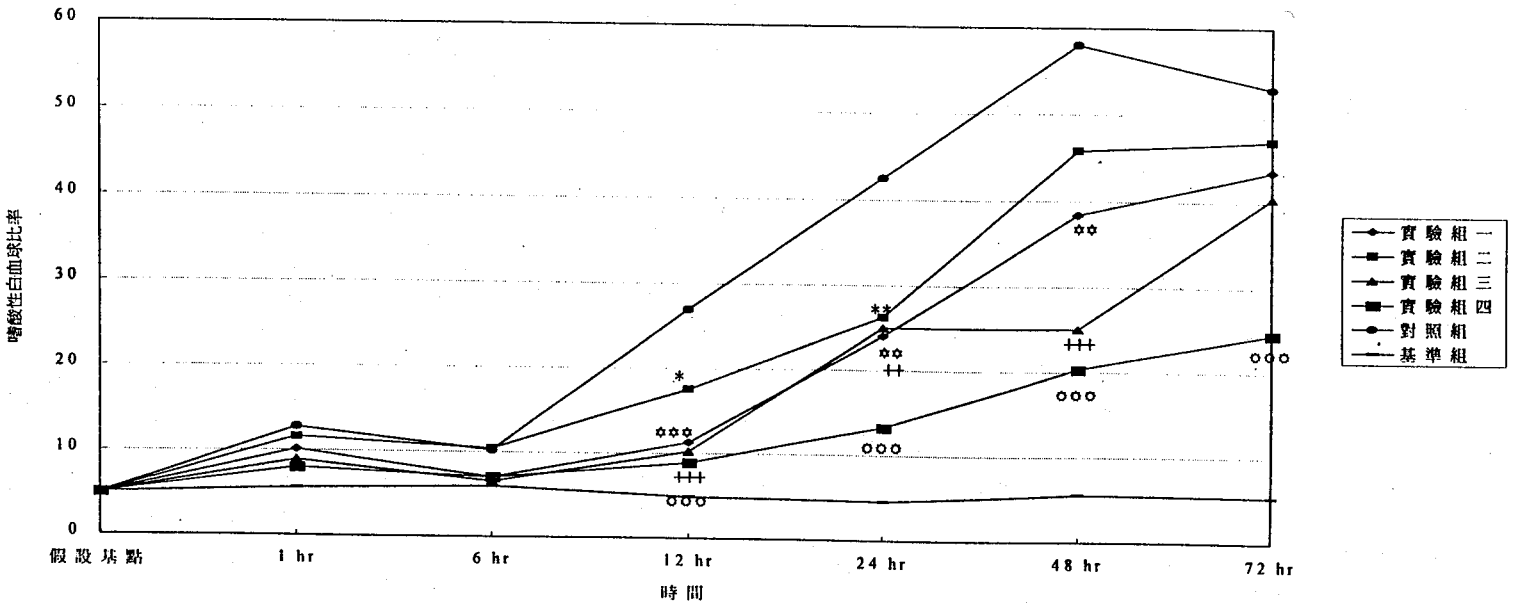
實驗組一：　✡<0.05　✡✡<0.01　✡✡✡<0.001

實驗組二：　*<0.05　**<0.01　***<0.001

實驗組三：　+<0.05　++<0.01　+++<0.001

實驗組四：　✡<0.05　✡✡<0.01　✡✡✡<0.001

圖 二　定喘湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組肺泡沖洗液中嗜酸性白血球之影響



各組與對照組比較

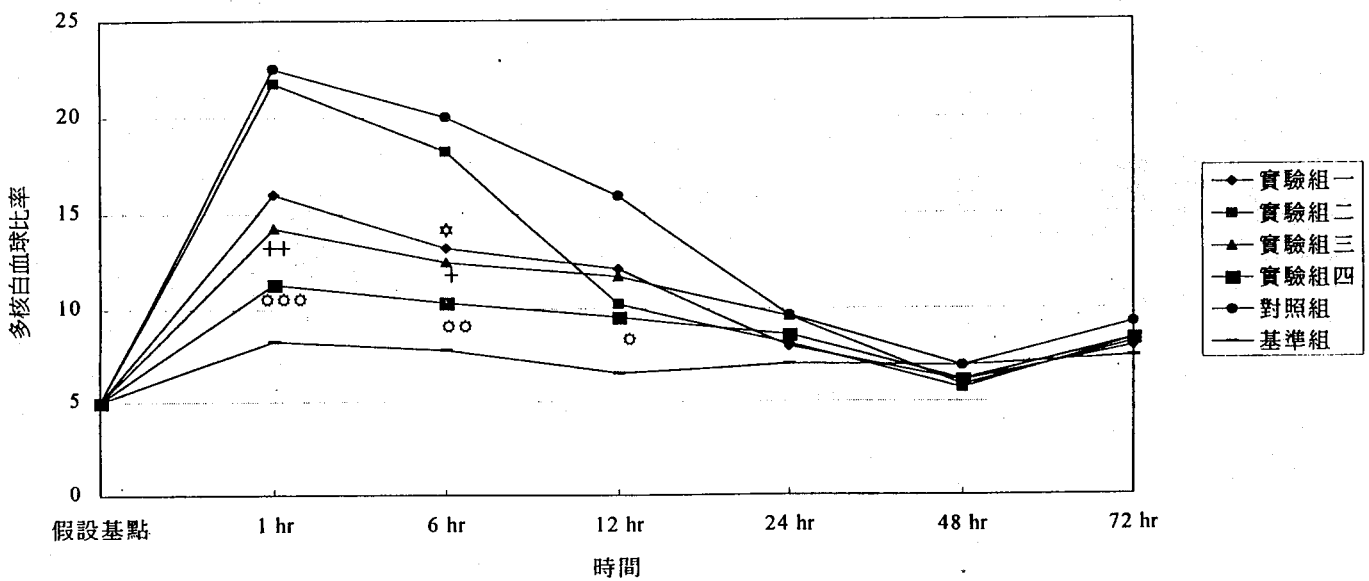
實驗組一:　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

實驗組二:　*<0.05 **<0.01 ***<0.001

實驗組三:　+<0.05 ++<0.01 +++<0.001

實驗組四:　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

圖 三　定喘湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組肺泡沖洗液中多核白血球之影響



各組與對照組比較

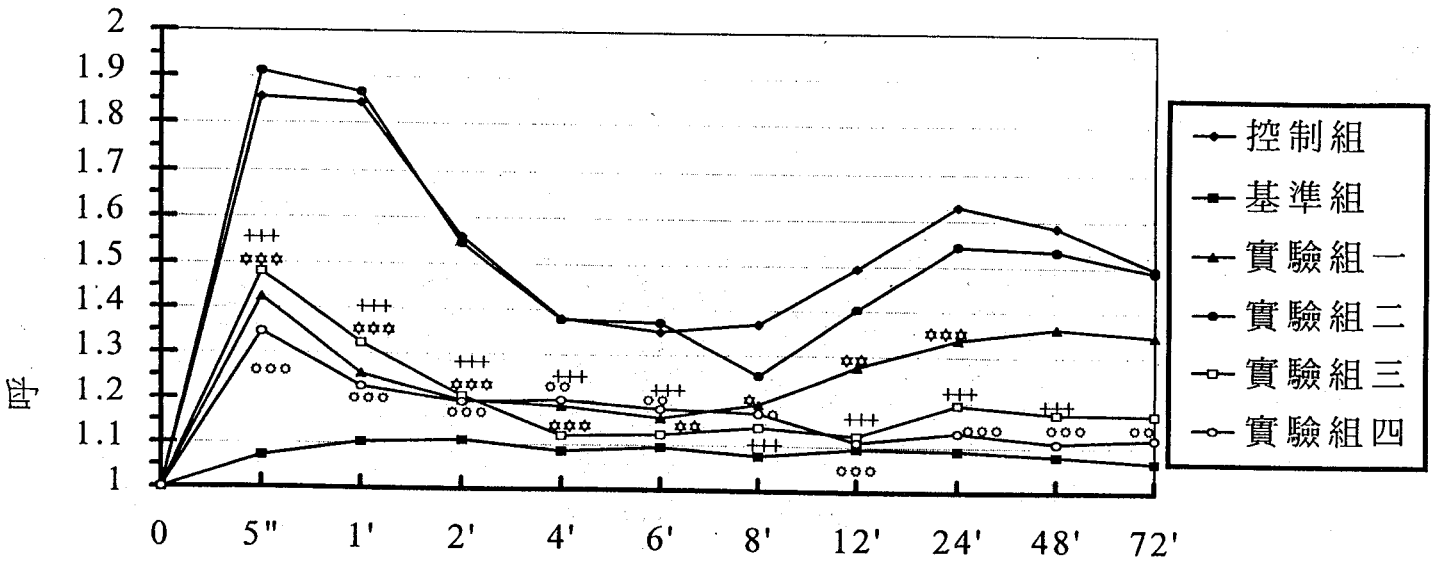
實驗組一：　✡<0.05

實驗組二：　*<0.05

實驗組三：　+<0.05　++<0.01

實驗組四：　✡<0.05　✡✡<0.01　✡✡✡<0.001

圖 四　小青龍湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組呼吸道阻力之影響



各組與對照組比較

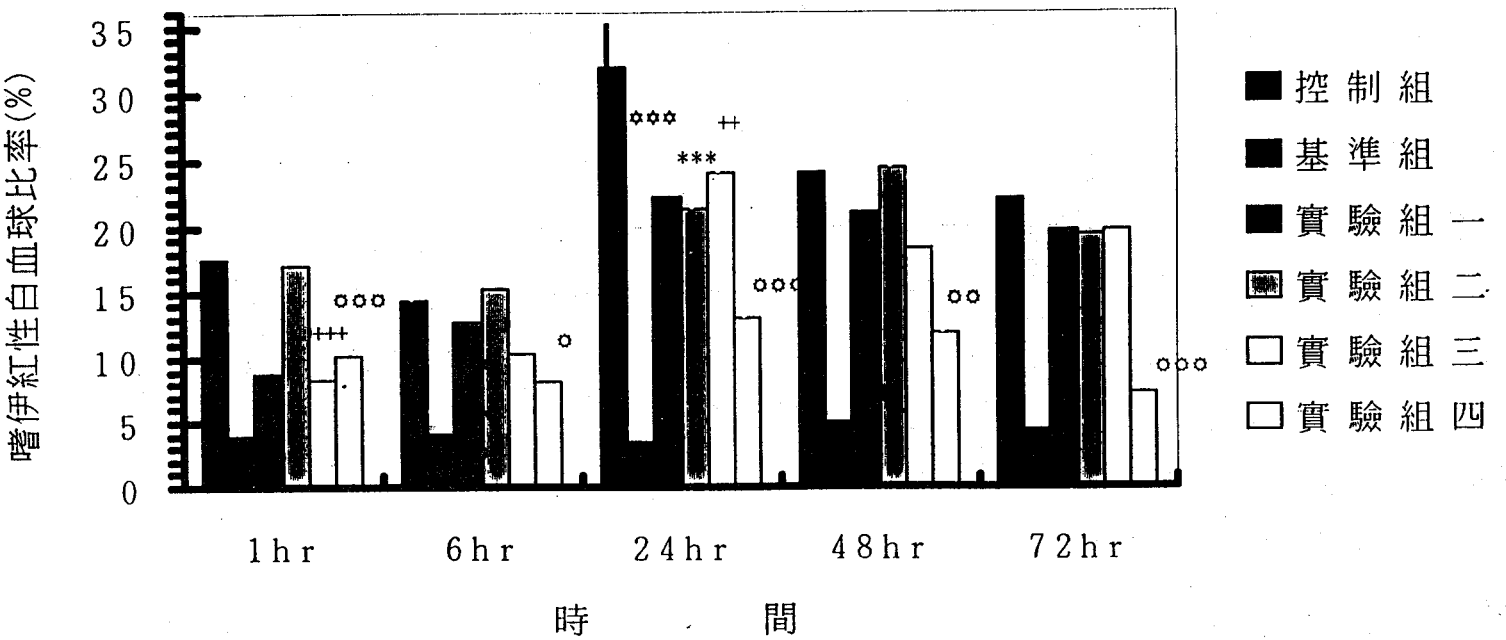
實驗組一：　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

實驗組二：　*<0.05 **<0.01 ***<0.001

實驗組三：　+<0.05 ++<0.01 +++<0.001

實驗組四：　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

圖 五　小青龍湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組嗜伊紅性白血球之影響



各組與對照組比較

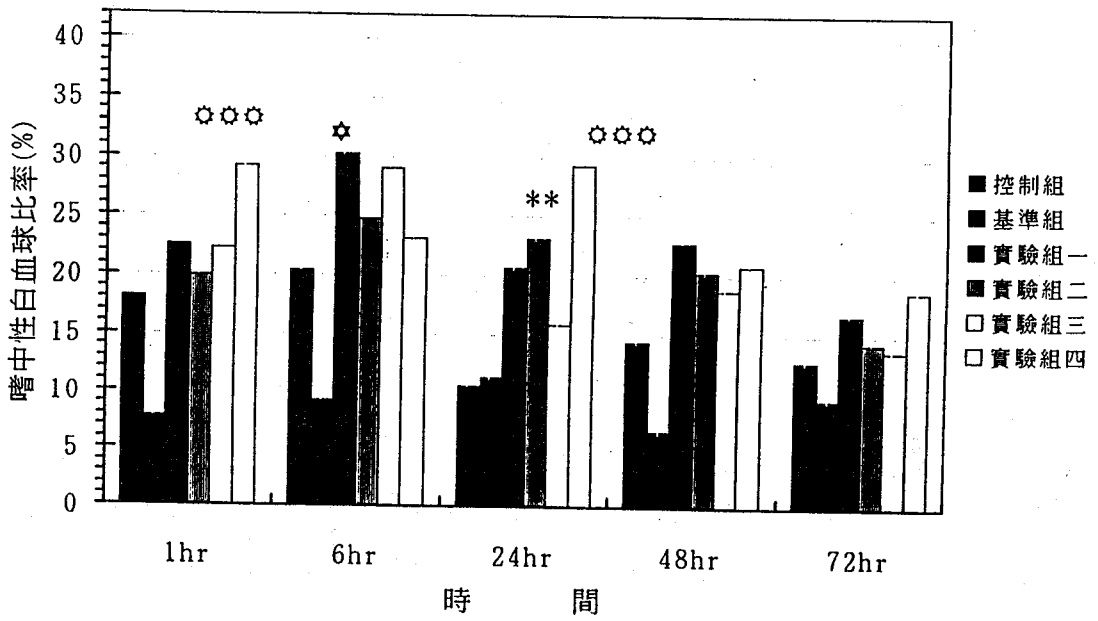
實驗組一：　¤<0.05 ¤¤<0.01 ¤¤¤<0.001

實驗組二：　*<0.05 **<0.01 ***<0.001

實驗組三：　+<0.05 ++<0.01 +++<0.001

實驗組四：　¤<0.05 ¤¤<0.01 ¤¤¤<0.001

圖 六　小青龍湯對卵白蛋白激發氣喘天竺鼠各組嗜中性白血球之影響



各組與對照組比較

實驗組一:　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

實驗組二:　*<0.05 **<0.01 ***<0.001

實驗組三:　+<0.05 ++<0.01 +++<0.001

實驗組四:　✡<0.05 ✡✡<0.01 ✡✡✡<0.001

計畫編號：**DOH85-CM-006**

肝炎常用中藥方劑之抗氧化作用的研究

陳　明　豐

台南市立醫院

中文摘要

最近游離基與過氧化脂質被發現與各種化學藥物引起的肝傷害有關，並且是病毒性肝炎、脂肪肝、缺血或休克後的肝傷害之誘發或增惡因子。因此，能消除游離基與過氧化脂質之抗氧化劑被期待爲治療肝疾患的藥物。另一方面，很多治療肝病的單味中藥被發現其作用機轉主要與抗氧化活性有密切的關係。然而中藥方劑的抗氧化作用之研究卻少有報告。本研究目的乃是探討肝疾患常用中藥方劑之抗氧化活性。我們對12個中藥方劑，探討它們的消除superoxide (02-)之活性，及抑制CC14或FeC12引起肝細胞脂質過氧化之效力。進一步評估它們抑制四氯化碳誘發大白鼠肝臟細胞脂質過氧化之作用。結果發現，十二種中藥方劑皆對superoxide有一定清除作用，且對Fe2C12所誘發肝細胞過氧化脂質之產生有明顯抑制作用。另一方面，動物實驗顯示，十二個方劑中有十個方劑明顯地抑制CC14誘發大白鼠急性肝炎及脂質過氧化。此脂質過氧化的抑制作用與其肝功能改善程度成正比。十二個方劑中以茵陳蒿湯、大柴胡湯及龍膽瀉肝湯之抗氧化作用最爲明顯。此三者在臨床上常被用於急性肝炎之治療，因此抗氧化作用可能爲中藥治療急性肝炎之重要機轉，其重要性值得進一步探討。各個單味保肝中藥的抗氧化作用也值得進一步研究。

關鍵用語：超氧陰離子，過氧化脂質，中藥方劑，四氯化碳，氯化亞鐵

ABSTRACT

Recently, free radicals and lipid peroxide are found to be related to the liver damage induced by various chemical agents. Moreover, they are also considered as triggering factors or exerberation factors for viral hepatitis, fatty liver, ishemia or shock induced liver injury. Therefore, the antioxidants with scavenging effect on free radicals and lipid peroxide are considered to be as useful drugs for liver disease. On the other hand, many Chinese herb drugs used for liver disease have been found that their pharmacologic effects are due to anti-oxidation activities. However, there are rare reports concerning about the anti-oxidation effects of Chinese herb drug prescriptions. The aim of this study is to investigate the anti- oxidation effect of Chinese herb drug prescriptions which are used in treatment of liver disease. We investigated the scavenging effect of twelve kinds of herb drug prescriptions on superoxide and their inhibitory activities on the lipid peroxidation induced by FeC12. Furthermore , we evaluated their suppressing activities on the lipid peroxidation of liver cells induced by CC14 in vivo. The results showed that all of the herb drug prescriptions have significant scavenging effect on superoxide induced by xanthine-xanthine oxidase. They also have significantly inhibitory activities on the production of lipid peroxide from rat liver cells induced by FeC12 in vitro. On the other hand, in animal study, ten of twelve herb drug prescriptions show evidently inhibitory activities on the acute hepatitis and lipid peroxidation induced by CC14. Their inhibitory activities on lipid peroxidation were correlated with the improved rate of liver function. Among twelve herb drug prescriptions, Inchenhau-tang, Tachaihu-Tang, and Rondansegan-Tang have most great antioxidative effects. These three herb drug prescriptions are mostly used in treatment of

acute hepatitis. These results suggest that anti-oxidative effect may have an important role for Chinese herb drug prescriptions in the treatment of acute hepatitis. It is worthful to further investigate the antioxidative effects of each herb drug which is used in treatment of hepatitis.

Key words: superoxide, lipid peroxide, herb drug prescription, Carbon tetrachloride, Ferrous chloride

一、前言

肝臟是葯物及酒精等各種物質代謝的臟器，經常處於容易產生游離基及過氧化脂質的狀態，因此，肝臟的消除游離基及過氧化脂質之抗氧化機構較其他臟器還要發達。可是任何的因素只要能造成游離基的生成及抗氧化機構之間的平衡崩潰則會造成肝細胞的傷害。游離基及過氧化脂質對肝細胞的傷害以四氯化碳(CCl_4)及 halothane等藥物最爲人所知[1]。可是最近的研究發現，不論是病毒性肝炎[2]、脂肪肝[3]、缺血或休克後的肝傷害[4]等，游離基或過氧化脂質都可能是誘發的原因或增惡的因子。因此，具游離基清除作用的葯物或抑制游離基產生的葯物被期待能成爲肝臟疾患治療藥或預防的藥物。

國人罹患肝炎時最普遍接受的是傳統中葯而非西葯，然而其眞正作用機轉卻未清楚。最近的研究發現很多肝炎常用中葯如黃岑[5]、甘草[6]、五味子[7]等，其保肝消炎的作用機轉，主要與游離基及過氧化脂質的清除作用有關。然而，至目前爲止，肝炎治療中藥方劑的抗氧化活性之研究報導卻相當少。因此，我們針對國內肝疾患常用十二種中葯方劑的抗氧化活性進行評估。

二、材料及方法

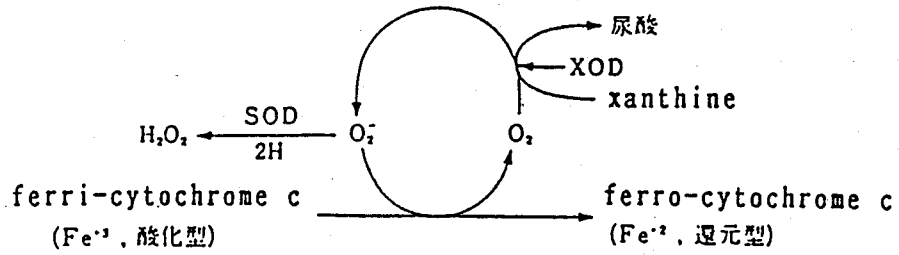
一中藥方劑之濃縮製成：將龍膽瀉肝湯、黃連解毒湯、大柴胡湯、小柴胡湯、茵陳五苓散、茵陳蒿湯、柴胡疏肝湯、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、當歸芍藥散、香砂六君子、補中益氣湯等十二種方劑的原生藥以

熱水煮沸濃縮。其濃縮液經冷凍乾燥後，再用蒸餾水稀釋成3mg/ml，1mg/ml，300ug/ml，100ug/ml之各種不同濃度,供實驗用。

三、實驗步驟

(1)中藥在試驗管內消除superoxide(O_2^-))能力之實驗:

(A)原理: O_2^-的測定是用cytochrome C法[8]，其原理見圖1。



O_2在Xanthine及xanthine oxidase存在下可被轉換爲superoxide (O_2^-)。此O_2^-則可將氧化型cytochrome C (Fe+3)轉換爲還元型 Cytochrome C (Fe+2)在可見光550nm 可以測定其吸收度，推算 O_2^-的量。若實驗之同時加入各種中藥方劑，其吸收度的減少，可以判斷中葯是否具清除superoxide (O_2^-)的能力。

(B)其實驗步驟如表一。

試　藥	終 濃 度	添加液濃度	添加量
(1) 磷酸鉀緩衝液(pH 7.8)	50mM	300mM	0.5 ml
(含EDTA-2Na)	0.1mM	0.6mM	0.5 ml
(2) Cytochrome C	$1x10^{-5}$M	$6x10^{-5}$M	0.5 ml
(3)Xanthine (或 Hypoxanthine)	0.05mM	0.3mM	0.5 ml
(4) KCN (不要時則加水)	-	-	1.0 ml
(5) 檢體或者標準 SOD 溶液	(X1)	(X10)	0.3 ml
(6) XOD	$0.5\text{-}1x10^{-8}$M	$7.5\text{-}15x10^{-8}$M	0.2 ml
在 550nm, 25℃下, 連續記錄約	1.5 分鐘		

(2)中藥在試驗管內抑制$FeCl_2$誘發肝細胞脂質過氧化的實驗 (A)原理: 肝細胞在FeC12的存在下可被誘導而產生脂質過氧化,導致細胞膜的崩潰。我們可以thiobarbituric acid (TBA)的試劑與過氧化脂質的代謝產物 malondialdehyde (MDA) 在高溫下反應結合形成紅色化合物(見圖2)。此化合物可在吸光度532nm下測定。吸光度的強度與過氧化脂質的量成正比。此稱TBA法 [9]。若肝細胞與$FeCl_2$反應之同時加入各種中藥方劑, 則可由吸光度的變化觀察藥物抑制過氧化脂質的效力。本測定法可用 tetrameth-oxypropane (TEP)當標準品, 作成標準曲線(見圖 3)。

(B)實驗步驟

(1)肝細胞homogenate製作

將Wistar大白鼠以乙醚麻醉後, 取出肝臟, 以Tris buffer洗淨。稱重後置於tube 中加入9倍的Tris-buffer(W/V)。而後以超音波臟器研磨器將肝臟研碎。於500g下, 10分鐘離心。取上清液之homogenate供實驗用。

圖2

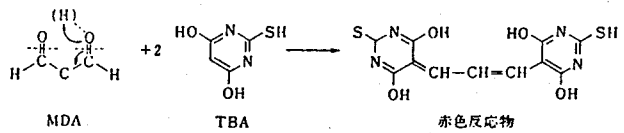
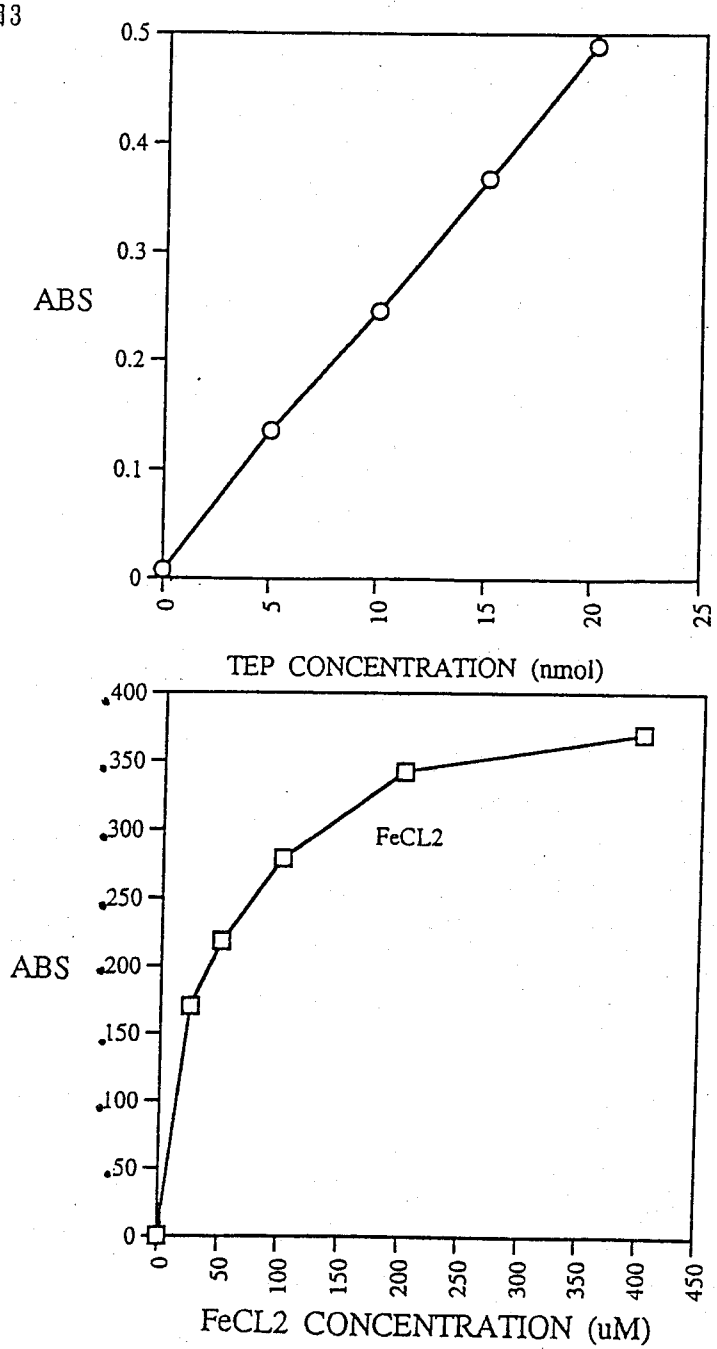

MDA
TBA
赤色反応物

圖3


ABS
TEP CONCENTRATION (nmol)
FeCL2
ABS
FeCL2 CONCENTRATION (uM)

(2)MDA之測定

將實驗分爲ABC三組。A爲陰性控制組，B爲陽性控制組，C爲藥物治療組。每組的試驗管內都各加入0.1ml之肝細胞 homogenate。除A組外，B及C組各加入0.1ml 200nM FeC12，而C組則另加入0.1ml之中藥方劑。再以Tris-buffer將各tube 調整爲1cc。各組皆加入0.2ml SDS充分混合後，再各加入1.5ml之 TBA solution 及 1.5ml之acetic acid。經混合後於95℃ 的水浴下放置。1小時後將各試驗管冷卻，各加入n-butanol 5ml,混合30秒以後，於25℃下，以3000rpm離心15分鐘。取butanol層solution 於可見光532nm下測其吸光度。

(3)中藥在生體內抑制CC14誘發肝細胞脂質過氧的實驗

(A)原理：CCl_4是常用於誘發急性肝炎動物模型之藥物。其作用機轉乃是 CCl_4於生體內被轉換爲CCl_3。而後CCl_3在O_2存在下，將肝細胞脂質過氧化而破壞肝細胞。我們在大白鼠投與CCl_4的同時，投與中藥方劑。於注射後第三天將大白鼠處死，取靜脈血清測定GOT，GPT。並取肝臟測定MDA值且作肝組織切片。比較治療組與非治療組MDA值之差異。並分析MDA值與GOT，GPT之變化及肝組織切片變化的關係。

(B)實驗步驟：將Wistar大白鼠分成14組，每組各4隻。第1組爲正常對照組，第2組爲CCL4對照組，其餘第3至第14組皆爲中藥治療組。正常對照組於腹腔投與Olive oil 10cc/kg，而CC14對照組及中藥組皆接受CC14/olive oil (1:1,V/V) 10cc/kg之腹腔注射，但中藥組則另於CC14投與前6小時,投與時、投與後24及48小時由背部注射中藥1g/kg。正常組與CC14組則接受同體積(0.5cc)之生理食鹽水的注射。72小時後小鼠經乙醚麻醉後採血，取出肝臟。血液經離心後其血清於4℃下放置，於24小時內測定GOT，GPT。另外肝臟則取一部份浸於福馬林中，作組織切片，以 HE stain觀察。而一部份則用於測定肝細胞 homogenate 之MDA值。 homogenate 的製作及MDA之測定如(2)所述。

三、結果

1.十二種保肝中藥方劑清除superoxide的作用如表二所示，十二種保肝中藥方劑在25ug/ml及50ug/ml時都顯著地對superoxide有明顯地抑制作用，其作用以茵陳蒿湯、大柴胡湯及龍膽瀉肝湯爲最強。

2. 十二種保肝中藥方劑之抑制肝細脂質過氧化的作用如表所示，十二種保肝中藥方劑在20ug/ml及100ug/ml濃度下，皆對FeC12誘發肝細胞過氧化脂質的產生有明顯抑制作用。其抑制作用同樣以茵陳蒿湯、大柴胡湯及龍膽瀉肝湯三者最明顯。
3. 十二種中藥方劑對CC14誘發大白鼠急性肝炎及肝細胞脂質過氧化的抑制作用。如表四所示，在藥物劑量爲1g/kg時，十二種中藥方劑中，有十種對CC14誘發大白鼠急性肝炎之肝功能指數GOT、 GPT有改善作用並同時抑制過氧化脂質的產生。另一方面肝功能指數的改善度與MDA值的抑制率呈平行關係。十二種方劑中之抑制脂質過氧化的強度依序爲茵陳蒿湯、大柴胡湯、龍膽瀉肝湯、加味逍遙散、小柴胡湯、茵陳五苓散、柴胡疏肝湯、黃連解毒湯及香砂六君子湯。

四、討論

實驗管內的實驗結果顯示，十二種中藥方劑都對superoxide有明顯的清除作用，同時對$FeCl_2$誘發之大白鼠肝細胞脂質過氧化也有顯著地抑制作用。另一方面，動物體內實驗顯示，十二種中藥方劑中有十種對四氯化碳所誘發大白鼠急性肝炎之肝功能(GOT,GPT)有明顯的改善作用，此改善作用與脂質過氧化的抑制作用成平行關係。以上結果提示常用十二種保肝中藥皆具有抗氧化作用，其抗氧化作用與其保肝作用呈正比關係。在十二種中藥方劑中以茵陳蒿湯、大柴胡湯及龍膽瀉肝湯之抗氧化作用最爲顯著，而這三種中藥方劑也是最常被用於急性肝炎的中藥方劑。此提示出抗氧化作用可能是中藥治療急性肝炎的重要機轉之一，值得進一步研究。另一方面，各個中藥方劑所含之單味中藥之抗氧化活性及其與方劑之間的差異皆值得進一步探討。

五、結論及建議

經由抗氧化活性的測定發現常用保肝作用方劑，其抑制四氯化碳誘發急性肝炎的效果與中藥的抗氧化作用相平行，其中以茵陳蒿湯、大柴胡湯及龍膽瀉肝湯最爲明顯。中藥方劑之單味中藥及其成份的抗氧化活性值得進一步探討。

六、參考文獻:

1. 吉川敏一, 杉野成, 近藤元治: 藥物性障害與free radical. 肝膽胰 16: 217-221, 1988. (日文)
2. Suematsu T, Abe H: Liver and serum lipid peroxide levels in patients with liver disease. In: Lipid peroxide in biology and medicine. Yagik, Academic Press, New York, 1982, P285-293
3. Di Luzio NR, Hartman AD: Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. Fed Proc 26: 1436-1442, 1967
4. Marubayashi S, Dohi K, Kawasaki T, et al: Preservation of ischemic liver cellprevention of damage by Coenzyme Q10. Transplantation Proceedings 15:1297-1299, 1983
5. Kimura Y, Kubo M, Tani T, et al: Studies on Scutellarial Radix. IV. Effects on lipid peroxidation in rat liver. Chem Pharm Bull 29: 2610-2617, 1981
6. Kimura Y, Okuda H, Okuda T, et al: Effects of Chalcones isolated from Licorice Roots on leukotriene Biosynthesis in human polymorphonuclear Neutrophils. Phytotherapy Res 2: 140, 1988
7. Kiso Y, Tohkim M, Hikono H, et al: Meckanism of antihepatotoxic activity of Wuweizisu C and Gomisin A. Planta Medica 331, 1985
8. McCord, JM, Fridovich, I: Superoxide dismutase, An enzymic function for erythro cuprein (hemo cuprein). J.B.C. 244(22): 6049-6055, 1969
9. 八木國夫, 大石誠子, 大川博: 測定法。過氧化脂質與疾患。(八木國夫, 王島雄一郎編集), 醫學書院, 1981, P20-32 (日文)

表二、十二種保肝中藥方劑清除superoxide的活性

No.	最終濃度 / 藥名	12.5 ug/ml		25 ug/ml		50 ug/ml	
		OD_{550}值	抑制率	OD_{550}值	抑制率	OD_{550}值	抑穿制率
1	茵陳蒿湯	0.05	54%	0.06	81%	0.0	100%
2	大柴胡湯	0.020	39%	0.008	75%	0.002	94%
3	龍膽瀉肝湯	0.022	33%	0.012	62%	0.008	76%
4	桂枝茯苓丸	0.024	27%	0.016	51%	0.010	70%
5	加味逍遙散	0.026	21%	0.018	45%	0.012	64%
6	小柴胡湯	0.027	18%	0.018	45%	0.013	61%
7	茵陳五苓散	0.027	18%	0.020	39%	0.015	55%
8	黃連解毒湯	0.028	15%	0.021	36%	0.016	52%
9	柴胡疏肝湯	0.028	15%	0.021	36%	0.015	55%
10	香砂六君子湯	0.030	9%	0.024	27%	0.019	42%
11	當歸芍藥散	0.032	3%	0.026	21%	0.02	39%
12	補中益氣湯	0.032	3%	0.026	21%	0.022	33%
0	Blank	0.033					

註:

1. 以上數據為三支檢體之平均值
2. 抑制率=(Blank OD 值－藥物 OD 值)／Blank

表三、十二種保肝中藥之抑制過氧化脂質產生活性

No.	最終濃度	20 ug/ml		100 ug/ml	
	藥名	MDA值	抑制率	MDA值	抑制率
Negative control		4.0			
Positive control		8.6			
1	茵陳蒿湯	5.0	78%	4.0	100%
2	大柴胡湯	5.4	70%	4.5	89%
3	龍膽瀉肝湯	5.7	63%	5.0	78%
4	桂枝茯苓丸	6:2	52%	5.4	70%
5	加味逍遙散	6.4	48%	5.6	65%
6	小柴胡湯	6.6	42%	6.0	54%
7	茵陳五苓散	6.8	39%	6.0	54%
8	黃連解毒湯	6.8	39%	6.2	52%
9	柴胡疏肝湯	7.0	35%	6.4	48%
10	香砂六君子湯	7.4	26%	6.6	43%
11	當歸芍藥散	7.8	17%	7.0	35%
12	補中益氣湯	8.0	18%	7.4	26%

註:

1. 以上數據為三支檢體之平均值
2. 抑制率= (drug 之 MDA － negative control 之 MDA 值)
   (positive control 之 MDA 值－ negative control 之 MDA 值)
3. MDA 值之單位為 umol/g

表四、十二種中藥方劑對四氯化碳誘發大白鼠急性肝炎之影響

數值 組別	GOT(U/L)	GPT(U/L)	MDA(u mol/g)
1. 正常大白鼠	35 ± 12	30 ± 10	4.2 ± 1.6
2. 四氯化碳組	240 ± 40	186 ± 36	10.6 ± 2.8
3. 茵陳蒿湯	62 ± 25**	45 ± 18**	4.6 ± 1.6**
4. 大柴胡湯	70 ± 24**	55 ± 16**	4.8 ± 1.8**
5. 龍膽瀉肝湯	75 ± 26**	62 ± 20**	5.0 ± 1.6**
6. 黃連解毒湯	86 ± 24**	70 ± 22**	5.4 ± 1.6**
7. 桂枝茯苓丸	98 ± 26**	76 ± 22**	5.6 ± 1.7
8. 小柴胡湯	110 ± 28**	85 ± 26**	5.8 ± 1.9**
9. 加味逍遙散	152 ± 32*	130 ± 30*	6.8 ± 2.0*
10. 茵陳五苓散	160 ± 35*	136 ± 38*	7.0 ± 2.2*
11. 柴胡疏肝散	180 ± 36	156 ± 36	7.8 ± 2.2
12. 香砂六君子湯	195 ± 38	160 ± 34	8.2 ± 2.4
13. 當歸芍藥散	202 ± 42	166 ± 35	9.8 ± 2.5
14. 補中益氣湯	210 ± 40	168 ± 40	10.2 ± 2.6

註：

1. * P<0.05, VS 四氯化碳組
2. ** P<0.001, VS 四氯化碳組

編號：DOH-CM-007

以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調

陳 忠 仁

高雄醫學院

中文摘要

全身性紅斑狼瘡病人在病情緩解一段期間之後，常有疾病復發之情形，因此吾人欲使用傳統醫學之臟腑辨證法了解緩解期之病人是否潛藏臟氣失調之情形。在50名緩解之病人中，吾人發現其中有74%是有腎陰虛，68%具有肝陰虛，54%具有肝腎陰虛。因此吾人認爲對緩解期之全身性紅斑狼瘡病人調理其肝腎虛損並配合現代醫學治療，可能有助於減少病情之復發。

關鍵詞：全身性紅斑狼瘡，緩解期，臟腑辨證

ABSTRACT

Systemic lupus eyrthematosus (SLE) usually has a remission period after treatment. However, flare-up of disease is common. In this study, we try to find whether there are deficiency of visceral energy in the patients with remission of SLE, using the "Ben-Zeng" method of traditional Chinese medicine. In 50 SLE patients with remission, 74% are classified as "Sen-Yin" deficiency, 68% are classified "Gan Yin" deficiency, 54% are both "Sen Yin" and "Gan-Yin" deficiency. In remission period of SLE, correction of "Gan-Sen" deficiency may be benificial to

decrease the flare-up of SLE.
Key words: Systemic lupus erythematosus (SLE), remission, Ben-Zeng

前　言

全身性紅斑狼瘡是一種嚴重的自體免疫疾病，雖然現代醫學的治療已有長足的進展，使得大部分的病人能得到緩解。然而在減藥或停藥之後，病情常易復發則是不爭的事實。

爲何本病在緩解之後常會復發？於現代醫學觀點認爲可能和基因背景、免疫細胞功能失調、性荷爾蒙等因素有關，然眞正機轉仍未全然明白。在傳統中國醫學觀點，則認爲此類病人之臟腑元氣失衡，可能是一重要因素。

爲了解此類病人在緩解期是否仍有臟腑元氣失調的現象，吾人對本院已進入緩解期之全身性紅斑狼瘡病患，進行中醫辨證的研究以了解本病患者臟氣失調之情形，以期能在將來給予進一步調理，減少疾病之復發。

材料與方法

◆ 研究對象: 符合 ARA 標準之全身性紅斑性狼瘡患者(表一), 且已進入緩解期者(表二), 計 50 名。

◆ 方法:

A. (西醫診療) 由一位西醫師做理學檢查, 並檢查病人的 CBC 、 ESR 、 urine 、 C_3 、 C_4 、 Anti-ds-DNA 等, 以判定病人是否在緩解期, 若已進入緩解期, 則給予中醫辨証及免疫細胞檢查。 (T3, T4,T8)

B. (中醫診療) 由一位中醫師進行傳統之望、聞、問、切(附表三), 而後依診斷標準, 評估判定(附表四、五、六)。

C. (統　計)　分析各種臟氣失調之比率。

表一　SLE 分類標準

The 1982 revised cirteria for classification of SLE

( ) 1.Malar rash :
Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds

( ) 2.Discoid rash :
Erythematous raised patches with abherent keratotic Scaling and follicular plugging;atrophic scarring may occur in older lesions

( ) 3.Photosensitivity :
Rash as a result of unusual reaction to sunlight, by history, or physician observation.

( ) 4.Oral ulcers :
Oral or nasopharyngeal ulceration,usually painless,observed by a physician

( ) 5.Arthritis :
Nonerosive arthritis involiving 2 or more peripheral joints, characcerized by tenderness, swelling, or effusion

( ) 6.Serositis :
—(1) Pleuritis-convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion;or
—(2) Pericarditis-documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion

( ) 7.Renal disorder :
—(1) Persistent proteinuria>0.5g/day or > 3+ if quantitation not performed; or
—(2) Cellular casts-may be RBCs,hemoglobin,granular,tubular,or mixed

( ) 8.Neurologic disorder :
—(1) Seizures-in the absence of offending drugs or knewn metabolic-derangements, eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance; or
—(2) Psychosis-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance

( ) 9.Hematologic disorder :
—(1) Hemolytic anemia-with reticulocytosis;or
—(2) Leukopenia-<4,000/cu mm total on 2 or more occasions;or
—(3) Lymphopenia-<1,500/cu mm on 2 or more occasions;or
—(4) Thrombocytopenia-<100,000/cu mm in the absence of offending drugs

( )10.Immunologic disorder :
—(1) Positive LE cell preparation;or
—(2) Anti-DNA:antibody to native DNA in abnormal titer;or
—(3) Anti-Sm:presence of antibody to Sm nuclear antigen;or
—(4) False-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum imobilization or FTA-ABS

( )11.Antinuclear antibody(ANA):
An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be accociated with"drug-in duced lupus"syndrome

表二

Name : _____ Chart NO.: _____ Date: _____

(Ⅰ) The lupus activity criteria count :

( )1.Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints,characterized by tenderness ,swelling or effusion
( )2.Abnormal lab test	
positive LE prep	
leukopenia<4000/cmm	
low CH50	low CH50 or C3 represent values less than 2
low C3	standard deviations below mean of the normal value for this lab;
anti-DNA Ab	anti-DNA Ab measured by Farr technique with a binding >25% being normal
( )3.Rash,mucous membrane ulcers,alopecia	New onset or aggravation of existing rash, mucous membrane ulcers or alopecia
( )4.Pleurisy Pericarditis	Pleurisy-convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of a pleural effusion Pericarditis-a rub heard by a physician or ECG or evidence of a pericardial effusion
( )5.Seizure,psychosis, organic brain Sx,	Seizures,psychosis or organic brain Sx in the absence of offending drugs or known metabolic derangements;
lupus headache	Lupus headache-severe headache which are unusual,intractable and unresponsive to standard analgesic therapy
( )6.Vasculitis	Vasculitis-skin or digital ulceration or biopsy showing vasculitis
( )7.Hematuria	Hematuria->5 RBC/hpf

*Listed in order of discriminant importance.Any 2 or more constitute active disease.

(Ⅱ)SLE activity

( ) 1.Butterfly rash	( ) 2.Alopecia
( ) 3.Oral ulcers	( ) 4.Arthritis
( ) 5.Proteinuria	( ) 6.Cellular casts
( ) 7.Serositis	( ) 8.Convulsion
( ) 9.Psycosis	( )10.Skin vasculitis
( )11.Thrombocytopenia	( )12.Leukopenia
( )13.DNA(+)	( )14.Hypocomplementemia

Active:>5 criteria,Moderate active:2-4 criteria,
Inactive : < 1 criterion

表三

行政院衛生署委託計畫

以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調 (DOH-85-CM-007)

中醫辨證表格

姓名 病歷號 日期: 年 月 日 第一頁

主訴:

問診:1.食慾: □1.正常 □2.尚可 □3.欠佳
□乾: □1.欲飲 □2.不欲飲
□1.喜欲飲 □2.喜涼飲
□1.日 □2.夜
2.睡眠: □1.正常 □2.失眠 □3.多夢 □4.易驚醒
3.大便: □1.正常 □2.稀 □3.溏 □4.軟 □5.硬
□6.粘 □7.羊屎狀 □8.惡臭
顏色: □1.血 □2.黑 □3.灰 □4.黃
次數: 次/ 日
4.小便: □1.正常 □2.頻 □3.多 □4.少
□5.餘瀝 □6.癃閉 □7.失禁
小便痛:□1.日 □2.夜
顏色: □1.黃 □2.赤 □3.清 □4.濁
次數(日): 次 (夜): 次
5.頭: □1.正常 □2.頭重 □3.頭暈
頭痛:□1.兩側 □2.後項 □3.頂 □4.額
□1.新 □2.久
□1.立 □2.躺
6.耳: 左耳:□1.正常 □2.鳴 □3.聾 □4.痛
□5.塞 □6.流黃水
右耳:□1.正常 □2.鳴 □3.聾 □4.痛
□5.塞 □6.流黃水

行政院衛生署委託計畫

以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調 (DOH-85-CM-007)

中醫辨證表格

姓名 病歷號 日期: 年 月 日 第二頁

7.眼睛: □1.正常 □2.乾澀 □3.流淚 □4.黑影
□5.脹 □6.刺痛 □7.痠

8.胸腹(胸):□1.正常 □2.滿 □3.脹 □4.痛
(脅):□1.正常 □2.滿 □3.脹 □4.痛
(腕):□1.正常 □2.滿 □3.脹 □4.痛
(腹):□1.正常 □2.滿 □3.脹 □4.痛

9.汗: □1.自汗 □2.盜汗
□1.多 □2.普 □3.少
□1.全身 □2.上半身 □3.下半身

10.寒: □1.是 □2.否

11.熱: □1.是 □2.否

12.婦女專欄:
月經:□1.提前 □2.延後 □3.前後不定期
經量:□1.多 □2.中 □3.少
血塊:□1.大 □2.中 □3.小
痛經:□1.經前 □2.經期 □3.經後
帶下:□1.是 □2.否
異味:□1.是 □2.否

望診:1.神態:□1.正常 □2.疲憊 □3.焦慮
2.體態:□1.正常 □2.胖 □3.瘦 □4.其他(請註明)
3.氣色:□1.正常 □2.面青 □3.面赤 □4.面黃
□5.面白 □6.面黑 □7.其他(請註明)
4.舌質:□1.淡 □2.淡紅 □3.紅 □4.絳 □5.紫
□6.暗 □7.藍 □8.芒刺 □9.瘀斑 □10.瘀點
□11.其他(請註明)

行政院衛生署委託計畫

以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調　(DOH-85-CM-007)

中醫辨證表格

姓名　　病歷號　　日期:　　年　月　日　第三頁

5.舌體:□1.胖大　□2.瘦憋　□3.裂紋　□4.齒痕
　　□5.顫抖　□6.其他
6.苔色:□1.白　□2.黃　□3.灰　□4.黑　□5.其他
7.苔形:□1.薄　□2.厚　□3.膩　□4.滑潤　□5.乾燥
　　□6.剝落　□7.其他(請註明)
8.毛髮:□1.澤　□2.乾　□3.脫　□4.稀疏　□5.其他
9.肌膚:□1.澤　□2.乾　□3.靜脈曲張　□4.皮下瘀血
10.嘴唇:□1.正常　□2.乾　□3.裂　□4.紅　□5.淡白
　　□6.青紫　□7.其他(請註明)
11.眼睛:□1.正常　□2.否(請註明)
12.爪甲:(指)□1.正常　□2.白　□3.紅　□4.紫　□5.其他
　　(趾)□1.正常　□2.白　□3.紅　□4.紫　□5.其他
13.胸腹:□1.正常　□2.否(請註明)
14.四肢:□1.正常　□2.否(請註明)
聞診:1.聲音:□1.正常　□2.大　□3.小　□4.高
　　□5.低　□6.喘息　□7.太息　□8.呻吟
　　□9.急迫　□10.其他(請註明)
2.口氣:□1.正常　□2.臭　□3.腥　□4.腐　□5.其他
切診:1.觸診:(胸):□1.軟　□2.硬　□3.緊　□4.冷　□5.熱　□6.其他
　　(脅):□1.軟　□2.硬　□3.緊　□4.冷　□5.熱　□6.其他
　　(脘):□1.軟　□2.硬　□3.緊　□4.冷　□5.熱　□6.其他
　　(腹):□1.軟　□2.硬　□3.緊　□4.冷　□5.熱　□6.其他
　　(上肢):□1.冷　□2.熱　□3.其他
　　(下肢):□1.冷　□2.熱　□3.其他

行政院衛生署委託計畫

以傳統中醫辨證法探討全身性紅斑狼瘡緩解期的臟氣失調　(DOH-85-CM-007)

中醫辨證表格

姓名　　病歷號　　日期:　　年　月　日　第四頁

2.脈診:

		浮	沈	遲	數	滑	澀	虛	實	洪	細	弦	緊	緩	結	代	疾	濡	孔	微	其他
左手	寸																				
	關																				
	尺																				
右手	寸																				
	關																				
	尺																				

辨證:□1.陰虛　□2.陰盛　□3.陽虛　□4.陽盛　□5.陰陽兩虛　□6.氣滯
□7.血瘀　□8.表虛　□9.表實　□10.表寒　□11.表熱　□12.表虛
□13.裏實　□14.裏寒　□15.裏熱　□16.虛熱　□17.實熱　□18.濕熱
□19.炎熱　□20.上熱　□21.下熱　□22.上寒　□23.下寒
□24.其他請註明:

表四 腎虛診斷標準

	主要標準	次要標準
腎陰虛	1.五心煩熱生火 2.舌紅苔少或裂或剝	1.口乾,舌面乾而不多飲 2.頭暈目眩耳鳴 3.面色憔悴 4.盜汗 5.失眠 6.遺精 7.便乾溺赤 8.脈細數
腎陽虛	1.畏寒(經常畏寒以冬為甚) 2.水腫	1.面色皖白 2.便溏、溺清長 3.氣虛 4.陽痿 5.舌胖而潤 6.脈沈遲
腎虛(不分陰陽)	1.腰痠 2.肢軟 3.髮脫 4.齒搖 5.二尺脈弱	

表五

證候	性質	症候	舌象	脈象
肝氣鬱結	實證	胸協或少腹脹悶竄痛，胸悶喜太習，易怒，婦女月經不調等	薄白	弦
肝火上炎	熱證	頭暈脹痛，耳鳴如潮，面紅目赤，口苦口乾，急躁易怒，不眠多夢協熱灼痛，便秘尿黃，或耳內腫痛流膿，或吐血衄血	舌紅苔白	弦數
肝陰不足	虛證	眩暈耳鳴，協痛目澀，面部拱熱，五心煩熱，潮熱盜汗，口咽乾燥，或手足蠕動	舌紅少津	弦細數
肝陽上亢	本虛標實	眩暈耳鳴，頭目脹痛，面紅目赤，急躁易怒，心悸健忘，失眠多夢，腰痠軟，頭重足輕	舌紅	弦而有力或弦細數

表六

證候	相同症	不同症	舌象	脈象
脾氣虛	腹脹納少，食後尤甚，便溏肢倦，食少懶言，面色萎黃	或浮腫，或消瘦	舌淡苔白	蝕弱
脾陽虛		腹痛喜暖喜按，肢冷尿少，或肢體困重，或浮腫，或帶下清稀	舌淡胖苔白滑	沈遲無力
脾氣下陷		脫腹墜脹，或便意頻數，肛門墜重，或九痢脫肛，或子宮下垂，或小便混濁如米泔	舌淡苔白	弱
脾不統血		便血，血尿，肌衄，鼻衄，齒衄，或婦女月經過多，崩漏等	舌淡苔白	細弱

結果

在 50 名病情緩解之 SLE 病人(男 4 名, 女 46 名), 除了一名無任何臟氣虛損外, 皆有不同程度之臟氣不平衡現象 (表七), 其中最突出的表現為腎陰虛與肝陰虛。50 名中, 37 名 (佔 74%) 具有腎陰虛, 34名 (佔 68%) 具有肝陰虛, 而同 時具有腎陰虛與肝陰虛 (肝腎陰虛) 則有 27 名 (佔 54%)。另外有少部份之病人兼具有腎陽虛 (20%), 脾氣虛 (20%), 至於心, 肺虛損者則極為少數。

在淋巴球亞群之檢查中, SLE 病人之 T3 值為 1135±710/μl, T4 為 448±299/μl, T8 為 636±344/μl。T4/T8 比值為 0.79±0.31, 和正常人相比, T4/T8 比值(1.10)有偏低之趨勢。

表七-1　全身性紅斑狼瘡患者舒解期的臟氣失調

	肝陰虛	肝鬱	肝火	腎虛	腎陰虛	腎陽虛	脾氣虛	肺氣虛	胃濕熱	心陰虛	心氣虛
1	+				+		+			+	
2					+						
3					+		+				
4	+				+	+			+		
5	+				+		+				
6	+				+						
7	+				+						
8	+		+		+	+					
9	+				+	+	+				
10	+				+		+				
11	+	+					+				
12	+										
13						+					
14	+										
15	+										
16	+										
17	+					+					
18											
19	+										
20	+			+							
21											
22		+							+		
23	+				+						
24	+				+		+				
25	♂+										

表七-2

	肝陰虛	肝鬱	肝火	腎虛	腎陰虛	腎陽虛	脾氣虛	肺氣虛	胃濕熱	心陰虛	心氣虛
26	♂+						+				+
27					+			+			
28	+				+	+					
29	+				+						
30								+			
31	+				+						
32	+			+	+						
33							+				
34	+				+						
35	♂+				+	+					
36	+				+		+				
37	+				+	+					
38	+				+						
39	+				+						
40					+						
41					+						
42	+										
43	♂			+							
44					+						
45	+				+						
46	+				+						
47					+						
48					+						
49					+	+					
50	+					+					

討論

在臨床上已進入緩解之SLE病人，爾後仍有機會復發，乃是病人和醫師所密切關注之問題。從本研究來看，依傳統醫學之分析，緩解期之SLE病人仍有高比率之病人(74%腎陰虛，68%肝陰虛，54%肝腎陰虛)具有臟氣虛損。依傳統中國醫學致中和之原理，倘能在緩解期調養其虛損，則或許可檢少往後病情之復發。

近代許多研究顯示：傳統醫學之肝，腎和免疫系統之穩定有密切之關係。從本研究來看，研究也發現到緩解期之SLE病人存有高比率之肝腎虛損。

因此吾人以為，在緩解期之SLE病人，調養其肝腎虛損並配合現代醫學之診療可能有助於SLE病情之長期穩定。

結論與建議

自傳統中醫學臟腑辨症的觀點來看，SLE 病人進入緩解期時，多數病人具有肝陰虛或腎陰虛之現象。

緩解期之 SLE 病人所存在的臟器虛損（肝陰虛、腎陰虛）是一個重要的現象 值得吾人進一部研究。

建議精於良導絡測量或生物能研究的專家 ，或經絡的觀點給予探測和比較，予以求證。

參考文獻

1.Dubosis EL, Lupus Erythematosus, 2nd ed. Los Angeles: University of foutherm california press, 1974.

2.Tan EM et al. The 1982 revised citeria for the classizitication of systemic lupus erythematosus. Arthritis pherum 1982;25:1271-7

3.新編中醫學概要，啓業書局，台北，1987.

4.中醫病理研究，啓業書局，台北， 1983.

5.虛證論，啓業書局，台北， 1987.

6.腎與腎病證治，啓業書局，台北， 1984.

7.內科辨病與辨症，啓業書局，台北， 1982.

8.中醫免疫學，旺文出版社，台北， 1993.

計畫編號：DOH 85-CM-008

針刺“內關”穴對冠狀動脈心臟病人左心室功能效應的評估

黃博昭、駱惠銘、黎榮興

省立桃園醫院

中文摘要

我們以一些血管攝影術證實罹患冠狀動脈心臟病人,在針刺內關穴後，針對左心室收縮功能效應變化的評估。其左心室功能的評估，是以核子放射攝影技術來測量，我們收集22位具冠狀動脈心臟病的病人，和22位正常的受檢者，每位病人皆接受針刺左側內關穴，針刺留針費時30分鐘，然後拔除。當完成放射線物質Tc^{99m}靜脈注射後，我們進行均衡式核子心臟血管攝影術(equilibrium radionuclide angiography)每個受檢者接受一系列核子影像照影檢查(針刺前照影，針刺後立刻照影，針刺後15分鐘照影，拔針後立刻照影)，共獲得4組時間和活性關係的曲線資料。且在每次照影檢查終了時，均測其血壓及心跳的變化。一星期後，在針刺每個受檢者的左側非“內關”穴，再進行一次上項檢查，從攝影所得時間和活性關係曲線，我們可得左心室射出分率的資料。

在22位正常的受檢者，我們發現，在針刺中和針刺後，其血壓,心跳和左心室射出分率的平均變化值，均和針刺前期在統計上並無明顯差別($p>0.05$)。在冠狀動脈心臟病人中，針刺中和針刺後，其血壓和心跳的平均變化值和針刺前期，也無明顯統計上的差異($p>0.05$)。但是在針刺左側內關穴後，留針15分鐘，其左心室射出分率的平均變化值和針刺前期，則有明顯統計學上的差異($42.48\%\pm15.62\%$ vs $40.59\%\pm15.40\%$, $p<0.05$)。在留針30分鐘，其左心室射出分率的平均變化值和針刺前期相較，

亦呈明顯統計學上的差異(42.53%±16.81% vs 40.59%±15.40%, p<0.05)。在拔針後，左心室射出分率的平均變化值和針刺前期相較，亦呈明顯統計學上的差異(43.52%±16.81% vs 40.59%±15.40%, p<0.05)。而針刺後一星期，心室射出分率的平均變化值 (42.15%±14.70%)，也顯示出較針刺前期(40.59%±15.40%)有增加的趨勢。因此在冠狀動脈心臟病的病人針刺左側"內關穴"是可以改善其左心室功能。

關鍵字：內關，左心室功能，冠狀動脈心臟

ABSTRACT

We evaluated the effects of acupuncture of "Nei-Guan" on left ventricular (LV) function in patients with angiographically documented coronary artery disease (CAD). The LV function was measured with established radionuclide technique. Twenty-two patients with angiographically proved CAD and 22 normal subjects were recruited in this study. Each patient received an acupuncture on his/her left side "Nei-Guan", The puncture needle retained inside the "Nei-Guan" for 30 minutes and then removed. Equilibrium radionuclide angiography was performed after the injection of unlabeled stannous pyrophosphate and Tc99m using a computerized scintillation camera (Elscient apex-415). Each subject received serial radionuclide imaging (before acupuncture , within 0-15 and 15-30 minutes of acupuncture, and immediately after acupuncture) to obtain 4 sets of time-activity curves. Blood pressure and heart rate at the end of each imaging were also measured. One week later, each patient received an acupuncture on the non "Nei-Guan" area and 4 sets of serial radionuclide imaging (before, during, and after the acupuncture) are performed again .From radionuclide time-activity curves , LV ejection fractions were obtained.

Among 22 normal subjects during and after the acupuncture,

mean values of heart rate, blood pressure and LV ejection fraction did not differ significantly from those before acupuncture (P>0.05) on the "Nei-Guan". In patients with coronary artery disease, during and after the acupuncture , mean values of heart rate and blood pressure also did not significantly differ from those before acupuncture (P>0.05) on the "Nei-Guan" . However , mean values of LV ejection fraction within 0-15 minutes of acupuncture significantly differed from those before acupuncture (42.48%±15.62% vs 40.59%±15.40%, P<0.05).Within 15-30 minutes of acupuncture , they also significantly differed from those before acupuncture (42.53%± 16.81% vs 40.59%±15.40%, P<0.05). After acupuncture, they also significantly differed from those before acupuncture (43.52%± 16.81% vs 40.59% ± 15.40%,p<0.05). Mean values of LV ejection fraction at one week (42.15% ± 14.70%) were also showed more increased effects than those before acupuncture (40.59%± 15.40 %). Thus acupuncture on left side "Nei-Guan± can improve LV function in patients with coronary artery disease.

Key words: Nei-Guan , left ventricular function , coronary artery disease

一、前言

在心臟疾病中，左心室功能的好壞，尤其以左心室射出分率對其癒後的好壞有著密切的關係(1)，因此，對於心臟病人，如何改善左心室功能，尤其是改善左心室射出率是一項重要措施及挑戰。在西方醫學的領域裡，一般都以inotropic agents來改善左心室功能(2,3)。在我國，以針刺方法是否能改善左心室功能，尚未深入研究。雖然大陸曾有報告，針刺"內關" 穴能改善左心室功能，但其研究方法，比較不嚴密 (4,5)。傳統中醫針灸典籍曾指出"內關" 穴主胸腹疾病(6)。本研究我們以針刺單側 "內關" 穴，利用核子心臟攝影術，來評估一些曾做過心導管檢

查的病人，包括冠狀動脈疾病和沒有冠狀動脈疾病的病人，在針刺單側"內關"穴後，其左心室收縮功能是否有改善。

二、材料與方法

收集44位因胸痛而住院接受心導管檢查的病人，其年齡爲38-77 歲，平均64歲。男性 35位，女性9位。其中22位病人經攝影診斷有冠狀動脈心臟病(至少一條冠狀動脈其內徑狹窄逐0%)，男女比例爲 18比 4。22位冠狀動脈正常，其男女比例爲 17比 5。具有先天性心臟病、瓣膜性心臟病、心律不整的病人均排除之。若服用乙型阻斷劑者，則至少需停藥3天以上，才參予本檢查。接受心導管檢查後，依次施以針刺 "內關" 穴，並利用均衡式心臟核子攝影術，以評估針刺前後左心室功能(左心室射出分率)、心跳及血壓的變化。

心導管檢查：

每一病人，均接受診斷性心導管檢查，冠狀動脈的狹窄與否，由兩位心臟專科醫師判定之。

心臟核子檢查與針刺：

病人接受靜脈注射10mg stannous pyrophosphate 後，約15-20分鐘，給予靜脈注射20mCi Tc-99m，然後平躺10-15分鐘，安裝上心電圖記錄導線，以 sphygmomanometer cuff 測其血壓，由心電圖信號測其心跳，然後以均衡式心臟核子攝影術(gated equilibrium radionuclide angiography)的方法測其左心室射功能(6,7,8)，我們利用Elscint Apex-415 閃爍攝影機儀器，在病人胸前區收集放射能數據,經電腦的處理與分析,求得左心室射出分率。於核子心臟顯影檢查後，針刺左側"內關"穴，用提插捻針法，得氣後留針，再評估一次左心室射出分率、心跳及血壓的變化，留針 15分鐘後，再評估一次，留針30分鐘後起針，起針之後進行第四次左心室射出分率的評估，每次攝影終了時，均測其心跳及血壓的變化，如圖一。經一星期後，針刺病人"內關"穴以外的部位(旁刺內關穴)，以同樣的攝影部位和方法進行左心室功能(左心室射出分率)數據的收集，旁刺內關穴之前、中及後亦如上述測其血壓及心跳。

統計分析：

針刺前、中及針刺後，所得之數據以pair t-test等來比較針刺前後

數據的差異性，以chi-square方法來做百分比數據的比較。

三、結果：

22位正常人中,其血壓及心跳在針刺"內關"穴及旁插"內關"穴前後，變化情形列於表一及表三，並無明顯差異性($p>0.05$)。22位冠狀動脈病人,其血壓及心跳在針刺“內關”穴及旁刺"內關"穴前後，變化情形如表二、表四所示，亦無明顯差異性($p>0.05$)。

其左心室射出分率，在正常人中針刺“內關”穴及旁插“內關”穴前後，變化情形如表五，亦無明顯差異性($p>0.05$)。但在冠狀動脈病人，其左心室射出分率在針刺留針15分鐘、30分鐘及起針後均較針刺前有明顯上升，變化情形如表六，其差異統計上有明顯意義($P<0.05$)。經一星期再做一次左心室射出率的評估，也就是做旁插，旁插前的射出分率(42.15%±14.70%)，和針刺“內關”穴前的射出分率的(40.59%±15.40%)比較，有明顯上升的趨勢，亦即針刺“內關”穴可增加左心室射出分率其效果至少可持續一星期。左心室射出分率的上升與否與心跳並無相關性,如圖二，其血壓的變化亦與左心室射出分率的上升與否無相關性，如圖三。在針刺或旁插內關穴前中後，所有受檢病人並無任何副作用發生。

四、討論：

近幾年來，針刺雖廣泛爲學者所研究，但其臨床療效及作用機轉仍然不明。本研究乃針對冠狀動脈心臟病人，以針刺"內關"穴後，對左心室收縮功能、血壓及心跳，做進一步的探討。雖然有些學者發現，針刺後血壓會有明顯的上升或下降(10)，但本研究發現，針刺後對血壓並無明顯反應。至於心跳，有些學者曾報告針刺對心跳亦有明顯影響(10,11,12,13,14)，但本實驗卻沒有這種結果。

這些心跳和血壓變化的產生與否，可能與針刺後人體生理性的平衡反應有關，蔡宗統等(10)觀察到85位健康成人中，針刺後76.4%血壓下降，18.7%血壓上升，4.9%血壓不變，脈搏方面85.9%下降，5.8%上升，8.3%不變。亦即針刺對心臟血管具有自動調解作用，即血壓高、脈搏數速者

，使之下降減緩；血壓低，脈搏數緩者，可促使上升加速，呈生理之平衡狀態(physiological homeostasis)。至於，左心室射出分率方面，並沒有學者加以探討，馬鴻建等曾報告(14)，針刺雙側"內關"，利用4-electrode impedance plethysmograph方法，觀察到10例冠狀動脈心臟病人，其stroke volume由原來的46.4±10.6 ml/beat增加到51.9±10.9 ml/beat，cardiac output由2.8±0.8 l/min增加到3.2±0.8 l/min。許式謙等(5)，針刺左側“內關”穴，利用心音圖方法，觀察到左心室射出時間(ejection time)於針刺後增長，射出前期時間(preejection period)於針刺後，亦較縮短，顯示針刺對左心室功能有即刻效果。本研究利用較新、較廣爲心臟學家接受之方法，即均衡式核子醫學方法求取左心室射出分率。此一方法爲一 established valid method (7,8,9)。本實驗對正常人之旁插4組射出分率(針刺前,留針 15分, 留針30分及拔針後)分別爲61.4%±13.2% , 62.7%±12.5% , 62.0%±14.9% , 62.7%±13.1%，對冠狀動脈病人旁插，分別爲42.2%±14.7% , 42.0%±15.8% , 42.4%±16.7 %, 42.6%±16.0% 表示旁插亦無改變射出分率，這可證明我們用的均衡式方法求取射出分率很穩定，其variability很小。利用此方法我們獲得病人針刺內關穴，可使左心室射出分率上升，此種上升現象可持續30分鐘，一週後仍見某種程度效果。至於其作用機轉，尚不很清楚。左心室射出分率的決定因素來自左心室終末擴張容量和終末收縮容量。曾有報告顯示針刺能增加促腎上腺皮質激素(ACTH)或者其它peptides的上升(15,16,17)。因ACTH能刺激正腎上腺素的分泌，而由正腎上腺素去刺激交感神經興奮或加上其它peptides的作用，故影響左心室終末擴張容量和終末收縮容量 (18)，進而影響左心室射出分率。因此，左心室射出分率的上升機轉，可能是藉由針刺後引起神經荷爾蒙上升所致。總之，由本研究結果顯示針刺左側“內關”穴，對於左心室收縮不良的病人，是有明顯的改善。其效果至少可持續一星期。針刺“內關”穴安全性高，並無任何副作用發生。

五、參考文獻：

1. Robert C. Schlant , R. Wayne Alexander , Robert AO'Rourke , et al :Pathophysiology of Heart Failure in Schlant RC, Sonnenblick EH (eds):The Heart 8th edition .New York ,McGraw -Hill ,1994.pp.542.
2. Maskin CS, Le Jemlel TH , Kugler J, et al:Inotropic therapy in the management of congestive heart failure . Cadiovasc Rev Rep 1992;13:8-23.
3. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E:New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure . N Engl J Med 1986;314:349-358.
4. 馬鴻建,李其松,柳中擇,朱秀美：針刺內關對冠心病患者心功能的即刻效應. 上海針灸雜誌 1992;11:12-3.
5. 許式謙,楊紹美,蘇鳳儒,黃玉湖：針刺內關穴對冠心病患者左心功能的影響及『氣至病所』中醫辨証關係的觀察.中國針灸1989;9 :33-35.
6. 莊育民:中國針灸基本教材.中醫藥教材編審委員會,1977 June p.226 -227
7. Wacker FJ, Bergen HJ, Johnstone DE ,et al : Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction:Validation of the technique and assessment of variability. Am J Cardiol 1979;43:1159-66.
8. Bacharach SL, Green MV, Borer JS : Instrumemtation and data processing in cardiovascular nuclear medicine : Evaluation of ventricular function . Sem Nucl Med 1979;9: 257-74.
9. Okada RD, Kirshenbaum HD, Kushner FG, et al : Observer variance in the qualitative evaluation of left ventricular wall motion and the quantitation of left ventricular ejection using rest and exercise multiple gated blood pool imaging. Circulation 1980;61:128.
10. 蔡宗統,林進丁： 針刺與心臟血管作用有關之穴位對人體心電圖血壓脈搏等變化的比較研究. 中國醫藥學院研究年報 1974; 5:13-49.

11. Boleslaw Rutkowski : Electrical stimulation and essential hypertension . Acupuncture & electro-therapeutics res Int J 1980; 5:287-95.
12. 曾中華: 針刺內關穴治療陣發性心動過速50例.中國針疫1989;9: 8.
13. 林昭庚,何紹彰,林正常: 針刺內關或足三里對安靜心肺功能的影響: 一個先期研究. J Chin Med 1995; 6: 103-9 .
14. 郭川僥吉,劉洛安:刺內關穴觀察心電圖變化.四川中醫 1992;第9期 8.
15. 周繼人,范德培,林玉珍: 針刺加埋針耳心穴對擴張型心肌病患者左心功能及體液、內分泌的影響. 中國中西醫結合雜志 1993;13:153-4.
16. Omura Y. : The effects of acupuncture on cardiovascular and nervous systems, with special empasis on clinical application of acupuncture-induced vasodilatation and accompanying blood chemistry changes, including release of ACTH and endorphins . National symposia on acupuncture and moxibustion and acupuncture anesthesia, Bejing, 1979; June 1st-5th .
17. Nappi G, Facchinetti F, Legnante G, et al : Different releasing effect of traditional manual acupuncture and electro-acupuncture on proopiocortin- related peptides. Acupuncture & electro-therapeutics res Int J 1982;7:93-103.
18. Mohrman DE, Heller LJ : The heart pump. IN : Mohrman DE, Heller LJ (eds) : Cardiovascular Physiology 3rd edition. New York, McGraw-Hill, 1991, pp46-68.

表一　22位正常人針刺內關穴與旁插內關穴其血壓前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
收縮壓(mmHg)				
針刺	112.55±17.24	112.18±17.25	112.55±17.35	113.00±16.79
旁插	116.18±12.45	114.55±12.05	114.64±11.77	117.36±13.40
舒張壓(mmHg)				
針刺	71.91±9.69	70.36±9.11	69.09±8.25	70.45±8.84
旁插	70.82±7.53	69.18±8.06	69.55±7.85	70.09±9.27

上列數據爲平均值 ± 標準差

表二　22位冠狀動脈病人針刺內關穴與旁插內關穴其血壓前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
收縮壓(mmHg)				
針刺	107.73±14.50	107.18±15.63	108.45±17.53	107.55±14.99
旁插	108.91±15.83	109.82±16.12	108.54±15.88	109.73±16.93
舒張壓(mmHg)				
針刺	68.45±9.50	68.59±9.70	67.77±10.00	69.05±10.09
旁插	68.82±8.85	68.82±8.98	69.27±8.41	68.91±7.53

上列數據爲平均值 ± 標準差

表三　22位正常人針刺內關穴與旁插內關穴其心跳前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
心跳(次/分)				
針刺	72.36±13.80	76.14±26.22	71.36±12.94	71.14±13.28
旁插	72.86±21.25	73.27±21.43	73.36±20.23	71.77±21.15

上列數據爲平均值 ± 標準差

表四　22位冠狀動脈病人針刺內關穴與旁插內關穴其心跳前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
心跳(次/分)				
針刺	74.14±15.48	72.82±15.78	73.27±16.17	73.05±14.78
旁插	72.23±12.84	71.50±13.35	70.68±13.04	71.68±13.28

上列數據爲平均值 ± 標準差

表五　22位正常人針刺內關穴與旁插內關穴其左心室射出分率前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
左心室射出分率 (%)				
針刺	62.93±11.26	62.96±12.34	63.39±11.06	63.90±11.78
旁插	61.44±13.21	62.71±12.52	62.00±14.88	62.73±13.09

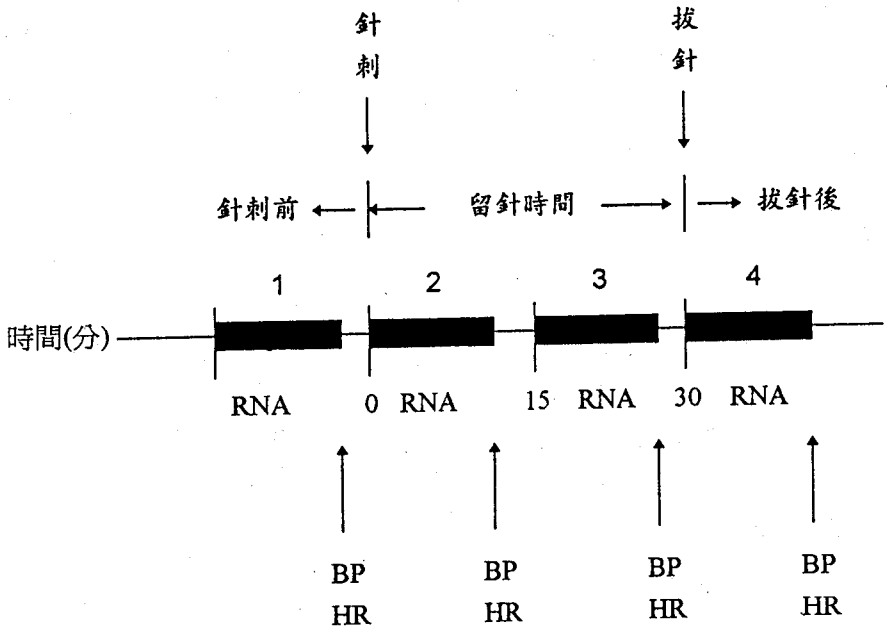
上列數據爲平均值 ± 標準差

表六　22位冠狀動脈病人針刺內關穴與旁插內關穴其左心室射出分率前後變化值

	針刺前	15分鐘	30分鐘	拔針後
左心室射出分率 (%)				
針刺	40.59±15.40	42.48±15.62*	42.34±15.43*	43.52±16.81*
旁插	42.15±14.70	41.99±15.81	42.36±16.71	42.60±16.04

上列數據爲平均值 ± 標準差　*$p<0.05$

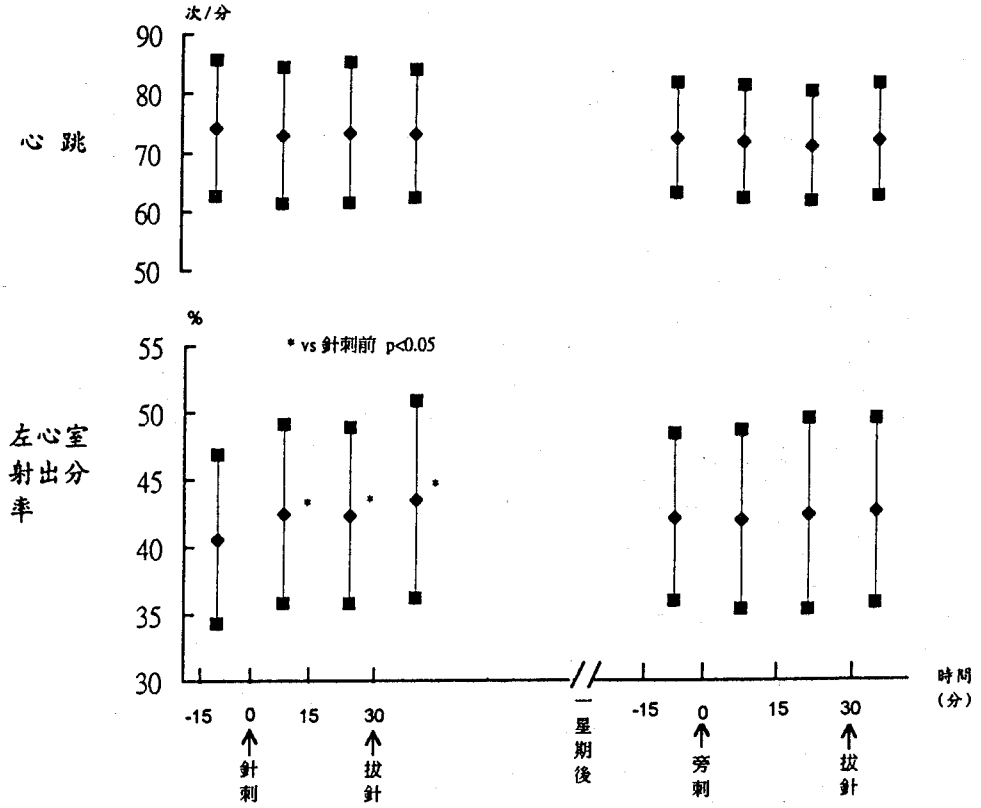
圖 一.



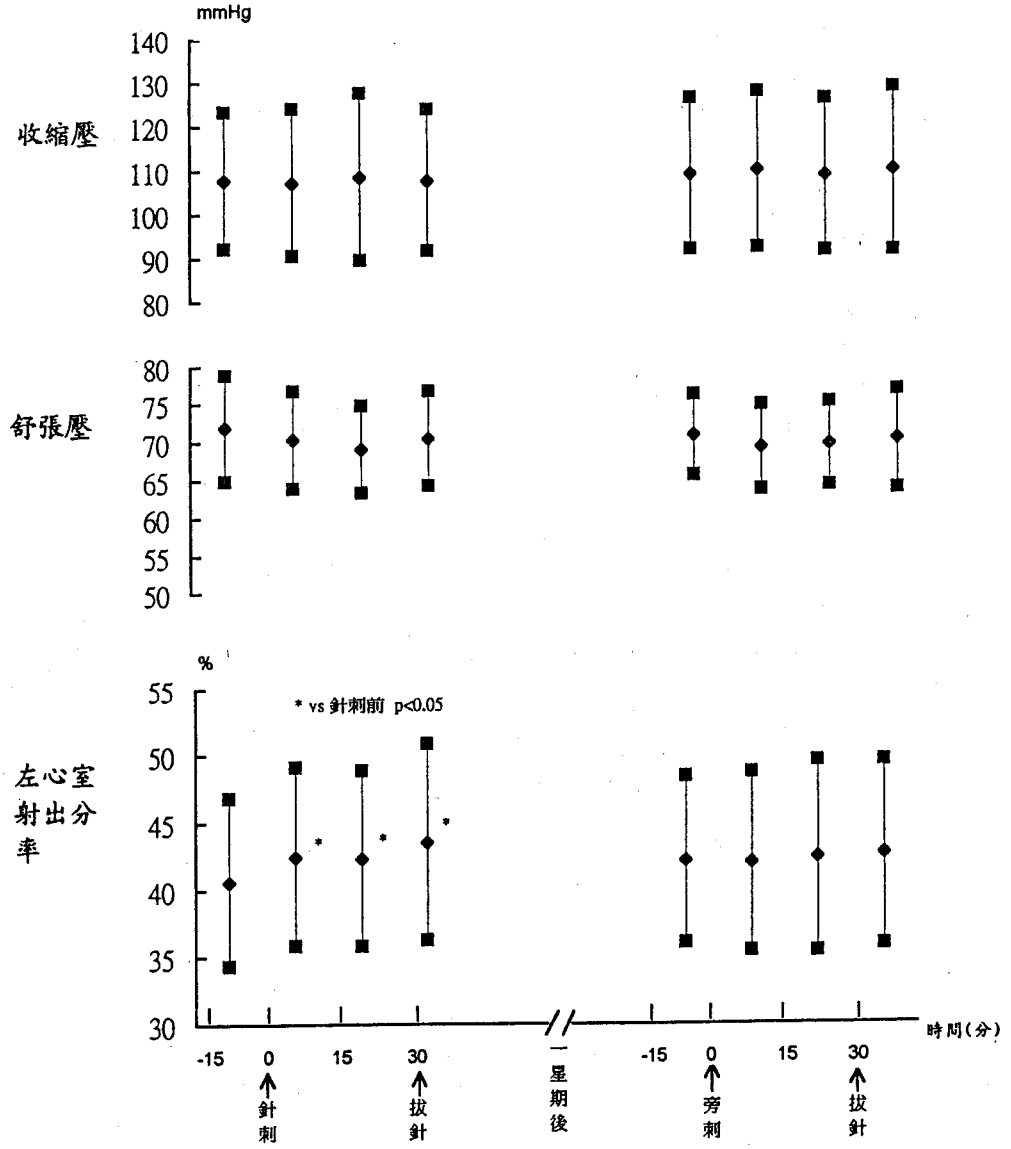
RNA: radionuclide angiography

BP: blood pressure

HR: heart rate



圖二：冠狀動脈心臟病人其心跳與左心室射出分率的相關性



圖三：冠狀動脈心臟病人其血壓與左心室射出分率的相關性

五、參考文獻：

1.Robert C. Schlant , R. Wayne Alexander , Robert AO'Rourke , et al :Pathophysiology of Heart Failure in Schlant RC,Sonnenblick EH (eds):The Heart 8th edition .New York ,McGraw-Hill ,1994.pp.542.

2..Maskin CS, Le Jemlel TH , Kugler J, et al:Inotropic therapy in the management of congestive heart failure . Cadiovasc Rev Rep 1992;13:8-23.

3.Colucci WS, Wright RF, Braunwald E:New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure . N Engl J Med 1986;314:349-358.

4.馬鴻建,李其松,柳中擇,朱秀美：針刺內關對冠心病患者心功能的即刻效應. 上海針灸雜誌 1992;11:12-3.

5.許式謙,楊紹美,蘇鳳儒,黃玉湖：針刺內關穴對冠心病患者左心功能的影響及『氣至病所』中醫辨証關係的觀察.中國針灸1989;9 :33-35.

6.莊育民:中國針灸基本教材.中醫藥教材編審委員會,1977 June p.226-227

7.Wacker FJ, Bergen HJ, Johnstone DE ,et al : Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction:Validation of the technique and assessment of variability. Am J Cardiol 1979;43:1159-66.

8.Bacharach SL, Green MV, Borer JS : Instrumemtation and data processing in cardiovascular nuclear medicine : Evaluation of ventricular function . Sem Nucl Med 1979;9: 257-74.

9.Okada RD, Kirshenbaum HD, Kushner FG, et al : Observer variance in the qualitative evaluation of left ventricular wall motion and the quantitation of left ventricular ejection using rest and exercise multiple gated blood pool imaging. Circulation 1980;61:128.

10. 蔡宗統,林進丁: 針刺與心臟血管作用有關之穴位對人體心電圖血壓脈搏等變化的比較研究. 中國醫藥學院研究年報 1974; 5:13-49.

11.Boleslaw Rutkowski : Electrical stimulation and essential hypertension Acupuncture & electro-therapeutics res Int J 1980; 5:287-95.

12.曾中華: 針刺內關穴治療陣發性心動過速50例.中國針疚1989;9: 8.

13. 林昭庚,何紹彰,林正常: 針刺內關或足三里對安靜心肺功能的影響: 一個先期研究. J Chin Med 1995; 6: 103-9 .

14. 郭川僥吉,劉洛安:刺內關穴觀察心電圖變化.四川中醫 1992;第9期 8.

15. 周繼人,范德培,林玉珍: 針刺加埋針耳心穴對擴張型心肌病患者左心功能及體液、內分泌的影響. 中國中西醫結合雜志 1993;13:153-4.

16. Omura Y. : The effects of acupuncture on cardiovascular and nervous systems, with special empasis on clinical application of acupuncture-induced vasodilatation and accompanying blood chemistry changes, including release of ACTH and endorphins . National symposia on acupuncture and moxibustion and acupuncture anesthesia, Bejing, 1979; June 1st-5th

17. Nappi G, Facchinetti F, Legnante G, et al : Different releasing effect of traditional manual acupuncture and electro-acupuncture on proopiocortin-related peptides. Acupuncture & electro-therapeutics res Int J 1982;7:93-103.

18. Mohrman DE, Heller LJ : The heart pump. IN : Mohrman DE, Heller LJ (eds) : Cardiovascular Physiology 3rd edition. New York, McGraw-Hill, 1991, pp46-68.

譯碼表

簡　碼	說　　明
DIS	1 ：表針刺組　　0 ：表旁插組
CAD	疾病分類(冠狀動脈心臟病)
CAD 1V	一條冠狀動脈病變
CAD 2V	二條冠狀動脈病變
CAD 3V	三條冠狀動脈病變
NORMAL	無冠狀動脈病變
BPS1	(針刺組)針刺前之收縮壓
BPS2	(針刺組)針刺後 15 分鐘之收縮壓
BPS3	(針刺組)針刺後 30 分鐘之收縮壓
BPS4	(針刺組)拔針後之收縮壓
BPD1	(針刺組)針刺前之舒張壓
BPD2	(針刺組)針刺後 15 分鐘之舒張壓
BPD3	(針刺組)針刺後 30 分鐘之舒張壓
BPD4	(針刺組)拔針後之舒張壓
BPS1S	(旁插組)針刺前之收縮壓
BPS2S	(旁插組)針刺後 15 分鐘之收縮壓
BPS3S	(旁插組)針刺後 30 分鐘之收縮壓
BPS4S	(旁插組)拔針後之收縮壓
BPD1S	(旁插組)針刺前之舒張壓
BPD2S	(旁插組)針刺後 15 分鐘之舒張壓
BPD3S	(旁插組)針刺後 30 分鐘之舒張壓
BPD4S	(旁插組)拔針後之舒張壓
HR1	(針刺組)針刺前之心跳次數
HR2	(針刺組)針刺後 15 分鐘之心跳次數
HR3	(針刺組)針刺後 30 分鐘之心跳次數

簡　碼	說　　明
HR4	(針刺組)拔針後之心跳次數
HR1S	(旁插組)針刺前之心跳次數
HR2S	(旁插組)針刺後 15 分鐘之心跳次數
HR3S	(旁插組)針刺後 30 分鐘之心跳次數
HR4S	(旁插組)拔針後之心跳次數
EF1	(針刺組)針刺前之左心室射出分率
EF2	(針刺組)針刺後 0-15 分鐘之左心室射出分率
EF3	(針刺組)針刺後 15-30 分鐘之左心室射出分率
EF4	(針刺組)拔針後之左心室射出分率
EF1S	(旁插組)針刺前之左心室射出分率
EF2S	(旁插組)針刺後 0-15 分鐘之左心室射出分率
EF3S	(旁插組)針刺後 15-30 分鐘之左心室射出分率
EF4S	(旁插組)拔針後之左心室射出分率

編號：**DOH85-CM-009**

加味小柴胡湯對慢性C型肝炎之臨床療效評估

李純青、湯惠玲、李采娟、莊榮豐、林昭庚

中國醫藥學院

中文摘要

C型肝炎之治療，目前尚無一極有效的方法，而使用干擾素α-II之療效仍未及1/2，且使用時間長，價格昂貴。本項研究即參考中醫之傳統肝炎治療原則，採用中藥或干擾素或安慰劑之治療，並評估其療效，期能找出治療時間最短及及金錢負擔最輕之良法。

由八十三年至八十五年，本研究採用現代之檢驗技術，包括 EIA、PCR、ALT、Sona等以確定C型肝炎病患，從中國醫藥學院附設醫院肝膽科門診病人中，篩選合乎「慢性C型肝炎」診斷標準之志願者作爲研究對象，隨機分爲三組計60人，患者並以ANOVA、Kruskal- Wallis test、HSD test等統計方法分析其ALT、AST、HCV RNA、 HCV Ab及臨床症以評估其療效及副作用。結果顯示干擾素治療之效果較加味小柴胡湯或安慰劑爲佳。但加味小柴胡湯亦能降低ALT、AST值，改善慢性C型肝炎臨床症狀，未出現注射干擾素後之副作用且價便宜，而安慰劑組則對降低ALT、AST值及改善臨床症狀療效不明顯，因而適當加減小柴胡湯，使其增強清除HCV Ab功能或調節免疫能力，將是一個值得發展的途徑。

關鍵詞:慢性C型肝炎　加味小柴胡湯　PCR

ABSTRACT

For years, it has been of much interest and value to many identify methodology for curing chronical C hepatitis, for this disease is likely to turn into cirrhosis or hepatoma due to low expectation of curability. Of all known medication for chronical hepatitis C, the injection of interferone has been shown to be the most effective. The outcome, however, is still not satisfactory. Besides, it is costly and has side-effects.

This study seeks the curing power of "jia wei xiao chai hu Tang" on chronical C type hepatitis. This study also assesses the level of ALT, AST,HCV RNA, HCV Ab, and the clinic symptom, and compares the side effects and costs in order to identify the possibility of a substitute to interferone. The test group for this study was selected from the volunteered patients, who were most qualified, for China Medical college Hospital. Twenty patients as the test group were given "jai wei xiao chai hu Tang" or injected interferone for six months. Another twenty patients as the control group were given placebo for the same period. The results, analyzed through ANOVA .Kruskal-Wallis test . HSD test, show that "jai wei xiao Chai hu Tang" is able to improve clinical symptom of chronical C hepatitis. The side effects occurred in applying interferone do not appear in the medication of "jai wei Xiao Chi hu Tang" under studies. Besides, it reduces the level of ALT and AST, and it costs less. However, the effectiveness of interferone in the reduction of the level of ALT and AST to normal range and the effect of clearing-up of HCV RNA is the best than the jia wei xiao chai hu tang or placebo.

This report shows that although Supplemented Minor Bupleurum Decoction (jia wei xiao chai hu tang) cannot substitute interferon,it does nevertheless have it clinical effect.if it is to be developed,agents that address the virus

and eliminate HCV RNA function must be incorporated into it. Further research is necessary if a new Chinese medical approach to the treatment of chronic Hepatitis C is to be created.

Keywords: Chronic hepatitis c，Jia wei xiao chai hu tang，PCR

前　言

C型肝炎爲目前全球流行性疾病之一(1)尤其對我國之肝炎防治將影響甚鉅。雖然我國爲B型肝炎盛行區，但在政府之大力推展B型肝炎疫苗後，數十年內，由於C型肝炎之傳染及防治方法未明，且變異性高，疫苗發展不易(3)可見C型肝炎必將成爲我國肝炎主型之一。C型肝炎乃由Hepatitis C Virus (HCV)感染所致，有相當高的比率會轉變成慢性肝炎而逐步演變爲肝硬化、肝癌，成爲致命之病源。因而造成國家社會之問題，故積極謀求治療之道實爲刻不容緩之事。

而C型肝炎之診斷，由第一代及第二代之EIA試劑，發展至PCR之偵測。目前除Kit外，應用RT-Nested PCR偵測C型肝炎之RNA Virus是公認最理想的方法。特別在發病初期，是最有力之檢查法。因而本研究採用ALT、sona、EIA及PCR等法，確定病人之來源及日後治療結果之評估。

目前C型肝炎之治療以干擾素α-II之使用有較明顯療效 (6,7,8)，但使用時常引起輕度至中度全身副作用，類流行性感冒之症狀(9)。而治療後仍有1/2以上患者肝功能很快又變爲不正常 (10)，因而本研究擬以傳統中醫之理論，並針對宿主免疫能力之提升，採用中藥治療病人。

在中藥之研究中，疏肝理氣及清熱利濕一直是歷代醫家對肝炎之治療方向之一，而小柴胡湯更是常用於治療肝炎之一種方劑。據相關報導(11,12)小柴胡湯對免疫系統，肝膽系統均有多項作用，研究證實小柴胡湯可促進B細胞成熟，刺激T細胞功能，促進抗體產生(13)；對免疫抑制或亢進狀態均有調節作用；使巨噬細胞產生淋巴細胞活化因子(II-1)和促進巨噬細胞清除碳粒的作用(14)。對多種肝損傷動物模型呈明顯保護作用；可抗肝纖維化；防止膽汁鬱積等(15)。

但臨床上單用小柴胡湯治療效果並不彰，在門診初步觀察發現本研究之慢性C型肝炎病人症狀適合岳美中老中醫治療中的初期分型 (16)，

即肝機能持續輕微升高，長期不能恢復，患者常見口苦、肝區脹或隱痛、食慾不佳、疲倦乏力、大便不調，宜以清肝熱化濕濁，疏肝健脾爲主。而小柴胡湯是中醫八法中之和法，有和里、補虛、疏郁的作用。考慮清熱化濕、理氣活血之力不足故加上茵陳、車前子、乙金以輔之。其中茵陳、車前子、乙金皆能促進膽汁分泌，糾正蛋白倒置，達到營養保肝的目的(17)。

因而擬定以小柴胡湯加茵陳、乙金、車前子爲治療方劑，配合現代之檢驗方式以期大規模正確評估臨床療效。另由於本方亦具免疫能力提升之作用，故本研究之另一次題即比較干擾素之治療，尋求最佳療法，以提高慢性C型肝炎治療效果。

材料與方法

本研究以中國醫藥學院附設醫院肝膽科門診病人爲研究對象，隨機分成實驗組與對照組，實驗組給予加味小柴胡湯或注射干擾素爲療法，對照組則以安慰劑治療。並於研究前，治療三個月，治療六個月後評估其ALT，AST，EIA，PCR，SONA及臨床症狀，副作用的改變。

一、病患收集之依據

1.ALT levels高數據（大於標準值上限之1.5倍者）至少六個月者。
2.患者之血清與anti-HCV (anti-C100-3)以ELSIA反應呈陽性且對HBsAg反應爲陰性者。
3.其多聚合鏈連鎖反應(PCR)與對照陽性電泳標記相諾者。
4.4.Sona檢查無肝研硬化,肝癌者。
5.排除CMV，EV virus感染或藥物，酒精，自體免疫，心臟病，遺傳疾病，引致之肝功能異常者。
6.排除年紀大於60歲或精神異常者。

二、檢測儀器及方法

1.多聚合鏈連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)
本法依據RT-Nested PCR方法（參見附註二）：
2.肝機能測定：本法採用和光(WAKO)公司之Kit. 以HITACHI 7050自

動分析儀檢定。

3.免疫學檢查：Anti-Hcv及HBsAg之檢測，採用ABBOTT公司之 EIA Kit. 以ABBOTT Q-II之EIA reader比色測定。

三、藥材之製備及其基源

㈠中藥處方：小柴胡湯 9g ＋茵陳 1g、車前子 1g、乙金 1g（一日量）

本研究所使用之加味小柴胡湯係委由勝昌科學製藥公司統一代爲備製之科學濃縮粉劑。本方藥物基原鑑定及製造方法分述如下：

(1)製造方式如下：

原料 1.取已經炮製完成之原料，以重量計算，加入七倍左右之水隔火煎煮，壓力略大於一大氣壓。

↓ 2.煮液過濾後，於40℃以下減壓濃縮至浸膏之含水量約爲乾浸膏之一倍量。

浸膏

3.浸膏檢驗。

↓ 4.將浸膏以流動造粒床製造顆粒，此時以澱粉爲賦形劑，加入共同造粒，此時之溫度控制於約50℃上下。

顆粒 5.將顆粒過篩整粒，以使顆粒均勻。

6.半成品檢驗。

↓ 7.將合格之半成品分裝入瓶，貼標籤並加以標示製造批號，製成品造日期或保存期限。

成品 8.成品檢驗。

(2)基源、產地、性狀及性味

柴胡 Bupleri Radix

a.基源： 本品爲繖形科 (Umbelliferae) 植物柴胡 Bupleurum chinense DG.狹葉柴胡Bupleurum scorzonerifium willd.或同屬種植物的乾燥根。按性狀不同，分別習稱“北柴胡”、“南柴胡 。”

b.產地：大陸。

c.性狀：北柴胡呈圓錐形，常有分枝，長6~15cm，直徑 0.3~0.8cm。頂端多帶有殘留的莖基或短纖維狀的葉基。表面黑褐色或淺棕色，具縱纖紋、支根痕及皮孔。質硬而軔，不易折斷，斷面顯片

狀纖維性，皮部淺棕色，木部黃白色。氣微香，味微苦。南柴胡根較細，多不分枝或稍分枝，根頭頂端密被纖維狀葉基殘餘。表面紅棕色或黑棕色，靠近根頭處多具明顯的橫向瘤狀突起。質稍軟，易折斷，斷面略平坦，具敗油氣。

d.性味：苦、微寒。

半夏 Pinelliae Tuber

a.基源：本品爲天南星科(Araceae)植物半夏Pinellia ternata (Thunb.) Breit. 除去外皮的乾燥塊莖。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品爲呈類形球，有的稍偏斜，直徑1~1.5cm。表面白色或淡黃色，頂端有凹陷莖痕，周圍密布麻點狀根痕；下面鈍圓，較光滑。質堅實，斷面潔白，富粉性。無臭，味辛辣、麻舌而刺喉。

d.性味：辛，溫。有毒。

黃芩 Scutellariae Radix

a.基源：本品爲唇形科(Labiatae)植物黃芩Scutellaria baicalensis Georgi 的乾燥根。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品呈圓錐形，扭曲，長8~25cm。表面棕黃色或深黃色，有稀疏的疣狀細根痕，上部較粗糙，有扭曲的縱皺或不規則的網紋，下部有順紋和細皺。質硬而脆，易折斷，斷面黃色，中間紅棕色；老根中間呈暗棕色或棕黑色，枯朽狀或已成空洞。氣微，味苦。

d.性味：苦、寒。

人參

a.基源：本品爲五加科(Araliaceae)植物高麗人參(Panax ginseng CAMY)或五加科植物廣東人參(Panax quinquefdlium LINN)或桔梗科(Campanulaceae)植物上黨人參[Codonopsis pil sula (FEANCH) NANNF]的乾燥根。

b.產地：大陸、韓國。

c.性狀：1.高麗參：主根長0.3~1厘米，表面土黃色，有黑棕色橫紋

或縱皺，細支條，鬚根殘痕。質脆、體輕、斷面平坦白色，有放射狀裂隙。氣香、味苦。有完整根莖及鬚根爲全鬚生麗參。

2.廣東人參：本品圓柱形而帶紡錘狀，長0.2~0.6厘米，徑0.5~1厘米。無蘆頭，無鬚根及支根，未去皮表面土黃色，去皮者白色有細橫紋及不規則縱皺，頂端細紋密而環狀，斷面平坦、淡黃色、有暗示形成層環、紅棕色樹脂、管及細管、體輕、氣香而濃、味微甜帶苦。

3.上黨人參：本品扁圓柱形，長8~30厘米，徑0.7~1.5 厘米。

大棗 Ziziphi Fructus

a.基源：本品爲鼠李科(Rhamnaceae)植物棗Ziziphus jujuba Mill. 的乾燥成熟果實。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品呈橢圓形或圓形，長2~3.5cm，直徑1.5~2.5cm。表面暗紅色，略帶光澤，有不規則皺紋。頂端有1小突點，基部凹陷，有短果梗。外果皮薄，中果皮棕黃色或淡褐色，肉質，柔軟，富糖性而油潤。黑核紡錘形，兩端銳尖，質堅硬。氣微香，味甜。

甘草 Glycyrrhizae Radix

a.基源：本品爲豆科(Leguminosae)植物甘草Glycyrrhiza uralensis Fisch ch. 脹果乾草Glycyrrhiza inflata Bat. 或光果甘草Glycyrrhiza glabra L.的乾燥根及根莖。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品根呈圓柱形，長30~100cm，直徑0.6~3.5cm。外皮鬆緊不一。表面紅棕色或灰棕色，具顯著的縱皺紋、溝紋及稀疏的細根痕。質堅實，斷面略顯纖維性，黃白色，粉性，有一較明顯的環及放射狀紋理，有的有裂隙，根莖呈圓柱形，表面有芽痕，斷面中部有髓。氣微，味甜而特殊。

d.性味：甘，平。

生薑 Zingiber is Rhizoma

a.基源：本品爲薑科植物薑Zingiber officinale ROSC. 的新鮮根莖。

b.產地：台灣。

c.性狀：本品呈不規則塊狀，略扁，具指狀分枝，長4~18cm，厚 1~

3cm。表面黃褐色或灰棕色，有環節，分枝頂端有莖痕或芽。質脆，易折斷，斷面淺黃色，內環紋明顯，維管束散在。氣香特異，味辛辣。

d.性味：辛，溫。

車前子 Plantaginis Semen

a.基源：本品爲車前子科(Plantaginaceae)植物車前Plantago asiatica L.或平車前Plantago depressa Willd的乾燥成熟種子。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品呈橢圓形、不規則長橢圓形或三角狀長圓形，略扁，長約2mm，寬約1mm。表面黃棕色至黑褐色，有細皺紋，一面有灰白色凹點狀腫臍。質硬，氣微，味淡。

d.性味：甘、寒。

茵陳蒿 Artemisiae Capillaris

a.基源：本品爲菊科(Compositae)植物濱蒿Artemisia scoparia Waldst. el Kit.或茵陳蒿Artemisia capillaris Thunb.的乾燥幼苗。

b.產地：大陸。

c.性狀：本品多捲縮成團狀，灰白色或灰綠色，全體密被白色茸毛，綿軟如絨。莖細小，長1.5~2.5cm，直徑0.1~0.2cm，除去表面白色茸毛後可見明顯縱紋；質脆，易折斷。葉具柄，展平後葉片呈一至三回羽狀分裂，葉片長1~3cm，寬約1cm，小裂片呈卵形或稍呈倒披針形、條形，先端銳尖。氣清香，味微苦。

d.性味：苦、辛、微寒。

鬱金

a.基源：爲薑科植物薑黃、鬱金或莪朮的塊根。

b.產地：大陸。

c.性狀：呈卵圓形或長卵圓形，兩端稍尖，中部微滿，長2~4厘米，中部直徑1~2厘米。表面灰黃色或淡棕色，有灰白色細皺紋及凹下的小點，一端顯折斷的痕跡，呈鮮黃色，另一端稍尖。質堅實，橫斷面平坦光亮，呈角質狀，杏黃色或橙黃色，中部有一顏色較淺的圓心。微有薑香氣，味辛而苦。

d.性味：辛苦，涼。

本研究所使用之加味小柴胡湯係委由勝昌科學製藥公司統一代爲備製之科學濃縮粉劑。本方藥物基原鑑定及製造方法分述如下：

本研究所使用之濃縮中藥含量如下：

1.小柴胡湯：

每6g小柴胡湯濃縮細粒中含有：

柴胡.....8.0g
半夏.....5.0g
黃芩.....3.0g
大棗.....2.0g
人參.....3.0g
甘草.....3.0g
生薑.....3.0g
以上生藥製成浸膏.....4.0g
澱粉.....2.0g

2.車前子

每1.2g車前子濃縮細粒中含有
車前子浸膏.....0.8g
車前子末.....0.4g

3.茵陳

每1.2g車前子濃縮細粒中含有
茵陳浸膏.....0.8g
茵陳末.....0.4g

4.鬱金

每1.2g鬱金濃縮細粒中含有
鬱金浸膏.....0.8g
鬱金末.....0.4g

㈡干擾素(Interferon)

採用INTRON A 三百萬單位

爲美國先靈製藥廠人工合成製品，屬Inferon α 類。

㈢安慰劑(placebo)

澱粉加焦糖

委由勝昌製藥廠科學製藥公司統一代爲備製成具形、味、色之安慰劑。

四、步驟

1.選取合乎上述標準之病患，隨機分組成三組。

2.分組

(a)組：每日服用中藥處方12g，分三次服用(tid, PC)
治療時間爲 6個月
(b)組：每週施行Intron A 皮下注射，每次3百萬單位，每週三次(tiw)隔日注射。治療時間爲六個月
(c)組：每日服用安慰劑12g，分三次服用(tid, PC)
治療時間爲 6個月

3. 每名病患皆在最初及治療三個月，治療結束後抽血，測ALT、AST值，最初及六個月Sona觀察及EIA. PCR測定，並評估其症狀及副作用。

以上步驟列表如下：

檢測項目 組別	治療	治療三個月	治療六個月
加味小柴胡湯組 (12克 tid)	ALT、 AST EIA SONA PCR 症狀	ALT、AST	ALT、AST EIA SONA PCR 症狀 副作用
干擾素組 (3mu tiw)	ALT、 AST EIA SONA PCR、 症狀	ALT、AST	ALT、AST EIA SONA PCR 症狀 副作用

安慰劑組 (12克 tid)	ALT、 AST EIA SONA PCR 症狀	ALT、AST	ALT、AST EIA SONA PCR 症狀 副作用

五、生物統計處理

本研究中組間比較採用獨立樣本方法,依其需求而選擇不同統計方法。有關處理如下表所示：

統計方法	組間比較
年齡	ANOVA (組內比較) Kruskal-Wallis test
罹病時間	ANOVA (組內比較) Kruskal-Wallis test
ALT	Kruskal-Wallis test Tukeys Studentized Rank test Logistic regression
AST	Kruskal-Wallis test Tukeys Studentized Rank test Logistic regression
EIA	Chi-square
PCR	Chi-square
症狀	Chi-square
副作用	Chi-square

結　果

本研究經六個月的步驟執行、資料收集及統計分析後所得的結果包括：一、基本資料，如：年齡、性別、輸血史、罹病時間長短等；二、年齡、性別、罹病時間上進行基礎比較；三、ALT、AST、PCR、 HCVAb在治療前、治療三個月及治療六個月後之變化，組間比較及症狀和副作用的評估，記錄如下：

一、加味小柴胡湯組、干擾素組和安慰劑組治療前之基本資料

a.年齡：年齡最小者爲18歲，最大者爲60歲，三組平均年齡爲44.33±11.46歲。

b.性別：男女之比各爲3:1,17:3及4:1。

c.輸血史：加味小柴胡湯組有30%，而干擾素組及安慰劑組有40%的病人曾有輸血史

d.罹病時間：三組平均爲3.1±1.34,每組各爲3.15±1.42(加味小柴胡湯組),3.10±1.41(干擾素組)及3.05±1.28年(安慰劑組)。

e.急性肝炎史：三組中惟加味小柴胡湯組有一例(佔5%),干擾素組和安慰劑組有二例(佔10%)曾有急性肝炎史。

f.AST值：三組最高爲327U/L，最低爲35U/L，平均爲81.46± 59.83U/1。

g.ALT值：三組最高爲603U/1，最低爲45U/1，平均爲112.12± 97.23 U/1。

h. HCV Ab及PCR：三組皆爲positive (100%)。

i. 其餘ek4各組基本資料如下:

表一　加味小柴胡湯組、干擾素組和安慰劑組治療前之基本資料

組別	a group	b group	c group
人數(人)	20	20	20
年齡	44.70±11.47	45.10±9.35	43.2±13.89
(平均值±標準差，歲)			
性別(男：女)	3:1	17:3	4:1
輸血史(%)	30	40	40
罹病時間(年)	3.15±1.42	3.10±1.41	3.05±1.28
急性肝炎病史(%)	8	16	16
AST (U/Liter)	83.2±62.35	78.75±41.01	82.45±74.39
ALT (U/Liter)	119.5±138.54	106.5±55.22	110.35±83.77
HCV Ab (positive %)	100	100	100
PCR (positive %)	100	100	100

a:加味小柴胡湯組
b:干擾素組
c:安慰劑組

二、基礎比較

在年齡、罹病時間，治療前AST、ALT之基礎上，兩組經ANOVA及Kruskal-Wallis test分析並無顯著差異。ALT及AST值由於標準差極大，經採用Kruskal-Wallis test評估後兩組仍無差異。

表二　加味小柴胡湯組、干擾素組和安慰劑組在年齡、罹病時間、ALT（治療前）、AST（治療前）之比較

變　項	ANOVA F值	Kruskal-Wallis test F值
年齡	0.15	0.02
罹病時間	0.03	0.02
AST(治療前)	-	0.89
ALT(治療前)	-	1.24

_：未經統計

P<0.01，達到統計水準

三、三組經治療三個月後AST改變量之最大、最小、平均值及標準差

三組經治療三個月及六個月後測量其血液AST值，發現加味小柴胡湯及干擾素組二組皆呈下降趨勢，加味小柴胡湯組之AST平均值由治療前之83.2U/L 降至50.7U/L，後再降至49.2U/L。而干擾素組由治療前之78.75U/L降至30.8U/L，再微升至35.3U/L。另安慰劑組由治療前之82.45U/L微降至78.85U/L，再升至86.8U/L。

在治療三個月及六個月後與未治療前之AST值差距來看，其平均值各爲-31.6U/L及-33.1U/L（加味小柴胡湯組）和-47.7U/L及- 43.2U/L（干擾素組）和-8.6U/L及4.35U/L(安慰劑)，而經 Kruskal-Wallis test及Tukeys Studentized Rank test處理後顯示治療三個月後之AST改變量在三組中干擾素組與加味小柴胡湯組及安慰劑組有顯著差異，另在治療六個月與治療前之AST差距比較上，干擾素組與安慰劑組顯示達到顯著差異。詳細數值參見表三、四。

表三　加味小柴胡湯.干擾素與安慰劑組三組經治療三個月及六個月後AST改變量的平均值.標準差.最小值及最大值

組別	變項	人數	平均值	標準差	最小值	最大值
a	ASTD1.	20	-31.60	67.78	-240.00	19.00
	ASTD2..	20	-33.10	65.43	-245.00	77.00
b	ASTD1	20	-47.70	42.95	-189.00	18.00
	ASTD2	20	-43.20	63.37	-113.00	3.00
c	ASTD1	20	-8.60	52.76	-183.00	73.00
	ASTD2	20	4.35	57.95	-129.00	152.00

a:加味小柴胡湯組　　.ASTD1：治療三個月後AST值的改變量
(治療三個月之AST值-治療前之AST值)

b:干擾素組　　..ASTD2：治療六個月後AST值的改變量
(治療六個月之AST值-治療前之AST值)

c:安慰劑組

表四　加味小柴胡湯.干擾素與安慰劑組在治療前與治療三個月及治療六個月後AST差距平均值之組間比較

變項	Kruskal-Wallis test F值	Tukeys Studentized Rank test
ASTD1	8.12**	a>b,c>b
ASTD2	10.16**	c>b

**P<0.05，達到統計水準　　單位:U/L

・ASTD1：治療三個月後AST值的改變量
（治療三個月之AST值-治療前之AST值）

・・ASTD2：治療六個月後AST值的改變量
（治療六個月之AST值-治療前之AST值）

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

c:安慰劑組

四、正常與不正常AST值之比率

在臨床上AST數值小於或等於29U/L爲正常的標準下，由表五六、七、八可知治療前全部AST值皆不正常，治療三個月後三組共有十四人（23.3%）恢復正常，其中加味小柴胡湯組有三位（佔15%），干擾素組有十位（佔50%），安慰劑組有一人（佔5%），而治療六個月後共有二十人AST值回復正常，其中加味小柴胡湯組七位（佔35%），干擾素組則有十位（佔50%），安慰劑組有三人（佔15%）。經統計處理後顯示治療三個月後干擾素組AST降至正常的勝算比爲安慰劑組的9.5倍而爲加味小柴胡湯組的4.25倍，且達統計顯著 (P<0.05)。故治療三個月時，干擾素組效果優於安慰劑組及加味小柴胡湯組。而在治療六個月後干擾素組AST降至正常的勝算比爲安慰劑組的4.25倍，且達統計顯著(P<0.05) 而爲加味小柴胡湯組的1.63倍但未達顯著差異。故治療六個月時，干擾素組效果優於安慰劑組。其餘詳細數值參見表五、六、七、八、九、十。

表五　AST值在治療前、治療三個月、治療六個月時正常，不正常之總人數及百分率

組　　別	正　　常	不 正 常
	人數(%)	人數(%)
治療前	0(0)	60(100)
治療三個月	14(23.3)	46(76.7)
治療六個月	20(33.3)	40(66.7)

表六　加味小柴胡湯.干擾素及安慰劑組在治療前、治療三個月、治療六個月時AST值正常或不正常的各組人數及百分率

組別	a 組		b 組		c組	
變項	正　常	不 正 常	正　常	不正常	正 常	不 正 常
時 間	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)
治療前	0(0)	20(100)	0(0)	20(100)	0(100)	20(100)
治療三個月	3(15)	17(85)	10(50)	10(50)	1(5)	19(95)
治療六個月	7(35)	13(65)	10(50)	10(50)	3(15)	17(85)

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

c:安慰劑組

表七　治療三個月時，二組正常AST百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以安慰劑組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
a組	0.52	0.97	0.28	1.68
b組	2.25	0.87	6.73*	9.5

*P<0.01

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

表八　治療六個月時，二組正常AST百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以安慰劑組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
a組	0.83	0.73	1.30	2.29
b組	1.45	0.71	4.11**	4.25

**P<0.05
a:加味小柴胡湯組
b:干擾素組

表九　治療三個月時，二組正常AST百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以加味小柴胡湯組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
b組	1.45	0.71	4.11**	4.25
c組	-1.50	1.17	1.65	0.22

**P<0.05
b:干擾素組
c:安慰劑

表十　治療六個月時，二組正常AST百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以加味小柴胡湯組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
b組	0.49	0.63	0.59	1.63
c組	-1.25	0.77	2.63	0.29

**P<0.05

b:干擾素組

c:安慰劑

五、　三組經治療三個月及六個月後ALT改變量之最大、最小、平均值及標準差

加味小柴胡湯及干擾素組經治療三個月及六個月後測量其血液ALT值，結果二組如同AST般亦呈下降趨勢，加味小柴胡湯組之ALT平均值由治療前之119.5U/L降至59.5U/L後再微升至65.1U/L。而干擾素組由治療前之106.5U/L降至27.75U/L，再微升至37.55U/L。另安慰劑組由治療前之110.35U/L微降至93.35U/L，再升至109.4U/L。而以治療三個月及六個月後與未治療前之ALT值差距來看，其平均值各爲-60.4U/L及-54.35U/L（加味小柴胡湯組）和-78.75U/L及- 68.95U/L（干擾素組）和-17.0U/L及0.75U/L(安慰劑組)，而經 Kruskal-Wallis test及 Tukeys Studentized Rank test處理後顯示治療三個月後之ALT改變量在三組中干擾素組與加味小柴胡湯組及安慰劑組有顯著差異，另在治療六個月與治療前之ALT差距比較上，干擾素組與安慰劑組顯示達到顯著差異。詳細數值參見表十一、十二。

表十一　加味小柴胡湯.干擾素與安慰劑組經治療三個月及六個月後ALT改變量的平均值.標準差.最小值及最大值

組別	變項	人數	平均值	標準差	最小值	最大值
a	ALTD1.	20	-60.40	145.24	-537.00	73.00
	ALTD2..	20	-54.35	154.38	-492.00	273.00
b	ALTD1	20	-78.75	63.37	-246.00	22.00
	ALTD2	20	-68.95	51.44	-160.00	25.00
c	ALTD1	20	-17.00	56.57	-167.00	82.00
	ALTD2	20	-0.75	72.11	-198.00	185.00

a:加味小柴胡湯組　　.ALTD1：治療三個月後ALT值的改變量
(治療三個月之ALT值-治療前之ALT值)

b:干擾素組　　..ALTD2：治療六個月後ALT值的改變量
(治療六個月之ALT值-治療前之ALT值)

c: 安慰劑組

表十二　加味小柴胡湯組與干擾素組、安慰劑組在治療前與治療三個月及治療六個月後ALT差距平均值之組間比較

變項	Kruskal-Wallis test F值	Tukeys Studentized Rank test
ALTD1	6.08**	A>B
ALTD2	8.32**	C>B

**P<0.05，達到統計水準　　單位:U/L

.ALTD1：治療三個月後ALT值的改變量
(治療三個月之ALT值-治療前之ALT值)

..ASTD2：治療六個月後ALT值的改變量
(治療六個月之ALT值-治療前之ALT值)

四、正常與不正常ALT值之比率

在臨床上ALT數值小於或等於30U/L爲正常的標準下，由表十一、十二、十三、十四可知治療前全部ALT值皆不正常，治療三個月後三組共有二十人（33.3%）恢復正常，其中加味小柴胡湯組有三位（佔15%），干擾素組有十五位（佔75%），另安慰劑組有二位（佔 10%），而治療六個月後共有二十二人AST值回復正常，其中加味小柴胡湯組八位（佔40%），干擾素組則有十一位（佔55%），安慰劑組有三位（佔15%）經統計處理後顯示治療三個月後干擾素組ALT不正常的勝算比爲安慰劑組的18倍而爲加味小柴胡湯組的12.75倍，且達統計顯著($P<0.01$)。故治療三個月時，干擾素組效果優於安慰劑組及加味小柴胡湯組。而在治療六個月後干擾素組ALT降至正常的勝算比爲安慰劑組的5.19倍，且達統計顯著($P<0.05$)，而爲加味小柴胡湯組的1.63倍但未達顯著差異。故治療六個月時，干擾素組效果優於安慰劑組。其餘詳細數值參見表十三、十四、十五、十六、十七、十八。

表十三　ALT值在治療前、治療三個月、治療六個月時正常，不正常之總人數及百分率

組　　別	正　　常	不 正 常
	人數(%)	人數(%)
治療前	0(0)	60(100)
治療三個月	20(33.3)	40(66.7)
治療六個月	22(36.6)	38(63.4)

表十四　加味小柴胡湯.干擾素及安慰劑組在治療前、治療三個月、治療六個月時ALT值正常或不正常的各組人數及百分率

組別	a 組		b 組		c組	
變項	正　常	不 正 常	正　常	不正常	正 常	不 正 常
時 間	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)
治療前	0(0)	20(100)	0(0)	20(100)	0(100)	20(100)
治療三個月	3(15)	17(85)	15(75)	5(15)	2(10)	18(90)
治療六個月	8(40)	12(60)	11(55)	9(45)	3(15)	17(85)

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

c:安慰劑組

表十五　治療三個月時，二組不正常ALT百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項 (以安慰劑組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
a組	0.06	0.88	0.01	1.06
b組	2.89	0.81	12.74*	18.00

*:P<0.01

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

表十六　治療六個月時，二組不正常ALT百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以安慰劑組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
a組	1.04	20.7	2.10	2.83
b組	1.65	0.71	5.31**	5.19

**:P<0.05
a:加味小柴胡湯組
b:干擾素組

表十七　治療三個月時，二組不正常ALT百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以加味小柴胡湯組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
b組	2.55	0.75	11.26*	12.75
c組	-0.75	0.93	0.65	0.47

*:P<0.01
b:干擾素組
c:安慰劑組

表十八　治療六個月時，二組不正常ALT百分率以Logistic regression分析後之勝算比(Odds Ratio)比較

變項(以加味小柴胡湯組爲對照組)	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Odds Ratio
b組	0.49	0.63	0.60	1.63
c組	-1.45	0.77	3.57	0.24

*:P<0.01
b:干擾素組
c:安慰劑組

七、PCR之結果
(1)二組治療前全部皆爲PCR陽性（positive）
(2)加味小柴胡湯與安慰劑組治療後仍全部爲PCR陽性（Positive）干擾素組有六例爲PCR 轉陰（negative），十四例仍爲PCR陽性，經卡方檢定處理後P<0.0001，達顯著差異。詳細數值如表十九。

表十九　加味小柴胡湯及干擾素.安慰劑組在治療前、治療六個月後之PCR結果

組別	a 組		b 組		c 組	
變項	陽　性	陰　性	陽　性	陰　性	陽　性	陰　性
時 間	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)
治療前	20(100)	0(0)	20(100)	0(100)	20(100)	0(0)
治療六個月	20(100)	0(0)	14(70)	6(30)	20(100)	0(0)

a:加味小柴胡湯組
b:干擾素組
c:安慰劑組

八、酯聯免疫試驗法（ELISA）及超音波之結果

(1)在酯聯免疫試驗法方面：三組治療前全部皆爲HCV Ab陽性（positive）三組治療後僅干擾素組有一例HCV Ab轉陰（negative），餘仍爲陽性。

(2)在超音波方面：三組治療前後皆未發現肝硬化（liver cirrhosis）或肝癌（liver hepatoma）患者。

表二十　酯聯免疫試驗法測量HCV Ab之結果

組別	a 組		b 組		c 組	
變項	陽　性	陰　性	陽 性	陰 性	陽 性	陰 性
時 間	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)	人數(%)
治療前	20(100)	0(0)	20(100)	0(0)	20(100)	0(0)
治療六個月	20(100)	0(0)	19(95)	1(5)	20(100)	0(0)

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

c:安慰劑組

九、慢性C型肝炎患者臨床症狀及治療之副作用

治療前二組皆以倦怠乏力多見，治療後部份病患轉爲無臨床症狀，另以倦怠乏力或腰膝酸軟多見。在治療之副作用方面，干擾素以發燒、落髮最爲常見，加味小柴胡湯組及安慰劑組未見干擾素組之副作用，僅加味小柴胡湯組有一例出現口乾舌燥現象。

表二十一　慢性C型肝炎患者臨床症狀

組　別	治　療　前			治　療　後		
	a組	b組	c組	a組	b組	c組
臨床症狀	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)
無臨床症狀	2(10)	3(15)	3(15)	6(30)	8(40)	4(20)
有臨床症狀	18(90)	17(85)	17(85)	14(70)	12(60)	16(80)
倦怠乏力	11(55)	12(60)	10(50)	6(30)	3(15)	10(50)
惡心嘔吐	0(00)	1(5)	1(5)	0(00)	0(00)	1(5)
納差厭油	2(10)	5(25)	2(10)	0(00)	1(5)	1(5)
腹脹脘痞	4(20)	3(15)	4(20)	2(10)	0(00)	2(10)
脅肋不適	6(30)	3(15)	3(15)	0(00)	0(00)	2(10)
腹瀉	2(10)	3(15)	1(5)	0(00)	0(00)	0(00)
便秘	0(00)	1(5)	1(5)	0(00)	0(00)	2(10)
小便黃赤	2(10)	0(00)	2(10)	0(00)	0(00)	1(5)
胸悶抑鬱	2(10)	0(00)	2(10)	0(00)	0(00)	1(5)
煩熱	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	1(5)
頭暈	4(20)	5(25)	5(25)	2(10)	1(5)	3(15)
目澀	2(10)	0(00)	2(10)	2(10)	0(00)	2(10)
腰膝酸軟	6(30)	8(40)	7(35)	4(20)	5(25)	7(35)
少寐多夢	6(30)	5(25)	4(20)	4(20)	3(15)	4(20)
畏寒肢冷	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	1(5)
下肢浮腫	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
齦血鼻衄	2(10)	3(15)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
黃疸	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
脅下結症	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
手掌紅斑	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
蜘蛛痣	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)	0(00)
面色晦暗	2(10)	0(00)	2(10)	2(10)	0(00)	2(10)
其他						
（口苦）	4(20)	3(15)	4(20)	2(10)	1(5)	4(20)
（頭痛）	2(10)	0(00)	3(15)	2(10)	0(00)	3(15)

表二十二　慢性C型肝炎患者治療時之副作用（臨床症狀）

組別 臨床症狀	a 組 人數(%)	b 組 人數(%)	c 組 人數(%)
發燒	0	17(85)*	0
頭痛	0	4(20)	0
噁心嘔吐	0	5(25)	0
納差	0	3(15)	0
胃痛	0	3(15)	0
胸痛	0	0	0
腹痛	0	0	0
腹瀉	0	0	0
失眠	0	3(15)	0
冷顫	0	10(50)*	0
疲勞	0	3(15)	0
頭暈	0	5(25)	0
落髮	0	14(70)*	0
體重減輕	0	1(5)	0
紅疹	0	1(5)	0
精神改變	0	1(5)	0
齒衄鼻衄	0	3(25)	0
其他	1(5)	1(5)	1(5)
	(口乾舌燥)	(全身痠痛)	(便秘)

a:加味小柴胡湯組

b:干擾素組

c:安慰劑組

*:$p<0.01$,達到統計上水準

討　論

本研究屬前瞻性研究，主要探討慢性C型肝炎之治療方法，其中比較了干擾素及加味小柴胡湯之療效，並設有控制組（安慰劑組），在經實驗設計及收集分析後而獲致結論，對於此項計劃在過程中所觀察到的現象和結果，討論於下。

首先在研究設計上，由於慢性C型肝炎其過程易隱匿，肝機能起伏不定(18)，因而著重各組與安慰劑組的組間比較，以免固自然療程而造成實驗誤差。其次，在病患收集上，除臨床症狀外，由於ALT值較AST值對肝臟更具專一性(19)，故以ALT值爲選取依據，並排除由心臟疾病或遺傳疾病所引致之肝機能不正常者。然而各種肝炎皆可能造成ALT值升高，所以配合第二代ELISA法檢驗HCVAb，且排除由 HBV、CMV、EV病毒及藥物、酒精所引致之肝炎者。但對HCV Ab檢測呈陽性反應者，因自體免疫系統疾病，如SLE等，亦會造成僞陽性 (19)，所以除檢測其他抗體如Anti ANA及考慮臨床症狀外，再以PCR檢定HCV RNA，以確定爲慢性C型肝炎患者。此外，慮及合併感染（如B型肝炎合併C型肝炎或有其他嚴重性系統疾病者）、肝硬化、肝腫瘤及年紀大易有他病而使治療效果不易評估(20)，故此類病人不列入收集之中。

另外在各組之基準比較上，小柴胡湯平均病程爲3.15年，平均年齡爲44.7歲，干擾素組平均病程爲3.1年，平均年齡爲45.1歲；而安慰劑組則各爲3.05及43.2歲。三組經ANOVA及Kruskal-walis test分析後並無差異，而其治療前ALT.AST值及PCR.HCV Ab經分析比較，並無差異性，故三組確可互爲觀察對照之用。而在急性肝炎病史中三組出現比例均不高，各爲1,2,2例，另有輸血病史者只佔 36.61%(22/60)，其餘病因並不詳，與多數研究報告類似(22)。另在症狀上，以疲勞最多見，次爲要膝酸軟、多夢少寐等。三組中惟一例黃疸病患，顯示黃疸在慢性C型肝炎中不多見。

經治療後可以明顯看出ALT值在治療三個月時以干擾素下降組最多(-78.75)，次爲小柴胡湯組(-60.40)，而安慰劑組亦有小幅下降 (-17.00)，然經分析處理後小柴胡湯組與安慰劑組無顯著差異，而干擾素組與小柴胡湯及安慰劑組有顯著差異之結果。而在治療六個月後，小柴胡湯組

略微回升(6.05)但仍較治療前低 (-54.35)，另干擾素組亦微回升(+10.20)，而安慰劑組幾與治療前數值相同，此提示小柴胡湯組之治療爲緩慢而持續的下降ALT值，而干擾素組之回升乃因有二例病人產生反跳(breakthrough)現象所致，其餘仍是下降趨勢，安慰劑組則ALT數值各病例不同，有的下降，有的起伏不定。經 HSD事後比較發現干擾素組與安慰劑組有統計上顯著差異，而小柴胡湯組與安慰劑組則無顯著差異，推論此可能因樣本數不足而使其差異未能達到統計上水準。

另在ALT值降至正常之比例上，以干擾素組人數最多，在三個月時即達10例，六個月時亦有9例仍在正常範圍內，而比較其勝算比:干擾素較安慰劑治療爲優，不論是三個月或六個月時。此外小柴胡湯降至正常之比例亦較安慰劑組爲高，然經分析比較後，其勝算比雖皆大於1，但未達統計上顯著差異，此可能因樣本數不足之故。然就其趨向而言，小柴胡湯組確較安慰劑組略優。另在干擾素與小柴胡湯之比較上而論，在治療三個月時干擾素組較小柴胡湯爲優，且達統計意義。然在六個月時其差異縮小(Odds Ratio爲1.63)，未達統計水準。由於小柴胡湯之治療爲緩慢而持續之結果，且近來有的研究指出，對於慢性C型肝炎之治療應延長治療時間(23)，是否因治療時間不足，而致其效果未能顯現，值得商榷。

在以PCR測量HCV RNA上，60例在治療前皆呈陽性反應而治療六個月後加味小柴胡湯組仍全部呈陽性反應，顯示該藥在本研究中不能消除C型肝炎病毒，而干擾素組則有四例HCV RNA不復存在，其PCR陰性率在30%左右，與一般研究結果相諾，因此預測干擾素治療六個月後雖有50%（10例）的病例ALT、AST降至正常範圍內，但其中約有半數（6例）將於日再度復發。

其次在HCV Hb的觀察上，治療前60例皆爲陽性反應，治療後惟在干擾素治療組中有一例HCV Hb呈陰性反應，此病患之PCR檢測亦呈陰性反應。然干擾素治療組中另三例PCR呈陰性反應者，其HCV Ab仍呈陽性反應，此提示HCV RNA已清除者其HCV Ab不一定隨即消失。其他研究亦曾報導，有數例甚至在九年後仍呈陽性反應(24)，因此有關慢性C型肝炎康復後(包括臨床及ACT、ABT、PCR值)HCV Ab持續陽性的時間，尚須進一步研究。

在個別病例上，由於本研究並未對病人之C型肝炎病毒基因亞型分析，故無從了解HCV RNA未清除或肝機能未能下降者是否屬於不同基因亞型，另有二例在治療三個月時ALT、AST本已呈正常範圍，在六個月後卻反升高，PCR檢驗亦呈陽性，推測或許爲HCV突變或產生干擾素抗體有關，宜進一步檢測。此外觀察到三組治療之結果與病患性別、臨床症狀無關，但與其罹病時間長短、年齡及ALT、AST數值高低有關，此與多數報告雷同(24)。而在治療費用上，注射干擾素六個月約需花費新台幣86,000元，而加味小柴胡湯則只需花費4,300元，安慰劑則約100元，因此中藥及安慰劑價格較干擾素便宜許多，且未出現發燒、冷顫、落髮等副作用。不過安慰劑組在治療初期病人或有症狀改善及降低ALT、AST作用，但治療六個月後則除少數外，幾無症狀改善作用，且ALT值半數以上回升，小部份降至正常值，顯示慢性C型肝炎之肝機能起伏不定，部份將成爲帶原者，但其HCV、 RNA未被清除，仍爲日後復發的危險群。

總之，C型肝炎之感染約有70%會走向慢性肝炎(25)，而已知日本人的肝癌主要是由C型肝炎逐漸導致的，國內在疫苗防治B型肝炎成功後，亦將面臨此一問題。目前公認α或β干擾素對此慢性C型肝炎有療效，但成功率也僅約25%，在停藥後大都再發，且治療時之副作用有時需暫時或完全停止注射治療(26)，如此尋求較無副作用且又能治療C型肝炎之藥物或合併干擾素治療，以達加強效降低副作用，後發率，自是有其必要性。現今知道C型肝炎之亞型中一型對干擾素的治療反應較第二型者佳，本實驗並未對病人做此種亞型之深入檢查及肝臟病理組織檢驗，但已証明加味小柴胡湯具有降低AST,ALT，改善症狀，無干擾素治療之副作用之優點，適當調整此藥方式成份在臨床應用及研究亦具正面價值，就如同ribaririn或urso-deoxycholaic acid二者藥物之附加干擾素之治療一樣的值得再研究。

結　論

總結研究結果，得到結論如下：

一、在降低ALT、AST數值方面：加味小柴胡湯及干擾素皆具降低ALT、AST之作用，而安慰劑組則未見此種作用　。在治療三個月時干擾素

之降低效果優於加味小柴胡湯及安慰劑組，在治療六個月時干擾素之降低效果優於安慰劑組，且達顯著意義。

二、干擾素治療後ALT、AST回復至正常之比率大於以安慰劑組治療者並達統計意義。而治療三個月時ALT回復至正常之比率上，干擾素之效果優於加味小柴胡湯組，且達顯著意義。但在治療六個月時，未出現此種結果。

三、在PCR方面：僅有干擾素組呈現陰性反應(6/20)，故清除HCV RNA之效果干擾素優於加味小柴胡湯及安慰劑，且達統計水準。

四、本研究中僅一於例干擾素治療後呈HCVAb陰性反應。因而HCV RNA清除後，HCV Ab轉爲陰性反應的時間有待進一步研究。

五、服用加味小柴胡湯及注射干擾素治療者臨床症狀皆獲改善，但改善程度不一，且未達統計上顯著水準。安慰劑組則臨床症狀幾無改善

六、注射干擾素所產生之副作用未見於服用加味小柴胡湯或安慰劑之病人。且其中發燒、冷顫、落髮三項症狀比較達到統計意義。

七、服用加味小柴胡湯治療六個月所需之價錢低於注射干擾素六個月者。

總之，三組中以干擾素組療效最好而安慰劑組則未見明顯療效。其中加味小柴胡湯雖然對HCV RNA清除效果不理想，但具有降低 ALT、AST、改善症狀，價格便宜且無注射干擾素副作用之優點，因而適當加減小柴胡湯以促使其更能發揮清除HCV RNA或調節免疫功能，將是治療慢性C型肝炎之一個值得研究的方向。

參考文獻

1. 莊輝 丙型肝炎病毒抗體的研究進展，國外醫學流行病學分冊，1991; 17卷 2:49。
2. Houghton M et al, Moleeular biology of Hepatitis C Vinrses: implication for diagnosis, development and control of viral disease, Hepatology 14: 381, 1991.
3. Par A. Pathogenesis, therapy, prevention and prognosis in chonic viral hepatitis Orvosi Hetilap 133 Suppl 1:56-63.

1992 Jul 5.
4. Carey WD Patel G. Viral hepatitis in the 1990s Part III. clevelend clinic Journal of Medicine 59(6):595-601, 1992.
5. Houghton M et al: Molecalar biology of hepatitis C viruses: implication for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 14:381, 1991.
6. SHIRO IINO, MD, Treatment of chronic Hepatitis C with High dose Interferon α-2b Digestive Diseases and Science. 38(4): 612-618, 1993.
7. Olce Reichard, Ulla fo. et al High Substained response rate and clearance of Viremia in chronic hepatitis C After Treatment with Interferon-α2b for 60 weeks. Hepatology 19(2): 280-285, 1994.
8. 錢谷幹男 丙型肝炎干擾素療法存在的問題（日）醫學のあゆ 161(11): 865, 1992.
9. Tine, F et al: Interferon for non-A, non B chronic hepatitis J. Hepatol 13:192, 1991.
10. 黃倬傳 小柴胡湯之藥理及臨床研究最新進展 中成藥雜誌1992, 14. 11: 36-37.
11. 遲仁智等 小柴胡湯治療慢肝炎之研究概況 吉林中醫雜誌1990, 1: 37-38.
12. 川喜多卓也 日藥會誌1986; 106: 253.
13. 熊澤義雄 日藥會誌1986; 106: 254.
14. 張問渠等譯 國外醫學中醫中藥分冊1991: 13(4): 46.
15. 趙志付 中國現代名中醫治療肝膽病理法方藥精選 科學普及出版社 1992, 27-50.
16. 中國方藥學 啓業書局印行1986, p342、p531.
17. 高嘉宗等：C型肝炎之現況與展望，當代醫學,19(3) 174-180， 1992。
18. 高壽征主編 病毒性肝炎防治研究 北京出版社 1993。
19. Zakin & Boyer, Hepatology, A textbook of liver disease W.B.

Saunders Company,1990
20. Sheila Sherlock & James Dooley Disease of the liver and Biliary System 1992.
21. heila Sherlock & James Dooley Disease of the liver and Biliary System 1992.
22. Houghton U, weiner A, Han J. et al. Molecular biology of the hepatitis C Vircses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease, Hepatology 1991; 14: 381-8.
23. Haginara H, Haryashi N, Mita E, et al. Quatitation analysis of hepatiics C virus RNA in senm during interfenrr alfa theropy Gastroenterology 1993; 104: 877-83.
24. 黃信彰等 C型肝炎治療現況 臨床醫學1994. 34: 116-122。
25. Tine'F et al: Interferon for non-A, non-B, Chronce hepatrese J Hepatol 13: 192, 1991.
26. Shiro IINO. Interferon therapy in hepatitis C- Refractory hepatitis 9 Gustrotntrologia Japorica 1993. Vol28. Supply p137.

附　　註

慢性C型肝炎臨床症狀表

症歷號碼：＿＿＿＿＿＿＿＿組別：＿＿＿＿＿＿＿＿

姓名：＿＿＿＿＿＿性別：＿＿＿＿生日：＿＿＿＿＿

職業：＿＿＿＿婚姻：□已　□未　輸血史：＿＿＿＿＿

過去病史：

家族病史：

A □無臨床症狀
□有無臨床症狀
□倦怠乏力
□噁心嘔吐
□納差厭油
□腹脹脘痞
□脅肋不適（脹、痛）
□腹瀉
□便秘
□小便黃赤
□胸悶抑鬱
□煩熱
□頭暈
□目澀
□腰膝酸軟
□少寐多夢
□畏寒肢冷
□下肢浮腫
□齦血鼻衄
□黃疸
□脅下結症
□手掌紅斑
□血痣赤縷
□面色晦暗
□　　其他

B □發燒
□頭痛
□噁心、嘔吐
□胃痛
□納差
□胸痛
□腹痛
□腹瀉
□失眠
□冷顫
□疲勞
□頭暈
□落髮
□體重減輕
□紅疹
□精神改變(沮喪、焦慮、激動、異常)
□齒衄、鼻衄
□其他

編號：DOH85-CM-010

系統性紅斑狼瘡患者體質研究

The Study of the Physical constitution amomg SLE Patients

蘇 奕 彰

中國醫藥學院

中文摘要

本研究乃利用統計方法分析250位在台中榮民總醫院所記錄之系統性紅斑狼瘡患者及141位正常對照組之資料。主要目的在研究系統性紅斑狼瘡患者之中醫體質特性，及體質類型與西醫臨床特徵之關係，同時也嘗試建立本病患者中醫體質問診診斷標準。結果以t檢定、卡方檢定及多變量分析中之多元尺度法，探討中醫體質類型與西醫臨床特徵之關係；以因子分析及群落分析法，探討患者西醫臨床特徵分群與中醫體質類型之關係；以及以潛在變數模型，探討該病中醫體質分型的問診標準。

本研究之結果顯示：在體質特性的探討上，本地一般國人之體質頻率以痰濕質及陰虛質患者最高；系統性紅斑狼瘡患者之體質傾向爲陰虛質、瘀滯質和血虛質。我們亦發現：腎病症候群與血虛體質之關係最密切；光敏感和陰虛體質最密切；口瘡與氣虛體質最密切；而胸腹部症狀及神經症狀則與陽虛體質較相關。此外，蝴蝶斑、口乾眼乾、雷諾氏現象及關節炎等症狀，歸於中醫病理性產物造成之痰濕與瘀滯體質，在關係上並與陰虛及血虛質較接近。此外隨著合併體質類型複雜性之增加，疾病臨床活動度指數也隨之增加。

在雙鏈抗核抗體(anti-dsDNA)、補體三(C3)、補體四(C4)上，單純瘀滯質患者表現較爲正常，與其它體質類型比較$p<0.05$有統計差異。而

在抗心脂抗體(Anticardiolipid antibody,ACA)上，陰虛質與瘀滯質的指標較高，兩者合併出現之指數更高，但陰虛質合併痰濕質之指數則較低，兩種合併型體質間$p<0.05$有統計上差異。然而在比較患者西醫臨床體質分群上，並未能發現與中醫體質類型之規律性。最後在該病中醫體質分型的問診標準上，我們修正了大陸學者之指標，並提出對診斷六種體質分型之問診新基準。同時也發現：在本病患者中，若無失眠症狀，可排除爲陰虛體質；無疼痛症狀，也大約可排除瘀滯體質。這些研究結果，不僅有助於了解系統性紅斑狼瘡患者之體質特性，同時對中醫跨越經驗醫學進入科學研究上，也是一項重要的嘗試。

關鍵詞：系統性紅斑性狼瘡，中醫，體質。

ABSTRACT

In this paper , we apply statistic method to analysis inquiring data of 250 systemic lupus erythematosus (SLE in short) patients and 141 normal people. Data of SLE patients were collected from Taichung Veterans General Hospital, Taiwan. We focus on the reationship between clinical characteristic of West Medicine and physical constitutional types of Chinese Medicine. The results is analyzed with t-test ,Chi-square test and multidimentional Scaling .

The result indicates that: on the study of constitutional characteristic , the distribution tendency of constitution for general public is predominant by Phlegm-Wetness type and Yin-Deficiency type; the constitution for SLE patients is more likely to be Yin- Deficiency type, Stasis type and Blood-Deficiency type. We also discover that patients with nephrotic syndrome are related to Blood- Deficiency type; patients with photosensitivity are related to Yin- deficiency; oral ulcer are related to Chi-Deficiency type;symptoms of chest, abdomen and nervous system are related to Yang-Deficiency type. Moreover,

the symptoms of malar rash, dry mouth and eyes, raynaud phenomenon and arthritis are related to Phlegm-Wetness type and Stasis type of pathological constitution, they are also more close related to Yin-Deficiency type and Blood-Deficiency type. On top of that, as the complexity of mixture constitutional type increases, the Disease Activety Index increases as well.

The behavior reflected on the anti-dsDNA, C3 and C4 serum levels for those single Stasis type SLE patients is more normal than other types, it also shows obvious differences on the serum levels from other constitutional types patients. As far as the anticardiolipid antibody level, the index is higher for Yin-Deficiency type and Satsis type; it is even higher with the combination of these two types. But the index is lower with the combination of Yin-Deficiency type and Phlegm-Wetness type . These study results not only can help us understanding the constitutional characteristic of SLE patients, but also serve as a stepping stone for the integration of Chinese Medicine and modern West medicine .

Key Wards: SLE,Chinese Medicine,Physical Constitution

第一章 前 言

當現代醫學在許多疾病治療上遭遇困難後，各地區之傳統醫學就逐漸受到重視，尤其是中國傳統醫學有著完整理論體系及豐富的臨床經驗，不諦是解決問題的一大寶庫。然而投入中醫臨床研究之資源日增，成果卻未盡理想，究其原因主要在於目前以西方醫學思想爲主導之研究，尚無法繼承中醫辨證論治體系下累積之臨床經驗，從研究文獻中，我們發現了三個主要問題：

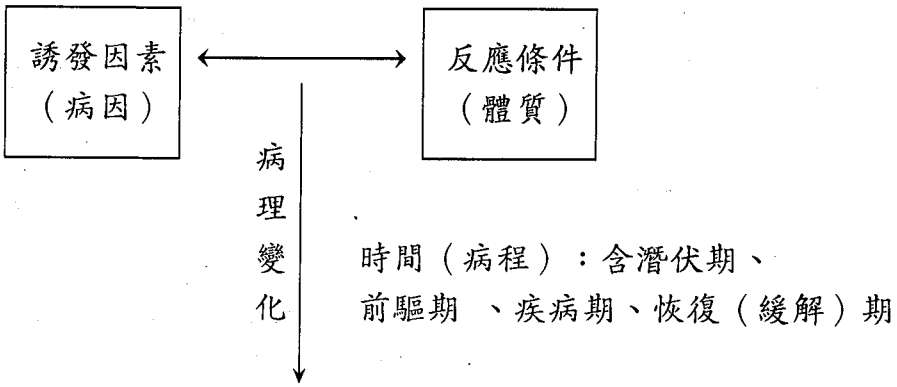
一、臨床研究上中醫辨證分型治療模式與西醫臨床試驗中隨機抽樣之精神不同，在進行中西醫療模式對照比較中常被忽略。

二、在研究上中醫辨證模式之操作型定義不明確，診斷標準之客觀性及臨

床研究之可重複性遭受嚴重挑戰。

三臨床試驗中，時間變數造成辨證轉型及治療之改變，增加研究之複雜性及分析之困難度，急待克服。

這些問題均須在建立中醫研究方法上解決。我們認爲辨證論治是中醫臨床診治病人的中心思想，它是起源於對個體體質差異性分析。換言之，體質辨證是辨證論治之基礎，也是研究中醫辨證論治之主要關鍵。我們重新思考疾病的病理（或稱病機）結構，認爲它由三個要件形成：一爲刺激因素，即誘發疾病發病的原因，簡稱爲病因；二爲反應條件，即在刺激因素作用下，身體的反應能力及狀況，簡稱爲體質；三爲時間因素，即刺激與反應之作用時間，簡稱爲病程，它包含了潛伏期、前驅期和疾病期三個階段，如圖一。



圖一　疾病病理結構

而在以往中醫區分「辨病論治」 與 「辨證論治」，大體上均把「辨病」當作是分辨疾病之種類及病名；把「辨證」當作是分辨疾病在不同患者的表現狀態。但在深層的含義上，辨病的目的在辨病機，辨證的目的也在辨病機，兩者可說是相通的。而疾病是以人爲對象，因此疾病的結構，須以人爲中心而建立。爲了方便研究，我們將疾病診斷的內涵表示如圖二。其中身體反應的質能條件及狀況，屬於狹義的體質。在正常狀態時（或稱健康狀態），它表現爲生理性體質；在疾病狀態時，它則表現爲病理性體質，亦可稱爲「病性」。依組合之現象，我們不難了解中醫辨證之精細度及個體差異之緣由，同時在病因作用未知或不明顯時，體質差異自然爲病機表現之最重要關鍵。

疾病狀態 ＝ 病因 × 病性 × 病位 × 病勢

$$\begin{bmatrix} E1 \\ : \\ Em \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C1 \\ : \\ Cn \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} L1 \\ : \\ Lp \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} V1 \\ : \\ Vq \end{bmatrix}$$

$$\text{證型數量} = 2^{m} \cdot 2^{n} \cdot 2^{p} \cdot 2^{q}$$

病因：疾病誘發因素

病性：身體反應之質能條件及狀況

病位：反應或作用部位

病勢：反應時間、質量、方向

圖二　疾病辨證結構

爲了配合進行中醫體質之研究，我們選擇系統性紅斑狼瘡（Systemic Lupus Erythematosus 簡稱爲 SLE）做爲研究主題，它是一種自體免疫反應所引起的慢性發炎性疾病，造成多器官系統的侵害，表現出多樣化的症候型態(1)。爲了診斷這個疾病，西醫學者將該病患臨床上呈現出的症狀（Symptoms）、徵象（Signs）及實驗室資料（Laboratory Data）歸爲一組組的集合，做爲診斷的基本指標。這種疾病的診斷模式與中醫「同病異證」的辨證思想相符合(2)。而儘管眾多學者專家之努力，對本病的病因病機仍然不甚明瞭，治療模式亦未盡完善。鑑於國人較高之發病率(3)，有必要對此疾病做更積極之了解。而近來之研究結果證實地理因素對體質的影響(4)，臨床研究原發性肺癌患者體質，亦證實氣虛質患病率較高(5)，因此我們嘗試以中醫辨證之觀念，針對本病患者的體質狀態做一分析，期望從傳統醫學之角度，對這個疾病的機轉做研究，以便進一步結合中西醫學，建立治療本病之較完善模式，同時我們亦將由患者體質分型資料，嘗試檢定體質分型的診斷標準，並進一步建立較客觀之指標，以供醫師臨床研究之參考。

第二章　文獻綜述

第一節　體質定義及分型的文獻回顧

回溯醫學史文獻，由於科學觀察工具的限制，不論在中國或是西方，對於病人本身的觀察與分析是早期醫學最重要的工作，因此體質的概念也是早期醫學的主要重點。如西元前504～433年的Empedocles及Pythagors 提出的四要素學說(6)，認爲一切物質由火、水、土、氣組成，在人體形成血液、粘液、黃膽汁及黑膽汁四種體液，而健康或疾病則與四種體液的平衡狀態相關。 此一學說經 Hippocrates， Aristotle 和 Galen 等人之發揚，乃成爲在 Pasteur 研究細菌病原前西方最重要的醫學理論(7)。 而在中醫的典籍文獻中，最早有關體質學說的論述，見諸於秦漢時期的《內經》(8)， 其後歷代醫家，僅摭拾其中的部分內容，並未有新的創論，然而《內經》體質分析的概念則逐漸融入於中醫的診斷治療中，並形成了辨證論治的主要基礎。一直到七十年代後期(9)， 在中醫現代化研究熱烈進行中，許多學者對中醫體質學說重新進行整理、研究，才使中醫體質學說形成一個更完整的體系。有關體質之定義及體質分型之研究文獻敘述如下：

一、體質之定義

在今日的醫學臨床上，體質常常僅是一個空泛的名詞，醫療人員習慣上把找不到病因的疾病，或是診斷治療上的偏差，歸咎於病人的體質，它在概念上僅模糊地指出和遺傳及後天環境相關之身體狀態。從文獻上發現不少學者嘗試爲體質建立定義，我們將它列於表一：

表一　體質定義資料

出　處	定　義
Ciocco.	人類體質研究之目的：在發現個體形態，生理、心理和病理學特性上，穩定有機的相關作用（整體的生物學的相關性），以及最後這種相關性之正確數字測量。特別是在體質和疾病之關係上、形態學以及正常或病理生理上的變異，決定了個體在傳染病或其它疾病之反應傾向。(10)
Pearl.	個體的生物學體質（完整的人格），決定於診斷當時

的內分泌系統、自主神經系統、血管及血管運動系統以及中樞神經系統（精神影響）之功能狀態（緊張度和平衡性），同時也受血液之理化特性，以及天賦整體或個別器官解剖結構之強弱程度，或年齡之影響。(10)

Tucker, Lessa. 體質可定義爲個體之形態、生理和心理特性之總和，並具有種族、性別和年齡之差異，大部分由遺傳決定，但也受環境因素之不同程度影響。它綜合表現爲一個生物學的實體，在正常狀態下有較寬的不同程度的波動變化，偶而超越界線，進入異常或病理的範圍。(10)

王琦 體質是由先天遺傳和後天獲得所形成，在形態結構、功能活動方面固有的，相對穩定的個體特性，並表現爲與心理性格的相關性。體質表現爲在生理狀態下對外界刺激的反應和適應上的某些差異性，以及發病過程中對某些致病因子的易罹性，和病態發展過程中的傾向性。(5)

匡調元 體質是人群及人群中的個體，在遺傳性的基礎上，在其生長、發育和衰老過程中形成的機能、結構和代謝上相對穩定的特殊性，這種特殊性往往決定著他對某些致病因子的易感性及其所產生病變類型的傾向性。(11)

何裕民 體質既屬於個體的生理特性，也是一大類複雜的生命現象，體質問題貫穿于所有醫學問題之始終。(12)

母國成 在機體發育進程中，身體狀況的強弱，及其與疾病鬥爭的過程中所表現出的穩定的個體特徵，可以稱作體質。(13)

田代華 體質就是機體的狀態，是人體在其生長發育過程中形成的結構、機能和代謝上的特殊性。中國醫學所說的體質，主要與人體的陰陽、氣血、津液以及臟腑經絡的功能狀態有關。(14)

鄭元讓	體質是言人體的素質，在常態下機體的自我調節控制能力和對外界的適應能力。(15)
楊嘉進	體質（包括氣質）是人們通過先天稟賦，後天調養所形成的與自然、社會環境相適應的形態，氣化功能，神態活動方面所表現的特性，它反映機體內陰陽運動形成的特殊性，這種特殊性以氣血爲基礎，並由臟腑盛衰所決定。(16)
施毅	體質側重於反映個體生理機能上相對穩定的固有特性。體質的形成與先天稟賦有密切的關係，新個體產生的差異是人類物種進化的必然。(17)
王德春	體質是人群中的個體在其生長發育過程中形成的代謝，機能和結構上的特殊性。(17)
王慶其	體質是人類的個體在功能、形態、結構上相對穩定的特殊性，它在生理上表現爲個體的生理反應的特性，在病理上則表現爲個體的發病傾向性。(18)

我們發現東西方學者對體質的認識相近，其特點如下：

1.它包含了形態、生理、心理及病理學之內涵。

2.它是穩定的個體特徵。

3.它具有個體之差異性。

4.它受到遺傳和環境因素的影響。

5.具有對致病因子之易罹性和發病的傾向性。

綜合學者們的見解，我們認爲體質的概念存在於大部分醫學研究的主題中。它包含了三個部分：一是體態，也就是身體的解剖結構，或稱體格；二是質能，指維持身體功能的質量和能量狀態，或稱狹義的體質；三是氣質，指心理的活動和行爲特性。從中醫身心合一的整體觀來看，王琦所給予體質之定義較爲完善。而本文之研究目的在了解接受西醫治療中之SLE 患者體質特性，故僅針對王氏所述疾病之傾向性做探討。

二、體質之分型

㈠中醫典籍中的體質類型：

最早的體質文獻記載見諸於《黃帝內經》，其內容也最爲詳盡。

內經的體質分類主要有三種：其一是以外表形態來分類。如《靈樞・衛氣失常篇》云：「腘肉堅，皮滿者，肥。腘肉不堅，皮緩者，膏。皮肉不相離者，肉。……膏者，其肉淖而粗理者，身寒。細理者，身熱。脂者，其肉堅，細理者熱，粗理者寒。膏者多氣而皮縱緩，故能縱腹垂腴。肉者，身體容大。脂者，其身收小。……膏者多氣，多氣者熱，熱者耐寒。肉者多血則充形，充形則平。脂者其血清氣滑少，故不能大，此別于眾人者也。……眾人皮肉脂膏不相加也，血與氣不能相多，故其形不小不大，各自稱其身。」(19)

又如《逆順肥瘦篇》云：「……此肥人也，廣肩，腋項肉薄，厚皮而黑色，唇臨臨然，其血黑以濁，其氣濇以遲，其爲人也，貪於取與。……瘦人者，皮薄色少，肉廉廉然，薄唇輕言，其血輕氣滑，易脫于氣，易損于血……刺常人奈何。……視其白黑，各爲調之，其端正敦厚者，其血氣和調。」(20)

其二以四象陰陽來分類。如《靈樞・通天篇》云：「太陰之人，其狀黮黮然黑色，念然下意，臨臨然長大，腘然未偻，此太陰之人也。少陰之人，其狀清然竊然，固以陰賊，立而躁捷，行而似伏，此少陰之人也。太陽之人，其狀軒軒儲儲，反身折腘，此太陽之人也。少陽之人，其狀立而好仰，行則好搖，其兩臂兩肘，則常出於背，此少陰之人也。陰陽和平之人，其狀委委然，隨隨然，顒顒然，愉愉然，旋旋然，豆豆然，眾人皆曰君子，此陰陽和平之人。」(21)其論述多以人格氣質和行爲爲主。五態人分類特性見表二(22)。

表二　體質五態人分類

	體質依據	特點	
		稟性行爲	外觀形態
太陰之人	多陰無陽，陰血濁，衛氣澀，陰陽不和	貪而不仁，表面謙虛，假裝正經，內心險惡，好得而惡失，喜怒不形于色極端自私	身體長大，面色黯黑，故作姿態，假意謙虛，卑躬屈膝
少陰	多陰少陽，小胃而大腸	內藏賊心，喜貪小利，嫉妒性重，喜傷害人，	貌似清高，行動鬼祟，深懷陰險害人之心，站

之人		對人毫無恩情	立時躁動不安，行走似伏
太陽之人	多陽少陰	好表現自己，洋洋自得，好說大話，但缺乏能力，言過其實，好高騖遠，作風草率，意氣用事，過于自信，雖遭挫折，而不自悔	神情高傲自滿，氣度軒昂激揚，體態挺胸凸肚
少陽之人	多陽少陰，經小而絡大，血在中而氣在外，實陰而虛陽	辨事精審，自尊心強，好自我宣傳，喜搞外交，出頭露面，不願埋頭工作	慣于站立時頭仰得很高，走路時搖搖身體，常挽其兩臂于身後
陰陽平和之人	陰陽氣和，血脈調	能安定自處，不計較個人名利得失，心安而無畏懼，志淡而無所妄喜不與人爭，順從事物發展規律，地位雖高，仍很謙虛	雍容穩重，面容溫和嚴正，目光慈祥，待人和藹，作風光明，舉止有度

其三以五行來分類。如《靈樞・陰陽二十五人篇》云：「木形之人，比於上角，似於蒼帝，其爲人，蒼色，小頭，長面，大肩背，直身，小手足，好有才，勞心，少力，多憂，勞於事，能春夏不能秋冬，感而病生足厥陰，佗佗然。……火形之人，比於上徵，似於赤帝。其爲人，赤色，廣引，脫面，小頭，好肩背髀腹，小手足，行安地，疾心，行搖，肩背肉滿，有氣，輕財，少信，多慮，見事明，好顏，急心，不壽暴死，能春夏不能秋冬，秋冬感而病生手少陰，核核然。……土形之人，比於上宮，似於上古黃帝。其爲人，黃色，圓面，大頭，美肩背，大腹，美股脛，小手足，多肉，上下相稱，行安地，與足浮安，心好利人，不喜權勢，善附人也。能秋冬，不能春夏，感而病生足太陰，敦敦然。……金形之人，比於上商，似於白帝。其爲人，方面，白色，小頭，小肩背，小腹，小手足，如骨發踵外，骨輕，身清廉，急心靜悍，善爲吏，能秋冬不能春夏，春夏感而病生手太陰，敦敦然。……水形之人，比於上羽，似於黑帝。其爲人，黑色，面

不平，大頭廉頤，小肩，大腹，動手足，發行搖身，下尻長背，延延然，不敬畏，善欺紿人戮死，能秋冬不能春夏，春夏感而病生足少陰，汗汗然。」 (23)。五行人特性見表三(24)。

表三　體質五行人基本型特點

類型	五音	類別	膚色	體　形	稟　性	適應能力
木形	上角	足厥陰肝	偏蒼	頭小、面長、肩背寬，身直、手足小	有才智，好用心思，多慢勞，體力不強，雍容安重	耐春夏、不耐秋冬，秋冬易受寒邪
火形	上徵	手少陰心	偏赤	齒根寬闊，顏面狹小，肩背髀腹勻稱，手足較小，肩背部豐滿	有氣魄，輕錢財性急，步履急促，走路身搖，分析能力強，浮而不實	耐春夏、不耐秋冬，秋冬易受寒邪 不能安享天年，易突然死亡
土形	上宮	足太陰脾	偏黃	臉圓、頭大、肩背豐滿、腹大、下肢健美手足小，上下勻稱，步態穩重	誠懇忠厚，內心安定，助人爲樂，善與人相處，不爭權勢	耐秋冬不耐春夏，易在春夏季感受溫熱之邪
金形	上商	手太陰肺	偏白	膚色白淨，方臉，小頭，肩背小，腹小，手足小，足跟堅壯突出	稟性廉潔，冷漠，峭薄少恩，性急，身輕捷，不動則靜，動則悍猛果敢，有決斷之才	耐秋冬不耐春夏，春夏易受溫熱之邪
水	上	足	偏	面部不光潔，頭大，頰腮部寬，	不恭敬，無所畏懼，猥瑣卑下，	耐秋冬不耐春夏，春夏易感溫熱

形	羽	少陰腎	黑	兩肩狹，腹大，手足喜動，行時身搖，尻骨和脊背較長	好欺詐，以致常被殺身死	之邪

《內經》的體質分類大抵屬於廣泛性之體質記錄，包括了體格、質能、和氣質三部分，涵蓋了社會和心理層面，對於臨床實踐，僅能提供一個參考，而其個體差異性之觀念卻爲後來醫學發展產生重大影響。自《內經》之後，僅有晉朝皇甫謐《鍼灸甲乙經》中重引《內經》陰陽四象及五行二十五人分類(25)；1894 年朝鮮醫師李濟馬著《東醫壽世保元》發展四象分類(26)；1983年鄭元讓延續《內經》及《傷寒論》思想，在六經辨證的基礎下，分爲太陽人、陽明人、少陽人、太陰人、少陰人、和厥陰人六型，主要敘述其形態，以及因陰陽血量之不同，而致反應、受病、病程、傳變、以及治療預後之差異(27)。

㈡西方醫學中的體質類型

起源於古希臘羅馬時期的四液說是最早的分類。該學說認爲任何事物都可歸爲冷、熱、濕、乾四種特性。濕熱組成多血質（Sanguine temperament）、乾熱組成膽汁質（ Cholenic temperament）濕冷組成粘液質（Phlegmatic temperament）、而乾冷則組成乾粘液（Dry phlegmatic temperament）。至十七世紀， Daniel 及 Riverius 等學者將四種類型之特性做了簡要的敘述(10)：

1. 粘液質型（Phlegmatic or lymphatic type）：虛胖體型，少毛、狹窄血管、活動及智力遲緩，個性平和，食慾及性慾較差。
2. 多血質型（Plethoric or sanguine type）：體壯體型，性慾中度旺盛，具強而盛的脈搏，好的食慾。
3. 膽汁質型（Bilious type）：乾瘦體型，但具聰明及能量，挑食，性慾最強，有強而快的脈搏及好的血管。
4. 黑膽汁質型（Melancholic type）：瘦而晦暗體型，多毛、狹窄血

管，脈搏緩慢，食慾大，易便秘，性慾不高。

十九世紀初，Tomas 依個體神經、肌肉、體液及血管活動性將體質分成六型，並且認爲健康的概念與平衡的體質組成及良好比率的體格發展相關(10)。

十九世紀末，病理解剖學家 Beneke 研究體內器官與年齡、疾病和體格型態之關係，提出兩種型態上相反的體格類型。其一以不發達之骨骼肌肉系統及大肺小肝爲特徵；另一者則以發達的骨骼肌肉系統，小肺、大肝及強盛的心血管系統爲特徵 (10)。

二十世紀初，Mills 研究身體習慣與內臟形態位置、張力及活動力之關係，提出了高張力及無張力二分法的類型(28)。 Ciocco 也總結多位學者之見解，提出四種分型與疾病罹患的傾向關係(10)。此後，由於遺傳學、免疫學、內分泌學及精神神經醫學之快速發展，體質問題也更受重視。從上述資料顯示，西方醫學的體質分類，類似於中醫內經中陰陽四象分類的模式，值得再深入研究。

㈢臨床體質分型

近年來學者對於疾病易感性和傾向性產生濃厚興趣，針對病理體質之研究提出不同之分型方式，我們將它整理如表四。

表四 中醫臨床體質分型

學 者	體 質 分 型
匡調元	正常質、遲冷質、倦白質、燥紅質、膩滯質、晦澀質(29)
何裕民	正常質、陰虛質、血虛質、氣虛質、陽虛質、痰濕質、瘀滯質(4)
王 琦	正常質、陽虛質、氣虛質、陰虛質、痰濕質、瘀血質、濕熱質(16)
母國成	陽虛質、氣虛質、血虛質、陰虛質、痰濕質、瘀血質、氣滯質、陰盛質、陽盛質(13)
田代華	陽虛型、氣虛型、血虛型、陰虛型、痰濕型、血瘀型、氣滯型、陰寒型、陽熱型、津虧型、動風型、蘊毒型(14)
周國雄	陽多陰少型、陰多陽少型、陰陽平和型(30)

由於學者們之分類方式不一，我們依照病證結構做一分析，認爲部分學者將病因、病性、病位夾雜分型，不利於體質調查研究，依照體質之概念，它應指病性（反應質能特性及狀態）及病位（反應及作用部位）兩部分，而病位又包括身體生理反應部位及病因作用部位二概念，爲使研究主題單純，我們將體質研究範圍置於病性分析上，它包含身體質量及能量狀態，亦即指中醫所談之陰陽氣血之平衡概念，當其處於平衡狀態，我們將其歸爲正常質，而當出現不平衡現象時，則分析其虛證（減弱）之歸類。

此外，陰陽氣血之不平衡出現後，造成臟象生理功能變化，因而產生二種病理性產物：一爲痰濕，一爲氣滯血瘀，雖然它們是疾病的二級變數，但有時在疾病發展上之地位反而更爲重要，因此我們亦將它們歸爲體質研究上之類型；而較具爭議性的問題還有陽盛型及陰盛型兩類，依照內經靈樞天年壽命有極限概念(32)，及臨床病因之分析，我們認爲陽盛型及陰盛型僅爲暫時性或潛性階段，陽盛型多歸諸於陰虛或潛性陰虛，或者爲病因作用下神爲主體運作之反應，而陰盛型則多歸諸於陽虛型，因此將其排除於研究分類上。

㈣體質分型及辨證的規範

雖然辨證及體質分型之精神於內經已然建立，但至近代在分型的客觀化上卻未有大的進展。綜合研究結果，規範研究之工作分爲幾方面：一爲個人進行之分類，係臨床資深醫師從典籍文獻對證型進行定義與分析，如柯雪帆(33)、鄧鐵濤(34)、馬建中等所制定之辨證診斷規範是爲此類。二爲由資深醫師會議討論制定之標準，如上海市之腎虛辨證標準，福建省之脾陽虛標準，浙江省心陰虛標準，以及大陸全國中西醫結合研究會制定之虛證及血瘀證辨證標準等(35)，雖然較爲客觀，仍然有待檢定。三是以臨床調查資料檢定並修正出之客觀指標，如陳國林等應用

逐步回歸方程之研究(36)，屬相當少數之報告。我們認爲體質分型或辨證分型客觀指標之建立，是中醫進行臨床研究前急待解決之基本工作，因此在研究中將同時以統計分析方法對體質分型標準進行檢定與修正。

第二節　系統性紅斑狼瘡之現代醫學觀

一、流行病學研究

SLE 之發病率和盛行率，受許多因素的影響，如年齡、性別、人種、遺傳、和環境因素均可影響到發病之頻率。國外之研究顯示 SLE可以發生在任何年齡，但大部分的病人是在二十至四十歲間被發現(1)。 本病好發於女性，在兒童時期女性約爲男性之三倍，而在十至四十歲間約有90%至95%患者是女性，其年發生率爲每十萬人口中約 6至50人發病(37)，並且人種中以黑人、中國人、以及北美印第安人有較高發病率(1)， 據估計美國約有五十萬名 SLE患者(38)。有關國人之報導，在北京之研究指出 SLE之年發生率正在增加，於擁有20,000名工人的二個工廠中，調查了1700名志願者，共發現10名SLE 患者，其患病率爲 5.8/1000 (39)。 但在台北之社區研究， 則僅爲 0.5/1000 (40)。1991年台北榮民總醫院報導 796例SLE之回溯性分析，發現被診斷爲 SLE之患者約佔住院病人之 5/1000 ，而其年齡、性別與 SLE之發病關係亦有其特點，如表五(41)。

表五　SLE 發病之性別、年齡分布

年 齡	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
女 性	12	195	273	159	62	18	8
男 性	4	20	18	14	6	6	1
比 率	3	9.8	15.2	11.4	10.3	3	8

二、SLE 的病因研究

本病的病因尚不清楚，一般認爲可能爲許多因素之綜合所引起：

1.慢性病毒感染：

雖然病毒之分離及培養尚未成功，有些證據顯示 SLE可能與病毒感染有關，如表六(42)。相關之病毒包括麻疹病毒、副流行性感冒病毒、單純泡疹病毒、EB病毒、風疹病毒、巨細胞病毒、及C型病毒(43)。

表六 SLE 由病毒致病之間接證據

SLE 的臨床特性，免疫學及病理表現與某些病毒感染相似
電子顯微鏡下觀察到管網結構的包涵體，似副黏病毒之存在
針對病毒抗原之高體液性免疫反應
在動物模式中，病毒誘發或加重自體免疫疾病
患者家屬及醫護人員增高之自體抗體頻率

2.遺傳因素：

SLE有明顯之遺傳性。親屬之發病率爲5%，較一般人 0.01%高出數百倍。而雙胞胎患者之研究中，亦顯示同卵雙胞胎要較異卵雙胞胎之罹患率高出很多倍(43)。在人體白血球抗原(HLA) 之研究發現 SLE 病人 HLA-B8， DR2， DR3 ，DQW1高於對照組，而補體 C3、C4 欠損較正常人多 (43)。

3.環境因素：

紫外線之照射會增加 SLE病人之皮膚症狀及病理表現。有人研究認爲日光中之紫外線會使 DNA轉化爲胸腺嘧啶二聚體，有較高之抗原性，會加重自體免疫反應(44)。目前已知有多種藥物會引起狼瘡樣反應，其中以Hydrazine和 Procainamide 最有名(45)。而環境中有許多物質亦可能有相關性，特別是飲食，在動物試驗中，飲食可引起猴子產生類似狼瘡之疾病(43)。但SLE 患者家屬之較高發病率，是由遺傳、環境，或是

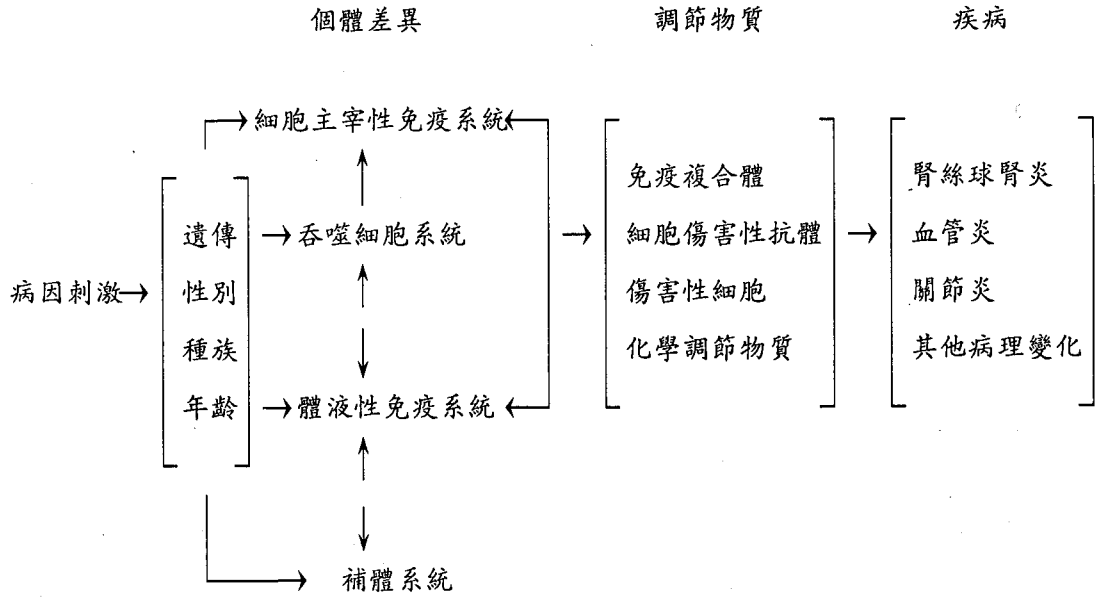
感染所致，仍待進一步研究，因爲他們通常具有這些共同因子。

4.內分泌因素：

大部分 SLE 患者都是生育年齡之婦女。 研究發現在 Klinefelter's syndrome病人，其 SLE罹患率亦增加；動物研究亦相似，NZB/NZW 種雌性鼠，其發病較雄性鼠爲嚴重，在藥物造型或人工摘除雄鼠生殖腺後之模型，亦有相同結果。而雄性激素可減輕腎臟病變，延長壽命，相反地雌性激素可加重病情(43)。

三、SLE 的病理研究

SLE 是免疫複合體病的原型(46)，其典型的病理是血液之中免疫複合體沈積於身體的各組織器官引起炎症反應，特別是腎絲球腎炎，血管炎，和關節炎。除此之外，SLE 病人組織器官之傷害，還可由細胞傷害性自體抗體，及傷害性細胞共同造成，其關係如圖三所示(42)。



圖三 環境及個體在SLE病理變化之相互關係

由於 SLE 是全身性免疫反應疾病，因此它可能出現各式各樣的臨床症狀，其臨床常見之病症如表七(47)。

表七： SLE 患者臨床症狀

症 狀	頻率（%）
倦怠	80-100
發熱	>80
體重減輕	>60
關節炎、關節痛	~95
皮膚	>80
蝴蝶斑	>50
光敏感	>55
黏膜潰瘍	27-41
禿髮	~70
雷諾氏現象	17-30
紫斑	15
蕁麻疹	8
腎臟	~50
腎病	18
腸胃系統	38
肺臟	0.9-98
肋膜炎	45
肋膜積水	24
肺炎	29
心臟	46
心包膜炎	8-48
心雜音	23
心電圖異常	34-70
淋巴腺病變	~50
脾腫大	10-20
肝腫大	25
中樞神經系統	25-75
功能障礙	most
精神病	5-52
痙攣	20-52

四、SLE之診斷

目前 SLE 之診斷是依照美國風濕病協會（ ARA ）1982年推薦之診斷標準如表八(48)。 它的敏感性和準確性均達 96%。

表八　1982年ARA重訂之SLE診斷標準

1. 蝶狀皮疹
2. 盤狀紅斑狼瘡
3. 對光敏感
4. 口腔潰瘍
5. 關節炎，無浸蝕性的
6. 漿膜炎：包括肋膜炎、心包膜炎
7. 腎疾患：(a)尿蛋白每天持續高於0.5公克，或大於"+++"
   (b)細胞圓柱體
8. 神經疾患：(a)猝發（大發作），非藥物或代謝異常引起
   (b)精神症，非藥物或代謝異常引起
9. 血液疾患：(a)溶血性貧血
   (b)白血球減少症，小於4,000／立方毫米
   (c)淋巴球減少症，小於1,500／立方毫米
   (d)血小板減少症，小於100,000／立方毫米
10. 免疫疾患：(a)紅斑狼瘡細胞陽性反應
   (b)抗去氧核糖核酸抗體
   (c)抗—Sm抗體
   (d)僞陽性梅毒血清試驗，持續6個月以上
11. 抗核抗體：必須排除藥物誘導紅斑狼瘡症候群

在不同時間或同一時間具備4項或4項以上，即可診斷爲SLE由於在北京之研究顯示中國人之發病率及臨床表現與國外略有不同，如盤形紅斑狼瘡、肋膜炎、心包膜炎、及梅毒血清試驗假陽性結果均較美國爲低

，故大陸學者修正ARA 1982年診斷標準，以適合中國人之診斷如表九(39)。

表九 大陸學者修定SLE診斷標準

1. 蝴蝶斑或盤形紅斑狼瘡
2. 關節炎或關節痛而無關節變形
3. 禿髮
4. 雷諾氏現象
5. 口腔潰瘍
6. 肋膜炎或心包膜炎
7. 光敏感
8. 精神神經症狀
9. 血沈速率（ESR）> 20 mm／hr
10. 白血球減少或血小板減少，或溶血性貧血
11. 狼瘡細胞陽性檢驗
12. 蛋白尿
13. 抗核抗體陽性
14. 高r-球蛋白血症

以上具備6項或6項以上，即可診斷爲SLE

五、SLE之治療及預後

SLE 之治療應包含急性和慢性病期二個部分，急性期以控制病情爲要，慢性期之治療則包括病患教育、定期病情評估和治療藥物調整。成功之治療應包含控制病情、減少器官損傷及降低藥物治療之副作用。藥物治療部分，輕度症狀可以非類固醇類之抗發炎藥（NSAIDs）處理，而主要之治療還是腎上腺皮質素。其餘的藥物尚可應用抗瘧疾藥物及免疫抑制劑。然而這些藥物均有不少副作用，如 NSAIDs 可能出現腸胃刺激、潰瘍惡化、腎損害和中樞神經症狀，類固醇類引起免疫代謝之失調及感染問題，抗瘧疾藥物造成眼睛毒性傷害，而免疫抑制劑除骨髓抑制、

增加感染機會外，還可能致惡性腫瘤(49)，因此治療藥物上仍有許多問題待突破。由於診斷治療之進步，SLE病人十年存活率已經超過 90% (1)， 而由於感染，併發症造成死亡之比率也大爲增加，可見對病人長期治療之相關問題將更爲重要。

第三節 中醫學對系統性紅斑狼瘡之研究

斑狼瘡在中國古代醫籍中，並無明確之記載，由於本病對人體之嚴重危害，近年來有不少學者從中醫或中西醫結合之角度，對本病的病因病機及臨床做研究，他們獲致共同之結論，認爲治療本病必須西醫辨病與中醫辨證相結合(50)，如此才能同時掌握疾病變化與病人體質。茲將有關中醫對本病之研究做一綜述如下：

一、病名的研究：

有關本病病名之研究多根據其臨床表現，尋找文獻中類似的記載，由於本病症狀變化多端，虛實夾雜，或以皮膚症狀爲主，或以全身症狀爲主，或以關節或腎炎爲主，因病情發展階段不同，累及臟腑之差異，而有不同之見解。朱仁康、張鏡仁 (51)、汪履秋(52)、吳聖農(53)、王閬卿(54)據典型臨床症狀，認爲本病屬於《金匱要略》所提之「陰陽毒」範圍；而針對關節症狀，丁濟南(55)、吳聖農、王閬卿等認爲屬於痺症之範圍。此外尚有學者認爲懸飲、風水、虛勞、水腫、日曬瘡、鬼臉瘡、流皮漏、蝴蝶丹、馬纓丹等病名與本病相關(9)。 而針對中醫文獻之研究，張學成將文獻中與本病相關之98種病名，依主次症候計分方式，分析文獻記錄之症狀，結果顯示《聖濟總錄》所列「婦人血風」一病與本病最爲切合(56)。其合於本病之症狀有；四肢走注疼痛（關節炎、關節痛），癮軫丹起（蝴蝶斑），足腫面浮（腎疾患），胸脅滿（漿膜炎），虛勞、四肢無力，少力（倦怠），發熱（發燒），食少、嘔逆、

惡心（厭食、惡心），打撲瘀血不散、瘀血流注（血小板減少症）及肌膚瘦悴（體重減輕）等。而《金匱要略》陰陽毒之記載：「陽毒之爲病，面赤斑斑如錦文，咽喉痛，唾膿血，五日可治，七日不可治，升麻鱉甲湯主之；陰毒之爲病，面目青，身痛如被杖，咽喉痛，五日可治，七日不可治，升麻鱉甲湯去雄黃椒蜀湯主之。」(57)其描述之症狀大致同於本病，然因記錄簡要，仍待臨床進一步研究。

二、病因病機的研究：

對於本病之病因病機，學者大多分爲本虛標實來討論。張鏡人認爲本病「係風濕內含，釀熱成毒，故易累及臟腑，耗陰動血。其演變規律，初期多表現爲關節遊走性酸楚，伴紅腫，肌肉酸痛與低熱等風濕夾熱痺阻的證候。亦有表現爲熱持續不退，兩頰紅斑、皮膚損害、神昏譫語和出血傾向等熱毒熾盛的證候。」(51)指出本病以風濕外邪爲主，造成瘀熱痺阻耗傷陰血，至後期造成氣陰兩虛。

顧伯華認爲：本病「總由先天稟賦不足，肝腎虧損而發病。因肝主藏精，精血不足則虛火上炎，兼因腠理不密，日光曝曬，兩熱相搏，熱毒入裡，瘀阻絡脈，內傷臟腑，外阻于肌膚所致。或因熱毒熾盛，燔熾營血，引起急性發作；或是病情穩定，只現陰虛火旺，肝腎不足的症候；或因肝氣郁結，久而化火，以致氣血凝滯；或因病久氣血兩虛，而致心陽不足。但病之後期，多陰損及陽，累及於脾，以致脾腎陽虛。」(51)

汪履秋認爲：「本病主要是由於外感風濕熱毒所致。風熱毒邪內燔營血，則見面部紅斑；風濕熱邪痺阻肌肉關節，氣血運行不暢，故關節肌肉疼痛」「病理變化除了風濕熱毒等標實的一面外，還有肝腎虧虛等本虛的一面。標實與本虛往往互相影響，標實加重本虛，而肝腎虧虛容易導致風濕熱毒等標邪的侵入或稽留不去。再則本病患者由于長期使用

皮質激素、雷公藤等藥物，也易形成陰虛火旺的病理改變。(52)」

趙炳南認爲：「該病因先天稟賦不足，腎精虧乏，或七情內傷，勞累過度，或房事不節，或外受毒熱之邪，均可致陰陽失調，氣血運行不暢，瘀阻經脈，五臟耗傷。其臨床表現以虛象爲特點。」(58)

秦萬章認爲本病與血瘀有關，且可由外感六淫或內傷七情所致。「外感風寒濕，寒邪凝滯，濕邪粘澀，風寒相結或寒濕相聚而致血瘀，如本病的關節炎、關節痛、肢端動脈痙攣、月經不調等症狀；外感熱邪，日光刺激等因素傳入於經絡臟腑，與血相結而成血瘀，如本病的發熱，氣滯則血凝，如本病的肝脾腫大、淋巴節腫痛、肋疼痛、婦女的月經失調、閉經、痛經等。出血與瘀血，兩者互爲因果，影響及經絡臟腑，而導致氣血凝滯；瘀血不去，新血不得歸經則又導致出血。」(59)

綜合諸位學者之見解，可見本病是虛實夾雜，互爲因果之疾病。屬於外因的部分，包括寒、濕、熱；屬於內因的部分，包括先天腎陰不足、後天肝腎虧損等，而七情內傷、勞倦、房事失節則是加重因素。本病之病機是以熱毒及氣滯血瘀爲中心，造成陰陽失衡、上實下虛、上熱下寒、水火不濟等現象。(44) 再印證前述文獻研究所提「陰陽毒」及「婦人血風」二病之病因病機：陰陽毒係疫毒之邪熱傷人，熱盛傷津，及經絡阻塞，血脈凝滯所致(57)；而婦人血風乃得之於體虛，或血虛之時，風邪乘之。(60)可見仍是一致的。

三、中醫之辨證分型與治療

SLE5之中醫辨證治療研究很多，綜合各家見解，其主要分型有六型如下：(55)

1.熱毒熾盛型：

急性發病，壯熱，面部煽紅蝶狀紅斑，關節酸痛，皮膚紫斑，甚則煩躁口渴，神昏譫語，或手足抽搐，大便秘結，小便短。舌質紅絳

，苔黃膩，脈洪數或弦數。治宜清營解毒，涼血護陰法。方用犀角地黃湯、化斑湯、清瘟敗毒飲、黃連解毒湯、五味消毒飲、清斑湯、安宮牛黃丸、局方至寶丹等。

2.陰虛內熱型：

症見病人壯熱已退，轉爲持續低熱，手足心煩熱，斑疹黯紅，自汗，盜汗，心煩無力，懶言，關節痛楚，足跟痛，腰酸脫髮。舌質紅，鏡面舌，脈細數而軟或芤脈。治宜養陰清熱、涼血解毒法，方用青蒿鱉甲湯、平斑方，滋陰清營湯等。

3.肝腎陰虛或腎精虧損型：

病情多已趨於穩定，不發熱或偶有低熱，臉部斑疹黯褐，腰酸腿痛，關節輕度酸楚，毛髮禿落，月經不調或閉經，或伴有頭暈目眩，耳鳴，口燥咽乾，大便不潤，小便黃。舌質紅少津，苔薄黃，脈細數。治宜滋補肝腎，養血清熱，方用六味地黃丸，二至丸、五子衍宗丸、大補陰丸、知柏地黃丸、首烏地黃湯，左歸飲等。

4.邪熱（或瘀熱）傷肝型：

邪熱傷肝，邪熱盛可逼血妄行，熱邪阻絡則肝氣郁滯，熱邪傷陰可見肝陰不足症狀。症見黃疸，胸脅脹痛，吐血，衄血。舌質紅，少苔，或舌質紫黯、瘀斑、脈細弦。治宜疏肝理氣、活血化瘀法或滋陰疏肝法，方用疏肝活血湯、膈下逐瘀湯、一貫煎等。

5.脾腎陽虛型：

本型多見於病變晚期，陰病及陽，脾陽不足，脾土不能制水，腹臌脹滿，腰膝酸軟，乏力，足跟痛，肢冷面熱，口乾咽燥，尿少或尿閉；或見懸飲，胸脅脹滿，胸憋氣促，喘咳，痰鳴，精神萎靡。舌質淡，苔少，舌體胖嫩，脈沈細弱。治宜溫補脾腎、通陽利水法，方用眞武湯、金匱腎氣丸、右歸飲、五苓散。

6.風濕熱痺型：

以關節症狀爲主要表現，症見大小關節腫脹酸痛，肌肉酸痛不適或伴有低熱。舌質紅，苔黃糙，脈滑數或細數。治宜祛風通絡、清熱和營法，方用獨活寄生湯、三蛇合劑、蠲痺湯、石膏知母桂枝湯等。

此是從內外因正虛邪實結合辨證。亦有專論痺證者，如丁濟南以風寒濕之邪侵入皮、肉、筋、脈、骨，內含於五臟，引起「五臟痺」，故從痺論治以祛除風、寒、濕三邪爲本，治療總則是祛風溫陽，散寒除濕(55)。而秦萬章主張「瘀血論」，認爲病人臨床見症爲主之九種方藥來論治，包括紅藤注射液、丹參注射液、昆明山海棠片、雷公藤片劑、複方大黃煎劑、紅斑方加減、化毒丸、及膈下逐瘀湯或身痛逐瘀湯加減，其總有效率爲 70 %(59)。

有關中西醫結合之研究顯示臨床上可以取得較理想的療效，許多學者通過設立單純中藥組，中西醫結合組和西藥對照組比較，均發現中西結合組和單純中藥組療效較西藥組爲高。如張志禮等研究 308例 SLE患者(61)，其中中醫組48例，結合組 206 例，對照組 54例，平均追蹤6.2年，比較其遠期療效、勞動力恢復情況、存活時間、激素用量和併發症。結果顯示，中西醫結合療法可提高療效，延長存活時間、減少併發症，降低激素用量及死亡率。由於 SLE造成個人、家庭及社會之沈重負擔，應用中醫及中西醫結合治療使病人重返社會，有其重要之價值。張氏之研究發現，中西醫結合之優越性，表現在體質恢復方面，特別是妊娠問題上，14例患者結婚後正常生育，均未引起病情惡化(61)。

總結臨床實踐經驗：一般認爲發病初期，病情活動，有壯熱，關節酸痛，斑紅斑疹則宜以西藥類固醇爲主，輔以中藥治療，先控制急性症狀，待病情穩定出現低熱等陰虛內熱，肝腎陰虛或成脾腎陽虛症狀，則

漸以中藥爲主，輔以激素治療，並漸遞減激素用量以至停用激素(9)。此種治療模式，應較合乎理想，對突破現有治療瓶頸，恢復心理社會功能，有良好作用。

三、從文獻推論全身性紅斑狼瘡患者之體質狀態

對於體質之研究，匡調元認爲當病因在致病過程作用於體質時，則病勢將以體質的病理趨勢（質勢）爲基礎，發展出與體質類型相應之病證(62)。因此，我們認爲中醫之辨證論治之基礎與核心，在於「辨體質」。由於證是機體在病因作用下，體質與整體內外環境相互作用結果之綜合表現，故對體質之研究可從外在表現之症狀，探究質勢之特性做爲依據。我們再將前述 SLE研究文獻檢討如下：

㈠從中醫病因病機來看SLE病人之體質：如表十所示。

表十　病因病機對應SLE患者體質

病因病機	相對之體質類型
外感風寒濕熱	非體質因素
先天腎陰不足	陰虛質
後天肝腎虧損	陰虛質、血虛質
熱毒	陰虛質（陽亢）、痰濕質（化熱）或非體質因素
氣滯血瘀	瘀滯質
陰陽毒（疫毒邪熱傷津，血	陰虛質、瘀滯質

脈凝滯）

婦人血風（血虛、風乘之）　　血虛質

(二)從中醫辨證分型來看SLE病人之體質：如表十一所示

表十一　辨證分型對應SLE患者體質

辨證分型	相對之體質類型
熱毒熾感型	無特定體質，陰虛爲多
陰虛內熱型	陰虛質
肝腎陰虛或肝腎虧損型	陰虛質、血虛質
邪熱（瘀）熱傷肝型	瘀滯質
脾腎陽虛型	陽虛質
風濕熱痺型	無特定，正虛爲多
瘀血型	瘀滯質

綜合上列二表，其體質類型以陰虛質爲主，其次爲血虛質及瘀滯質，陽虛質及痰濕質亦可出現。基於此結果，我們設計了先驅性觀察研究，以了解國內 SLE患者之體質狀況，將敘述於後。

由於正常國人體質分析，國內尚未見報告，而SLE 病人之研究雖不少，但有關體質分型與臨床表現及病程之關係，在國內外均未見報告，因此本研究之結果，將有助於了解上述問題，對於 SLE 病人預防發病，

判斷預後將有所助益。 而近年來研究顯示： SLE 患者血清可溶性介白質-2接受體 (Soluble Interleukin 2 receptor，sIL-2R) 會增加，可能反映其疾病活動性，加上臨床廣爲運用之 Anti-dsDNA, C3, C4，Anti- cardiolilid Antibody (ACA) 等指標， 我們均將與體質分型做一分析研究。

第三章 材料與方法

一、取樣對象：

全部觀察例數共391例，分爲正常組及SLE疾病組。SLE 疾病組患者來源爲台中榮民總醫院內科部過敏免疫風濕科門診及住院病人，記錄時間自1992年一月至十二月，除去門診或住院重覆之患者，共記錄 250 位患者，病人全部符合1982 年美國風濕病學會（ARA）修訂之診斷標準，並接受西藥穩定治療（持續一個月以上同樣藥物及劑量）。且爲了配合體質研究之需要，我們再排除合併罹患其它非本病引起之疾病（包括上呼吸道或其它部位感染等中醫學之外因性疾病）。而正常組部分，我們僅觀察一般國人體質之頻率趨勢及與SLE 患者體質做對照之需要，我們選擇接近 SLE之好發年齡，共記錄了141 名正常人，包括大學部學生及高職學生，年齡在十五至四十歲間。

二、執行方式：

㈠SLE病人之記錄在台中榮民總醫院過敏免疫風濕科門診，經該科專科醫師診治後，符合SLE 診斷標準之患者，立即進行中醫體質記錄；住院病人則於住院確定診斷後由醫師至病房執行記錄。

㈡正常人之取樣我們分兩個地點進行。二、三十歲年齡，是考慮生育年齡層患者對照之參考，我們以中國醫藥學院學生，自覺身體正常之學生爲對象，於1992年二月學期註冊時進行，不分科系隨機記錄94位學生，包括男性51人，女性43人，年齡在21至38歲。而15至20歲年齡層，是考慮做爲青春期患者之對照參考，我們以省立豐原商業職業學校爲對象，抽取三年級會統科學生，自覺身體正常者，於1992年四月進行體質記錄47人。

㈢記錄內容：內容分三部分，包括基本資料、自覺症狀和體徵。基本資料有姓名、性別、籍貫、身高、體重、血型、出生地、職業、學歷、生日（年齡）、婚姻、嗜好、嗜味、睡眠、過敏、家族史、疾病等。與本研究有關之內容爲性別、年齡、身高、體重，其餘項目是後續研究長期觀察之資料。體徵部分含體形、色澤、肌膚狀態，和舌診、脈診均由醫師記錄。自覺症狀部分，我們針對體質分型診斷之內容，設計成較口語化之問題。執行時由醫師逐項解釋並記錄。

㈣體質診斷，依據記錄之結果，分別轉錄於體質分型診斷表上進行診斷，即得正常人及患者具有之體質類型。

㈤利用濁度計（Nephelometry）測量血清補體C3及C4。

㈥利用酵素免疫試驗法（ Enzyme-link Immunosorkant assay, ELISA ）測量血液中抗雙鏈DNA（Anti-dsDNA）可溶性介白質—2 接受體（sIL-2R）、以及抗心脂抗體 (ACA)的濃度。

㈦SLE 疾病活動度積分：

爲比較病患之疾病臨床活動情形，依據台中榮民總醫院過敏免疫風濕科制定之疾病活動度累計積分（cummulate disease activity score），即病程中曾有蝴蝶斑，盤形紅斑，口腔粘膜潰瘍，光敏感，指

趾端血管炎，雷諾氏現象，發燒，關節疼或關節炎，精神神經症狀，漿膜炎，心肌炎者各計一分，而有Anti-dsDNA抗體，腎病症候群，血清creatinine曾大於 1.4mg%，各計二分。

三、中醫體質分型和診斷標準：

中醫體質分型和診斷標準，我們綜合前述文獻回顧之結果，採用何裕民等於1984年在大陸陝西、黑龍江、江蘇、浙江等四省分，進行不同時、地 2269 例體質調查研究之模式(4) ，並於1991年10至12月，先針對自覺症狀部分執行預試驗，將疾病病態症狀之習慣用語略加修正，以適合本地問卷之執行，但

表十二：體質類型及其診斷標準

類　型	症　　狀	體　　徵
尋常質	胃納佳，睡眠安，能耐寒暑，二便調，平素無明顯自覺不適	體壯力強，面色潤澤，脈和緩有力，舌象正常
血虛質	1.頭暈2.眼花3.耳鳴4.失眠5.心悸6.肢體麻木或運動不便（六項中具備三項或三項以上）	1.面色萎黃或白皙2.指甲及唇色淡白3.脈細弱4.舌淡（四項中具備二項或二項以上）
陰虛質	1.五心煩熱2.口乾咽乾3.急躁易怒4.盜汗5.失眠（五項中具備二項或二項以上）	1.顴紅升火2.舌紅少苔3.脈細數（三項中具備一項或一項以上）
氣虛質	1.頭暈2.氣短3.懶言音弱4.目眩5.倦怠6.乏力7.自汗8.嗜睡（八項中具備三項或三	1.面色無華2.脈虛無力3.舌淡或淡胖有齒痕（三項中具備二項或二項以上）

	項以上）	
陽虛質	1.畏寒肢冷2.疼痛喜按喜暖3.便軟或溏4.夜尿頻而清長（第一項必備，後三項兼見一項或一項以上）	1.面色白2.身目浮腫3.脈沈微或遲4.舌淡胖苔潤（四項中具備二項以上）
痰濕質	1.胸悶2.痰多3.白帶多4.納呆5.頭重6.身重7.倦怠8.嗜睡9.口中粘膩或甜（九項中具備二項或二項以上）	1.舌苔厚膩2.脈濡或滑（二項中具備一項或一項以上）
瘀滯質	1.疼痛常作2.痞悶作脹（二項中具備一項或一項以上）	1.膚色晦暗2.口唇紫暗3.肌膚甲錯4.舌暗或有瘀斑點5.脈澀（五項中具備二項或二項以上）

原則保留大陸研究之標準，以爲比較之基礎。其分型及確定診斷之標準如表十二所列。針對分型及診斷標準有二項說明：

㈠症狀與體徵均合於標準者可診斷爲具備該項病理體質，未達標準者，則列入尋常質中，留待後續研究。

㈡血虛質及陰虛質可合併爲廣義之陰虛質；氣虛質及陽虛質亦可爲廣義之陽虛質，我們將據此與大陸學者研究結果進行比較。

四、分析方法：

㈠將患者資料依編號輸入電腦資料庫，使用SAS（Statis- tical Analysis System，SAS Institute，N.C.，USA）統計軟體執行分析。

㈡體質類型頻率與臨床疾病表現之關係，採用T 檢定及卡方檢定進行分析。並利用多變量分析法中之多元尺度法 (Multidimentional Scaling , MDS) 尋找 SLE患者臨床症狀與體質類型之關係。

㈢在探討中醫體質分型的客觀方法上，我們嘗試將西醫臨床及實驗檢查指標，利用因子分析法（Factor analysis）中之主成份分析法（

Principal component analysis），找出可以解釋SLE 患者臨床表現之最少且具代表性因子 ，然後以這些因子利用群落分析法（Cluster anal- ysis），將特性接近的患者歸併成群，最後分析這些患者群之中醫體質是否有規律性。

㈣最後我們利用潛在變數模型（Latent variable model）(63)， 分析SLE患者體質問診資料， 希望對大陸學者提出之問診診斷標準進行檢定與修正。首先根據原來診斷標準中，各種體質類型問項之問診資料，估算潛在變數模型參數之最大概似估計量（Maximum likelihood estimator），再利用估計的結果配合貝氏定理（Bayes theorem）中事後機率（Posterior probability）的觀念進一步建立體質的問診診斷基準。有關各種體質類型的問項如下：

1.血虛體質的問項：

(1)是否常有頭暈（Vertigo：天旋地轉的感覺）的現象。

(2)是否常有眼花（Blurred vision：看東西不清楚或突然眼前昏黑）的現象。

(3)是否常有耳鳴（Tinnitus：耳中出現自覺性聲音）的現象。

(4)是否常有失眠（Insomnia：睡不著或多夢而睡不好）的現象。

(5)是否常有心悸（Palpitation： 正常起居下自覺心臟有明顯的跳動）的現象。

(6)是否常有肢麻（Numbness of limbs： 手腳麻或運動不靈活）的現象。

2.陰虛體質的問項：

(1)是否常有五心煩熱（ Burning sensation of five centres：胸腹部熱且手或腳掌心熱）的現象。

(2)是否常覺口乾咽乾（Dry mouth and throat：喉嚨乾、說話易沙啞、口乾喜歡喝水 ）的現象。

(3)是否常覺得個性急躁容易生氣（Hot temper）。

(4)是否常有盜汗（ Sleeping perspiration：睡覺時冒冷汗）的現

象。

(5)是否常有失眠的現象。

3.氣虛體質的問項：

(1)是否常有頭暈的現象

(2)是否常覺得懶懶的不想說話且聲音低弱（Low voice or voicelessness）

(3)是否常覺得精神疲倦（Malaise）。

(4)是否常覺得全身無力（Weakness）。

(5)是否常有自汗（ Nature perspiration：白天休息時易容易流汗）的現象。

(6)是否常有氣短（ Shortness of breath：呼吸短促，常需深呼吸）的現象。

(7)是否常有嗜睡（Sleepy sensation： 想睡且睡不飽）的現象。

4.陽虛體質的問項：

(1)是否常有畏寒肢冷（Chillness and cold limbs：怕冷且四肢冰冷）的現象。

(2)是否常覺得身上疼痛，按壓或熱敷後較舒服（Pain with perference for palpation and heat）。

(3)是否常有便軟或瀉肚子（Loose stool）的現象。

(4)是否常有夜尿頻多而清長（Frequency of nocturia）的現象。

5.痰濕體質的問項：

(1)是否常有胸悶（Fullness and distress of chest：壓力感、緊束感或呼吸阻礙不順暢 ）的現象。

(2)是否常覺得精神疲倦。

(3)是否常覺得口粘或甜（Sweet taste）的現象。

(4)是否常有頭重（Heavy sensation or tightness of head）。

(5)是否常有身重（Heavy sensation or tightness of body）。

(6)是否常覺得痰很多（Massive sputum）。

(7)是否常有納呆（Poor appetite：胃口不好或覺噁心）的現象。

6.瘀滯體質的問項：

(1)是否常覺得身體常常疼痛（Frequent pain）。

(2)是否常有痞脹作悶（Fullness and distress of chest or abdomen：腹部或兩側肋骨處脹悶不舒服，在吐氣或排氣後減輕）的現象。

由於瘀滯體質證型的自覺症狀項目較少，無法進行分析，且診斷上醫師診察的體徵重要性較高，因此我們合併下列體徵項目，嘗試進行分析：

(1)膚色晦暗（Dark，dirty and lusterless skin）。

(2)口唇紫暗（Purple lips）。

(3)肌膚甲錯（Squamous and dry skin）。

(4)舌暗瘀斑瘀點（Darkness、ecchymosis or petechia of tonque）。

(5)脈澀（Irregular pulse）。

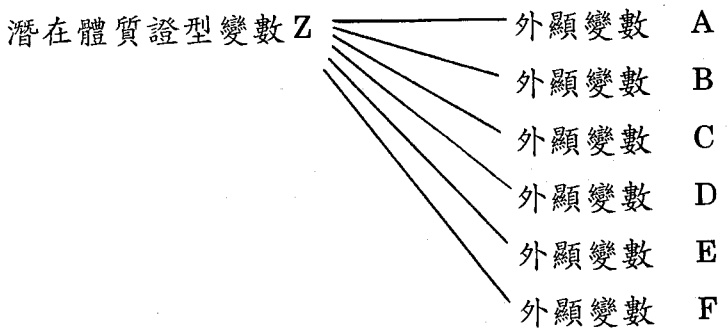
從各種體質類型的問項，我們可以定義出各個隨機變數，分別表示該問項出現的狀況，當其值爲 "1" 時則表示該症狀出現；爲 "0" 時則表示該症狀沒有出現。 由於這些隨機變數的測量尺度爲類別尺度，所以我們採用 Cramer's V 相關系數探討它們的關係。

在我們的研究中，體質問項等隨機變數爲外顯變數，而體質類型是無法直接觀測得到的，稱爲潛在變數。 我們以 $z=1$ 與 $z=0$ 分別表示有潛在某種體質證型與有潛在非某種體質證型。有關分析的基本假設如下：

假設一：在母群體（250名SLE患者）中，有某體質證型的族群所佔的比例爲 π ，$0<\pi<1$，而沒有某體質證型的族群所佔比例爲 $\pi = 1-\pi$ 。

假設二：在給定 $z = z$ 之下，各個外顯變數（問項症狀）之間互相獨立，此處 $z = 0$ 或 1。

我們可用圖四描述上述假設（假設問項有六個，其它情形類推）：

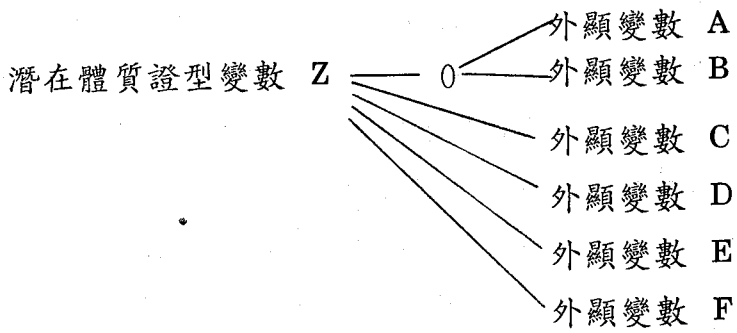


圖四：潛在體質證型變數與外顯變數的關係圖

而假若從 Cramer's V 相關係數及醫師專業判斷上，發現外顯變數中有部份非獨立，如假設A與B相關則將假設二修改如下：

假設二´：在給定 Z = z 之下，A與B相關並與其它變數間互相獨立，且在給定 Z = z 之下其它幾個外顯變數間也互相獨立，此處 Z=0 或 1。

而圖四也就可以描述成圖五：



圖五：修正潛在體質變數與外顯變數關係圖

依照假設，我們利用 1974年 Goodman 提出的方法(64)來計算SLE患者有某種體質類型的事後機率，以及沒有某種體質類型的事後機率。同時，當看到某種體質類型的事後機率大於 0.5 ，則將患者體質歸類成該種體質，小於0.5 則將患者體質歸類成沒有該種體質。在分析中，參

數的最大概似估計量以疊代法求得，且要求必須收斂。 另外我們也以0.5爲基準，計算模型的整體精確度，做爲模型結果分析之參考。

第四章 結 果

第一節 基本資料及體質分型結果

一、一般資料

全部調查例數391例。

㈠性別：男70例(正常組51例、SLE組19例)

女321例(正常組90例、SLE組231例)

SLE組女性爲男性之12.2倍。

㈡年齡：正常組年齡最小17 歲，最大38 歲， 平均年齡 22.79 歲。

SLE組年齡最小8 歲，最大85 歲，平均年齡34.31歲。

㈢體格：包括身高、體重和體態 (胖瘦程度)。體態之判斷我們採用肥胖指數

BMI=體重(kg)/身高(cm)之平方。(65)

男性：平均身高168.84，平均體重66.64，平均BMI22.70

女性：平均身高157.47，平均體重52.90，平均BMI21.22

SLE組：平均身高157.66，平均體重55.31，平均BMI22.21。

二、體質分型資料：

㈠體質類型出現頻率：見表十三

1. 正常組之病理體質以痰濕質最高，其次爲陰虛質，皆明顯高出其他型。

2. 正常女性病理體質出現率較高，男女頻率差距最大者爲血虛質。

3. SLE 病人體質以陰虛質頻率最高，其次爲痰濕質，及瘀滯質。而男女性患者相比較，除陰虛及氣虛型外，病理體質反以男性患者出現率較高。

4.SLE 女性患者體質頻率與正常女性體質頻率差距最大的爲瘀滯質，其次爲陰虛質及血虛質。

表十三 體質類型出現頻率

分 型	尋常質	血虛質	陰虛質	氣虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質
正常男性例數	30	0	11	1	0	16	1
頻率(%)	58.8	0	21.6	2.0	0	31.4	2.0
正常女性例數	35	8	25	7	4	35	5
頻率(%)	38.5	8.9	27.8	7.8	4.4	38.9	5.6
全部例數	65	8	36	8	4	51	6
頻率(%)	46.1	5.7	25.5	5.7	2.8	36.2	4.3
男性SLE例數	1	5	10	2	3	12	10
頻率(%)	5.3	26.3	52.6	10.5	15.8	63.2	52.6
女性SLE例數	43	48	140	32	11	99	99
頻率(%)	18.6	20.8	60.6	13.9	4.8	42.8	42.8
全部SLE例數	44	53	150	34	14	111	109
頻率(%)	17.6	21.2	60.0	13.6	5.6	44.4	43.6

(二)體質類型頻率與大陸學者研究結果(4) 作比較：表十四根據取樣來源，本研究樣本與義烏一地較接近，分析結果顯示本地之痰濕質及陰虛質出現頻率較高，而陽虛質之機率最少。

表十四　不同區域人群病理體質頻率（%）概況：

調查地點	總人數	尋常質	陰虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質	取樣來源
西北延安	768	21.1	40	75	6.4	0	中醫內科門診
東北五常	284	27.5	33	55.8	15.5	4.9	中醫內科門診
上　海	380	22.6	67	47.6	15.7	1.0	中醫內科門診
東南義烏	837	48.5	75.4	43.4	7.2	6.7	中醫傷科門診
台　中	141	46.1	31.2	8.5	36.2	4.3	大專學生

㈢分析體質類型頻率與性別及體格之關係：

1. 以「葉氏校正法（Yates Correction）」分析正常人性別與體質之關係：結果顯示性別與體質無統計上相關性。此與中醫理論不甚一致，可能由於統計樣本太小所致，其中血虛質之比較校正前 P=0.0284，校正後P>0.05，若加大樣本可能會得到不同結果。
2. 以 t 檢定分析正常人體格與體質之關係：表十五結果顯示體重及BMI在血虛質與非血虛質及陽虛質與非陽虛質間有統計學上之相關性。

表十五　正常人體格與體質之關係

分　型	體重(kg) (mean ±SD)	身高(cm) (mean ±SD)	BMI (mean ±SD)
血虛質	*55.00 ±11.51	157.28 ±7.12	*22.21 ±4.37
陰虛質	55.23 ±9.74	157.37 ±6.67	22.27 ±3.69
氣虛質	56.75 ±12.09	155.24 ±6.04	23.49 ±4.53
陽虛質	*61.50 ±15.08	158.61 ±9.06	*24.19 ±4.28
痰濕質	56.05 ±10.99	158.51 ±7.15	22.22 ±3.85
瘀滯質	56.45 ±11.30	157.72 ±7.35	22.62 ±4.06

* 代表與非該型比較 $p < 0.05$

3.以「葉式校正法」比較正常人與SLE患者之體質：表十六結果顯示血虛質、陰虛質和瘀滯質在正常人與 SLE 患者間均有顯著差異，而氣虛型亦有差異。考慮正常組與SLE組男女比率之差異，且以 SLE 好發女性，故將女性案例獨立出另行比較， 結果顯示陰虛質和瘀滯質出現頻率在正常女性和 SLE 女性患者間有顯著差異，而血虛質亦有統計上差異。

表十六　正常人體質與SLE患者體質頻率（%）之比較

分　型	正常人	SLE患者	校正後p值	正常女性	SLE女性患者	校正後p值
血虛質	5.7	21.2	p<0.01	8.9	20.8	p<0.05
陰虛質	25.5	60.0	p<0.01	27.8	60.6	p<0.01
氣虛質	5.7	13.6	p<0.05	7.8	13.9	p>0.05
陽虛質	2.8	5.6	p>0.05	4.4	4.8	p>0.05
痰濕質	36.2	44.4	p>0.05	38.9	42.8	p>0.05
瘀滯質	4.3	43.6	p<0.01	5.6	32.4	p<0.01

第 二 節　分析SLE患者臨床資料與體質類型頻率之關係

一、臨床資料分析：表十七

表十七　SLE患者記錄體質分型時之臨床表現

觀察項目	n	Mean±S.D.	Range	Frequency
身高(cm)	250	157.66±6.90	126-180	
體重(Kg)	250	55.31±10.19	20-87	
年齡(y)	250	34.31±12.41	8-85	
病程(y)	245	5.79±4.54	0-24	
Prednisolone劑量(mg)	245	19.01±12.44	0-60	
疾病活動度積分	243	4.40±2.48	0-15	
anti-dsDNA	246	596.15±705.64	0-3878	

C3	247	90.57±29.63	11-186	
C4	246	17.12±9.72	4-111	
sIL-2R	223	908.64±913.86	6-6742	
蝴蝶斑	84			33.6 %
光敏感	132			53.7 %
雷諾氏現象	82			33.3 %
關節炎、關節痛	97			39.4 %
口眼乾燥	83			33.7 %
腎病症候群	55			22.5 %
盤型紅斑	12			4.8 %
血管炎	9			3.6 %
發燒	15			6.0 %
中樞神經症狀	11			4.4 %
周邊神經症狀	2			0.8 %
肺部病變	8			3.2 %
漿膜炎	14			5.6 %
口瘡	22			8.8 %
腸胃症狀	13			5.2 %
心臟病變	3			1.2 %

二、臨床資料與體質類型頻率之相關性分析：

㈠比較不同體質類型與病程及服用Prednisolone之關係：

表十八

結果顯示體質類型頻率與SLE患者病程及服用 prednisolone劑量無統計上相關性。

表十八　比較不同體質類型與病程及服用Prednisolone之關係

n=245	尋常質	血虛質	陰虛質	氣虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質
病程平均值(ys) (mean±SD)	5.05 ±3.37	4.91 ±4.36	5.96 ±4.80	5.88 ±4.79	5.62 ±4.70	5.47 ±4.84	6.24 ±4.54

Prednisolone 服用劑量(mg) (mean±SD)	18.40 ±11.60	18.25 ±12.84	20.17 ±12.87	18.56 ±11.91	22.50 ±13.12	19.05 ±11.70	18.90 ±11.82

我們再將患者病程分析如下：表十九

表十九　不同病程時間患者體質類型頻率之關係

病程	小於五年 (N／%)	五年至小於十年 (N／%)	十年至小於十五年 (N／%)	十五年至小於二十年 (N／%)	二十年以上 (N／%)
尋常質	25／18.4	16／22.9	3／10.3	0／0	0／0
血虛質	32／23.5	11／15.7	5／17.2	0／0	1／25
陰虛質	82／60.3	35／50	24／82.7	4／36.7	3／75
氣虛質	20／14.7	6／8.6	6／20.6	1／16.6	0／0
陽虛質	8／5.9	2／2.6	2／6.8	1／16.6	0／0
痰濕質	65／47.8	24／34.3	13／44.8	2／33.3	3／75
瘀滯質	53／39.0	36／51.4	15／51.7	2／33.3	2／50
n	136	70	29	6	4

Total　n = 145　(missing data = 5)

結果顯示尋常質和血虛質隨著病程增長，出現頻率有減少之趨勢；氣虛質和陽虛質樣本較少無法評斷，其它型則趨勢較不明顯。

(二)比較不同體質類型與臨床疾病活動度積分之關係：表十九結果顯示在與尋常質比較下各種體質類型與臨床活動度積分均有關。

表二十　比較不同體質類型與臨床疾病活動度積分之關係

n=243	尋常質	血虛質	陰虛質	氣虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質
積分平均值 mean±S.D.	2.86 ±1.57	5.54 ±2.94	4.83 ±2.30	5.21 ±2.92	5.92 ±3.69	5.0648 ±2.99	5.05 ±2.50
與非該型比較	p<0.01	p<0.01	p<0.01	NS	NS	p<0.01	p<0.01
與尋常質比較	—	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05	p<0.01	p<0.01

NS　代表 not significant.

(三)比較不同體質類型患者之實驗室指標：表二十一結果顯示各種體質類型患者血中anti-dsDNA濃度平均值均高於正常值；而血中C3、C4之平均值則在正常範圍，且三者與體質分型無統計上之相關性。在sIL-2R上，血虛質、氣虛質、陽虛質和瘀濕質患者血中濃度均高於正常範圍。經t檢定分析在各類型體質與非該類型體質比較時無統計上之差異，而在各類型體質與尋常質比較中，顯示sIL-2R在尋常質與血虛質之間有統計上之差異。

表二十一　不同體質類型患者之實驗室指標

	尋常質	血虛質	陰虛質	氣虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質
dsDNA (mean±SD)	615.36 ±707.20	615.62 ±722.68	590.79 ±686.07	478.41 ±592.48	570.79 ±859.60	617.51 ±793.26	569.37 ±689.89
C3 (mean±SD)	86.95 ±27.70	92.08 ±32.31	91.83 ±30.59	94.99 ±37.29	83.34 ±24.59	88.81 ±31.41	92.45 ±29.79
C4 (mean±SD)	15.46 ±5.94	18.50 ±9.11	17.64 ±11.32	19.25 ±9.57	18.01 ±8.82	17.77 ±12.10	18.03 ±11.55
SIL2R (mean±SD)	757.73 ±705.87	*1208.92 ±1320.0	911.36 ±943.74	979.57 ±1191.99	1164.29 ±1192.16	1045.81 ±1181.4	895.78 ±938.47

*代表與尋常質比較 $p<0.05$

(四)比較SLE患者臨床常見症狀與體質類型頻率之關係：

表二十二　SLE患者臨床症狀與體質類型頻率(%)之關係

	尋常質	血虛質	陰虛質	氣虛質	陽虛質	痰濕質	瘀滯質
蝴蝶斑	27.27	22.62	42.67***	38.24	28.57	38.74	38.53
光敏感	39.53	45.28	61.74**	54.55	35.71	54.55	57.41
雷諾氏現象	18.60	39.62	37.58	45.45	50.00	35.45	43.52**
關節炎(痛)	11.63	54.72*	42.28*	42.42*	21.43	41.82*	60.19***
口眼乾燥	9.30	45.28*	42.28*	54.55*	35.71	36.36	43.52*
腎病症候群	13.95	42.31***	22.82	33.33	46.15	27.78	22.94
例數(n)	44	53	150	34	14	111	109

註: * 代表與非該型之患者比較 p<0.05
** 代表與非該型之患者比較 p<0.01
*** 代表與非該型之患者比較 p<0.001

結果顯示：

1. 在蝴蝶斑上，陰虛質患者出現率最高與非陰虛患者比較結果P<0.001。
2. 在光敏感上，陰虛患者出現率亦最高，與非陰虛患者比較結果P<0.01。
3. 在雷諾氏現象上，陽虛、氣虛與瘀滯質患者較高，但僅瘀滯質患者與非瘀滯質患者比較結果P<0.01。
4. 在關節炎或關節痛上，瘀滯質出現率最高與非瘀滯質比較結果 P<0.001。血虛質、陰虛質、氣虛質及痰濕質與非該型比較結果P<0.05。
5. 在口眼乾燥症狀上，血虛質、陰虛質、氣虛質及瘀滯質與非該型比較結果P<0.05。
6. 在腎病症候群上，陽虛質與血虛質均高，但陽虛質樣本較小。僅血虛質與非血虛質比較結果P<0.001 有顯著差異。

(五)由於患者複合型體質爲多，在觀察體質類型與臨床資料之關係時，爲避免體質類型間之交互作用，我們重新將病人分群，將出現較多人數之組合類型抽出列表如下：

表二十三：體質分群及患者臨床病程、疾病活動度、類固醇劑量及血液dsDNA、C3、C4指數

體質類型	個數 (n)	Course (meam±SD)	Score (mean±SD)	Prednisolone (mean±SD)	anti-dsDNA (mean±SD)	C3 (mean±SD)	C4 (mean±SD)	ACA (mean±SD)
尋常質	44	5.05 ±3.37	2.86 ±1.57	18.4 ±11.60	627.54 ±711.51	86.48 ±27.85	15.38 ±5.99	2.91 ±5.64
陰虛質	29	5.57 ±4.67	4.36 ±1.68	19.88 ±14.30	665.50 ±545.30	85.76 ±19.32	14.28 ±6.72	4.83 ±5.18

痰濕質	12	4.71 ±6.22	3.82 ±3.74	22.73 ±6.82	846.5 ±890.36	77.32 ±32.37	13.89 ±6.32	4.04 ±5.28
瘀滯質	10	6.98 ±2.95	3.89 ±3.02	15.0 ±11.30	179.2 ±205.40	108.87 ±29.46	20.48 ±6.47	4.38 ±3.59
陰虛夾痰濕質	25	5.63 ±4.74	4.08 ±2.48	20.63 ±12.36	523.75 ±85.20	96.26 ±33.94	18.52 ±9.57	2.70 ±2.82
陰虛夾瘀滯質	30	6.45 ±2.94	4.87 ±1.48	23.33 ±14.04	722.63 ±713.98	91.21 ±28.77	16.43 ±7.54	5.76 ±4.95
陰虛夾痰濕及瘀滯質	21	7.98 ±5.76	5.57 ±2.06	16.67 ±8.45	628.29 ±708.70	93.73 ±28.26	16.66 ±6.30	3.54 ±3.82
Total	171							

由上列資料經卡方檢定，我們發現：

1. 在病程上，我們未發現統計上之差異。
2. 在疾病活動度積分上，隨著體質的複雜性增加，疾病的活動度也隨之增加。其中陰虛夾痰濕及瘀滯質最高，與陰虛夾痰濕質比較結果$P<0.05$。尋常質最低與陰虛質、陰虛夾瘀滯質相比$P<0.05$，與陰虛夾痰濕及瘀滯質相比$P<0.01$。
3. 在類固醇使用劑量上，以陰虛夾瘀滯質劑量最高，瘀滯質劑量最低，二者比較結果$P<0.05$；而陰虛夾　痰濕及瘀滯質次低與陰虛夾瘀滯比較結果P值也 < 0.05。
4. 在anti-dsDNA上，單純瘀滯質患者表現較好，與陰虛質和陰虛夾瘀滯質比較結果$P<0.001$　，與尋常質及陰虛夾痰濕質比較結果$P<0.01$，與瘀濕質和陰虛夾痰濕質比較結果$P<0.05$。
5. 在C3，C4上，單純瘀濕質患者也表現較好，與尋常質、陰虛質、痰濕質比較結果$P<0.05$。
6. 在ACA　上，陰虛質及瘀滯質指標較高，兩者合併出現時指標更高，

而陰虛與痰濕質合併出現之患者指標則較低，兩者比較結果P<0.05，而尋常質與陰虛夾痰濕質比較結果P值也<0.05。

㈥SLE 患者臨床症狀與體質分群資料：抽出體質組合類型中患者人數較多之七型，分析其臨床症狀相關性。

表二十四 SLE患者臨床症狀與體質分群資料

膿餗熵活@個數	(n)	蝴蝶斑 (%)	光敏感 (%)	雷諾氏現象 (%)	關節炎(痛) (%)	口乾眼乾 (%)	腎病症候群 (%)
尋常質	44	27.27	39.53	18.60	11.63	9.30	13.95
陰虛質	29	44.83	67.86	39.29	25.00	35.71	17.86
痰濕質	12	25.00	41.67	33.33	33.33	16.67	27.27
瘀滯質	10	20.00	44.44	33.33	88.89	22.22	10.00
陰虛夾痰濕質	24	37.50	66.67	12.50	20.83	29.17	12.50
陰虛夾瘀滯質	30	36.67	70.00	43.33	70.00	40.00	23.33
陰虛夾痰濕及瘀滯質	21	66.67	66.67	57.14	47.62	52.38	9.52
Total	170						

結果顯示：

1. 在蝴蝶斑症狀上，陰虛夾痰濕瘀滯質頻率最高，與尋常質比較結果P<0.01，與單純痰濕質、單純瘀滯質及陰虛合併痰濕質、陰虛合併瘀滯質比較結果 P<0.05。
2. 在光敏感症狀上，尋常質頻率最低，與單純陰虛質、陰虛夾痰濕質、陰虛夾瘀滯質、陰虛夾痰濕及瘀滯質比較結果 P<0.05。
3. 在雷諾氏現象上，陰虛夾痰濕及瘀滯質頻率最高，與尋常質及陰虛夾痰濕質比較結果P<0.01；陰虛夾瘀滯質次高，與尋常質及陰虛夾痰濕質比較結果P<0.05。

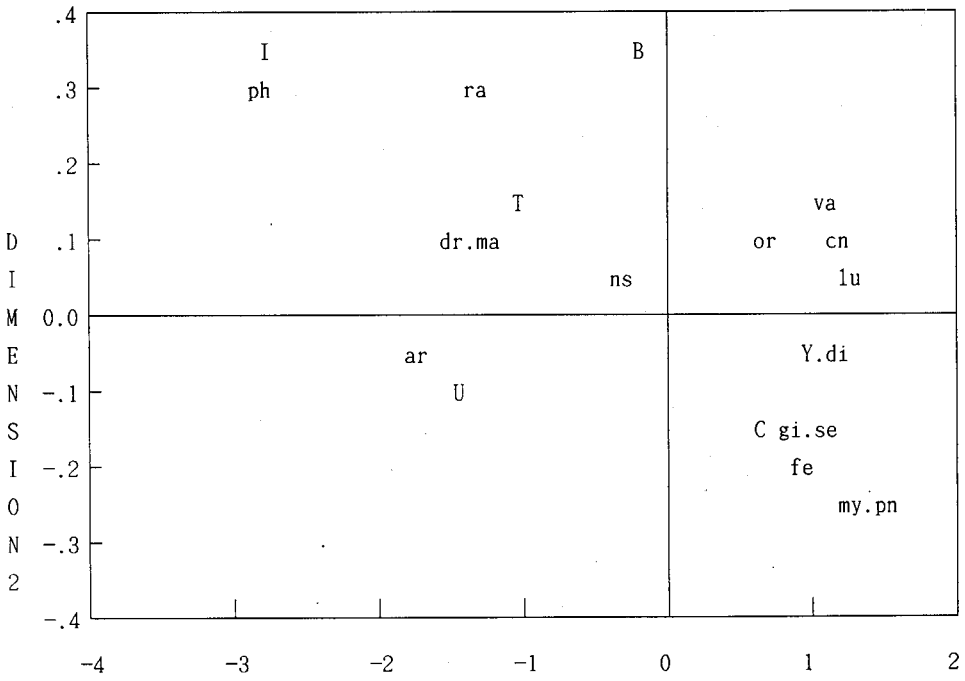
4. 在關節症狀上，單純瘀滯質頻率最高，其次爲陰虛夾瘀滯質，二者與尋常質、單純陰虛質和陰虛夾痰濕質相比較結果 $P<0.001$。

5. 在口乾、眼乾症狀上，陰虛夾痰濕及瘀滯質頻率最高，次爲陰虛夾瘀滯質、再次爲陰虛質，三者與尋常質比較結果$P<0.01$。

6. 在腎病症候群上，我們抽出患者較多之七種組合患者中，未見統計上顯著差異。

(七)我們再利用多變量分析法將 SLE患者臨床症狀分群，並探討與中醫體質類型之關係。由於在前述結果中發現尋常質與各項臨床表現關係性較低且和其它中醫體質類型獨立(互斥)，爲避免干擾，我們將尋常質取出，保留其它六個體質類型變項，加上患者臨床十六種症狀表現，共有二十二個變項利用多元尺度法進行分析。其結果如

圖：



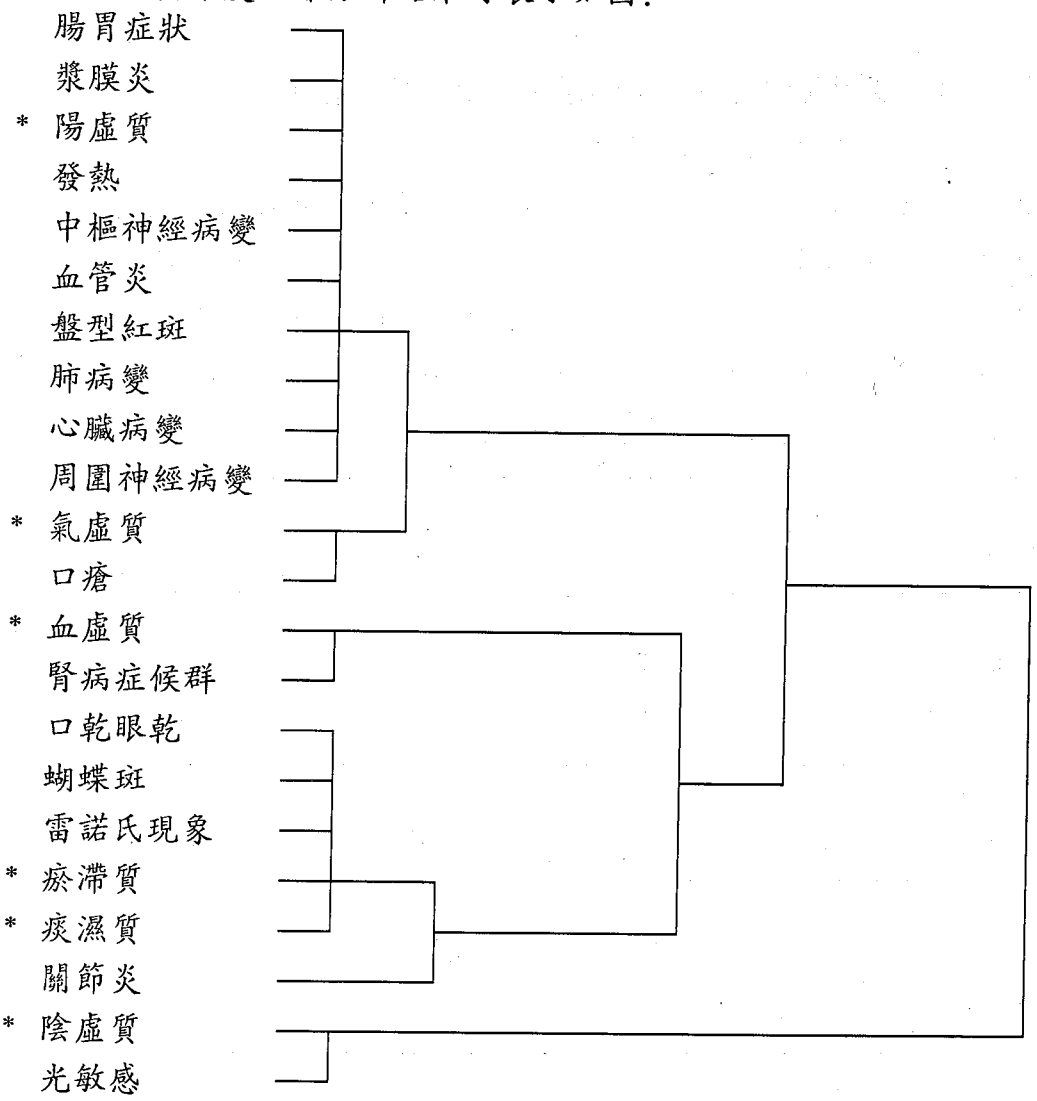
註:①B 代表血虛質　ph代表光敏感　or代表口瘡　cn代表中樞神經病變
I 代表陰虛質　ar代表關節炎　pn代表周圍神經病變　fe代表發熱
C 代表氣虛質　ra代表雷諾氏現象　my代表心臟病變　se代表漿膜炎
Y 代表陽虛質　ma代表蝴蝶斑　lu代表肺病變　gi代表腸胃症狀
T 代表痰濕質　dr代表口乾眼乾　di代表盤型紅斑
U 代表瘀滯質　ns代表腎病症候群　va代表血管炎

②分析模型壓力係數Stress = 0.01646.

Stress and squared correlation (RSQ) = 0.99932

圖六　SLE 患者臨床症狀與體質類型分群關係

而依其維度距離分群結果可表示如圖：



圖七　SLE 患者臨床症狀與體質類型分群相關性組合

從上述結果我們發現：

1. 從維度向量距離來看：中醫陰虛與陽虛、氣虛與血虛分屬相反之特性。而陽虛與氣虛較相近，陰虛與血虛較相近。
2. 配合西醫臨床症狀可見：胸腹腔症狀及神經症狀與陽虛體質關係較密切，氣虛體質與口瘡較密切，而腎病症候群則與血虛體質，光敏感則與陰虛體質較相關。而口眼乾燥、蝴蝶斑、雷諾氏現象、關節

症狀則與痰濕體質和瘀滯體質關係較近。

第三節　西醫臨床資料分群與中醫體質分群之比較研究結果

一、以西醫臨床實驗室指標進行分群

我們選擇病程、狼瘡性腎炎、腎病症候群炎、類固醇劑量、臨床疾病活動度積分、白血球、紅血球、血紅素、血球容積、平均血球容積、血小板、anti-dsDNA、補體C3、C4、sIL-2R及ACA　等十六項指標，進行主成份分析，結果得到六個主要因子，其基本統計量如表二十五。

表二十五：西醫臨床指標主因子分析結果

主因子	1	2	3	4	5	6
特徵質	3.47	2.07	1.72	1.57	1.11	1.09
累積解釋能力	0.22	0.35	0.45	0.55	0.62	0.69
主因子	7	8	9	10	11	12
特徵質	0.91	0.87	0.77	0.64	0.62	0.45
累積解釋能力	0.75	0.80	0.85	0.89	0.93	0.96
主因子	13	14	15	16		
特徵質	0.40	0.23	0.06	0.01		
累積解釋能力	0.98	0.99	0.99	1.00		

㈠特徵質（Eigenvalue）：一般以大於等於1　者作爲解釋因子，在250位　SLE患者以16個指標所得統計量，獲得　6　個主要因子，用於解釋患者臨床特性。第一因子的特徵值最高爲3.47，至第六因子爲1.09。

㈡累積解釋能力：當我們選取六個因子時，其累積解釋能力約爲69%。

㈢再以直交轉軸（Orthogonal rotation）之最大變異法（Varimax）加以處理，以轉換成單純之歸納因子。其因子負荷量如下：

表二十六：十六個指標轉軸後因子負荷量

	FACTOR1	FACTOR2	FACTOR3	FACTOR4	FACTOR5	FACTOR6
COURSE	0.11	0.21	-0.41	-0.10	0.48	-0.42
LN	-0.08	-0.05	0.19	0.04	0.72*	0.15
LNA	-0.16	-0.23	0.19	-0.03	0.72*	0.05
PRED	-0.10	0.04	0.70*	0.03	0.17	-0.05
SCORE	-0.31	-0.25	0.43	-0.09	0.25	-0.08
WBC	0.18	0.03	0.31	0.31	0.25	0.63*
RBC	0.86*	0.06	-0.07	-0.40	-0.89	0.19
HB	0.93*	0.03	-0.06	0.26	-0.07	-0.01
HT	0.96*	0.06	-0.07	0.19	-0.09	0.02
MCV	0.06	0.03	-0.01	0.87*	0.02	-0.22
PLAT	0.05	0.05	-0.18	-0.28	0.06	0.75*
DNA	-0.09	-0.62	-0.03	-0.13	-0.01	-0.13
C3	0.11	0.82*	-0.06	-0.01	-0.28	-0.03
C4	-0.07	0.89*	0.01	0.01	0.01	-0.09
SIL2R	0.03	0.04	0.75*	-0.14	0.07	0.08
ACA	-0.15	-0.19	0.28	-0.60	0.06	-0.25
命名	紅血球因子	補體因子	固醇治療及介白質2因子	血球容積因子	腎病因子	白血球及血小板因子

* 爲主要影響變數。

㈣最後以所得的六個因子利用群落分析法（Cluster anal- ysis）進行分群，並觀察各分群內中醫的體質特性，結果並未發現規律性。

二、單純以西醫實驗室指標進行分群：

由於上述分群之結果並不理想，同時六個因子的解釋度亦不甚高。可能與指標之選取不當有關，因此我們對十六個指標做試驗，逐次取出指標以找尋較理想的模式，結果最後以僅保留紅血球、血紅素、血球容積、白血球、血小板、及補體C3、C4等7 個指標之結果較理想，從主成

份分析中，我們得到三個主要因子，其基本統計量如表二十七。

表二十七：七個實驗室指標主因子分析結果

主因子	1	2	3	4
特徵質	2.90	1.69	1.17	0.79
累積解釋能力	0.41	0.65	0.82	0.93

主因子	5	6	7
特徵質	0.25	0.19	0.02
累積解釋能力	0.97	0.99	1.00

㈠以七個指標獲得三個主要因子來解釋患者的特性其累積解釋能力達到82%，顯示整個統計效果良好，有強的解釋能力。

㈡再以直交轉軸之最大變異法加以處理。其因子負荷量如下：

㈢由於中醫體質類型中基本型有六種，可組合成64種體質類型，因此我們也以三個主要因子利用群落分析法行進行分群，再分析各分群內中醫體質類型的特性，其結果仍然未發現規律性。

表二十八：七個指標轉軸後因子負荷量

	FACTOR1	FACTOR2	FACTOR3
WBC	0.03	-0.07	0.78*
RBC	0.92*	0.02	0.12
Hb	0.96*	0.04	0.03
Ht	0.98*	0.06	0.07
Plat	0.10	0.09	0.77*
C3	0.20	0.91*	0.01
C4	-0.10	0.93*	0.01
命名	紅血球因子	補體因子	白血球及血小板因子

* 爲主要影響變數

第四節　系統性紅斑狼瘡患者中醫體質分型問診指標之研究

一、血虛體質證型問診指標之研究

㈠血虛體質證型的問診項目有六項，在250位患者中六種症狀的出現次數、相對次數如表二十九； 六種症狀的患者出現情形如表三十。

表二十九　血虛體質各種症狀出現的次數與相對次數

症狀	次數	相對次數
頭暈	98	39.2%
眼花	96	38.4%
耳鳴	40	16.0%
失眠	120	48.0%
心悸	88	35.2%
肢麻	99	39.6%

表三十 血虛體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	44	17.6%	44	17.6%
一種症狀	53	21.2%	97	38.8%
二種症狀	55	22.0%	152	60.8%
三種症狀	44	17.6%	196	78.4%
四種症狀	27	10.8%	223	89.2%
五種症狀	24	9.6%	247	98.8%
六種症狀全有	3	1.2%	250	100.0%

㈡血虛體質六種症狀的Cramer's V 相關係數如表三十一。

表三十一 血虛體質六個問項的Cramer's V 相關係數

	頭暈	眼花	耳鳴	失眠	心悸	肢麻
頭暈	1.00	0.28	0.19	0.11	0.30	0.14
眼花		1.00	0.19	0.15	0.35	0.20
耳鳴			1.00	0.13	0.11	0.20
失眠				1.00	0.18	0.12
心悸					1.00	0.14
肢麻						1.00

從表三十一發現頭暈、眼花、心悸之間相關係數較高，但從臨床經驗加以分析，結果認爲頭暈與眼花兩問項，在資料收集時易因習慣性判斷而將兩者混淆，在僅出現頭暈時認爲具有眼花，或僅出現眼花時認定有頭暈。而心悸則不會與頭暈、眼花之判斷混淆，因此我們將頭暈與眼花之條件相關之假設加入（採用假設二'）。

㈢經計算而得血虛體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表三十二；其事後機率如表三十三。

表三十二　血虛體質潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的血虛體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非血虛體質
潛在群體出現的機率	0.39	0.61
給定 Z = z下頭暈且眼花出現的機率	0.49	0.05
給定 Z = z下頭暈且沒眼花出現的機率	0.20	0.16
給定 Z = z下沒頭暈且眼花出現的機率	0.28	0.10
給定 Z = z下沒頭暈且沒眼花出現的機率	0.05	0.69
給定 Z = z下耳鳴出現的機率	0.30	0.07
給定 Z = z下失眠出現的機率	0.68	0.35
給定 Z = z下心悸出現的機率	0.69	0.14
給定 Z = z下肢麻出現的機率	0.58	0.28

表三十三　各種反應類型的潛在血虛質判定

判定爲血虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體 1 事後機率	群體 0 事後機率	判定爲血虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體 1 事後機率	群體 0 事後機率
頭眼耳失心肢 暈花鳴眠悸麻 A B C D E F			潛在的 血　虛 體　質	潛在的 非血虛 體　質	頭眼耳失心肢 暈花鳴眠悸麻 A B C D E F			潛在的 血　虛 體　質	潛在的 非血虛 體　質
1 1 1 1 1 1	3.8	3.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 0	39.3	44.0	0.00	0.99
0 1 1 1 1 1	2.2	2.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 1	15.6	11.0	0.01	0.98
1 1 1 1 1 0	2.8	2.0	0.99	0.00	0 0 0 1 0 0	21.6	20.0	0.01	0.98
1 1 1 0 1 1	1.8	5.0	0.99	0.00	0 0 1 0 0 0	3.0	2.0	0.02	0.97
1 1 0 1 1 1	8.8	9.0	0.98	0.01	0 0 0 0 1 0	6.7	6.0	0.04	0.95
1 0 1 1 1 1	1.6	2.0	0.98	0.01	0 0 0 1 0 1	8.8	10.0	0.04	0.95
0 1 1 1 1 0	1.6	0.0	0.97	0.02	1 0 0 0 0 0	9.8	8.0	0.05	0.94
1 1 1 1 0 1	1.8	4.0	0.97	0.02	0 0 1 0 0 1	1.2	3.0	0.06	0.93
0 1 1 0 1 1	1.0	0.0	0.97	0.02	0 0 1 1 0 0	1.7	0.0	0.07	0.92
1 1 1 0 1 0	1.3	2.0	0.97	0.02	0 1 0 0 0 0	6.5	6.0	0.12	0.87
0 1 0 1 1 1	5.2	4.0	0.96	0.03	0 0 0 0 1 1	2.9	3.0	0.14	0.85
1 1 0 1 1 0	6.6	5.0	0.96	0.03	0 0 0 1 1 0	4.1	5.0	0.15	0.84
1 1 0 0 1 1	4.2	4.0	0.95	0.04	1 0 0 0 0 1	4.4	7.0	0.17	0.82
1 0 1 1 1 0	1.2	1.0	0.94	0.05	1 0 0 1 0 0	6.2	7.0	0.19	0.80
1 0 1 0 1 1	0.8	0.0	0.94	0.05	0 0 1 0 1 0	0.6	1.0	0.21	0.78
1 0 0 1 1 1	3.9	5.0	0.91	0.08	0 0 1 1 0 1*	0.8	2.0	0.22	0.77
0 1 1 1 0 1	1.1	2.0	0.91	0.08	1 0 1 0 0 0	0.9	1.0	0.26	0.73
1 1 1 1 0 0	1.4	1.0	0.91	0.08	1 1 0 0 0 0	4.2	6.0	0.32	0.67
0 1 1 0 1 0	0.8	0.0	0.91	0.08	0 1 0 0 0 1	3.3	4.0	0.32	0.67
1 1 1 0 0 1	0.9	0.0	0.90	0.09	0 1 0 1 0 0	4.8	4.0	0.35	0.64
0 1 0 1 1 0	4.2	7.0	0.87	0.12	0 0 0 1 1 1*	2.3	2.0	0.39	0.60
1 1 0 1 0 1	4.6	2.0	0.86	0.13	0 1 1 0 0 0	0.8	0.0	0.44	0.55
0 1 0 0 1 1	2.7	3.0	0.86	0.13	1 0 0 0 1 0	2.7	2.0	0.44	0.55
1 1 0 0 1 0	3.4	6.0	0.86	0.13	1 0 0 1 0 1*	3.6	2.0	0.45	0.54
1 0 1 1 0 1	0.9	1.0	0.83	0.16	0 0 1 0 1 1*	0.4	0.0	0.48	0.51
1 0 1 0 1 0	0.6	0.0	0.82	0.17					
0 0 1 1 1 1	0.5	0.0	0.79	0.20					
1 0 0 1 1 0	3.5	5.0	0.76	0.23					
0 1 1 1 0 0	1.0	2.0	0.75	0.24					
1 0 0 0 1 1	2.3	1.0	0.73	0.26					
0 1 1 0 0 1	0.6	1.0	0.73	0.26					
1 1 1 0 0 0	0.8	0.0	0.73	0.26					
0 1 0 1 0 1	3.5	5.0	0.65	0.34					
1 1 0 1 0 0	4.5	3.0	0.65	0.34					
0 1 0 0 1 0*	2.6	2.0	0.64	0.35					
1 1 0 0 0 1	3.0	2.0	0.62	0.38					
1 0 1 1 0 0	0.9	2.0	0.58	0.41					
1 0 1 0 0 1	0.6	0.0	0.55	0.44					
0 0 1 1 1 0	0.5	1.0	0.52	0.47					

整體精確度 = 0.89283　　皮爾森卡方值 X2 = 44.65　　自由度 = 48　　* 代表與基準不一致

從表三十二可知潛在血虛體質的族群約佔39%左右，且具有血虛體質的患者有該六項症狀者，比沒有血虛體質的患者高。從表三十三所分出的兩個潛在群體中，群1 出現較多的症狀，因此我們稱它爲潛在血虛體質；相對的群體0出現較少症狀，稱爲潛在非血虛體質。我們初步以事後機率0.5 爲分界時，可發現大體上與大陸學者制定的基準一致，只有（A,B,C,D,E,F）=（0,1,0,0,1,0）分在潛群體1，（A,B,C,D,E,F）=（0,0,1,0,1,1）、（1,0,0,1,0,1）、（0,0,0,1,1,1）及（0,0,1,1,0,1）分爲潛在群體0 之差別， 兩種基準之一致性達 0.97 %（242/250）的比例，所以我們的結果可支持大陸學者的基準。此外，這個潛在變數模型的整體精確度達 0.89 ，也是表現得非常好。

㈣從表三十二中在潛在血虛體質下，有頭暈、眼花、耳鳴及心悸四種症狀的機率比沒有潛在血虛體質的人之機率高很多。可知頭暈、眼花、耳鳴及心悸四項症狀較失眠與肢麻重要，若視頭暈、眼花、耳鳴及心悸爲主要症狀，失眠、肢麻爲次要症狀，則我們以主要症狀有至少三項，或主要症狀恰出現兩項與次要症狀都出現，做爲分到有潛在血虛體質的標準。依此標準，分到潛在血虛體質的事後機率約達80%，達到這種新基準的人數有60人。其中由醫師實際診斷爲血虛體質的有35人，所以新基準有近六成的可信度。

二、 陰虛體質證型問診指標之研究

㈠陰虛體質證型的問診項目有五項，在249位患者中五種症狀的出現次數、相對次數如表三十四； 五種症狀的患者出現情形如表三十五。

表三十四　陰虛體質各種症狀出現的次數與相對次數

症狀	次數	相對次數
五心煩熱	21	8.43%
口乾咽乾	135	54.22%
急躁易怒	141	56.63%
盜　汗	29	11.65%
失　眠	120	48.19%

表三十五　陰虛體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	37	14.86%	37	14.86%
一種症狀	71	28.51%	108	43.37%
二種症狀	71	28.51%	179	71.89%
三種症狀	51	20.48%	230	92.39%
四種症狀	15	6.02%	245	98.39%
五種症狀全有	4	1.61%	249	100.0%

(二)陰虛體質五種症狀的Cramer's V 相關係數如表三十六。

表三十六　陰虛體質五個問項的Cramer's V 相關係數

	五心煩熱	口乾咽乾	急躁易怒	盜　汗	失　眠
五心煩熱	1.00	0.02	0.18	0.16	0.26
口乾咽乾		1.00	0.13	0.13	0.21
急躁易怒			1.00	0.02	0.12
盜　汗				1.00	0.25
失　眠					1.00

從表三十六發現失眠與五心煩熱、盜汗之相關係數較高，但在臨床上，它們是沒有明顯關係的，因此我們仍然維持五個外顯變數。

㈢經計算而得陰虛體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表三十七；其事後機率如表三十八。

表三十七　陰虛體質潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的陰虛體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非陰虛體質
潛在群體出現的機率	0.31	0.69
給定 Z = z下五心煩熱出現的機率	0.23	0.02
給定 Z = z下口乾咽乾出現的機率	0.75	0.44
給定 Z = z下急躁易怒出現的機率	0.71	0.50
給定 Z = z下盜汗出現的機率	0.29	0.04
給定 Z = z下失眠出現的機率	0.99	0.24

表三十八　各種反應類型的潛在陰虛質判定

判定爲陰虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率	判定爲陰虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率
五口急盜失心乾躁煩咽易熱乾怒汗眠 A B C D E			潛在的陰虛體質	潛在的非陰虛體質	五口急盜失心乾躁煩咽易熱乾怒汗眠 A B C D E			潛在的陰虛體質	潛在的非陰虛體質
1 1 1 1 1	2.8	4.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0	34.5	38.0	0.00	1.00
1 1 0 1 1	1.1	0.0	0.99	0.00	0 0 1 0 0	34.0	31.0	0.00	1.00
1 0 1 1 1	0.9	1.0	0.99	0.00	0 1 0 0 0	27.5	23.0	0.00	1.00
1 0 0 1 1	0.4	1.0	0.98	0.01	0 1 1 0 0*	27.1	31.0	0.00	1.00
1 1 1 0 1	7.1	7.0	0.98	0.01	0 0 0 1 0	1.4	1.0	0.00	1.00
0 1 1 1 1	9.5	7.0	0.96	0.03	1 0 0 0 0	0.5	0.0	0.00	1.00
1 1 0 0 1	3.0	1.0	0.95	0.04	0 0 1 1 0*	1.3	1.0	0.00	1.00
1 0 1 0 1	2.5	4.0	0.93	0.06	0 1 0 1 0*	1.1	2.0	0.00	1.00
0 1 0 1 1	4.1	7.0	0.91	0.08	1 0 1 0 0*	0.5	2.0	0.00	1.00
0 0 1 1 1	3.5	3.0	0.87	0.12	1 1 0 0 0*	0.4	0.0	0.00	1.00
1 0 0 0 1	1.1	1.0	0.84	0.15	0 1 1 1 0*	1.1	1.0	0.00	1.00
0 0 0 1 1	1.7	1.0	0.74	0.25	1 1 1 0 0*	0.4	0.0.	0.00	0.99
0 1 1 0 1	31.6	34.0	0.72	0.27	1 0 0 1 0*	0.0	0.0	0.00	0.99
0 1 0 0 1	18.1	18.0	0.51	0.48	1 0 1 1 0*	0.0	0.0	0.00	0.99
					1 1 0 1 0*	0.0	0.0	0.00	0.99
					1 1 1 1 0*	0.0	0.0	0.00	0.99
					0 0 0 0 1	14.1	16.0	0.22	0.77
					0 0 1 0 1*	18.5	15.0	0.41	0.58

整體精確度 = 0.87870　　皮爾森卡方值 X2 = 17.46　　自由度 = 20　　* 代表與基準不一致

從表三十七可發現陰虛體質的族群約佔31%左右，且具有陰虛體質的患者有五心煩熱、口乾咽乾、急躁易怒、盜汗及失眠等五種症狀的機率比沒有陰虛體質的患者機率高。而從表三十八所分出的兩個潛在群體中的群體1 出現較多的症狀，因此我們稱它爲潛在陰虛體質；相對的群體0 出現較少症狀，稱爲潛在非陰虛體質。我們初步以事後機率 0.5 爲分界時，可發現與大陸學者制定的基準有些不一致，共有12種情況分在群體0 之差別，兩種基準的一致性只達 0.79（197/249）的比例，所以我們的結果未能支持採用大陸學者制定的基準。此外，這個潛在變數模

型的整體精確度達 0.88，也是表現得非常好。

㈣從表三十七中在潛在陰虛體質下，有五心煩熱、盜汗及失　　眠等三種症狀的機率，比沒有潛在血虛體質的人之機率高很多。可知五心煩熱、盜汗及失眠等三項症狀較口乾咽乾與急躁易怒重要，若視失眠、五心煩熱與盜汗爲主要症狀，口乾咽乾與急躁易怒爲次要症狀，則我們以失眠出現且至少有另一項主要症狀出現，或失眠出現且次要症狀都出現，做爲分到有潛在陰虛體質的標準。依此標準，分到潛在陰虛體質的事後機率約達70%，達到這種陰虛體質新基準的人數有73人。此外，值得注意的是，潛在陰虛體質患者出現失眠之機率接近於 1，意味著，沒有失眠症狀者大約可排除陰虛體質。

三、氣虛體質證型問診指標之研究

㈠氣虛體質證型的問診項目原有七項，在分析時將出現 128種情況，由於分組太細，不易觀測，因此我們將依臨床經驗將患者容易混淆之神疲與乏力合併，使問項爲六項，在247 位患者中六種症狀出現的次數、相對次數，如表三十九；六種症狀的患者出現情形如表四十。

表三十九　氣虛體質各種症狀出現的次數與相對次數

症狀	次數	相對次數
頭　暈	138	55.87%
懶言聲弱	57	21.86%
神疲乏力	58	23.48%
自　汗	83	33.60%
氣　短	59	23.89%
嗜　睡	67	27.13%

表四十　氣虛體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	54	21.86%	54	21.86%
一種症狀	61	24.70%	115	46.56%
二種症狀	62	25.10%	177	71.66%
三種症狀	30	12.15%	207	83.81%
四種症狀	21	8.50%	220	92.31%
五種症狀	14	5.67%	242	97.98%
六種症狀全有	5	2.02%	247	100.00%

㈡氣虛體質六種症狀的Cramer's V 相關係數如表四十一。

表四十一　氣虛體質六個問項的Cramer's V 相關係數

	頭暈	懶言聲弱	神疲乏力	自汗	氣短	嗜睡
頭暈	1.00	0.23	0.30	0.06	0.27	0.14
懶言聲弱		1.00	0.38	0.08	0.23	0.25
神疲乏力			1.00	0.09	0.29	0.37
自汗				1.00	0.04	0.14
氣短					1.00	0.19
嗜睡						1.00

從表四十一發現神疲乏力、頭暈、懶言音弱和氣短之間的相關係數較大；嗜睡與懶言音弱、神疲乏力之間的相關係數也較大，但在臨床上並無實際上相關，因此仍維持六個變數。

㈢經計算而得氣虛體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表四十二；其事後機率如表四十三。

表四十二　氣虛體質潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的氣虛體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非氣虛體質
潛在群體出現的機率	0.30	0.70
給定Z = z下頭暈出現的機率	0.87	0.43
給定Z = z下懶言聲弱出現的機率	0.54	0.08
給定Z = z下神疲出現的機率	0.69	0.04
給定Z = z下自汗出現的機率	0.43	0.30
給定Z = z下氣短出現的機率	0.52	0.12
給定Z = z下嗜睡出現的機率	0.58	0.14

表四十三　各種反應類型的潛在氣虛質判定

判定爲氣虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率	判定爲氣虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率
頭懶神自氣嗜言疲聲乏			潛在的氣虛	潛在的非氣虛	頭懶神自氣嗜言疲聲乏			潛在的氣虛	潛在的非氣虛
暈弱力汗短睡					暈弱力汗短睡				
A B C D E F			體質	體質	A B C D E F			體質	體質
1 1 1 1 1 1	3.1	5.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 0	46.5	54.0	0.00	0.99
1 1 1 0 1 1	4.1	6.0	0.99	0.00	0 0 0 1 0 0	19.6	17.0	0.00	0.99
1 1 1 1 0 1	2.8	4.0	0.99	0.00	0 0 0 0 1 0	6.5	2.0	0.02	0.97
1 1 1 1 1 0	2.2	2.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 1	7.7	7.0	0.02	0.97
0 1 1 1 1 1	0.5	0.0	0.99	0.00	1 0 0 0 0 0	35.8	30.0	0.02	0.97
1 0 1 1 1 1	2.7	2.0	0.99	0.00	0 1 0 0 0 0	4.5	4.0	0.04	0.95
1 1 1 0 0 1	3.8	3.0	0.99	0.00	0 0 0 1 1 0	2.8	3.0	0.04	0.95
1 1 1 0 1 0	2.9	2.0	0.99	0.00	0 0 0 1 0 1	3.3	5.0	0.05	0.94
0 1 1 0 1 1	0.6	0.0	0.99	0.00	1 0 0 1 0 0	15.4	18.0	0.05	0.94
1 0 1 0 1 1	3.6	3.0	0.99	0.00	0 1 0 1 0 0	1.9	1.0	0.07	0.92
1 1 0 1 1 1	1.4	0.0	0.97	0.02	0 0 1 0 0 0	2.4	1.0	0.14	0.85
1 1 1 1 0 0	2.1	3.0	0.97	0.02	0 0 0 0 1 1	1.3	0.0	0.19	0.80
0 1 1 1 0 1	0.4	1.0	0.97	0.02	1 0 0 0 1 0	5.9	10.0	0.19	0.80
0 1 1 1 1 0	0.3	0.0	0.96	0.03	1 0 0 0 0 1	7.1	6.0	0.20	0.79
1 1 0 0 1 1	1.9	0.0	0.96	0.03	0 0 1 1 0 0	1.1	1.0	0.23	0.76
1 0 1 1 0 1	2.6	2.0	0.95	0.04	0 1 0 0 1 0	0.8	2.0	0.25	0.74
1 0 1 1 1 0	2.0	0.0	0.95	0.04	0 1 0 0 0 1	1.0	2.0	0.27	0.72
0 0 1 1 1 1	0.4	1.0	0.95	0.04	1 1 0 0 0 0	4.4	4.0	0.27	0.72
1 1 1 0 0 0	2.8	2.0	0.95	0.04	0 0 0 1 1 1*	0.6	1.0	0.29	0.70
0 1 1 0 0 1	0.6	0.0	0.94	0.05	1 0 0 1 1 0*	2.9	3.0	0.29	0.70
0 1 1 0 1 0	0.5	1.0	0.94	0.05	1 0 0 1 0 1*	3.5	2.0	0.31	0.68
1 0 1 0 0 1	3.5	1.0	0.92	0.07	0 1 0 1 1 0*	0.4	1.0	0.38	0.61
1 0 1 0 1 0	2.7	4.0	0.92	0.07	0 1 0 1 0 1*	0.5	0.0	0.40	0.59
0 0 1 0 1 1	0.6	1.0	0.92	0.07	1 1 0 1 0 1*	2.3	2.0	0.40	0.59
1 1 0 1 0 1	1.5	2.0	0.85	0.14					
1 1 0 1 1 0	1.2	1.0	0.84	0.15					
0 1 0 1 1 1	0.3	0.0	0.84	0.15					
0 1 1 1 0 0	0.4	0.0	0.79	0.20					
1 0 0 1 1 1	1.5	3.0	0.78	0.21					
1 1 0 0 0 1	2.2	3.0	0.76	0.23					
1 1 0 0 1 0	1.7	3.0	0.74	0.25					
0 1 0 0 1 1	0.4	0.0	0.74	0.25					
1 0 1 1 0 0	2.4	1.0	0.73	0.26					
0 0 1 1 0 1	0.5	2.0	0.73	0.26					
0 0 1 1 1 0	0.4	0.0	0.71	0.28					
0 1 1 0 0 0*	0.6	0.0	0.68	0.31					
1 0 0 0 1 1	2.4	3.0	0.67	0.32					
1 0 1 0 0 0*	3.9	8.0	0.60	0.39					
0 0 1 0 0 1*	0.8	2.0	0.60	0.39					
0 0 1 0 1 0*	0.7	0.0	0.57	0.42					

整體精確度 = 0.92381　　皮爾森卡方值 X2 = 51.04　　自由度 = 50　　* 代表與基準不一致

從表四十二可發現潛在氣虛體質的族群約佔30%左右，且具有氣虛體質的患者有頭暈、懶言音弱、神疲乏力、自汗、氣短及嗜睡等六種症狀的機率比沒有氣虛的患者高。而從表四十三所分出的兩個潛在群體中的潛在群體 1出現較多的症狀，因此我們稱它爲潛在氣虛體質；相對的潛在群體0 出現較少症狀，稱爲潛在非氣虛體質。我們初步以事後機率0.5爲分界時，可發現與大陸學者制定的基準大致上一致，僅有四種情況分在潛在群體1， 六種情況分在潛在群體0有所差別，兩種基準的一致性達 0.92（228/247）的比例，所以我們的結果可支持大陸學者的基準。此外，這個潛在模型的整體精確度達0.92，也是表現得非常好。

㈣從表四十二中在潛在氣虛體質下，有神疲乏力、懶言音弱、氣短及嗜睡等四種症狀的機率，比沒有氣虛體質的人高很多。可知神疲乏力、懶言音弱、氣短及嗜睡較頭暈、自汗重要。我們以有至少四項以上症狀出現，或神疲乏力出現且至少有二項以上其它症狀出現，做爲分到有潛在氣虛體質的標準。依此標準，分到潛在氣虛體質的事後機率約70 %，達到這種氣虛體質的人數有52人。

四、陽虛體質證型問診指標之研究

㈠陽虛體質證型的問診項目有四項，在 249位患者中四種症狀的出現次數，相對次數如表四十四；四種症狀的患者出現情形如表四十五。

表四十四 陽虛體質各種症狀出現的次數與相對次數

症 狀	次 數	相對次數
畏寒肢冷	79	21.11%
疼痛喜按喜暖	66	26.51%
便軟或瀉	51	20.48%
夜尿頻而清長	37	14.86%

表四十五　陽虛體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	99	39.76%	99	39.76%
一種症狀	91	36.55%	190	76.31%
二種症狀	47	18.88%	237	95.18%
三種症狀	9	3.61%	246	98.80%
四種症狀全有	3	1.20%	249	100.00%

(二)陽虛體質四種症狀的Cramer's V 相關係數如表四十六。

表四十六　陽虛證型症狀間的Cramer's V 相關係數表

	畏寒肢冷	疼痛喜按喜暖	便軟或瀉	夜尿頻而清長
畏寒肢冷	1.000	0.07	0.02	0.04
疼痛喜按喜暖		1.00	0.17	0.06
便軟或瀉			1.00	0.07
夜尿頻而清長				1.00

從表四十六顯示畏寒肢冷、疼痛喜按喜暖、便軟或瀉、夜尿清長四個變數之相關係數均不大。

(三)經計算而得陽虛體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表四十七。事後機率如表四十八。

表四十七　陽虛證型的潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的陽虛體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非陽虛體質
潛在群體出現的機率	0.35	0.65
給定 Z = z下畏寒肢冷出現的機率	0.35	0.24
給定 Z = z下疼痛喜按喜暖出現的機率	0.57	0.11
給定 Z = z下便軟或瀉出現的機率	0.39	0.11
給定 Z = z下夜尿頻而清長出現的機率	0.21	0.12

表四十八　各種反應類型的潛在陽虛質判定表

判定爲陽虛的各種反應類型 畏寒肢冷 疼痛喜暖 便軟瀉 夜尿頻而清長 A B C D	理論總數	實際總數	群體1 事後機率 潛在的 陽虛 體質	群體0 事後機率 潛在的 非陽虛 體質	判定爲陽虛的各種反應類型 畏寒肢冷 疼痛喜暖 便軟瀉 夜尿頻而清長 A B C D	理論總數	實際總數	群體1 事後機率 潛在的 陽虛 體質	群體0 事後機率 潛在的 非陽虛 體質
1 1 1 1	1.5	3.0	0.97	0.03	0 0 0 0	98.9	99.0	0.17	0.88
0 1 1 1*	2.8	2.0	0.94	0.06	1 0 0 0	34.3	34.0	0.18	0.82
1 1 1 0	5.8	3.0	0.93	0.07	0 0 0 1	14.5	15.0	0.21	0.79
0 1 1 0*	11.0	13.0	0.89	0.11	1 0 0 1*	5.3	5.0	0.32	0.68
1 1 0 1	2.6	3.0	0.84	0.16	0 0 1 0	17.7	17.0	0.42	0.58
0 1 0 1*	5.4	4.0	0.75	0.25					
1 0 1 1	1.5	1.0	0.72	0.28					
1 1 0 0	11.6	13.0	0.71	0.29					
0 0 1 1*	3.3	4.0	0.60	0.40					
0 1 0 0*	25.4	25.0	0.59	0.41					
1 0 1 0	7.4	8.0	0.56	0.44					

整體精確度 = 0.78945　　皮爾森卡方值 X2 = 4.46　　自由度 = 6　　* 代表與基準不一致

從表四十七可知潛在陽虛體質的族群約佔35%左右，且具有潛在陽虛體質的患者有畏寒肢冷，疼痛喜按喜暖、便軟或瀉及夜尿頻而清長等

四種症狀的機率比沒有陽虛體質的人高。而從表四十八所分出的兩個潛在群體中，潛在群體1 出現較多的症狀，因此我們稱它爲潛在陽虛體質；相對的潛在群體 0 出現較少症狀，稱爲潛在非陽虛體質。 我們以事後機率 0.5 爲分界時，可發現與大陸學者制定的基準不一致，有五種情形分在潛在群體1，一種情況分在潛在群體0之差別，兩種基準的一致性達0.79（196/249）的比例， 所以我們的結果是未能支持大陸學者的基準。此外，這個潛在變數模型的整體精確度達0.79，表現還可接受，從卡方值來看，這個模型也沒有被拒絕掉，所以我們暫定這個模型是對的。

㈣從表四十七中，陽虛體質下，疼痛喜按喜暖、便軟或瀉等兩項症狀的機率，較潛在非陽虛體質的患者高，可知疼痛喜按喜暖，便軟或瀉較畏寒肢冷、夜尿頻而清長重要。若視疼痛喜按喜暖、便軟或瀉爲主要症狀，畏寒肢冷、夜尿頻而清長爲次要症狀，則我們以至少三項以上症狀出現，或主要症狀至少一項且其它症狀出現一項以上做爲分到潛在陽虛體質的標準。依些標準，分到潛在陽虛體質的事後機率約70%，達到這種陽虛體質的人數有42人。

五、痰濕體質證型問診指標之研究

㈠痰濕體質證型的問診項目有七項，在分析時將出現128 種組合，在判斷上較爲困難。因此我們依臨床經驗將患者容易混淆之頭重與身重合併，使問項爲六項。在249位 患者中六種症狀出現的次數及相對次數如表四十九；六種症狀的患者出現情形如表五十。

表四十九　痰濕體質各種症狀出現的次數與相對次數表

症狀	次數	相對次數
胸悶	89	35.74%
頭重或身重	93	37.35%
疲倦	120	48.19%
口粘膩或甜	37	14.86%
痰多	79	31.73%
納呆	51	20.48%

表五十　痰濕體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	48	19.28%	48	19.28%
一種症狀	80	32.13%	128	51.41%
二種症狀	43	17.27%	171	68.67%
三種症狀	31	12.45%	202	81.12%
四種症狀	31	12.45%	233	93.57%
五種症狀	10	4.02%	243	97.59%
六種症狀全有	6	2.41%	249	100.00%

㈡痰濕體質六種症狀的Cramer's V 相關係數如表五十一。

表五十一　痰濕證型六個問項的Cramer's V 相關係數

	胸悶	頭重或身重	疲倦	口粘膩或甜	痰多	納呆
胸　　悶	1.0	0.39	0.17	0.25	0.14	0.22
頭重或身重		1.00	0.17	0.28	0.15	0.25
疲　　倦			1.00	0.19	0.10	0.29
口粘膩或甜				1.00	0.15	0.24
痰　　多					1.00	0.10
納　　呆						1.00

從表五十一發現神疲乏力、頭暈、懶言音弱和氣短之間的相關係數較大；懶言音弱、神疲乏力之間的相關係數也較大，但在臨床上並無實際相關，因此仍維持六個變數。

㈢經計算而得氣虛體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表五十二；其事後機率如表五十三。

表五十二　痰濕體質潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的痰濕體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非痰濕體質
潛在群體出現的機率	0.31	0.69
給定 Z = z 下胸悶出現的機率	0.77	0.18
給定 Z = z 下頭重或身重出現的機率	0.80	0.18
給定 Z = z 下疲倦出現的機率	0.77	0.36
給定 Z = z 下口粘膩或甜出現的機率	0.39	0.04
給定 Z = z 下痰多出現的機率	0.51	0.23
給定 Z = z 下納呆出現的機率	0.49	0.08

表五十三　各種反應類型的潛在痰濕質判定

判定爲痰濕的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率	判定爲痰濕的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率
胸頭疲口痰納 重　粘 或　膩 身　或 悶重倦甜多呆 A B C D E F			潛在的 痰　濕 體　質	潛在的 非痰濕 體　質	胸頭疲口痰納 重　粘 或　膩 身　或 悶重倦甜多呆 A B C D E F			潛在的 痰　濕 體　質	潛在的 非痰濕 體　質
1 1 1 1 1 1	3.4	6.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 0	50.5	48.0	0.00	0.99
1 1 1 1 0 1	3.3	4.0	0.99	0.00	0 0 0 0 1 0	15.3	17.0	0.00	0.99
1 1 0 1 1 1	1.0	0.0	0.99	0.00	0 0 1 0 0 0	28.2	32.0	0.01	0.98
1 1 1 1 1 0	3.7	4.0	0.99	0.00	0 0 0 0 0 1	4.6	3.0	0.02	0.97
1 1 1 0 1 1	5.5	2.0	0.99	0.00	0 0 0 1 0 0	2.4	3.0	0.03	0.96
0 1 1 1 1 1	1.1	0.0	0.99	0.00	1 0 0 0 0 0	11.3	13.0	0.03	0.96
1 0 1 1 1 1	0.9	0.0	0.99	0.00	0 1 0 0 0 0	11.9	12.0	0.04	0.95
1 1 0 1 0 1	1.0	1.0	0.99	0.01	0 0 1 0 1 0*	8.8	8.0	0.04	0.95
1 1 1 1 0 0	3.6	3.0	0.98	0.01	0 0 0 0 1 1*	1.5	0.0	0.08	0.91
1 1 1 0 0 1	5.4	5.0	0.97	0.02	0 0 0 1 1 0*	0.8	1.0	0.10	0.89
0 1 1 1 0 1	1.0	2.0	0.97	0.02	1 0 0 0 1 0*	3.7	3.0	0.11	0.88
1 0 1 1 0 1	0.8	1.0	0.97	0.02	0 1 0 0 1 0*	4.0	4.0	0.13	0.86
1 1 0 1 1 0	1.1	1.0	0.96	0.03	0 0 1 0 0 1*	2.9	4.0	0.13	0.86
1 1 0 0 1 1	1.7	3.0	0.96	0.03	0 0 1 1 0 0*	1.5	0.0	0.17	0.82
0 1 0 1 1 1	0.3	0.0	0.95	0.04	1 0 1 0 0 0*	7.4	5.0	0.18	0.81
1 0 0 1 1 1	0.3	0.0	0.95	0.04	0 1 1 0 0 0*	8.0	6.0	0.21	0.78
1 1 1 0 1 0	6.2	7.0	0.93	0.06	0 0 0 1 0 1*	0.3	1.0	0.26	0.73
0 1 1 1 1 0	1.2	1.0	0.92	0.07	1 0 0 0 0 1*	1.4	1.0	0.28	0.71
1 1 1 1 1 0	1.0	2.0	0.91	0.08	0 1 0 0 0 1*	1.5	1.0	0.32	0.67
0 1 1 0 1 1	1.8	3.0	0.90	0.09	1 0 0 1 0 0*	0.8	0.0	0.34	0.65
1 1 0 1 0 0	1.2	1.0	0.90	0.09	0 0 1 0 1 1*	1.2	4.0	0.35	0.64
1 0 1 0 1 1	1.5	1.0	0.89	0.10	0 1 0 1 0 0*	0.8	2.0	0.38	0.61
0 0 1 1 1 1	0.3	1.0	0.88	0.11	1 1 0 0 0 0*	4.1	7.0	0.40	0.59
1 1 0 0 0 1	1.8	1.0	0.87	0.12	0 1 0 1 1 0*	0.7	1.0	0.41	0.58
0 1 0 1 0 1	0.3	0.0	0.86	0.13	1 0 1 0 1 0*	3.2	2.0	0.44	0.55
1 0 0 1 0 1	0.3	0.0	0.84	0.15	0 1 1 0 1 0*	3.7	2.0	0.48	0.51
1 1 1 0 0 0	6.9	7.0	0.80	0.19					
0 1 1 1 0 0	1.4	1.0	0.78	0.21					
1 0 1 1 0 0	1.1	0.0	0.75	0.24					
0 1 1 0 0 1	2.2	2.0	0.74	0.25					
1 0 1 0 0 1	1.8	4.0	0.70	0.29					
1 1 0 0 1 0	2.5	4.0	0.70	0.29					
0 0 1 1 0 1	0.4	0.0	0.68	0.31					
0 1 0 1 1 0	0.5	0.0	0.68	0.31					
1 0 0 1 1 0	0.4	1.0	0.64	0.35					
0 1 0 0 1 1	0.8	1.0	0.62	0.37					
1 0 0 0 1 1	0.7	0.0	0.58	0.41					
0 0 0 1 1 1	0.1	0.0	0.55	0.44					

整體精確度 = 0.91614　　皮爾森卡方值 X2 = 43.60　　自由度 = 50　　* 代表與基準不一致

從表五十二可發現潛在痰濕體質的族群約佔30%左右，且具有潛在痰濕體質者有胸悶、頭重或身重、疲倦、口粘膩或甜、痰多及納呆等六項症狀的機率比沒有潛在痰濕體質的患者高。而從表五十三所分出的兩個潛在群體中的潛在群體1 出現較多之症狀，因此我們稱它爲潛在痰濕體質；相對的潛在群體0 出現較少之症狀，稱爲潛在非痰濕體質。我們初步以事後機率 0.5爲分界時，可發現與大陸學者制定的基準不一致，有19種情況分在潛在群體0 5 之差異，兩種基準的一致性僅達 0.79（197/249）的比例，所以我們的結果未能支持大陸學者的基準。此外，這個潛在模型的整體精確度達 0.92，也是表現得非常好。

㈣從表五十二中在潛在痰濕體質下，有胸悶、頭重或身重、口粘膩或甜、納呆等四種症狀的機率，比疲倦和痰多高。可知胸悶、頭重或身重、口粘膩或甜、納呆等四種症狀較疲倦和痰多重要。若視胸悶、頭重或身重、口粘膩或甜、納呆等四種症狀爲主要症狀，疲倦和痰多爲次要症狀，則我們以至少有兩項以上主要症狀出現，且至少有一項以上次要症狀出現，做爲分到有潛在痰濕體質的標準。依此標準，分到潛在痰濕體質的事後機率約55%，達到這種痰濕體質的人數有69人。

六、瘀滯體質證型問診指標之研究

㈠瘀滯體質證型的問診項目有七項，在分析時將出現128 種組合，在判斷上較爲困難。但由於問項合併體徵及症狀，我們仍將項目保留爲七項。在249位 患者中七種症狀出現的次數及相對次數如表五十四；六種症狀的患者出現情形如表五十五。

表五十四　瘀滯體質各種症狀出現的次數與相對次數

症狀	次數	相對次數
疼痛常作	138	55.42%
痞脹作悶	54	21.69%
膚色晦暗	65	26.10%
口唇紫暗	130	52.21%
肌膚甲錯	78	31.33%
舌暗瘀斑瘀點	88	35.34%
脈　　澀	59	23.69%

表五十五　瘀滯體質症狀出現的次數、相對次數、累積次數與累積相對次數

症狀	次數	相對次數	累積次數	累積相對次數
沒有任何症狀	15	6.02%	15	6.02%
一種症狀	47	18.88%	62	24.90%
二種症狀	67	26.91%	129	51.81%
三種症狀	67	26.91%	196	78.71%
四種症狀	37	14.86%	233	93.57%
五種症狀	14	5.62%	247	99.20%
六種症狀	2	0.80%	249	100.00%
七種症狀全有	0	0.00%	249	100.00%

㈡痰滯體質七種症或徵的Cramer's V 相關係數如表五十六。

表五十六　瘀滯體質六個問項的Cramer's V 相關係數

	疼痛常作	痞脹作悶	膚色晦暗	口唇紫暗	肌膚甲錯	舌暗瘀斑瘀點	脈澀
疼痛常作	1.00	0.28	0.04	0.08	0.12	0.06	0.12
痞脹作悶		1.00	0.13	0.13	0.04	0.08	0.07
膚色晦暗			1.00	0.09	0.05	0.11	0.01
口唇紫暗				1.00	0.13	0.03	0.03
肌膚甲錯					1.00	0.07	0.07
舌暗瘀斑瘀點						1.00	0.10
脈　澀							1.00

從表五十六發現疼痛常作與痞脹作悶的相關係數較大，其它則不高，但在臨床上疼痛常作與痞脹作悶並無實際相關，因此仍維持七個變數。

㈢經計算而得瘀滯體質證型之潛在變數模型參數的估計值如表五十七；其事後機率如表五十八。

表五十七　瘀滯體質潛在變數模型參數的估計值

	潛在群體1(z=1) 潛在的瘀滯體質	潛在群體0(z=0) 潛在的非瘀滯體質
潛在群體出現的機率	0.22	0.78
給定 Z = z 下疼痛常作出現的機率	0.99	0.43
給定 Z = z 下痞脹作悶出現的機率	0.65	0.10
給定 Z = z 下膚色晦暗出現的機率	0.34	0.24
給定 Z = z 下口唇紫暗出現的機率	0.77	0.46
給定 Z = z 下肌膚甲錯出現的機率	0.51	0.26
給定 Z = z 下舌暗瘀斑瘀點出現的機率	0.19	0.40
給定 Z = z 下脈澀出現的機率	0.34	0.21

表五十八　各種反應類型的潛在瘀滯質判定

判定爲血虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率
疼痛膚口肌舌脈痛脹色唇膚暗常作晦紫甲瘀作悶暗暗錯斑澀 A B C D E F G			潛在的瘀滯體質	潛在的非瘀滯體質
1 1 1 1 1 0 1	1.3	2.0	0.97	0.02
1 1 0 1 1 0 1	2.6	3.0	0.96	0.03
1 1 1 1 1 0 0	2.6	2.0	0.95	0.04
1 1 1 1 1 1 1	0.3	0.0	0.93	0.06
1 1 1 1 0 0 1	1.3	3.0	0.93	0.06
1 1 0 1 1 0 0	5.2	6.0	0.93	0.06
1 1 1 0 1 0 1	0.4	0.0	0.92	0.08
1 1 0 1 1 1 1	0.6	0.0	0.90	0.09
1 1 0 1 0 0 1	2.6	1.0	0.89	0.10
1 1 1 1 1 1 0	0.7	0.0	0.88	0.11
1 1 1 1 0 0 0	2.7	3.0	0.88	0.11
1 1 0 0 1 0 1	0.9	1.0	0.87	0.12
1 1 1 0 1 0 0	0.9	1.0	0.85	0.14
1 1 1 1 0 1 1	0.3	0.0	0.83	0.16
1 1 0 1 1 1 0	1.3	2.0	0.82	0.17
1 1 0 1 0 0 0	5.6	6.0	0.81	0.18
1 1 1 0 1 1 1	0.1	0.0	0.79	0.20
1 1 1 0 0 0 1	0.5	0.0	0.79	0.20
1 1 0 0 1 0 0	1.9	0.0	0.77	0.22
1 1 0 1 0 1 1	0.7	0.0	0.75	0.24
1 0 1 1 1 0 1	1.0	0.0	0.72	0.27
1 1 1 1 0 1 0	0.8	0.0	0.72	0.27
1 1 0 0 1 1 1	0.2	0.0	0.70	0.29
1 1 0 0 0 0 1	1.0	0.0	0.69	0.30
1 1 1 0 1 1 0	0.3	1.0	0.66	0.33
1 1 1 0 0 0 0	1.1	2.0	0.65	0.34
1 0 0 1 1 0 1	2.2	5.0	0.61	0.38
1 1 0 1 0 1 0	1.7	3.0	0.60	0.39
1 0 1 1 1 0 0	2.4	1.0	0.57	0.42
1 1 1 0 0 1 1	0.2	1.0	0.56	0.43
1 1 0 0 1 1 0	0.6	1.0	0.54	0.45
1 1 0 0 0 0 0	2.6	3.0	0.53	0.46

判定爲血虛的各種反應類型	理論總數	實際總數	群體1事後機率	群體0事後機率
疼痛膚口肌舌脈痛脹色唇膚暗常作晦紫甲瘀作悶暗暗錯斑澀 A B C D E F G			潛在的瘀滯體質	潛在的非瘀滯體質
0 0 0 0 0 1 0	9.7	8.0	0.00	1.00
0 0 1 0 0 1 0	3.1	4.0	0.00	1.00
0 0 0 0 0 1 1	2.6	0.0	0.00	1.00
0 0 0 0 0 0 0	14.7	15.0	0.00	1.00
0 0 0 0 1 1 0	3.4	3.0	0.00	1.00
0 0 1 0 0 1 1	0.8	0.0	0.00	1.00
0 0 0 1 0 1 0	8.1	13.0	0.00	1.00
0 0 1 0 0 0 0	4.6	4.0	0.00	1.00
0 0 1 0 1 1 0	1.0	1.0	0.00	1.00
0 0 0 0 0 0 1	3.9	6.0	0.00	1.00
0 0 0 0 1 1 1	0.9	0.0	0.00	1.00
0 0 1 1 0 1 0	2.5	3.0	0.00	1.00
0 0 0 1 0 1 1	2.1	3.0	0.00	1.00
0 0 0 0 1 0 0	0.1	3.0	0.00	1.00
0 0 1 0 0 0 1	0.2	1.0	0.00	1.00
0 0 1 0 1 1 1	0.3	0.0	0.00	1.00
0 0 0 1 0 0 0	12.2	9.0	0.00	1.00
0 0 0 1 1 1 0	2.8	4.0	0.00	1.00
0 0 1 1 0 1 1	0.7	0.0	0.00	1.00
0 0 1 0 0 1 0	1.6	4.0	0.00	1.00
0 1 0 0 0 1 0	1.1	2.0	0.00	1.00
0 0 0 0 1 0 1	1.3	2.0	0.00	1.00
0 0 1 1 0 0 0	3.8	5.0	0.00	1.00
0 0 1 1 1 1 0	0.9	0.0	0.00	1.00
0 0 0 1 0 0 1	3.2	2.0	0.00	1.00
0 0 0 1 1 1 1	0.7	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 0 1 0*	0.3	0.0	0.00	1.00
0 0 1 0 1 0 1	0.4	1.0	0.00	1.00
0 1 0 0 0 1 1*	0.3	0.0	0.00	1.00
0 0 0 1 1 0 0	4.3	8.0	0.00	1.00
0 0 1 1 0 0 1	1.0	0.0	0.00	1.00
0 0 1 1 1 1 1	0.2	0.0	0.00	1.00
0 1 0 0 0 0 0	1.6	1.0	0.00	1.00
0 1 0 0 1 1 0*	0.4	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 0 1 1*	0.1	1.0	0.00	1.00
0 0 1 1 1 0 0	1.3	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 0 1 0*	0.9	0.0	0.00	1.00
0 0 0 1 1 0 1	1.1	2.0	0.00	1.00
0 1 1 0 0 0 0	0.5	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 1 1 0*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 0 0 0 0 1	0.4	1.0	0.00	1.00
0 1 0 0 1 1 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 0 1 0*	0.3	0.0	0.00	1.00
0 0 1 1 1 0 1*	0.3	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 0 1 1*	0.2	0.0	0.00	1.00
0 1 0 0 1 0 0	0.6	0.0	0.00	1.00

0 1 1 0 0 0 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 1 1 1*	0.0	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 0 0 0	1.3	1.0	0.00	1.00
0 1 0 1 1 1 0*	0.3	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 0 1 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 1 0 0*	0.2	0.0	0.00	1.00
0 1 0 0 1 0 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 0 0 0*	0.4	2.0	0.00	1.00
0 1 1 1 1 1 0*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 0 0 1*	0.4	1.0	0.00	1.00
0 1 0 1 1 1 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 0 1 0 1*	0.0	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 1 0 0*	0.5	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 0 0 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 1 1 1*	0.0	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 1 0 0*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 0 1 1 0 1*	0.1	0.0	0.00	1.00
0 1 1 1 1 0 1*	0.0	0.0	0.00	1.00
1 0 0 0 0 1 0	7.6	6.0	0.02	0.97
1 0 1 0 0 1 0*	2.4	2.0	0.03	0.96
1 0 0 0 0 1 1*	2.0	4.0	0.04	0.95
1 0 0 0 0 0 0	11.9	16.0	0.06	0.93
1 0 0 0 1 1 0*	2.8	4.0	0.06	0.93
1 0 1 0 0 1 1*	0.7	0.0	0.07	0.92
1 0 0 1 0 1 0*	6.7	7.0	0.08	0.91
1 0 1 0 0 0 0	3.9	2.0	0.10	0.89
1 0 1 0 1 1 0*	0.9	1.0	0.10	0.89
1 0 0 0 0 0 1	3.3	2.0	0.11	0.88
1 0 0 0 1 1 1*	0.8	1.0	0.12	0.87
1 0 1 1 0 1 0*	2.2	1.0	0.13	0.86
1 0 0 0 1 0 1*	1.9	2.0	0.15	0.84
1 0 0 0 1 0 0	4.7	1.0	0.17	0.82
1 0 1 0 0 0 1*	1.1	4.0	0.18	0.81
1 0 1 0 1 1 1*	0.3	0.0	0.19	0.80
1 0 0 1 0 0 0	11.8	7.0	0.21	0.78
1 0 0 1 1 1 0*	2.8	4.8	0.21	0.78
1 0 1 0 1 0 0*	1.6	2.0	0.25	0.74
1 1 0 0 0 1 0*	1.1	0.0	0.28	0.71
1 0 0 0 1 0 1*	1.4	1.0	0.29	0.70
1 0 1 1 0 0 0*	4.2	7.0	0.30	0.69
1 0 1 1 1 1 0*	1.0	0.0	0.31	0.68
1 0 0 1 0 0 1*	3.7	3.0	0.34	0.65
1 0 0 1 1 1 1*	0.9	2.0	0.35	0.64
1 1 1 0 0 1 0*	0.4	1.0	0.39	0.60
1 0 1 0 1 0 1*	0.5	2.0	0.40	0.59
1 1 0 0 0 1 1*	0.4	2.0	0.44	0.55
1 0 0 1 1 0 0*	5.9	7.0	0.44	0.55
1 0 1 1 0 0 1*	1.4	0.0	0.46	0.53
1 0 1 1 1 1 1*	0.3	0.0	0.48	0.51

整體精確度 = 0.89825　　皮爾森卡方值 X2 = 118.35　　自由度 = 112　　* 代表與基準不一致

從表五十七可發現潛在瘀滯體質的族群約佔22%左右，且具有潛在瘀滯體質的患者有疼痛常作、痞脹作悶、膚色晦暗、口唇紫暗、肌膚甲

錯和脈澀等六種症狀的機率，比沒有瘀滯的患者高。但是舌暗瘀斑瘀點出現在潛在非瘀滯體質之機率卻較高。而從表五十八所分出的兩個潛在群體中的潛在群體1 出現較多的症狀，我們稱它爲潛在瘀滯體質；相對的潛在群體0 出現較少的症狀，稱爲潛在非瘀滯體質。 我們初步以事後機率 0.5爲分界時，可發現與大陸學者制定的基準不一致，有51種情況分在潛在群體0 之差異，兩種基準的一致性僅達 0.75]187/249）的比例，所以我們的結果未能支持大陸學者的基準。此外，這個潛在模型的整體精確度達 0.90 ，也是表現得非常好。

㈣從表五十七中在潛在瘀滯體質下，疼痛常作、痞脹作悶及肌膚甲錯等三種症狀的機率，比其它症狀高很多。可見疼痛常作、痞脹作悶及肌膚甲錯較膚色晦暗、口唇紫暗和脈澀重要。若視疼痛常作且痞脹作悶再加上至少有二項其它症狀出現，或疼痛常作且痞脹作悶出現且舌暗瘀斑瘀點不出現，做爲分到有潛在瘀滯體質的標準。依此標準，分到潛在瘀滯體質的事後機率約 54 %，達到這種新基準人數有41人。但由於舌暗瘀斑瘀點爲傳統上中醫診斷瘀滯證的重要指標，與此新基準觀點正好相反，因此我們亦採保留態度。而值得注意的是潛在瘀滯體質出現疼痛常作的機率接近於 1，因此若沒有疼痛常作的症狀，大約可排除瘀滯體質。

第五章 討 論

系統性紅斑狼瘡是一種嚴重危害患者生命之疾病。在經過臨床醫師多年之努力，該病的患者存活率已大大提高，然而有許多問題待解決。其一，患者壽命延長後，伴隨而來疾病併發症或藥物副作用，對生命或生活品質之影響值得關注。其二，患者在疾病發展上的傾向性是否具有規律，有待深入了解。其三，患者對藥物治療之不同反應，直接影響使用藥物種類及劑量之方針。這些均是醫師關切的問題，同時也是體質學探討的重點。由於在患者疾病急性發作期，西藥控制病情使之趨於緩和

與穩定上頗有成效。因此，我們認爲在中醫或中西醫結合研究這個疾病時，應先把重點放在患者的中醫體質分析上，待有客觀之診斷模式與經驗，才容易引入中醫體質辨證療法，或更進一步進行中西醫結合治療。

從研究設計上來看，本研究無可避免的也同許多臨床研究一樣遭遇許多困難。在研究方法上，原本擬採用前瞻性的追蹤研究，同時對正常人和病人進行全年不同季節之體質調查，但在實際執行上，不論正常人或病人在全年追蹤上，能有完整記錄之例數均少，而要分析之變數較多，因此無法將資料進行分析。最後我們考慮僅觀察各類體質頻率高低之趨勢，並選擇穩定病情之患者進行體質分析，因此無法依照隨機抽樣精神進行研究，僅能採用橫斷面之觀察，這是本研究最大的遺憾。

其次我們考量中西醫目前研究本病之治療，在經驗上急性期仍以西藥效果較易控制病情，且急性期患者在轉入門診或住院前，多已經由其他醫療場所醫師給予類固醇治療。因此，雖然我們觀察了不少患者，但幾乎均在西藥穩定控制下，而未曾接受或剛接受西藥治療之患者，多數診斷仍未確定，或病情不穩定且合併有其它疾患，在觀察患者穩定的體質特性之前題下，多排除於研究樣本外。另一方面合併感染或其它中醫外因性疾病患者未納入研究，以及未詳細區分患者身體病理侵犯部位（中醫病位辨證）之原因，仍是考量分析變數之關係。如以病性體質而言已有六種基本型達六十四種組合，再探討其它中醫病位或病因因子，可能樣本數須達千人以上。 因此， 本研究是以接受穩定西藥治療之 SLE 患者爲對象，目的仍是希望在西醫目前的治療成果下，可再提供中西醫結合之思路空間。而眞實排除各項影響因子後之SLE患者體質特性，恐需花費長時間累積樣本來完成。

在前言我們曾述及中西醫臨床試驗模式之問題。在原本體質研究上，我們也期望了解體質療法之效果，最後考量在未制定中醫診斷客觀基準之下，縱使研究結果療效令人滿意，對中西醫學而言，也難以推廣及運用。因此，將研究重點置於中醫診斷之研究上，探討了許多主觀的症狀，在研究觀念上與一般醫學研究不同，反而較接近社會科學或精神醫

學的研究方法。

綜合上述調查結果，我們發現本地國人體質類型趨勢確實有其特殊性，在正常組調查中，病理體質出現率以痰濕質爲最高，其次爲陰虛質；而在SLE 組患者中，出現頻率卻以陰虛質最高，其次爲痰濕質及瘀滯質，兩者相近，再其次爲血虛質。爲了避免取樣時性別比率之誤差，我們針對全部女性案例進行統計，結果仍顯示在本地不論正常人或SLE 患者，均以痰濕質和陰虛質出現率爲高。我們將正常組體質類型與大陸學者研究結果做比較，發現本地痰濕質出現率高於其他地區，然而大陸學者之研究取樣於中醫門診，病理性體質偏高，不能完全反應正常人群分布情形，僅有義烏一地，對象以傷科患者爲多，較接近正常人群，也較能看出其趨勢。整體而言，本地人群之體質類型，與中國大陸東南方居民相似，偏於痰濕質及陰虛質。誠如朱丹溪所言：「東南之人，多是濕土生痰、痰生熱、熱生風也。」(66) 「濕熱相火爲病甚多。」(67)實爲理論與實際相符合。

由於體質類型受生理及病理雙方面影響 ， 我們將正常組及 SLE 組全部分型資料進行相關性分析，以了解體質類型與SLE 疾病之關係。結果顯示：血虛質、陰虛質和瘀滯質出現頻率，在正常人與SLE 患者間有非常顯著差異，而氣虛質亦有差異。在全部女性案例分析中也顯示，陰虛質和瘀滯質出現頻率，在正常女性和SLE 女性患者間有非常顯著差異，而血虛型亦有差異。據此，我們認爲，陰虛質、瘀滯質和血虛質在SLE之病因或病機上應具有重要地位，此與文獻及大陸學者研究之經驗相一致。然而 SLE患者之體質是由疾病所致或受藥物治療影響，有待進一步分析。事實上，在慢性腎炎以激素治療之經驗中，發現大劑量激素之治療，使患者加重陰虛陽亢之症狀，因此在三十年之研究評估後，建議以滋腎陰藥與激素並用，以收更佳療效(66)，而報導亦指出類固醇脈衝治療法之副作用，包括臉部潮紅，高血壓，甚至抽搐、驚厥、過敏性休克等嚴重症狀(49)，因此以中藥改善陰虛質之陽亢現象，或更加活血化瘀藥改善瘀滯質之血循環狀況，應值得研究採用。 如臨床報告以景岳惜紅

煎和左歸飲加味治療 SLE 有良好效果(69)，可供參考。

在體質類型與SLE 臨床關係之研究上，我們針對多個變項分別比較各種體質類型之患者與非該種體質類型之患者，同時再比較各種病理體質患者與尋常質患者之間是否有差異。結果在病程、Prednisolone 之劑量、anti-dsDNA、C3、C4 等項目上，均未發現顯著之相關性，這個結果與臨床中醫觀察經驗似有出入，可能係由於患者有複合性體質之交互作用所致。由於六種基本體質類型可組合出六十四種類型。因此，我們將出現較多患者之類型抽出比較。結果發現在anti-dsDNA、C3、C4上，單純瘀滯質患者的表現較好，與它組患者有顯著差異。在 ACA上，陰虛質及瘀滯質指標較高，兩者合併出現時指標更高，而陰虛質合併痰濕質出現時，則指數較低兩種合併體質間有顯著差異。這可能意味著單純瘀滯質臨床上較不嚴重，而合併陰虛質時，可能增高血管栓塞之機率，是否如此有待進一步研究。在病程部分，我們將每五年爲一組，發現尋常質與血虛質隨著病程增長，其頻率減少。可能在病程增長時，尋常質患者由於生理或疾病因素轉變爲其它體質類型，而血虛質由於與腎病症候群相關較大，可能存活時間較短所致。

而在疾病活動度積分之分析顯示：在各類型病理體質患者與尋常質患者比較下，均有顯著差異。而尋常質係患者無足夠病徵可供辨證歸類，多屬緩解期病患，因此疾病活動度較低，可見體質分型在臨床評估其疾病活動性有其可靠之價值。另外我們亦發現在活動度積分與腎炎頻率上，血虛質及陽虛質均有較高指標，是否意味此二型在疾病嚴重程度上有其意義，可再深入研究。從複合性體質上我們也發現，隨著體質複合性增加，疾病的活動度也隨之增加。

在研究中最受關注之問題在於中醫體質類型與西醫臨床症狀之關係。是否某種體質類型的患者較易出現某些身體部位之侵害？在這個問題上，不論我們運用患者體質類型頻率及臨床症狀頻率比較，或以多變量分析之多元尺度法來探測體質變數與臨床症狀變數在患者實際出現之向量距離，獲得之結果大致接近。我們發現：腎病症候群與血虛體質之關

係最密切；光敏感和陰虛體質最密切；口瘡與氣虛體質最密切；而胸腹部症狀及神經症狀則與陽虛體質較相關。此外蝴蝶斑、口乾眼乾、雷諾氏現象及關節炎等症狀，歸近於中醫病理性產物造成之痰濕與瘀滯體質，且在關係上與陰虛及血虛體質較接近。我們從頻率分析結果及中醫觀點認爲：蝴蝶斑與口乾眼乾較易出現於陰虛患者，而雷諾氏現象及關節炎則與瘀滯質關係較高。

從病理觀點來看，中醫血虛體質代表血液之質與量之下降，而腎病症候群造成血漿滲透壓之改變，體液因而移往組織間隙造成血液質量均下降，而較接近中醫之血虛體質。由此看來血虛體質對罹患腎病症候群之SLE患者而言，可能是疾病影響之結果。

在光敏感症狀上，對陽熱性誘因較敏感之體質，中醫歸諸於陰虛體質。而一般來說，中醫談身體陰質之來源，在於肝腎二藏象系統，當出現肝腎陰虛時，易同時出現肝陽亢之特性，而在陽光或熱環境誘發之下，當更爲嚴重。因此，此陰虛體質應較可能爲光敏感之原因。

在口瘡症狀上， SLE患者之口瘡多屬反覆性感染在西醫學認爲乃免疫功能降低所致。而在中醫學認爲，口腔爲消化系統之開口，中醫歸爲脾胃藏象系統，爲後天水穀精氣之來源。並轉爲與身體免疫功能相關之營衛之氣。因此，口瘡應是中醫氣虛體質之結果。

在陽虛質所涵蓋之症狀包含胸腔症狀及精神神經症狀。而陽虛的病位，在中醫涵蓋心脾腎三個藏象系統，可說包含胸腹腔各部位症狀。在精神症狀部份多歸屬於心神之內涵；神經症狀多由心血循環不良造成之內風證。這類患者臨床上亦較爲嚴重，與中醫認爲疾病重症或末期進入陽虛狀態是一致。此外，中醫認爲久病及腎(先天精氣)，因此有大部分病人在重症狀態時多合併脾腎陽虛，從頻率調查中顯示陽虛體質在腎病症候群中之頻率更高於血虛質，惟樣本較少，未見統計上之差異。

痰濕質及瘀滯質在中醫歸於病理產物，它們可由陰陽氣血受干擾而形成。因此，蝴蝶斑、口乾眼乾、雷諾氏現象及關節炎等症狀與體質之因果關係也較爲複雜，多屬於複合性病機。

由於體質與生理病理均相關，但在以往之研究中均只比較單一個變項，很難了解其統計結果之意義。因此，我們參考西方體質研究方式，把西醫臨床資料拿來分析，先找出主要解釋因子，再用該因子將患者分群，最後比較該分群與中醫體質是否有規律性。然而可能考慮之因子未盡充分，未能發現相關性，且因子分析之所得合併之主因子，亦僅符合一般西醫臨床之概念並未有新發現，因此是否能以生化指標作爲中醫微觀辨證之指標，仍有待新的研究。

在本研究中我們附帶的檢定了中醫體質問診診斷標準。我們認爲它是中醫現代化研究中之最基本及最重要之工作。由於傳統上中醫採用類似感官檢定之方式，綜合病人及醫師感官判斷之結果，做爲診斷之依據。然而未制定可靠之標準，則不論在教學發展上或臨床研究上，均需要長時間之經驗累積及摸索，研究結果之可參考性及重複性均有很大的困難。然而中醫之內涵有大部分在分析功能性狀態，涉及生物能量之問題，無法有實質結構性診斷，可做爲制定標準之依據。因此，我們利用患者臨床實際資料進行分析，採用潛在變數模型法探討在患者感官獲得之症狀資料做爲初步之基準，初步結果令人滿意：我們修改了大陸學者之基準，做爲診斷系統性紅斑狼瘡患者體質分型之主要基準。而瘀滯體質之基準，由於患者症狀問項僅有兩個，無法進行分析，在加入醫師診察體徵後結果並不理想。 可能由於變項組合達 128 種，相較之下分配樣本數少；或者體徵記錄時不夠客觀，部分項目相關性很高；或者症狀與體徵應分開判斷，均是值得考慮與改進。我們認爲瘀滯證在中醫學上被視爲病理產物，傳統上醫師診察是重要診斷依據，應先針對此一部分分析。其中舌暗瘀點瘀斑記錄上太籠統，瘀點瘀斑較明確，也應與舌暗分開探討。而體徵診察部分，根據中醫脈症合參之觀念，我們將借重儀器，再研究應用此模式對醫師感官診察部分做分析。此外，研究中也發現，各種症狀在診斷上之重要性的確不同：如失眠之於陰虛體質，疼痛之於瘀滯體質，顯示在日後之研究中應該考慮將症狀加以評分。這樣不但可更了解不同症狀之重要性，同時也方便對患者體質評估其輕重度。由

於這些診斷標準之研究，是以大陸學者指標爲基礎設計問卷，因此有其未盡理想之處。 在研究 SLE 體質特性時，我們並未運用此新標準，仍舊採用大陸學者原來之診斷模式。在日後研究中，應重新設計較完整的問卷，以修訂更完善的體質診斷模式。

最後，我們要指出的是，本研究之目的在嘗試建立研究中醫辨證思想及中西醫結合研究疾病之新模式，期望能以較長遠之研究設計來探討目前中西醫學存在之問題，在先驅性研究之下，疏漏之處難以避免，我們將不斷改進，以更嚴謹之方式來深入探討體質分型在疾病機轉上伴演的角色。而對於體質的研究來說，誠如 Dr. Coerper 指出的 " To know a disease is one thing, to understand a sick man another." (7)，由於醫學及生物測量方法之進步，將提高醫學診斷、治療、預後或預防之能力。

第六章 結 論

在利用正常人及系統性紅斑狼瘡患者調查資料，探討中醫體質分型特性中，我們發現本地一般國人之體質類型出現率，以痰溼質和陰虛質爲多。而經西醫穩定治療之系統性紅斑狼瘡患者，其疾病的體質傾向爲陰虛質、瘀滯質和血虛質。顯示疾病患者體質類型有其特性。

在病程上，尋常體質與血虛體質在患者病程增長時，其出現頻率有下降趨勢。在疾病活動度積分上，尋常體質患者，積分顯著低於其它體質患者，而陽虛與血虛體質患者則有較高指標。

在中醫體質分型與西醫臨床症狀表現上，我們發現：

1. 腎病症候群與血虛體質關係最密切。
2. 光敏感和陰虛體質關係最密切。
3. 口瘡和氣虛體質關係最密切。
4. 胸腹腔症狀及神經症狀與陽虛體質關係最密切。
5. 蝴蝶斑、口乾眼乾、雷諾氏現象及關節炎與痰濕體質及瘀滯體質

關係較密切，並歸近於陰虛及血虛體質。

在實驗室檢驗上，nti-dsDNA、C3、C4 在單純瘀滯質患者表現較爲正常；而在 ACA上，陰虛質和瘀滯質患者指數較高，兩種類型合併出現時指數更高；而當陰虛質合併痰濕質出現時，患者指數則較低。顯示在合併陰虛質出現時，痰濕質和瘀滯質之生理病理反應似乎相反。我們認爲不同體質類型代表在疾病中身體不同反應特性，自然反應過程或結果之各種產物指數可能與不同體質類型相關。

爲了達到體質研究之可重複性，我們利用潛在變數模型法分析患者體質問診項目，並建立了系統性紅斑狼瘡患者體質問診診斷標準如下：

1. 血虛體質：以頭暈、眼花、耳鳴及心悸爲主要症狀，失眠、肢麻爲次要症狀，則以主要症狀有至少三項，或主要症狀恰出現兩項與次要症狀都出現，做爲標準。
2. 陰虛體質：以失眠、五心煩熱與盜汗爲主要症狀，口乾咽乾與急躁易怒爲次要症狀，則以失眠出現且至少有另一項主要症狀出狀，或失眠出現且次要症狀都出現，做爲標準。
3. 氣虛體質：神疲乏力、懶言音弱、氣短、嗜睡、頭暈、自汗等六項症狀中，以有至少四項以上症狀出現，或神疲乏力出現且至少有二項以上其它症狀出現，做爲標準。
4. 陽虛體質：以疼痛喜按喜暖、便軟或瀉爲主要症狀，畏寒肢冷、夜尿頻而清長爲次要症狀，以至少三項以上症狀出現，或主要症狀至少一項且其它症狀出現一項以上做爲標準。
5. 痰濕體質：以胸悶、頭重或身重、口粘膩或甜、納呆等四種症狀爲主要症狀，疲倦和痰多爲次要症狀，以至少有兩項以上主要症狀出現，且至少有一項以上次要症狀出現，做爲標準。
6. 痰滯體質：保留原標準

同時我們也發現作爲中醫診斷主要依據之各種非特異性症狀，在臨床表現上也具不同重要性，如無失眠症狀，可排除爲陰虛體質；無疼痛症狀，也大約可排除瘀滯體質。依模型結果這些症狀作爲體質分類之標

準有其可靠之價值。

這些研究結果，不僅有助於了解接受西醫療法之系統性紅斑狼瘡患者體質特性，作爲日後中西醫結合治療研究之基礎，同時應用各種研究分析方法，探討中醫基本之思路，對中醫跨越經驗醫學進入科學研究上，也是一項重要的嘗試。在本研究中，各種缺失及待改進之處仍然不少，我們將繼續改進並探索其中的相關問題，以爲中醫現代化研究多做一分努力。

參考文獻

1. Cohen AS, Bennett JC.: Rheumatology and Immunology, Glune & Stratton, Orlando ,pp.247-256,1986.
2. 匡調元: 中醫病理研究,第二版, 上海科學技術出版社,上海, p65, 1989.
3. Chang NC.:Rheumatic Diseases in China, J. Rheumatology Supplement. 1983;10:41-44.
4. 何欲民,高欽穎,嚴清,張曄,吳亦樵,李紅升: 從體質調研結果探討因時因地制宜治則, 中醫雜誌, 1986;5:47-50.
5. 首屆全國中醫體質學說及腹診研討會學術總結,中西醫結合雜誌, 1987; 7:702-703.
6. Ackerknecht 著, 戴榮鈐譯:醫學史概論, 國立中國醫藥研究所 , 台北. p.23,1966.
7. Tucker WB, Lessa WA: Man:A Constitutional Investigation. Quar. Rev. Biol. 1940 ;15:265-289.
8. 路振平:試論《內經》的體質學說,浙江中醫雜誌,1982,3:112- 113.
9. 胡熙明: 建國40 年中醫藥科技成就, 中醫古籍出版社, 北京. p.109-110,1989.
10. Ciocco A.: The Histological Background of the Modern Study

of Constitution. Bull. Instit. Med. 1936;4:23-38.
11. 匡調元：中醫病理研究，第二版，上海科學技術出版社，上海. p.22, 1989.
12. 何裕民：體質結構研究，中國醫藥學報，1989;6:33-36.
13. 母國成：中醫體質學說及其異化，新中醫雜誌，1983;9:1-7.
14. 田代華,呂明傳：論體質與證候，山東中醫學院學報，1983;1: 7-11.
15. 鄭元讓,何志雄：傷寒論的體質學說，中醫雜誌,1981;12:4-8.
16. 王琦,盛增秀,于衛東:中醫體質學說研究進展(1980-1985)，北京中醫學院學報，1986;4:6-8.
17. 王前奔,王前飛：中醫體質學說研究進展，山東中醫學院學報，1991; 4:62-64.
18. 王慶其：中醫臟象學,上海中醫學院出版社,上海,p.194,1987.
19. 王肯堂輯：靈樞卷九,衛氣失常第五十九，醫統正脈全書，新文豐出版公司，台北，p.1409,1975.
20. 王肯堂輯：靈樞卷六,逆順肥瘦第三十八，醫統正脈全書，新文豐出版公司,台北，p.1339,1975.
21. 王肯堂輯：靈樞卷十,通天第七十二，醫統正脈全書，新文豐出版公司，台北，p.1462,1975.
22. 王慶其:中醫臟象學,上海中醫學院出版社,上海,p.208,1987.
23. 王肯堂輯：靈樞卷九,陰陽二十五人第六十四，醫統正脈全書,新文豐出版公司，台北，p.1424,1975.
24. 王慶其:中醫臟象學,上海中醫學院出版社,上海,p.206,1987.
25. 王肯堂輯,皇甫謐著:甲乙經卷一,陰陽二十五人形性血氣不同第十六，醫統正脈全書,新文豐出版公司，台北，p.1424,1975.
26. 李濟馬：東醫壽世保元，杏林書院，漢城,著年不詳.
27. 鄭元讓：傷寒六經人的假設，新中醫雜誌，1983;2:55-57
28. Mills RW:The Relation of Bodily Habitus to Visceral Form , Tonus and Motility. Am. J. Roentol. 1917;4:155-169.

29. 匡調元:論氣象病理與體質病理,上海中醫藥雜誌,,1981;6: 31-35.
30. 周國雄,吳凌濤,趙長鷹,林劍,楊青,張頌曾,鄭世雄:廣東漢族健康人的中醫體質類型與HLA基因頻率分布的關係 ,中西醫結合雜誌, 1987; 9:519-522.
31. 王大鵬:淺議中醫體質學說及其臨床意義,雲南中醫雜誌,1984; 6: 10-12.
32. 王肯堂輯: 靈樞卷八,天年第五十四,醫統正脈全書版,新文豐出版公司,台北, p.1396,1975.
33. 柯雪帆: 中醫辨證學. 上海中醫學院. 上海. 1987.
34. 鄧鐵濤: 中醫證候規範. 廣東科技出版社. 廣州,1990.
35. 沈自尹:中醫理論現代研究. 啓業書局.台北. pp.681-686,1988.
36. 陳國林,潘其民,趙玉秋,陳澤奇,黎性群,傅孟如,歐陽曉光:中醫肝病證候臨床辨證標準的研究.中國醫藥學報.1990 ;5 :66-70
37. Samter M.: Immunological Diseases .Vol II ,Little,Brown and Company, Boston, p.1337,1988.
38. Daniel JW: Systemic Leupus Erythematosus, Rheumatosus and Medical Literature: Current Trends, J. Rheumatol. 1985;12: 913-915.
39. Chang NC.: Rheumatic Diseases in China, J. Rheumatol. Supplement,1983;10:41-44.
40. Chou CT, Lee FT, Schumacher HR: Modification of a Screening Techique to Evaluate Systemic Lupus Erythematosus in a Chinese Population in Taiwan, J. Rheumatol. 1986;13:806-809.
41. 蔡肇基,蔡世滋: 全身性紅斑狼瘡—796病例回溯性分析,內科學誌, 1991;2:181-187.
42. 余家利:全身性紅斑狼瘡之病因及病理機轉, 臨床醫學,1989; 23: 88-104.

43. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: Textbook of Rheumatology, W.B. Sannders Company,Philadelphia, pp. 1060-1081, 1989.
44. 陳貴廷, 楊思樹:實用中西醫結合診斷治療學,中國醫藥科技出版社, 北京, p.630-631,1991.
45. Samter M.:Immunological Diseases 4th ed.Vol II ,Little, Brown and Company, Boston, p.1343,1988.
46. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: Textbook of Rheumatology, W.B. Sannders Company, Philadelphia, p.236, 1989.
47. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: Textbook of Rheumatology, W.B. Sannders Company, Philadelphia, p.1102, 1989.
48. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ, :The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus, Arthritis and Rheumatism, 1982;11:1271-1277.
49. 藍忠亮: 全身性紅斑狼瘡之治療, 臨床醫學,台北, 1989;2, 105-110.
50. 胡熙明: 建國40年中醫藥科技成就, 醫古籍出版社, 北京, pp.304-305, 1989.
51. 朱仁康:紅斑狼瘡證治,中醫雜誌,1985;11:10-13.
52. 汪悅:汪履秋診治紅斑狼瘡的經驗,吉林中醫藥雜誌,1991;5:7-8.
53. 陳湘君: 吳聖農用滋陰瀉火法治療紅斑狼瘡的經驗, 中醫雜誌, 1985; 10:17-19.
54. 王闓卿:中醫治療紅斑狼瘡從痺論治, 中西醫結合雜誌,1987; 6:327.
55. 丁濟南:系統性紅斑狼瘡的探討,浙江中醫雜誌,1987;6:327.
56. 張學成:系統性紅斑狼瘡在中醫學上的探討,中國醫藥學院中國醫學研究所碩士論文,台中,1984:39.
57. 王肯堂輯,張仲景著: 金匱要略, 醫統正脈全書・新文豐出版公司・台北, p.3283,1975.

58. 秦漢琨:趙炳南治療系統性紅斑性狼瘡經驗拾零,中醫雜誌,1986
59. 秦萬章:活血化瘀法治療紅斑狼瘡, 上海中醫藥雜誌 1983;2:26 -27.
60. 曹孝忠: 聖濟總錄,卷一百五十婦人血風門, 新文豐出版公司,台北, p.1178,1978.
61. 張志禮:系統性紅斑狼瘡254例的臨床觀察,中醫雜誌,1991;1:31 -32.
62. 匡調元:關於體質學.Constitutionology 研究的若干問題,北京中醫學院學報 1986;9,4:2-5.
63. Everitt BS: An Itroduction to Latent Variable Models. Chapman and Hall. New York. 1984.
64. Goodman LA: Exploratory Latent Structure Analysis Using Both Identifiable and Unidentifiable Models. Biometrika. 1974;61: 215-231.
65. Bramwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS.:Harrison's Drinciples of Enternal Medicine, Mc Graw-Hill Book Company, New York, lled, p.1671,1987.
66. 王肯堂輯, 朱丹溪著: 丹溪心法,卷一中風一, 醫統正脈全書, 新文豐出版公司,台北, p.8322,1975.
67. 王肯堂輯, 朱丹溪著: 格致餘論序, 醫統正脈全書,新文豐出版公司, 台北, p.9298,1975.
68. 倪誠,對三十年來慢性腎炎氣虛證陽虛證研究得失的評估與思考,浙江中醫雜誌, 1990;2:49-52.
69. 馬光亞,台北臨床三十年,世界書局,台北,1981:183-184.

編號：**DOH85-CM-011**

中藥對口腔病原菌及牙周病治療效果之評估

陳　三　餘

中國醫藥學院牙醫學系

中文摘要

牙周病是成人最常見的口腔疾患之一。臨床多藉洗牙等方法去除牙菌斑殘留爲主要治療手段，除此亦常併用抗生素化學療法以控制發炎反應。

本實驗之目的爲評估中藥方劑應用於此類口腔疾患之臨床效果。以實驗的方法測試市販之三種中藥複方及其十一種單劑對十五種常見口腔病原菌的功效。實驗的分析測試包括(1)中藥的抑(殺)菌效果、(2)中藥是否爲突變劑和(3)中藥對田鼠以棉線所引發右側下顎前齒牙周病的療效。

實驗室測試的結果顯示，僅康齒素及齒痛寧具優異效果。此二者於1:16的稀釋濃度下可抑制大部分口腔病原菌的生長，如放射桿菌、大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、鏈球菌等；且於任何溶解濃度下未見突變作用。動物活體實驗中，絲線纏繞於田鼠下顎前齒可引發牙周組織發炎的現象，此肉眼症狀大約於棉線解除第三天會恢復。而其所有的切片發現牙周組織有中等程度的慢性發炎細胞浸潤，同時齒槽骨緣有骨破壞伴隨骨再生現象。除使用中藥複方之實驗組較容易見到再生上皮外，整體而言中藥使用群並無顯著的差別動物實驗的結果雖然無法完全肯定其療效，但微生物學的測試明確顯示，中藥複方如康齒素及齒痛寧等確實具有抑制細菌生長之能力且無突變性。針對民間普遍應用性考量，進一步的研究以確立此類中藥方劑療效是有其臨床的必要性。

關鍵詞：中藥、口腔病原菌、牙周病

ABSTRACT

Periodontal disease is one of the most common oral disease, especially involved adult. Plaque control by scaling etc is the object of therapy, byt frequently combined with chemical therapy for diminishing the inflammation.

The aim of this study was to evaluate the clinical effect of Chinese herbs. Three medicine available in the market and eleven components of these medicinewere tested for their actions against fifteen pathogens of oral disease. The actions included (1) bacterail growth inhibition, (2) bacterial mutation, (3) effectiveness of the material on the silk ligature-induced periodontitis in the hamsters on the right lower anterior tooth.

In vitro, the reslut present only "Conth sou" and "Thton nin" showing excellent effect. About dilute concentration at 1;16 ratio, these two kinds of Chinese medicines can effectivily inhibit bacterial growth against most of pathogens of oral disease, such as Actinobacillus actinomycetamcomitans, Camphylobacteria vectus, Centipeda periodontii, E. coli, Prevotella intermedia, Porphyremons gingivalis, Pseudomonas aureuginosa, Prophyromonas eddodontalis, Selenomonas spp., Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans. And there was any mutation could be found. In vivo, ligatures induced periodontal inflammation in the harmsters, and those sings would recover at hte third day from ligature be removed. All sections revealed a moderate inflammatory cell infiltration, combined with numerous resorption lacunae which containing multinucleated giant cells and activation osteoblast. Though there was any significant differerces between the animal experiment, the Chinese herbs-used groups present regeneral epithelium easily. These results indicated the Chinese herbs,

especially the "Conth sou" and "Thton nin" could effectivly inhibit bacterial growth without any mutation. For the clinical therapy, it might require further studies.

Key words: Chinese berbs, oral pathogens, periodontitis

前言：

近年來由於國民生活水準提高，飲食生活習慣改變，從而使得牙醫臨床上之兩大疾病齲齒及牙周病之罹患率仍是居高不下。多年來牙醫師團體配合政府之政令在口腔衛生宣導及牙齒刷掃指導等方面全面協力，企圖降低齲齒之罹患率；並且衛生署也極力提倡氟化物及齒窩裂溝樹脂填塞劑之實際效果之研究。而對於齲齒之治療，目前已有多種充填用材料，可將之填補復形，其耐用美觀等問題已達相當理想之程度。然而有關牙周病之治療則仍缺理想之方法。因牙周病係指牙齒周圍組織之病變；針對其臨床表現出來之牙肉萎縮、齒槽骨吸收、牙齒動搖等病理變化，至現在爲止尚無任何材料可將之替代。唯一治療方式爲局部除石，清掃齒根面後利用藥物來使炎症減輕，使骨之吸收停止。而牙齒一旦因齒槽骨之吸而產生動搖，目前亦無任何良藥，可使骨頭再生，使牙齒恢復穩固及再具咀嚼之功能。因此在西醫治療困難之情形下，中藥之效果爲何？實爲另一突破之方向。

目前中醫藥被應用於牙醫學領域者，除了用針灸來達麻醉效果以外，其他甚爲少見，然遍查古代中醫典籍卻有無數之治療牙疾方法及處方。但若欲究明其確實之療效，卻是甚少見相關之研究。究其原因或因中醫處方在求各單方之綜合效果，且使用量亦常依疾症之輕重而加減，無法統一定量；其分析、推理自然是較爲困難。另一原因可能爲常見一種處方可治療數種病，但到底確實對何種疾狀有效？完全不明。此乃因古典醫書之寫法與現代方式完全不同，故要進行較客觀之調查方式困難。但在這科學時代，凡事講求證據；中藥方劑仍被使用，則其相關之療效評估，乃爲最迫切、最具體之工作。

本實驗之目的即選用民間常用於治療牙疾市販之康齒素、齒痛寧、西瓜霜等純中藥製劑、藉由實驗室方法觀察其用藥效果，希望能得到些

客觀之數據以作爲日後中藥製劑應用於牙科臨床之參考。

材料與方法：

一、實驗材料

於本次實驗中所用材料包括：

1.測試菌種(由中山醫學院細菌學科提供)

(a)Staphylococcus aureus
(b)Staphylococcus albus
(C)Salmonella typhi
(d)Serratia marcescens
(e)A. actinomycetemconitans
(f)Actinomyces viscosus
(g)Prevotella intermedia
(h)Prophyromonas gingivalis
(i)Centipeda periodontii
(j)Selenomonas sputigena
(k)Campylobacter nucleatum
(1)Fusobacterium nucleatum
(m)E. coli
(n)Pseudomonas aeruginossa
(o)Porphyromonas endodontalis
(p)Wolinella curva

2.選用之中藥、單劑11種、複方3種

(1)山豆根：甘寒、無毒；主治牙齦腫痛。
(2)水片：辛、苦、微寒、無毒；主治中風牙噤、牙齒疼痛。
(3)黃連：苦寒、無毒；主治牙痛惡熱、口舌生瘡、小兒生疳。
(4)畢麻：辛、大溫、無毒；主治風蟲牙痛。
(5)生麻：甘辛、平微寒、無毒；主治胃熱齒痛、口舌生瘡。
(6)細辛：辛溫、無毒；主治小兒口疳、口舌生瘡、口瘡。
(7)果本：辛、溫、無毒;主治風邪排膿內塞。
(8)白止：辛、溫、無毒；主治風蟲牙痛、口齒氣臭。

(9)雄黃：性苦平寒、有毒；主治惡瘡。

(10)松脂：性苦甘溫；主治癰疽惡瘡、塞牙孔殺蟲。

(11)黃芩：性苦平；主治熱毒骨蒸。

(12)康齒素

每一公克含－生麻	100毫克
龍膽草	360毫克
地骨皮	240毫克
羌活	240毫克
青鹽	30毫克
梅片	30毫克

(13)西瓜霜

每一公克含－西瓜霜	970毫克
冰片	30毫克

(14)齒痛寧

每一公克含－生麻	100毫克
本	200毫克
白芷	200毫克
細辛	200毫克
華花	200毫克
冰片	100毫克

3.實驗動物爲8週齒之雌性田鼠(hamster)共55隻。

4.高炭水物飼料(Diet-2000)

組成－sugar	56%
skimmed milk powder	28%
whole wheat flour	6%
brewers' yeast	4%
powdered alfalfa	3%
liver powder	1%
sodium chloride	2%

二、實驗步驟

本次實驗依下列步驟進行：

(1)中藥對牙周病源菌之殺(抑)菌效果。

(2)測試所使用之中藥是否爲一突變劑。

(3)中藥對田鼠牙周病的治療效果之評估。

一、中藥對牙周病源菌之殺菌效果

各中藥方劑以1g加水1ml爲原則，在微量稀釋盤中作兩倍稀釋其最終濃度後各爲 1X，2X，4X，8X，16X，32X，64X，128X作爲標準測試濃度後，再加入欲測菌種之標準稀釋菌液。

另外準備3組對照組：

(1)空白對照組(blank control)。

(2)陽性對照組：培養液＋菌液、不加藥物。

(3)陰性對照組：培養液＋藥物序列稀釋、不加菌種。

以上操作均儘量保持於無氧無菌環境下操作，並於接種後儘快置入培養箱、Co2培養箱及厭氣培養缸中、培養25℃、72hrs後，將微量稀釋盤取出置於光譜分析儀(Dybate ch MR400)於OD=630nm波長下以PC486電腦指定程式(Immuno-solt Ver 2.99)讀取並分析統計結果。

二、測試所使用之中藥是否爲突變劑

本實驗步驟採用Ames等人所發表之方法(1975)以及經過改進的方去(Maron, 1983)，即利用Salmonella typhimurium his (TA98)突變株在加有中藥的營養液內(使TA 98可存活之最高劑量)生長一段短時間後，把他散布在基礎培養基(不含histidine)上觀察其菌落數目。若長出之菌落數比對照組多出許多(最少100倍以上)則顯示這一測試中藥爲突變劑。

三、中藥對田鼠牙周病治療效果之評估

選用8週齡之雄性田鼠53隻，於其下顎右側前牙紮上3-0棉線，以高炭水物 (Diet-2000)飼料飼養；預定以一個月時間藉人工方法引發牙周組織病變後將棉線解除，分析三組，每組隻數如下。

第一組爲實驗控制組(任意選取五隻)。

於棉線解除日，術後第一天、第二天、第三天及第七天觀察，並做病理記錄、看其是否自然回復健康；同時犧牲動物，經由心臟灌流後採取檢體作組織病理的檢索。

第二組爲中藥複方塗抹實驗組(任意選取二十四隻)。

分成康齒素、西瓜霜、齒痛寧三組、每組八隻；於患部分別塗抹複方藥劑、觀察並記錄其病理表徵。於用藥後第一天、第二天、第三天及第七天每組犧牲動物二隻，採取檢體作組織病理的檢索。

第三組爲細菌接種與中藥複方塗抹實驗組(任意選取二十四隻)。

選用數種混合細菌接種於牙周組織，使牙周組織炎症更爲惡化。兩週後，再依第二組實驗法使用三種中藥方劑塗抹牙周組織；觀察記錄並採取檢體。

實驗動物於腹腔麻醉下犧牲，以4%福馬林緩衝液經由心臟灌流後採取檢體。組織固定、脫鈣後切取唇舌斷面之檢體；依循組織病理學方法於系列性脫水，透澈處理下作成10-um蠟塊切片,以H.E.染色法染色後在光學顯微鏡下觀察檢討。

結果：

一、中藥對牙周病源菌之殺菌效果

中藥對牙周病原菌、G(-)桿菌或G(+)球菌之殺(抑)菌效果如表1～15所示。綜合其結果顯示中藥複方合劑中以齒痛寧及康齒素之殺(抑)菌效果較顯著；均在1:16之稀釋濃度下即可將Actinobacillus actinomycetamcomitans, Camphylobacteria vectus, Centipeda periodontii, E. COLI, Prevotella intermedia, Porphyremonas gingivalis, Pseudomonas aureuginosa, Prophyromonas eddodontalis, Selenomonas spp., Staphylococcus aureus, Streptoccus mutans等口腔病原菌之生長產生抑制，至殺死，同於可溶解之最高濃度均無致突變之作用。但是若將其中每一單劑分開測試如山豆根、冰片、畢拔、升麻、細辛、果本及白止在可溶解之最高濃度均無抑菌作用，而黃連、松膠及連翹雖然有抑菌效果但必需在極高濃度(1:4)。故在本次測試中發現各項單劑均無複方合劑之效果。

二、測試所使用之中藥是否爲突變劑

所測試中藥複方合劑於可溶解之最高濃度下均無致突變之作用。而各項單劑亦無任可溶解之最高濃度下均無突變之作用。而各項單劑亦無任何致突變性作用。

三中藥對田鼠牙周病治療效果之評估

(1)臨床表徵

由於個體性之差別，實驗動物所呈現的口腔表徵自然不盡相同。但在棉線梱纏與高炭水物飼料的誘發下，仍可見與人類牙周組織疾患相似之症狀，如齒齦紅腫、齒齦萎縮、接觸性出血乃至自發性出血等皆可見(圖2-4)。種植菌種之實驗群的臨床表徵較其他組別明顯(圖3-a,b&4-a)。

但因藉由人工方式引發產生、一旦誘發因素除去，上述所見之臨床症狀大約於棉線除去後第三日即可恢復幾近正常(圖4-b)。

(2)牙周囊袋的形成

發炎部位囊袋的深度約爲對側1～2倍，此變化以唇舌面顯著。

(3)病理組織

於未紮線之左側前牙對照區並無任何特殊發現(圖a-1～a-3)。然而在右側前牙實驗部位、沿齒齦溝往下延伸即可見以圓形細胞浸潤爲主之慢性發炎現象(圖b，c，d)；且沿牙根側之齒槽骨邊緣呈不規則曲線，除可見巨核之破骨細胞的骨吸收現象外，成骨母細胞亦有活性化之傾向(圖b-4，c-4，d-4)。同一視野下，接種細菌之組別的發炎狀況較其他組嚴重(圖d-3，d-4)。

使用藥物實驗組之發炎細胞浸潤,或是骨破壞的現象雖然在切片上並沒有較未使用藥物之控制組緩和，但於其發炎部位較容易見到再生上皮的出現(圖c-3，d-3)。而三項不同中藥複方的組別，因動物隻數少加上個體差異之故仍無法提出客觀且具體有力的區別。

討論：

牙菌斑是牙科兩大文明病－齲齒及牙周病的元凶。近年來研究報告則顯示大部份牙周病患之牙菌斑內均伴隨有特定族群、型態之細菌組成。[5,6,7,8,9]臨床上表現出來如齒齦萎縮、齒槽骨吸收、牙齒動搖等病理變化

多源自細菌毒素產生的破及宿主免疫機能的反應。針對其疾患的發生機轉在科技方法應用分析下，對牙周病的致病原因已有突發性的成果；然對其不可逆之症狀仍無理想之療法[3]。大多數病情於徹底清除牙菌斑後可顯著好轉、但仍需要併用藥物來治療或預防。

目前使治療牙周病之化學製劑，包括抗生素的系統性投藥及牙膏製劑類之表面作用藥。其臨床療效均有學術上之佐證，但亦有抗藥性或副作用等缺點[1,2,4]。而中醫藥方面除針灸之麻醉效果被應用於牙醫學領域外，其他甚爲少見；然遍查古代中醫典籍卻有無數治療牙疾之處方[10]。於本實驗中所探討康齒素、齒痛寧和西瓜霜三種中藥複方其成份中如冰片、生麻等均是本草綱目上記載主治齒牙腫痛、即牙周疾患之藥物。此類方劑於民間臨床使用似早有所肯定，然相關之研究報告卻是少見而有各方質疑。實驗中藉微生物學測試配以動物模型的實際觀察等步驟來確認其功效，以作爲臨床使用之參考。

在殺(抑)菌測試中發現，少數如黃連、松膠及連翹等單劑有抑制細菌生長的功能，但其效果均無複方合劑如齒痛寧及康齒素等顯著。此結果似乎與中藥處方在臨床上多爲複方藥劑，及使用量常因疾症之輕重而加減現象相印證。然其機轉是否源於各單劑彼此之間的加成效果，有待更進一步探討。而實驗結果中顯示齒痛寧及康齒素之複方於1:16之稀釋濃度時，即對若干牙周病原菌、G(−)桿菌或G(+)球菌等牙周玫病菌產生殺(抑)菌的效果；同時在可溶解之最高濃度下無致突變之作用。如果能進一步深入探討其藥理作用，確立療效後，於臨床應用上可能比較不容易出現如西藥所產生抗藥性等問題。

動物實驗中，纏紮棉線及飼養高炭水化合物飼料之目的，乃藉棉線的吸水附著性使黏稠性食物殘渣容易附著齒面，模擬人類口腔環境中牙菌斑之形成誘發牙周疾患的產生[12～17]。一個月期間，在動物的口腔中可見到與人類牙周疾患相似之臨床症狀。或因發炎組織適合厭氧菌生長，種植菌種組群之臨床表徵更爲明顯。可是一旦食物殘渣無法攀附齒面形成牙菌斑、牙周組織發炎過程不再惡化，甚至復原。這是因爲田鼠口腔內無法形成永久附著於齒面的結石之故。但此現象同時再次佐證牙菌斑實爲牙周疾患形成的契因。

田鼠下顎前齒的結構與人類有相當大的差，所以其發炎的部份以食

物殘渣較易附著之唇舌面顯著。至於牙周囊袋的形成一方面是因棉線纏繞壓迫所致；由組織切片的所見認爲主要還是因爲發炎反應破壞附著上皮鍵結位置而產生。田鼠屬嚙齒類動物，其下顎前齒可無限制生長，因此在實驗中其牙周囊袋不會因發炎惡化而加深，齒牙動搖的狀況亦不會出現。

在田鼠的牙周組織切片上也呈現和人類相似的病理變化，即以單核球細胞爲主體的慢性發炎且反應是沿著齒齦溝往下延伸；於齒槽骨遭破部位亦同時可見骨生成之活性化。各個組群中此二者的程度大致相同，定量的判別有所困難。而藥物使用組群中較易出再生上皮之現象，依生體反應而言我們認爲應該是有助於宿主抵抗疾患進行之證明。但因動物隻數無法作出藥物使用與否和藥物類別間統計學上有意意差異，故而在活體實驗結果中無法像微生物測試般具體證明使用中藥的療效。針對實驗中的缺失，我們認爲於動物實驗方面應重新檢討，作更謹慎嚴緊的研究分析。

根據上述結果，理論上將中藥方劑應用如西藥之抗生素等藥物治療應爲可行之道；但仍應更深入究明其所抑制病原菌的眞正機制爲何？是抑制細菌的基因合成亦或蛋白質合成？使用於人體組織時，此相同機制對細所造成的影響爲何？除了in vitro的數據外， in vivo的實驗效果來確立中藥用藥安全範圍，以活絡本國傳統中醫基礎，擴展中醫臨床治療的應用。

結論與建議事項：

本實驗結果於微生物學測試法中顯示、中藥複方如齒痛寧及康齒素於1:16稀釋濃度下對口腔病原菌的生長有抑制、殺死是效果;且在可溶解的最高濃度下亦無導致突變的作用。而其他如西瓜霜或是山豆根等複方中的單劑卻無類似功能。至於動物實驗中，雖然沒有具體數據佐證其功能；但就臨床操作上發現中藥複方塗抹時對齒齦出血有較好止血效果，以及組織切片上較容易看到再生上皮等所見而言，這些中藥複方應具臨床療效。只是若欲於臨床上推廣使用前，對其藥劑的作用機轉，對細胞的毒性及組織的影響，藥物使用的方法和安全的用藥劑量範圍等問題應

作更深入研究，徹底了解並掌握其特性。

參考文獻：

(1) M Addy & R Newcombe:
Dentine hypersensitivity:a comparsion of five toothpastes used during a 6-week treatment period. Br Dent J,163:45.1987.

(2) Moran J, Addy M & Newcombe R:
The antibacterial effect of toothpastes on saliva flora. J Clin Periodontol, 15:193-199.1988.

(3) Nordland P, Garrett S, Kinger R, Vanooteghem R, Hutchhnes LH & Egelberg J:
The effect of plaque control & root debridement in molar teeth. J Clin Periodontol, 14:231-236.1987.

(4) Parsons LG, Thomas LG, Southard GL, Woodall IR & Jones BJB:
Effect o sanguinaria extract on established & gingivitis when supragingivally delivered as a manual rinsa or under pressure in an oral irrigator. J Clin Periodontol, 14:318-385.1987.

(5) Saglie FR, Carranza FA Jr, Newman MG, Chen L & Lewin KJ:
Identification of tissue invading bacteriain human periodontol disease. J Clin Periodontol,10:487-514.1983.

(6) Savitt ED & Socransky SS:
Distrbution of certain subgingival microbial species in selected periodontal condition. J Periodont Res, 19:111-123. 1984.

(7) Slots J:
Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. Oral Microbiol Immunol, 1:48-55.1986.

(8) Slots J:
Bacterial specificity in adult periodontitis. J Clin

Periodontol, 13:912-917.1986.
(9) Van Winkelhoff AJ & de Graaff J:
Microbiology in the management of destructive periodontal disease. J Clin Periodontol,13:86-93.1986.
(10) 李時珍
本草綱目：209-755.1593.
(11) Stralfors A., Thilander H. & Bergenholtz A.
Correlation between caries and periodontal disease in the hamster.
Archives of oral Biology, 12(10):1213-6.1967 Oct.
(12) Saffar JL. & Baron R.
A quantitative study of osteoclastiv bone resorption during experimential periodontal disease in the golden hamster.
J of periodontal research,12(5):387-97.1977 Sep.
(13) Minne HW. ect.
Inflammation-mediatedosteopenia in the rat:
a new animal model for pathological loss of bone mass. Endocrinology, 115(1):50-4.1984 Jul.
(14) Nomura T.
Effect of systemic oral administration of tetracycline on experimental gingivitis in golden hamster. Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi- J of the Japanese association of periodontology, 31(4):979-96.1989 Dec.
(15) Miller FN. ect.
Non-invasive intravital fluorescent microscopy of the hamster gingiva. J of periodontal Research, 24(4):261-6.1989 Jul.
(16) Ismiel MO. ect.
Periodontitis in sheep: a model for human periodontal disease. J of periodontology, 60(5):279-84,1989 May.
(17) Yamazki Y.

表 一

金黃色葡萄球菌
Staph. aureus

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+-	+-	+-	-	+	+	+-	+-	+-	+
	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+
2	+-	-	+-	+-	+	+	+-	+	+	+-	+-	+-	+
	+-	-	-	-	+-	+-	+	+	+	+-	-	-	+
4	+	-	+-	+	+	+	+-	+	+	+-	+-	+	+
	+-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+
8	+	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+
16	+	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+-	+-	-	+-	+-	+	+	+	+-	+-	+-	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 蕁菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

Effects of destructive periodontitis, induced by diet on the mechanical properties of the periodontal ligament of the mandibular first molar in golden hamsters. J of periodontal Research, 27(29:149-58.1992 Mar.)

表　二

沙阿氏桿菌

Salmonella typhi

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	-	-	-	+-	-	+				
	-	-	-	-	-	-	-	-	+				
2	-	-	+-	-	-	+-	+	-	+				
	-	-	+-	-	-	-	+	-	+				
4	+-	-	+	-	-	+-	+	+	+				
	-	-	+	-	-	-	+	+-	+				
8	+	-	+	-	+-	+-	+	+	+				
	+	+	+	-	-	+-	+	+	+				
16	+	+-	+	-	+	+	+	+	+				
	+	+	+	-	-	+-	+	+	+				

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片　2：華菠　3: 白芷　4：升麻　5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛　8: 黃連　9：松膠　10: 山豆根

表 三 放射線状桿菌（b 血清型）

A. actinomycetemcomitans(sero type :b)

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	-	+-	+-
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
2	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	-	+-	+
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
4	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	-	-
8	+-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+-
16	+-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片 2：蕐菽 3: 白芷 4：升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9：松膠 10: 山豆根

表　四

放射線状桿菌（C血清型）

A. actinomycetemcomitans(sero type :c)

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	-	+-	+-
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
2	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
4	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
8	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
16	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片　2：華菠　3: 白芷　4：升麻　5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛　8: 黃連　9：松膠　10: 山豆根

表 五　普維氏中度醱酵型桿菌
Prevotella intermedia

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	-	+-	+-
	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
2	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	-	+-	+-
	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
4	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-
	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
8	-	+-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+
	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+-	-	+-	-
16	-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+
	-	+-	+	+-	+	+	+	+	+	+-	-	+-	-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片　2：華菠　3: 白芷　4：升麻　5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛　8: 黃連　9：松膠　10: 山豆根

表 六

牙周紫色單胞菌
Porphyromonas gingivalis

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	+-
2	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	+-
4	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	+-
8	+-	-	-	+-	+	+	+	+-	+-	+	-	-	+-
	+-	-	-	+-	+	+	+-	+-	+-	-	+-	-	+-
16	+-	+-	+-	+-	+	+	+	+	+-	+	+-	+-	+-
	+-	+-	-	+-	+	+	+	+	+-	-	+-	+-	+-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 華菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表 七

牙周蜈蚣桿菌
Centipeda periodontii

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	+-	+	+-	+	+	+-	+	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	-
2	-	-	-	+-	+	+-	+	+	+-	+	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	-
4	-	-	-	+-	+	+-	+	+	+-	+	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+	+-	-	-	-	+
8	-	+-	-	+-	+	+-	+	+	+-	+	+-	-	+-
	-	+-	-	+-	+	+	+-	+	+-	-	-	-	+
16	+	+	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+	+	-	+-
	-	+-	-	+-	+	+	+	+	+-	+-	+-	-	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1 : 冰片 2 : 華菠 3: 白芷 4 : 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9 : 松膠 10: 山豆根

表 八

唾液新月狀桿菌
Selenomonas sputigena

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	+-		-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	-	+	-	-
2	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
	+-		+-	+-	+-	+-	+-	+-	+	-	+	-	+-
4	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
	+-		+-	+-	+-	+-	+-	+-	+	+-	+	-	+
8	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+	+-	+
	+-		+-	+	+-	+	+-	+	+	+-	+	-	+
16	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	+	+	+
	+		+-	+	+-	+	+-	+	+	+	+	-	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜
1: 冰片 2: 華菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本
6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表 九

曲狀桿菌彎曲型

Campylobacter curvus

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+	+-	-	-	+
	-	-	-	+-	+-	-	-	-	+	-	-	-	+-
2	-	-	+	+-	+-	+-	+	-	+	+-	+-	+-	+
	-	-	+	-	+-	-	+	-	+	-	-	-	+-
4	-	-	+	+-	+-	+-	+	+-	+	+	+-	+-	+-
	-	-	+	+-	+-	-	+	+-	+	+-	-	-	+-
8	+-	-	+	+	+-	+	+	+	+	+	+-	+-	+
	+-	-	+	+	+	+-	+	+	+	+	+-	+-	+
16	+	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 華菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表 十

核型梭狀菌

Fusobacterium nucleatum

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	+	+	+	+-	+	+-	+	+-	+-	+-
2	-	-	+-	+	+	+	+-	+	+	+	+-	+-	+-
4	-	-	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+-	+-
8	-	+-	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+-	+
16	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 華菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表　十一

大腸桿菌

E. coli

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+	+	+	-	+	-	+-	+-	+-	+-	+
	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
2	-	-	+	+-	+-	+	+	+	+	+-	+-	+-	+
	-	-	+	+-	+-	+	+	-	+	-	-	-	+
4	+-	-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+
	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-	+
8	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+-	-	+	+	+	+-	+	+	+	+-	+-	+-	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	-	+	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片　2：華菠　3: 白芷　4：升麻　5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛　8: 黃連　9：松膠　10: 山豆根

表　十二

綠膿桿菌
Pseudo aeruginosa

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+-
	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+-
2	+-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+-	+-
	-	-	-	-	-	-	+	+-	+	-	-	-	+-
4	+-	-	+	-	-	+-	+	+	+	+-	+-	+-	+
	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+
8	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	+
	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	+
16	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1：冰片　2：華菠　3: 白芷　4：升麻　5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛　8: 黃連　9：松膠　10: 山豆根

表 十三

根管紫色單胞菌
Porphyromonas endodontalis

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	-
2	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	-
4	-	-	-	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	-	-	+-
	-	-	-	+-	+	+-	+-	+-	+-	-	-	-	+-
8	-	+-	-	+-	+	+-	+	+	+-	+-	-	-	+-
	-	+-	-	+-	+	+-	+	+	+-	-	+-	-	+-
16	+	+-	+-	+-	+	+-	+	+	+-	+-	+	+-	+-
	+-	+-	-	+-	+	+	+	+	+-	+-	+-	+-	+

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 華菱 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表　十四

化膿性鏈球菌
Strep. pyogens

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	+-	-	-	-	+-	-	-	+-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	+-	+-	+-	-	-	+-	+-	+-	+-
	-	-	-	-	-	+-	-	-	-	+-	-	-	+-
16	+	+-	-	-	+-	++	+-	-	-	+	+	+	+
	+	++	-	-	-	+-	+-	-	-	+-	+-	-	+-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜
1: 冰片 2: 蓽菝 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本
6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

表 十五

艾肯氏侵蝕桿菌
Eikenella corrodens

	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-	-	+-	-	+	+	+	+	+	+	-	+-	+-
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
2	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+-	+-	+-
	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
4	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	++
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
8	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-
16	-	+-	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+-	-	-	-

A: 齒痛寧 B: 康齒素 C: 西瓜霜

1: 冰片 2: 華菠 3: 白芷 4: 升麻 5: 果本

6: 金銀花 7: 細辛 8: 黃連 9: 松膠 10: 山豆根

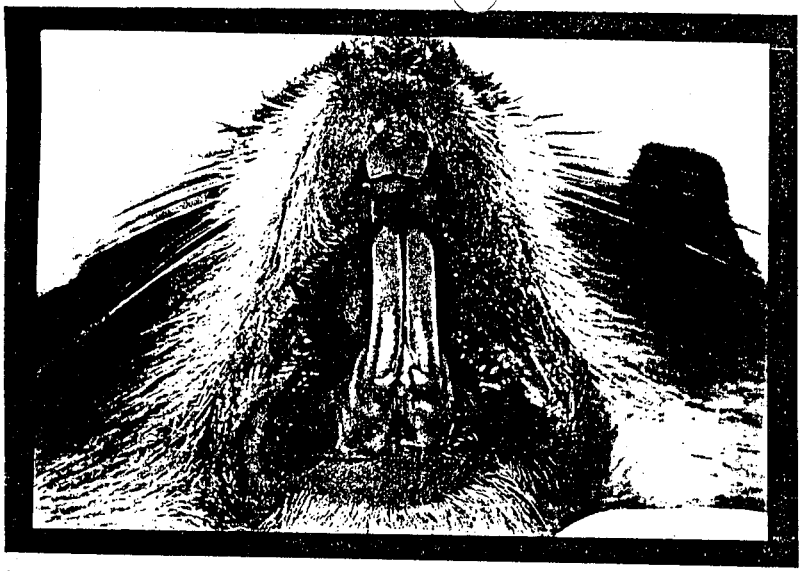


圖1：實驗對照組之牙周組織、呈粉紅色、健康的外觀。

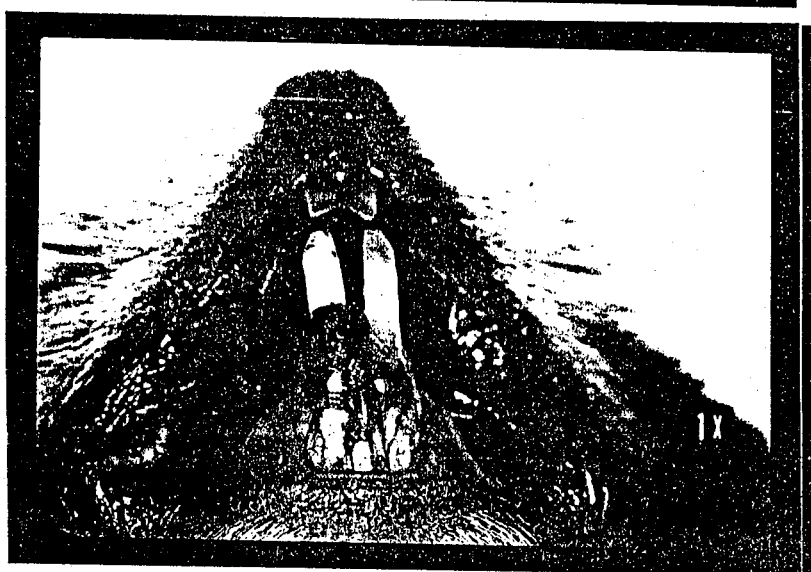


圖2-a：實驗控制組之牙周組織、棉線繫紮部之齒齦紅腫且血管分布明顯可見。

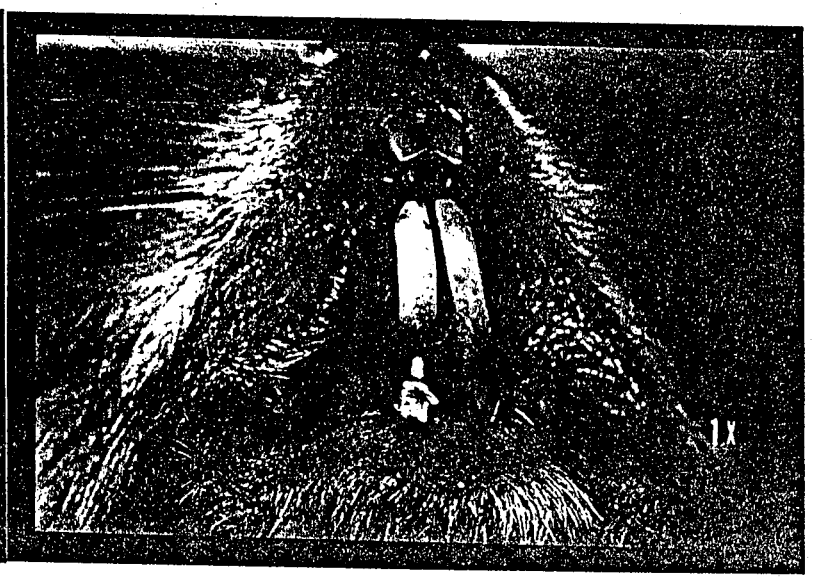


圖2-b：棉線除去後、齒齦腫大、出血。

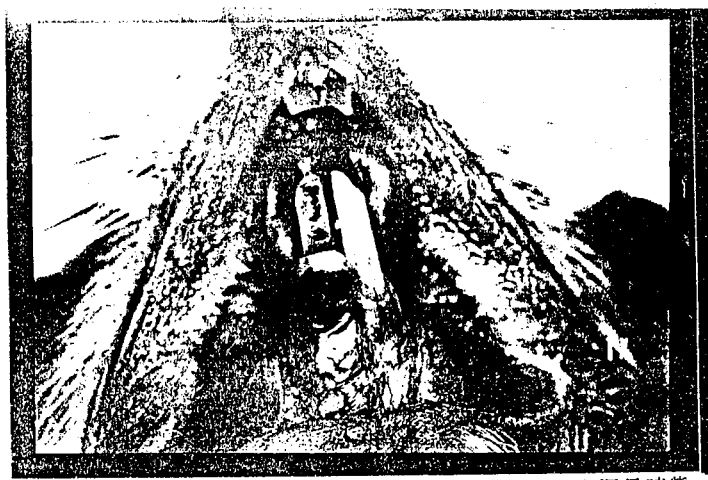


圖3-a：細菌接種組之牙周組織、棉線纏紮部之齒齦腫大且色澤呈暗紫。

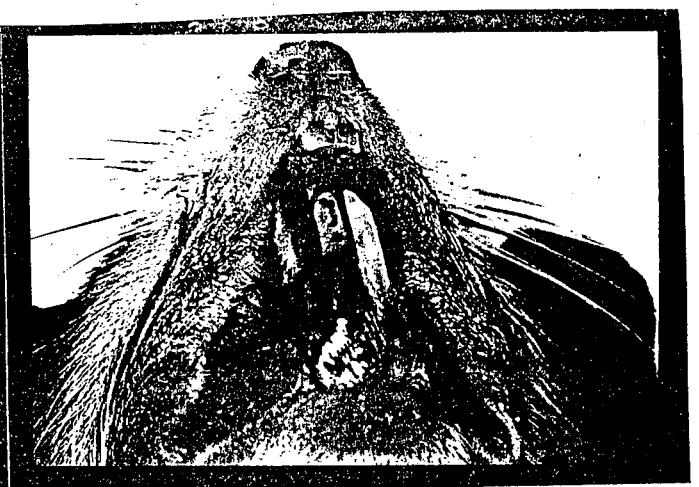


圖3-b：棉線除去後、齒齦腫大、明顯出血。

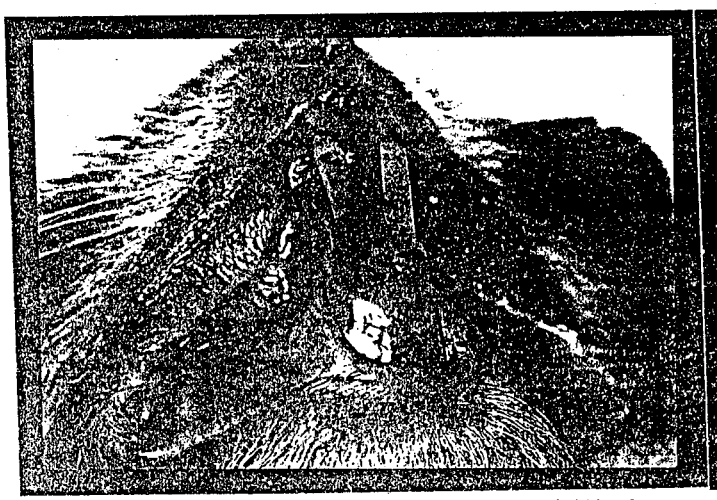


圖4-a：細菌接種組之牙周組織、棉線除去後齒齦紅腫、萎縮及自發性出血。

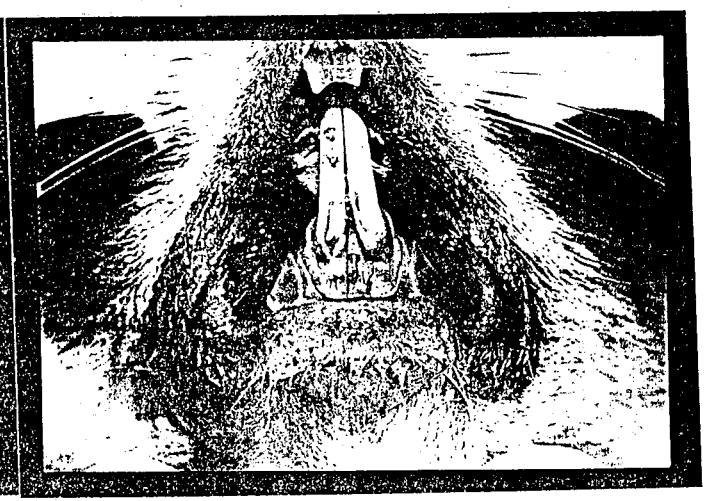
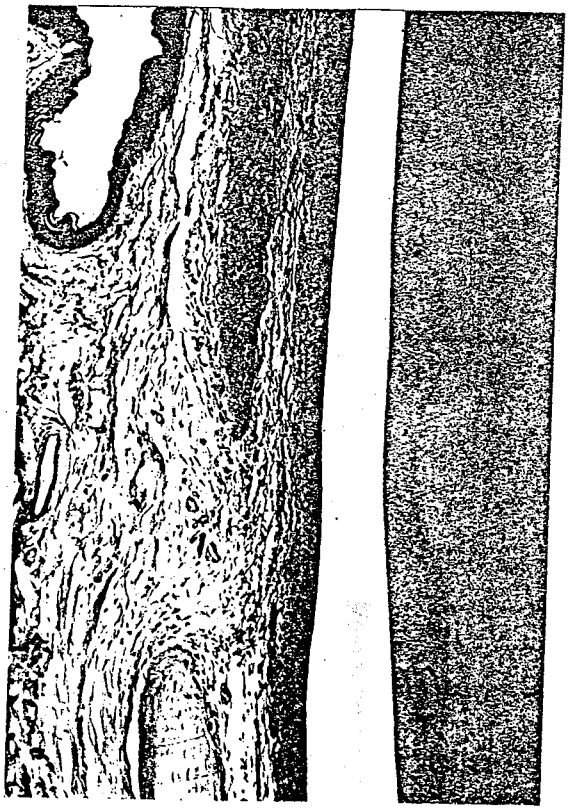


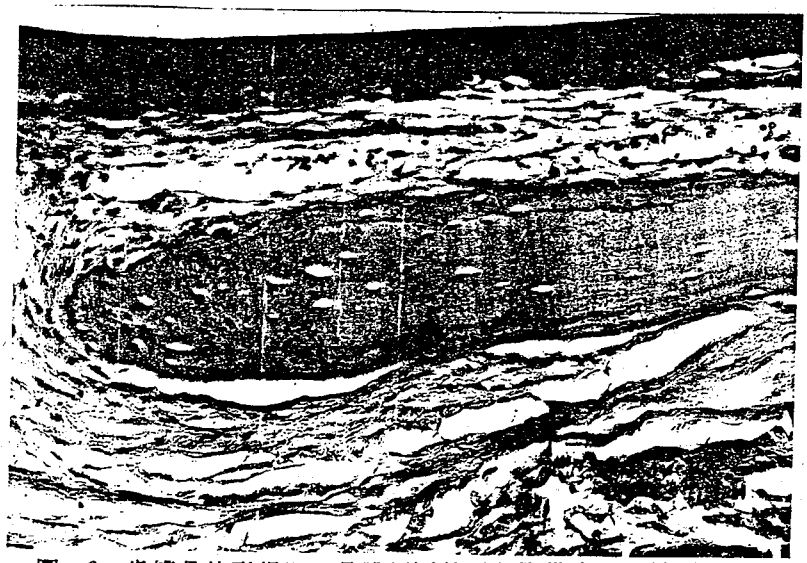
圖4-b：棉線除去後第三天、齒齦組織幾乎恢復正常。



圖a-1：對照組之組織切片、無任何所見（20x）。



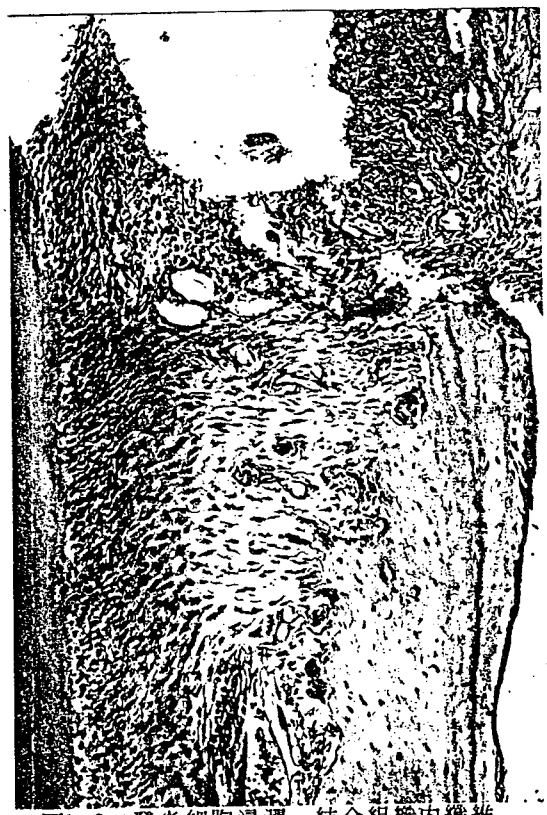
圖a-2：齒齦上皮基底膜完整、結合組織纖維明顯可見（100x）。



圖a-3：齒槽骨外形規則、骨膜周圍骨母細胞僅少量可見（200x）。



圖b-1：控制組之組織切片、齒齦結合上皮破壞及發炎細胞浸潤（20x）。



圖b-2：發炎細胞浸潤、結合組織內纖維母細胞活性化（100x）。



圖b-3：圓形細胞為主體之慢性發炎、和極少量再生上皮（200x）



圖b-4：齒槽骨邊緣之不規則化伴隨巨核破骨細胞的出現（200x）。



圖c-1：細菌接種組之組織切片、齒齦結合上皮破壞及深層組織內發炎反應（20x）。



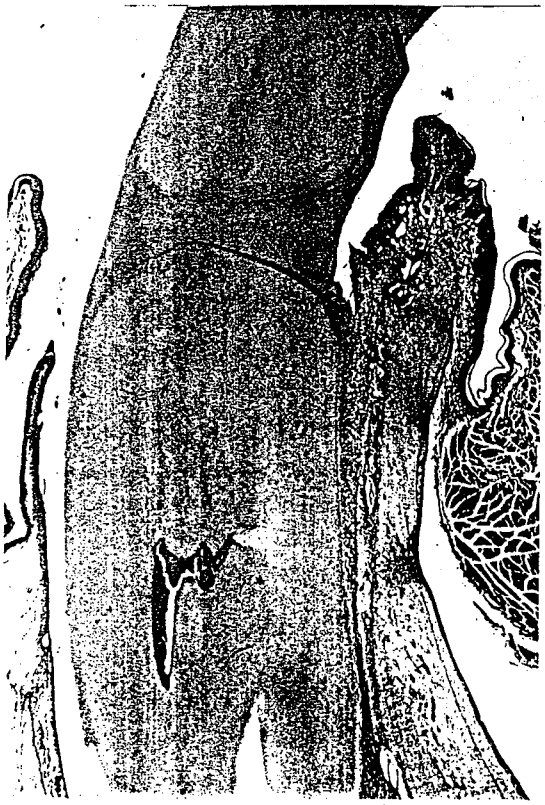
圖c-2：發炎細胞浸潤、結合組織內纖維母細胞活性化肉芽組織樣變化（100x）。



圖c-3：上皮接合部較明顯纖維化隨之反應（200x）。



圖c-4：接近發炎部位可見明顯之骨破壞、生成之活動（200x）。



圖d-1：中藥塗抹組之組織切片、齒齦結合上皮破壞及局限性發炎細胞浸潤（20x）。



圖d-2：局限化之發炎細胞浸潤、結合組織內纖維母細胞活性化（100x）。



圖d-3：上皮接合部較輕微發炎細胞浸潤及明顯再生上皮反應（200x）。



圖d-4：齒槽骨之骨吸收可見、但不規則較輕微（200x）。

計畫編號：DOH85-CM-012

電針刺激內關穴和足三里穴對最大有氧能量與耐力跑能力影響之研究

Effects of Electroacupuncture of Neiguan (P6) and Zusanli (S36) on Maximal Aerobic Power Endurance Running Performance

林 正 常

中國醫藥學院

中文摘要

本研究的目的在於探討電針刺激內關穴和足三里穴對最大運動負荷下的心跳率、氧攝取量、換氣量、運動強度自覺疲勞度和耐力跑時間等反應的差意情形。本研究以15位自願參加的大學體育系男生爲研究對象，平均年齡21.87歲，體重69.47公斤，身高 171.87公分。受試者以平衡次序分別接受(1)電針刺激內關穴(2)電針刺激足三里穴(3) 電針刺激內關穴和足三里穴(4)電針刺激非穴位(5)無刺激等 5 種實驗處理。非穴位四個點避開人體的經絡，做爲雙內關穴和雙足三里穴的對照位置。電針刺激採用 SU-608型電針儀，所輸出的脈衝電是一種連續交流脈衝，頻率爲 30 次 / 秒；電壓爲12伏特；電流爲1.5毫安培，每次刺激持續 10分鐘。運動的方式爲運動負荷施加方式進行，直到受試者自覺疲憊，跑步無法繼續進行爲止。測驗過程使用 Sensormedics 2900能量代謝系統分析氣體。此外，運動中以 Borg 運動強度自覺量表，評估受試者的自覺疲勞程度，並且計錄全程跑步時間。所得的資料經單因子變異數分析處理。本研究結果發現:(1)電針體穴刺激皆顯著降抵安靜與運動中心跳率與氧攝取水準；但對換氣量未產生顯著的變化。(2)電針體穴刺激皆顯著降低運動

強度自覺量及延長耐力跑時間。本研究結果顯示同時電針刺激足三里和內關穴有利於提高運動能力表現。對運動員而言，則可以協助他們承受較長時間，較大量的運動，進而提昇運動成績的表現。

關鍵詞：電針刺激，心跳率，氧攝取量，換氣量，耐力跑時間，運動強度自覺疲勞度。

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effects of electroacupuncture on exercise induced physiological responses. Subjects were fifteen university males with average age, height and weight of 21.87 yrs, 171.87 cm and 69.47kgs respectively. Each subject performed five separate maximal treadmill runnings with treatments of electroacupuncture on Neiguan locus (P6),Zusanli locus(S36) , Neiguan locus and Zusanli locus, electroacupuncture pseudo locus and with no stimulation respectively . pseudo electroacupuncture stimulate was applied on two centimeters outside the point of electroacupuncture locus. Electrical stimulate was induced by a SU-608 electroacupuncture machine (25/sec,10 volt. 1.5 microamperes) during 20th-30th and 5th-15th minutes before exercise. Physiological variables including heart rate, ventilation, oxygen consumption, rate of perceived exertion and time of exhustion were collected and analysized with one-way repeated ANOVA. The results obtained from this study were as follows: (1) electroacupuncture significantly change heart rate and oxygen consumption pre- and during exercise. but did not significantly change ventil- ation pre- and during exercise. (2) electroacupuncture significantly lowered resting oxygen consumption and post-exercise oxygen consumption respectively. (3) electroacupuncture significantly lowered and rate of perceived exertion following exercise and increase time of exh-

ustion. The results indicated that Electroacupuncture of Neiguan (P6) and Zusanli (S36) is more beneficial to re- covery from fatigue following severe exercise and might enhance exercise performance.

Key Word: Electroacupuncture, Harte Rate, Ventilation, Oxygen Consumption, Rate of Percived Exertion, Time of Exhustion.

壹、前言

人體生理條件的改善與進步，不論是競技選手參加運動比賽或是一般人從事日常工作，皆可以提高成績表現，增進辦事效率，以致長久以來，對於如何設計訓練計劃，擬妥運動處方，有效地改善人體的的有氧能力和無氧能力系統， 提高運動能力和成績的表現 ，一直是研究人員，教練，選手和愛好運動者所關心的熱衷話題。當然，我國政府於近年來爲提高國際地位，突破外交困境，對於運動成績的提昇，不遺餘力地想盡辦法，並投入大量人力和物力，期望國家運動選手能在國際間爲國家爭取好成績，但是，由於各種因素，包括科學的研究理論未能落實於選手的訓練，訓練的方法侷限於某些固定模式，不知突破，再者運動科學研究缺乏，即使投入大量金錢終將惘然，故應提倡運動科學研究，尋求適當有效的方法，以加強訓練效果和提高運動能力的表現。

針灸療法在中國已有相當悠久的歷史，其臨床療效逐漸被世人接受，這種治療疾病的方法，早就被聯合國世界衛生組織 (WHO)所承認及國內外的醫療機構所重[1]。

以往大部份的研究，多以傳統針刺穴位法爲主，對電針穴位而言，雖然其療效比其他針刺法較快又明顯，操作方便，較爲能省人力，並可掌握輸入的能量，在實驗方面，也因而減少變故而獲得更客觀的結果，但此方法卻很少被應用於醫療用途止及體育運動中，另外，由於國人對針灸與運動效果逐漸興趣，相關研究日益重視。林正常等人曾進行電針刺激間使穴和足三里穴對安靜時心跳率，換氣量與氧攝取量影響之研究，結果發現電針刺激穴位時的各種反應均顯著的高於電針刺激非穴位時

之值[2]。顯示電針刺激穴位，確能產生生理變化，但是這些生理反應的變化，是否有利於運動能力表現，尚待進一步的研究與探討。故本研究想藉著實驗方法，以非穴位爲對照，對衰竭運動時的各種反應進行研究探討，進行對針灸效果的進一步驗證。若有顯著效果的話，此不僅可提出針灸效果之科學證據，於加強運動訓練效果及提高運動能力表現具有重大意義，對運動員而言，則可以協助他們承受較長時間，較大量的運動，進而提昇運動成績的表現。

貳、研究目的

本研究的目的在於探討電針刺激內關穴和足三里穴對最大運動負荷下的心跳率、氧攝取量、換氣量、運動強度自覺疲勞度和耐力跑時間等反應差意情形。

參、文獻探討

一、針灸作用機轉之探討

針刺穴位而達到治病的中醫理論，能以經絡臟腑之相互關係說明，於中醫古書中，如《靈樞・海論》提到：“夫十二經脈者，內屬於府臟，外絡於肢節”[3]。上述說明人體的十二條經絡，分別與其體內各相應臟腑相通，與其相應的體表，肢節聯屬，從而使人體內外成爲一個統一的，有機的整體故，某一內臟器官有病，以通過經絡反映到軀體的某些部位，即穴道。同樣，刺激人體的穴道，亦可通過經絡影響某一內臟器官的機能發生改變，並趨向正常化，以治療某些疾病，使身體保持健康。

黃麗春等人以 39 名冠心病患者爲研究對象，使用耳穴貼壓刺激的方式，探討耳穴與臟腑與體穴之間相互聯繫的關係，發現在壓迫耳穴之心、 心臟點、 小腸、 皮質下等四穴， 20分鐘後，體穴的內關（雙）、外關（雙）、陽池（雙）和神門（雙）等穴的溫度顯著升高 ($P<.001$)。並發現冠心病患者貼壓耳穴後，心功能改善，心收縮力加強，心輸出量增加，可能是透過中樞神經系統與植物神經系統的調節，血流量增加而致體表穴位溫度發生相應的改變，這正可說明人體穴位、經絡、臟腑、與神經之間存在著密切的聯繫關係[4]。

二、㈡針灸生理機轉之探討

中醫的理論認爲，針刺的主要作用在於調節人體的氣機，＜靈樞・終始篇＞中說：「凡針之道，氣調而止」，「氣」概括了人體各種生理機能，所謂氣機，＜千金翼＞中也有「凡病皆由血氣壅滯不得宣通而生，以開導之，灸以溫暖之」[5]。這指出針刺主要是通過刺激腧穴和經絡，疏通氣血，扶正祛邪，調整機體陰陽虛實，所以，研究針刺對人體機能的作用是具有重要意義。

針刺對於心臟血管系統的作用方面。陸壽庚等人研究指出，針刺足三里穴，補法多使心跳率加快，瀉法則引起心率減慢，且針刺不僅對心跳率、血壓及外周血管功能具有明顯的調整作用，並對左心功能狀態、冠狀動脈功能、腦血管、內臟血管功能等具有明顯的調整作用[6]。游振銓等人發現針刺「內關」後，冠心病人的 ST 段明顯回升， T 波顯著升高，顯示內關穴具有調整心臟機能的作用；而且針刺後全血粘度與血漿比粘度明顯降低，部份血脂指標亦有所改善，顯示針刺「內關」具有降低血液粘滯度，改善微循環，增加心肌供血量之作用，對改善心血管功能有特殊的效果[7]。

針刺不但影響收縮壓、舒張壓、和平均動脈壓，並且對脈壓差亦有作用。但其影響最大，變化最快的是收縮壓，對於各種休克及低血壓狀態，而且能穩定之，對心臟和其他器官的功能同時也有改善。龍文君針刺耳穴後，結果發現，患者之收縮壓平均降低20.16 mmHg，舒張壓下降10.11 mmHg，進而減輕或消除高血壓所引發的症狀之效果[8]。

有關針灸提升生理反應的效果方面，黃正一等人進行針刺對白兔高壓缺氧耐力效果之研究，結果發現針刺能調節及加強臟腑機能，改善機體缺氧狀態，對呼吸系統與氣體代謝皆有很大的改善[9]。

針刺能加強機體的免疫能力和提高抗病機制，從而消除人體內發生器質性病變或功能性障礙的誘發因素，使機體內環境保持相對穩定及其與外界環境統一，並能提高人體對不同運動負荷的適應能力，防止生理性反應向病理性轉性，或者促使病理反應儘快向良性反應轉變[10]。有不少學者研究認爲，針刺引起的某些效應是通過植物性神經起作用的。如切斷動物頸交感神經和內臟大神經，或用藥物阻滯植物神經的傳遞，針刺效應不再出現，當切斷動物迷走神經或注射藥物阻斷副交感神經後，原先針刺不同穴位產生的各種效應，都大爲減弱或消失。因此認爲，植物

性神經可能是針刺效應的傳出環節。

總之，中外醫家從動物或人體試驗及臨床實驗觀察，認爲針灸對人體生理之影響爲：(1)興奮神經或鎮靜神經；(2)擴張或收縮血管；(3)增加紅、白球之數量；(4)增加血清中之抗體；(5)興奮肌肉關節之活動；(6)弛緩肌肉之痙攣；(7)旺盛內臟機能的衰弱；(8)抑制內臟機能的亢奮；(9)調整血行；(10)消散炎腫；(11)刺激腺體的分泌；(12)旺盛細胞的新陳代謝機能[1]。

由上述研究可知，針灸確能造成生理作用的變化，但是有關研究的困難則在於它的複雜性，諸如穴位之選擇、配穴、取穴之正確與否，針刺的深淺、刺激的強弱，均明顯影響了針灸對生理機能的效果。

二、針灸對運動生理效果影響之探討

隨著現代競技體育水平的迅速提高，運動員必須具有連續承受極限運動負荷的能力，才可能創造較佳的運動成績。然而，運動員在大負荷大強度的運動訓練之後，往往會出現過度疲勞，或身體機能下降。爲保證下一次的大負荷訓練，運動員常採用各種恢復手段，其中，針灸療法是重要方法之一，也是目前恢復疲勞，加強身體機能方法的研究重點。

在臺灣，有關針灸與運動效果方面，於近五年來已進行了有關這方面的基礎研究，結果無論在氣體代謝、心跳率、血液乳酸等都有令人感到相當理想之研究成果。首先，薩來欣與林大豐探討耳穴貼壓刺激對運動中耗氧量的影響，發現運動中耗氧量顯著受耳穴貼壓刺激之影響而提升[11]。

林正常等人採用"王不留行籽"就12名大學體育系男生爲研究對象，進行耳穴貼壓刺激對運動後乳酸排除速率影響之研究。 於運動前 25 ～ 20、10 ～ 5 和運動後第5 ～ 10 分鐘貼壓刺激耳穴，結果發現耳穴貼壓刺激使運動後 5分鐘及運動後 30 分鐘之乳酸值顯著的降低($P<0.01$)，顯示耳穴貼壓刺激具有加速加速運動後恢復的效應[12]。林昭庚等人研究結果發現，耳穴貼壓刺激可明顯降低安靜時之心跳率 ($P<0.01$)。而且，耳穴貼壓刺激時之運動自覺量表皆顯著地低於無貼壓刺激[13]。

Lin等人研究結果發現， 耳穴貼壓刺激明顯降低運動後乳酸堆積量與疲勞感覺的效果[14]。從動物的實驗,YING,Y.I.等人發現針刺足三里穴可使血中腎上腺皮質激素含量增高，可能促進肝臟將乳酸轉化爲糖元，而

降低血液乳酸的含量[15]。

另外，在針刺研究方面，林大豐隨後發現電針刺激足三里與內關穴具有促進運動後乳酸清除的效果[16]。顯示針刺產生的生理變化並非疼痛反應的結果，而是確具有獨特的效果。

而中國大陸黑龍江省中醫研究院張靜玲等人採用電針穴位刺激對 60 名運動員進行電針刺激對正常人運動後疲勞恢復影響之實驗研究，運動項目爲就地快速 30 秒鐘跳繩，速度每分鐘150 次，並以百會穴和內關穴爲電針刺激穴位，穴位刺激用DXZ 型電針顯示治療儀，每次刺激維持2分鐘，結果發現，不論電針刺激百會穴或內關穴,均可使運動後心跳率恢復明顯加快 ($P<0.01$)， 顯示電針體穴具有抗疲勞的效應[17]。

另外，雲南中醫研究所管遵信等人對13名女游泳選手，在極疲勞之後，實施耳穴貼壓刺激，發現在耳穴貼壓刺激，對光和聲音的反應時間均顯著的縮短($P<0.01$)，顯示耳穴貼壓刺激具有消除神經疲勞的作用和提高神經反應性外,對睡眠和情緒狀態也具有改善之效果[18]。呂璇等人探討針刺腎俞和承山穴對舉重運動員疲勞恢復的作用，結果發現，針刺後可加速舉重運動員疲勞的恢復，且對重運成績的提升有一定的幫助[10]。

許實德等人以射箭隊男隊員 3 名，女隊員 4 名爲研究對象，探討不同電刺激方法對肌疲勞恢復效果的影響，結果發現，採用的四種電刺激方法對肌肉酸痛消除的總效率達 90 %。可見採用電刺激方法來消除和放鬆恢復運動員訓練後肌發硬和酸痛效果非常的顯著[19]。

在國外，有關針灸在運動科學方面的研究，Soplex應用雷射針灸刺激十二位舉重選手腦部上肢區和下肢區，發現能使肌肉力量增加 12.77 %[20]。Ehrlich等人以36受試者爲研究對象，探討針灸穴位刺激對運動能力的影響，結果發現，針灸穴位刺激的心跳率和血壓於運動時及運動後恢復期均顯著的抵於假穴（非穴位），運動後乳酸值亦顯著的抵於非穴位處理時[21]。顯示針灸具有提昇運動能力的表現綜合上述有關的研究結果，可肯定針灸治療效果及其對運動生裡效果和提高身體機能及運動後疲勞恢復方面有獨特的功效，且日益受到人們的重視，並逐步應用於運動實踐，取得較好的效果。

肆、實驗方法與步驟

本研究以15名自願參加的大學體育系男生爲研究對象，平均年齡 21.87歲，體重69.47公斤，身高171.87公分。並分別接受四種實驗處理，其受試者基本資料統計表如表一所示。

表一　受試者基本資料記錄統計數值表

統計值	平均數	標準差	最大值	最小值
年齡（歲）	21.87	6.84	25.00	19.00
身高（公分）	171.87	1.64	186.00	165.00
體重（公斤）	69.47	8.74	92.00	62.00

本研究採用平衡次序(balanced order)之實驗程序進行，受試者共15位，每位必須接受電針穴位刺激與電針非體穴刺激和無刺激五種實驗處理後，並在跑步機上，以修正自 Bruce的最大耗氧量測量法，進行最大有氧能力跑的測驗。 實驗方法與步驟包括六個部份：

㈠實驗前準備階段。

㈡電針穴位刺激與電針非穴位刺激及無刺激之最大運動能力測驗。

㈢氣體分析。

㈣運動強度自覺量表測驗。

㈤耐力跑時間測驗。

㈥資料處理。

每位受試者均須接受下列五次跑步機測驗：

1. 電針內關穴刺激時之最大運動能力測驗。
2. 電針足三里穴刺激時之最大運動能力測驗。
3. 電針內關穴和足三里穴刺激時之最大運動能力測驗。
4. 電針非穴位刺激時之最大運動能力測驗。
5. 無刺激時之最大運動能力測驗。

本研究之電針非穴位刺激和無電針刺激之目的在於實驗之對照，以卻除因疼覺或心理影響。

㈠實驗前準備階段

1. 儀器之校正及檢視

(1)跑步機：本實驗採用Quiton model 65 型 跑 步機與model 645型跑步機微電腦控制器， 使用前依操作手冊所列之程序進行坡度與速度之校正[22]。

(2)心電圖顯示器：本實驗採用Mennen Medical 公司 Horizon 2000型心電圖顯示器和無線電接受器，使用前檢查顯示器與2900氣體分析系統之連線，並校正二者間之電壓伏特量是否相當。

(3)2900電腦能量代謝測量系統,本實驗採用美國Sensormedics公司所製的2900電腦能量代謝系統(metabolic measurement cart)，使用前標準氣體經修蘭德氣體分析法分確定02和CO的含量比例，再以操作手冊所列之程多進行氣量之比對和系統之測試（附錄四）。

(4)電針機：本實驗採用SU-608型電針機（附錄四）。

(5)針具：台灣製1.5吋30號針灸用毫針。

2.受試者之準備。

正式實測前發給每位受試者一份受試者須知及同意書，並向受試者說明有關研究之目的與過程，同時要求受試者：

(1)於實驗前四十八小時，不得參加任何激烈運動，禁止喝酒及要求受試者食用平常之飲食，並於實驗當天之測驗前不得抽煙。

(2)在實驗前30分鐘穿著運動服裝到達實驗室。

(3)實驗前，如果受試者不符合實驗之規定，則另定實驗時間。

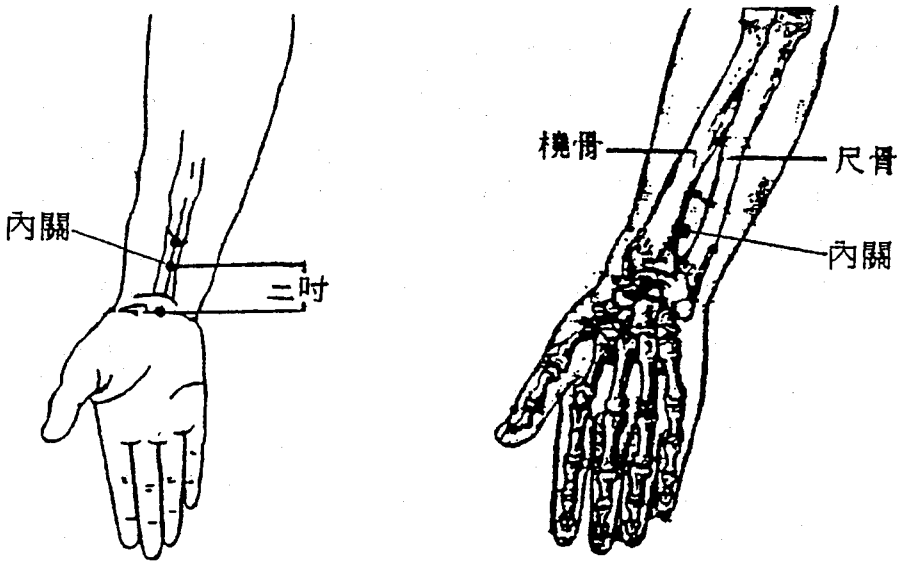
3.實驗環境記錄：包括溫、濕度、大氣壓力等。

㈡電針穴位與電針非穴位和無電針刺激之最大運動能力測驗：

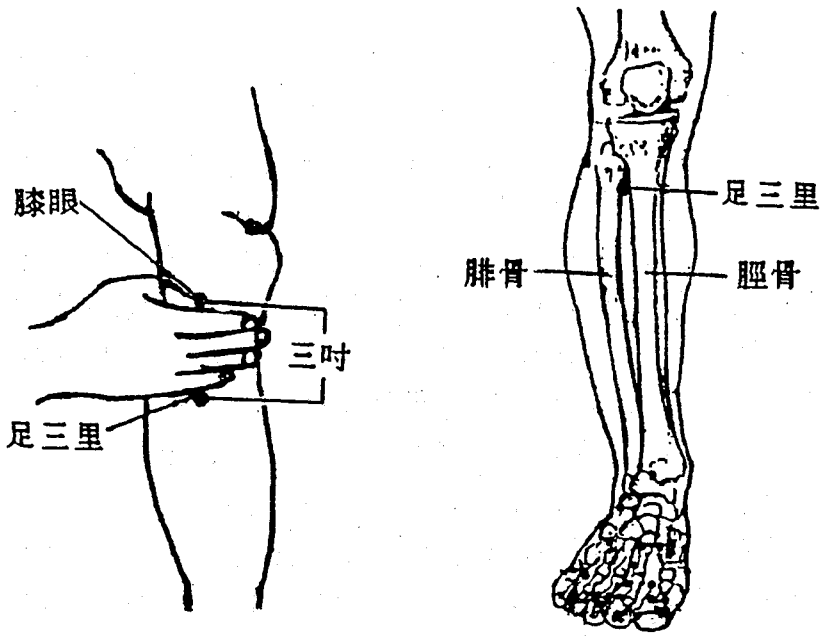
本實驗之每位受試者皆須分別接受三次電針穴位刺激和一次電針非穴位刺激及一次無刺激五種實驗處理。電針刺激採用28號不銹鋼毫針，正對所取之點直刺後，在針柄上接上電針機的一個電機(負極)，另一個電極(正極)則接在對側穴位針柄上。打開電源開關後，再逐漸調高輸出電流至所需的強度，並以受試者的耐受爲度之。本研究擬採用 SU-608型電針儀，所輸出的脈衝電是一種連續交流脈衝，頻率爲 30 次/秒；電壓爲12伏特；電流爲1.5毫安培，每次刺激持續10 分鐘。另外，在跑步時，以面罩將受試者呼出的氣體透過導氣管連接到能量代謝測量系統上做氣體分析，每次測驗皆間隔三天，以避免前次測驗殘留效果之影響。

1.電針穴位刺激與取穴方法：

本研究依照國際標準化手冊[23]，選定內關、足三里爲電針刺激之穴位（圖一至二）。



圖一　內關穴位置



圖二　足三里穴位置

(1)內關穴

〔位置〕：掌後二吋，於橈骨與尺骨的中間。

〔取穴〕：掌後第一橫紋正中直上二吋即爲本穴。

〔方法〕：直刺進針一吋，以受試者有脹麻感，並放射到手掌爲得氣指標。

〔功能〕：具有通心肺，補心養血，對改善心血管及心臟之功能有特殊的效果。

(2)足三里穴

〔位置〕：膝眼下三吋，在脛骨前肌和伸趾長肌之間。

〔取穴〕：外膝眼直下三吋即爲本穴。

〔方法〕：直刺進針一吋，以受試者有麻電感，並放射到足背爲得氣指標。

〔功能〕：具有調和陰陽、健脾胃，改善人體代謝功能，爲保健要穴。

2.電針非穴位刺激之測驗方法

方法係採用電針刺激上述兩個體穴向外則旁開一至二公分處針刺 1.0吋深。

3.無刺激時之測驗方法

除了無電針刺激外，其過程如電針刺激之處理相一致。

4.最大運動能力測驗

本實驗之測驗包括三個步驟：

(1)心電圖的安裝：

先用酒精擦拭受試者電極安裝部位，然後將負電極片貼在受試者的胸骨柄上端，正極貼於左側第五肋骨和左鎖骨正中央向下垂線交點（即V5位置），將電極導線接至心電圖無線電發報器，再將無線電發報器以皮套固定在受試者身上，並檢視心電圖顯示器是否正確的接收心電圖無線電發報器的訊號並顯示在螢幕上。

(2)採氣裝置：

以採集氣體之專用口罩，罩住受試者的鼻和嘴部，將呼出的氣體透過導氣管（蛇管）連接到2900能量代謝測量系統之氣體入口。

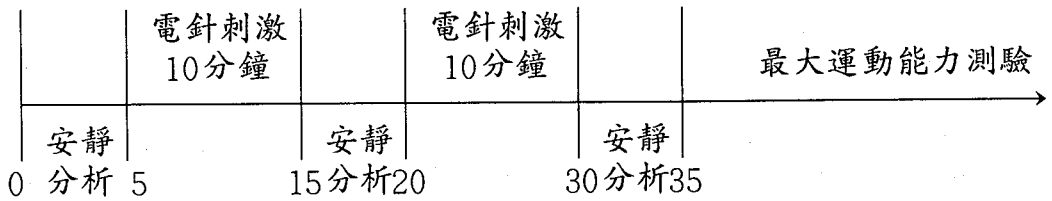
(3)最大運動能力測驗的方法：

在跑步機採用修正自BRUCE法的下列運動負荷之設定跑至衰竭爲止

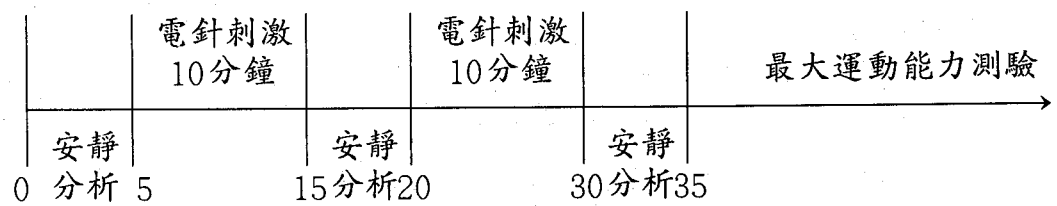
階　段	時間	斜度	速度
第一階	3分鐘	5%	3.0mph
第二階	3分鐘	5%	4.0mph
第三階	3分鐘	5%	5.0mph
第四階	3分鐘	5%	6.0mph
第五階	3分鐘	5%	7.0mph
第六階	3分鐘	5%	8.0mph
↓	↓	↓	↓

5.實驗過程

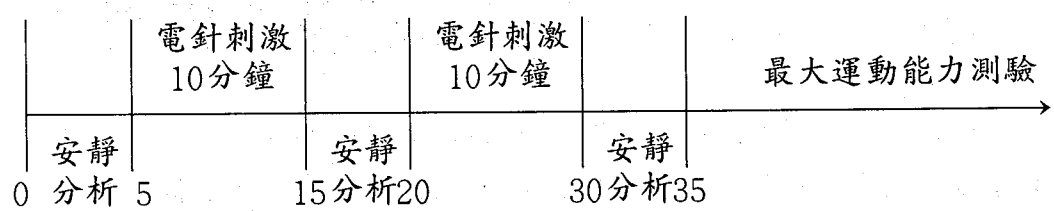
每位受試者必須接受三次電針穴位刺激與電針非穴位刺激及無刺激等五種實驗處理，實驗過程如圖三至圖七所示：



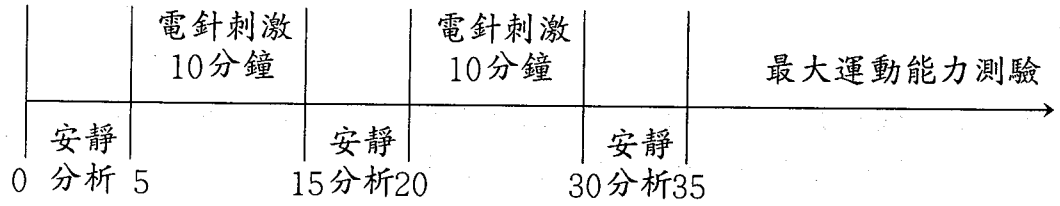
圖三　電針內關穴刺激時之實驗過程



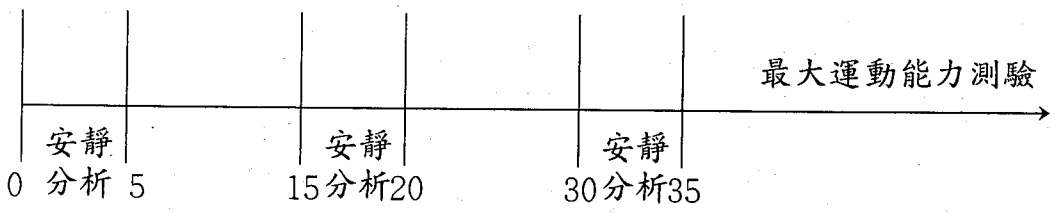
圖四　電針足三里穴刺激時之實驗過程



圖五　電針內關穴和足三里穴刺激時之實驗過程



圖六　電針非穴位刺激時之實驗過程



圖七　無刺激時之實驗過程

㈢氣體分析：

本實驗於進行最大運動負荷時採氣，並以面罩將受試者呼出的氣體透過導氣管連接到能量代謝測量系統上做氣體分析，本實驗採用美國Sensormedics公司之2900型電腦能量代謝系統,全部採氣過程每20秒分析和記錄一次，並由印表機同時列印在報表紙上，分析項目包括換氣量、耗氧量和心跳率和呼吸速率等。

㈣運動強度自覺量表測驗：

本實驗採用1982年Borg等人發表的「15等級尺度量表」於跑步測驗時第六分鐘、第十二分鐘及運動結束時詢問受試一次並記錄等級數值。

㈤耐力跑時間測驗：

本實驗以碼採用錶計錄全程跑步時間。

㈥資料處理：

本研究以15位受試者，經三次電針穴位刺激與電針非穴位刺激和無刺激五種實驗處理，所獲得之資料採用單因子重複量數變異數分析法檢運動時不同實驗處理的反應，是否有顯著的差異(α=0.5)。

肆、結果

本研究各實驗過程收集之資料，經統計處理後所得之結果，分別敘

述如後：

㈠心跳率

表二是各種研究處理各時段心電圖記錄器所記錄心跳率之資料，共3個時段，資料經統計所得之平均數與標準差列於表二。

表二、各實驗處理各時段心跳率之平均數和標準差數值表

單位：次／分鐘

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
安靜值	60.27	60.20	60.07	60.08	60.47
	4.53	4.78	4.89	5.18	5.19
刺激後運動前	53.27	56.27	57.53	60.27	60.27
	4.56	5.59	5.59	6.00	4.80
運動中	151.93	155.40	156.67	159.53	160.73
	6.03	9.61	5.94	7.83	8.39

各種實驗研究處理之安靜值心跳率，經單因子重複量數變異數分析，由表三結果顯示，各種實驗處理於刺激前之安靜心跳率無顯著差異。

表三、各實驗處理刺激前安靜心跳率變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	1159.39	14	82.81	
實驗處理(A)	1.65	4	.41	0.04
殘餘誤差(S×A)	535.55	56	9.56	
全體(Total)	1696.59	74		

比較刺激後運動前各種實驗處理的心跳率，由表四結果顯示，實驗處理間具統計上的顯著水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表五可看出，同時電針刺激足三里和內關穴時之心跳率顯著地低於電針刺激內關穴和電針非穴位刺激及無刺激時($P<.05$)。 其他各種實驗處理之間並沒有顯著差異。

表四、各實驗處理刺激後運動前心跳率變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	1395.92	14	90.91	
實驗處理(A)	521.25	4	130.31	12.64*
殘餘誤差(S×A)	577.55	56	10.31	
全體(Total)	2494.72	74		

*P<.05

表五、各實驗處理刺激後運動前心跳率事後比較數值表

組別	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——		*	*	*
足三里		——		*	*
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

各實驗處理之運動中心跳率，經單因子重複量數變異數分析後，由表六結果顯示，實驗處理間具統計上的顯著水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表七可看出，同時電針刺激足三里和內關穴位時之心跳率顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時(P<.05)。 其他各種實驗處理間並沒有達到顯著的差異水準。

表六、各實驗處理運動中心跳率變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	2391.39	14	170.81	
實驗處理(A)	728.85	4	182.21	5.84*
殘餘誤差(S×A)	1747.15	56	31.20	
全體(Total)	4867.38	74		

*P<.05

表七、各實驗處理後運動中心跳率事後比較數值表

組別	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——			*	*
足三里		——			
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

(二)氧攝取量

各實驗處理時，以Gound 2900氣體分析系統分析收集的呼出氣體，以每分鐘每公斤體重之氧攝取量爲單位，共3個時段,資料經統計所得之平均數和標準差列於表八。

表八、各實驗處理各時段氧攝取量之平均數和標準差數值表

單位：毫升／公斤／分鐘

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
安靜值	3.97	3.90	3.92	4.00	3.94
	0.39	0.46	0.57	0.50	0.62
刺激後運動前	3.23	3.23	3.63	3.87	3.92
	0.57	0.55	0.52	0.44	0.54
運動中	41.49	42.05	43.87	45.87	44.91
	7.11	6.36	5.69	4.73	4.93

各實驗處理刺激前安靜氧攝取量，經單因子重複量數變異數分析後，結果如表九所示，各種實驗處理之間並沒有顯著差異。

表九、各實驗處理刺激前安靜氧攝取量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	7.59	14	0.54	
實驗處理(A)	0.08	4	0.02	0.I1
殘餘誤差(S×A)	10.92	56	0.20	
全體(Total)	18.59	74		

經不同實驗處理後，刺激後運動前之氧攝取量資料，經單因子重複量數變異數分析，所得之結果如表十所示。由表十可知，各實驗處理間差異達顯著水準。經杜凱氏法事後比較，結果如表十一，顯示同時電針刺激足三里和內關穴時之氧攝取顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時(P<.05)。 結果也顯示顯示電針刺激足三里穴時之氧攝取顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時(P<.05)。之時(P<.05)，其他各實驗處理之間則未達顯著差異水準。

表十、各實驗處理刺激後運動前氧攝取量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	7.74	14	0.55	
實驗處理(A)	6.61	4	1.65	7.94*
殘餘誤差(S×A)	11.66	56	0.21	
全體(Total)	26.02	74		

*P<.05

表十一、各實驗處理刺激後運動前氧攝取量事後比較數值表

組別	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——			*	*
足三里		——		*	*
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

各實驗處理之運動中氧攝取量，經統計處理，結果於表十二所示，實驗處理間達顯著差異水準。經杜凱氏法事後比較，結果如表十三，顯示同時電針刺激足三里和內關穴時之氧攝取顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時(P<.05)。其他各實驗處理之間則未達顯著差異水準。

表十二、各實驗處理運動中氧攝取量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	1449.64	14	103.55	
實驗處理(A)	256.85	4	64.21	3.86*
殘餘誤差(S×A)	931.26	56	16.63	
全體(Total)	2637.75	74		

表十三、各實驗處理運動中氧攝取量事後比較數值表

組別	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——			*	*
足三里		——			
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

(三)換氣量

各實驗處理各時段換氣量之平均數和標準差如表十四所示。

表十四、各實驗處理各時段換氣量平均數和標準差數值表

單位：升／分鐘

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
安靜值	8.99	8.95	8.56	8.80	8.88
	1.63	1.54	1.86	1.87	1.86
刺激後運動前	7.63	7.57	7.67	8.34	8.41
	1.87	1.88	2.17	2.20	2.14
運動中	72.36	71.51	73.32	76.35	75.36
	12.11	13.94	15.75	13.16	13.44

各實驗處理之安靜換氣量，經單因子重複量數變異數分析，由表十五可看出，各種實驗處理間刺激前之安靜值換氣量無顯著差異。

表十五、各實驗處理刺激前安靜換氣量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	182.01	14	13.00	
實驗處理(A)	1.67	4	0.42	0.67
殘餘誤差(S×A)	34.81	56	0.62	
全體(Total)	218.94	74		

各實驗處理刺激後運動前及運動中之換氣量，經統計分析後，結果由表十六及表十七顯示，各實驗處理間無顯著差異。

表十六、各實驗處理刺激後運動前換氣量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	236.38	14	16.88	
實驗處理(A)	10.44	4	2.61	2.42
殘餘誤差(S×A)	60.29	56	1.08	
全體(Total)	307.10	74		

*P<.05

表十七、各實驗處理運動中換氣量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內(S)	8911.55	14	636.54	
實驗處理(A)	247.06	4	61.76	0.87
殘餘誤差(S×A)	4289.43	56	76.60	
全體(Total)	13448.04	74		

㈣運動強度自覺量之比較

運動量自覺量(RPE)被用來作爲判定運動強度的指標。 各種研究處理，在受試者運動中產生了不同強度的感覺。表十八是各實驗處理運動第中第六、第十二、與運動結束時所測量的運動自覺量之平均數和標準差，表中可以看出，不同的實驗處理造成受試者對運動的執行有不同感覺。

表十八、各種實驗處理運動強度自覺量平均數和標準差之數值表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
運動中第六分鐘	9.20	9.93	9.93	10.00	10.07
	1.15	0.73	0.73	1.00	0.80
運動中第十二分鐘	11.73	14.06	14.20	16.93	16.67
	0.89	1.33	1.26	0.80	1.11
運動結束時	16.93	17.53	18.13	18.87	18.93
	0.80	0.92	0.92	0.83	0.80

各種實驗處理運動中第六分鐘自覺量，經單因子重複量數變異數分析，結果由表十九可看出，實驗處理之間達顯著差異水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表二十顯示，顯示同時電針刺激足三里和內關穴時之自覺量顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時($P<.05$)。 其他各實驗處理之間則未達顯著差異水準。

表十九 各實驗處理運動中第六分鐘運動強度自覺量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內（S）	15.95	14	1.14	
實驗處理（A）	7.55	4	1.89	1.89*
殘餘誤差（SXA）	39.25	56	0.70	
全體（Total）	62.75	74		

*P<.05

表二十　各實驗處理運動中第六分鐘運動強度自覺量事後比較表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——			*	*
足三里		——			
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

各種實驗處理運動中第十二分鐘時之自覺量，經單因子重複量數變異數分析，結果由表二十一可看出，實驗處理間達顯著差異水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表二十二顯示，同時電針刺激足三里和內關穴時之自覺量顯著地低於電針刺激內關穴和電針非穴位刺激及無刺激時（P<.05）。　另外，單純電針刺激內關穴或足三里穴均顯著地低於電針非穴位刺激及無刺激處理。其他實驗處理之間則未達顯著差

表二十一　各實驗處理運動中第十二分鐘運動強度自覺量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內（S）	27.52	14	1.97	
實驗處理（A）	274.59	4	68.65	67.43*
殘餘誤差（SXA）	57.01	56	1.02	
全體（Total）	359.12	74		

*P<.05

表二十二　各實驗處理運動中第十二分鐘運動強度自覺量事後比較表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——		*	*	*
足三里		——		*	*
內關			——	*	*
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

各種實驗處理運動中第十二分鐘時之自覺量，經單因子重複量數變異數分析，結果由表二十三可看出，實驗處理間達顯著差異水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表二十四顯示，同時電針刺激足三里和內關穴時之自覺量顯著地低於電針刺激內關穴和電針非穴位刺激及無刺激時（P<.05）。　另外，單純電針刺激足三里穴也顯著地低於電針非穴位刺激及無刺激處理。其他實驗處理之間則未達顯著差

表二十三　各實驗處理運動結束時運動強度自覺量變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內（S）	9.52	14	0.68	
實驗處理（A）	44.45	4	11.11	14.98*
殘餘誤差（SXA）	41.55	56	0.74	
全體（Total）	95.52	74		

*P<.05

表二十四　各實驗處理運動結束時運動強度自覺量事後比較表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——		*	*	*
足三里		——		*	*
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

(五)跑步時間之比較

表三十五是各實驗處理運動結束時所測量的運動跑步時間之平均數和標準差。

表三十五、各種實驗處理運動耐力跑時間平均數和標準差之數值表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
跑步時間	19.92	18.96	18.66	18.41	18.14
	1.09	1.04	0.76	0.85	0.64

各種實驗處理運動結束時之耐力跑時間，經單因子重複量數變異數分析，結果由表三十六可看出，各種處理之間達顯著差異水準。經杜凱氏法事後比較，結果由表三十七顯示，同時電針刺激足三里和內關穴時之耐力跑時間顯著地低於電針刺激足三里電針刺激內關穴和電針非穴位刺激及無刺激時(P<.05)。 其他各種實驗處理之間未達顯著差異。

表三十六　各實驗處理運動耐力跑時間變異數分析摘要表

變異來源	SS	DF	MS	F
受試者內（S）	28.90	14	2.06	
實驗處理（A）	28.26	4	7.06	14.76*
殘餘誤差（SXA）	26.80	56	0.48	
全體（Total）	83.96	74		

*P<.05

表三十七　各實驗處理運動耐力跑時間事後比較表

	足三里和內關穴	足三里穴	內關穴	非穴位	無刺激
足三里和內關	——	*	*	*	*
足三里		——			*
內關			——		
非穴位				——	
無刺激					——

*P<.05

伍、討論

人體生理條件的改善與進步，不論是競技選手參加運動比賽或是一般人從事日常工作，皆可以提高成績表現，增進辦事效率，以致長久以來，對於如何設計訓練計劃，擬妥運動處方，有效地改善人體的機能，以加強訓練效果和提高運動能力的表現。

有關針灸在臨床醫學方面的療效，目前已是舉世公認的事實，且非本研究主要目的之所在，因此，以下僅從運動生理學立場，就電針體穴刺激，在運動的生理反應上的意義加以討論。

㈠電針穴位刺激對心跳率的影響

本研究結果，電針穴位刺激於運動前和運動中造成不同程度的生理變化反應。受試者未接受刺激情況下的安靜心跳率，從表二可以看出，五種實驗處理間，並沒有顯著差異，且由於五實驗處理間的平均數皆相當接近，顯示受試者參與實驗時的情況，相當的一致。

由變異數分析摘要表（表四）中，可以發現，五種實驗處理間具統計上的顯著差異水準。由表五可以看出，受試者經過同時電針刺激足三里穴和內關穴之後，運動前安靜狀態時的心跳率（53.27±4.53次／分）顯著低於電針刺激內關穴和電針非穴位刺激及無刺激之時心跳率（57.53±5.59次／分和60.27±6.00次／分及60.27±4.80次／分）。另外，單獨電針足三里穴的心跳率亦顯著的低於電針非穴位刺激與無刺激之時，電針體穴刺激降低心跳率的結論，在本研究中能肯定的成立。

本研究結果與林等人等人研究的結果稍有出入。林正常等人研究的穴位，爲間使穴與足三里穴[2]，本研究的穴位爲內關與足三里穴，或許由於穴位不盡相同才造成結果上的差異，本研究結果顯示針刺體穴可能因穴位及刺激強度之不同而致有稍降心跳率的結果。

至於，運動反應值的研究結果方面，由表七可看出，僅同時電針刺激足三里和內關穴位時之心跳率顯著地低於電針刺激非穴位及無刺激時($P<.05$)。 其他各種實驗處理間並沒有達到顯著的差異水準。顯示同時電針刺激上述兩穴位之效果優越僅針刺其中一穴。本研究的結果，同於薩來欣等人的研究結果[24]，亦印證張靜珍等人有關電針刺激穴位可使運動後心跳率恢復顯著加快的研究結果[17]。

㈡電針穴位刺激對氧攝取量與換氣量的影響

本研究有關氧攝取量各實驗處理測量與統計分析結果，如表八至表十三所示。同時電針刺激足三里和內關穴或僅電針刺激足三里穴之後的安靜氧攝取量（3.23±0.57升／分與3.23±0.55升／分）顯著低於電針刺激內關穴和電針刺激非穴位及無刺激之處理情況。因此本研究亦可證實針刺體穴會改變安靜攝氧水準。

由表十二可以看出，實驗處理後運動中的氧消耗水準間，也達顯著差異水準。顯示個人80%VO2max非最大運動中的氧攝取量，會因針灸體穴而顯著的上升或下降。

林大豐等人有關體穴刺激的研究中，發現電針刺激足三里與內關穴後，顯著地降低運動前安靜狀態的氧攝取量，在15分鐘75%VO2max強度的運動中，氧攝取量與無電針刺激時並無顯著差異[25]，不過，此研究結果發現運動中的氧攝取量因運動前電針刺激而顯著下降。體穴針灸的效果，在本研究再獲得證實。

而換氣量有關運動生理學的研究較少。基本上，換氣量的上升，表

示體內代謝水準與氧需求量的提升。本研究結果，在各實驗處理間，差異沒有達到統計上顯著水準，從表十四中之資料顯示，運動中電針穴位刺激實驗處理下的換氣量， 分別爲72.36±12.11升／分 與 71.51±13.94升／分 和 73.32±15.75升／分，低於電針非穴位之 76.35±13.16升／分 與無刺激時之75.36±13.44 升／分，但此差異傾向在統計上未達顯著水準。

本研究結果顯示安靜、運動前刺激後與運動中換氣量並不受針刺體穴刺激的影響。

㈢電針穴位刺激對運動強度自覺量表和耐力跑時間的影響

本研究進行運動測驗時，運動中每 6分鐘及運動結束時記錄受試者運動強度自覺量，藉以瞭解受試者在運動中，不同時段對運動強度的疲勞感受。由變異數分析摘要表中，可以看出，接受電針體穴刺激後，在各時段裡，受試者皆運動得較爲輕鬆。國內數個針灸有關研究中，只有Lin等人[26]探討電針體穴和耳穴貼壓刺激在運動強度自覺量疲勞程度的影響。另外，林昭庚探討耳穴貼壓刺激對運動強度自覺量的影響[14]。研究中，Lin與林氏有關的刺激方法可以減輕激烈運動時的自覺疲勞感覺，在本研究中獲得證實。

至於耐力跑時間應值的研究結果方面，在進行本研究過程中，隨然事先讓受試者知悉將連續從事五次全力跑，但運動中不讓受試者知道時間，以妨受試者受心理因素的作用而影響到跑步時間。結果，由表三十五至表三十七可看出，僅同時電針刺激足三里和內關穴位時之耐力跑時間顯著地多於電針刺激非穴位及無刺激時($P<.05$)。其他各種實驗處理間並沒有達到顯著的差異水準。此顯著的效果，不僅可提出針灸效果之科學證據，於加強運動訓練效果及提高運動能力表現具有重大意義，對運動員而言，則可以協助他們承受較長時間，較大量的運動，進而提昇運動成績的表現。

陸、結論

本研究以十五名大學男學生爲受試對象，按平衡次序，進行最大氧攝取量測驗，以及電針刺激足三里和內關穴、電針刺激足三里穴、電針刺激內關穴、電針刺激非穴位及無刺激五種實驗處理。資料經統計分析，

發現：

(1)電針體穴刺激皆顯著影響安靜、運動中心跳率與氧攝取量水準。但對換氣量未產生顯著的變化。

(3))電針體穴刺激皆顯著降低運動強度自覺量及顯著地延長耐力跑時間。

本研究結果顯示同時電針刺激足三里和內關穴有利於提高運動能力表現，對運動員而言，則可以協助他們承受較長時間，較大量的運動，進而提昇運動成績的表現。

引用文獻

1. 林昭庚（1992）：針灸學新論，中國醫藥學院針灸研究中心出版，14頁。
2. 林正常、林昭庚、薩來欣（1994）：電針刺激間使穴和足三里穴對安靜心跳率,換氣量與氧攝取量的影響,大專院校體育總會八十三年度發表會專刊，313-324頁。
3. 陳克勤（1987）：十二經脈者，內屬於臟腑，外絡於肢節的現代研究，陝西中醫，第8卷，第8期，370頁。
4. 黃麗春、趙守儀、嚴智強、趙玉環（1989）：刺激耳穴對體穴溫度變化的觀察，中國針灸，中國中醫研究院出版，第9 卷，第6期，26-28頁。
5. 楊兆民、鞠傳軍（1990）： 實用針刺選穴手冊，金盾出版社出版，1-5頁。
6. 陸壽康、胡伯虎、張兆發（1994）：針刺手法一百二十種，知青出版社，197-217頁。
7. 游振銓， 鍾月容，林品珍，汁世濤，王葵、孟錦文（1987）:心功能狀態對針效影響的觀察，中國針灸，第 4 期，33-35。
8. 龍文君（1988）：耳穴壓丸法治療高血壓病，上海針灸雜誌，第
9. 黃正一、汪涉游（1979）：針刺對白兔高空缺氧耐力效果之研究，中國醫藥研究叢書，第8期，96-99頁。
10. 呂璇、周攀、姚俊（1995）： 針刺腎俞和承山穴對舉重運動員疲勞恢復的作用，廣洲體育學院學報，第15卷，第2期，30-34頁。
11. 薩來欣、林大豐（1990）：耳穴貼壓刺激對激烈運動中耗氧量之影響

，體育學報，第十三輯，159-174頁。
12. 林正常、林昭庚、薩來欣（1992）：耳穴貼壓刺激對激烈運動後乳酸排除速率影響之研究，行政院衛生署專題研究報告書。
13. 林昭庚、林正常、薩來欣（1994）：耳穴貼壓刺激對激烈運動前心跳率影響之研究，中華醫誌，第五卷，第二期，95-100頁。
14. Lin,J.G.,Salahin,H.,&Lin,J.C.,（1995）: Investigation on the Effects of Ear Acupressure on Exercise_Induced Lactic Acid Levels and the Implication for Athletic Training. American Journal of Acupuncture,23(4)1-4。
15. Ying-Yi, Liao Katsuo Seto, Hideo Saitoh and Masazumi Kawakami "Effect of Acupunctrue on Adrenocortical Hormone Production in Rabbits with a Central Lesion" American Journal of Chinese Medicine, Vol.9 No.1 P61-72, 1981。
16. 林大豐（1991）：電針足三里和內關穴對激烈運動後乳酸排除效率影響之研究，體育學報，第十三輯，193-204頁。
17. 張靜珍、孫麗穎、裴廷輔（1987）：電針穴位刺激對正常人運動後疲勞恢復影響的實驗觀察，針灸論文摘要選編，中國針灸學會出版，367-368頁。
18. 管遵信、李惠芬、文新龍、范宗光（1986）：耳穴壓丸法消除運動員疲勞的實驗觀察，雲南中醫雜誌，第1期，24～27頁。
19. 許實德、廖先興（1994）：射箭運動負定量負荷後疲勞消效果的研究，廣洲體育學院學報，第 14 卷，第 3 期，31-36 頁。
20. Soplex,C.A.（1984 ）. Effect of Caranial laser Acupunture on Muscle Strength in Health individuals. American Journal of Acupuncture,12(2).
21. Ehrlich,D.,&Haber,P.（1992）. Influence of Acupuncture on Physical Performance.International Journal of Sports Medicine,13,pp.486-491.
22. Quinton Instrument Company Model 645 Programmble Treadmill Controlled Technical Manual,1983 & Models 65 Treadmill Manual ,1986.
23. 王德深（1993）：針灸穴名國際標準化手冊，人民衛生出版社， 58-

61頁。
24. 薩來欣、林昭庚、林正常（1994）：耳穴貼壓刺激對激烈運動前後生理反應之影響，體育學報，第十七輯，287-306頁。
25. 林大豐、林昭庚、林正常（1991）：電針刺激對激烈運動後氧攝取量之影響，大專院校體育總會八十年度發表會專刊，313-324頁。
26. Lin,J.C.，Salahin,H.,& Lin,J.G.（1995）. Astudy on the Effects of Ear Point Pressing on Exercise induced Physiological Responses. 18th Sea Games Scientific Congress,P223,Chiang Mai, Thailand； December 5-8,1995.

附錄一、健康情況調查表

本表旨在幫助您瞭解自身之健康情況，並協助測驗人員決定在測驗前是否需要更進一步的健康檢查。您若覺下列問題不便回答，可以不答；但是若您拒絕的問題，對本測驗非常重要，那麼您將不能參與此項測驗。

過去一年內，醫師是否告訴您有下列狀況：（請您在有、無、不確定欄中打∨）

	有	無	不確定
1.先天性心臟病	□	□	□
2.心絞痛	□	□	□
3.心臟病	□	□	□
4.高血壓	□	□	□
5.風濕熱、霍亂	□	□	□
6.風濕性心臟病	□	□	□
7.中風	□	□	□
8.糖尿病	□	□	□
9.痛風	□	□	□
10.腎臟病（腎炎，腎盂腎炎，血球性腎炎）	□	□	□
11.腎結石	□	□	□
12.攝護腺炎，攝護腺腫大或其他疾病	□	□	□
13.尿道炎	□	□	□
14.支氣管炎	□	□	□
15.肺炎	□	□	□
16.胸膜炎	□	□	□
17.肺水腫	□	□	□
18.肺結核	□	□	□
19.甲狀腺疾病	□	□	□
20.結腸炎或直腸炎	□	□	□
21.臟炎	□	□	□
22.潰瘍（胃或十二指腸，或小腸出血）	□	□	□
23.肝硬化或其他肝病	□	□	□
24.貧血	□	□	□

25.癌症	□	□	□
26.緊張，情緒或心理異常	□	□	□
27.其他風濕症	□	□	□
28.癲癇發作	□	□	□
29.過敏	□	□	□
30.氣喘	□	□	□
31.稻草熱	□	□	□
32.其他重要疾病	□	□	□
33.皮膚發紅或不明瘀血	□	□	□
34.頭痛（痛得必需停止任何工作）	□	□	□
35.同時產生頭痛，心跳加速和流汗（盜汗）	□	□	□
36.很快站起時，會頭昏或輕微頭痛	□	□	□
37.心率不整	□	□	□
38.暈倒或失去知覺	□	□	□
39.經常性胃痛	□	□	□
40.很早起床，不容易再入睡	□	□	□
41.大便發黑呈焦油狀	□	□	□
42.便中帶血	□	□	□
43.藥物過敏	□	□	□
44.不明之體重下降	□	□	□
45.過去一年間曾否住院？	□	□	□
爲什麼？			
46.是否曾用過針灸治病而暈針	□	□	□
47.運動或跑步後，極端疲憊很難恢復	□	□	□
48.過去一年內，您曾否做過健康檢查	□	□	□

姓　　名：

填表日期：

附錄二、 受試者須知及同意書

依實驗研究之規定與保護受試者之權益，研究者應將研究過程可能發生的危險和法律上的責任等事宜向受試者說明清楚。研究者應盡其所能保護受試者之健康與權益，並隨時回答受試者的問題。受試者如改變意願時應通知實驗者，可隨時退出實驗而不受任何限制。參與實驗研究的受試者必須瞭然並同意下列事項：

研究題目：電針刺激內關穴和足三里穴對最大有氧能量與耐力跑能力影響之研究

研究目的：本研究的目的在於探討電針刺激內關穴和足三里穴對最大運動負荷下的心跳率、氧攝取量、換氣量、運動強度自覺疲勞度和耐力跑時間等反應差意情形。

在實驗方面，您將接受爲期一週，五次的電針刺激後之最大跑步能力測驗。爲了讓實驗能順利進行並獲取正確的實驗結果，請您遵守下列事項：

1. 測驗時間自民國85年　月　　日至　月　日。
2. 在實驗前四十八小時，不得參加任何激烈運動。並於測驗當天不得游泳。
3. 在測驗前不得飲用咖啡，茶及其他含有咖啡因的飲料。
4. 在實驗期間，不得接受針灸治療。
5. 在指定時間前20分鐘，穿著運動服裝到達臺灣師範大學體育研究所運動生理學實驗室，接受五次最大跑步能力測驗，每次測驗相隔一至三天。
6. 所有測驗過程必須載上面罩以便分析呼出的氣體，同時以心電圖記錄您的心跳率。
7. 請據實填寫健康情況調查表。
8. 實驗前，如果受試者不符合實驗之規定，則另定實驗時間。
9. 參與本實驗受試者可以瞭解自己的心肺功能。並可以親自體驗一個實驗過程。此研究獲得之資料絕對保密，並僅作研究之用。

本研究需要您的參與和合作，才能圓滿順利。測驗前我們將詢問您是否遵循以上事實，如不符合則擇期再測。現在請您填寫一份健康調查表，以確定您的身體情況是否適合此項測驗。請在姓名欄內簽名，表示

同意並願遵守受試者須知與同意書內所列之各項有關規定。

我了解以上有關事宜，也自願同意參與上述研究。

志願者：　　簽名

聯絡處（臺北）：

電　話（臺北）：

簽　名：　　日期：

如果測驗期間，您有任何不舒服或改變意願，請即時通知研究人員，您可隨時退出實驗而不受任何限制。

謝謝您的協助與合作！

聯絡電話：實驗室(02)9312901-11

(02)9312565-107

(02)9338736-3255

附錄三　個人基本資料紀錄表

檢驗日期：　　月　　日　　時　　分

中文姓名：　　年齡：　　電腦編號：

英文姓名：　　出生日期：　　年　　月

聯絡地址：

電話號碼：

測驗項目

<一>

身　　高：　　Cm　　體重：　　Kg

安靜血壓：(1)　　mmHg.　(2)　　mmHg.(3)　　mmHg.

安靜心跳率：(1)　　次.　　(2)　　次.　(3)　　次

＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ 謝謝您的協助 ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊ ＊

計畫編號：DOH85-CM-013

中西醫治療骨折的動物實驗差異性評估—以家兔脛骨骨折後之固定方式研究(II)

Experimental study of Fracture Fixation with Traditional Chinese Medicine

謝 銘 勳

台北醫學院

中文摘要

本研究目的爲"人爲骨折"於脛腓骨上三分之一處，再行中西醫骨折之固定方式探討。

文獻上很少人作中醫療法之骨癒合程度探討（Stage of Bone Healing）本計畫可作一深入探討，並比較西醫療法之異同，不管臨床上或組織學上，本計畫要使中醫療法由經驗之學進入科學化及理論化之深入研究探討。預期完成科學化、系統化、理論化之中醫治療骨折之分析，包括：

(A)中西醫醫療骨折處理方式上之異同分析(方式)

(B)中西醫醫療骨折之效果分析，包括骨癒合時間長短快慢

(C)骨癒合程度及影響因素

(D)軟組織的變化（皮膚、肌肉、肌腱…等）

(E)臨近關節之活動度及將來之僵硬程度

(F)復健時間及肌肉萎縮程度

(G)整體療效（包括醫生及病人之主客關評估，及傳統關念）

實驗方法：我們初步研究,Semi Rigid Fixation 狀況,先期包括中

醫之"天津模式"以骨折徒手復位後之夾板，緩衝棉紙、橡皮圈固定，（不超過上下關節），以骨折部位之肌肉均衡力及外在之 Semi Rigid Fixation，西醫方式則以傳統之骨折部位之一關節上及關節下之石膏術復位固定方式及手術復位併骨板骨釘固定作爲目標；每隻兔子之右腳用中醫"天津模式"夾板固定、左腳用西醫石膏固定，另一組用骨板骨釘固定。脛骨粗隆往下2cm處作鋸斷之骨折（橫切之人爲骨折），且於脛骨平台下2cm處之腓骨也作前述相同之"人爲骨折"。

以NWZ家兔分成6組，（n=60）每組各10隻，一組爲爲控制組（未骨折），餘五組"人爲骨折"後分別於第2、4、6、8、10、星期，作動物犧牲並行上述之中西醫保守治療方式作對照實驗（石膏組→實驗組B1、骨板骨釘組→實驗組B2、夾板組→對照組A)並作上述之三種研究方式：a)組織切片形態學觀察b) X—光片檢查，c)臨床理學檢查之評估。

我們的發現是：使用"天津模式"之中醫方式也能得到很好的骨癒合之成效，（包括骨癒合的量及骨癒合時間相接近），但是必須在 intensive Care 下，才會有上述結果，因爲以此種方式可能更易造成骨折端軸心彎曲(Anguletion, Rotation)或縮短(Shortening)之情形，但是關節上下活動好，不會僵硬；且肌肉萎縮較少。中西醫方式不同，但有各自之特點。

關鍵詞：中西醫治療骨折之差異性，骨折之癒合性與固定，傳統中醫治療骨折之科學化。

ABSTRACT

In orthopaedics, we use plasters or surgery with metallic plates and screws as fixation methods. There have already been many references aimed at stages of bone healing treated with west medicine method. But treatment of fracture with Chinese medicine includes manually close reduction and fixation with board, cloth, cotton...etc. There are only few or even no references about fracture treatment with Chinese medicine method. This arouse us to design such an experiment.

Before the experiment, the rabbits were carefully

anesthetized. After shaving and scrubbing, an incision along the tibial crest was made. The tibia and fibula were artificially fractured with saws 2 cm below tibial tuberosity. The skin and surrounding soft tissues were then sutured back. We arbitrarily treated the right legs with the traditional Chinese maneuvers, and the left legs with the modern Orthopedic methods.

In the Chinese maneuvers, the fractures were reduced manually, and then stabilized with tongue depressors and elastic rubbers with the fixation not extending above the knee and below the ankle joint. In the Orthopedic methods, after close reduction the fractures were stabilized with plaster casts and the knee and anke joints were also involved in the fixation.

The experimented rabbits were divided into six groups, with each group having ten rabbits. The first group was the placebo (not fractured), and the rabbits of the other five groups were sacrificed in the 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th week. By observing the (a) histological sections (b) x-ray and (c) clinical physical examination, we made comparison between the Chinese maneuvers and the orthopedic methods.

In the Chinese maneuvers, angulation, rotation or shortening were apt to occur, so the similar results can be only obtained under intensive care (frequently adjusting the positions of the tongue depressors). The joint motions above and below the fracture were well preserved, and muscle atrophies were fewly observed in the Chinese maneuvers. We found that the results of Chinese maneuvers are similar to those treated with Orthopodic methods, including the amount of callus formed and the intervals in which bone union required.

Key Words：Chinese traditional medicine, Fixation, union,

Chinese maneuvers.

前言：

中西醫治療骨折方式不同，傳統中醫治療骨折的方式有悠久歷史傳統及良好的療效，一般是以徒手復位後以夾板、布條、棉紙固定，而西醫處理骨折之石膏術固定外，必要時以手術金屬鋼板或鋼釘固定。目前爲止西醫方式處理在臨床上，X—光上，組織切片下之骨折癒合已有科學方法追蹤了解，但以中醫方式處理，上述過程，文獻上尚缺乏詳盡之了解或報告，故有以下之問題待研究及發展。

a)中西醫處理骨折固定方式之異同？優缺點？

b)中醫處理骨折後整了〝骨癒合過程〞之科學化了解，（臨床，X—光、組織切片…等）包括，癒合時間，癒合程度，西醫方式處理之 STAGE OF FRACTURE HEALING 是否可完全應用在中醫方式處理上？

c)上述狀況及問題，不管中西醫文獻皆缺少探探討，爲發揚傳統中醫，更應以動物實驗了解，中醫方式處理的癒合及臨床狀況，更使中醫科學化，不要使中醫醫療永遠停留在經驗之學。，不要使中醫醫療永遠停留在經驗之學。

・打破〝中醫醫療骨折〞的經驗之學而已，要以科學化，理論化、系統化，來了解整個過程，發揚光大傳統醫學；打破中醫醫療之秘方保守觀念。

・本計畫針對比較中西醫醫療骨折固定之異同：

中醫傳統方式（"天津模式"）……A.

西醫保守療法：1)石膏術固定……B_1.

2) 骨板骨釘內固定……B_2.

上述二種方式以動物實驗（以紐西蘭家兔 NWZ……）對照，實驗、控制（二組）（以人爲骨折達成）。

・比較上述二組中西醫處理骨折之臨床上，X—光上，組織切片上之異同，或癒合時間之異同。

・由癒合時間之差異性推論產生差異之原因，是否爲〝固定度〞之差異引起，固定度指〝骨折斷端〞之固定程度。

・上述三組之軟組織（皮膚、肌肉……）及鄰近之關節之變化（僵硬度

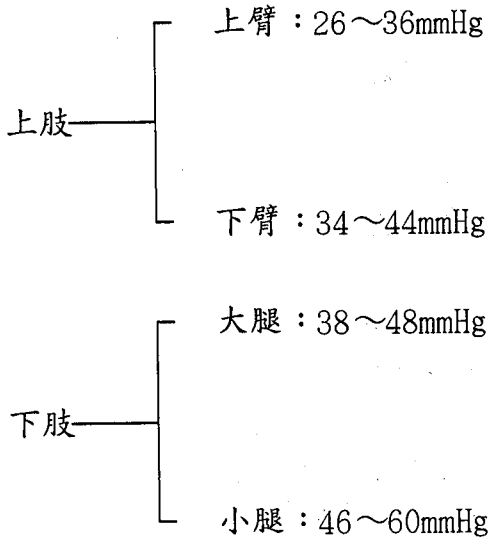
、活動度）之差異。

・復健及恢復正常生活，或支撐時間之研究。

上述中醫傳統方式是〝木條、夾板、布條、棉紙固定方式，而中醫骨折治療方式：以〝天津模式〞爲主流。

本計畫以此〝天津模式〞爲固定方式作研究。

目前全中國大陸應用最廣：即〝天津醫院模式〞，（〝中西醫治療骨折〞，出版處：人民出版社）此方式有德國人的研究及德文翻譯，武漢大學、北京大學的出版，治療骨折的書，也以此〝天津模式〞爲原版本（見附件）。本人於德國學骨科時之ESSEN UNIVERSITY 之骨科主任 K. F. SCHLEGEL，曾研究此種傳統骨折方式，並有中文翻成德文之版本，本人曾參與研究及翻譯（見附件）。但全大陸目前大部份以中西醫合併方式治療骨折，也即此〝天津模式〞運用於大陸或華人之骨折治療方式。簡言之，其固定方式，強調內在肌肉均衡，外在固定壓力平均，（相似於 Sarmiento Brace及Hinge Cast Brace等之理論），於人體之固定壓力標準，（以夾板固定下之平均壓力）



但本實驗以NWZ兔子進行〝天津模式〞固定，以求取中醫醫療骨折固定之最佳方式及理論基礎，爲〝中醫科學化〞盡力。

・由動物實驗（以家兔）分二組完成中西醫治療骨折固定方式之差異及優缺點之評估。

・由實驗欲知道中醫醫療骨折之整個過程之 STAGE OF FRACTURE

HEALING，（和西醫治療之差別在那裡？）

・了解中醫方式治療後；過程和結果之差異由

(a)組織切片檢查。

(b)X—光片檢查。

(c)臨床理學檢查。

來分析、探討，比較差意異性……等。

預期可減少關節僵硬及周圍軟組織、肌肉、不易萎縮，即實驗組A（天津模式）→容易 Malunion 或 Delyunion 在 Intrusive Care 下應包括經常追蹤固定有無固定脫失或轉位…等，一旦有不合解剖學位置隨時要給予重新使用〝天津模式〞包紮，尤其骨折初期，才能得到與西醫結果相通，除上述重點外，我們建議在關節處骨折或適度粉碎性骨折下，效果可能不好。

材料與方法：

一、實驗步驟：人為骨折

實驗動物：NWZ紐西蘭成熟白兔n=60，分成六組平均體重2.2 Kg，其一組爲控制組，其餘五組爲實驗組全身麻醉，用量: Ketamin 1 mg/kg + sodium pentothal 10mg/kg；肌肉住射下，進行第 2,4,6,8,10人爲動物犧牲觀察。

人爲骨折，右下肢爲實驗組一行做中醫骨折固〝天津模式〞。左下肢爲實驗組B一行傳統西醫石膏術徒手復位固定術治療(B_1)及骨板骨釘內固定術(B_2)，屬一關節上一關節下固定，其以棉布爲內襯避免傷害皮膚。

〝天津模式〞—徒手復位後，以夾板、橡皮、棉紙固定，且局限於骨折上下端部位內之固定，且夾板取偶數固定(一般爲4片或6片)，本研究因限於兔子下肢體較小，僅用4片夾板，使上下關節游離，不固定。

材料：實驗組B(西醫)左下肢，傳統用之石膏、棉花。

實驗組A(中醫)右下肢，〝天津模式〞用之木條、夾板、棉布(代替棉紙)、橡皮圈(代替布條)

控制組：觀察(未"人爲骨折")

方法：觀察實驗組B（左下肢），實驗組A(右下肢)；於人爲骨折後行〝

天津模式" 固定與傳統石膏復位固定方式(B_1)及骨板骨釘內固定術(B_2)之治療流程之觀察過程及結果之差異性，由

a)組織形態學檢查(光學顯微鏡學及偏光鏡顯微鏡學檢查)

b)X-光片檢查：決定骨癒合程度

c)臨床理學檢查

資料分析探討…等(含基礎及臨床醫學之探討)

關於 a)之分析

上述動物之骨折癒合情形(包括錯誤癒合，遲延癒合及骨癒合結果與 Study) 組織切片能學分析觀察實驗組 A、B (B_1+B_2) 與控制組 C，(利用光學顯微鏡檢查及偏光顯微鏡檢查

關於b)：由放射X-光片（使用X-ray Schmitog 500 MA）診斷骨癒合程度及骨癒合的各個 Stage (發炎、修補、再造)

關於c)：檢查實驗組(A、B)與控制組 C 之骨折部位之骨癒合情形(活動性、支撐力)，軟組織(皮膚)及肌肉萎縮情形，上下關節之功能(僵硬度)，間接判斷靜止或動態疼痛度…等。

・關於本研究計劃牽連甚廣，研究項目繁多：本計劃含中西醫固定方式差異之

a)探討重點如下;

A.中西醫醫療骨折處理方式上之異同分析(方式)

B.中西醫醫療骨折之效果分析，包括骨癒合時間長短快慢

C.骨癒合程度及影響因素

D.軟組織的變化(皮膚、肌肉、肌腱…等)

E.臨近關節之活動度及將來之僵硬度

F.復健時間及肌肉萎縮程度

G.整體療效(包括醫生及病人之主客關評估，及傳統關念)

b)評估如下述

1.骨癒合時間

2.骨癒合狀況讚欐~癒合、延遲癒合、未癒合

3.骨癒合後之軸位改變

4.骨癒合後之長短變化

5.軟組織變化—皮膚狀況、血循環狀況…等

6.肌肉萎縮程度

7.關節活動度

8.復健之必要性及所需時間

9.行走及負重能力

10.整體功效羈f人之主觀評估與醫生之客觀評估

c)統計方式：算出各組之骨折後各組之固定方式之平均分數(Average Score)，以t-student方法統計，求出p值。(觀察、測試、統計學上意義及臨床意義)

臨床上並訂出整體評估之計分方式(Assessment Score)，動物實驗也以此方法作比較；

Rank	Functional Status	Score
Excellent	Normal	10
Good	Limited, but normal work	8
Fair	Impaired, but normal daily life	6
Poor	Handicap	0

二、顯微放射攝影學

所有動物於犧牲當天，取下兩側脛骨和腓骨，進行顯微放射攝影術。

三、非脫鈣骨標本片的製作：

依標準傳統方法製作

表一

	實驗組	控制組
NWZ不同隻兔子	A、B(B_1+B_2)	C

表二

	實驗組 A	實驗組 B_1	實驗組B_2
NWZ同一隻兔子	右下肢脛腓骨	左下肢脛腓骨	
	〝天津模式〞固定	石膏傳統固定	
NWZ同一隻兔子	右下肢脛腓骨		左下肢脛腓骨
	〝天津模式〞固定		骨板骨釘固定

表三

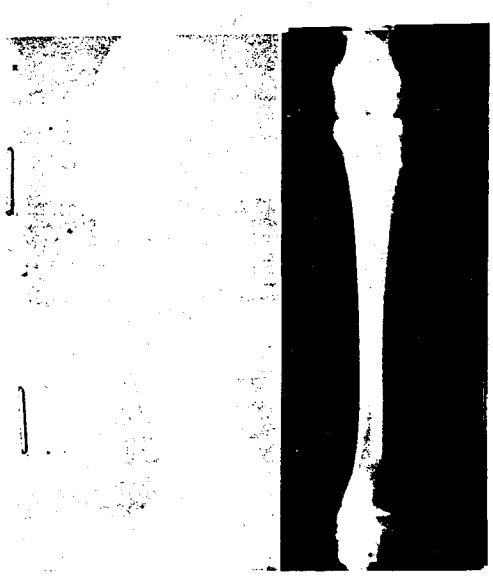
組別	動物攜牲時間 動物數目N=60	第二週	第四週	第六週	第八週	第十週
實驗組 A、B(B_1+B_2)	第一組	--				
	第二組		--			
	第三組			--		
	第四組				--	
	第五組					--
控制組 C	第六組	**	**	**	**	**

註：--處表動物已犧牲。觀察組(控制組)

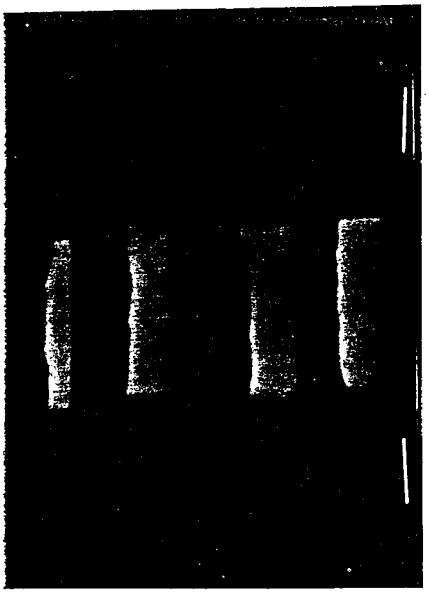
註：**此處動物各犧牲二隻



圖一A、B：NWZ兔子脛腓骨解剖、圖(一倍大小)

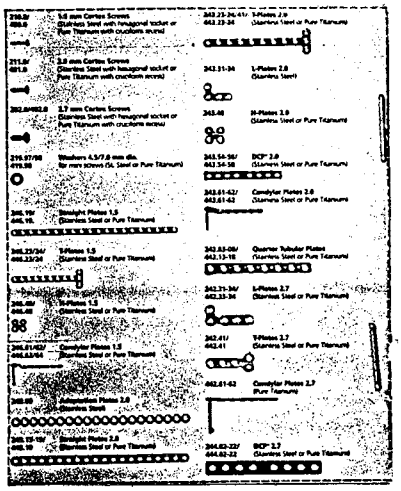


圖二、NWZ兔子脛腓骨正常下之X-光 圖(AP Lat. View)

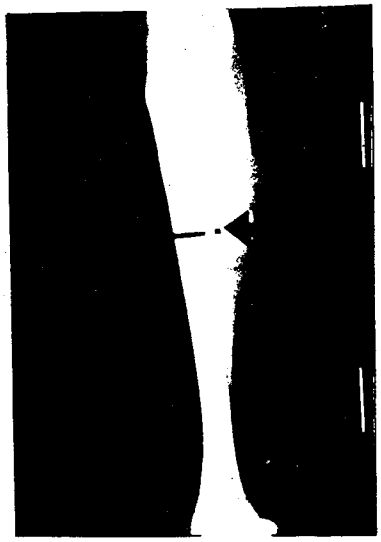


圖三、中醫骨折固定方式：
最常見之〝天津模式〞使用之木板、夾板、棉布(紙)、橡皮圈(或布條)

圖四、西醫之復位骨板骨釘固定術，使用之金屬內固定物



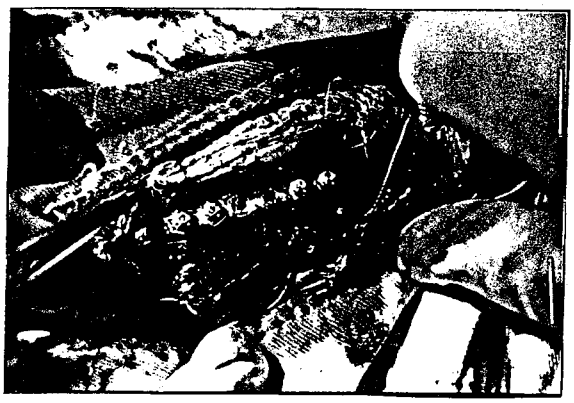
圖五、實驗部位人為骨折示意圖，脛腓骨上1/3處



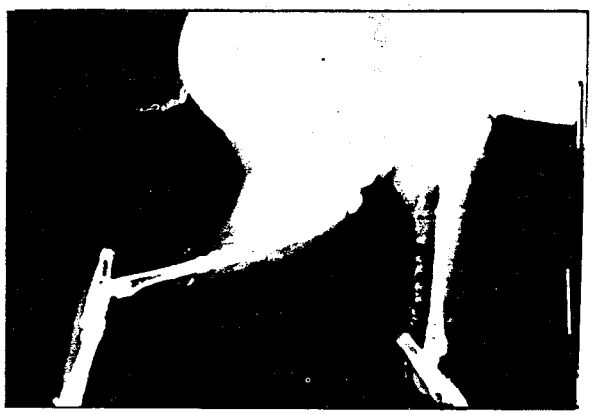
圖六、脛腓骨人為骨折後，於麻醉下行，實驗組A(中醫)〝天津模式〞固定及對照組(西醫B_1)石膏固定後之示意圖



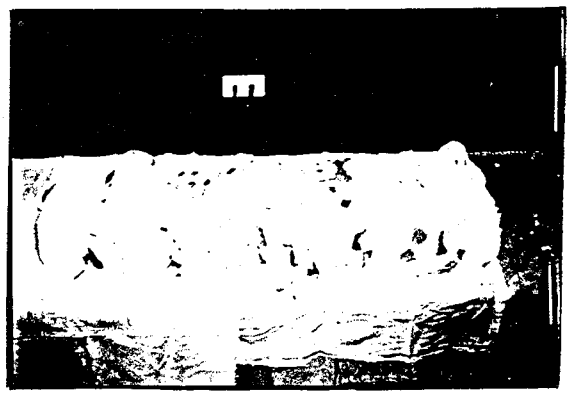
圖七、西醫之復位骨板骨釘(B_2)固定術中使用骨板骨釘復位及固定情形



圖八、脛腓骨人為骨折後，於麻醉下行，實驗組A(中醫)〝天津模式〞固定及對照組(西醫B_2)骨板骨釘固定後之示意圖



圖九、脛腓骨人為骨折後、本研究後、手術後、麻醉後、恢復當中。



結果：

壹：組織形態學檢查，骨癒合情形

㈠運用光學顯微鏡學及偏光顯微鏡學觀查

㈡術後第二星期動物犧牲之觀察:

同隻動物之實驗組 A 與實驗組 B (B_1+B_2) 比較，實驗組 B (B_1+B_2)之脛腓骨處皆有血凝塊存在及有少量肉芽組織增生，人爲骨折後癒合過程(部份縮短發炎時間，進入修復時期加速)，在高倍率(400x)之光源鏡檢下，皮質骨處有破骨細胞及造骨細胞出現，此說明正在由壞死的皮質骨，正進行骨吸收和骨生長，即進行聯合骨痂形成；而實驗組 A 卻較慢，只有發現血球細胞和肉芽組織。上述二組皆有淋巴球增生，爲慢性發炎現象，而另外實驗組 B (B_1+B_2) 骨髓腔內有封閉骨痂(Sealing callus)處有少量織狀骨的形成且B_2多於B_1組，而實驗組A 尚未見此現象。

㈢術後第四星期動物犧牲之觀察：在實驗組 A 於骨折斷端旁之兩側皮質骨處，有新骨質形成，在實驗組 B (B_1+B_2) 相對稱骨折處也有新的骨質生成，且骨量增加較多傾向。另外，在實驗組 B (B_1+B_2) 的封閉骨痂處，也有新生骨質；在螢光顯微鏡下，封閉骨痂處新形成大量骨質；於實驗組 A 之骨痂生成後較不明顯。

㈣術後第六星期動物犧牲之觀察：實驗組 B (B_1+B_2) 發現骨折處完整的聯合骨痂，且把兩側皮質骨處，繼續有新的骨質向中央區域生成，而進行聯合骨痂的形成，此時期在封閉骨痂處，亦有骨質形成，骨髓腔中有正常骨髓組成和細胞的存在。

㈤術後第八星期動物犧牲之觀察：實驗組 A 之骨折處皮質骨間，繼續形成聯合骨痂，但尚未聯接兩側皮質骨；在實驗組 B (B_1+B_2) 於骨折處，兩側皮質骨間聯合骨痂的形成已接近完成，但在聯合骨痂內，仍可具極少量之纖維組織及血管存在，同時由於新生骨的〝造型〞(Modeling) 和〝再造型〞(Remodeling)的進行，橋形骨痂和錨定骨痂已消失，使得骨折處皮質骨表面很光滑。

㈥術後第十星期動物犧牲之觀察：原來骨折處骨癒合較慢之實驗組A也變成和實驗組 B (B_1+B_2) 一樣，經新生骨的〝造型〞及〝再造型〞的進

行，進而骨癒合處表面慢慢光滑，消失了橋形骨痂和錨定骨痂。

(七)總之實驗組 A 癒合稍慢，且錯誤癒合、遲延癒合比例稍高。(其次是B_1，再其次是B_2組)。

貳、顯微放射線X光觀察脛腓骨變化情形

(一)術後第二星期動物犧牲之觀察：不管實驗組 B (B_1+B_2) 或實驗組A在脛腓骨人爲骨折處，同隻動物對比，在X-光上均未發現有任何變化發生。

(二)術後第四星期動物犧牲之觀察：在實驗組 B (B_1+B_2) 骨折復位處發現X-光片上，有聯合骨痂和錨定骨痂的形成，但在實驗組 A 同一部位，在X-光片上，並無或稍許呈現任何X-射線變化而已。

(三)術後第六星期動物犧牲之觀察：在實驗組 B (B_1+B_2) 骨折處，X-光片上可發現大量錨定骨痂和橋形骨痂及較多聯合骨痂形成，但實驗組 A 之骨折處，在X-光片上發現較少量錨定骨痂和極少量聯合骨痂形成。

(四)術後第八星期動物犧牲之觀察：實驗組 B (B_1+B_2) 於骨折復位處，在X-光片上可見聯合骨痂已經聯接兩斷端的皮質骨，另外尚可見錨定骨痂和橋形骨痂的形成，此時已進行骨修復的晚期，即正在進行新生骨的〝造型〞(Modeling)並準備進入〝再造型〞(Remodeling)時期；而實驗組 A 於骨折復位處有大量聯合骨痂和錨定骨痂的形成，且聯合骨痂的形成未完全，即未將骨折復位處之皮質骨聯合的很好。

(五)後第十星期動物犧牲之觀察：原來骨折癒合處骨癒合較慢之實驗組A，也變成與實驗組 B (B_1+B_2) 一樣，X-光可見，經新生骨的骨修復晚期，並進入新生骨的〝造型〞及〝再造型〞時期。

(六)總之，實驗組 A 骨癒合稍慢，但不會慢二星期，最後也會骨癒合，只是錯誤癒合，(轉位、變形…)比例稍高，尤見於未密集照顧固定之病例。

參、臨床理學(physical examination)檢查結果

(一)實驗組 A 比實驗組 B (B_1+B_2) 骨癒合完全時間稍慢，約二星期；但實驗組 A 〝天津模式〞固定密集照顧及完整者，骨癒合時間應無差別(約6-10週)，但實驗組B_2較好之骨痂形成。

㈡整體言，實驗組 A 比實驗組 B 較易錯誤癒合，遲延癒合…等。

㈢實驗組 B ，稍笨重、活動較不便，實驗組可能比較不會造成活動不便或疼痛。但B_2組(鋼板、骨釘)則較易活動及舒服感。

㈣ 拆除固定後，實驗組 A 之肌肉萎縮程度小，上下關節不會僵硬，反之對照組，用石膏固定，可預期較久復健恢復期。

㈤ 經療效評估及整體計分方式之臨床評估，骨折後以不同固定方式治療結果之平均分數(Average score)比較，A組(中醫)→82.31± 6.12(n=50)，B組(西醫)→84.25±7.04(n=50)，無統計學上明顯差異 ($P < 0.05$)，中西醫方式治療骨折療效極接近(但中西醫方式均須嚴謹處理)。

討論 (Discassion)

1. 〝天津模式〞之緩充物（棉布），及多重夾板，多重橡皮(或固定布條)加上肌肉均衡方式來固定，可達到骨折之癒合，如同西醫包石膏之效果
2. Intensive care 加護觀察，隨時調整固定，避免失去解剖學位置（初期骨折，尤須注意）
3. 只適用於單純骨折，粉碎性及開放性骨折盡量避免使用。
4. 關節部位若無法復位，〝天津模式〞固定可能有困難，不採行。
5. 於西醫骨折之治療原則，即需〝解剖學〞1)復位(Anatomical Reduction) 2)緊密固定(Rigid-Fixation) 3)運動復健(Rehabilization)，而中醫治療也有其特色，在傳統悠久歷史淵源下，其固定方式目前流行海內外最廣者爲〝天津模式〞治療；今就此模式之固定模式與西醫骨折癒合傳統徒手復位石膏固定模式之差異相關性，探討，以西方科學化、理論化做西醫原理原則來分析實證〝天津模式〞的優缺點，中西醫治療骨折固定之差異性比較，本計畫之研究目的包括如下

   (A)中西醫醫療骨折處理方式上之異同分析固定(方式)

   (B)中西醫醫療骨折固定之效果分析，包括骨癒合時間長短快慢

   (C)骨癒合程度及影響因素

   (D)軟組織的變化（皮膚、肌肉、肌腱…等）

(E)臨近關節之活動度及將來之僵硬程度

(F)復健時間及肌肉萎縮程度

(G)整體療效（包括醫生及病人之主客關關評估，及傳統關念）

西醫之徒手復位石膏固定術，已有科學化根基，當作實驗組B1，而手術復位併骨板骨釘固定，當作實驗組B2，而〝天津模式〞當作實驗組A ，且於同一動物(兔子)之脛腓骨人爲骨折後，比較探討，以有理論及科學化之根基，實驗組 B (B_1+B_2) 作爲實驗組 A 之對照。骨折癒合的過程，正常情況下可分爲三個主要時期：1)發炎時期 2)修復時期 3)再造型時期。發炎時期，可見出血、血凝塊、淋巴球增加和肉芽組織的依序出現。修復時期，則可見大量肉芽組織、織狀骨(woven bone)和板狀骨(lamellar bone)依次出現。在修復時期的骨組織形成過程中，又可依位置的不同而有下列四種骨痂的形成：1)橋形骨痂(bridging callus)， 2)錨定骨痂(anchoring callus)，3)聯合骨痂(uniting callus)，和封閉骨痂(sealing callus)。再造型時期，爲骨折癒合過程中最後的一個時期，此時期的作用主要是使經由修復時期在骨折處，所形成新的粗糙表面變的平滑，而恢復骨折前的同一外形。

骨折癒合的修復時期，可見於脛腓骨骨折後第四、六、和八星期，並且在術後第八星期時，修復時期和再造型時期同時並存於實驗組 B (B_1+B_2) 中。聯合骨痂和其他骨痂的形成於實驗組 B (B_1+B_2) 和實驗組 A 中，有逐漸增加的趨勢。唯在實驗組 B (B_1+B_2) 中骨痂形成的速度和量與實驗組 B (B_1+B_2) 比較有顯著增加的趨勢。其原因可能是就 Rigid Fixation 刺激大量的造骨細胞和破骨細胞形成並出現於骨折復位處附近，因而形成大量骨組織(骨痂)。脛腓骨人爲骨折後的對照組，在X-光片上觀察修復過程的進行，只見於術後第四、六和八星期，而實驗組 B (B_1+B_2) 進行的速度比實驗組 A 來得快。此點也可認定爲是因爲使用石膏術固定比〝天津模式〞之夾板固定當更緊密固定 (Rigid Fixation)所致。

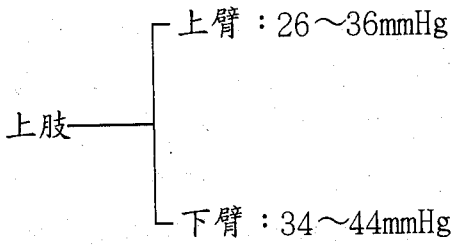
但在實驗組 A 〝天津模式〞固定較不易操作，且較"Semi-Rigid Fixation"，使產生肉芽組織增生及血塊減少或消失的趨勢較慢，相反的實驗組 B (B_1+B_2) 更快，且生出破骨細胞及造骨細胞的形成，而實驗組會形成稍慢。

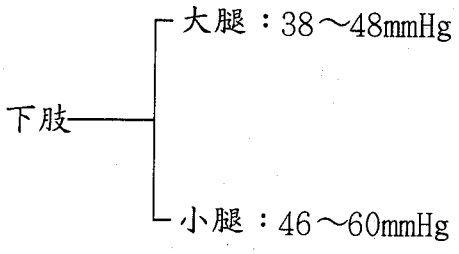
6.理學檢查證明〝天津模式〞操作，須密切而小心，初期骨折失去解剖

學復位，馬上須夾板調整，以避免皮膚損傷，錯誤或遲延癒合及轉位、變形等。〝天津模式〞若能密切操作，也能良好之骨癒合成效，且可減少關節僵硬、肌肉萎縮，病人較舒服、減少復健期間、及早恢復活動功能。

結論與建議 (Conclusion and Further Study:)

- 〝天津模式〞之中醫骨折骨折方式，是傳統中醫留下來之治療精華，過去未能付予科學化的療程。結果，比較不爲多數西醫接受。我們以西醫科學化的研究證明上述爲Semi Rigid 且在 Intensive的觀察照顧下，(初期隨時要調整骨折之徒手復位固定）在單純及非復雜性骨折下，也可使用上述〝天津模式〞治療，且能得到與西醫包石膏徒手復位下，一樣相當好的骨折癒合成功率。
- 此方法與西醫保守療法之 Savmiento Brace 此法固定是全在不超過骨折端之上下關節。及 Hinge Cast Brace 等之理論有相似處
- 但不完全相同，夾板間尚餘空隙，而 Brace 是整片的。
- 總之，此法與西醫之一關節上，一關節下之石膏固定方式，確實理論上不同；西醫之徒手復位後石膏外固定的原理不同。一關節上或下之固定可避免骨折位移，而此〝天津模式〞經本研究，可能是運用了〝內在肌肉均衡，外在固定壓力平均〞的優點及理論；至於用多少壓力最恰當？有得進一步深入探討
- 於人體之固定壓力標準，（以夾板固定下之平均壓力）





・可避免上下關節僵硬及骨折波及周圍肌肉萎縮減少。

・造成錯誤癒合（縮短，轉位，角度彎曲）遲延癒合甚或不癒合的可能性更高，避免此惡果，密切追蹤，必要時要隨時調整，"天津模式" 固定夾片及約束壓力

求證：須進一步人體實驗證明，中醫治療骨折固定之價值觀，只是起步，有待努力科學化解釋及運用。

就Rigid fixation言，西醫之骨板骨釘固定最爲Rigid fixation，中醫之"天津模式"與西醫之石膏復位固定方式，爲Semi-Rigid fixation，但骨癒合率、舒服度、實用性及麻醉手術危險性…等，皆顯示中醫方式也有其極大之特點。全民健保實施，避免更大之醫療浪費；及正確治療病人，上述科學化研究之正負面研究成果，盼爲中西醫學參考。

上述研究之正面效果，有待進一步改進天津模式深入西醫治療骨折之優缺點加以改善，與 Savimento brace 或 Hinge brace (29-36) 同樣予以科學化化或取其優點，給予骨科學之發展奉獻，莫大助力，並使傳統中醫科學化。

參考文獻

1. Brighton CT. Principles of fracture healing. Instr course Lect 1984; XXXIII: 60--82.
2. Dehen E. Ambulatory treatment of the fracture tibia. Clin Orthop 1974; 105: 192.
3. Howell Ds, pita JC. Calcification of growth plate cartilage with special reference to studies on micropuncture fluids. Clin Orthop 1976; 118:208

4. Sarmiento a, Tatta LL, Tarr RR. The effects of function in fracture healing and stability. Instr course Lect 1984; XXXIII:83--106.
5. Terjesen T, Svenningsen S. Function promotes fracture healing. Acta Orthop Scand 1986; 57: 523.
6. Tajana G.F. Morandi M., Zembo M.M.: Osteogenesis according to the Ilizarov Technique in Man. Trans. 35th Ann. ORS, 14: 566, 1989(E).
7. Tucher H.: Management of Unstable Tibial Fractures Utilizing the method of Ilizarov. Forida Othopaedic Society Journal., 2 (2): 36-37, 1989(E).
8. Villa A., Paley D., Catagni M., Bell D., and Cattaneo R.: Modern Techniques in Limb Lengthening: Leighthening of the Forearm by the Ilizarov technique. Clin. Ortho. and Rel. Res., 250: 125-137, 1990(E)
9. Wolfson N., Hearn T.C., Thomason J.J. and Armstrong P.F: Modern Techniques in Limb Lengthening: Force and Stiffness Changes During Ilizarov Leg Lengthening. Clin. Ortho. and Rel. Res., 250: 58-60, 1990(E).
10. 中西醫結合治病經驗匯編，商務印書館1977。
11. 中西醫結合治療骨折，天津醫院1980。
12. 朱士宗：中醫外科學，國立編譯館1980。
13. 趙尚華：中醫外科心得集，中國醫藥出版社1981。
14. Cormack, D.H.:Ham's histology. p. 312-319, JB Lippincott Co., Philadelphia, USA, 1987.
15. Seevitt, S.: Healing of fractures in man. In Owen R, Goodfellow J, Bullough P(eds): Scientific Foundations of orthopaedics and Traumatology, p.258, William Heinemann Medical Book, London, England, 1980.
16. Sevitt, S.: Bone repair and fracture healing in man. Churchill Livingstone, Edinburgh, England, 1981.

17. Simmons, D.J.; Fracture healing. In Urist MR (ed): Fundamental and Clinical Bone Physiology. p.283, JB Lippincott Co., Philadelphia, USA, 1980.
18. Weinmann, J.P. and Sicher, H.: Bone and Bones. CV Mosby Co., St. Louis, USA, p.285-312, 1950.
19. 杜懷棠:中國當代名醫驗方一五官、骨傷科、立得出版社 1992.
20. 晁恩祥:中醫臨床各科現代研究進展，旺文出版 1993.
21. 中西醫結合治療骨與關節損傷，武漢醫學院第一附屬醫院 1993.
22. K.F. Schlegel, Ming-Shium Hsieh....
Die Konservative chinesische Frakturenbehandlung, Enke 1982.
23. Editional and Annotations, Functional bracing and femoral fracture, JBJS Vol 63-B No.1 1981
24. Bernards F... etc Cast-Bracing for Fracture of the Femoral Shaftr JBJS Vol. 63-B No.1 1981
25. Douglus W. A Biomechanical Study of Cast-Bracing treatment of Femoral Shaft Fracture. JBJS Vol. 63-B No.1 1981
26. Vert Mooney...etc. Cast Bracing Treatment for fracture of the Distal part of the Femur. JBJS Vol.52-A No.8 1970
27. 王天美:萬靈膏對骨癒合療效的組織形態學研究, DOH-CM-8012 行政院衛生署, 1980-11-01至1990-06-30.
28. Hsieh, Ming-Shium. K.F. Schlegel, Die Konservative chinesische Frakturenbehandlung, Enke 1982.
30. Shang Tian-yu, Ku Yun-we, Dong Fu-hui: Treatment of forearm bone fractures by an integrated melhod of traditional Chinese and western medicine, Clinical Orthipaedics and related research No. 215: 56~64, 1987.
30.A.Sarmiento, T.T. latta: Closed functional treatment of fractures, New York, 1981.
31. A. Rockwood: Fractures. J.B. Lipoixcott Company, philadilphia 1975.
32. Uthoff HK, Dube F: Bone structure changes in the dogs under

rigid internal fixation, Clin. Orthip. 81: 16, 1971.
33. 尚天裕: 臨床骨科學, 創傷分冊。北京衛生出版社, 1973.
34. Goddship, A.E., Kenwinght J: The influence of induced micromovement upon the healing of Experimental tibial, J. Bone Joint surg. 67B : 650, 1985.
35. Greiff J : Bone healing in rabbit after compression osteosynthesis, Injury, 10 : 257, 1976.
36. Chista D.N., Roof R. : Orthopaedics mechanics : procedure and Devieses, Academic press Imc(London) LTD. 1978.

計畫編號: DOH85-CM-014

中醫治療單純疱疹第二型感染之研究

Anti-Herpes Simplex Virus type II of Chinese Herbal

鍾 楚 紅

中國醫藥學院

中文摘要

挑選相當於西醫單純庖疹之中醫治療"熱瘡""火瘡"有效之22種單味中藥與處方之水層中藥抽取物進行抗單純庖疹 HVS-2 病毒試驗。經由細胞毒性試驗得對Vero細胞無毒性 (即細胞存活率最接近 90% 者)之水層抽取物之最高濃度(即最低細胞毒殺濃度)，海藻爲10mg/ml，蒲公英爲 1 mg/ml，敗醬草及芙蓉菊爲 0.001 mg/ml外，其餘 18 種均爲 0.1 mg/ml。本研究是使用細胞病變法來作抗 II 型單純庖疹病毒篩選，結果顯示 22 種中藥材之水層抽取物分別(1) 6 種 (27.3%)於同時給藥途徑有效，(2) 4 種 (18.2%) 於治療給藥有效，(3) 8 種 (36.4%) 於預防給藥途徑有效，(4) 6 種 (27.3%)於管外給藥途徑有效。但四種給藥途徑之抗病毒效果程度並不一致。本研究結果顯示無四種給藥途徑皆有效之中藥材水層抽取物。

關鍵字:抗病毒、單純疱疹病毒第二型

ABSTRACT

Water extract of 22 herbal drugs was selected for anti-herpes simplex type 2 virus study. The viruses were inoculated

into the Africa green monkey cell line, Vero, which was cultured in our laboratory. The tests for relative minimum concentration of cytotoxicity (MCC) of herbal drug preparation to the Vero cells for Sargassum fusiforme (Harv.) Setch. was 10 mg/ml. Patrinia scabiosaefolia Fisch and Crossotephium chinense(L) Mak. ex Cham et Schltr. were 0.001 mg/ml. The relative MCC tested for the other 18 herbal drugs studied were 0.1 mg/ml. Four types of drug administration were tested in this study, namely simulteneous administration, therapeutic administration, preventive admi-nistration, and premix in vitro administration. Our results showed that 6 of the 22 herbal drugs (27.3%) were effective in simulteneous administration; 4 of the 22 herbal drugs (18.2%) were effective in therapeutic administration; 8 of the 22 herbal drugs (36.4%) were effective in preventive administration; 6 of the 22 herbal drugs (27.3%) were effective in premix in vitro administration. None was effective in all four types of drug administration.

keywords: antivirus, herpes simplex virus type 2

前 言

單純疱疹病毒爲常見危害人類的病毒，可以引發身體許多部位的感染，如口、唇、眼、面頰及外生殖器部位。生殖器感染之單純疱疹病毒爲單純疱疹病毒第二型，是最常見的病毒性傳染疾病(1)。據 1992 年統計報告，美國近年來感染單純疱疹病毒第二型(HSV-2)的人口增加十五倍，被稱爲第二代性傳染疾病(2，3)。此外美國有報告顯示應用特異性單純疱疹病毒抗體檢測，發現16-33% 的人口有 HSV-2 抗體，其中三分之二呈現 HSV-2 抗體血清陽性者未曾有生殖器疱疹病史，可見有單純疱疹病毒第二型感染症狀者只佔抗體血清學檢查陽性者三分之一，所以眞正感染單純疱疹病毒第二型的人口估計應爲有臨床症狀者的二至三倍(4，5)。目前大量文獻報告有關單純疱疹病毒第二型感染免疫抑制的病人，如

愛滋病病患(6，7，8)，器官移植病患(9，10)，而引發肺炎、腦膜炎等。因此單純庖疹病毒第二型之治療方法更爲人們所重視。但是單純庖疹病毒第二型至今仍未有令人滿意的治療方法。目前較爲有效治療單純庖疹病毒第二型的方法大多選用 Acyclovir 來抑制病毒 DNA 的合成(11，12，13)。值得注意的是， Acyclovir 長期治療及再復發感染，往往產生 Acyclovir 抗藥性的單純庖疹病毒第二型病毒株 (14，15，16，17)，導致症狀惡化，增加單純庖疹病毒第二型治療之困難。因此開發有效的，專一性高的，新的單純庖疹病毒第二型感染的治療與預防方法，有其迫切需要性。

中醫古典醫籍中雖然沒有「單純庖疹病毒」的記載，但是類似單純庖疹病毒感染的症狀在歷代醫籍中皆有詳細記載且治法完備。據現代中醫學者的考證發現單純庖疹病毒感染相當於中醫的「熱瘡」、「火瘡」(18，19)，爲風熱外感或肺胃穢熱上蒸所致，其治療宜清熱爲主，佐以去風利溼，目前中醫對「熱瘡」、「火瘡」的臨床治療效果頗令人滿意。故本研究乃依據中醫醫籍中之記載，將包括烏藥、青木香、石葦、劉寄奴、海藻、敗醬草、蒲公英、馬尾松、夏枯草、鹽膚木、銀花、虎杖、馬齒莧、大青葉、芙蓉葉、赤芍、貫眾、側柏葉、射干、喜樹、黃精、馬齒莧合劑、龍膽瀉肝湯等二十二種臨床上常用於治療「熱瘡」、「火瘡」的單味中藥與處方(20，21，22，23，24，25)，用於中醫食用植物及草藥抗單純庖疹病毒第二型之篩檢。本研究利用管外細胞培養病毒技術(26，27，28，29，30，31)，進行單純庖疹病毒第二型研究以評估二十二種單味中藥與處方之抗病毒的能力。本研究計劃於今年度（八十五年度)以 MTT 方法進行二十二種單位中藥與處方之水層抽取物的藥物毒性及抗病毒能力試驗，期望能進一步瞭解中醫治療單純庖疹之機轉。

材料與方法

一、中藥材粗抽取物之製備

選購22種臨床上常用於治療"熱瘡""火瘡"之單味中藥及處方經基源鑑定無誤(表一)，以水抽取，使水溶性成分均能充分分離出。 中藥材之粗抽取物之製備過程分爲下列十個步驟。(1)來源：購買已曬乾之中藥。(2)鑑定：依花序、葉序、色澤、木質部橫紋等鑑定爲那一科。(3)採集：

有些中藥在曬乾後很難鑑定，甚至無法鑑定，則可先找到整株植物鑑定後再採集所需部位。曬乾或烘乾備用，如喜樹。(4)切細：目的增加和溶媒接觸表面積，使成分易抽取。但是不可切太細至成粉狀。因加入溶媒後會成糊狀，反使成分不易萃取出來。(5)稱重：分裝用水來抽取分裝各100gm。(6)萃取：以水層之萃取。溫度爲80～90℃。時間爲水層則4～6天不等。 如何確定所有成分已萃取出來？ 點TLC在長波及短波 UV下照射。(7)過濾：去除雜質，取得Homogenous。(8)濃縮：其溫度water bath 溫度維持60℃以下。若溫度太高則成分揮發，隨溶媒被抽走。本身成分的性質在溶媒被抽走後，溫度太高性質改變。水層因水的沸點高，更不易濃縮，約 2～6天不等，則加入共沸物，使水的沸點降低，易於濃縮。加入共沸物量爲抽取中藥比共沸物等於10比1。(9)冷凍乾燥爲利用抽眞空及冷凍將所剩之溶媒抽出以得藥物之實重。前一天須先冷凍。(10)稱重：實重約較濃縮後少 0.1～0.8 gm。

二、細胞培養

以Eagles 培養液二次水配製 Mimimum Essential Medium，10% FCS，2% anti-PPLO，1% Streptomycin- Penicillin，0.5% Fungi-zone)培養適合II型單純庖疹病毒 (HSV-2)生長之Vero細胞(源自非洲綠猴腎細胞)於37℃，5% CO2 培養箱(Forma Scientufic,U.S.A.)使細胞生長單層備用。若細胞生長達 90% 以上時，則將舊培養液吸去，用磷酸緩衝液清洗後加 Trypsin 作用，把細胞打下來，加入 4 ml培養液或細胞懸浮液，但只留下 1 ml 並加入新鮮培養液使細胞生長。

三、病毒培養

取已生長 90% 呈單層之 Vero 細胞加 1 ml HSV-2 病毒，放在震盪器上搖晃 1 小時以增加病毒對細胞的吸附。1小時後將 1 ml 的病毒吸掉，再加入新鮮的培養液，於 37℃,5% CO2 培養箱中培養。

四、細胞毒性試驗

以 Eagles 培養液對粗抽取物做不同濃度的稀釋。取 Vero 細胞用磷酸緩衝液沖洗後，再以 Trypsin 作用使細胞變圓後打下來。以 Try-pan blue 做細胞計數，調整每毫升中有 5x104 個 Vero 細胞。將 180

μl 細胞加入 96 well plate 中，亦將每個不同濃度(1 mg/ml， 0.1mg /ml， 0.01mg/ml， 0.001mg/ml， 0.0001 mg/ml)的 20μl中藥加入 96 well plate 中。對照組則不加中藥只加 Eagles 氏培養液。置於 37℃ ， 5% CO2 培養箱中 24小時，48小時，分別觀察細胞生長情形並記錄下來。於48小時後將原有之培養液吸掉，並用PBS沖洗，加入25μl 之 50mg/ml MTT(3-4 ， 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2 ， 5-diphenyl-tetrazolium bromide salt)作用 4 小時，再加入萃取緩衝液，在 570nm下測其吸光度(32，33)。以對照組的吸光度爲1，求出每個不同濃度的中藥抽取物的細胞存活率，得知中藥材抽取物對 Vero 細胞的毒性。

五、抗單純庖疹病毒試驗

首先以 MTT 方法測驗不同濃度的病毒感染造成細胞病變的標準曲線。180 ul 之5x104 細胞 /ml 加入96格細胞培養盤後，加入連續四倍稀釋的 800 TCID50。在 5% CO2，37℃ 的培養箱內培養四天後，加入 MTT 溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種病毒濃度作用下的細胞病變程度。

再進行對 Vero 細胞無毒性之最高濃度粗抽取物，以如下四種給藥途徑進行抗 HSV-2 病毒試驗。

㈠同時給藥途徑

以細胞毒性試驗中存活率爲 90% 的抽取物濃度調整細胞數爲每毫升 2x10 5 個。取 0.18 ml 的細胞溶液到 96 well plate 同時加入 0.02 ml 的 200 TCID50 病毒溶液，培養於 37℃，5% CO2 培養箱中，48 小時觀察 Vero 細胞是否有病毒引起之細胞病變現象(CPE)產生。加入25 μl 之 50mg/ml MTT (3-(4，5-dimethyl-2-thiazolyl)-2，5-diphenyl- tetrazo-lium bromide salt)作用 4 小時，再加入萃取緩衝液，在 570nm 下測其吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。

㈡治療給藥途徑

取每毫升爲 2x105 個 Vero 細胞的溶液 180 ul 加入 96 well plate 中，並加入 20 ul 之 200 TCID50 病毒溶液。培養於 37℃， 5% CO2 培養箱中。1小時後，加入 20 ul 90%細胞存活率中藥抽取物，37℃，5% CO2 培養箱中培養。48 小時觀察 Vero 細胞是否有病毒引起

之細胞病變現象(CPE)產生。加入25μl 之 50mg/ml MTT (3-(4，5-dimethyl-2- thiazolyl)-2，5-diphenyl-tetrazolium bromide salt) 作用 4 小時，再加入萃取緩衝液，在 570nm 下測 其吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。

(三)預防給藥途徑

以細胞毒性試驗中存活率爲 90% 的抽取物濃度調整細胞數爲每毫升 2x10 5 個。取 0.18 ml Vero 細胞溶液及 0.02 ml 90% 細胞存活率濃度之中藥抽取物溶液到 96 well plate中，培養於 37℃，5% CO2 培養箱中，24小時後觀察細胞生長，並加入 0.02 ml 的 200 TCID50 病毒溶液，培養於 37℃，5% CO2 培養箱中， 48 小時觀察細胞是否有病毒引起之細胞病變現象. 加入25μl之50mg/mlMTT(3-(4，5-dimethyl-2-thiazolyl)-2，5-diphenyl-tetrazolium bromide salt)作用4小時，再加入萃取緩衝液，在 570nm 下測其吸光度. 以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。

(四)管外給藥途徑

取每毫升 2x105 個細胞溶液 180 ul 加入 96 well plate中。用無菌試管取等量的 90% 細胞存活率之中藥抽取物溶液和 200 TCID50 病毒溶液，分別在試管中混合完全作用 2小時後，取 0.04 ml 加入 96 well plate 中與細胞作用。於 37℃，5% CO2 培養箱中培養 48 小時。觀察細胞是否有病毒細胞病。加入25μl 之50mg/mlMTT(3-(4，5-dimethyl- 2-thiazolyl)-2，5-diphenyltetrazolium bromide salt)作用4小時，再加入萃取緩衝 570 nm 下測其吸光度. 以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。

結　果

本專題研究預估爲三年連續計畫，目的在於建立使用細胞培養技術作爲中藥抗單純疱疹病毒篩檢之模式。本年度 (85年度)研究重點在於篩檢臨床上常用於治療"熱瘡"，"火瘡 " 之22種單味中藥及處方之水層抽取物抗 II 型單純疱疹病毒之功效與途徑。經由細胞毒性試驗得對 Vero 細胞無毒性 (即細胞存活率最接近 90% 者)之水層抽取物之最高濃度(即最低細胞毒殺濃度)，海藻爲10 mg/ml，黃精，蒲公英爲1mg/ml， 鹽

膚木及馬齒莧合劑爲 0.001 mg/ml 外，其餘17種爲 0.1 及 0.01mg/ml(圖一，表二，圖八至圖二十八)。

首先以MTT方法測驗不同濃度的病毒感染造成細胞病變的標準曲線(圖二)。取對 Vero 細胞無毒性之最高濃度之水層抽取物以同時給藥、治療給藥、預防給藥與管外給藥四種給藥途徑進行抗 II 型單純疱疹病毒(HSV-2)試驗，結果如下：

㈠同時給藥途徑 (細胞培養瓶內同時加入水層中藥抽取物和 HSV-2 病毒)，初篩檢發現水層抽取物有抗 HSV- 2 病毒效果的包括側柏、銀花、敗醬草、貫眾、喜樹、馬齒莧合劑等六種，佔全部 22 種中藥材之 27.3% ，其中最有效的爲貫眾、喜樹(圖三)。

㈡治療給藥途徑(細胞培養瓶內先重 HSV-2 病毒1小時後，再加水層中藥抽抽取物)，初篩檢水層抽取物有抗 HSV-2 病毒效果的包括喜樹、烏藥、鹽膚木、馬齒莧合劑等 4 種， 佔全部 22 種中藥材之 18.2% ， 其中最有效的爲喜樹、馬齒莧合劑 (圖四)。

㈢預防給藥途徑(細胞培養瓶內先加水層中藥抽取物1天後，再種 HSV-2 病毒)，初篩檢發現水層抽取物有抗 HSV-2 病毒效果的包括夏枯草、虎杖、芙蓉菊、敗醬草、側柏、龍膽瀉肝湯、黃精、赤芍等 8 種，佔 22 種材之 36.4% ，其中以側柏、赤芍、虎杖 最爲有效(圖五)。

㈣管外給藥途徑 (水層中藥抽取物和 HSV-2 病毒事先在細胞外接觸再加入細胞培養瓶內)， 初篩檢發現水層抽取物有抗 HVS-2 病毒效果的包括喜樹、烏藥、海藻、夏枯草、馬齒莧合劑、虎杖等 6 種，佔22種中藥材之27.3% ，其中以喜樹、烏藥爲最有功效(圖六)。

本研究除了了解各中藥及處方水層抽取物之抗單純疱疹病毒能力外，還觀察細胞病變程度。同時加入十倍稀釋的病毒濃度及藥物抽取物於細胞中培養。四天後，記錄細胞病變程度，分別以病變細胞百分比：< 10%，25%，50%，75%，100%，記爲+－，+，++，+++，++++。細胞病變程度記錄爲+－有 2種，+ 有4種，++有8種，+++有4種，++++有4種(表三)。 其中記錄爲+－是喜樹抽取物等有明顯抑制細胞病變的程度 (圖七) 。

初步篩檢22種單位中藥與處方之水層抽取物之抗單純疱疹病毒第二型感染的能力，發現其中約有15種中藥及處方之水層抽取物具有抗病毒能力。評估此15種中藥及處方之抗單純庖疹病毒第二型感染之機轉，依

本計畫之四種不同抗病毒途徑試驗，區分爲：(1)影響單純疱疹第二型之立即早期基因群或早期基因群之表現之水層抽取物中藥及處方有側柏、銀花、敗醬草、貫眾、喜樹、馬齒莧合劑、夏枯草、虎杖、芙蓉菊、龍膽瀉肝湯、黃精、赤芍等。(2)影響單純疱疹病毒第二型之晚期基因表現的水層抽取物之中藥及處方有喜樹、烏藥、鹽膚木、馬齒莧合劑等。(3)中和單純疱疹病毒第二型能力的中藥及處方有喜樹、烏藥、海藻、夏枯草、馬齒莧合劑、虎杖等。由此結果將有助於再進一步探討各中藥及處方抗單純庖疹病毒第二型之詳細機轉之研究。

討　論

本年度(85年度)計畫研究使用非洲綠猴 Vero 細胞培養技術，挑選相當於西醫單純疱疹之中醫治療"熱瘡""火瘡"有效之22種單味中藥與處方之水層中藥抽取物進行同時、治療、預防、管外等四種抗單純疱疹 HVS-2 病毒給藥途徑之試驗。細胞培養抗病毒實驗之篩選方法分別有細胞病變、細胞代謝、病毒斑形成、血球吸附、螢光免疫、酵素免疫、分子生物學測定等方法。本研究是使用細胞病變法來作抗 II型單純疱疹病毒篩選，結果顯示 22 種中藥材之水層抽取物分別(1) 6 種 (27.3%)於同時給藥途徑有效，(2) 4 種 (18.2%) 於治療給藥有效，(3) 8 種 (36.4%) 於預防給藥途徑有效，(4) 6 種 (27.3%) 於管外給藥途徑有效。但四種給藥途徑之抗病毒效果程度並不一致。無四種給藥途徑皆有效之中藥材水層抽取物。四種給藥途徑中有三種有效的中藥材水層抽取物亦只有喜樹、馬齒莧合劑等二種，且結果顯示此二種中藥材之同時治療及管外途徑皆有效。四種給藥途徑中有兩種有效的中藥材有烏藥、虎杖、側柏、夏枯、草敗醬草等五種。四種給藥途徑只有一種途徑有效的中藥材有銀花、貫眾、鹽膚木、芙蓉菊、龍膽瀉肝湯黃精赤芍、海藻等八種。四種給藥途徑皆無效的中藥材包括劉寄奴、銀花、青木香、石葦、大青葉馬鞭草科、馬齒莧、射干等 7 種，佔全部篩檢中藥材之31.8%。中醫"熱瘡""火瘡"的致病原因並不見得全爲單純疱疹病毒所引起，所以經本研究發現中醫古籍用來治療 "熱瘡" " 火瘡" 的單味中藥或處方並不完全適用於 II 型單純疱疹之治療。

本研究之單味中藥或處方其抗疱疹病毒機轉並未深入探討，就本研

究所設計四種給藥途徑，初步將抗單純疱疹病毒機轉可分爲抗單純庖疹病毒感染之早期或晚期。目前研究結果發現(1)喜樹、馬齒莧合劑於同時給藥治療給藥及管外給藥途徑之功效非常好，而預防給藥途徑之功效較低。此結果表示喜樹、馬齒莧合劑之抗單純疱疹病毒功效機轉與單純疱疹病毒之早期及晚期感染有關。(2)側柏、敗醬草之抗單純疱疹病毒功效，在同時給藥及預防給藥途徑均有非常有功效，表示側柏、敗醬草之水層抽取物可抑制單純疱疹病毒之早期之感染。(3)夏枯草及烏藥之水層抽取物於預防及管外給藥途徑佳，推測夏枯草及烏藥之水層抽取物也屬於抑制單純疱疹病毒之早期感染。(4)鹽膚木水層抽取物只有在治療給藥途徑有效，顯示側柏葉水層抽取物可抑制單純疱疹病毒之晚期感染。本計畫未來將進一步探討 22 種中藥及處方之 95%乙醇抽取物 抗 II 型單純疱疹病毒之功效並將有效中藥材水層抽取物之機轉，可分爲二大方向(1)與 Acyclovir 之功效比較(2)抗藥性 II 型單純疱疹病毒之研究。有鑑於 II型單純疱疹之治療藥物爲數甚少，且每因藥物毒性或抗藥性之產生，而降低療效。中藥其性較溫和，種類繁多，或許可尋找出無毒性且無抗藥性之新藥來治療或預防單純疱疹，此爲本研究努力的目標。

結論與建議

本計畫研究成果之結論與建議：

一、經由細胞毒殺試驗結果顯示 22種單味中藥及處方之水層抽取物抗 II 型單純疱疹病毒之功效與途徑。經由細胞毒性試驗得對 Vero 細胞無毒性(即細胞存活率最接近 90%者)之水層抽取物之最高濃度(即最低細胞毒殺濃度)，海藻爲 10 mg/ml， 黃精，蒲公英爲 1 mg/ml， 鹽膚木及馬齒莧合劑爲 0.001 mg/ml 外，其餘 17 種爲 0.1 及 0.01mg/ml。

二、使用細胞病變法來作抗二型單純疱疹病毒篩選，結果顯示 22 種中藥材之水層抽取物分別有側柏、銀花、敗醬草、貫眾、喜樹、馬齒莧合劑等六種於同時給藥途徑有抗病毒功效；有喜樹、烏藥、鹽膚木、馬齒莧合劑等四種於治療給藥途徑有抗病毒功效；有夏枯草、虎杖、芙蓉菊、敗醬草、側柏、龍膽瀉肝湯、黃精、赤芍等八種於預防給藥途徑有抗病毒功效；有喜樹、烏藥、海藻、夏枯草、馬齒

莧合劑、虎杖等六種於管外給藥途徑有抗病毒功效。但四種給藥途徑之抗病毒效果程度並不一致。且研究結果顯示 22 種中藥材中無四種給藥途徑皆有效之中藥材水層抽取物。

三、由四種給藥途徑之結果超過兩種給藥途徑同時有效之中藥材二型顯示側柏、敗醬草、夏枯草、烏藥之抗單純疱疹病毒機轉可能爲抑制病毒之早期感染。鹽膚木之抗二型單純庖疹病毒機轉可能爲抑制病毒之晚期感染。喜樹、馬齒莧合劑之抗二型爲單純疱疹病毒機轉可能爲抑制病毒之早期及晚期感染。

四、本研究已經初步將有效的中藥及處方水層抽取物之抗單純疱疹病毒第二型感染機轉略爲了解。如側柏、敗醬草、夏枯草、烏藥爲抑制病毒早期感染有關。我們欲繼續研究詳細抗病毒機轉，將針對病毒之立即早期基因群表現如第四號感染細胞蛋白質(Infected cell protein no.4，ICP4)及早期基因群表現，如胸腺核酸激脢(Thymidine kinase)表現與否，以了解此些有效中藥及處方之作用目標機轉。期望日後衛生署能繼續支持此研究計畫。

參考文獻

1. De Schryver A. Meheus A. Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. Bulletin of the World Health Organization. 68(5):639-54, 1990.
2. Anonymous. Sexually transmitted diseases. Medical Clinics of North America. 74(6):1339-660, 1990 Nov.
3. Prober CG. Herpetic vaginitis in 1993. [Review] Clinical Obstetrics & Gynecology. 36(1):177-87, 1993 Mar.
4. Nahmias AJ. Lee FK. Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and-sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. [Review] Scandinavian Journal of Infectious Diseases-Supplementum. 69:19-36, 1990.
5. Johnson RE. Nahmias AJ. Magder LS. Lee FK. Brooks CA. Snowden CB. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. New

England Journal of Medicine. 321(1):7-12, 1989 Jul 6.

6. Breinig MK. Kingsley LA. Armstrong JA. Freeman DJ. Ho M. Epidemiology of genital herpes in Pittsburgh: serologic, sexual, and racial correlates of apparent and inapparent herpes simplex infections. Journal of Infectious Diseases. 162(2):299-305, 1990 Aug.
7. Maier JA. Bergman A. Ross MG. Acquired immunodeficiency syndrome manifested by chronic primary genital herpes. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 155(4): 756-8, 1986 Oct.
8. Quinnan GV Jr. Masur H. Rook AH. Armstrong G. Frederick WR. Epstein J. Manischewitz JF. Macher AM. Jackson L. Ames J. et al. Herpesvirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. JAMA. 252(1):72-7, 1984 Jul 6.
9. Ljungman P. Ellis MN. Hackman RC. Shepp DH. Meyers JD. Acyclovir-resistant herpes simplex virus causing pneumonia after marrow transplantation. Journal of Infectious Diseases. 162(1):244-8, 1990 Jul.
10. Wade JC. McLaren C. Meyers JD. Frequency and significance of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolated from marrow transplant patients receiving multiple courses of treatment with acyclovir. Journal of Infectious Diseases. 148(6):1077-82, 1983 Dec.
11. Whitley RJ. Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later [published erratum appears in N Engl J Med 1993 Mar 4;328(9):671]. [Review] New England Journal of Medicine. 327(11):782-9, 1992 Sep 10.
12. O'Brien JJ. Campoli-Richards DM. Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. [Review] Drugs. 37(3):233-309, 1989 Mar.

13. Straus SE> Smith HA. Brickman C. de Miranda P. Mclaren C. Keeney RE. Acyclovir for chronic mucocutaneous herpes simplex virus infection in immunosupressed patients. Ann Intern Med 1982: 96:270-7
14. Englund JA. Zimmerman ME. Swierkosz EM. Goodman JL. Scholl DR. Balfour HH Jr. Herpes simplex virus resistant to acyclovir. A study in a tertiary care center. Annals ofInternal Medicine. 112(6):416-22, 1990 Mar 15.
15. Sacks SL. Wanklin RJ. Reece DE. Hicks KA. Tyler KL. Coen DM. Progressive esophagitis from acyclovir- resistant herpes simplex. Clinical roles for DNA polymerase mutants and viral heterogeneity?. Annals of Internal Medicine. 111(11):893-9, 1989 Dec 1.
16. Erlich KS. Mills J. Chatis P. Mertz GJ. Busch DF. Follansbee SE. Grant RM. Crumpacker CS. Acyclovir- resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal of Medicine. 320 (5):293-6, 1989 Feb 2.
17. Coen DM. The implications of resistance to antiviral agents for herpesvirus drug targets and drug therapy. [Review] Antiviral Research. 15(4):287-300, 1991 May.
18. 常見皮膚病中醫療法，啓業書局，1989
19. 顧伯康等，中醫外科學，知音出版社，1989.
20. 唐，王冰，黃帝內經素問，旋風出版社，1974.
21. 清，張璐玉，張氏醫通，金藏醫通，1976.
22. 清，陳修園，陳修園醫書七十二種，文光圖書公司，1977.
23. 清，吳謙，醫宗金鑑，文化圖書公司，1981.
24. 清，林佩琴，類證治裁出版社，1986.
25. 清，王淇緒著，馬評之評，馬評外科症治全生集，新文豐出版公司，1977.
26. 鄭民實等，472種中草藥抗單純疱疹病毒的實驗研究，中西醫結合雜誌，第十卷等1期，1990.

27. 鄭民實等，藥學通報 16(7):388，1981.
28. 劉武哲，醫用病毒學及其研究方法，藝軒出版社，1990.
29. A.Oveta Fuller, Patricia G. Spear, J virology 55 (2):475, 1985
30. RF Schinazi et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 29(1):77, 1986
31. J Lazdins et al, Antiviral Research 13(4):175, 1990
32. Mosmann T, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays, J Immunol Methods, 65:55-63
33. Carmichael J, DeGraff WA, Gazdar AF, Minna JD, Mitchell JB, Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay:assessment of chemosensitivity testing Cancer Res 47: 936-942, 1987
34. GD Hsiung, Diagnostic Virology, p20-29, 1982

表一、 二十二種單位中藥與處方

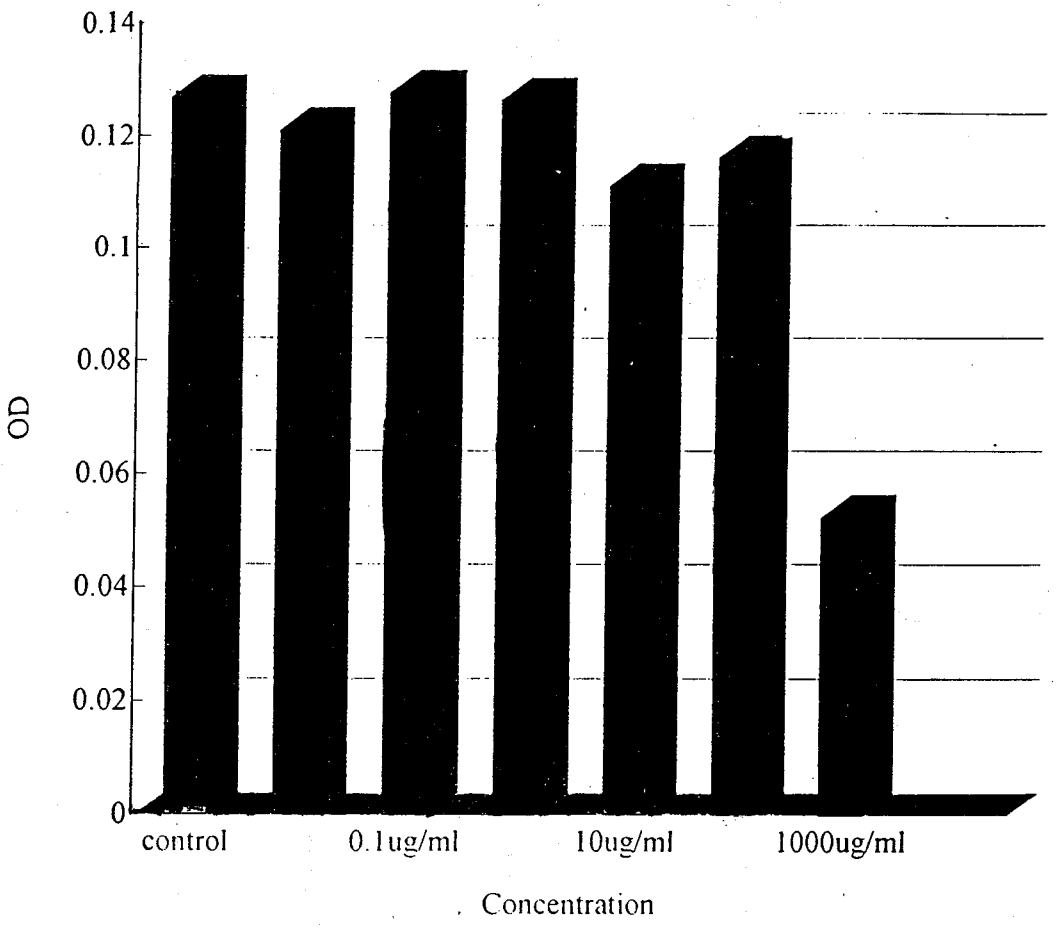
清木香(Aristolochia debilis Sieb.et Zucc.)
烏藥(Lendra Strychnifolia(Sieb.et Zucc)
石葦(Pyrrosia lingua(thunb.)Farw)
劉寄奴(Siphostegie Chinesis benth.)
海藻(Sargassum fusiforme(Harv.)Setch.)
敗醬草(Patrinia Scabriosaefolia Fisch)
蒲公英(taraxacum mongolicum Hand.-Mazz)
夏枯草(Prunella Vulgaris L.)
鹽膚木(Rhus Chinensis Mill.)
喜樹(Camptotheca acuminata Dcne.)
銀花(Lonicera Simills Hemsl.)
虎杖(Polygonum Cuspidatum Sieb.et Zucc.)
馬齒莧(Portulaca oleracsa L.)
大青葉爵床科 (Clerodendron cyrtophylum Turcz.)
芙蓉葉 (Crossotephium Chinense Mak.)
赤芍 (Paeonia lactiflora Pall)
貫眾 (Dryopteris Crassirhizoma Nakai)
側柏葉 (Thuja orientalis L.)
射干 (Belamcanda Chinensis DC.)
黃精 (Polygonatum Sibiricum V Red.)
龍膽瀉肝湯 (龍膽草、黃岑、梔子、澤瀉、木通、車前子、當歸、柴胡、生地、甘草)
馬齒莧合劑 (馬齒莧、大青葉、蒲公英、紅藤)

表二、藥物毒性：以非洲綠猴腎細胞測定22種中藥抽取物之毒性，將細胞加入96 well plate中，亦將每個不同濃度的中藥水層抽取物加入96 well plate 中。對照組則不加中藥抽取物，只加 Eagles 氏培養液。48小時後，加入50mg/ml MTT，在570nm 下測其吸光度。

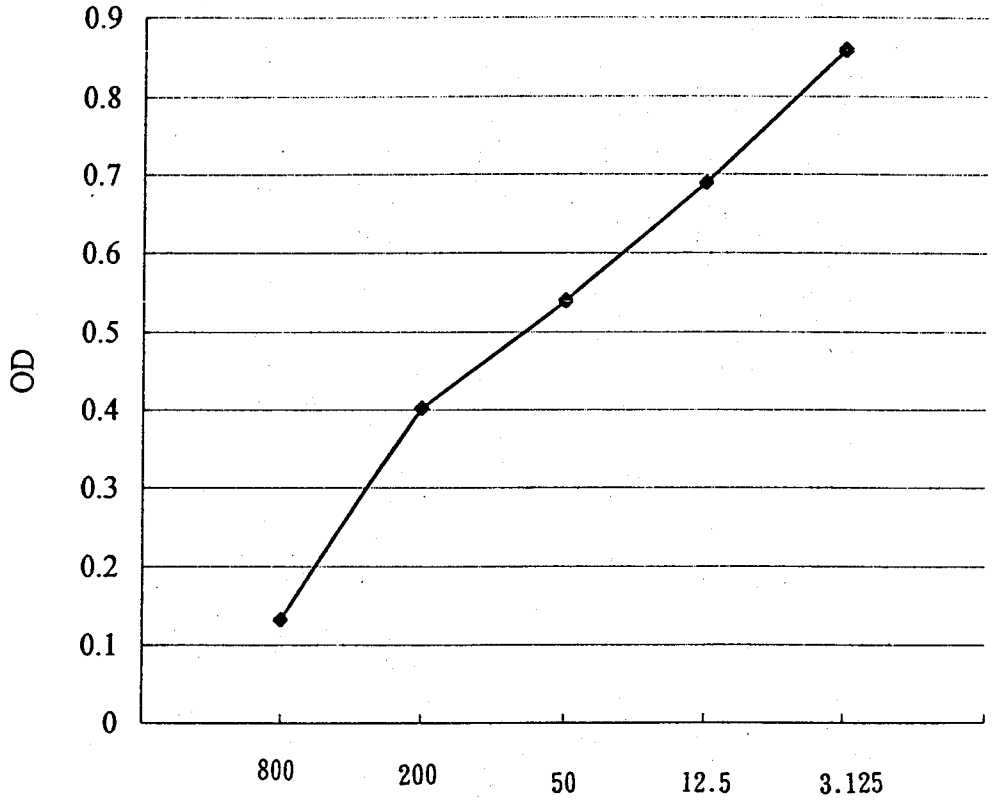
最低細胞毒性濃度	中藥名稱
10 mg/ml	海藻
1 mg/ml	蒲公英、黃精
0.1 mg/ml	敗醬草、芙蓉菊、青木香、大青葉爵床科、石韋、馬齒莧、夏枯草、赤芍
0.01 mg/ml	銀花、劉寄奴、側柏葉、射干、龍膽瀉肝湯、貫眾、虎杖、烏藥、喜樹
0.001 mg/ml	鹽膚木、馬齒莧合劑

表三、細胞病變：同時加入十倍稀釋病毒濃度及藥物抽取物於細胞中培養。四天後記錄細胞病變程度分別以病變細胞百分比：<10%，25%，50%，75%，100%，記爲+－，+，++，+++，++++。

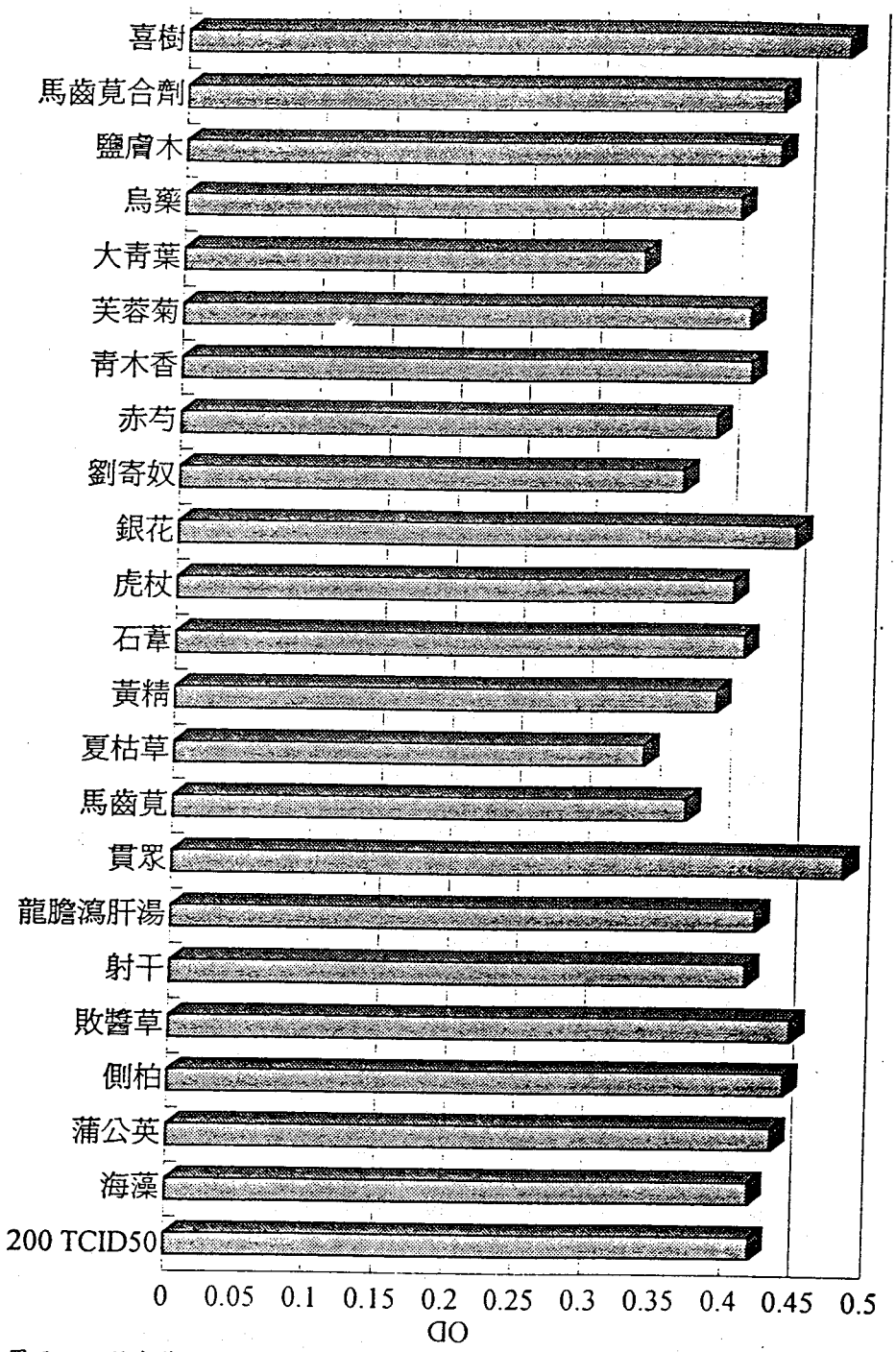
細胞病變程度	中藥名稱
+－	喜樹、貫眾
+	鹽膚木、蒲公英、側柏、銀花
++	赤芍、海藻、龍膽瀉肝湯、石葦、烏藥、青木香
+++	敗醬草、虎杖、芙蓉菊
++++	黃精、馬齒莧合劑、大青葉爵床科、夏枯草、馬齒莧、 劉寄奴、控制組



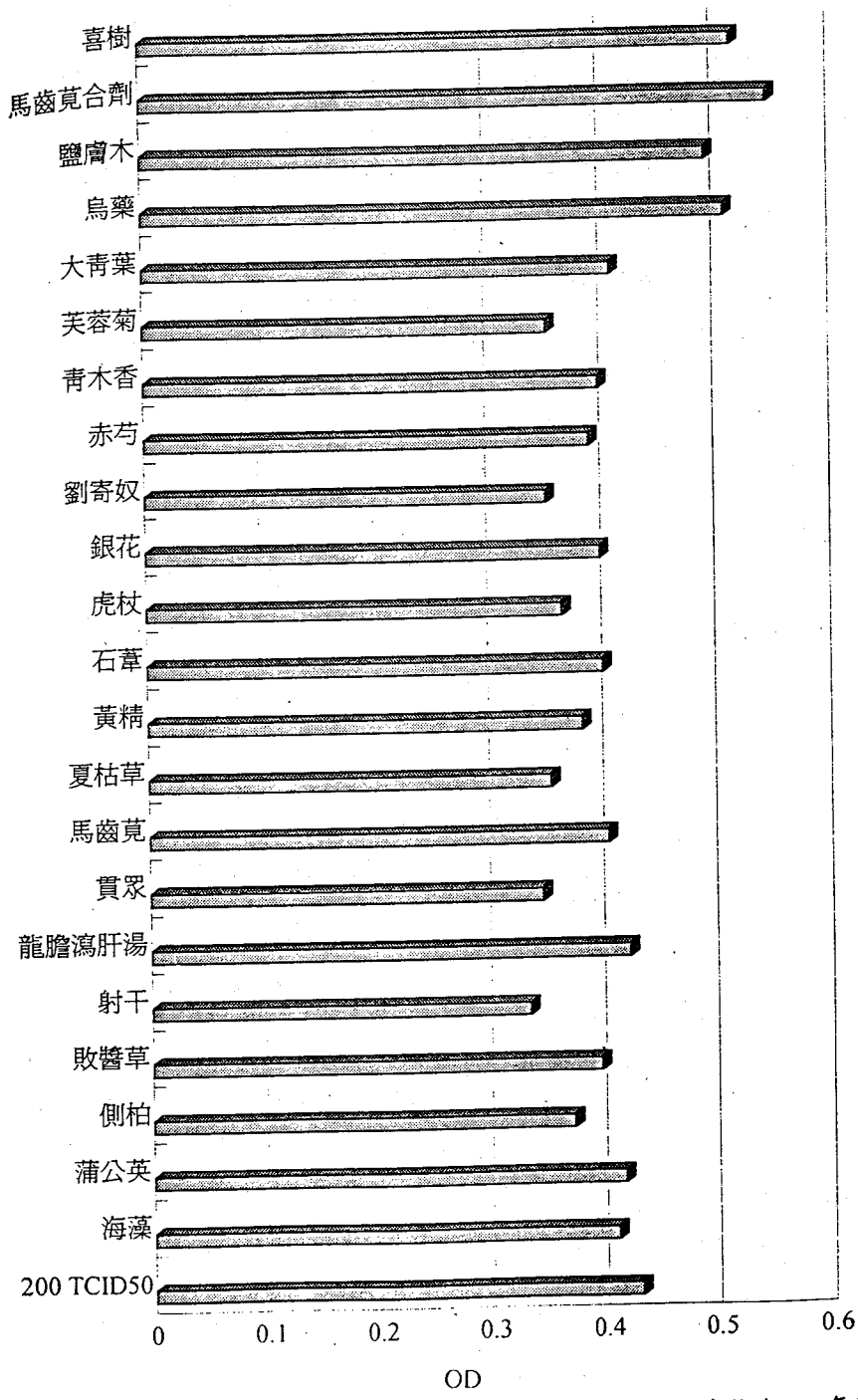
圖一、青木香水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的青木香抽取物。在5% CO2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以對照組爲百分之百存活，實驗組之吸光值除對照組之吸光值，得到各種濃度作用下的細胞存活率。



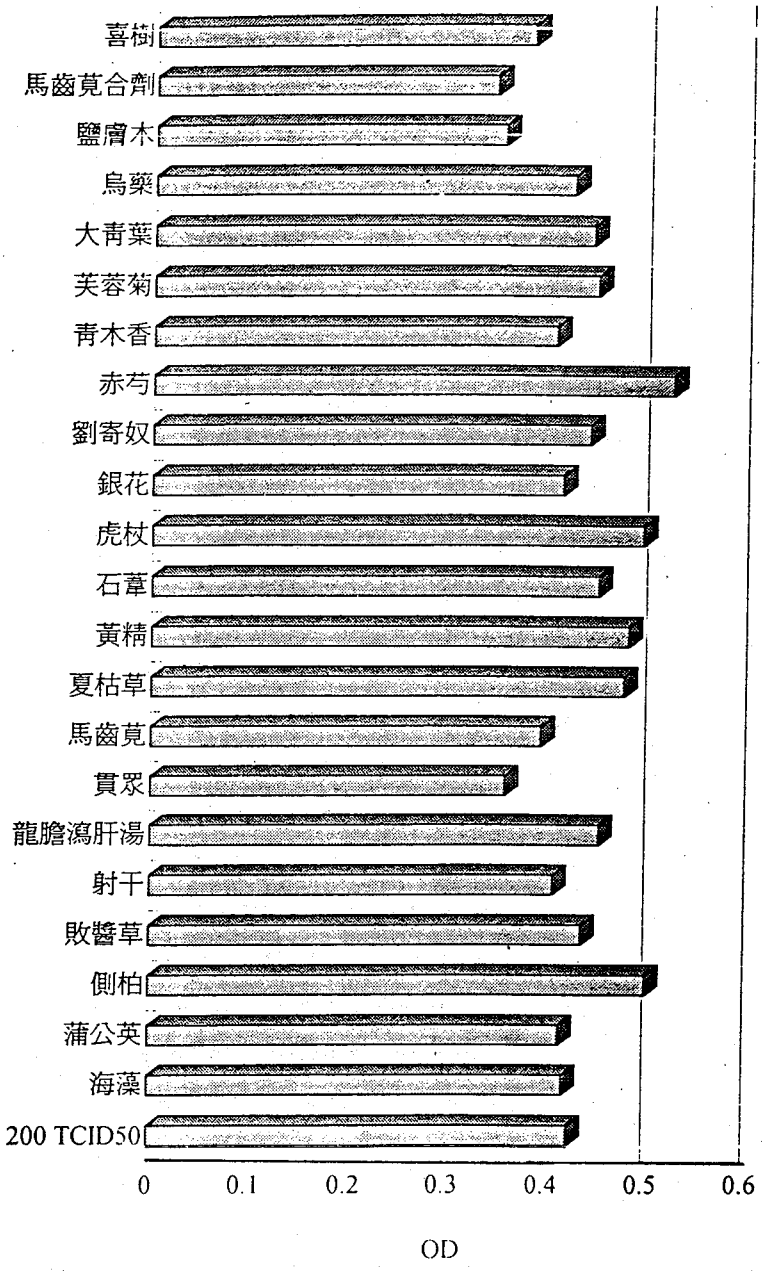
圖二、病毒感染細胞病變程度試驗：每毫升5×10^4 細胞加入 96格細胞培養盤後，加入連續四倍稀釋的 800 TCID50。在5% CO2，37℃的培養箱內培養四天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種病毒濃度作用下的細胞病變程度。



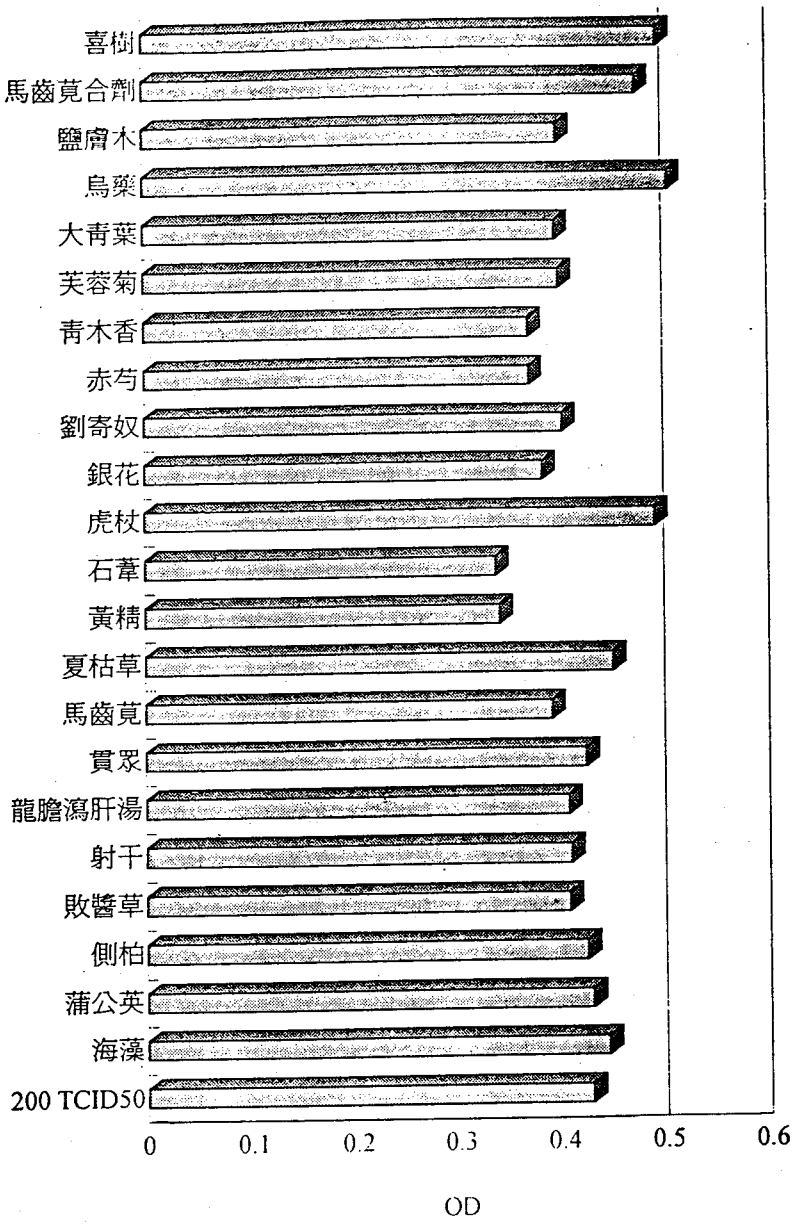
圖三、22種中藥水層抽取物在同時給藥途徑之抗II型單純庖疹病毒試驗：每毫升2×10^5個的細胞溶液加入96格培養盤。同時加入最低毒性藥物濃度及 200 TCID50病毒溶液，培養於37℃， 5 % CO_2 培養箱中培養四天。加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。



圖四、22種中藥水層抽取物在治療給藥途徑之抗II型單純皰疹病毒試驗： 每毫升 2×10^5 個的細胞溶液加入96格培養盤。加入 200 TCID50 病毒溶液作用一小時後，再加入最低毒性藥物濃度培養於 37 ℃，5 % CO_2 培養箱中培養四天。加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。



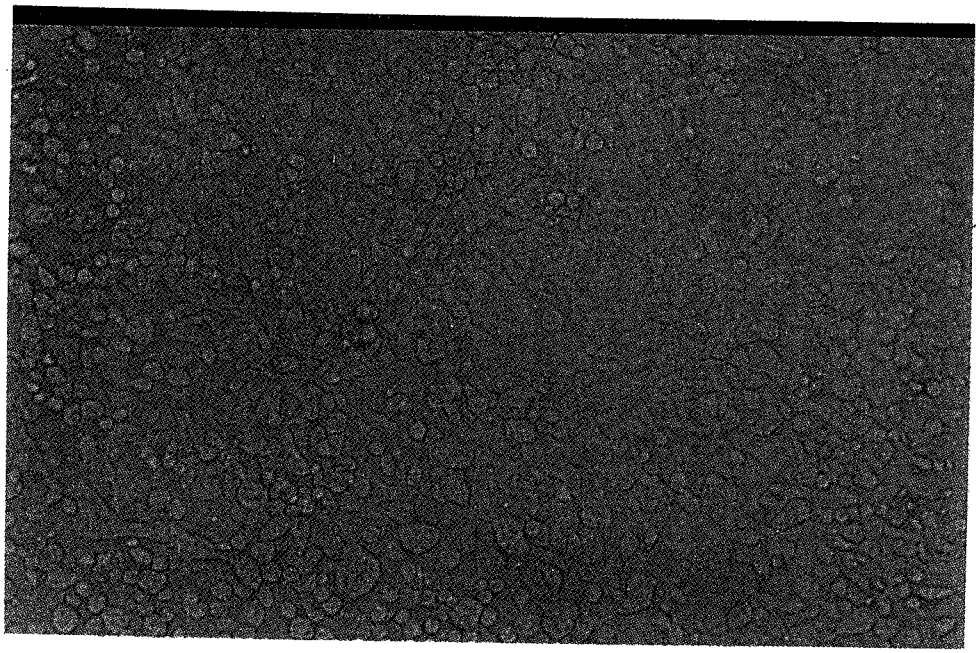
圖五、22種中藥水層抽取物在預防給藥途徑之抗II型單純庖疹病毒試驗：每毫升2×10^5個的細胞溶液加入96格培養盤。先加入最低毒性藥物濃度作用一天後，再加入 200 TCID50病毒溶液，培養於37℃，5 % CO_2培養箱中培養四天。加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。



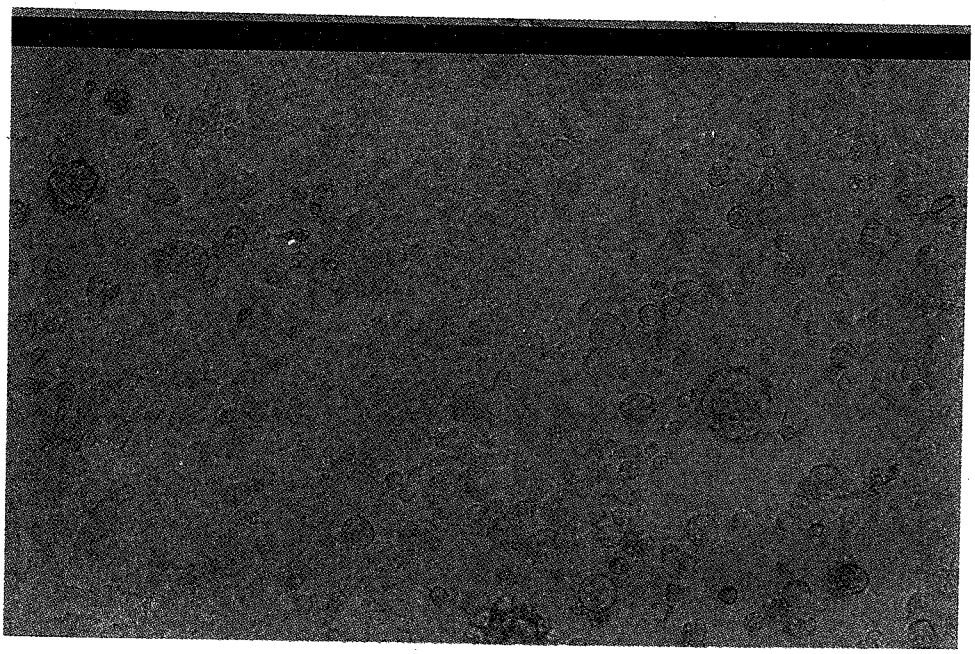
圖六、22種中藥水層抽取物在管外給藥途徑之抗I型單純庖疹病毒試驗：每毫升 2×10^5個的細胞溶液加入96格培養盤。最低毒性藥物濃度及 200 TCID50 病毒溶液管外作用一小時後，再加入96格培養盤中培養於 37℃，5 % CO_2 培養箱中培養四天。加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。以其吸光值，得到各種中藥水層抽取物最低毒性濃度作用下的細胞病變程度。

圖七、喜樹抗 II 型單純疱疹病毒之細胞病變試驗：細胞感染 200 TCID50 病毒濃度及同時加入藥物抽取物。四天後，記錄細胞病變程度。(a)未加抽取物及病毒液，(b)加病毒液，不加抽取物，(c)加抽取物及 200 TCID50 病毒液。

(a)

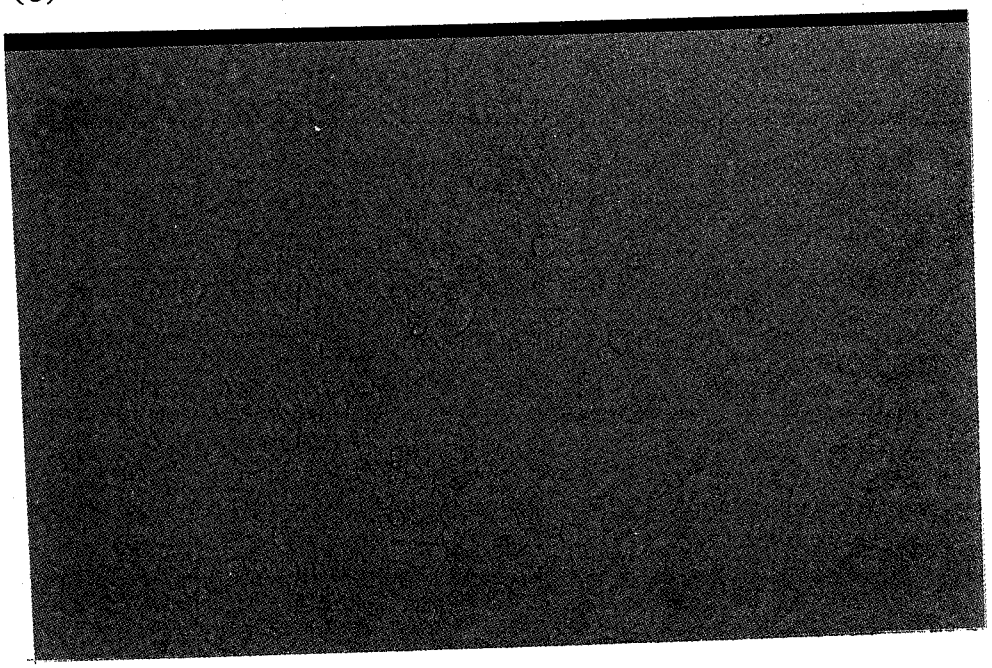


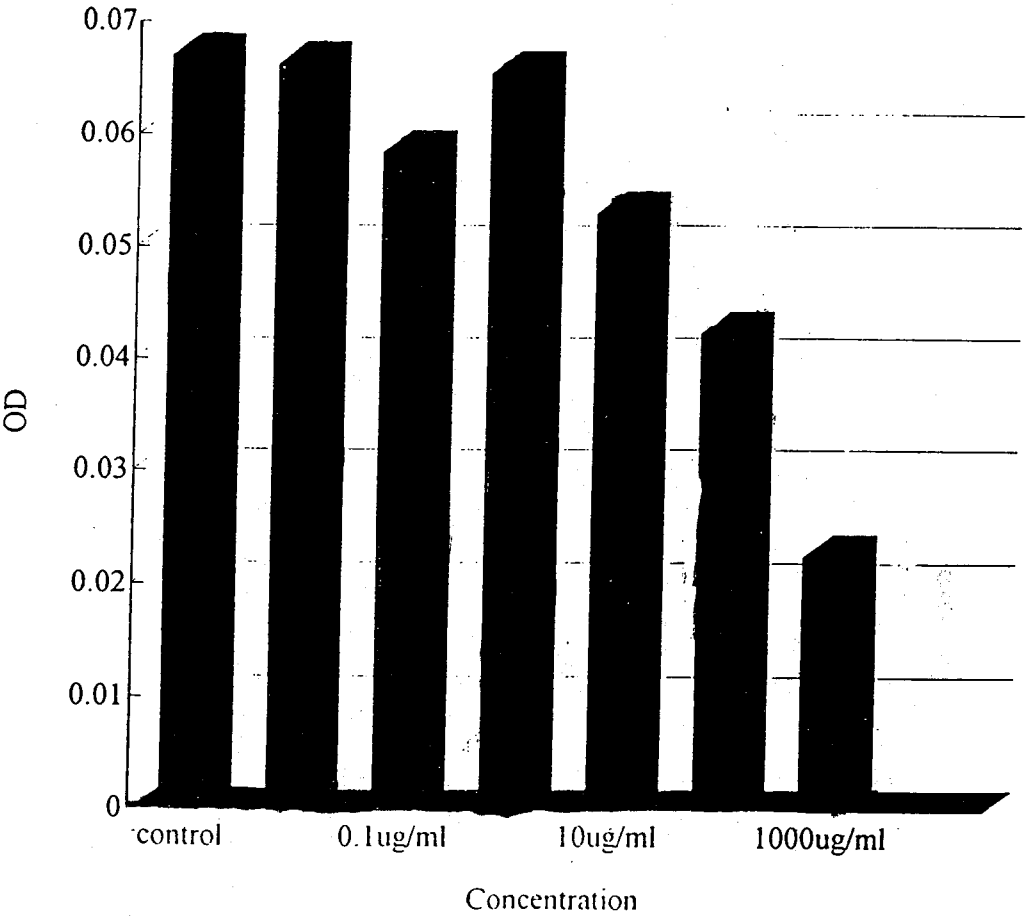
(b)



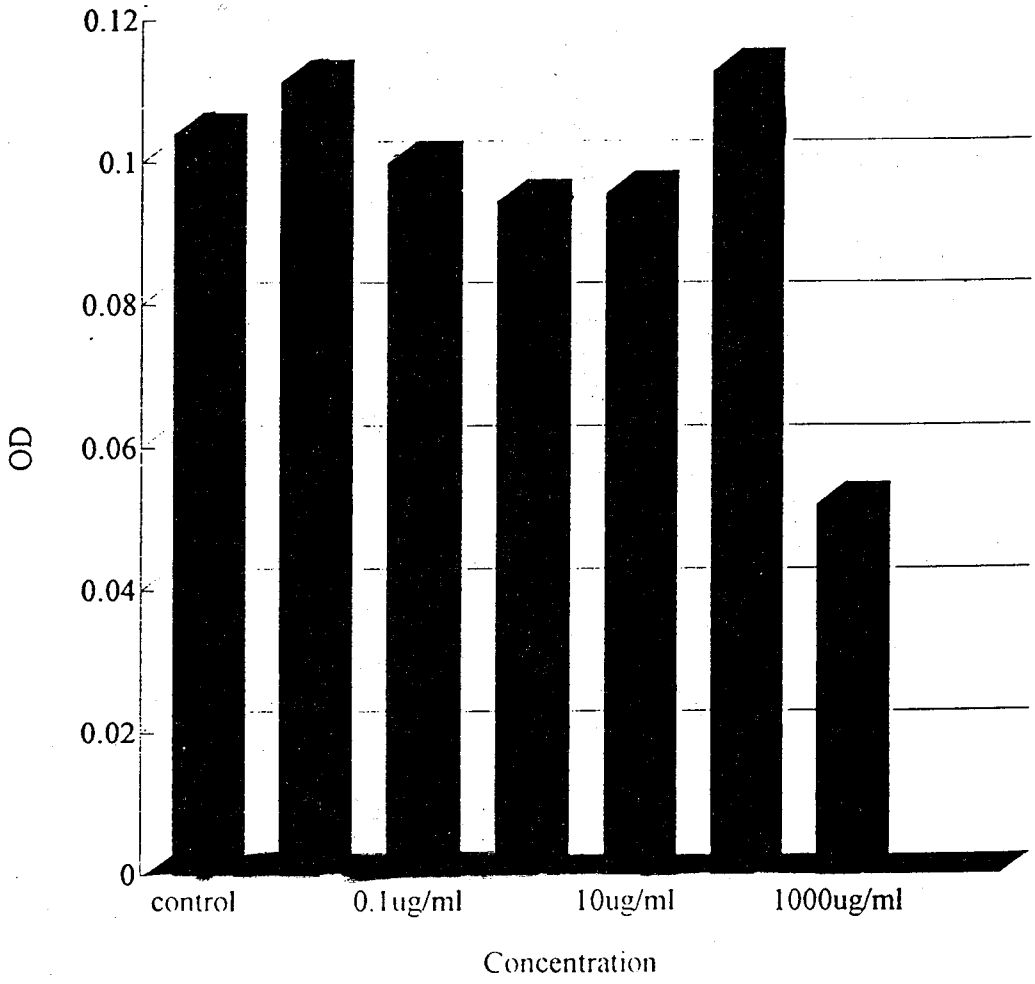
圖七、喜樹抗 II 型單純疱疹病毒之細胞病變試驗：細胞感染 200 TCID50 病毒濃度及同時加入藥物抽取物。四天後，記錄細胞病變程度。(a)未加抽取物及病毒液，(b)加病毒液，不加抽取物，(c)加抽取物及 200 TCID50 病毒液。

(c)

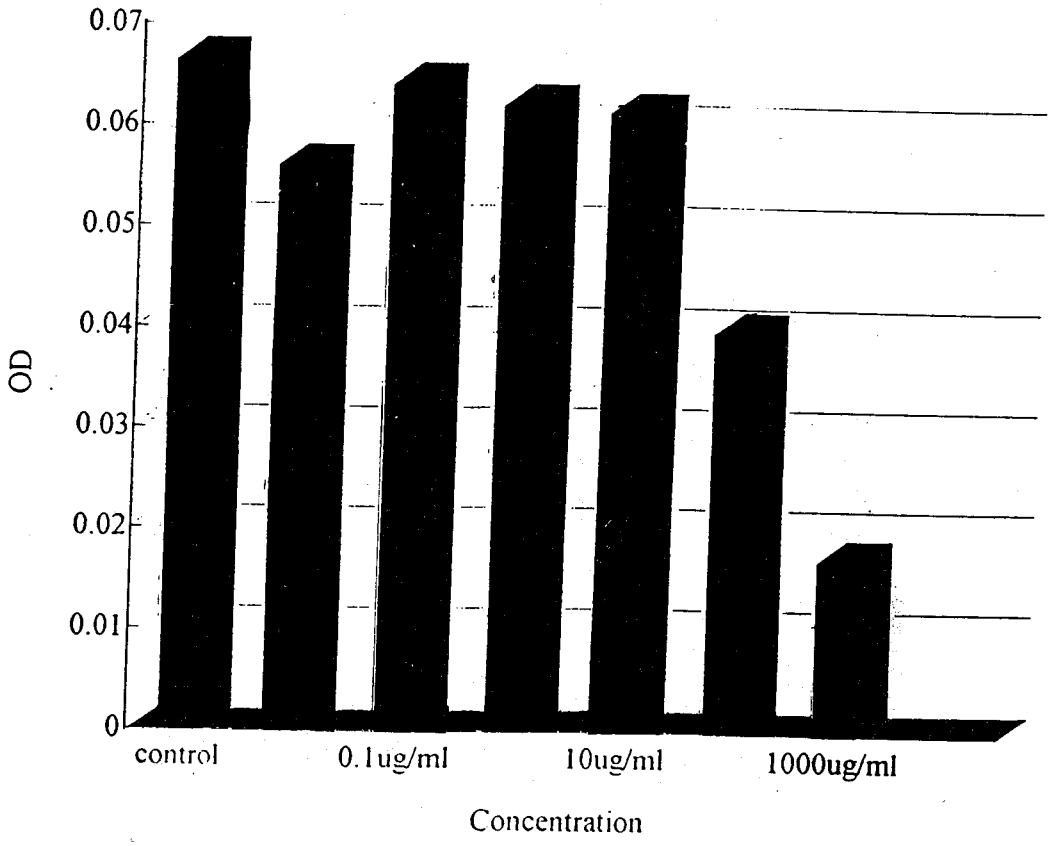




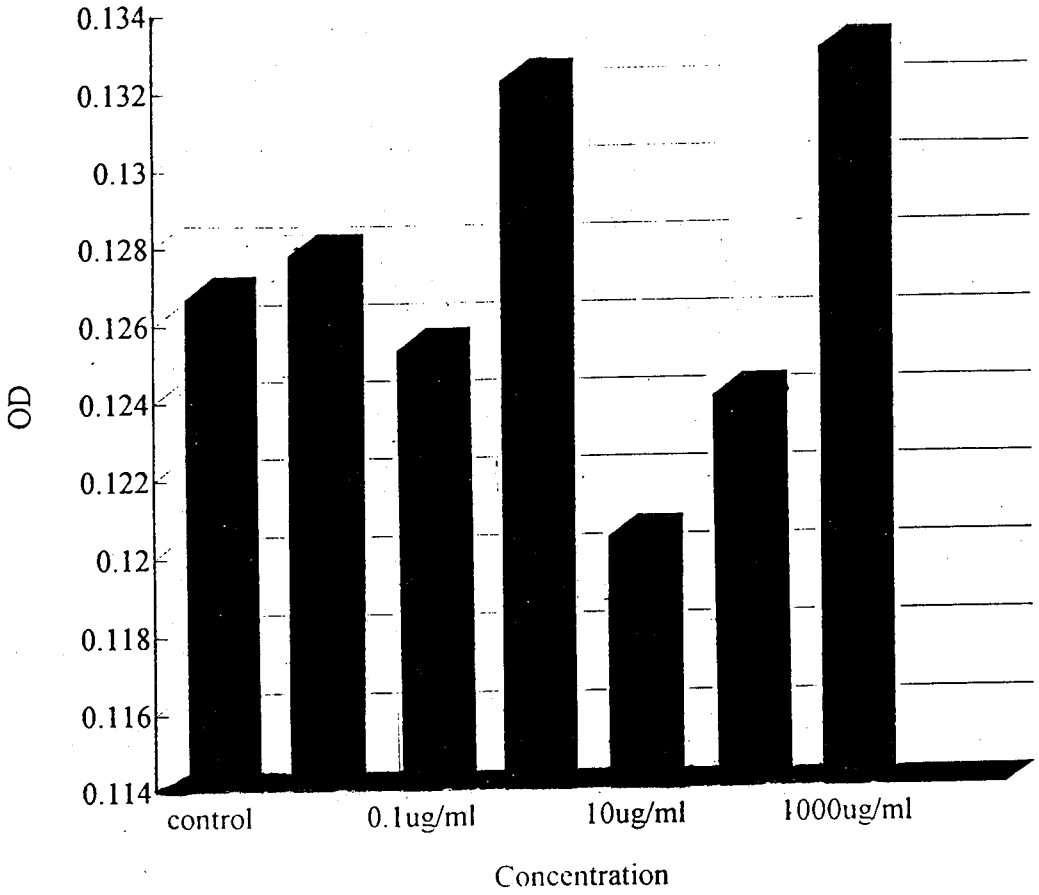
圖八、烏藥水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的青木香抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



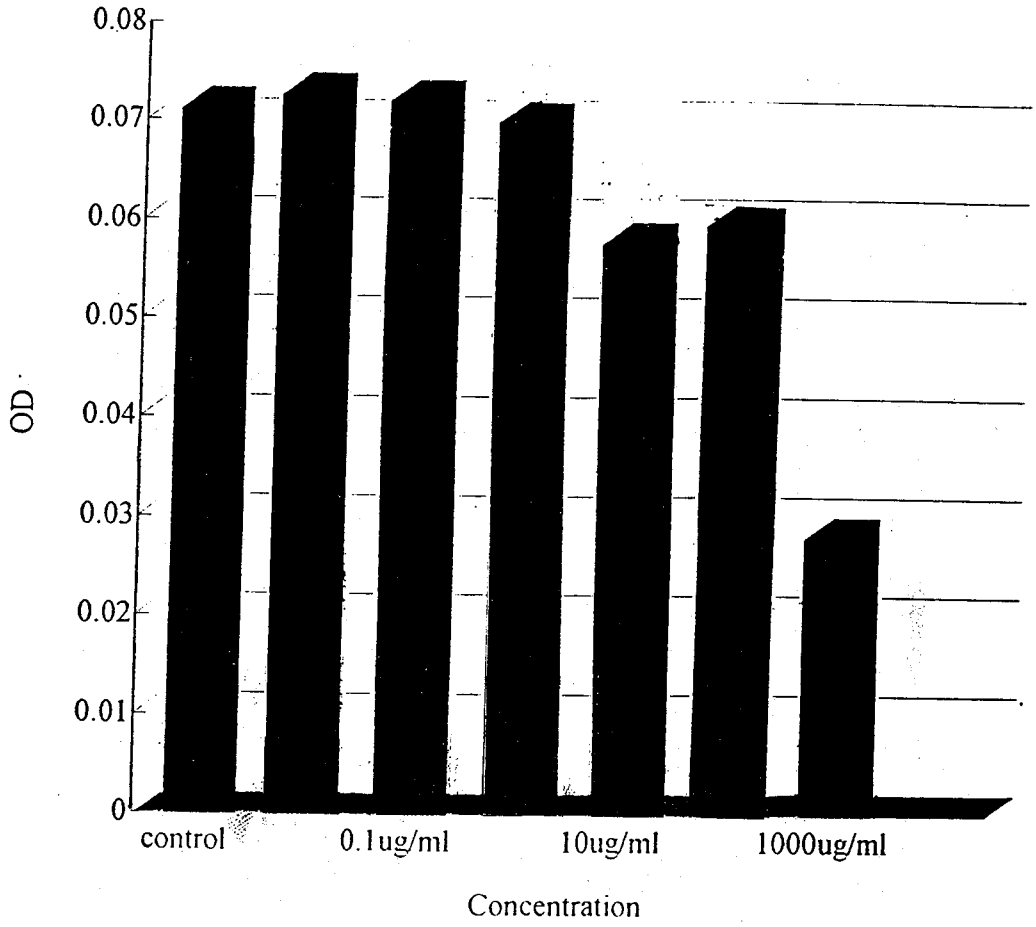
圖九、石葦水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的石葦抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



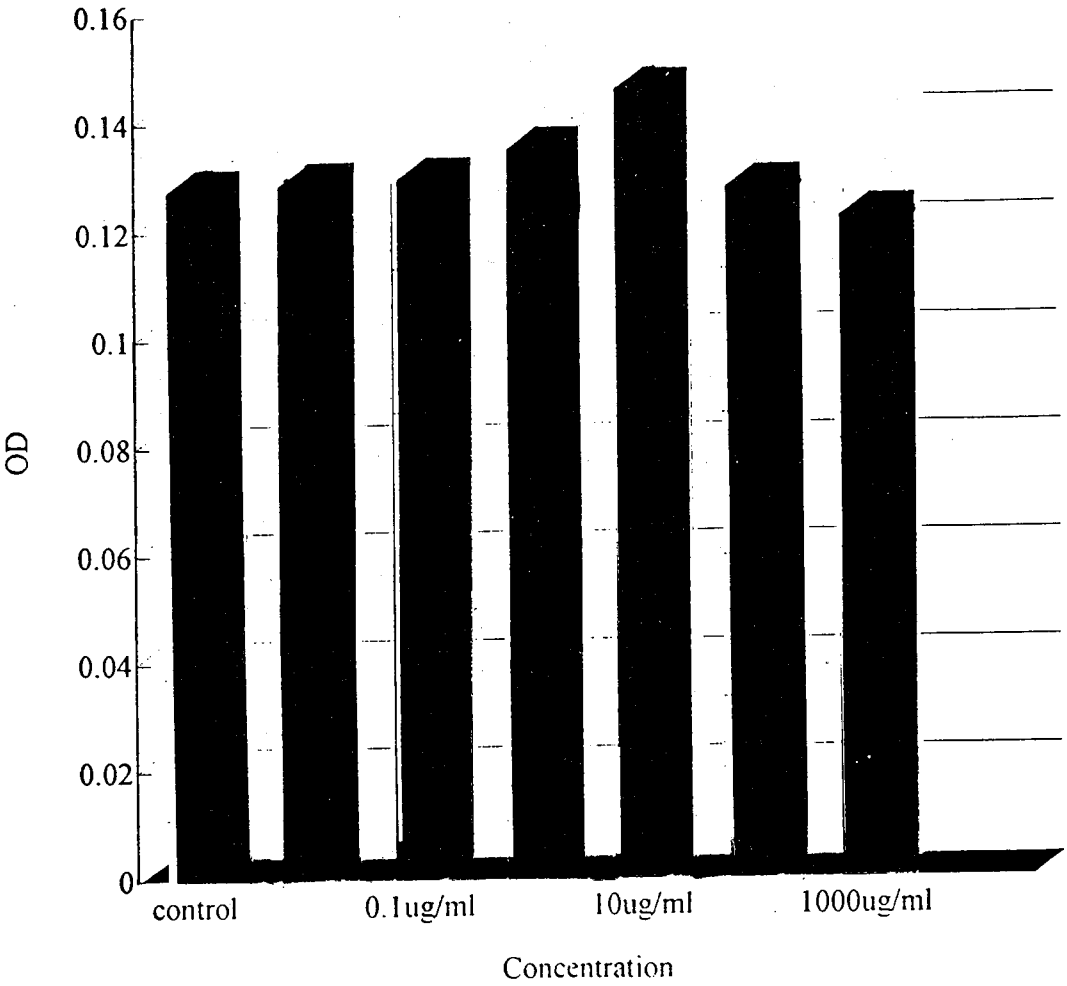
圖十、劉寄奴水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的劉寄奴抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



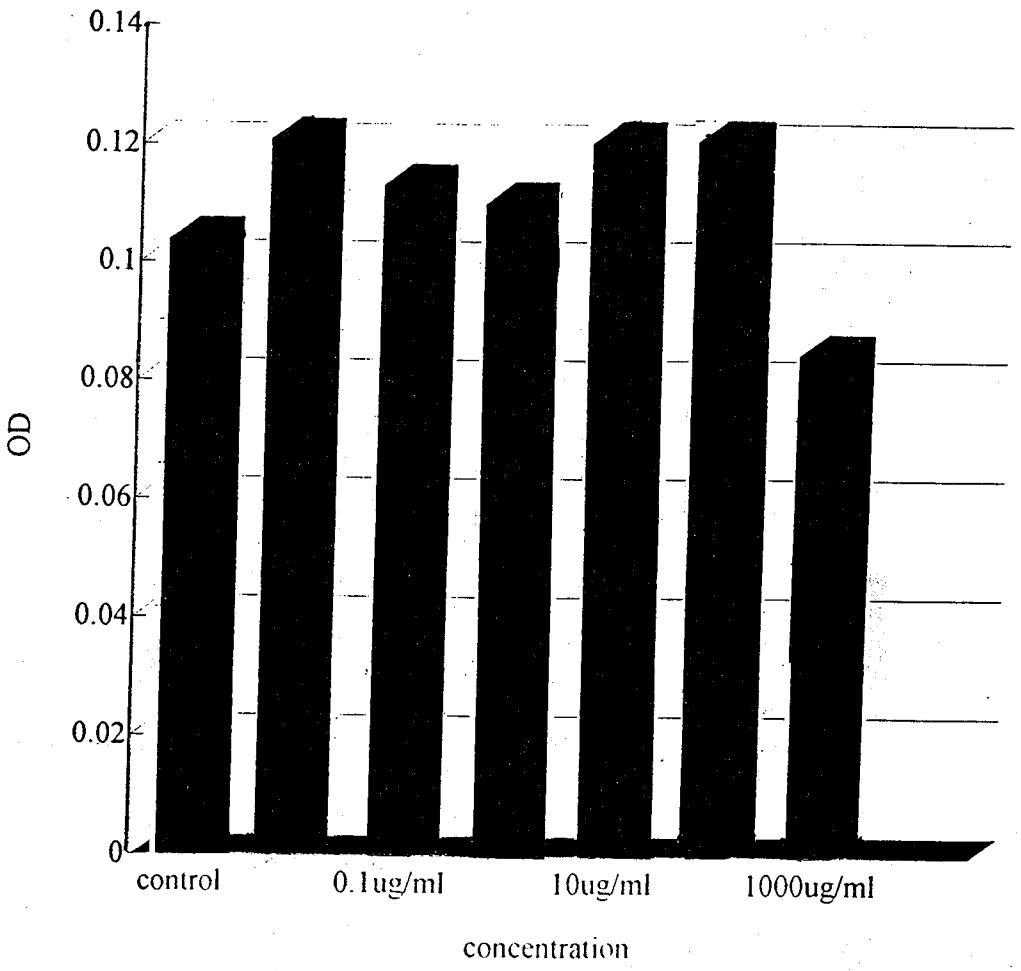
圖十一、海藻水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的海藻抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



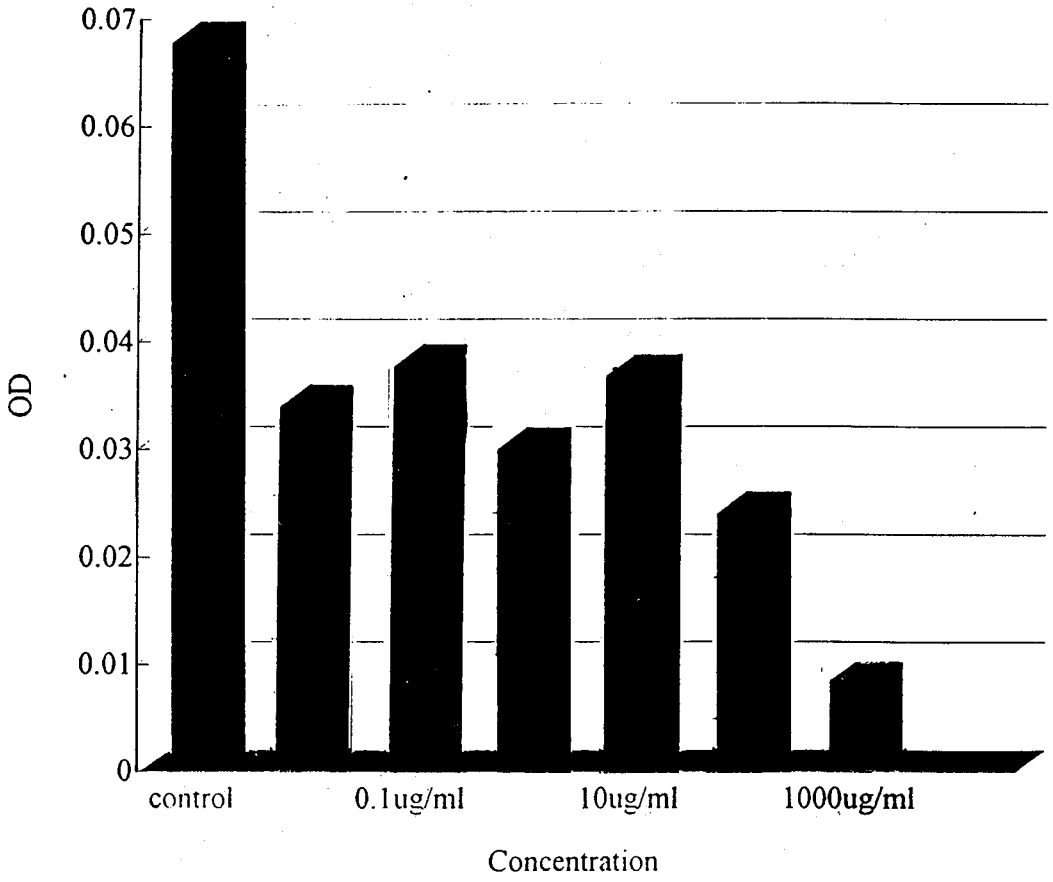
圖十二、敗醬草水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞　加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的敗醬草抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



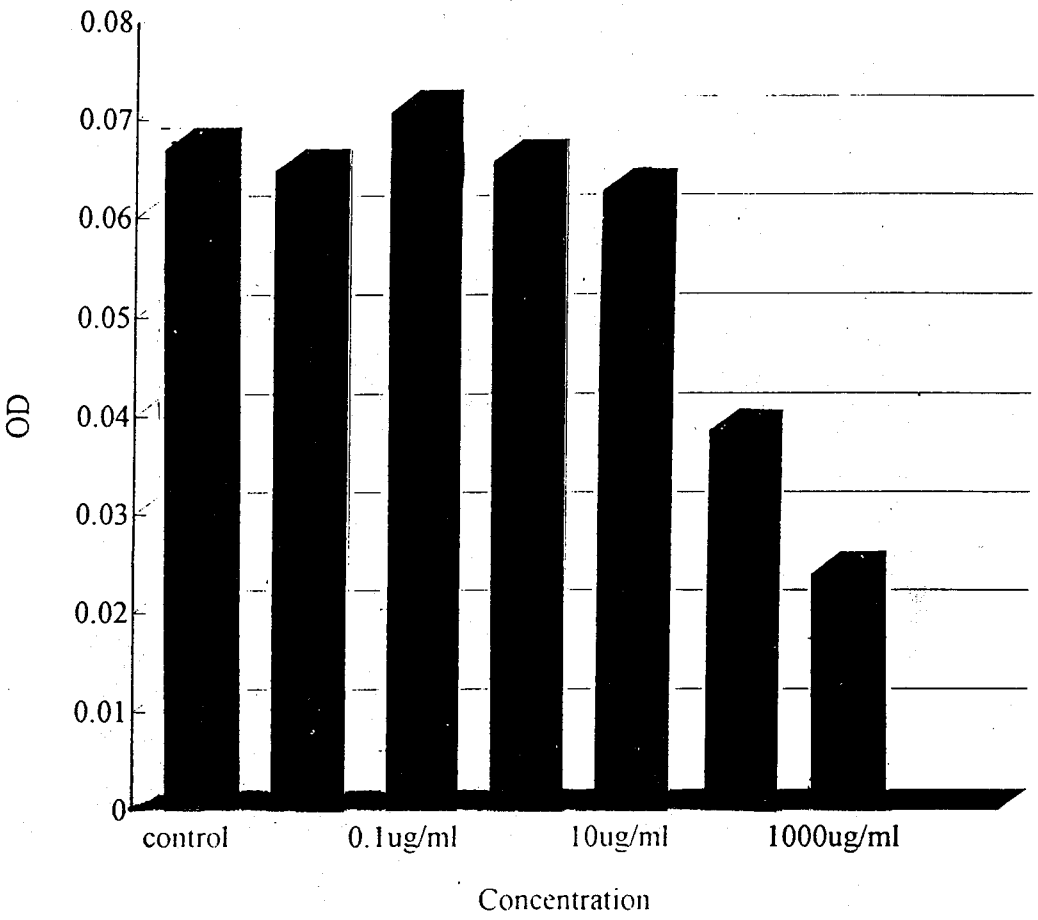
圖十三、蒲公英水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的蒲公英抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



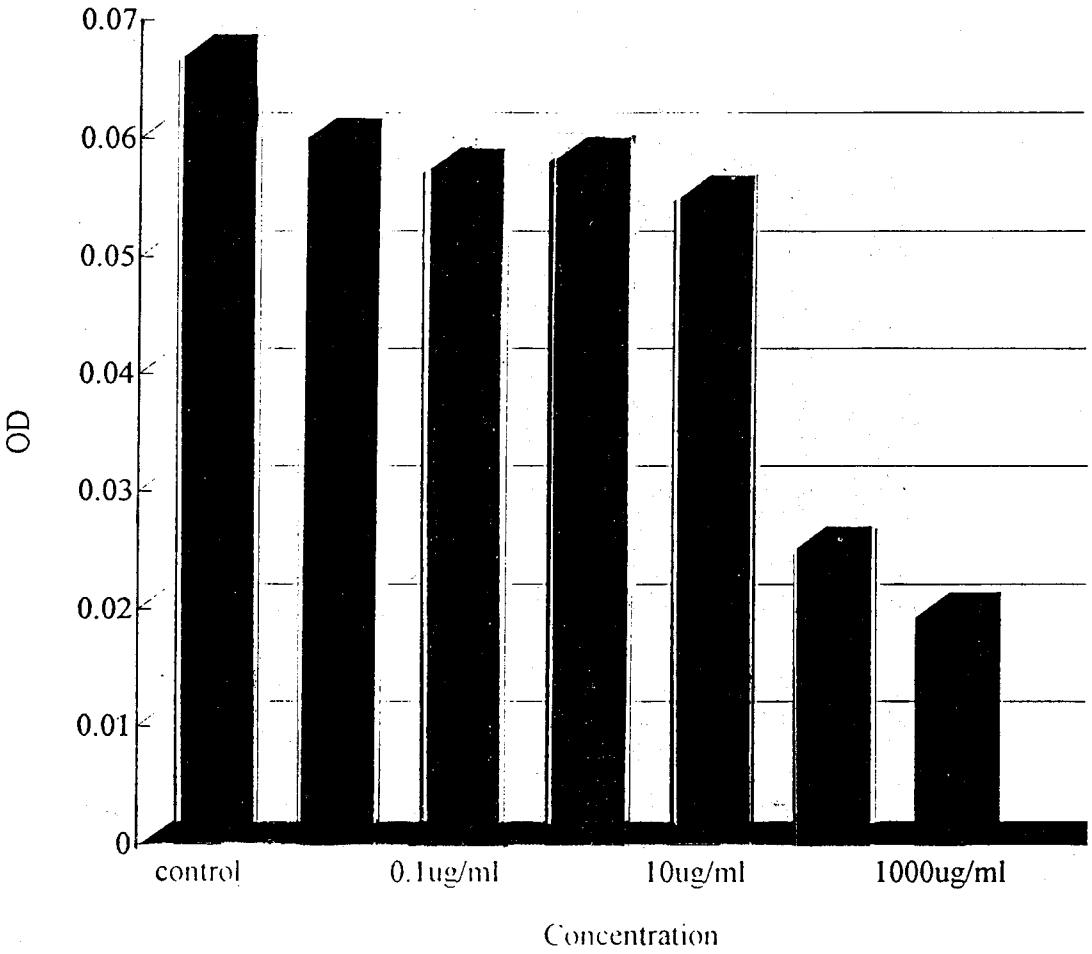
圖十四、夏枯草水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的夏枯草抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



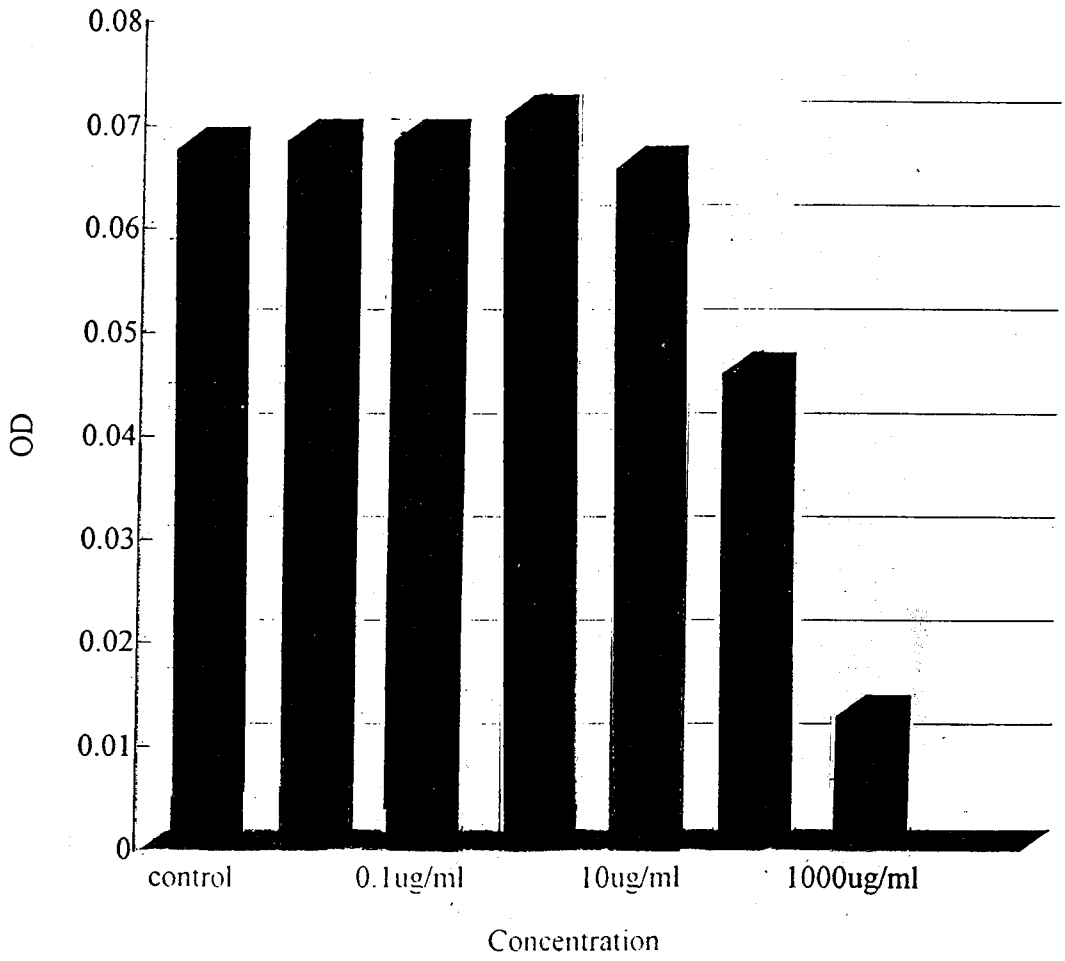
圖十五、鹽膚木水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的鹽膚木抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



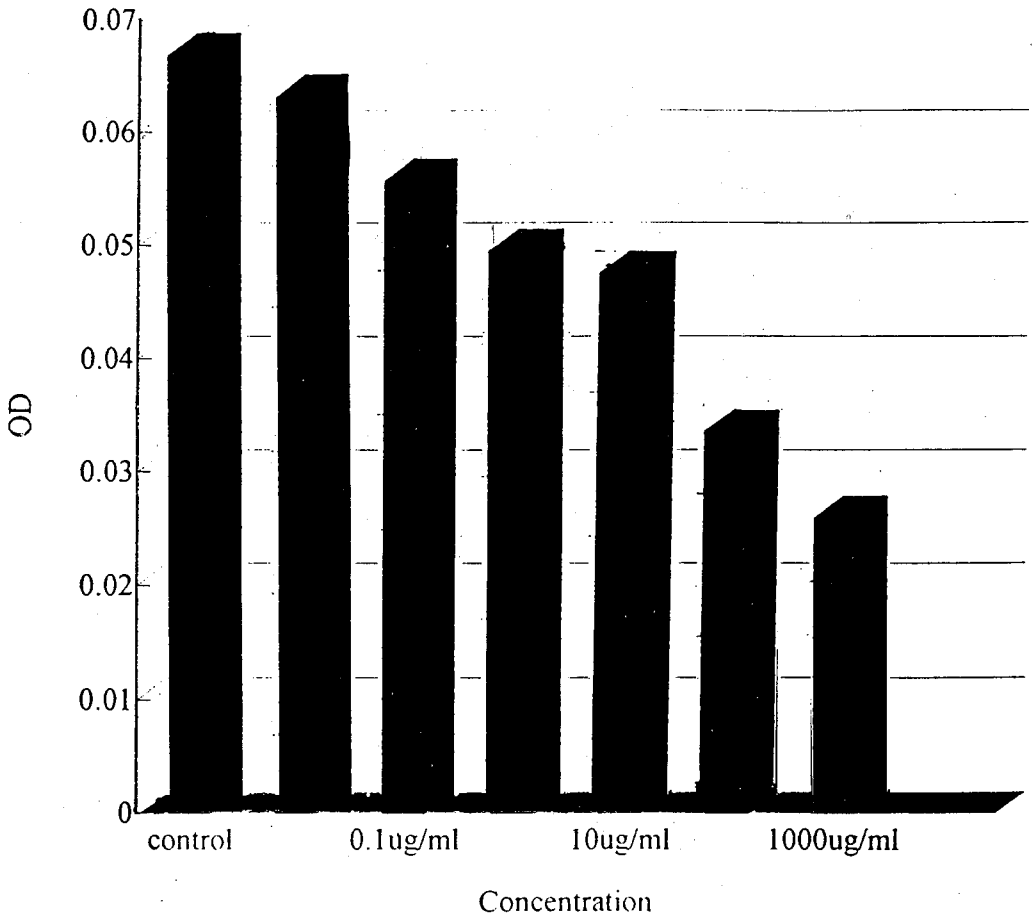
圖十六、喜樹水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的喜樹抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



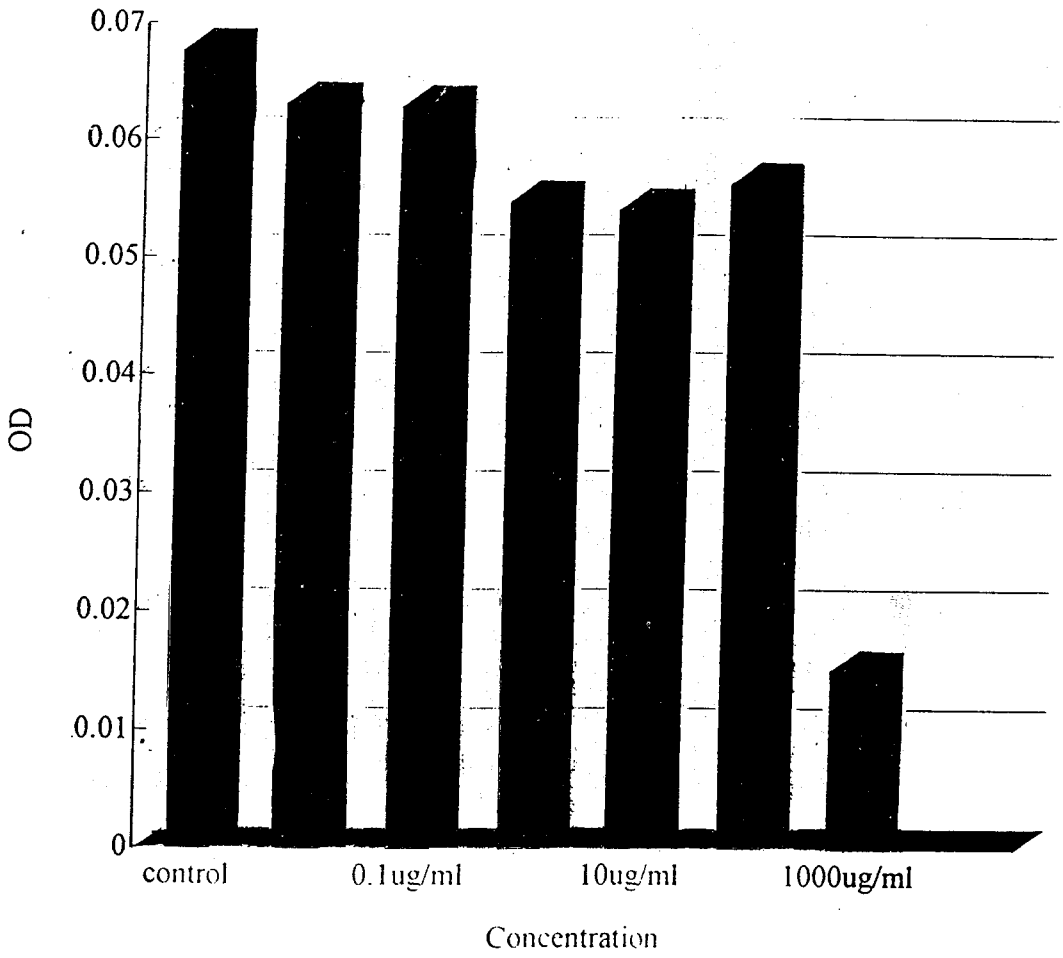
圖十七、銀花水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的銀花抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



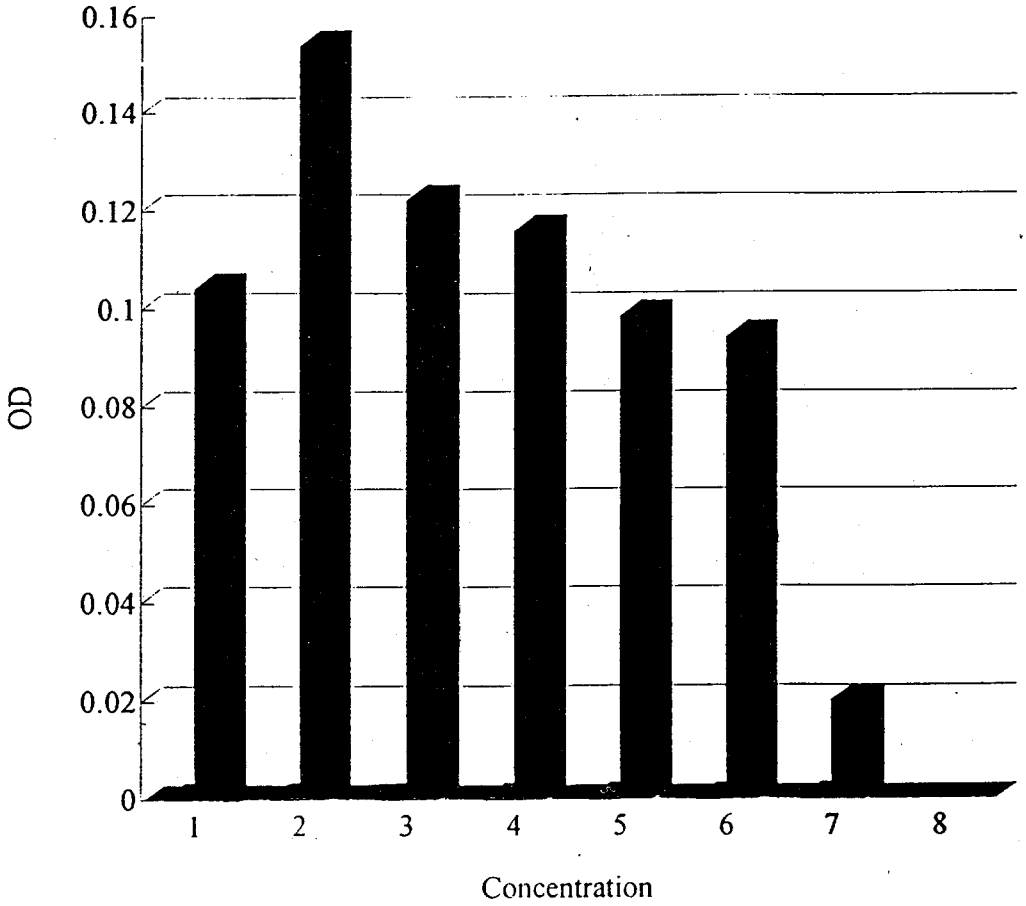
圖十八、虎杖水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的虎杖抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



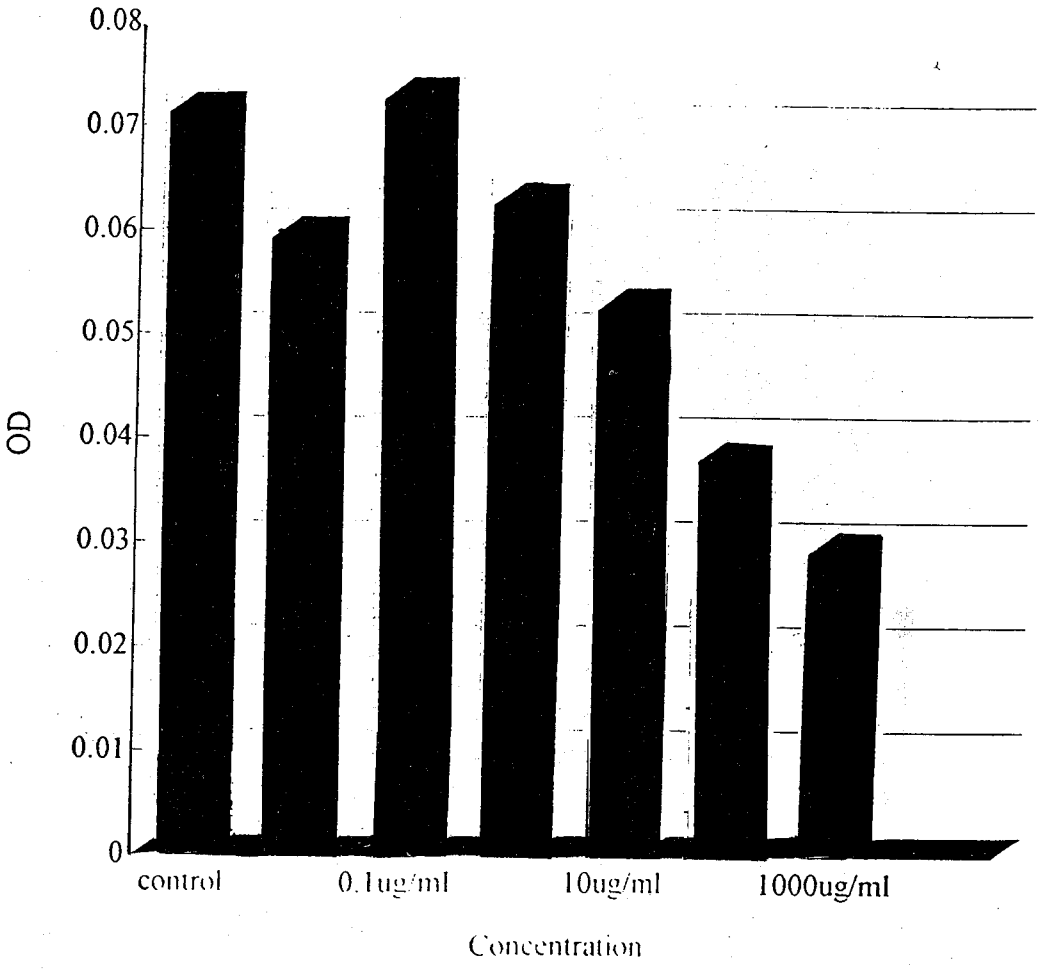
圖十九、馬齒莧水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的馬齒莧抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



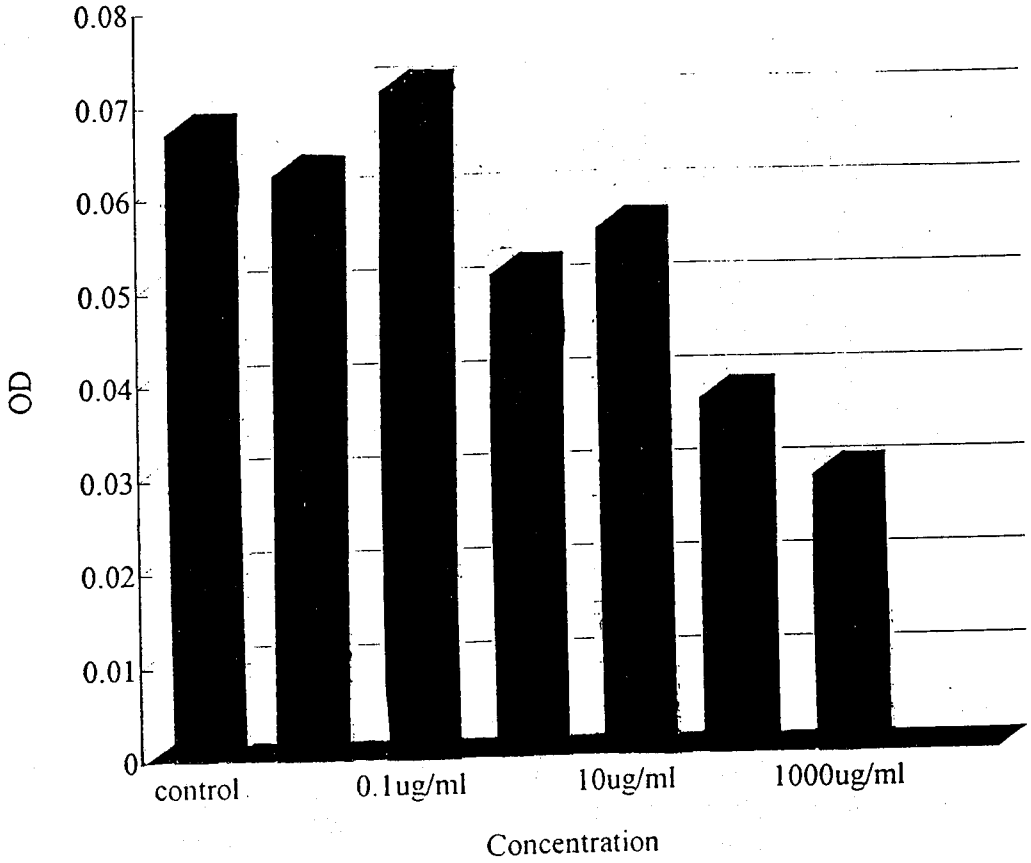
圖二十、大青葉爵床科水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的大青葉爵床科抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570nm之吸光度。



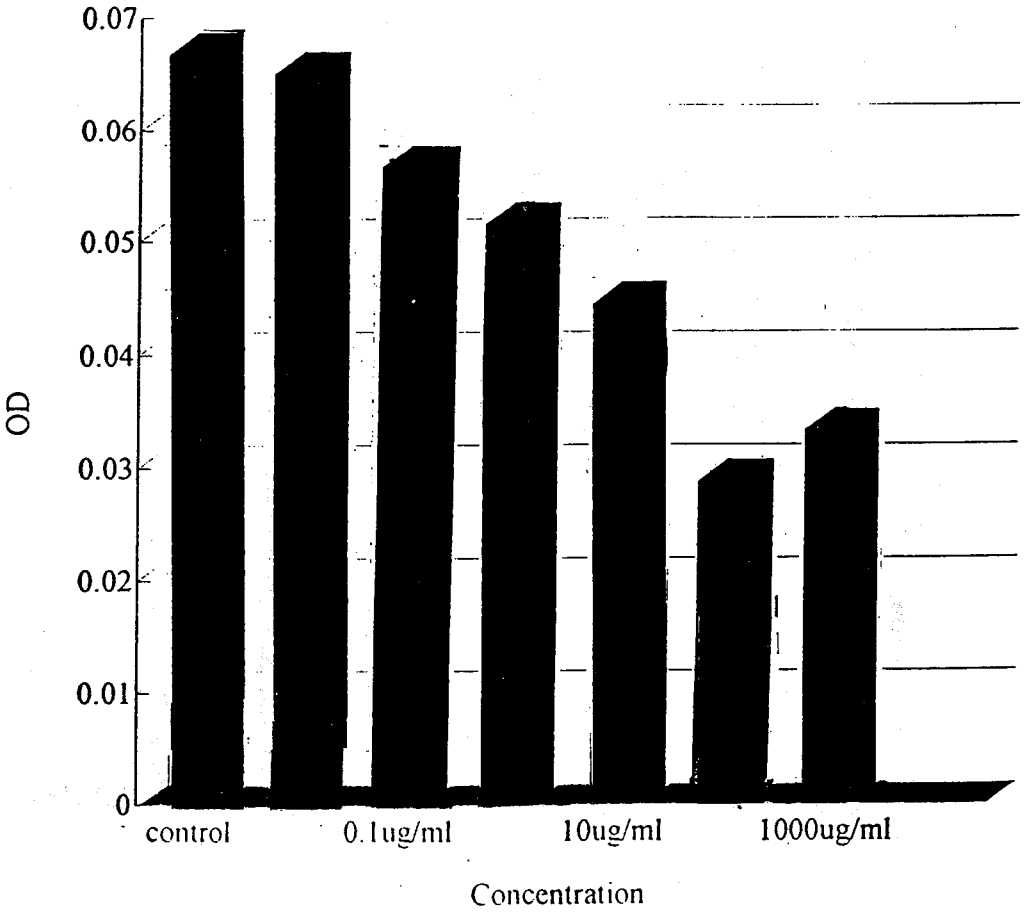
圖二十一、芙蓉葉水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的芙蓉葉抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570nm之吸光度。



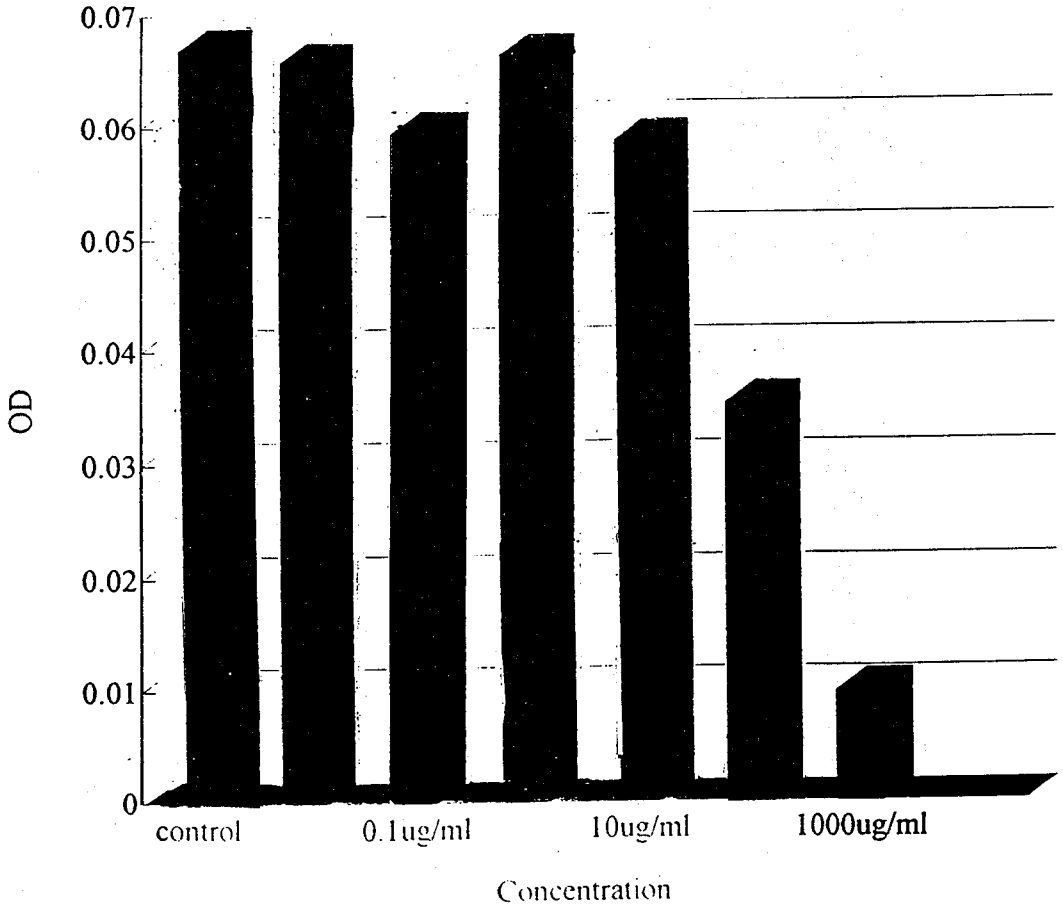
圖二十二、赤芍水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的赤芍抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



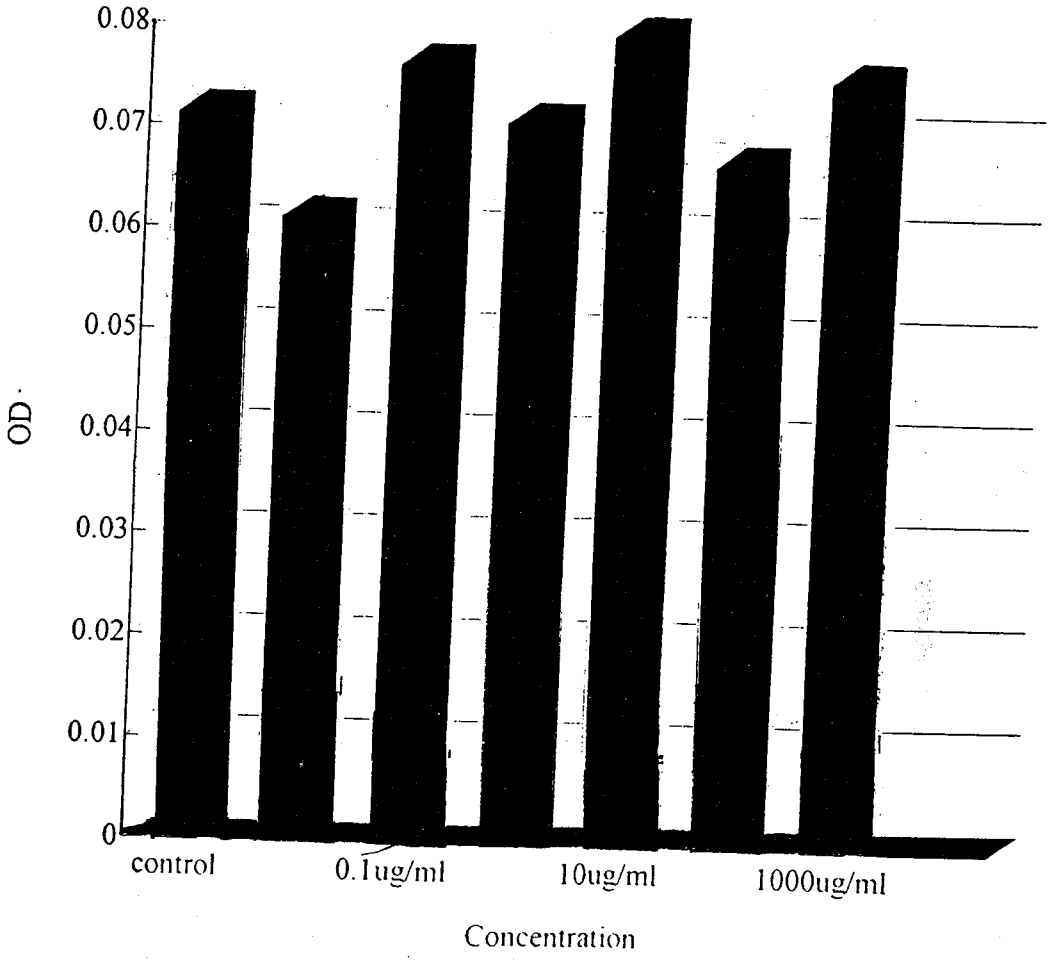
圖二十三、貫眾水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的貫眾抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



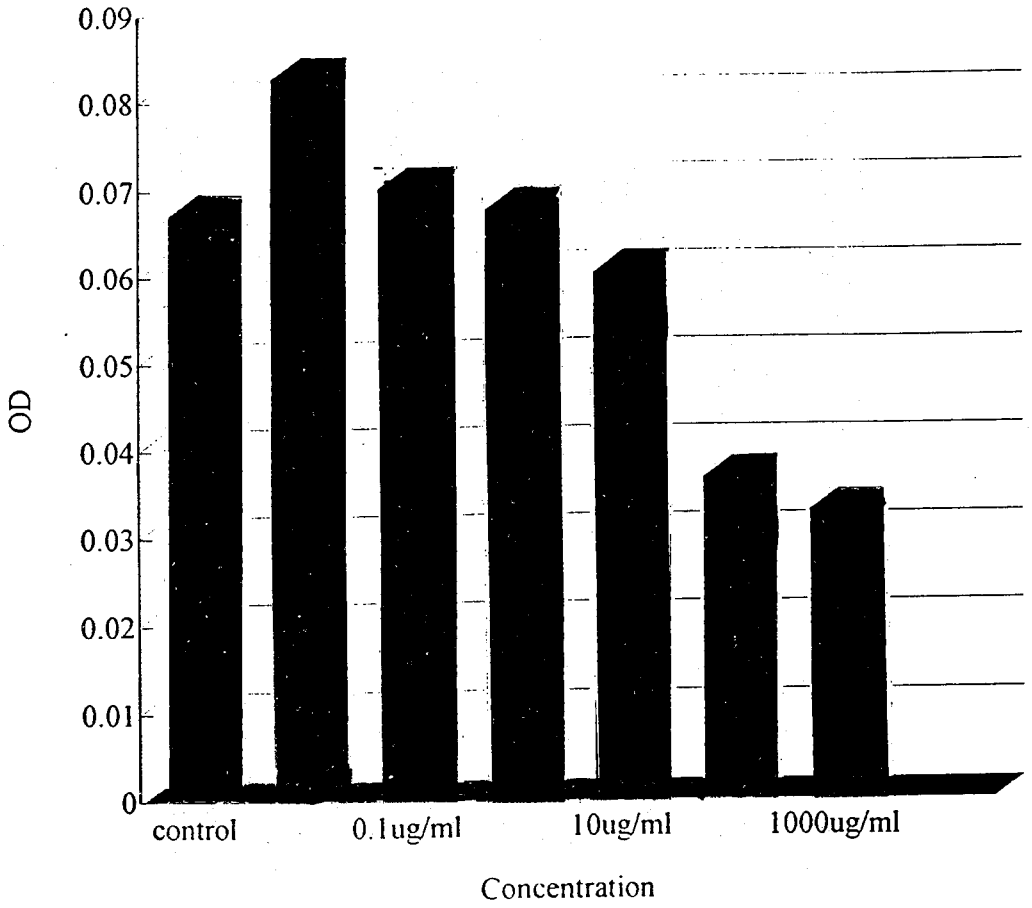
圖二十四、側柏葉水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的側柏葉抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570nm之吸光度。



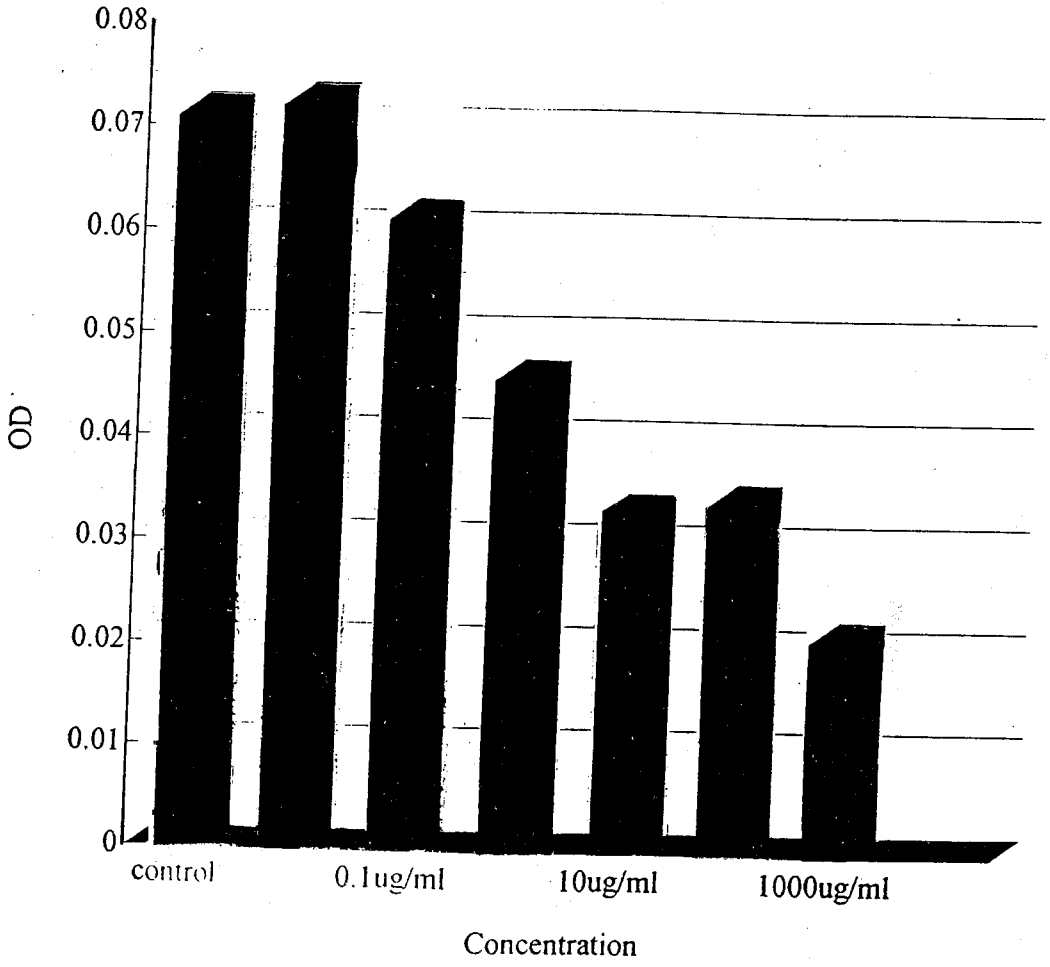
圖二十五、射干水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的射干抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



圖二十六、黃精水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4 細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的黃精抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



圖二十七、 龍膽瀉肝湯水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的龍膽瀉肝湯抽取物。在5% CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。



圖二十八、 馬齒莧合劑水層抽取物之藥物毒性試驗：每毫升5×10^4細胞加入96格細胞培養盤後，再加入連續十倍稀釋的馬齒莧合劑抽取物。在5%CO_2，37℃的培養箱內培養二天後，加入MTT溶液反應四小時，加入萃取緩衝液停止反應。測量570 nm之吸光度。

計畫編號：DOH85-CM-015

電針刺激大白鼠後鎮痛「有效反應」與「無效反應」之研究及c-fos細胞致癌基因在脊髓背角之表現

The Molecular Mechanism of Electroacupuncture Analgesia the Modification of Expression of c-fos Proto-oncogene in Rat Spinal Dorsal Horn Induced by Formalin Stimulation

臺大醫院麻醉部

孫 維 仁

中文摘要

在人體及動物的針刺鎮痛的研究中顯示，並非所有的受測對象都可以獲得止痛，約30~50%無法得到，這就是目前所熟知的針刺「有反應者」(responder)及「無反應者」(non-responder)。研究顯示：這種現象不僅是與生俱來，往往隨著反覆刺激或外在藥物的施與而有巧妙的改變。近年的研究指出：經由類嗎啡拮抗劑可以使「有效反應」轉成「無效反應」，反之，內源性類嗎啡分解酵素拮抗劑可以使「無效反應」轉成「有效反應」，而且電針耐受性的現象似乎也和這種動態的轉換息息相關，可惜有關的分子生物學機轉卻無人報導。

以c-fos細胞致癌基因(proto-oncogene)活動度來作爲實驗動物疼痛的指標，是近年來疼痛學研究中嶄新的方法，它不止在神經核中可以用型態學的方法固定，量化和比較，且其精確性、可重覆性、及穩定性遠

比傳統的行爲觀察更爲優益，而更重要的是c-fos的誘導與調節機制，已在分子生物學的研究中得到強烈的佐証，與細胞內訊息傳遞息息相關。原致癌基因(proto-oncogene) c-fos可在數十分鐘內對各種傷害性刺激(包括溫度的、機械的、化學的) 產生反應，生成Fos核蛋白來擔任細胞核的「第三級信差」，負責傳遞細胞外短暫的訊息至細胞核內的目標基因，並使細胞功能發生長期的改變，此過程可經由脊髓背角的Fos樣免疫反應活性(Fos-like- immunoreactivity, FLI)的大量表達而呈現出來。FLI細胞的出現，可作疼痛刺激定性、定量、及定位的研究，藉由此型態學表現和疼痛強弱成正比，而有所謂疼痛型態學標記。利用這些優點，我們比較電針刺激後，有止痛反應與無止痛反應的大白鼠在脊髓背角Fos樣免疫反應 (Fos-ike immunoreactivity; 簡稱Fos-LI)的差異，及其分子生物學機轉是否有不同的表現。

本實驗主要分成兩部份：第一部份比較電針刺激後，有止痛反應與無止痛反應的大白鼠在Fos-LI的差異，同時又比較各種嗎啡受體的拮抗劑 (分別是m受體：naloxone，d受體：ICI74864，及k受體：naltrexone)，及內源性類嗎啡分解酵素的抑制劑(D-phenylalanine，簡稱DPA)注射後，對老鼠疼痛行爲及Fos-LI表現上的改變。由於電針刺激後大部份老鼠行爲模式上出現「電針致痛」的現象，我們進行第二部份的實驗：利用對清醒及氣體麻醉大白鼠兩側後肢足三里穴位作電針刺激，並在左後足底以福馬林注射產生傷害刺激，經脊髓背角的c-fos神經元免疫組織化學染色法，研究電針刺激與傷害性刺激對脊髓背角神經元的不同意義，發現低頻或高頻電針刺激，均可抑制氣體麻醉下大白鼠脊髓背角對傷害性刺激的c-fos表達，此止痛作用會受到naloxane的拮抗而降低。最後歸納此種止痛機轉可能是藉由激活內源性鴉片系統的興奮，而有別於「以痛制痛」的理論。

關鍵詞：針灸，c-fos原致癌基因，閃尾試驗，有反應者/無反應者，那囉克松 (naloxone)，福馬林試驗，DINC。

ABSTRACT

Fos protein encoded by c-fos protooncogene has been accepted as a nuclear "third messenger" molecule that responses to

many noxious stimulation (includes thermal, chemical, mechanical etc.) within 20-60 minutes and couples short-term extracellular signals to long-term alternations in cell function, by regulating the expression of specific target gene. This process can be simply detected by Fos-like-immunoreactivity (FLI) neurons labeling in spinal dorsal horn which are proposed as molecular markers of pain intensity. Numerous studies of electroacupuncture analgesia have been documented since 1970's, however, the underlying mechanism remains to be determined, ie the debate between the "opioid mechanism" and "diffuse noxious inhibitory control" (DINC). The present study was designed to investigate the discrepancy among these two theories by observing the c-fos expression in the spinal dorsal horn of rats induced by electroacupuncture and noxious stimulation (formalin injection). A second objective was to evaluate the analgesic effect of low-frequency (4 Hz) and high-frequency (100Hz) electroacupuncture and the antagonistic effect of naloxane via the suppression and reproduction of c-fos expression of spinal cord.

Key words :acupuncture , c-fos protooncogenes , tail flick test , responder / non- responder, naloxone, formalin test, DINC.

前 言

針刺治療的成敗，首重「得氣」效益。然而，自古以來從事針刺治療的臨床醫師都深切體驗到，每個病人對插針的反應差異甚大，有數刺而「氣不至」，也有一刺就暈針。「得氣」並非人人皆有，治療的效果也是因人而異，病情能夠改善幾分，往往無法在下針前作出正確的預測。這種現象，在進行針刺止痛的人體及動物研究時也被廣泛注意。在人體所進行的大規模調查顯示：對於頭痛或下背痛進行假針刺(sham needle)或是交叉實驗(cross-over study)的針刺止痛，病人有明顯進步的

個數大約都在50-70%左右[1,2]，同樣的情形在動物止痛實驗上，也可以觀察到類似的情形，而且與動物的種類、品系不同有很大的出入。這些現象均暗示了針刺後止痛的「有效反應」並非所有對象都可得到，這樣的結果不僅直接影響到動物研究的判讀，也在臨床應用上造成困擾。對於這種個體上的差異，一般可以針刺前後對疼痛閾值的增加或不變分別命名爲「有反應者」(Responder) 或「無反應者」(Non- responder)。

對於電針止痛的動物模型，大多建立在急性疼痛上(如閃尾實驗或逃避實驗)。而過去爲了實驗的方便性，往往先篩選出對針刺有反應的動物(即responder)，而篩選的方法就是利用閃尾實驗模型。這在當時整個針刺理論仍未成形，爲求結果更爲明確專一，實有不得不然的苦衷，當然更不可能去研究爲何有反應者與不反應者之差別了。然而，隨著近年來疼痛理論的廣泛深入研究，對針刺止痛機轉的認識也獲得了長足的進步，於是開始有人回過頭來探究爲何會存在有針刺反應有效與無效的個體差異。

由於目前在這方面的研究不多，眾家說法紛云，尚未形成共識。但觀察到的幾個現象，值得重視：

1. 嗎啡止痛(0.5mg/kg, ip)與電針止痛(1 Hz, 60 min)兩種止痛方法間呈現線性相關的個體差異。換言之，對電針刺激屬non-respender的大白鼠，注射嗎啡也同樣無法延長閃尾延遲時間(tail flick latency，TFL)。
2. 無效反應鼠注射D-phenylalanine(250 mg/kg，一種內源性嗎啡抑制劑)後，可以延長其TFL，而使原先的non-responder反轉成爲responder，8 另有人用 enkephalinase 抑制劑如:acetorphan (2.0-4.0 mg/kg, ip) 或 SCH 34826 (30-100 mg/kg)，注射後可使原先2Hz 電針的non-responder表現出明顯的止痛效果。 另有學者在人體實驗施以D-phenylalanine也有相同的結果。[7,8]
3. 在對電針耐受性(tolerance)的研究上，發現長期電針後(6-8小時) 鎮痛現象不再出現，而腦脊髓液中八膽收縮素(CCK-8)含量顯著升高。而CCK-8是目前已知最強的抗阿片物質(約爲naloxone的3,000-10,000倍)，其作用機轉不是直接封閉了阿片受體，而可能是經第二信息傳遞者，使細胞內儲存的鈣釋出。 若直接在大白鼠注射CCK抗血清或拮抗劑，可使原來針刺止痛無效的大鼠 (non- responder) 出現針效(但只是

出現弱效)。[10]

由以上這些有限的觀察資料我們可以知道，目前對電針後出現「有效反應」與「無效反應」的研究，仍在起步的階段，憑據這些資料，尚難建立任何簡單的理論雛形。雖然針刺鎮痛的研究甚早，但仍有許多的問題仍在爭議中，如電針刺激與傷害性刺激是否有差異？「以痛制痛」是否爲針刺鎮痛的主要機轉？而過去以閃尾實驗發現，不同的電針刺激頻率會造成不同的止痛效果，低頻(2Hz)電針刺激的止痛效果可完全被Naloxane反轉，而高頻(100Hz)電針刺激的止痛作用卻無法以Naloxane拮抗[111213]，許多研究証明破壞前腦含類鴉片區域[14]或以電流、化學法破壞下視丘的弓狀核可減弱低頻電針的鎮痛效果[151617]，顯示脊髓上(supraspinal)下行性抑制機轉參與針刺的作用。本實驗利用在電針刺激後大白鼠脊髓背角出現c-fos的表達，以了解反應鼠與不反應鼠除了在行爲上有不同的表現外，在脊髓的水平上，是否也有分子生物學機轉上的差異。並對清醒及氣體麻醉大白鼠左後足底注射福馬林以產生傷害性刺激，以研究電針刺激與傷害性刺激對大白鼠脊髓背角神經元的意義是否相同？並比較不同的電針刺激頻率下，對福馬林注射的疼痛所誘發的c-fos表現形態是否不同？藉此對針刺的止痛機轉有更深的認識。

方法及步驟：

A. 動物準備(Animal preparation)：

健康成年雄性大白鼠Sprague-Dawley rats，體重介於200-250克，每兩隻一組飼養於籠內，光照與熄燈各12小時，保持環境安靜及最小的外界壓力刺激。實驗室溫度維持恆溫25蚓，無噪音干擾，所有操作均由固定人員並選擇上午10:00至下午 4:00間進行實驗，以避免c-fos表達受日夜變異而干擾。

B. 第一部份：有效反應與無效反應鼠實驗

一、電針模型 (Electroacupuncture)：

腹腔內注射40mg/kg pentobarbital，待老鼠昏迷後將左小腿及前額剃毛。切開皮膚找出脛骨前肌(anterior tibialis muscle)的上1/3處，介於脛骨粗隆(tiabial anterial tuberosity)和腓骨頭(fibular head)

間，在脛骨粗隆外5mm處，即足三里穴位(S36)。以22G皮下針穿透該處肌肉，再以15cm的絕緣不銹鋼線(25G)穿透後，將中段導線曝露出來，遠端做成突節後拉回，而固定於該肌肉上，僅肌肉內之該段電極裸露，兩端均爲絕緣。同樣另一條導線埋入穴位下5mm處，兩條導線上下各自間隔0.5cm，電線另一端則沿著皮下穿透至前額預留的切口拉出，焊接於八角體導電接受器之後兩足上，以牙科水泥固定於前額顱骨上，即可完成手術。過程中以電針刺激器相連接，訂於0.5mA強度來測試，如後肢有明顯的ankle flexion動作，就表示手續成功。三天後待傷口及水泥乾涸後，檢視八角體有無脫落及神經肌肉損傷現象，便可進行第一次測試。電針刺激器之輸出端已焊上一陽性八角體，在短暫的Halothane麻醉下，將之覆蓋於老鼠前額之陰性八角體上做緊密接合。電針刺激器連接於針頭露出皮膚部分，清醒後輸出波寬0.2mS，頻率2 Hz，方形波；強度調整由零起逐漸增加至局部肌肉收縮(大約爲0.5-1 mA)，定義此刻強度爲電針閾值(Electroacupuncture analgesia threshlod; EAT)。電針刺激開始強度由電針閾值起，依1-2-3倍每隔10分鐘增加一次，而後維持3倍EAT值連續刺激40分鐘，全部刺激時間爲60分鐘。

二、疼痛行爲模式*閃尾實驗(tail flick test)：

大白鼠先經過三天的限制活動訓練 (restraint training) ，使其習慣塑膠管的環境。第四天置入透明圓形的塑膠管中，老鼠無法在塑膠管中自由活動，但尾巴及後腳可自然露出管外，熱源來自一聚焦燈泡(約12.5W)照射於尾部尖端1/3一固定黑點。尾巴受熱刺激後因疼痛而移開的時間記錄爲閃尾時間(tail flick latency; TFL)，可由自動計時器記錄下來。實驗開始後每隻老鼠先記錄三次 TFL，每次間隔3分鐘，平均三次時間，定義爲基礎疼痛閾值(basal pain threshold; BPT)，一般在4~6秒間。經電針刺激後在做三次，求平均之TFL，整個過程室溫維持20±1℃。另定義BPT的2倍爲最長照射極限(cut-off limit)，超過這個時間則移開鼠尾，以避免不必要的組織傷害。

三、反應鼠與不反應鼠之測試(Responder and Non-responder)：

每次實驗取經塑膠管限制訓練(restraint training)的大白鼠5隻，進行上述的電針刺激1小時，刺激前5分鐘，先作三次閃尾測試，取其平均值，記錄爲基礎疼痛閾值(basal latency)。電針刺激結束後5分鐘，再作閃尾測試(test latency)。Maximal percent of effect (MPE)

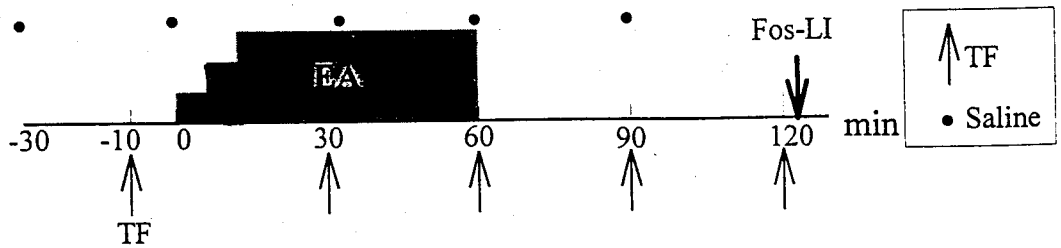
%＞30%歸爲反應鼠(responder)， MPE%＜30%則歸類爲不反應鼠(non-responder)。

$$(MPE)\% = \frac{\text{test latency} - \text{basal latency}}{\text{cutoff limit} - \text{basal latency}} \times 100\%$$

四、操作（Experimental paradigms）：

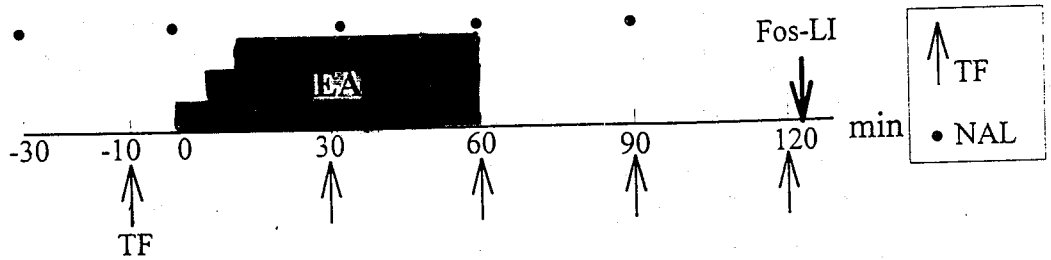
1.Saline(SAL)注射:

反應鼠與不反應鼠，隨機各選取 3 隻，均進行電針刺激 1 小時，刺激前 10分鐘，先作三次閃尾測試，取平均值記錄爲基礎疼痛閾值(BPT)。電針刺激開始後，每隔30分鐘再作閃尾測試(每回作三次)，直到電針刺激結束後一小時。記錄每回閃尾延遲時間(TFL)與基礎疼痛閾值的比率，作出TFL增加比率與電針時間關係圖。同時在進行電針刺激前30分鐘注射Saline (0.5 ml, ip)，以後每30分鐘注射一次至電針結束一小時。對兩組老鼠均作出TFL改變比率對電針時間的圖型。



2.Naloxone (NAL)注射:

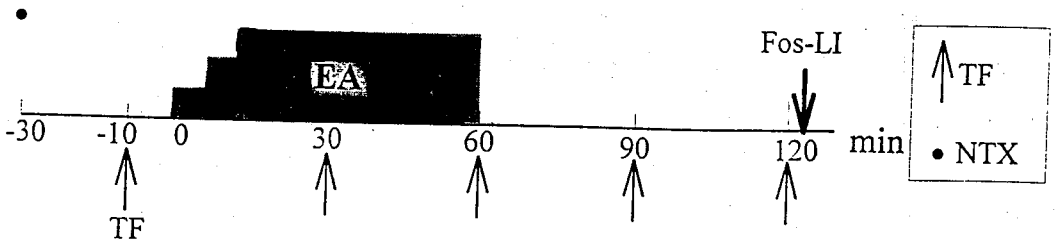
反應鼠與不反應鼠，隨機各選取 3 隻，均進行六之1相同的電針刺激及閃尾測試，但在進行電針刺激前30分鐘注射Naloxone(5 mg/kg, ip)以後每30分鐘注射一次(2 mg/kg)至電針結束一小時。對兩組老鼠均作出TFL改變比率對電針時間的圖型。



3.Naltrexone (NTX) 注射:

方法同六之2，但在電針刺激前30分鐘改打Naltrexone (20 mg/kg,

i.p.)，且電針刺激中不需追加任何劑量。



4.ICI 74864 (ICI)注射:

方法同六之3，但在電針刺激前30分鐘改打ICI 74864 (50 mg/kg, i.p.)，且電針刺激中不需追加任何劑量。

5.D-phenylalanine(DPA)注射:

方法同六之3，但在電針刺激前30分鐘改打DPA(250 mg/kg, i.p.)，且電針刺激中不需追加任何劑量。

6.所有上述五類實驗，在電針結束後一小時(即作完最後一次閃尾測試)以高劑量的pentobarbital注射，使其昏迷，進行灌流固定，手術取出脊髓切片及Fos-LI核蛋白的免疫組織化學染色。

7. 顯微境下計算Fos-LI顆粒並進行反應鼠與不反應鼠的統計分析。

C. 第二部份：清醒及麻醉大白鼠注射福馬林後之電針鎮痛反應

一、電針刺激 (Electroacupuncture)：

直徑0.25毫米的不銹鋼針，，插入大白鼠兩側後肢足三里穴（S36）的位置。穴位在脛骨粗隆（tibial anterior tuberosity）和腓骨頭（fibular head）間，距脛骨粗隆外側5毫米，脛前肌肥厚部位，深度約5-10毫米。取一對不銹鋼針，一根插入此處，另一根針插入穴位下方約5毫米處，兩足皆同。電針刺激器(Grass model S88 dual channel stimulator) 連接在針頭裸露出皮膚的部份，輸出波寬0.4 mS，方形波，刺激頻率選定低頻（4 Hz）及高頻（100Hz）兩類；強度調整由零起增加至局部肌肉收縮 (大約爲0.3-0.6 mA)，定義此刻強度爲電針閾值(Electroacupuncture analgesia threshold; EAT)。電針刺激開始強度由電針閾值起，在大白鼠可忍受的範圍內(不因刺激而扭動身體)，緩慢遞增至5倍EAT值，維持強度在5倍EAT值，全部刺激時間爲60分鐘。

二、實驗操作：

1.清醒大白鼠的福馬林實驗（Formalin Test）

大白鼠置入透明圓形的塑膠管中，使其無法在塑膠管中自由活動，如上述插針方式以連續低頻(4 Hz.)電針刺激 60 min；結束刺激後，老鼠取出塑膠管，將1%福馬林50m 以26G皮內針注射大白鼠右後足底皮下，然後置入網狀鐵籠內觀察白鼠的疼痛行爲，其中：半提足或跛行爲1分、全抬爲2分、舔足或顫動爲3分，由注射開始計錄至60分鐘，其間以我們自己研發的程式，自行記算出單位時間內的疼痛加權分數（weighted pain rating score），並繪出圖形。

2.麻醉大白鼠的福馬林實驗（Formalin Test）

清醒大白鼠，先在透明壓克力箱內經高濃度麻醉氣體Halothane昏迷後，改由面罩吸入1%Halothane 30min以達到穩定麻醉深度，在兩後肢足三里穴插針，並在左後足底皮下注射1%福馬林50ml (Time 0)。麻醉時間共60 min (Time 60)，大白鼠呼氣端以氣體偵測器監視，維持恆定麻醉深度在1%Halothane。每次操作均取四隻大白鼠，分別爲㈠控制組：插針(Sham needles)但不通電；㈡低頻組：通以低頻4Hz電流刺激30 min (Time 0至Time 30)；㈢高頻組：插針處以高頻100Hz電流刺激30 min；㈣Naloxane組：步驟同低頻組，但在電針刺激前(Time 0)，及電針刺激結束後(Time 30)腹腔注射naloxane 5 mg/kg各一次。於Time 60關閉麻醉氣體，腹腔注射Sodium pentobarbital (40mg/kg)加深麻醉，以進行灌流。

D. 脊髓背角的免疫組織化學染色（Immunohistochemistry）及計數

一、脊髓背角Fos的染色（Immunohistochemistry）：

1.固定液之灌流程序(Transcardial Perfusion)：

2.取出大白鼠脊髓之程序(Spinal Cord Dissection)：

3.Fos-LI免疫組織染色法(Immunohistochemistry)：

一、冷凍切片：-20'C, 30mm

二、洗淨：

三、浸泡在0.5%H202

四、洗淨：

五、前阻斷反應:Blocking 10% GSA+0.3% Triton X

六、初級抗體反應：1:750 rabbit anti-c-fos polyclonal antibody, 室溫下24小時

七、洗淨：

八、次級抗體反應：1:200, biotinylated goat anti-rabbit IgG

九、洗淨

十、聚鏈反應:ABC polimerization

十一、洗淨：

十二、呈色反應:DAB+nickel reaction

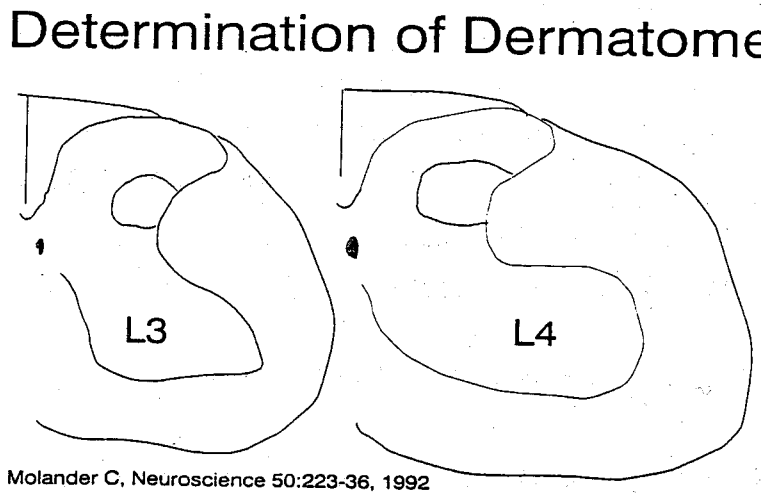
十三、洗淨：

十四、展片：0.4% gelatin + alcohol

十六、脫水、乾躁：

4.型態分析(data analysis)：

選定皮節　在低倍之dark field背景下審視脊髓切片，根據其白質及灰質之比例，及前角之形狀，可以將各皮節區之特定形態篩檢出來，其中L3有如尖頭鞋，L4有如鈍頭馬靴(見圖一)。然後記錄該切片在顯微鏡載物台上之座標，供日後篩選。

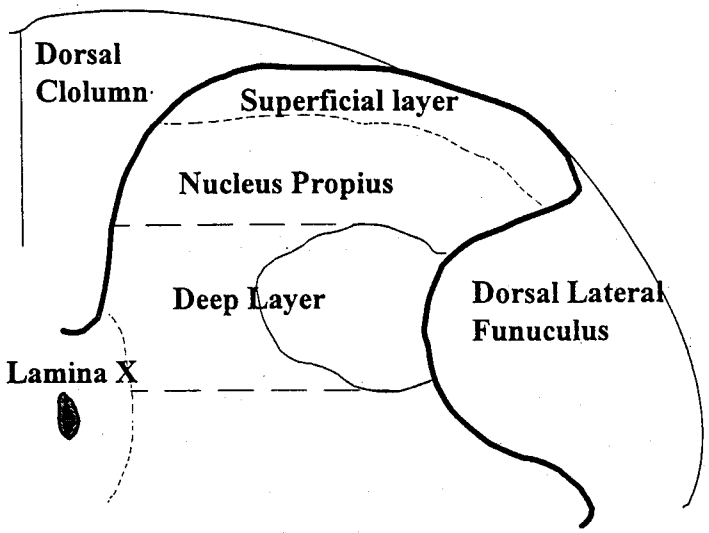


〈圖一〉

劃分皮節　在10x10x1.25倍之dark field下，選定該皮節之背角區，在 Camua lucida下將背角之輪廓劃出，其中可以明顯劃出Reticular part之外型。取其上緣及下緣各做出一條

平行線，便可訂出deep layer之邊界。Superficial layer和Nucleus propius(NP)的界限，由瀰漫於NP中的微細縱向神經束來區分，一般而言，S約佔1/3 NP約佔2/3的比例（見圖二）

圖二　大白鼠脊髓背角之分層法



繪圖　在10x10x1.25倍之bright field下，在光源高調至1/3強，打開 Camera lucida，用深色筆逐一點出FOS-labeled之細胞核。染色之濃淡以能夠目測者爲限，紅血球之型態及大小與FOS-labeled細胞核不同，應排除之。

計算　同一皮節區，共計算五片，選取FOS數量最多之三片做平均值。計算範圍由L1至L6，左右均測量之。

二、切片觀察及記數（Inspection & Counting）

㈠準備工作(Preparation)

(1)封片：將透明指甲油塗在蓋玻片與載玻片交接的邊緣以避免空氣進入。

(2)編號：在每一組玻片的左側依序編上號碼，如第十五組老鼠之玻片則順序編號爲sp15-1、sp15-2、sp15-3……等，並於每組玻片中的第一片左側貼上旗杆，以方便找尋。

(3)調整顯微鏡：

鏡頭調整至10×10之中倍數

帶上前聚焦鏡

光圈調至儕慶桴萭E焦鏡焦距

調整光源至聚焦中心。

(4)調整攝影裝置：

↘CCD(Cohu)

↘Videomate(AJDH)

↘monitor(Vita)

↘videoprinter(Mitsubishi)

記錄紙

㈡選取適當的切片(Identification)

(1)辨識節片(identification of segment)：

將該玻片上之所有切片(section)描畫在紙上

5×10之低倍率

逐一看過並記錄出各切片之外形及其坐標

歸類爲－－L2、L2－L3、L3、L3－L4、L4、L5節片。

(2)篩選數量(screening for Fos-LI)：

10×10＋前聚焦鏡

逐一觀察切片中之c-fos數量

記錄其約略數量爲：多、中等、少等三類

(3)挑選數量(maximal Fos-LI)：

依（2）記錄結果在各組切片中選擇出最多量之Fos-LI

L3（3-5片）、L4（5-10片）、L5（3-5片）。

(4)坐標的記錄(location)：

將切片的中央放置於顯微鏡中"＋"

記錄顯微鏡平台上縱軸及橫軸刻度（橫軸×縱軸）。

㈢攝影(Photocopy)

(1)坐標(Location)：

(2)調整(Adjustment)：

(3)調整進光度：

(4)螢幕上之影像往下移至下方D部位。

(5)排列(Series)：

1)低倍、2)S＋NP區(暗)、3)S＋NP區(亮)、4)S＋NP區(亮)、5)D

區（暗）、6)D區(亮)、7)D區(亮)

(6)設定(Default settings)：

㈣分層計數法

(1)坐標(Location)：

(2)分層(Lamination)：

(3)計數(Countings)：

(4)再計數(Re-checking)：

㈤輸入電腦

(1)將 L3、L4、L5依順序排列。

(2)程式(Program)：

(3)鍵入(Key in)：

(4)排列(Sort)：

(5)對側：

(6)列印出報表。

㈥建檔

(1)抄錄(Booking)：

(2)黏貼(Attachment)：

結　果

第一部份：有效反應與無效反應鼠實驗

一、清醒大白鼠的電針模型：

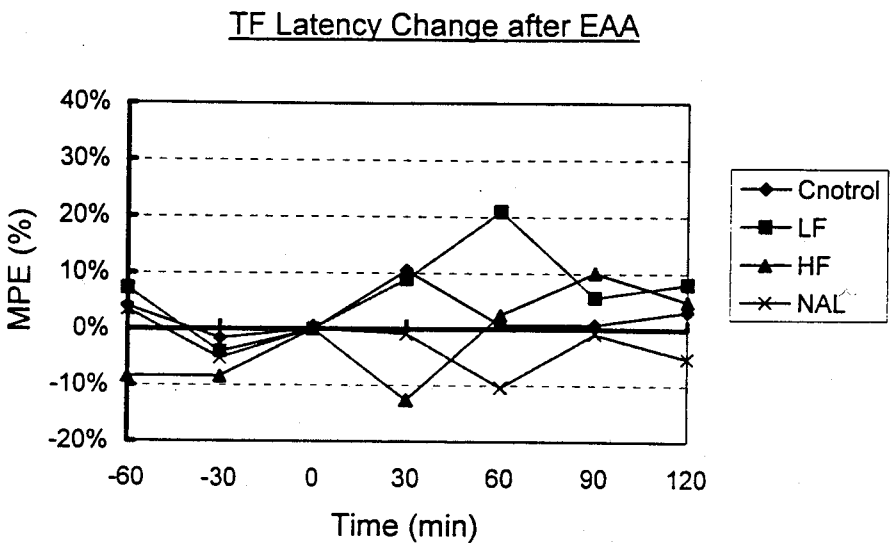
大鼠手術後5-7　天開始進行第一次的測試。短暫的Halothane麻醉後，將電針刺激器連接上覆蓋於老鼠前額之陰性八角體。置入透明圓形的塑膠管中，老鼠無法在塑膠管中自由活動。通電流前先作一次閃尾測試，定爲basal　latency。初通電後可見埋線之腳（左足）有局部的肌肉收縮，正常情況下電流提高至 3 倍 EAT 時，左腳有拍打地面的動作，大鼠在此時大多拱背、固定不動，偶而有躁動行爲。但反覆操作發現，埋線電極模型容易因結締組織增生造成電阻增加，使電針刺激強度達不到我們要求的強度，且外觀上大白鼠表現不出刺激時下肢應有的收縮。再加強電流強度的結果，往往是經由頭部八腳體部形成短路，老鼠因而發生痙攣抽搐現象。爲避免此線路問題，我們改採單純的穴位插針方式，

並在氣體麻醉下進行實驗如下。

二、低濃度麻醉氣體(1%Halothane)之針刺模型：

清醒大白鼠，先在透明壓克力箱內經高濃度麻醉氣體Halothane昏迷後，改由面罩吸入1%Halothane 60min以達到穩定麻醉深度，在兩後肢足三里穴插針，尾端露出置於閃尾實驗平臺上。電針刺激時間共60 min，第60 min停止刺激，並繼續維持穩定麻醉60 min (Time 120)，總麻醉時間共3小時。大白鼠呼氣端以氣體偵測器監視，以維持恆定氣體濃度在1% Halothane。Naloxane組注射藥劑時間同原實驗設計。

初步實驗結果如圖一，共21隻大白鼠(Control組6隻，Low Frequency組6隻，high frequency組5隻，Naloxane組4隻)，體重平均值247+21.5mg，統計四組電針刺激60 min及停止刺激後60 min的止痛效果（MPE, Maximal possible effect%），發現四組平均數值都低於30%(如圖三)，而眞正MPE > 30%者，僅有一隻低頻組白鼠在Time 60 (MPE=30.5%)；而MPE > 20 %者，有一隻低頻組白鼠在Time 30, 60 (MPE=23.5%; 27.2%)、高頻組一隻在Time 30 (21.6%)；其餘大白鼠的止痛強度皆小於20%。

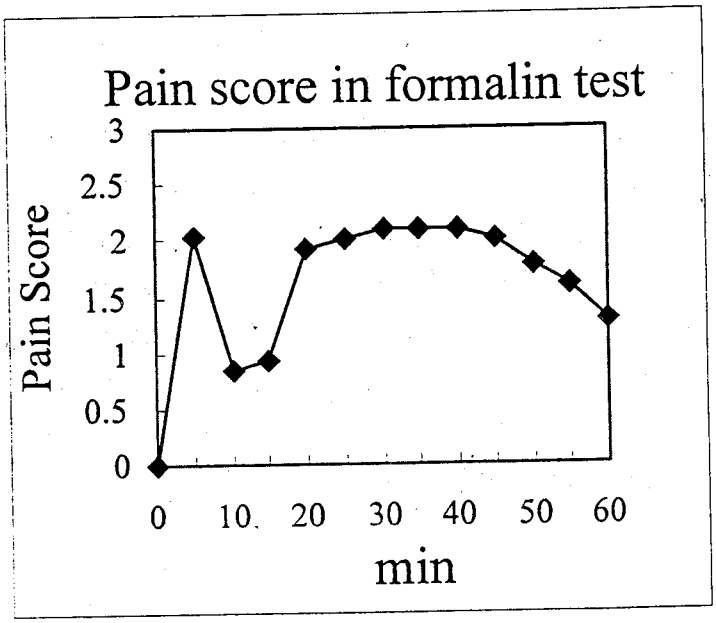


（圖三）

第二部份：清醒及麻醉大白鼠注射福馬林後之電針鎮痛反應

一、清醒大白鼠的福馬林實驗（Formalin test）：

電針60 分鐘後在右足皮下注射 50 ml 1% 福馬林，可發現典型福馬林刺激的兩期疼痛反應。以單位時間的加權計分方式比較實驗組與對照組反應，顯示不因電針而出現有意義的鎮痛作用。(如圖四)



(圖四)

二、麻醉大白鼠的福馬林實驗（Formalin Test）

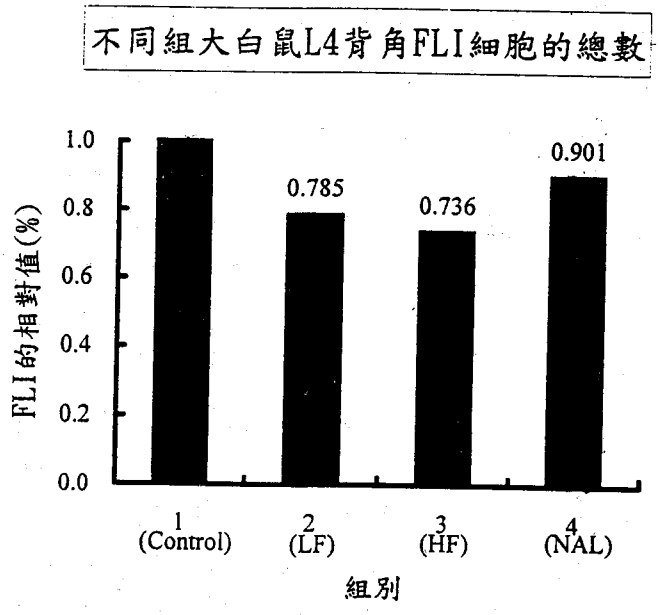
在低倍之dark field背景下審視脊髓切片，根據其白質及灰質之比例，及前角之形狀，可以將各皮節區之特定形態篩檢出來，其中L3有如尖頭鞋，L4有如鈍頭馬靴。我們挑出L4皮節的部份(相當於老鼠足底在脊神經的分布皮節)，定出左側脊髓 Superficial layer、Nucleus propius(NP)、及Deep layer的三個層次，分別記下各層的 Fos-like immunoreactivity神經元的數目，最後作各組的FLI 神經元之總和。

1.比較控制組及電針刺激組之c-fos表達

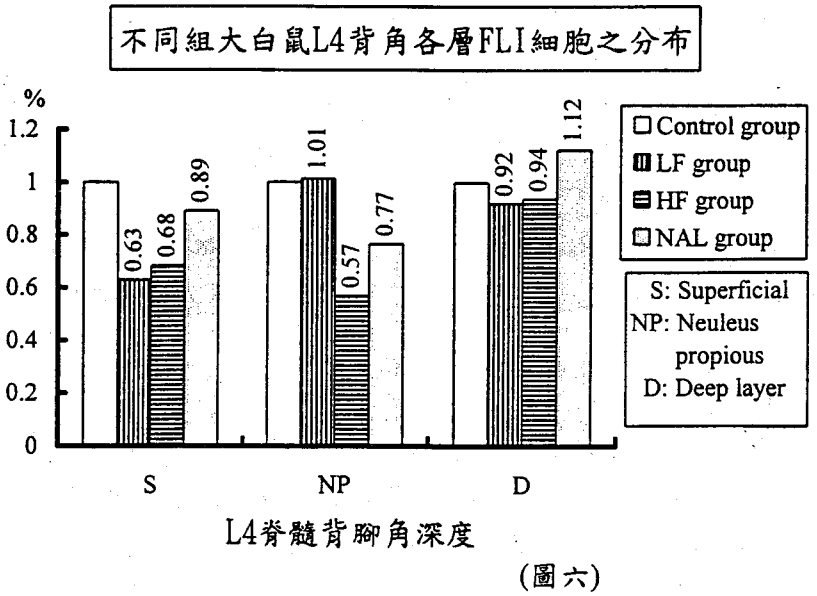
控制組在L4左側的總數的平均值是127.3±4.51，低頻組(LF)平均值是 100±6.24，高頻組(HF)平均值是93.67±5.51，以Naloxane注射的NAL組平均值是 114.76±4.07；將控制組訂爲1，其他各組之比值爲LF (0.78±0.05)，HF (0.74±0.04)，NAL (0.90±0.02)。(圖五)

2.比較各組脊髓背角不同層別之c-fos表達

計算superficial layer、nuleus propius、及deep layer三層的數目在四組的值分別爲：控制組S (65.33+1.16)、NP (24.67+4.73)、D (37.33+1.16)，LF組S (41.33+2.08)、NP (25+2)、D (33.67+6.66)，HF組S (44.67+8.51)、NP (14.1+4.58)、D (35.4+26.7)，NAL組S (58.19+0.86)、NP (18.86+4.19)、D (41.9+1.04)。將控制組訂爲1，其他各組相對之比值繪圖成圖六。（圖五）（圖六）



(圖五)



(圖六)

討　論

本實驗是延續84年度的電針研究，當時我們無法在清醒鼠及麻醉鼠得出良好的針刺鎮痛效果，於是引發我們設計本實驗企圖找出針刺反應鼠及非針刺反應鼠間的區別。當大白鼠以低濃度麻醉氣體(1% Halothane)之針刺模型進行測試時，所得結果仍與84年度的電針研究類似，最明顯的鎮痛效果出現在低頻組第60min處 (MPE=20.1%)，仍未達設計時所定反應鼠MPE大於30%的基本要求，而大部分的大白鼠其針刺鎮痛強度 (MPE< 20%) 不明顯，甚至出現負值。簡言之，在我們從事反應鼠及非反應鼠篩選時，即無法將大白鼠經由閃尾測試分出何者爲對電針刺激表現鎮痛效果。在此情況下，我們無法進行下一步注射各種嗎啡受體的拮抗劑（如m受體：naloxone，d受體：ICI 74864，及k受體：naltrexone），及內源性類嗎啡分解酵素的抑制劑(D-phenylalanine，簡稱DPA)後老鼠疼痛行爲及Fos-LI表現上的反應。

累積過去兩年的經驗，及反覆改變針刺強度變數或刺激方式，皆得出類似「焦慮致痛」（anxiogenic hyperalgesia）的 現象；顯示在目前嘗試的針刺模型下，欲經由動物疼痛的行爲模式，來分析電針鎮痛的效果有實際操作上的困難[20]。因此我們認爲，跨過行爲模式的觀察，直接檢驗針刺對大白鼠脊髓背角的c-fos免疫化學反應，藉由不同角度的觀察，來評估針刺對動物疼痛的影響，可能更爲可行，於是設計第二階段福馬林注射實驗。

首先我們可以觀察到，在控制組大白鼠左腳注射福馬林的化學性刺激後，同側的脊髓背角所產生的c-fos immunoreactivity與過去其他實驗經由機械性傷害刺激所誘發的c-fos反應是類似的[21,22]，大多數的c-fos IR神經元出現在背角表層lamina I- II的部位，其次爲III-V的部位，其他的區域只有少量的c-fos IR神經元出現。而在福馬林注射的對側（右側），只觀察到極少的Fos-LI表達，顯示在我們所用的實驗條件下，FLI神經元的表達與傷害性刺激是一致的。

不論是由低頻或高頻電針刺激造成的c-fos細胞，仍然是以福馬林刺激同側的表達大於對側，但是出現細胞的總數目遠比傷害性刺激來得弱(圖二)。觀察此二組在脊髓背角不同部位減少的程度，可以發現在lamina I-II減少最明顯。根據電生理學家報告，傷害性刺激後在脊髓的神經元

活性集中於背角的第I、II、V層[2324]，偶而有些出現在III-IV層[25]。而經由電針刺激大白鼠的"足三里"穴位，可以在Aδ及c神經纖維傳入部位減少fos樣免疫反應活性，証實不論低頻或高頻的電針刺激確有止痛作用。最近的報導顯示[26,27]，針刺也可以誘導FLI在脊髓背角的表達，大量FLI細胞出現在脊髓背角，但最致密的部位出現在背角的III、IV、V層，而I~II和 V~VI層較少。這與傷害性刺激誘發的脊髓I、II、III層的表達是截然不同的，顯示電針刺激可能主要是激活了粗神經（Aβ纖維），造成FLI表達集中在粗神經纖維所投射的III~IV層區域。而在本實驗可觀察到低頻刺激後，fos-LI在lamina III-IV（NP區）與控制組類似，有較多的c-fos細胞出現，但高頻組則有較顯著的減少，可能代表著高頻組是經由另一種不同的機轉產生止痛效果。Naloxane的注射可以翻轉針刺的效果，過去在人體[28]或小白鼠[29]都可得到証明，本實驗應証此一理論(圖三)。

過去我們曾在清醒鼠的雷射迴避測試及麻醉鼠組的閃尾反射雷射組的實驗中，均得不到明顯的止痛作用，反倒在大部份的電針時間內表現出「疼痛加劇」的現象，且不論在電針的同側或對側均無差異，此處以清醒鼠的福馬林刺激亦得到相同結果。所以在本實驗中，我們加重麻醉深度，可避免因電針刺激引起老鼠大腦皮質因受心理承受壓力表現出情緒上的恐懼害怕而加強或減弱疼痛的干擾因素。因爲福馬林引起的疼痛，包含了早發期的機械傷害性疼痛及遲發期的化學性疼痛，而兩者皆屬超疼痛閾值的疼痛（suprathreshold pain）。由於以針刺所能產生的止痛效果有限（約相當於大白鼠嗎啡 0.5 mg/kg 腹腔注射），對此福馬林引起的強烈疼痛大約只能達到部份的鎮痛作用，由此可解釋在清醒鼠福馬林注射的加權計分圖形上見不到疼痛明顯的降低。由於在麻醉鼠的脊髓背角fos-LI表達上，確實有因電針刺激減少的證據，因此作在動物疼痛行爲的觀察及鎮痛行爲模型的選擇上，都必須十分謹慎，此刻也顯示了Fos-LI在應用上提供了較大的層面，可以彌補行爲觀察不足的部分。總之，本實驗顯示低頻或高頻電針刺激，均可抑制氣體麻醉下大白鼠脊髓背角對傷害性刺激的c-fos表達，而此種止痛的作用會受到naloxane的拮抗而降低。同時，我們認爲低頻電針的止痛機轉可能是藉由激活了粗神經，引起內源性鴉片系統的興奮，有別於「以痛制痛」的理論。而高頻電針的鎮痛機轉則不同於低頻，有待進一步研究。

參考資料

1. Godfrey CM, and Morgan P. A controlled trial of the theory of acupuncture in musculoskeletal pain. J. Rheumatol, 1978,5: 121-124.
2. Loh L, Nathan PW, Schott GD, and Xilkha KJ. Acupuncture versus medical treatment for migraine and muscle tension headaches. J Neurosurg Psychiat, 1984,47:333-37.
3. Ren MF, and Han JS, Rat tail flick acupuncture analgesia model. Chin Med J, 1979,92:576-582.
4. Sato T, Takeshige C, Shimizu S, Morphine analgesia mediated by activation of the acupuncture-analgesia-producing system. Acup Elect-therap Res. 1991,16(1-2):13-26.
5. Huang ZD, Qiu XC, Han JS. The individual variation in acupuncture analgesia: a positive correlation between the effects of eletroacupuncture analgesia and morphine analgesia in the rat. Chen Tzu Yen Chiu 1985,10(2):115-8.
6. Zhou Y, Luo F, Han J. Enkephalinase inhibitor acetorphan and SCH 34826 potentiate the analgesia effect of low frequency electroacupunture in rats. Chen Tzu Yen Chiu, 1990,15(4):310-4
7. Kitade T, Odahara Y, Shinohara S, Ikeuchi T, Sakai T. Studies on the enhanced effect of acupuncture analgesia and acupuncture anesthesia by D-phenylalanine (first report)-Effect on pain threshold and inhibition by naloxone. 1988, 13(2-3): 87-97.
8. Ehrenpreis S. Pharmacology of enkephalinase inhibitors: animal & human studies. Acup & Electro-therp Res. 1985,10(3): 203-8.
9. Zang LJ, Lu XY, Han JS. Influence of CCK-8 on phosphoinositide turnover in neonatal-rat brain cells. Biochem J. 1992, 285:847-850.

10. 韓濟生. 從阿片與抗片的矛盾中研究針刺鎮痛原理. 北京醫科大學學報. 1992, 24(4):257.
11. Bing Z, Villanueva L, Bars DL: Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxane-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. Neuroscience 1990;37:809-818.
12. Han JS, Xie GX, Ding XZ. Fan SG: High and low electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. Pain 1984;2:543-44.
13. He LF, Dong WQ, Wang MZ: Effects of iontophoretic etorphine and naloxane, and electroacupuncture on nociceptive responses from thalamic neurons in rabbits. Pain 1991;44:89-95.
14. Wang Q,Mao LM, Han JS: The role of periaqueductal gray in medication of analgesia produced by different frequencies of electroacupuncture stimulation in rats. Int. J Neurosci 1990;53: 167-72.
15. Fu TC, Halenda SP, Dewey WL: The effect of hypophysectomy on acupuncture analgesia in the mouse. Brain Res. 1980;202:33-39.
16. Hamba M, Toda K: Rat hypothalamic arcute neuron response in electroacupuncture- induced analgesia. Brain Res Bull 1988; 21:31-35.
17. Wang Q,Mao LM, Han JS: The arcuate neucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. Brain Res 1990;513:60-66.
18. Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J. Histochem. Cytochem 1981:29;577-580.
19. Vidal C, Jacob J: Hyperagesia induced by emotional stress in the rat: An experimental animal model of human anxiogenic

hyperalgesia. Ann New York Acad Sci 1986:72.
20. 孫維仁、溫永銳、侯文詠：針刺鎮痛之分子生物學機轉研究— c-fos 細胞致癌基因在大白鼠脊髓背角之反應II. 清醒及麻醉大白鼠針刺後對不同傷害性刺激之行爲反應的初步實驗結論. 行政院衛生署委託八十三年度中醫藥研究計劃成果報告。
21. Ballitt E: Expression of c-fos like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. J Com Neurol, 1990; 296: 517-30
22. Presley RW, Menetrey D, Leviene JD, el at: Systemic morphine suppress noxious stimulation-evoked Fos protein-like immunohistochemistry in the rat spinal cord. J Neurosci 1990;10:323-35
23. Menetrey D: Spinal nociceptive neurons at the origin of long ascending pathways in the rat: electrophysiological, anatomical and immunohistochemical approaches. In JM Besson, G Guilbaud and M Peschanski (Eds), Thalamus and Pain, Elseriver, Amsterdam 1987,pp21-34.
24. Menetrey D, Giesler J, Besson JM: An analysis of response properties of spinal cord dorsal horn to non-noxious and noxiousstimuli in the spianl rat. Exp Brain Res 1977;27:15-33.
25. Meitchell D, Hellon RF: Neuronal and behavioral responses in the rats during noxious stimulation of the tail. Proc R Soc Lond 1977;187:169-94.
26. Lee JH, Beitz AJ: Electroacupuncture modified the expression of c-fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. Brain Res Bull;1992,577:80-91
27. 紀如榮，王曉民，韓濟生:電針刺激可在大鼠脊髓誘發Fos樣蛋白的生成. 生理學報1992;44:394~400
28. Mayer DJ, Price DD, Rafii A: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxane. Brain Res 1977;121:368-72.

29. Fu TC, Halenda SP, Dewey WL: The effect of hypopysectomy on acupucnture analgesia in the mice. Brain Res 1980;202:33-39.

編號：DOH85-CM-016

中藥蟾酥之bufalin成份止痛與c-fos細胞致癌基因之關係

A study on the bufalin analgesia and c-fos expression in the Guinea pig

周 明 加

中國醫藥學院

中文摘要

研究已證實當生物體受到外界刺激而產生痛覺後，某些神經原內c-fos proto-oncogene的活性會上升，因此利用免疫細胞化學法來辨識c-fos proto-oncogene的表現，可作爲神經原活性之指標。蟾酥爲中國民間應用於強心、止痛、止血等的常用藥物。經成份分析後，知其中的bufalin爲其主要藥效成份。本研究在分析以formalin誘導天竺鼠產生痛覺後，再注射bufalin，以觀察動物脊髓背角區神經原c-fos proto-oncogene之變化。天竺鼠於接受 0.1ml 1% formalin之注射後(注射部位爲後足)，可於腰脊髓節觀察到有c-fos proto-oncogene免疫反應之細胞。實驗組之動物於接受 formalin之注射前或後30分鐘，接受腹腔內注射0.1ml 0.005% bufalin，其腰脊髓節還是可觀察到有c-fos免疫反應之細胞，其數量較對照爲少，但數量之差異在統計上不顯著。本研究證實 formalin可誘導痛覺之產生，因而引起動物脊髓背角區神經原c- fos proto-oncogene之表現，而實驗之bufalin濃度對痛覺之抑制則不明顯。

關鍵詞：痛覺；bufalin；c-fos免疫細胞化學法；天竺鼠

ABSTRACT

C-fos is a proto-oncogene that is expressed within some neurons following peripheral stimulation. The protein product, c-fos protein, can be identified by immunocytochemical techniques, therefore, c-fos expression might be used as a maker for neuronal activity. Bufalin, an active principle of the traditional Chinese medicine chan'su, has been proved to be a potent pain-releaser. The present study has analyzed patterned of c-fos expression in the neurons of the dorsal horn in the spinal cord of both control and experimental animals subjected to formalin induction and injection of bufalin before or after formalin injection. Cells with c-fos immunoreactivity was found in the lumbar spinal cords of the control animals. Labelled cells were also found in the lumbar spinal cords of the experimental animals. The

前言

中國傳統醫學在消炎止痛方面已有數千年的臨床試驗載於中醫典籍(1, 2, 3)。蟾酥為中國民間應用於消炎、止痛及消腫等(4, 5)，經成份分析後，知其中的 bufalin 為主要成份(10)。

而近年來，西方醫學研究顯示，當於疼痛下，神經原會產生 *c-fos* proto-oncogene 的強烈表現(6, 7, 9, 13, 19)，顯見 *c-fos* proto-oncogene 和疼痛有相當密切之關聯。*c-fos* 在細胞致癌基因中，歸類於 immediate-early gene(16)，在正常神經原中很活躍，扮演著調節的重要角色。在內生性止痛機轉的研究裡，目前已肯定 *c-fos* proto-oncogene 的表現和內啡物質(endogenous opioid peptide)(17, 18)，如 pre-prodynorphin mRNA 呈水平關係，因而啓發了 bufalin

止痛研究的興趣。

由於目前國內外有關 bufalin (bufalinoid) 止痛與 *c-fos* 表現的關係尚未有研究報告。因此擬結合中國傳統之止痛藥劑：蟾酥與神經原 *c-fos* proto-oncogene 之表現，以探討止痛之機轉。

材料與方法

一、動物準備

雄性天竺鼠，體重約 200 公克，共 30 隻，分成三組，每二隻飼養於籠內，光照與熄燈各 12 小時，自由進食。

二、實驗步驟

A. 第一組：實驗對照組。本組動物先接受 1% formalin 之皮下注射(劑量為 0.1ml），注射部位於右後足。經 30 分鐘、1 小時、2 小時和 4 小時，分別犧牲動物，由左心室灌流生理食鹽水及 4% paraformaldehyde(溶於 0.1M 之磷酸鹽緩衝液內)計 500 毫升。切開脊柱，取出 L1~L6 之脊髓節，浸於固定液內兩小時，再置換於內含 30%蔗糖之 0.1M 磷酸鹽緩衝液內，過夜。於-15 ℃下，以冷凍切片機將組織切成厚約 30mμ 之切片。經由白兔 *c-fos* 初級抗體 (1:7500, oncogene)於 4 ℃下反應 48 小時，再以羊抗兔 IgG 的 biotin 次級抗體反應兩小時，以 ABC 試劑做 30 分鐘之聚合反應後，用 0.05% DAB 呈色，再將切片貼於玻片上，經一般組織之封片法將玻片封片。

B. 第二組：實驗組。本組動物於接受 formalin 之注射後，經 30 分鐘，再將 0.1ml 0.005% bufalin （溶於絕對酒精內）行腹腔內

注射，經 30 分鐘、1 小時、2 小時與 4 小時，將動物犧牲，其步驟、*c-fos* 免疫細胞化學法等皆同第一組。

C. 第三組：實驗組。本組動物先接受 0.1ml 0.005% bufalin 之腹腔內注射，經 30 分鐘，再以皮下注射 formalin，約經 30 分鐘、1 小時、2 小時和 4 小時，再將動物犧牲。其步驟、組織取樣、*c-fos* 免疫細胞化學反應等，皆同第一組。

三、分析

所有之組織切片先於低倍下，以暗視野觀察其皮節區，再以高倍率(200 倍或 400 倍)，以 camera lucida 繪出其外觀，點出具 *c-fos* proto-oncogene 反應之處，回到暗示野下描繪出背角各分層(Rexed lamination)之界限，再以黑白負片拍攝，以保留之，並洗出相片。最後再經統計分析，比較三組動物，以找出變化之關係。

結果

經福馬林注射後 30 分鐘，在動物之腰脊髓節內並未發現有任何 *c-fos* 免疫反應之細胞。注射後 1 小時，則可觀察到少許細胞之細胞核呈現 *c-fos* 免疫反應。至 2 小時，呈現 *c-fos* 免疫反應細胞之數量則大為增加。但於注射後 4 小時，則只剩很少量的細胞有反應(圖一)。顯見 *c-fos* 約在痛覺產生後 1 小時便呈現，至 2 小時達高峰，隨後便下降。呈現 *c-fos* 免疫反應之細胞主要集中在第四至第六腰脊髓節(圖二)內，這些呈現 *c-fos* 免疫反應之細胞位於腰脊髓節之背側角的第 I 和第 II_o 層，以及第 V 和第 VI 層內，另外在第

II_i、第 III 與第 IV 層內也有少許細胞有反應。

於福馬林注射後30分鐘，再給予腹腔內注射0.005% bufalin。經30分鐘以及1小時後，只有少許細胞有 *c-fos* 免疫反應。2小時後，則可觀察到呈現 *c-fos* 免疫反應細胞數量增加(圖一)。但至4小時後，有免疫反應之細胞則只剩少量幾個。如同第一組，這些具 *c-fos* 免疫反應之細胞也是集中於第四至第六腰脊髓節內之背側角的第 I 和第 II_o 層，以及第 V 和第 VI 層內。

於腹腔內注射 0.005% bufalin 後 30 分鐘，再注射福馬林，經30分鐘以及1小時後，腰脊髓節內也是只有少許細胞呈現 *c-fos* 免疫反應。至2小時則呈現 *c-fos* 免疫反應之細胞量上升。至4小時後，其 *c-fos* 免疫反應之細胞則只有少量幾個(圖一)。

經統計分析後，實驗組和對照組間具 *c-fos* 免疫反應之細胞，其數量上之變異並無統計上之差異。

討論

本研究結果證實當生物體受到外界刺激，如利用福馬林以產生痛覺，會引起中樞神經系內某些神經原之細胞核表現 *c-fos*。經由熱刺激或化學刺激引起神經原表現 *c-fos* 經由反應之模式和與經由電生理或神經追蹤劑所得到之結果頗一致。電生理學家以化學方式刺激鼠類，發現其腰脊髓節之第 I、第 II 和第 V 層的神經原會被激活，而第 III 和第 IV 層只有少許神經原被激活(14, 15)。另外第 VI 層(11, 12)和第 X 層(8)也含有許多與痛覺傳遞有關之神經

原。本研究結果亦顯示經由注射福馬林後，天竺鼠之腰脊髓節內具 *c-fos* 反應之細胞亦有類似之神經原分佈狀況。此情況另與 Menetrey 等人('89)以化學刺激方法刺激動物，於 16 小時後將動物犧牲，經由免疫細胞染色法，發現第 I 、第 II 和第 V 層有較多之 *c-fos* 標誌之神經原分佈情形很類似。但 Menetrey 等人('89)另外發現脊髓腹側角也有許多神經原有反應，而第 III 和第 IV 層卻只有少許神經原有反應。此結果與本研究結果不大相同，兩者之差異可能是週邊刺激方式和刺激時間不同而導致的。

本研究結果顯示經由腹腔注射 0.005% bufalin 後，並不會明顯降低動物腰脊髓節內受福馬林刺激而呈現 *c-fos* 免疫反應細胞的數量。顯然本研究所使用之 bufalin 劑量並不足以抑制痛覺之產生，因此仍需進一步探討，以明瞭 bufalin 之止痛機轉。

結論與建議

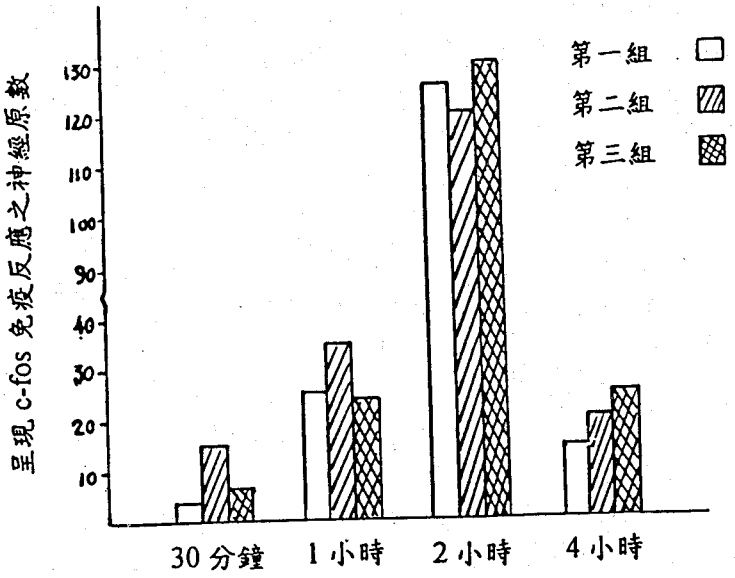
1. 經由 formalin 之注射可誘導痛覺之產生，因而引起動物脊髓背角區神經原 *c-fos* proto-oncogene 之表現。
2. 經由腹腔注射 0.005% bufalin 後，動物腰脊髓節內受福馬林刺激而呈現 *c-fos* 免疫反應細胞的數量會稍微下降。
3. 由 2 知 bufalin 還是會降低受福馬林刺激而呈現 *c-fos* 免疫反應細胞的數量，因此本實驗應調整 bufalin 之濃度，以應證 bufalin 是否具止痛作用（本研究現以不同濃度之 bufalin 繼續進行實驗）。

參考文獻

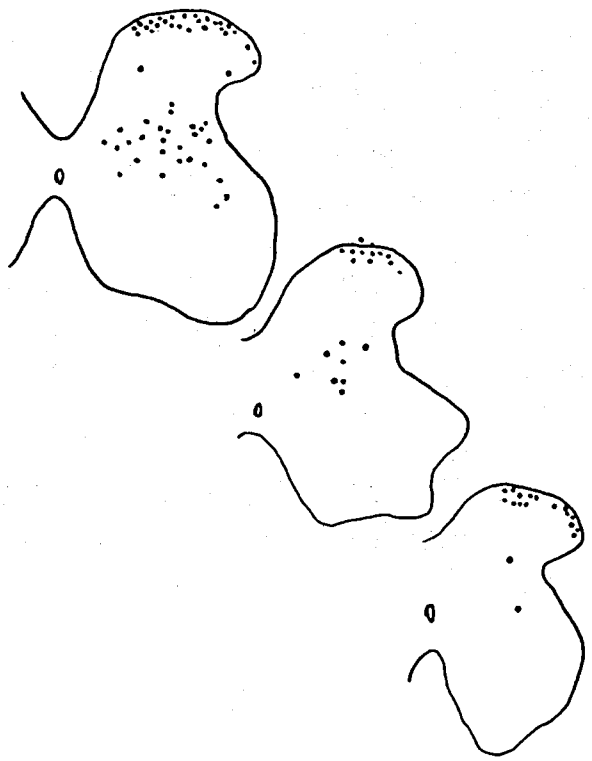
1. 明，李時珍：本草綱目(1963 重刊)， pp.1318-1320，文友書局。
2. 宋，唐愼微等纂：經史證類，大觀本草(中國醫藥研究所， 1971 重刊)，卷 22 ， pp.492-493 。
3. 謝觀：中國醫藥大辭典(商務印書館， 1970 重刊)， pp.4481-4484 。
4. 張賢哲：台灣產藥材蟾酥之研究(一、二、三報)。
5. 張賢哲，蔡貴花：中藥炮製學，中國醫藥學院出版組， 1992 。
6. Bullit,E., Induction of *c-fos*-like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation, Brain Res., 493(1989)319-397.
7. Coderre, T.J., Vaccarino, A.L. and Melzack, R., Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection, Brain Res., 535 (1990)155-158.
8. Honda, C.N. and Perl, E.R., Functional and morphological features of neurons in the midline region of the caudal spinal cord of the cat, Brain Res., 340 (1985) 285-295.
9. Hunt, S.P., Pini, A. and Evan, G., Induction of *c-fos*-like protein in spinal cord neurones following sensory stimulation, Nature, 328(1987)632-634.
10. Jing, Y., Watabe, M., Hashimoto, S., Nakajo, S. and Nakaya, K., Cell cycle arrest and protein kinase modulating effect of bufalin on human leukemia ML1 cells, Anticancer Res., 14 (1994) 1193-8.
11. Menetrey, D., Spinal nociceptive neurons at the origin of long ascending pathways in the rat; electrophysiological, anatomical and immunohistochemical approaches. In J.M. Besson, G. Guilbaud and M. Peschanski (eds.)(1987): Thalamus and Pain, Amsterdam: Elsevier, pp. 21-34.
12. Menetrey, D. and Besson, J.M., Ventromedial and deep dorsal horn neurons at the region of the spinoreticular and spinothalamic tracts in the rat: evidence for particular neuronal populations. In M. Rowe and W.D. Willis (eds.)(1985): Development, Orginization, and Processing in Somatosensory Pathways, New York: Alan R. Liss, pp. 231-238.

13. Menetrey, D., Gannon, A., Levine, J.D. and Basbaum, A.I., Expression of *c-fos* protein in interneurons and projection neurons of the spinal cord in response to noxious somatic, articular, and visceral stimulation, J. Comp. Neurol., 285 (1989) 177-195.
14. Menetrey, D., Giesler, G.J. and Besson, J.M., An analysis of response properties of spinal cord dorsal horn neurons to non-noxious and noxious stimuli in the spinal rat., Exp. Brain Res., 27 (1977) 15-33.
15. Mitchell, D. and Hellon, R.F., Neuronal and behavioral responses in rats during noxious stimulation os the tail, Proc. R. Soc. Lond. B. 197 (1977) 169-194.
16. Morgan, J.I. and Curran, T., Stimulus transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes, Trends in Neurosci., 12(1989)459-462.
17. Noguchi, K., Dubner, R. and Ruda, M.A., Preproenkephalin mRNA in spinal dorsal horn neurons is induced by peripheral inflammation and is co-localized with Fos and Fos related proteins, Neurosci., 46(1992)561-570.
18. Presley, R.W., Menetrey, D., Levine, J.D. and Basbaum, A.I., Systemic morphine suppresses noxious stimulus-evoked Fos protein-like immunoreactivity in the rat spinal cord, J. Neurosci., 10(1990)323-335.
19. Williams, S., Evan,m G.I. and Hunt, S.P., Changing patterns of *c-fos* induction in spinal neurons following thermal cutaneous stimulation in the rat, Neurosci., 36 (1990)73-81.

備註：本研究計畫原本之 bufalin 濃度爲 0.05%，後因此濃度會造成動物死亡，便參考國外多篇文獻（其濃度也有所不同）將濃度將低十倍。



圖一、以1%福馬林注射後，於不同時間內，各組具有c-fos 免疫反應之神經原數。



圖二、Camera lucida 之圖顯示於腰脊髓節(L4, L5, L6)內，呈現免疫反應之神經原位置。

計畫編號：DOH 85-CM-017

中醫傳統方劑對於大鼠實驗性心律不整之研究

The Studies of Chinese Traditional Prescriptions on the Experimental Arrhythmia in Rats

中國醫藥學院

蔡 輝 彥

中文摘要

心律不整在傳統中國醫學中屬怔忡、驚悸之範疇，歷代醫家對於此證候之病因、病機、治法方藥等有諸多論述，強調辨證分型，依證型靈活運用處方，本研究乃選擇臨床常用之四種辨證分型法則，分別選出各型之代表性方劑：心血兩虛型（歸脾湯）、氣陰兩虛型（炙甘草湯）、脈絡瘀阻型（血府逐瘀湯）、陰虛火旺型（天王補心丹），利用動物實驗之模式，以不同藥物誘發大鼠實驗性心律不整，觀察這四種方劑（濃度分別爲 0.5 g/kg、1.0 g/kg、2.0 g/kg 靜脈注射給藥）對於 Picrotoxin、Aconitine、Ouabain、Epinepherine 等四種藥物誘發心律不整之預防效果。結果顯示：

1. 歸脾湯與天王補心丹對於 Picrotoxin 所誘發（3.5 mg/kg，iv）之心律不整的效果最佳。對誘發之潛伏期有延長作用，對心律不整作用時間則有縮短之作用，甚至有完全對抗之效果。顯示此二方劑對 Picrotoxin 所致中樞興奮之心律不整有抑制作用。
2. 各方劑之實驗組對於 Aconitine 所誘發（35 ug/kg，iv）心律不整之預防作用，與對照組並無顯著差異。

3. 炙甘草湯與血府逐瘀湯對於 Ouabain 誘發（0.5 mg/min，iv infusion）心律不整之預防作用。能明顯提高心室早期收縮閾值及大鼠致死劑量。顯示此二方劑對 Ouabain 所致之心律不整有對抗作用。
4. 炙甘草湯對於 Epinephrine（5 ug/min，iv infusion；每隔十分鐘再加 10 ug/min）所誘發之心律不整有提高心室早期收縮閾值之作用。天王補心丹與中劑量之炙甘草湯有提高致死劑量之作用；而血府逐瘀湯之致死劑量平均值亦高於對照組，但未達統計學意義。
5. 對血壓之影響方面，炙甘草湯與天王補心丹在低（0.5 g/kg）、中（1.0 g/ kg）劑量有升壓作用，在高（2.0 g/kg）劑量則有降壓作用，顯現出雙向調節之功能；歸脾湯與血府逐瘀湯於高劑量亦有降壓作用。
6. 對心率方面，各方劑皆有使心跳減緩之作用。

由以上結果顯示，中醫傳統方藥對於心律不整之治療應有其獨特的效果，而且不同的方劑對於同一症狀之治療效果顯現不同的結果。可見傳統中醫之治療，需配合臨床之辨證論治，隨證用藥，才可收到更好的療效。至於其作用機轉有待更進一步的探討。

關鍵詞：中醫傳統方劑，實驗性心律不整

ABSTRACT

In traditional chinese medical science, arrhythmia belongs to the category of severe palpitation (zeng chong, 怔忡), frighten palpitation (jing jih, 驚悸). Chinese medical physicians through the ages had set up many comments about its cause, mechanisms, therapeutic principles and prescriptions, and emphasized differential diagnosis, and employed prescriptions according to the type of diagnosis. According to the principles of differential diagnosis which were frequently used in clinical, four representative prescriptions were chosed in this study: for insufficiency of heart-blood (心血兩虛): Guei- Pyi-Tang (歸脾湯, EQ); for deficiency of both vital energy and yin(氣陰兩虛): Zhi-Gan- Tsao-Tang (炙甘草湯, GC); for blood stasis of channel and meridian(脈絡瘀阻): Shiee- Fuu-

Jwu-Iu-Tang (血府逐瘀湯, SF); for insufficiency of yin leads to hyperactivity of fire (陰虛火旺): Tian-Wang-Buu-Shin-Dan (天王補心丹, TW), respectively. In order to induce experimental arrhythmia in rats, four different inducers (picrotoxin, aconitine, ouabain and epinephrine) were used. The effects of these four prescriptions (0.5 g/kg, 1.0 g/kg and 2.0 g/kg) on the prevention of arrhythmia induced by each inducer were observed. The following results were obtained:

1. EQ and TW were the most effective prescriptions on the picrotoxin-induced arrhythmia: They prolonged the induced latency and shortened the duration of arrhythmia even entirely antagonized.
2. All prescriptions have no significant differences in the prevention of aconitine-induced (35 μg/kg, iv) arrhythmia.
3. GC and SF could prevent the ouabain-induced arrhythmia and signifcantly increase the threshold of premature ventricular constraction (PVC) and the lethal dose of rats.
4. GC could prevent the arrhythmia and increased the threshold of PVC induced by epinephrine. TW and GC (1.0 g/kg) increase the lethal dose induced by epinephrine. And the lethal dose of SF was higher than the control group but no significant in statistics.
5. GC and TW were dual modulation in rat arterial blood pressure. They produced hypertensive effect in low (0.5 g/kg) and median (1.0 g/kg) doses, but hypotensive effect in high (2.0 g/kg) dose. EQ and SF showed makedly hypotensive effect. And all prescriptions could attenuate the heart rate.

The above results showed that the therapy of traditional chinese medical prescriptions on arrhythmia has unique effect. The therapeutic effect in different prescriptions on the same sign showed different results. Therefore, the therapy of traditional chinese medical science had to be based on the

clinical differential diagnosis. The uses of medicines usually accorded the symptoms and signs. However, the mechanisms of all prescriptions need to be further investigated.

Key Words：Chinese Traditional Prescriptions , Experimental Arrhythmia

前　言

心臟疾患目前仍威脅著全人類，尤其是心律不整 (arrhythmia)，在整個心臟疾患的致死率仍佔有很高的比例[1]。目前已證實心律不整不僅是存在於心臟疾患的病人，在正常中年人，老年人和健康年輕人， 或常生活於壓力與疲憊的人亦都有 50% -80% 的發生率，而且隨著年齡的增長，其比例有增高的趨勢[2-5]。雖然大部分的人都沒有什麼顯著症狀，可是較嚴重的心律不整，如：心房振顫、心房撲動、房室阻斷、室搏過速等，會隨著年齡增大而增加其機率[6]。

目前治療心律不整的藥物大概可分爲以下四種：(1)鈉離子抑制劑 (Sodium channel blockers)： 主要作用在於抑制鈉的快速進入，降低動作電位 phase 0 的上升速率，同時可延長細胞的恢復期，因此而抑制心電的傳導速度和延長不反應期。此類藥物包括：Class Ⅰa (如 Quinidine)、Class Ⅰb (如 Lidocaine)、Class Ⅰc (如 Flecainide) 等三類。(2)腎上腺素β阻斷劑 (β-blockers)：主要作用在於減少心臟的自律性而消除房室結轉進型促動，代表之藥物爲 Propranolol、Esmolol等。(3)延長動作電位時程藥物：主要作用爲強力延長動作電位的持續時間和不反應期，代表藥物爲如 Amiodarone。(4)鈣離子阻斷劑(Calcium channel blockers)：主要作用爲抑制慢通道(Calcium channel)，抑制 phase 4 的上升，降低靜止電位，延長不反應期，代表藥物如 Verapamil[7]。然而這些藥物仍然不是很完備，常因效力不足或副作用過大而令臨床使用上受到限制[8]，甚且有部分病患因爲藥物使用不當而導致更厲害或新的心律不整型式 (Proarrhythmia effect)，甚且會致命[9]。因此現今我們仍需積極發展一些較長效，作用範圍更廣，副作用較小之新藥物。

近年來對於心律不整的治療藥物有許多新的發展，　中醫藥方面尤是，不論在單味藥或方劑方面都有快速的進展，在單味藥方面，例如：三七（田七）中所含之人參二醇甘[10]、蒲黃之水提物[11]）、瓜蔞皮之水煎劑[12]、蛇床子水提物之蛇床素[13]、冬蟲夏草溶液[14]、五加科之樹參葉[15]、黃連素（小蘗鹼，Berberine）、苦參總鹼、鉤藤總鹼、延胡索鹼[16-17]、羌活[18]、甲基連心鹼[19]等，透過動物實驗之模式，都可證實對於多種不同模式誘發之心律不整有對抗作用。亦有研究顯示青皮注射液對於室上性心動過速有明顯治療效果[20]。在方劑方面，例如：炙甘草湯（復脈湯）[21-23]、參脈液[24]、黃連生脈飲[25]、歸脾湯[26]、調脈湯[27]、黃連甘草湯[28]、穩心靈[29]等，亦有相當程度之療效報告。

提出「心動悸」、「心下悸」、「心中悸」和「臍下悸」等不同名稱，　心中悸與心動悸是指心臟跳動劇烈，心下悸與臍下悸則指胃脘部及小腹部筑動不安，並指出六淫風寒之襲、痰飲水飲瘀血之所傷，氣血陰陽之虧虛，外感發汗太過，吐下不當等爲其病因。而病機主要有三：(1)飲邪內停：飲屬陰邪其性流動，凌於心則心悸，停於中則心下痞滿而悸，蓄於下則臍下筑動，飲阻陽遏則更可見心悸而肢厥。因而在治則上著重溫化水飲，通利下焦水道，而不由心論治，不用養心益氣安神鎮靜之品，選用苓桂朮甘湯、小半夏加茯苓湯、半夏麻黃丸、茯苓桂枝甘草大棗湯、茯苓甘草湯、眞武湯等治療。　(2)氣血不足：人之所主者心，心之所養者氣血也，若氣血不足，神即失守，即仲景所謂「寸口脈動而弱，動即爲驚，若即爲悸」。氣血不足者，包括男子面色蒼白、過下之、發汗過多……等。因此治則採用溫心陽、養心血、滋心陰、安心神等法則，選方桂枝甘草湯、小建中湯、炙甘草湯等。　(3)　疏瀉失調：包括小柴胡湯、四逆散之適應證，此二方疏瀉肝膽，調節氣機，使得三焦決瀆得以正常運化，運轉少陽氣機，上焦得通，津液得下，而動悸得止[30]。

《諸病源候論》中則有風驚悸候，虛勞驚悸候，傷寒悸候，霍亂心腹築悸候之區分，認爲體虛，心氣不足，心爲風邪所乘，則致氣虛，風邪搏於心則驚不安，驚不已則悸動不定。又虛勞損傷血脈，心氣不足爲邪氣所乘則成虛勞驚悸。又傷寒汗下之，渴而飲水，水氣乘心而成傷寒悸。　又吐下三焦五臟不和，脾氣又虛，脾土不能制水，水與氣上乘心亦可作悸[31]。唐・孫思邈《備急千金要方》則提出兩個致悸的病因：　(1)食少飲多水停心下則作悸，　(2)陽氣名擊，陰氣內傷、傷則寒、寒則虛，

虛則驚掣心悸。並擬方定心湯主治[32]。到了成無己《傷寒明理論》則對傷寒論所提之悸作更進一步疏注：悸者，心忪是也，築築惕惕然動怔怔忪忪不能自安者是矣」。認爲心悸之由一者氣虛，二者停飲[33]。金元時期陳無擇《三因方》首先提出驚悸是因事有所大驚，病在心膽經，屬於不內外因；忪悸則因心中汲汲於貧賤、富貴及久思所愛，病在心脾經，屬內所因；冒寒暑濕，塞閉諸經，令人忽忽若有所失，恐恐如人將捕，中脘忪悸，此乃外邪。將驚悸之因概分爲三類[34]。劉完素《素問玄機原病式》首創火熱致悸之說，他認爲躁動煩熱，擾亂不寧皆屬火之體，因此心胸躁動（即怔忪，心忪），皆是火熱引起，是以他提出水衰火旺，心胸躁動，天王補心丹主之[35]。

到了金元時期，對於驚悸認識最深的屬朱丹溪，在《丹溪心法・驚悸怔忡》中提到：「驚者恐怖之謂，使人有惕惕之狀是則爲驚；悸者怔忡之謂，使人有怏怏之狀則爲悸」。並認爲心血一虛，神氣不守，此驚悸之所肇端也。而其標，在驚爲痰，在悸爲飲，因此丹溪對於此病証之治療大綱爲「驚者與之豁痰之劑；悸者與之逐水消飲之劑」。驚悸有時，用硃砂安神丸；痰迷用定志丸加琥珀、鬱金；血少者用四物、硃砂安神丸[36]。

明清時期，　對於心悸怔忡的認識更是百家爭鳴，較先前各家學說更爲精要，並且有更新之論點出現，　諸如：虞摶《醫學正傳》認爲怔忡驚悸之候，或因怒氣傷肝，　或因驚氣入膽，母能令子虛，因而心血爲之不足，又或遇事繁冗，思想無窮，則心君亦爲之不寧，故神明不安而怔忡驚悸之證作矣。此外更以「有時而作」，「無時而作」，來區分驚悸與怔忡[37]。戴思恭《證治要訣・總論證治》中亦提及：「怔忡即忪悸也，忪悸與驚悸若相類而實不同，驚悸者因事有所驚，而悸忪者本無所驚常心忪而自悸」。關於其治則則提出：「驚悸者，因事有所大驚，觸忤心神，氣與涎鬱，遂生驚悸，此乃心虛膽怯所致，宜溫膽湯。怔忡，久思所愛，觸事不忘，虛耗眞血，心血不足，遂成怔忡，俗謂心忡脈亂是也，宜益榮湯」。另外，因痰飲而致怔忡者，則用導痰湯加炒酸棗仁下壽星丸[38]。李梴《醫學入門》雖以爲怔忡乃因驚悸日久而成，不過就他的觀點，驚、悸仍屬不同二證，是以又提及：「悸，動也，心膈間客邪乘之，筑筑然觸動，如人將捕，即怔忡意也」。關於病因病機方面，亦認爲水飲，體虛，汗下後內虛，爲三大主因。治則方面則提出：「大約先煩後

悸者爲虛，小建中湯、眞武湯。先悸後煩者爲熱，小柴胡湯。汗後眩冒者，桂枝甘草湯。脈代者，炙甘草湯入酒少許」[39]。由張仲景至此，對於驚悸，怔忡之病因病機已有完整的描述，可知驚悸與怔忡是相類的疾病，不過仍屬不同之兩個證候，其區別如下表所示[40]：

	特　點	病　　因	病　　機
驚悸	外有所觸 有時而作	內因：思慮過度心膽虛怯 或心虛停痰 外因：七情刺激	驚則氣亂 觸忤心神 心無所主
怔忡	本無所驚 心中自動 無時而作	內因：驚悸日久或久病體虛 外因：或有所觸，如觸冒風寒暑濕； 或溫邪久羈，灼傷眞陽或脈 痺不已，複感外邪，內舍予心	陽血不足，心失所養，水不濟火，虛火擾心，陽虛水飲凌心或陽虛氣弱不能溫養心脈或淫邪犯心，心脈痺阻

明代王紹隆《醫燈續焰・悸怔忡》則以爲「悸則心中微動，如恐如驚，怔忡則心胸振築莫知其來」。並認爲忡悸之因包括：痰積飲停，氣衝火擊、中氣虛、心經氣血不足、心液過耗，　汗多亡陽等，治療則分別以導痰湯、補中益氣湯、四物湯、炙甘草湯等隨證治之。王肯堂則由劉完素所言：「水衰火妄，心胸躁動謂之怔忡」。得到啓發，從而認爲心包絡之火游行於五臟，因此五臟之氣妄動者皆屬火，各臟有疾皆能與包絡之火合動而成爲悸，是以悸之所以發生乃是因心臟之氣不得正，動而爲火邪所引[41]。到了張景岳，對於悸、怔忡又有了更明確及全面性的論述，他在《景岳全書・怔忡驚恐》中提出：「諸動氣皆不可汗下也，凡此者即怔忡之類」。並認爲怔忡之證唯有陰虛勞損之人才有之，治法當「速宜養氣養精，滋培根本，並宜節勞節欲，戒酒色……不可誤認痰火而妄施清利之劑」。在治則方面則認爲怔忡驚恐，　雖有肝腎心脾之分，然陽統乎陰，心本乎腎，所以上不寧者，未有不由乎下，心氣虛者，未有不因乎精……。對於心脾氣血本虛，而致神志昏亂者，俱火，宜七福飲，甚者大補元煎；　命門水虧，眞陰不足而怔忡不已者，左歸飲；　命門火虧，眞陽不足怔忡者，右歸飲；三陰精血虧損，陰中之陽不足，而爲怔忡驚恐者，大營煎或理陰煎；　水虧火盛，煩躁熱渴而怔忡驚悸不寧者，二陰煎或加減一陰煎；　思鬱過度，耗傷心血，而爲怔忡驚悸者，逍遙

飲或益營湯；若寒痰停蓄心下而怔忡者，薑朮湯主之[42]。

《石室祕錄》則認爲怔忡之證屬心經之病，擾擾不寧，心神恍惚驚悸不已，病屬肝腎之虛而心氣之弱也，若作痰治往往殺人，因而擬甯靜湯（棗仁、麥冬、白朮、人參、白芍、熟地、元參、白芥子）此方由心、肝、腎三經同治，則陰陽之氣自交，上下相資，怔忡自定，而驚悸恍惚之證亦盡除矣[43]。《證治匯補・驚悸怔忡》中提及肝膽心虛，或因怒傷肝，或因驚入膽，母令子虛，而心血爲之不足，或富貴汲汲，貧賤戚戚，憂思過度，或遇事煩冗，則心君亦爲之不寧，皆致怔忡驚悸之證，病因包括：鬱痰、停飲、痰結、氣鬱、陰火……主以安神丸，心虛甚者加茯神、人參；神不寧者加柏子、棗仁、遠志；痰加貝母、南星、半夏、石菖蒲，或用吐法；水飲，宜用小半夏茯苓湯；氣虛加參、耆；血虛用四物；腎虛用地黃湯；陽虛用八味丸；痰結用溫膽湯或滾痰丸；氣鬱用四七湯[44]。《醫學心悟・驚悸恐》：悸即心動也，與驚、恐此三者皆發於心而肝腎因之。悸爲心動，謂之怔忡，　心築築而跳，搖搖而動也，皆由心虛挾痰所致，定志丸加半夏橘紅主之[45]。

《張氏醫通・神志門》認爲悸即怔忡之謂，本無所驚，自心動而不寧，並將其病因、辨證分型細分如下，氣虛者，由陽氣內微，心下空虛……千金定志丸、金茯苓湯……；血虛者，由陰氣內虛，虛火妄動，歸脾湯加丹參、麥冬；停飲者，水停心下，侮其所勝，……半夏茯苓湯、茯苓甘草湯、二陳湯加白朮豬苓、澤瀉；　有表邪挾飲，半夏麻黃丸、小青龍湯；火妄者，因水不能制火，故時悸時煩，跳動不寧，天王補心丹，不應，六味丸加五味、遠志、麥冬；　有邪氣攻擊而悸者，宜審其何邪而后治之；　有營衛涸流，脈來結代者，必補氣益血生精，炙甘草湯主之；　因痰飲而悸，導痰湯加棗仁；有時而作者，痰因火動也，溫膽湯加川連；臍下悸動，腎氣上凌也，五苓散加辰砂(46)。《類證治裁・怔忡驚恐》亦認爲：怔忡者，心動不安，無所見聞驚恐，而胸間惕惕自動也。　驚者，神氣失守，由見聞奪氣，而駭出暫時也……。並提出怔忡傷心神，驚傷膽液……驚久則爲怔忡，怔忡驚恐與悲思憂怒皆情志之病，患者非節勞欲，攝心神，壯膽力，則病難根拔。其病因大要包括血虛、思慮鬱怒、水衰火妄、汗下氣虛、氣鬱、痰火、水飲、腎氣上凌，治則大要爲：由心包血虛，相火下迫，震動君主神明，或思慮勞神，或鬱怒動火，致頭暈汗出，不寐便濁等因，宜養心血調心氣，降火安神爲主。如

心火熾甚，安神丸；心血虛熱，四物安神湯；心神浮越，酌用清鎮湯；水衰火旺心動不安，天王補心丹；　由汗下後氣虛，益營煎；營衛俱衰脈來結代，心惕不安，養心湯；心動而臥不安，棗仁湯；思慮煩勞心動不寐，養營湯；憂思鬱結怔忡不已，歸脾湯；　心虛怔忡自汗，養營湯去木香加浮小麥；氣鬱不宣怔忡不定，加味四七湯加薑汁竹瀝；痰火怔忡時作時止，參胡溫膽湯、金箔鎮心丸；水停心下，水氣乘心爲悸，茯苓甘草湯、半夏茯苓湯；臍下悸動爲腎氣上凌，五苓散加辰砂；因痰飲而悸，導痰湯加參桂；通治怔忡恍惚健忘，降火安神，加味安神丸[47]。

到了清末，王清任之《醫林改錯》則強調瘀血內阻亦可導致心悸怔忡，自創血府逐瘀湯並認爲 " 心跳心忙，用歸脾、安神等方不效，用此方（血府逐瘀湯）百發百中 "[48]。此外，唐容川在《血證論》也支持此血瘀致悸的論點，因而提出：血虛則神不安而怔忡，有瘀血亦怔忡。怔忡俗名心跳，心爲火臟，無血以養之，則火氣衝動，是以心跳，安神丸清之，歸脾湯加麥冬、五味子以補之。凡思慮過度及失血家去血過多者，乃有此虛證，否則多挾痰瘀，宜細辨之[49]。王氏與唐氏所強調的血瘀致悸理論，爲後世醫家提供了對於心律不整治療上的新思路，開創以活血化瘀法來治療心律不整之先河。

中國傳統醫學之精髓乃在於辨證論治，而心律不整在傳統醫學中屬於驚悸、怔忡之範疇，自從張仲景起，各大醫家多有所發揮，有以陰陽分型者，也有以臟血不足、心血瘀阻、心陰不足、陰虛火妄、氣陰兩虛、痰火擾心、水飲凌心……等。總而言之不外乎由氣、血、痰、火爲根基，因而本研究選擇了此四證型常用代表方劑，炙甘草湯（氣陰兩虛型）、歸脾湯（心血不足型）、天王補心丹（陰虛火旺型）、血府逐瘀湯（脈絡瘀阻型），利用動物實驗模式觀察這些方劑對於不同藥物誘發模式之心律不整的保護作用，做一初步探討。

材料與方法

1.方劑的組成

本研究所選用之方劑皆出自於典籍之方，原方中人參之藥材則以黨參取代，各方劑之組成如下，其重量參照中國度量衡考，換算成一定比例入藥。

(1)炙甘草湯(傷寒論):

炙甘草6g　生姜(切)6g　黨參4g　生地黃32g　桂枝4g　阿膠4g　麥門冬16g麻子仁16g　大棗7g

(2)歸脾湯(校注婦人良方):

黨參．黃耆．白朮．茯神．酸棗仁 各30g　龍眼肉．當歸 各20g、遠志10g、木香．炙甘草 各5g　紅棗25g、　生姜5g

(3)天王補心丹(世醫得效方):

生地40g　黨參．玄參．丹參．茯苓．遠志．桔梗 各5g　當歸．天門冬．麥門冬．五味子．柏子仁．酸棗仁．各10g

(4)血府逐瘀湯(醫林改錯):

當歸30g　生地30g　桃仁40g　紅花30g　枳殼20g　赤芍20g　柴胡10g甘草10g　桔梗15g　川芎15g　牛七30g

2.方劑製備過程

將方藥加入約 12 倍的水量，煮沸後再煎煮 30 分鐘，取其濾液。再將殘渣加入約 8 倍的水量，沸後再煎煮 20分鐘，取其濾液。將二次濾液合，經減壓眞空濃縮成黏稠狀膏劑，再經高速離心 (2000 rpm.15 分鐘) 兩次，去除較粗顆粒雜質後，置於 -30℃ 冷凍櫃中備用。

3.動物

本研究所用之動物係Wistar 大鼠， 購自台灣大學動物中心。隨機取樣，每組八隻。

4.實驗步驟

(1)Picrotoxin 誘發之心律不整

選用Wistar 雄性大白鼠(由臺灣大學動物中心提供)，體重 300 ± 50 公克，以 urethane (1.35 g/kg) 由腹腔注射麻醉，將其固定于手術板上。游離出股動脈 (femoral artery)、股靜脈 (femoral vein)，以 PE-50 管 (polyethylene tube-50) 行股動脈，股靜脈插管 (靜脈管內充填 0.9% 生理食鹽水，動脈管內充填 heparin 0.1 mg/ml saline 以防凝血)。 動脈管接於多用途生理綜

合記錄儀(Gould 2600)之壓力訊息傳遞器(pressure transducer)並經由傳送放大器 (process amplifier) 傳輸記錄動物之心跳速率(heart rate) 與平均動脈壓 (mean ateriol pressure)，靜脈管留待給藥使用，四肢皮下接心電圖肢端導，並接於 EKG 記錄儀，以 lead II 偵測其心電圖 (EKG) 變化。

大白鼠隨機取樣分爲:對照組、給藥組 (0.5 g/kg. 1.0 g/kg. 2.0 g/kg)，藥物包括歸脾湯、炙甘草湯、天王補心丹、血府逐瘀湯(n=8)，Picrotoxin 濃度爲 1.67 mg/ml，實驗前新藥泡製，並予避光，留待實驗使用，大鼠心律不整之誘發劑量爲 3.5 mg/kg (i.v.)。 手術準備完成後，待大鼠血壓、心律穩定，分別經由股靜脈緩慢注射各組不同劑量之中藥方劑，對照組給予等量之生理食鹽水，給藥 3 分鐘、 5 分鐘分別測量血壓、心律變化。中樂方劑給藥 5 分鐘後始給予誘發藥物 Picrotoxin 緩慢注射，記錄大鼠心律失常出現之開始作用 (onset) 以及作用時間 (duration)，比較各組間之差異性，統計方式以 pair t-test 分析。

(2)Aconitine 誘發之心律不整

動物之選擇、分組、手術準備過程同(1)，Aconitine 先以酒精溶成 stock solution (5 mg/1ml)、置於 -30℃ 冷凍櫃中保存備用，使用前將溶媒以氮氣趕出，再加入 0.9% 生理食鹽水配製成 25 ug/ml 之濃度並予避光，直到實驗開始。

大鼠手術準備完成之後接於生理綜合記錄儀，以監測血壓、心律，四肢皮下接心電圖肢端導，同樣以 lead II 監測心電圖變化，待大鼠血壓、心律穩定，分別經由股靜脈緩慢注射各組不同劑量之方劑 (1.0 g/kg、2.0g/kg)，對照組亦給予等量之生理食鹽水，給藥 3 分鐘、 5 分鐘分別測量血壓、心律變化，給予中藥方劑 5 分鐘後緩慢注射 Aconitine (35 ug/kg) 。

記錄實驗動物出現心室早期收縮(PVC)，及心律不整之作用時間(duration) 並比較各組間之關係，統計方法同上。

(3)Ouabain 誘發之心律不整

Wistar 雄性大白鼠 300 ± 50 g，分組方式類似(1)但 (n=6) 以 urethane 1.35 g/kg 腹腔給藥麻醉、固定於手術板上，右股動脈、股靜脈以 PE-50 tube 插管，靜脈留待給藥使用，動脈仍接於

Gould 2600 生理綜合記錄儀上以監測大鼠之血壓、心律，四肢皮下接上心電圖肢端導，以 Lead II 監測心電圖變化，方法同(1)。

左股靜脈以 PE-50 Tube 插管，並接於 KdS model 200 Sage Pump 上的注射管 (5 ml) 作爲 Ouabain (mg/ml) 灌注之用，Ouabain 溶於 0.9% 生理食鹽水中其濃度爲 5 mg/ml，實驗前新鮮泡製並避光，待大鼠血壓、心律穩定，分別經由股靜脈緩慢注射各組不同劑量之方劑，對照組給予等量之生理食鹽水，給藥 3 分鐘、5 分鐘分別測量血壓、心律變化，中藥方劑給藥 5 分鐘後開始恒速灌注 Ouabain (速率爲 0.1 ml/min)，分別記錄 first PVC 及 cardiac arrest 出現之時間，換算成每公斤體重 Ouabain 劑量，比較各組間之差異，統計方法同上。

(4)Epinephrine 誘發之心律不整

取雄性 Wistar 大白鼠，體重 300 ± 50 g，分組、麻醉、插管等準備工作同(3)。Epinephrine (200 ug/ml) 實驗前新鮮泡製並予避光，待大鼠心律、血壓穩定後給予各組中藥方劑，3 分鐘、5 分鐘分別測量血壓、心律，在給中藥方劑 5分鐘後，以 infusion pump 先給以 5 ug/min 之劑量，每隔 10 分鐘再加重劑量 10 ug/min ，直到動物心跳停止。

分別記錄 first PVC 及 cardiac arrest 出現之時間，換算成每公斤體重 Epinephrine 之劑量，比較各組間之差異，統計方法同上。

5.誘發心律不整之藥物

Aconitine(C34H47NO11) (烏頭鹼)
Ouabain octahydrate (C29H44O12) (哇巴因)
Picrotoxin (C30H34O13) (印度防己毒)
(±)Epinephrine Hydrochloride(C9H13NO3HCl) (腎上腺素)
均購自 Sigma 藥廠。

結　果

1.四種方劑對 Picrotoxin 誘發心律不整之作用

在給 Picrotoxin (3.5 mg/kg) 後先見到心率下降之情形，十餘分鐘後接著出現心律不整之現像，其心跳速率及心電圖之變化如圖 1 所示。各方劑組對 Picrotoxin 所致心律不整之影響如圖 2 所示。實驗組中以歸脾湯、天王補心丹、炙甘草湯有較好之拮抗作用，且使心率較爲穩定 (圖 3、4、6)。三方中又以歸脾湯、天王補心丹，作用最佳，有明顯延長潛伏期 (onset) 與縮短作用時間 (duration) 之結果，甚至有完全阻斷 Picrotoxin 之作用 (歸脾湯各劑量之比例分別爲：0.5 g/kg - 25 %、1.0 kg - 37.5 %、2.0 g/kg - 50 % ；天王補心丹則分別爲：0.5 g/kg - 25 %、1.0 g/kg - 25%、2.0 g/kg - 37.5%；炙甘草湯則在中劑量有較佳作用 (圖 4)；血府逐瘀湯則與對照組間並無顯著差異 (圖 5)。

2.四種方劑對 Aconitine 誘發心律不整之作用

Aconitine 35 ug/kg 經靜脈注射後，各組在五分鐘內便出現嚴重之心律不整，包括二聯律、心室早期收縮 (PVC)、多發性心律不整等，到六十分鐘後心律仍未達穩定，呈心跳過速 (tachyarrhythmia) 之型態 (圖 7)。各方劑組對 Aconitine 所致心律不整之影響則如圖 8 所示，各方劑之實驗組在誘發潛伏期 (onset)、作用持續時間 (duration) 皆與對照組無顯著差異 (圖 9-12)。

3.四種方劑對 Ouabain 誘發心律不整之作用

Ouabain 灌流給藥後出現明顯升高平均血壓之作用，接著出現心室早期收縮、室性心動過速、心室顫動、心室撲動等心電圖異常圖形，血壓逐漸下降，最後心搏停止而死亡 (圖 13-1 之圖上)；而各方劑組對 Ouabain 所致心律不整之影響如圖 13-1 (圖下) 及圖 13-2。計算心室早期收縮 (PVC) 與心跳停止 (致死) 時 Ouabain 之總劑量，再換算爲每公斤體重之劑量，加以統計分析。結果顯示炙甘草湯與血府逐瘀湯對於心室早期收縮之閾值及致死劑量有劑量依存性之提高作用 (圖 15、16)，而歸脾湯對致死劑量之影響與對照組無異差，但在高劑量 (2.0 g/kg) 則有提高心室早期收縮閾值之作用，$P < 0.01$ (圖 14)；天王補心丹對致死劑量之影響作用類似歸脾湯，但對心室早期收縮 (PVC) 閾值則有明顯提高之效果 (圖 17)。

4.四種方劑對 Epinephrine 誘發心律不整之作用

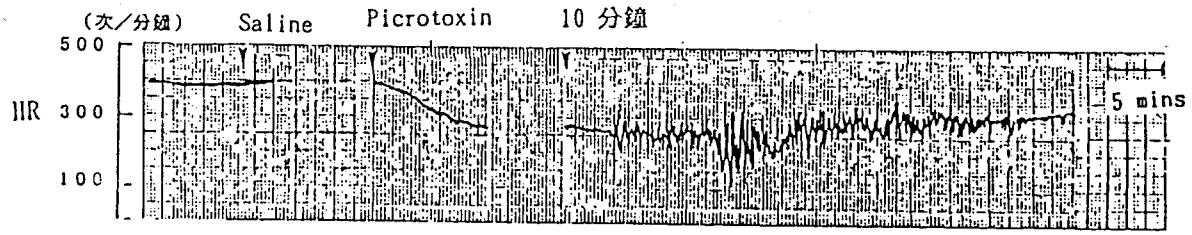
Epinephrine 灌流後平均血壓明顯升高，心電圖圖形變高且變寬，顯示因血壓之升高而產生反射性心跳減慢，同時心肌收縮力增強，並在給Epinephrine後 5- 10 分鐘出現心室早期收縮（PVC），接著出現各類型之心電圖形態，最後血壓急劇下降、心搏停止而死亡（圖 18-1 圖上）；而各方劑組對於 Epinephrine 所致心律不整之影響如圖 13-1（圖下）及圖 18-2。計算心室早期收縮（PVC）與心跳停止（致死）時 Epinephrine 之總劑量，再換算爲每公斤體重之劑量，加以統計分析。結果顯示各方劑組對於心室早期收縮閾值之影響與對照組並無異差（圖 19-22）。致死劑量方面，歸脾湯與對照組無異差（圖 19）；炙甘草湯則在 0.5 g/kg、1.0 g/kg 之劑量有提高作用（圖 20）；血府逐瘀湯則在 1.0 g/kg 之劑量有提高作用（圖 21）；天王補心丹（圖 22）效果最佳，且對 Epinephrine誘發之致死劑量呈劑量依存性提高。

5.四種方劑對平均血壓之影響

對照組給予生理食鹽水後 3 分鐘、5 分鐘對平均血壓幾無影響。方劑組給予各組方劑 3 分鐘後，歸脾湯降壓作用最爲明顯；血府逐瘀湯則在大劑量（2.0 g/kg）才有降壓作用；天王補心丹在 0.5 g/kg、1.0 g/kg 劑量下有升壓作用，但在 2.0 g/kg 之劑量則有降壓作用（圖 23）。5 分鐘後，歸脾湯2.0 g/kg、炙甘草湯 2.0 g/kg 仍維持降壓作用，但炙甘草湯與天王補心丹低（0.5 g/kg）、中（1.0 g/kg）劑量則有升壓之結果；血府逐瘀湯組之平均血壓則恢復正常（圖 24）。

6.四種方劑對心跳速率之影響

對照組給予生理食鹽水後 3 分鐘、5 分鐘對心跳速率亦幾無影響；而方劑組在給予各方劑後 3 分鐘、5 分鐘皆有使心跳下降之作用（圖 25、26）。



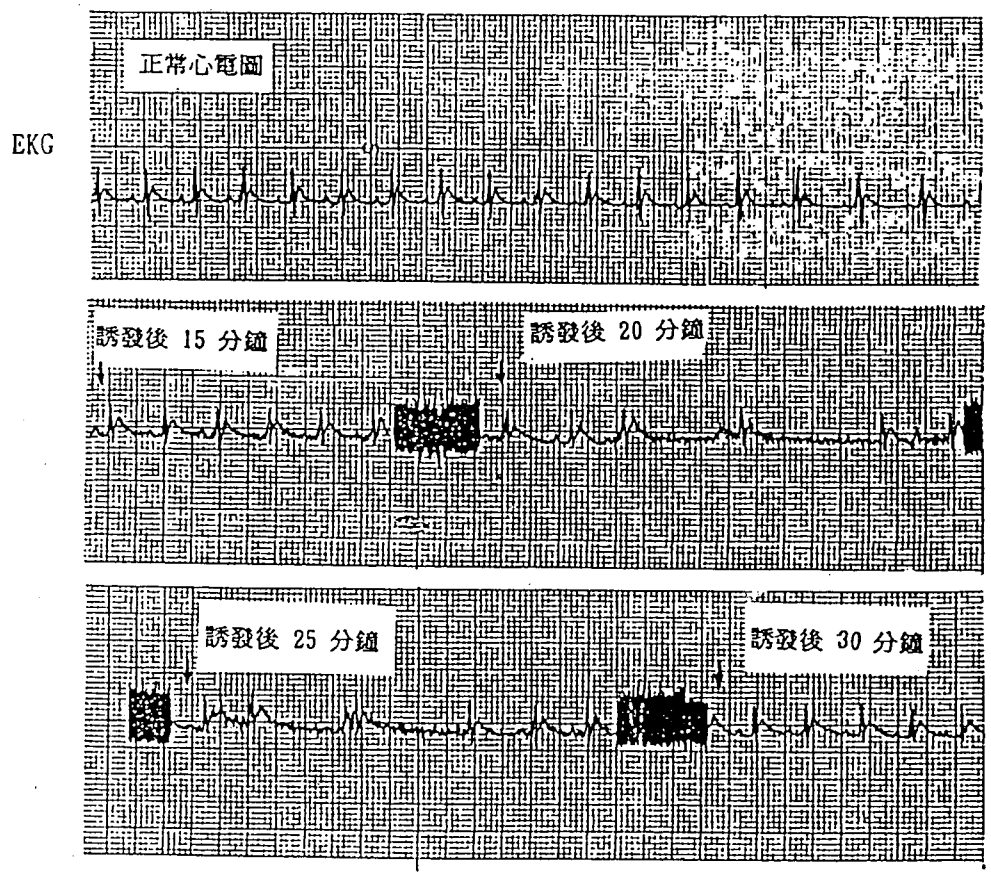


圖 1. Picrotoxin (3.5 mg/kg) 所致正常大鼠心律不整之心率及心電圖之變化圖譜
HR：心跳速率　EKG：心電圖

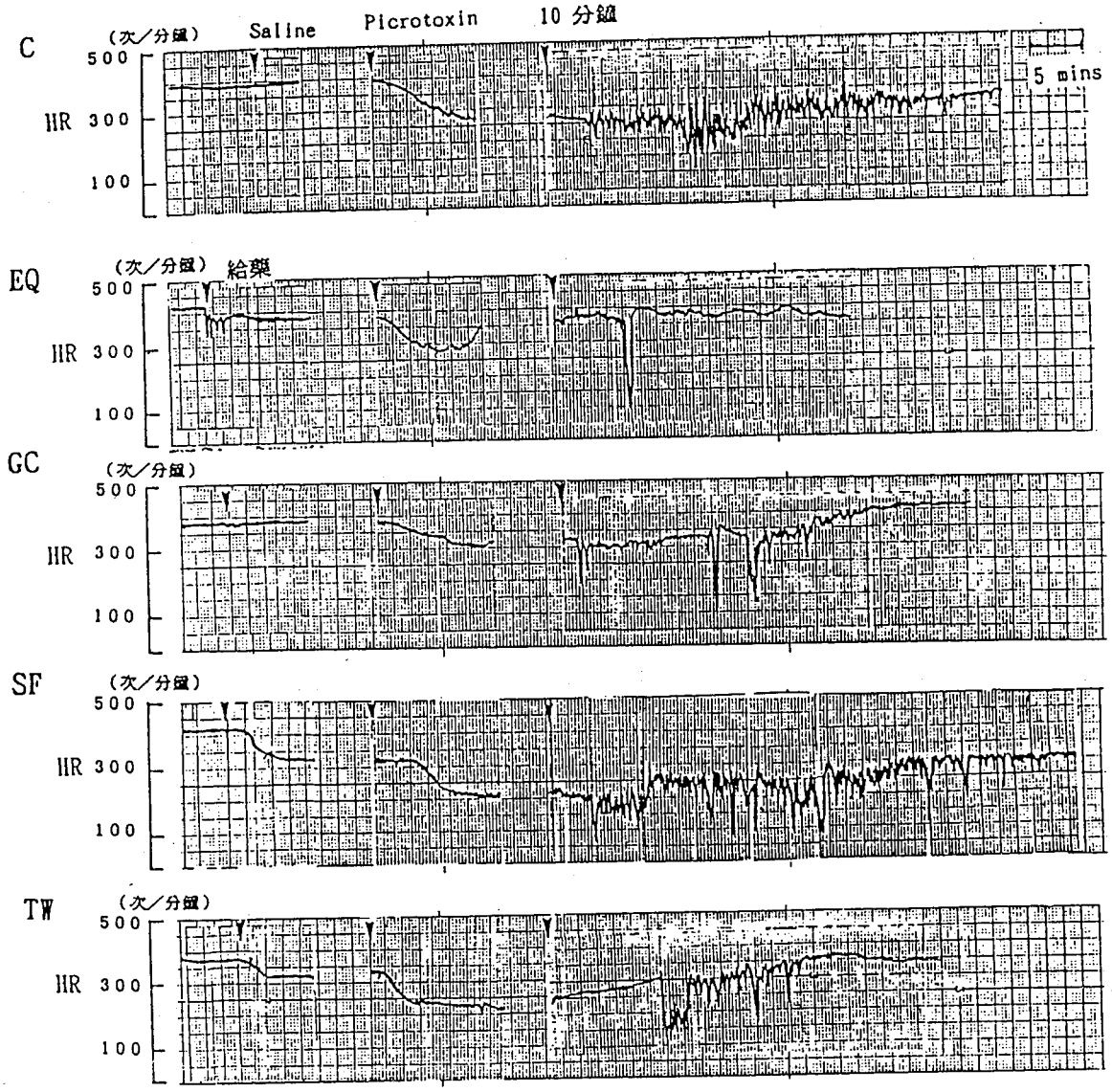


圖 2. 各方劑組影響 Picrotoxin (3.5 mg/kg) 所致心律不整之心率變化圖譜

C：Control　　EQ：歸脾湯　　GC：炙甘草湯　　SF：血府逐瘀湯

TW：天王補心丹

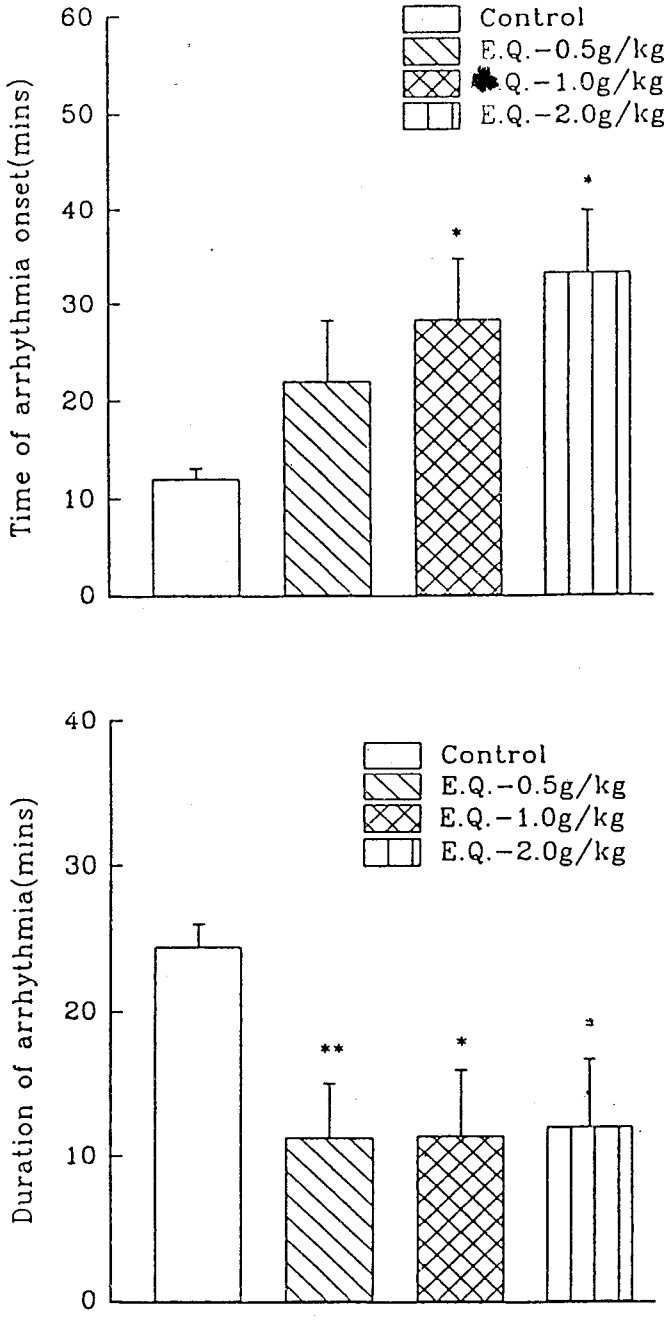


圖 3. 歸脾湯 (E.Q.) 對 picrotoxin 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ (compared with control group)

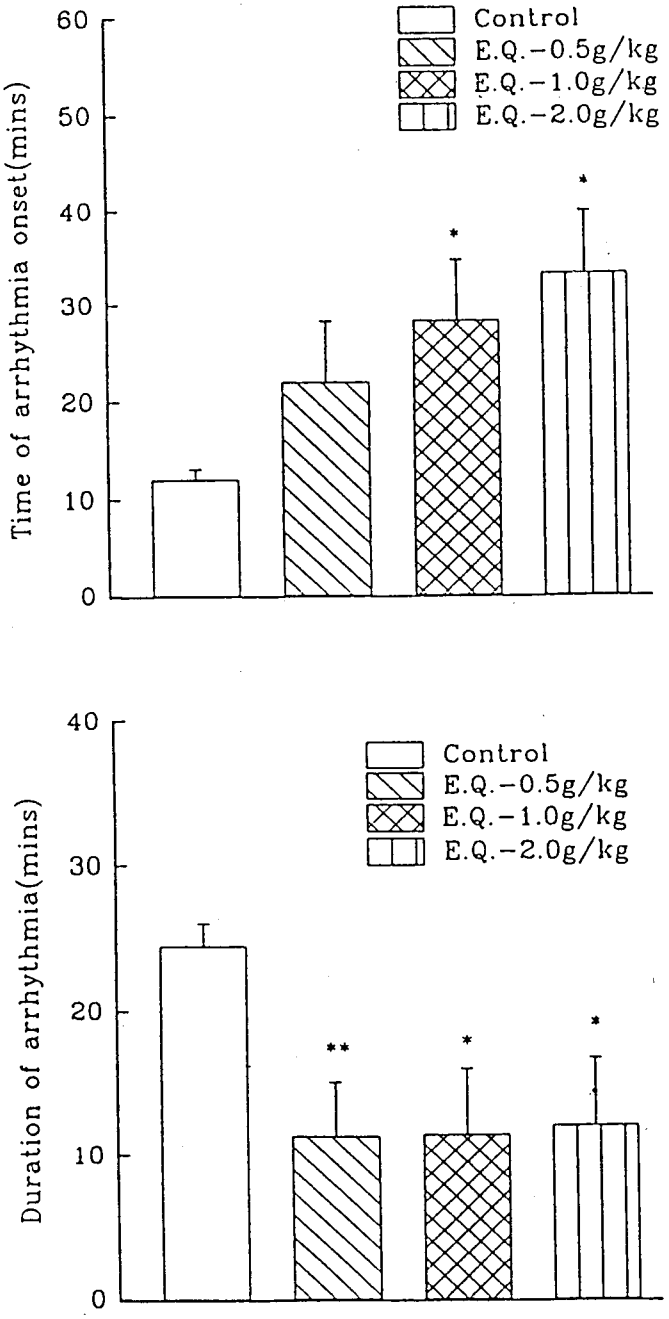


圖 3. 歸脾湯 (E.Q.) 對 picrotoxin 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ (compared with control group)

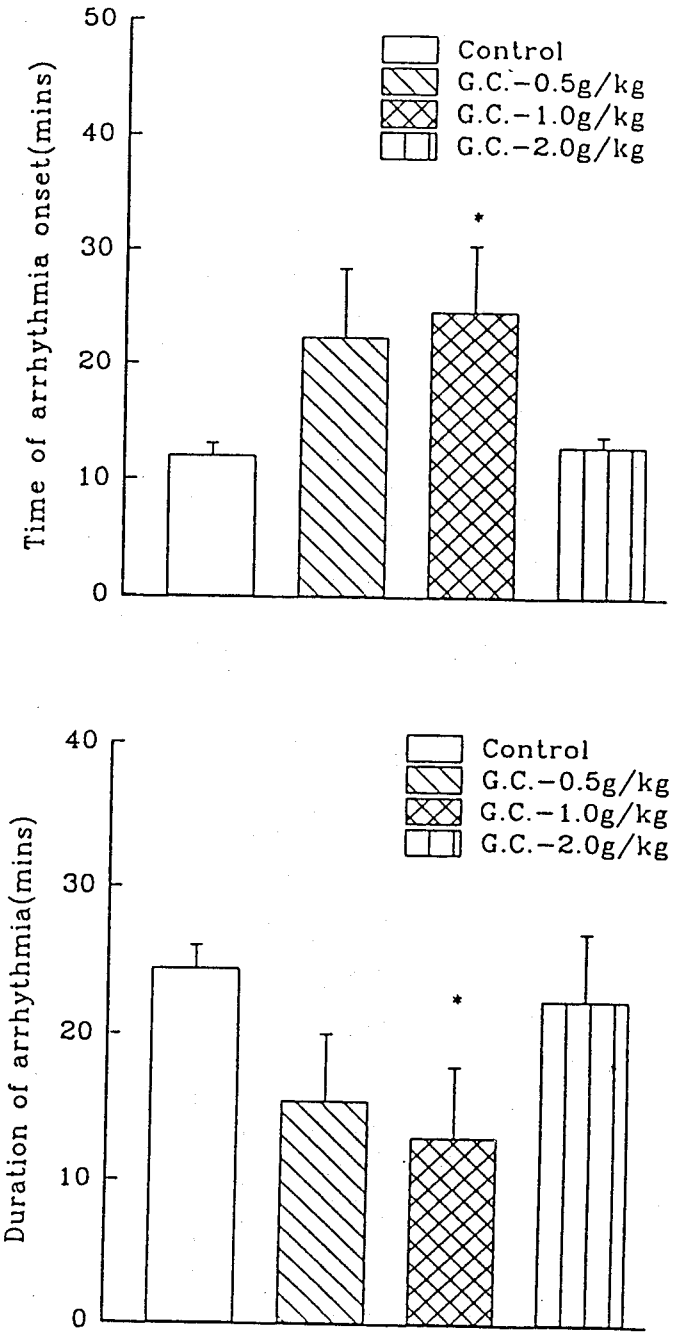


圖 4. 炙甘草湯 (G.C.) 對 picrotoxin 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
* $p<0.05$ (compared with control group)

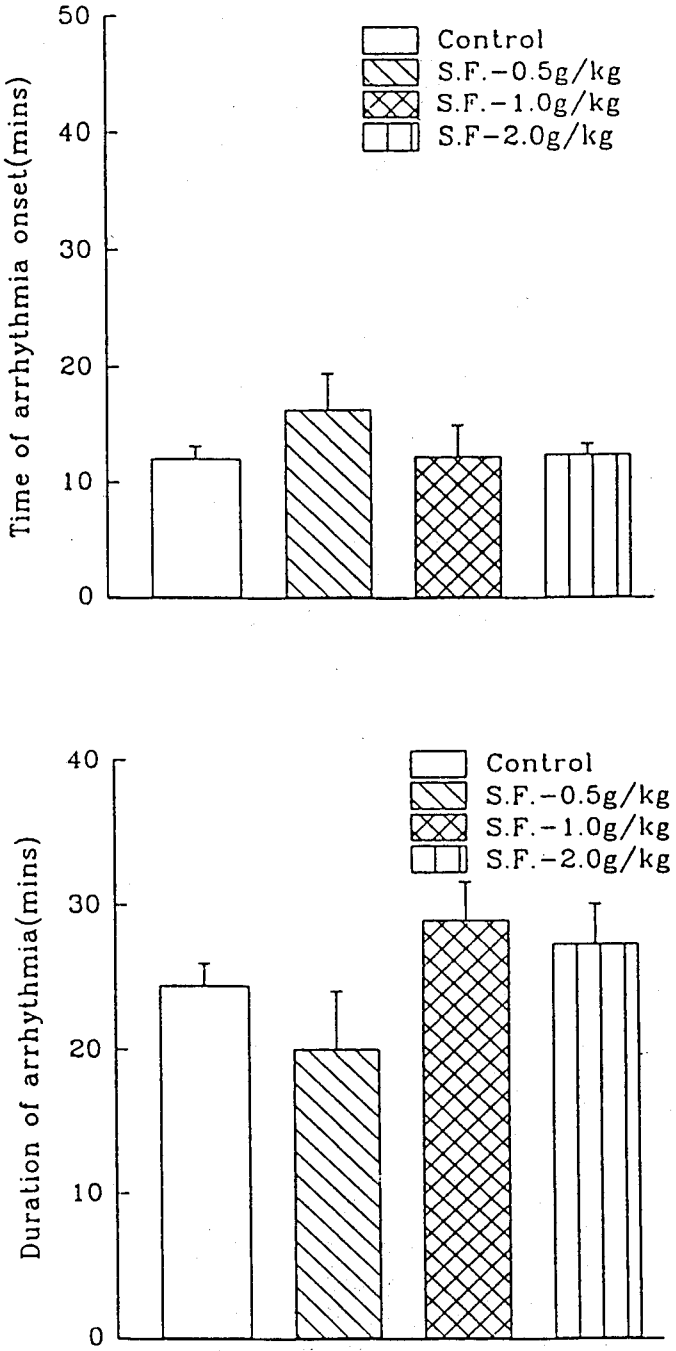


圖 5. 血府逐瘀湯 (S.F.) 對 picrotoxin 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
實驗組與對照組無顯著異差

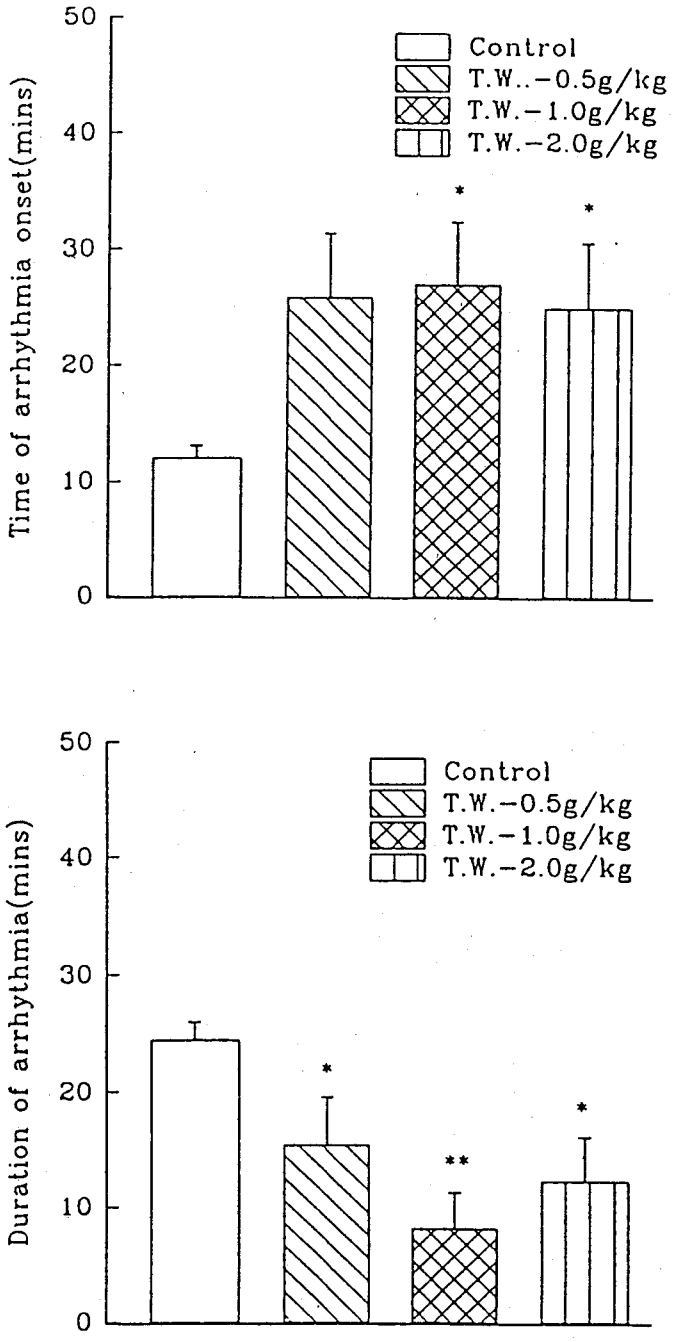


圖 6. 天王補心丹 (T.W.) 對 picrotoxin 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
* p<0.05; ** p<0.01 (compared with control group)

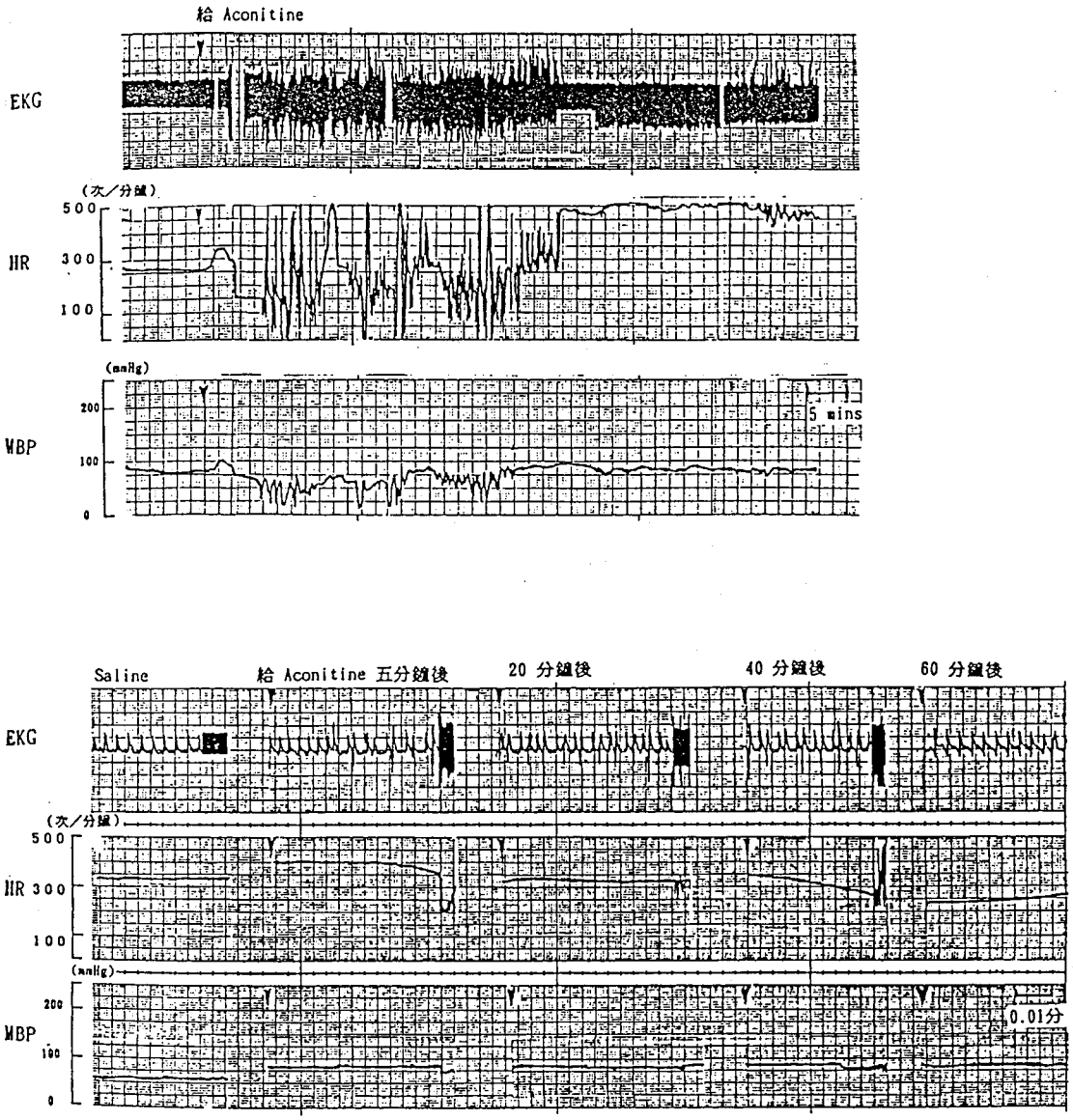


圖 7. Aconitine (35 ug/kg) 對正常大鼠血壓、心率及心電圖之影響
A：慢速記錄圖譜 (0.05 mm/sec) B：快速記錄圖譜 (25 mm/sec)
EKG：心電圖變化圖形 MBP：平均血壓變化圖 HR：心率變化圖

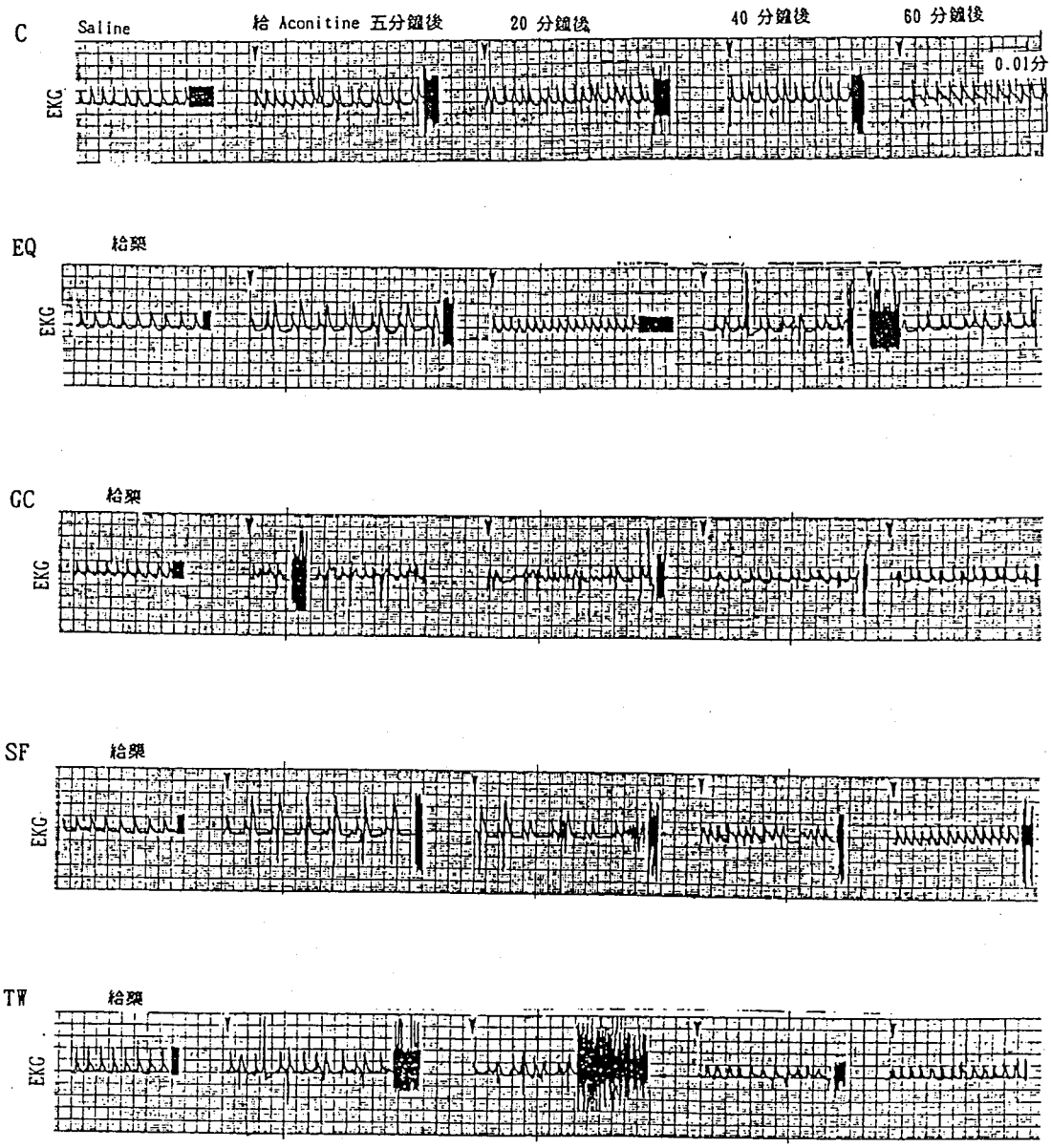


圖 8. 各方劑組對於 Aconitine (35 ug/kg) 所致心律不整之影響
C：Control　EQ：歸脾湯　GC：炙甘草湯　SF：血府逐瘀湯
TW：天王補心丹

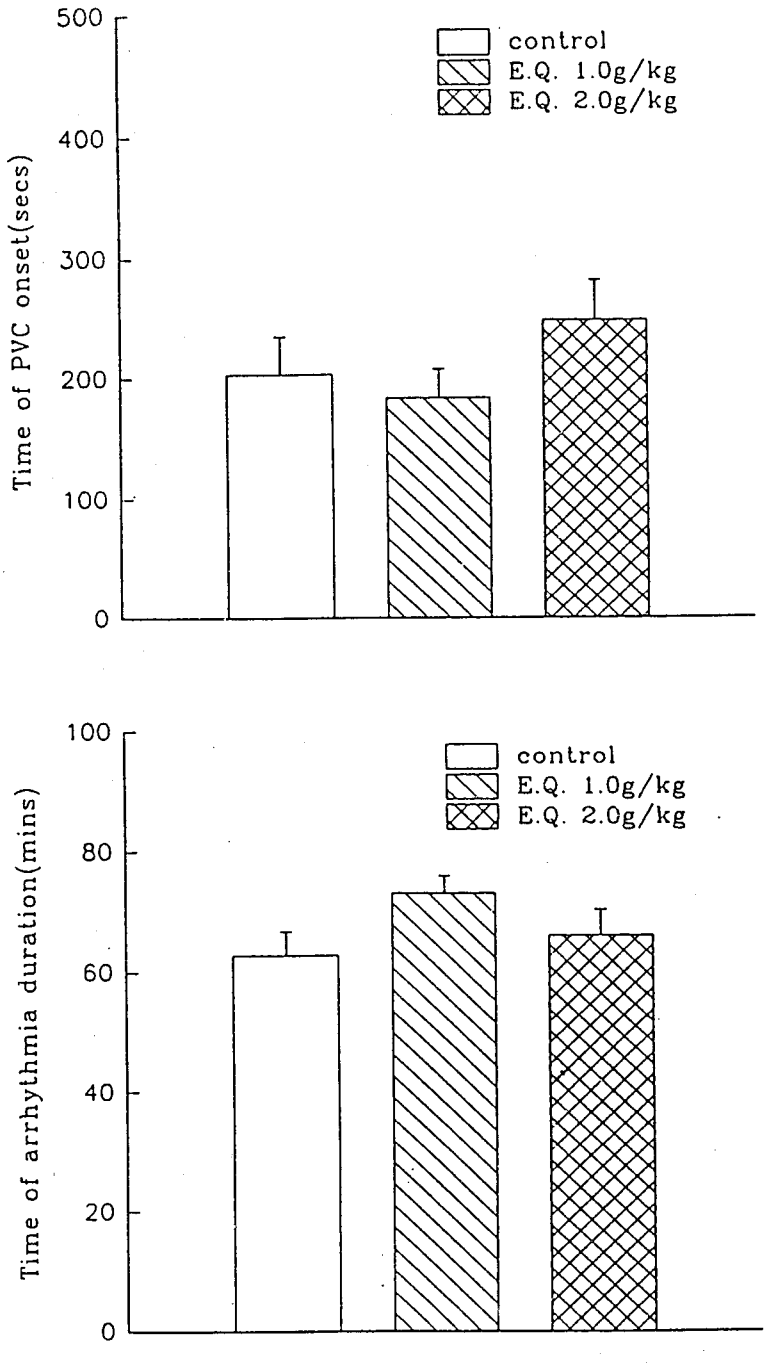


圖 9. 歸脾湯 (E.Q.) 對 aconitine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
實驗組與對照組無顯著異差

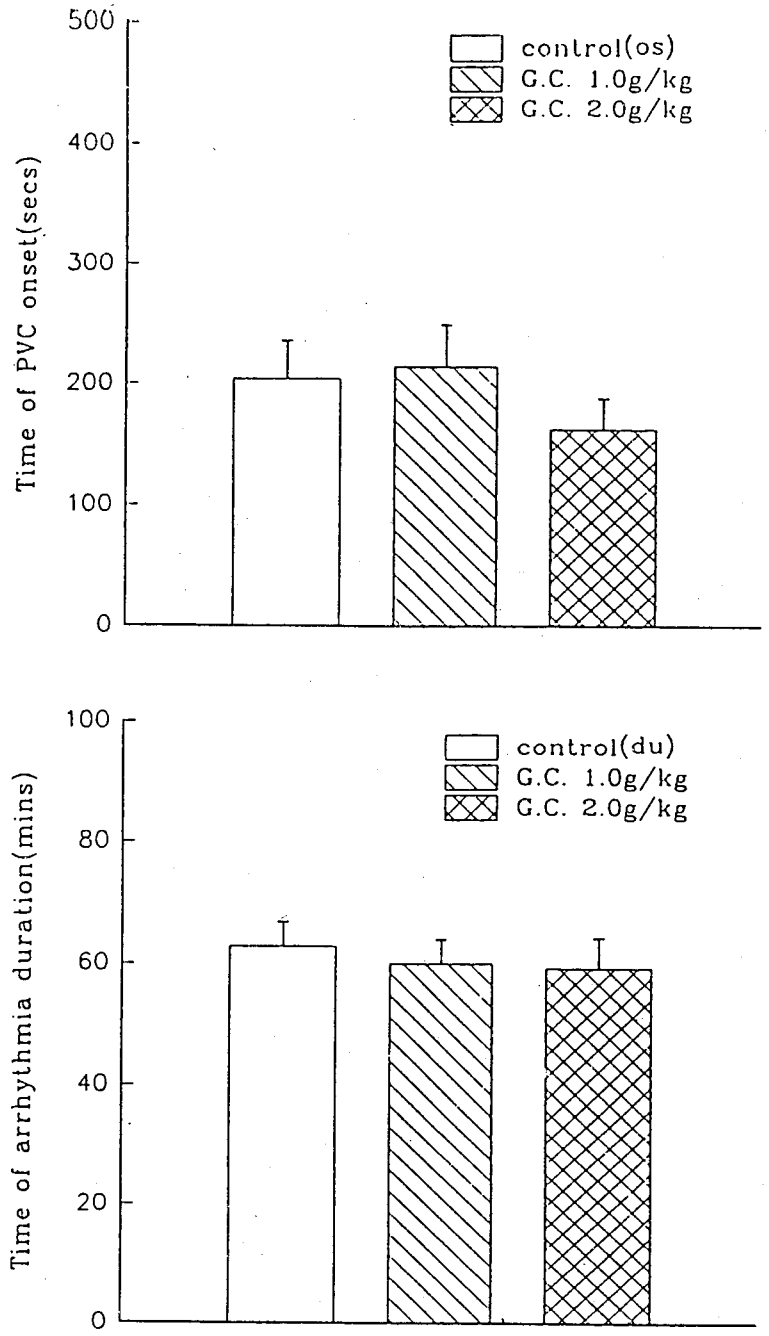


圖10. 炙甘草湯 (G.C.) 對 aconitine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
實驗組與對照組無顯著異差

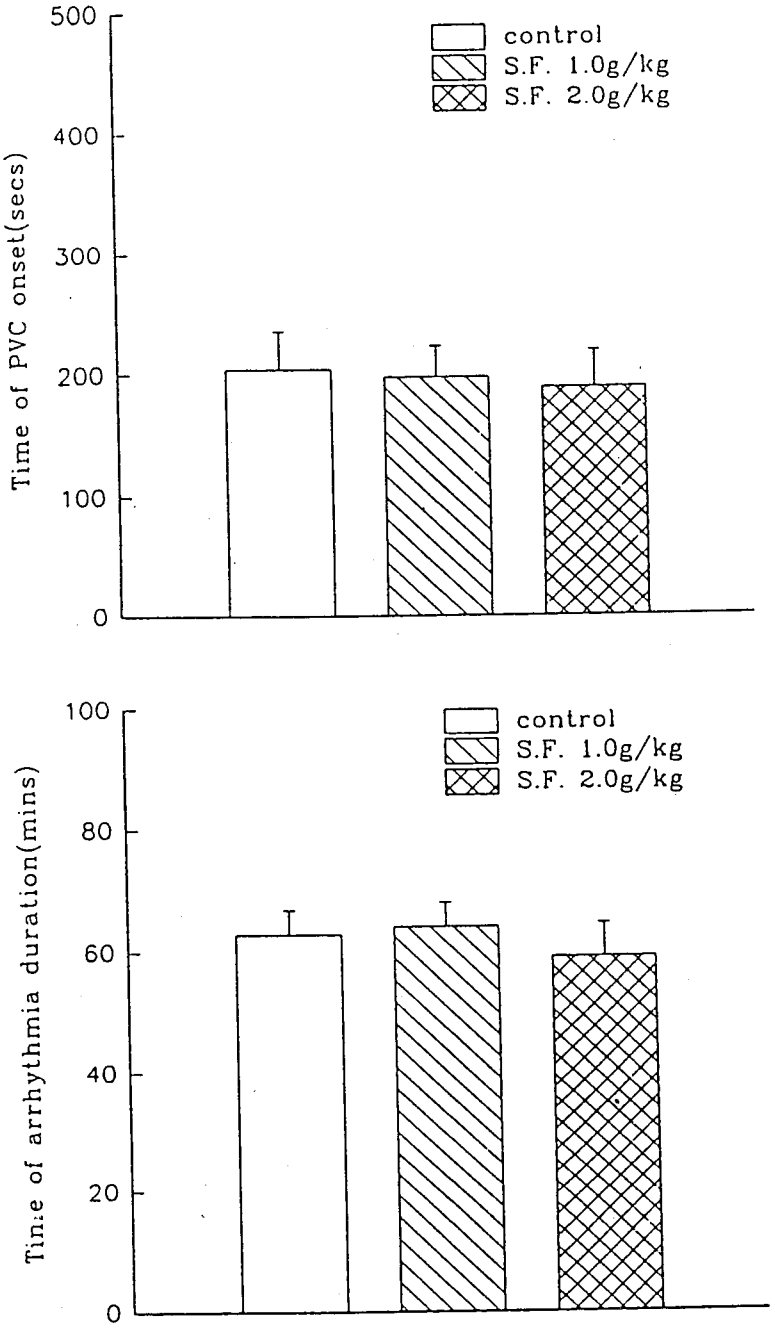


圖 11. 血府逐瘀湯 (S.F.) 對 aconitine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
實驗組與對照組無顯著異差

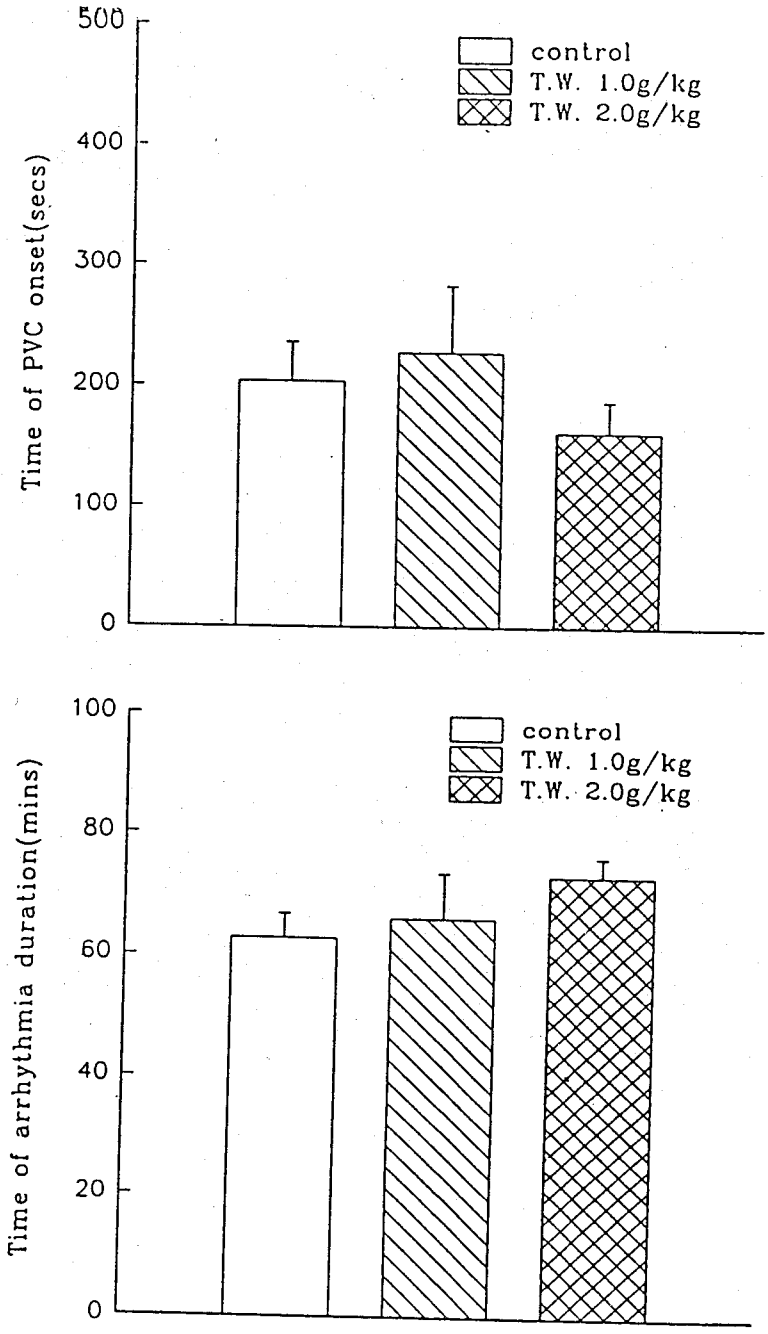


圖12. 天王補心丹 (T.W.) 對 aconitine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心律失常之時間
下圖：心律失常作用時間
Data are shown as Mean±S.E. (n=8)
實驗組與對照組無顯著異差

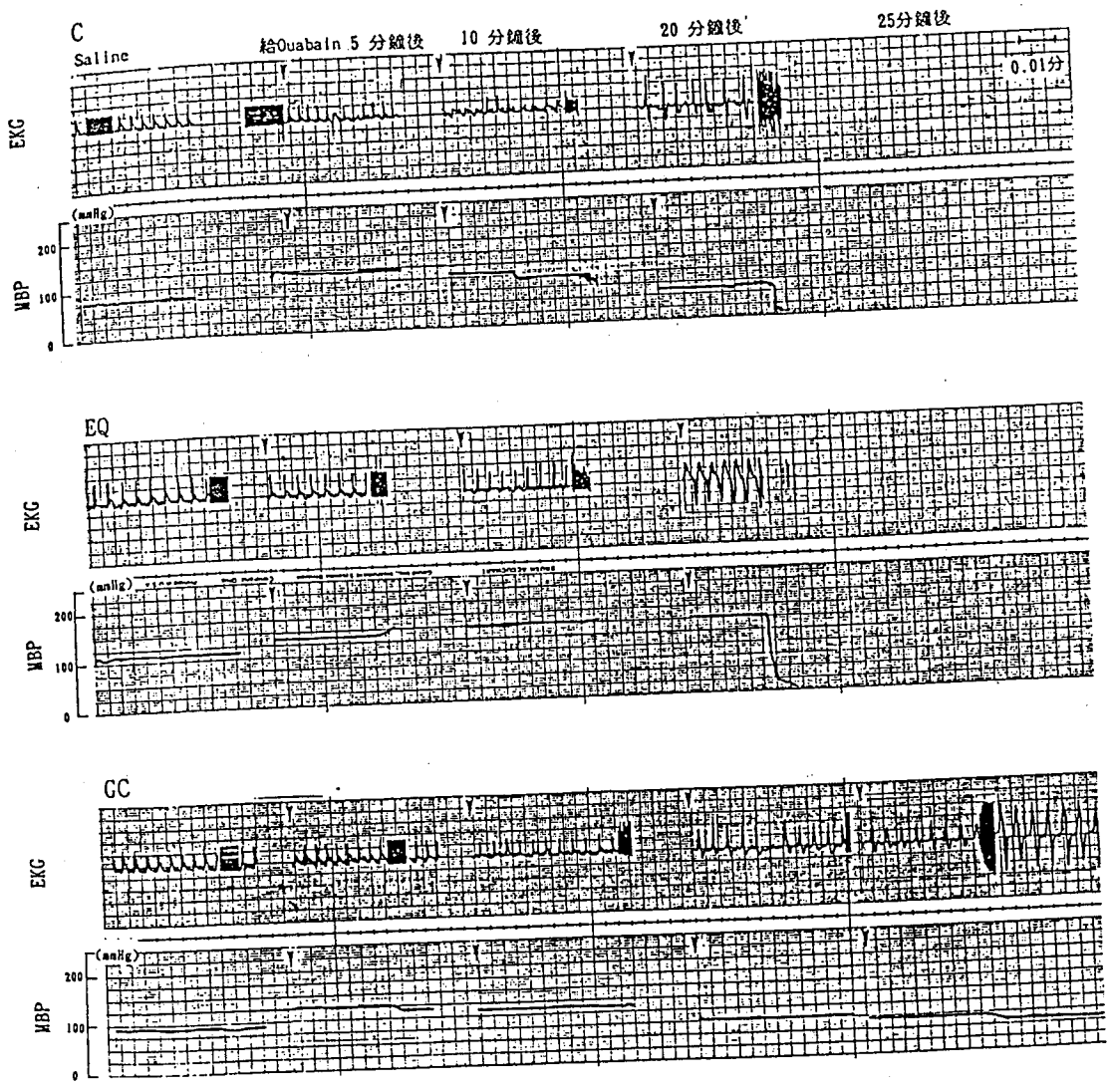


圖 13-1. 各方劑組對於 Ouabain 所致心律不整及血壓之影響
C：Control　　EQ：歸脾湯　　GC：炙甘草湯
EKG：心電圖變化圖形　MBP：平均血壓變化圖

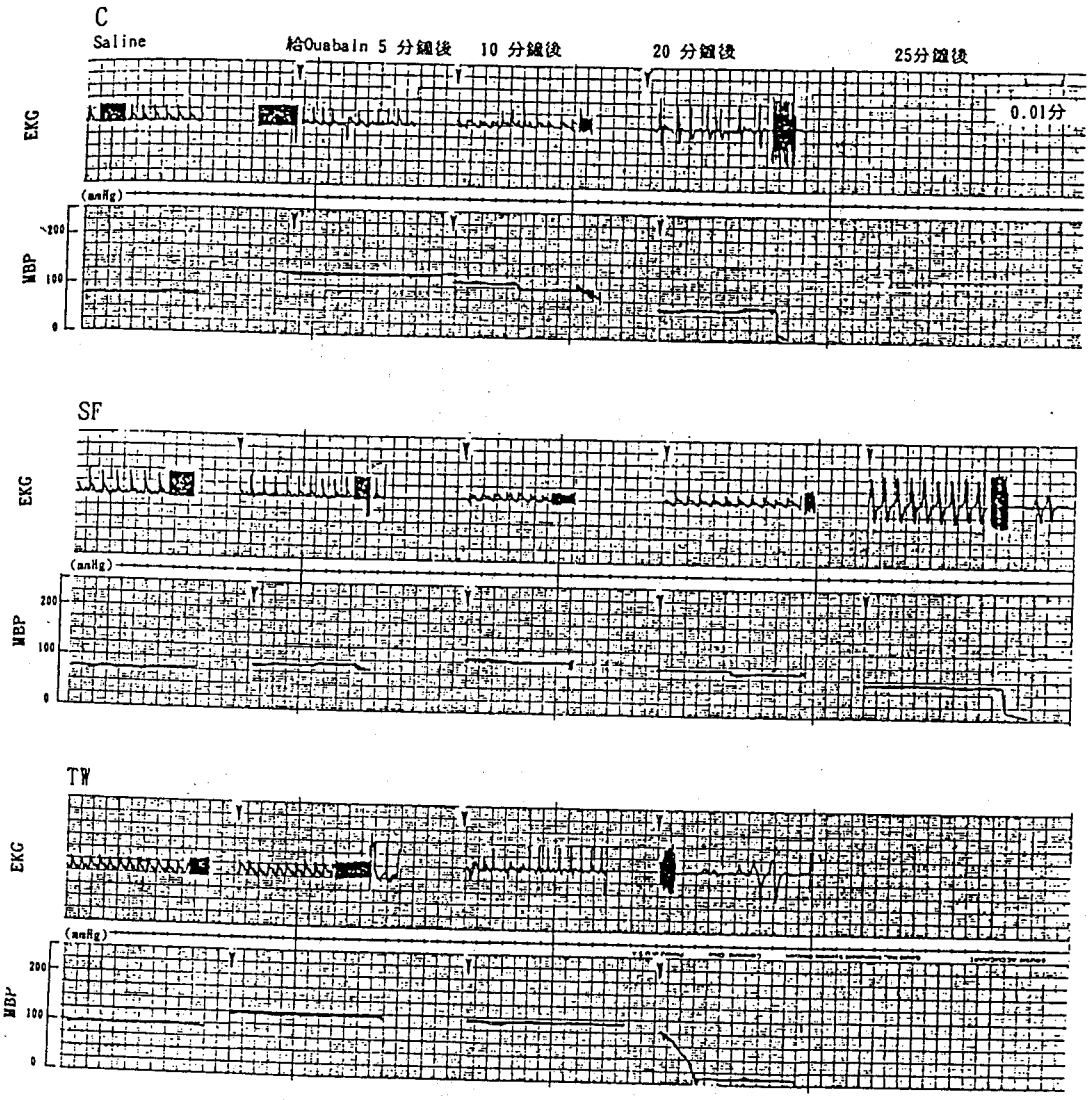
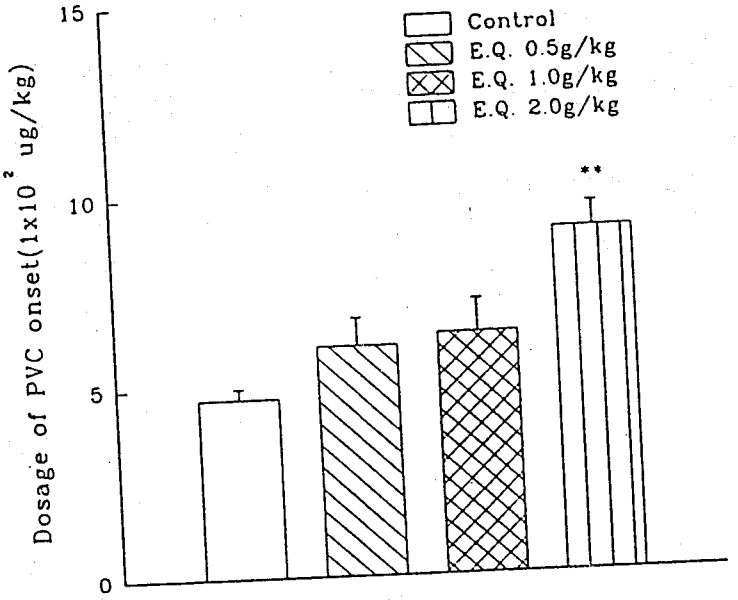


圖 13-2. 各方劑組對於 Ouabain 所致心律不整及血壓之影響
C：Control　SF：血府逐瘀湯　TW：天王補心丹
EKG：心電圖變化圖形　MBP：平均血壓變化圖



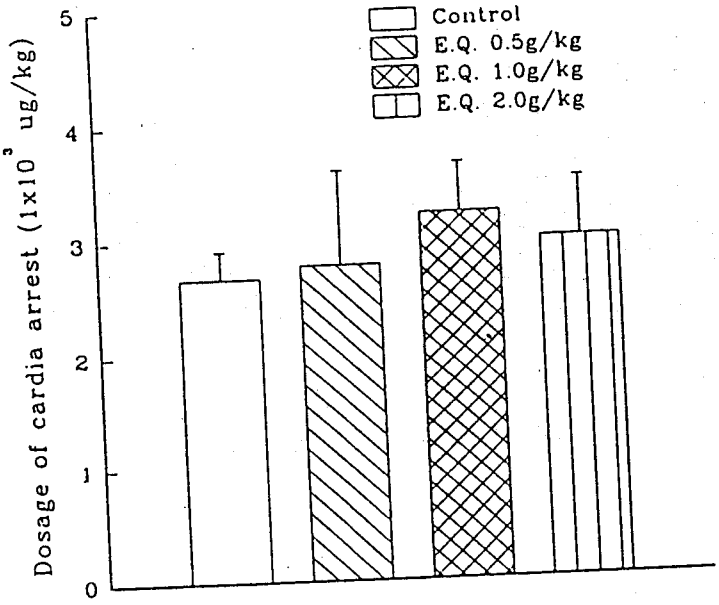


圖14. 歸脾湯 (E.Q.) 對 ouabain 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 ouabain 劑量
下圖：ouabain 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
** $p<0.01$ (compared with control group)

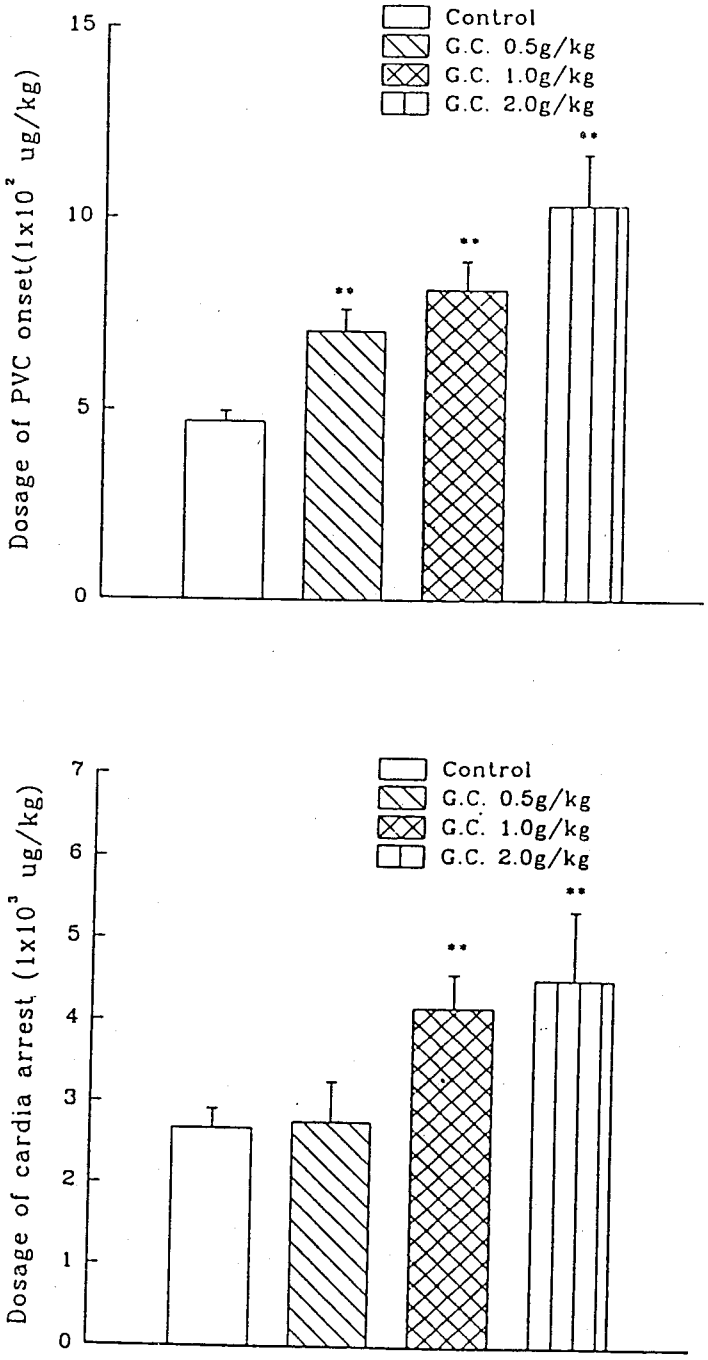
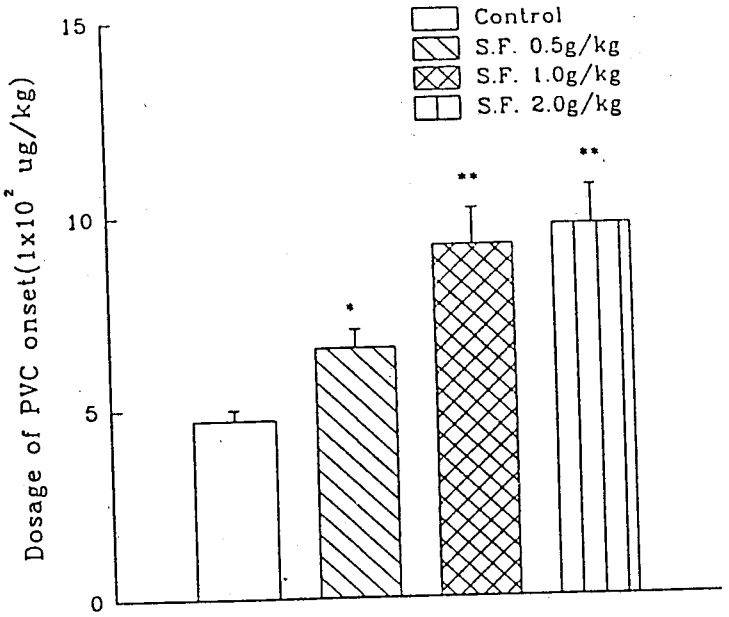


圖15. 炙甘草湯對 ouabain 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 ouabain 劑量
下圖：ouabain 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
** $p<0.01$ (compared with control group)



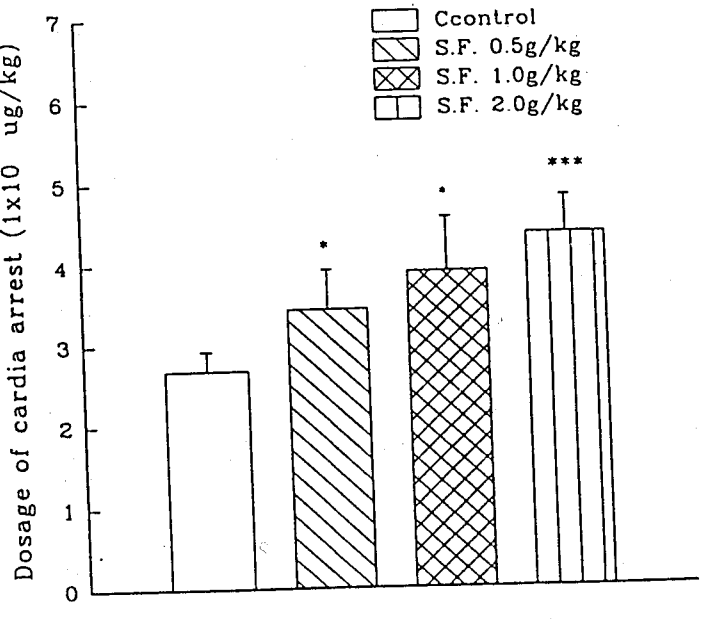
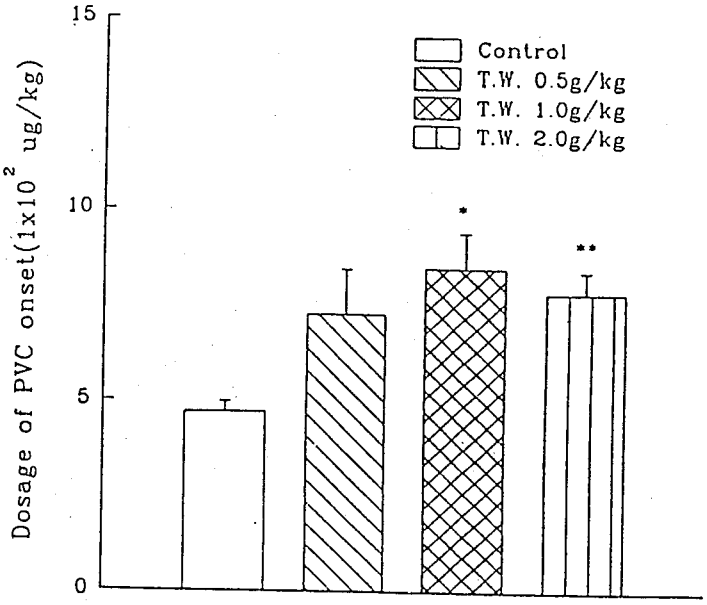


圖16. 血府逐瘀湯對 ouabain 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 ouabain 劑量
下圖：ouabain 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)



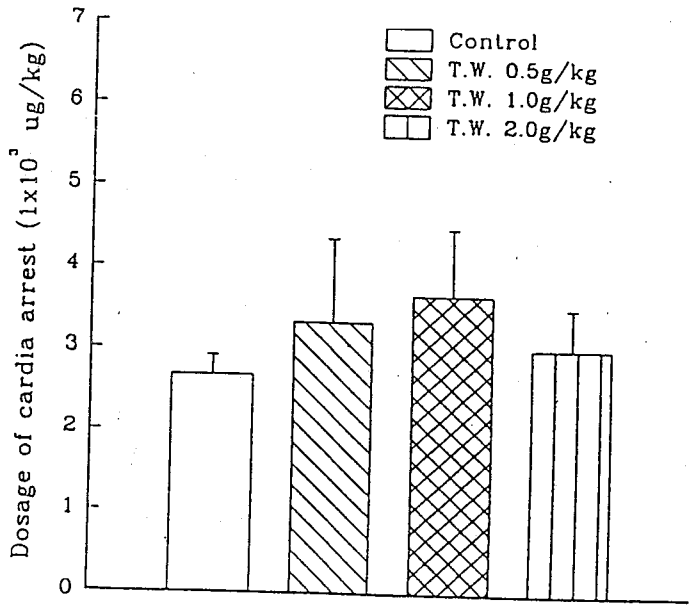


圖17. 天王補心丹 (T.W.) 對 ouabain 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 ouabain 劑量
下圖：ouabain 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ (compared with control group)

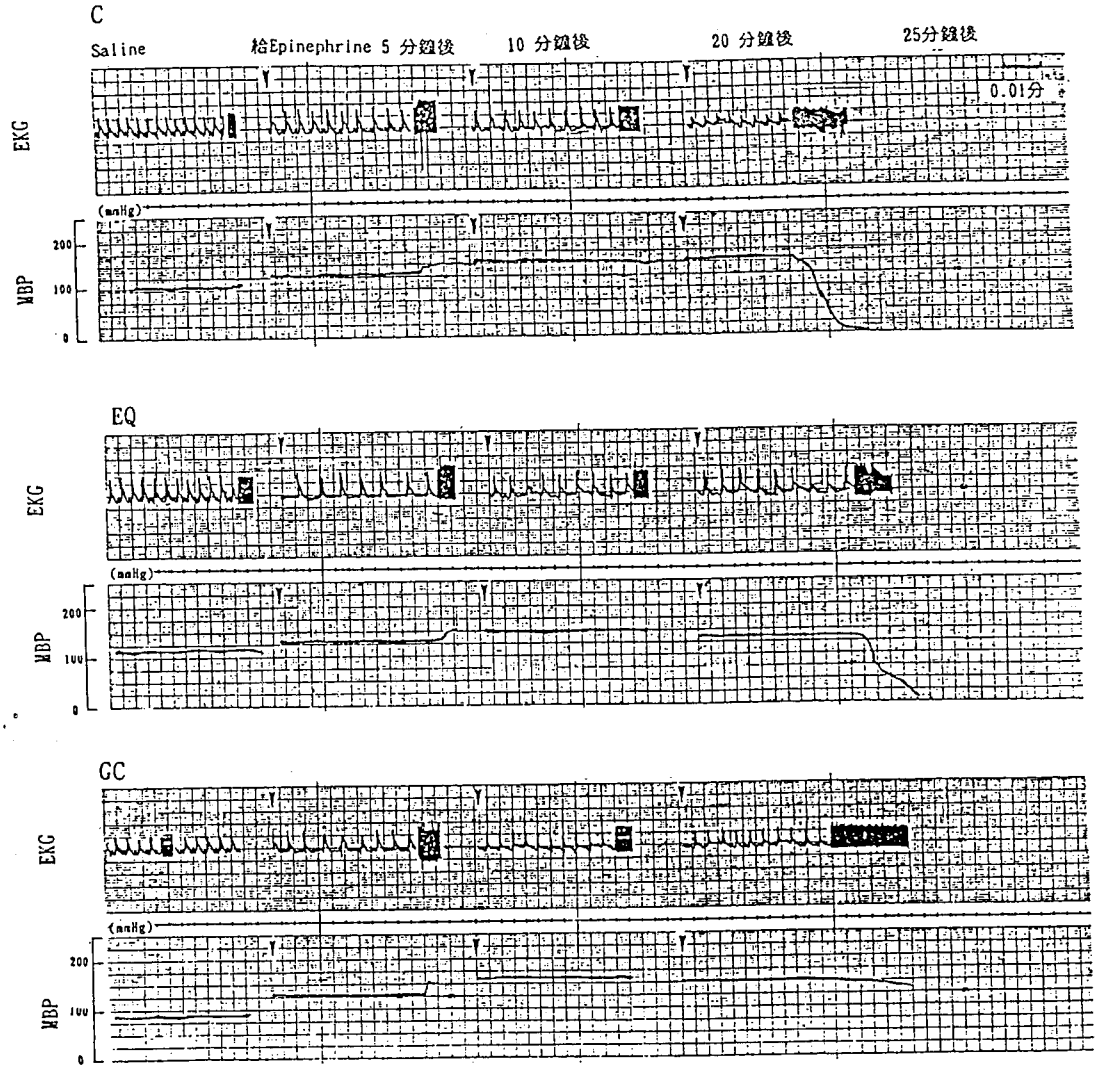


圖 18-1. 各方劑組對於 Epinephrine 所致心律不整及血壓之影響
C：Control　　EQ：歸脾湯　　GC：炙甘草湯
EKG：心電圖變化圖形　MBP：平均血壓變化圖

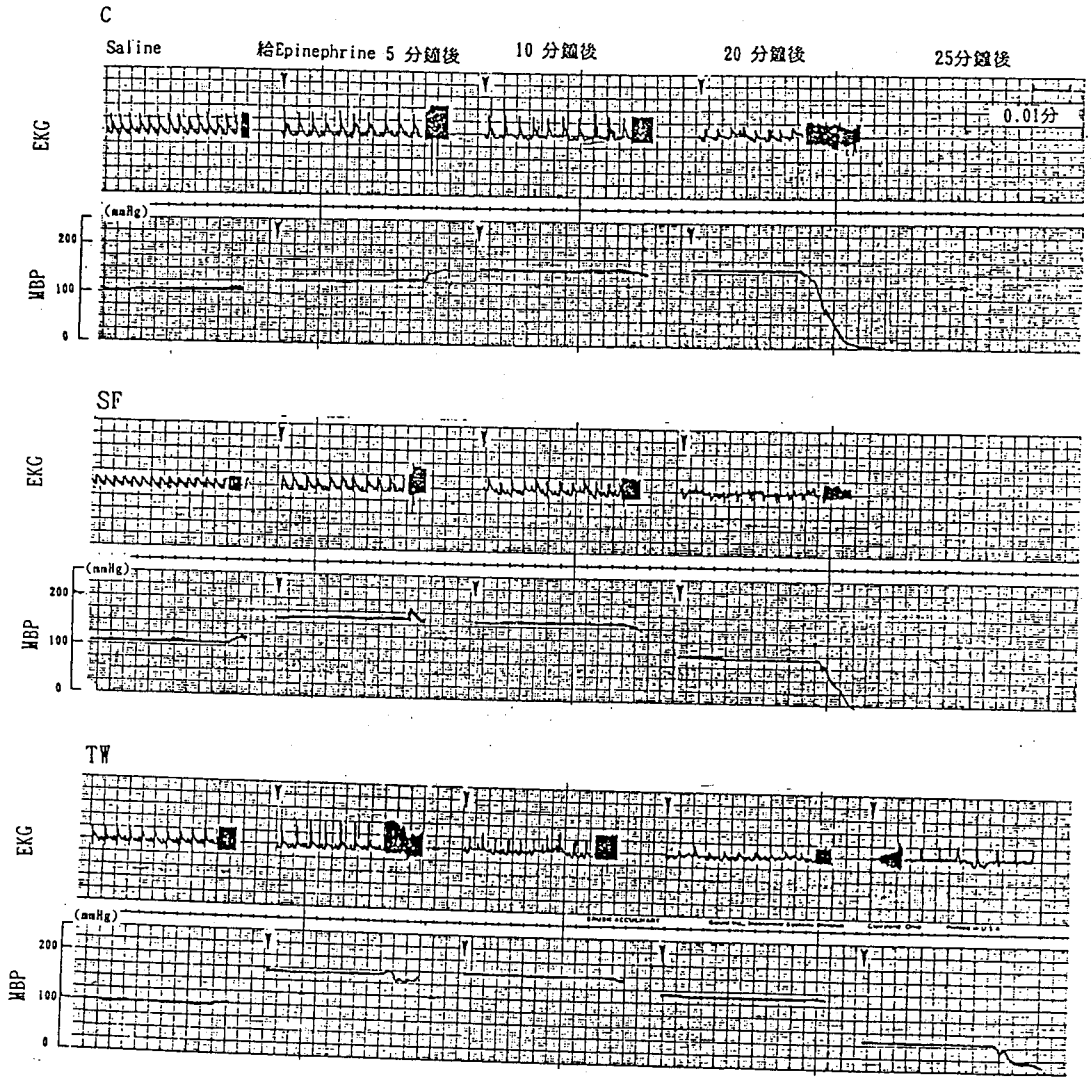


圖 18-2. 各方劑組對於 Epinephrine 所致心律不整及血壓之影響
C：Control　　SF：血府逐瘀湯　　TW：天王補心丹
EKG：心電圖變化圖形　MBP：平均血壓變化圖

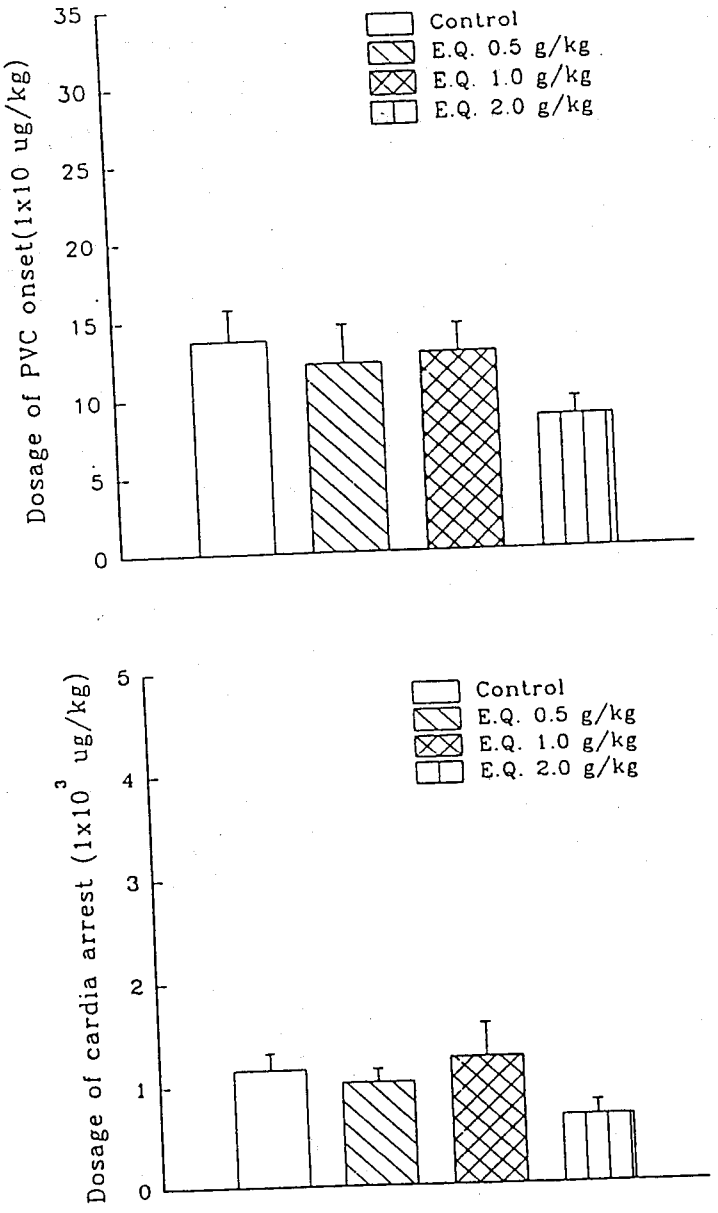


圖19. 歸脾湯 (E.Q.) 對 epinephrine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 epinephrine 劑量
下圖：epinephrine 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
實驗組與對照組無顯著異差

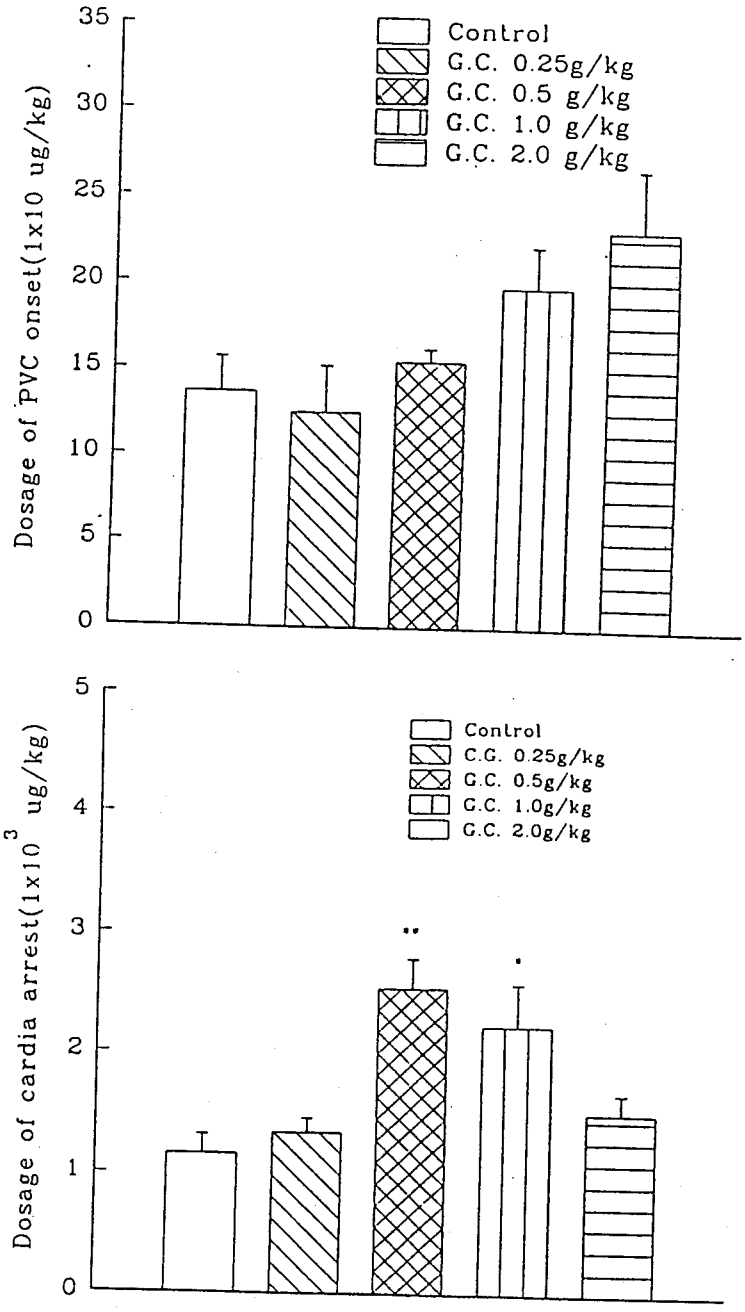
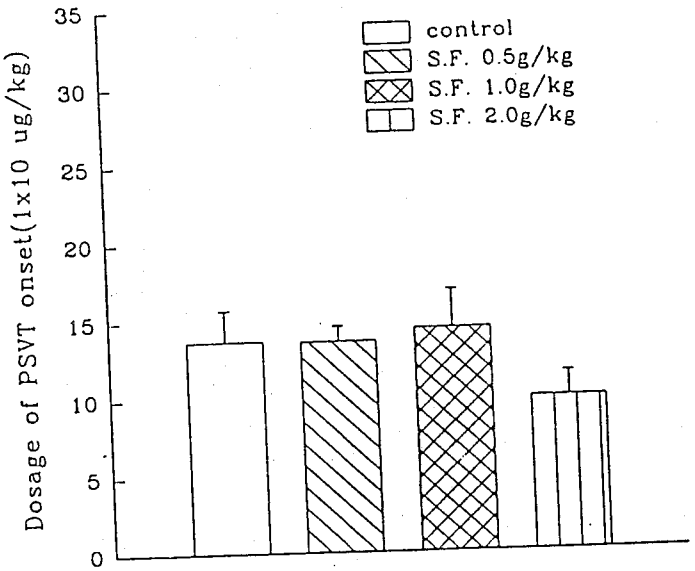


圖20. 炙甘草湯 (G.C.) 對 epinephrine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 epinephrine 劑量
下圖：epinephrine 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ (compared with control group)



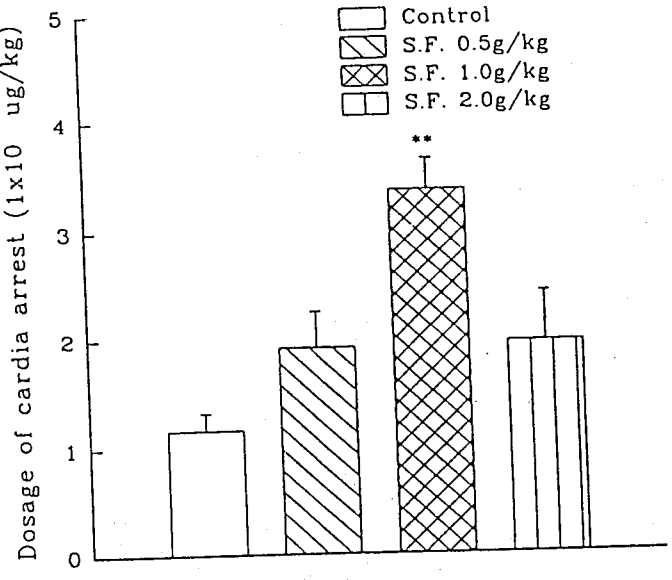


圖21. 血府逐瘀湯 (S.F.) 對 epinephrine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 epinephrine 劑量
下圖：epinephrine 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
** $p<0.01$ (compared with control group)

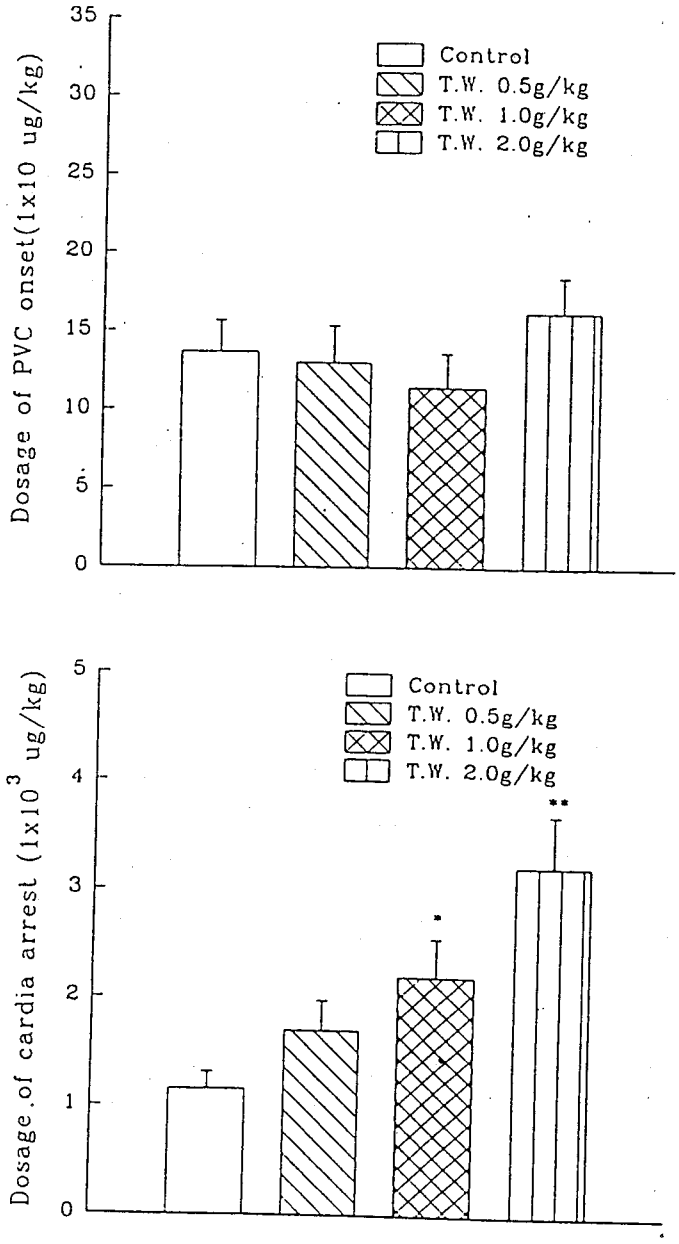


圖22. 天王補心丹 (T.W.) 對 epinephrine 誘發心律不整的預防作用
上圖：開始出現心室早期收縮之 epinephrine 劑量
下圖：epinephrine 之致死劑量
Data are shown as Mean±S.E. (n=6)
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ (compared with control group)

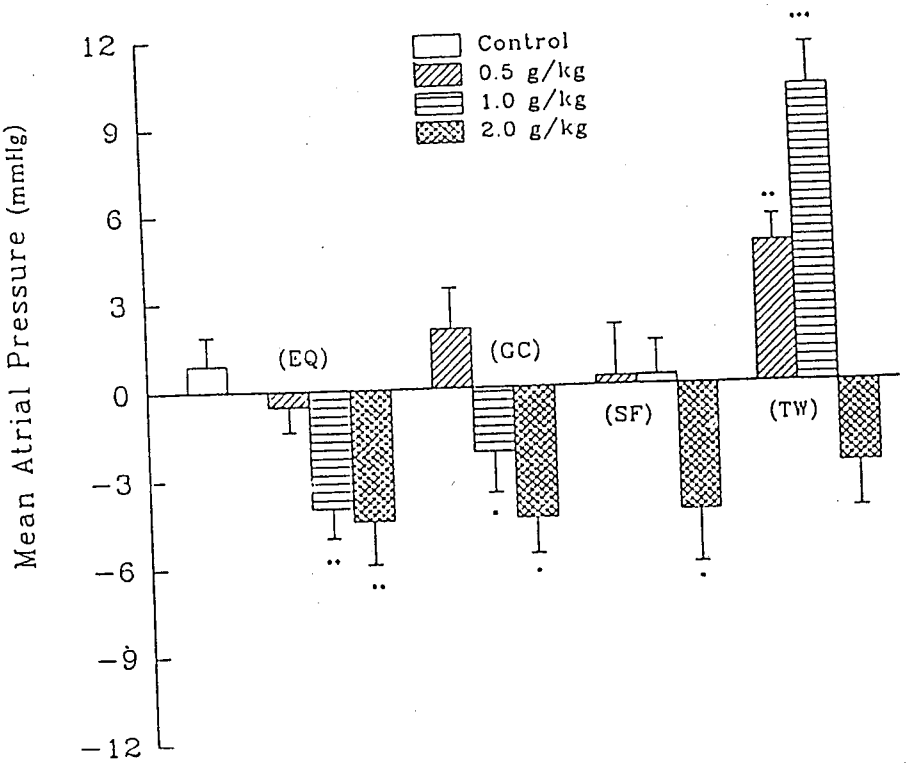


圖23. 各方劑組給藥後 3 分鐘對於大鼠血壓之影響
(EQ)：歸脾湯；(GC)：炙甘草湯；(SF)：血府逐瘀湯；(TW)：天王補心丹
Data are shown as Mean±S.E. (n=20)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)

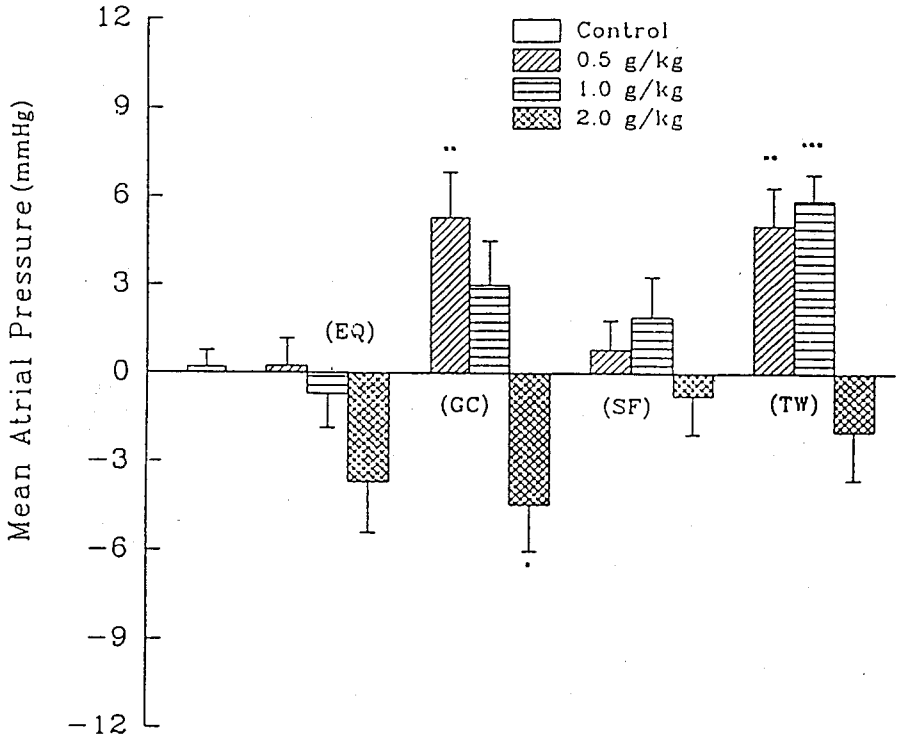


圖24. 各方劑組給藥後 5 分鐘對於大鼠血壓之影響
(EQ)：歸脾湯；(GC)：炙甘草湯；(SF)：血府逐瘀湯；(TW)：天王補心丹
Data are shown as Mean±S.E. (n=20)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)

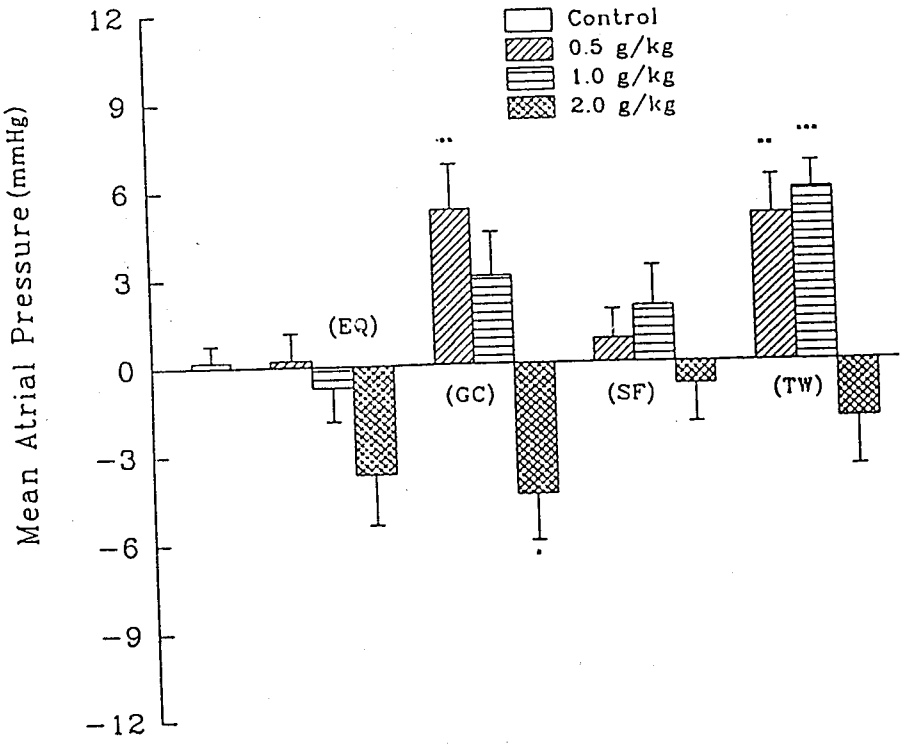


圖24. 各方劑組給藥後 5 分鐘對於大鼠血壓之影響
(EQ)：歸脾湯；(GC)：炙甘草湯；(SF)：血府逐瘀湯；(TW)：天王補心丹
Data are shown as Mean±S.E. (n=20)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)

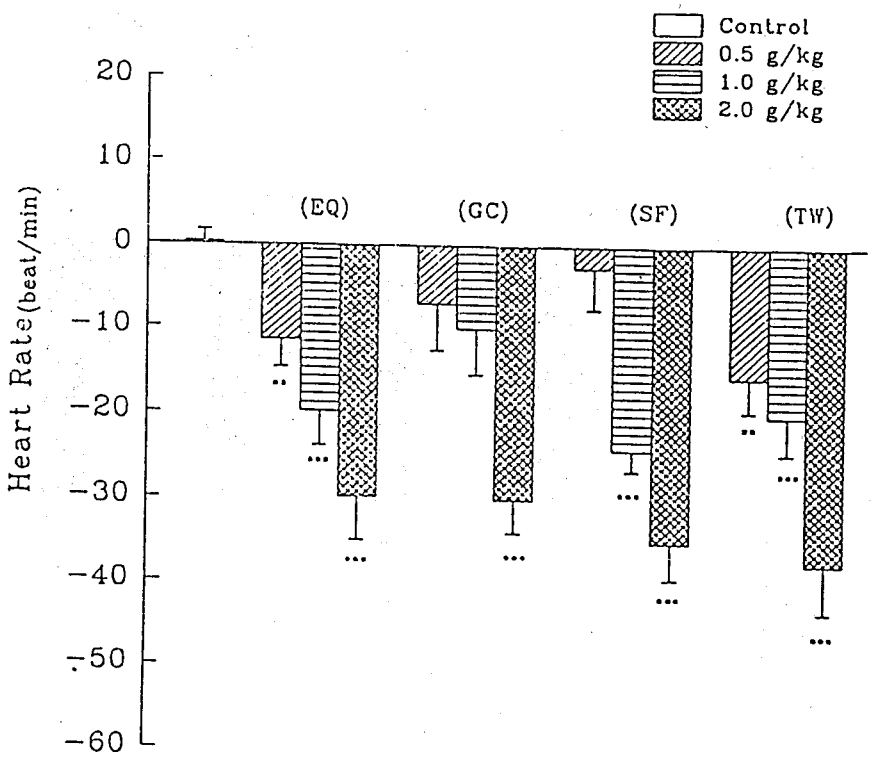


圖25. 各方劑組給藥後 3 分鐘對於大鼠心率之影響
(EQ)：歸脾湯；(GC)：炙甘草湯；(SF)：血府逐瘀湯；(TW)：天王補心丹
Data are shown as Mean±S.E. (n=20)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)

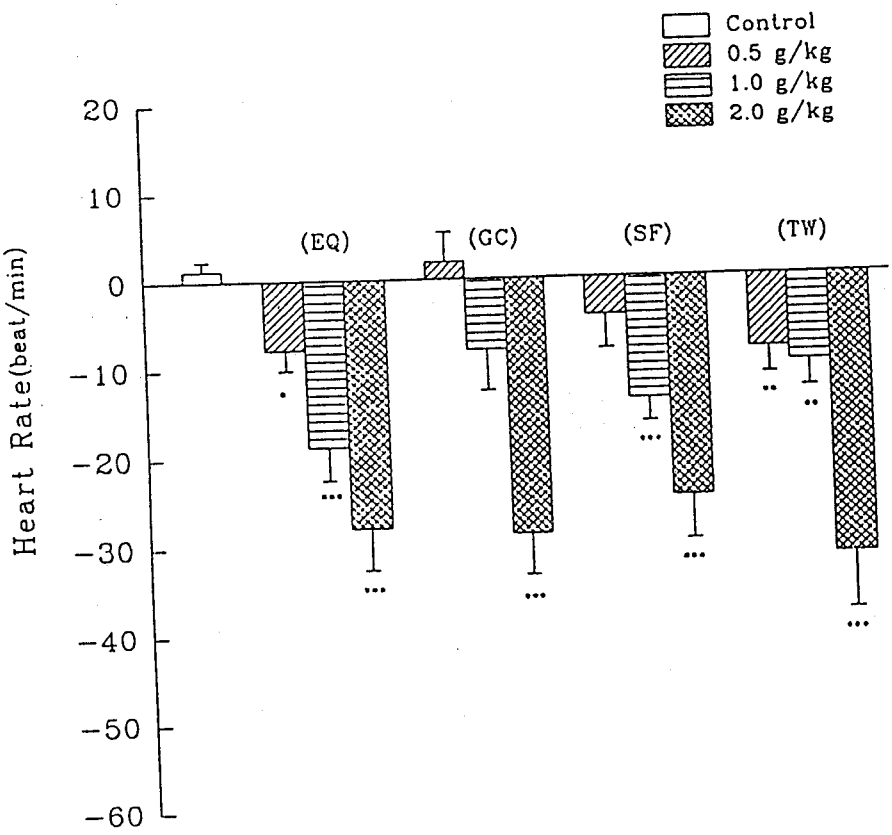


圖26. 各方劑組給藥後 5 分鐘對於大鼠心率之影響
(EQ)：歸脾湯；(GC)：炙甘草湯；(SF)：血府逐瘀湯；(TW)：天王補心丹
Data are shown as Mean±S.E. (n=20)
* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (compared with control group)

討　論

心律不整是心血管疾病中的重要臨床表現，主要有過早搏動、心房顫動、陣發性心動過速等，不論其病因、病機、或證型都相當復雜，可發生於器質性心臟病患者，亦可見於因精神刺激、情緒波動、或過度勞累時發作，亦可在安靜時出現。而心臟之正常生理功能與整體的陰陽、氣血平衡有密切關係。《靈樞・本神》言：「心藏脈，脈舍神」，雖然說明心與血脈和神志密切相關，然而臨床經驗所見，凡能引起心的氣血陰陽失調及痰、火、熱、瘀等病理產物阻擾心竅，而致氣血運行障礙者，皆可見到心律異常之表現[50]。因此治療心律不整並不能囿於「心主血脈」之範疇，而是著眼於整體辨證，就如同《張氏醫通・神志門・悸》中所言：「夫悸之證狀不齊，總不外於心傷……若夫虛實之分，氣血之辨，痰與飲，寒與熱，外感六淫，內傷七情，在臨證辨之[51]。」。

目前對於心律不整之辨證分類不外乎分爲虛實兩方面，虛者爲氣、血、陰、陽虧損，使心失所養，而致心悸，治宜根據病因採行益氣、養血、滋陰、溫陽等大法；實者多由痰火擾心、水飲上凌或心血瘀阻，氣血運行不暢所引起，治宜清火化痰、祛飲、行瘀等方法[52]。又本研究乃以實驗動物爲材料，並不如人類有辨證類型之標準，因而我們選用幾種基本且爲臨床醫師廣用之辨證分型，包括：心氣不足、心血不足、心陰虛、心血瘀等，再由各證型中選取較具代表性之方劑，對於無法辨證施治之實驗動物，在相同條件下，給予不同實驗方劑，觀察這些方劑對於人爲誘發心律不整的預防作用。

歸脾湯源自宋朝嚴用和之《濟生方》，由原方白朮，茯苓、黃耆、黨參、炙甘草、木香、龍眼肉、酸棗仁等八味藥組成，到了明代醫家薛立齋之《校注婦人良方》中再加入當歸、遠志，使之更臻完備，主要功效在於益氣補血，健脾養心，方中黨參、黃耆、茯苓、白朮、甘草等甘溫之品以益脾，龍眼肉、酸棗仁、當歸、遠志以養心，再加入木香之香燥以調氣於心脾[53]，臨床上常用於治療心脾兩虛所致之怔忡心悸，失眠健忘，食少體倦，面黃脈細等症。《雜病源流犀燭》、《丹溪心法》皆謂心血不足爲怔忡心悸之主因。現代研究則顯示歸脾湯能抑制小鼠腦、肝中過氧化脂質及腦中脂褐素之生成，降低自由基誘發過氧化之機轉，達抗氧化、抗衰老之作用[54]。此外對心臟還有雙相調節之作用，對於早搏、

心悸、陣發性心跳過速、竇性心搏過緩、高血壓等都有不錯之療效，此外臨床上對眩暈、失眠證、缺鐵性貧血、血小板減少性紫癜亦多有運用[55]，因而本實驗選取此方做爲心血兩虛型之代表方劑。本研究中所用藥材人皆以黨參替代，人參爲五加科人參屬植物；黨參爲桔梗科黨參屬植物，屬於不同科種之植物，黨參在清朝的本草書中才被列爲正式藥物，至今不到三百年[56]。清代以來，各醫家對黨參的功能主治和是否能替代人參的看法不一且差距頗大，從認爲黨參根本無補益之功到可完全替代人參，眾說紛云)[57]。不過依《神農本草經》，有人參出於上黨之記載，近代名醫張錫純更明確指出「古所用之人參，方書皆謂出于上黨，即今之黨參是也。考《神農本草經》載，人參味甘，未嘗言苦，今黨參味甘，而人參則甘而微苦，古之人參其爲今之黨參無疑也」[58]，由產地和性味證明古代之人參即今之黨參，而且臨床上亦大多如此用法，因此在歸脾湯、炙甘草湯與天王補心丹中我們皆以黨參入藥，以替代人參。

炙甘草湯出自《傷寒論》，主治傷寒脈結代，心動悸，方中以炙甘草爲君，配以黨參、大棗補中氣，滋化源充血脈，再伍以生地、麥冬、阿膠、麻仁潤燥補血，以養心血，滋心陰，再配桂枝、生薑宣陽化陰，助血脈通行。全方共具益心氣、補心血、滋心陰、溫心陽之功，爲後世滋補方劑之始祖，是臨床上治療心律不整之首選方劑[59]。現代研究則顯示此方在動物實驗模式中由腎上腺素、氯化鋇、烏頭鹼所誘發之心律失常都有明顯作用[12-13]，在臨床上亦有多人之經驗顯示對於室性早搏、心動過速或心搏過緩都有一定之療效[60-61]，因此我們以炙甘草湯爲氣陰兩虛型之代表方劑。而炙甘草湯之煎煮法，《傷寒論》中以水酒各半煎，加清酒以助溫陽之力，不過顧及臨床之實用與方便性，我們採用水煎來萃取炙甘草湯，至於水煎劑與水酒各半煎劑作用之差異，則有待進一步探討。

血府逐瘀湯則是清代名醫王清任自創，是《醫林改錯》諸活血化瘀方中之代表，又王氏注重氣血之相關，因此組方以理氣之四逆散配上活血養血之桃紅四物湯，加桔梗上行、牛膝下達，一升一降走氣走血，調氣而不耗血，活血而不傷血，用於治療胸中血府血瘀所致之心跳、心忙。方中含桃仁、紅花、當歸、川芎、赤芍等均爲活血化瘀之藥物，臨床上常用於心血瘀阻所致疾病。現代研究則顯示本方有較強的抑制心率和收縮力之能力，低劑量可擴張全身血，降低周邊阻力；高劑量可使血管

收縮，持續升高血壓，顯示對血壓的雙相調節作用，另外對小鼠有抗缺氧和抗心室振顫之作用[62-63]，此外還有改善微循環、對血液凝固性及血液流變性之各項指標顯著改善、增加組織器官血流灌注等效果[64]，因此我們以血府逐瘀湯爲脈絡瘀阻型之代表方劑。

天王補心丹源於《世醫得效方》，乃終南宣律師課誦勞心，夢天王授以此方故以名之，爲手少陰心經藥，方中以生地爲君，輔以元參補水以制火，丹參當歸以生心血，人參、茯苓以益心氣，二冬滋水潤燥，遠志、棗仁、柏仁養心神，棗仁、五味子以斂心氣，並加桔梗載諸藥上浮入於心。主要功效爲滋陰補血、清除煩熱、養心健腦，主治思慮過度、怔忡健忘、虛煩不寐、短氣乏力、口舌生瘡等陰虛化熱之證，《名醫方論》云其「諸藥入心而安神明」，近年來研究亦證明天王補心丹能對抗心肌缺血所引起的功能失調，使其恢復平衡狀態[65]。此外亦有研究提出此方對中樞神經的興奮、抑制過程有良好的調節作用，可顯著改善心血管系統植物神經的平衡功能，臨床運用可產生鎮靜、抗焦慮、調節能量代謝和內分泌、提高心臟功能，對神經性血循環衰弱症亦有顯著療效[66]，因而本研究選此方爲陰虛火旺型之代表方劑。而天王補心丹古方以硃砂爲衣入丸使用，傳統上皆以硃砂色赤入心，寒瀉熱而重寧神，爲鎮心清火、清熱解毒、安驚安神之要藥，讀書人所當常服。不過基於硃砂爲硫化汞之化合物，若炮製不當，口服過量會產生心神不寧、牙齦腫脹、食欲不振、腹痛腹瀉、肝腎功能障礙等慢性汞中毒之副作用[67]，因而本研究所用之天王補心丹捨硃砂不用，至於硃砂使用與否對於天王補心丹功效之影響，則有待進一步探討。

Picrotoxin 主要作用於中樞之 GABA 接受體，抑制中樞神經系之GABA作用機轉，造成中樞神經活性增高，促進腎上腺釋放較多的兒茶酚胺，進而刺激冠狀動脈之α接受體，使冠狀動脈收縮，而使心臟之血液灌流不足，誘發心律不整[68-69]。中樞神經在臨床上對心律不整亦扮演重要角色，例如在腦血管意外、頭部外傷、腦腫瘤、腦部手術……等，都會有較高心律不整發生率，因而以 picrotoxin 活化中樞來誘發心律不整，是一相當好之模式。1977 年Joseph 等認爲 picrotoxin 對心臟之影響包括兩個階段：第一期首先活化迷走神經，造成心跳、血壓下降，而成心搏過緩型心律不整(bradyarrhythmias) 。第二期再經由活化中樞神經系統而使心跳、血壓上升，形成心室快搏型心律不整 (ventricular

tachyarrhythmias)[70]，然而在本研究中並未發現明顯的第一期作用。本研究由 picrotoxin 所誘發心律不整模式中，以歸脾湯之預防效果最佳，在不同劑量 (0.5 g/kg、1.0 g/kg、2.0 g/kg) 靜脈注射給藥，發現對心律不整之潛伏期呈劑量依存性地延長（圖 3），而對心律不整之作用時間亦有明顯之縮短，甚至可完全對抗 picrotoxin 的作用，使心律、血壓及心電圖都呈穩定狀態 (完全對抗之比例： 0.5 g/kg - 25%；1.0 g/kg - 37.5%；2.0 g/kg - 50%)。天王補心丹之預防給藥對於心律不整潛伏期與作用時間亦有顯著效果（圖 1），有些大白鼠身上亦可見完全拮抗之作用 (比例分別爲：0.5 g/kg - 25%；1.0 g/kg - 25%；2.0 g/kg - 37.5%)。此外，炙甘草湯組在中劑量時 (1.0 g/kg) 亦有延長潛伏期，縮短作用時間之效果（圖 4）。結果顯示歸脾湯、天王補心丹對於中樞神經活性增強所致之心律整有較好的效果。近代藥理研究亦顯示酸棗仁水溶液有鎮靜安神及中樞抑制作用[71]，遠志有催眠抗驚、安神益智等穩定中樞的效果[72]，歸脾湯中再加茯神安魂養神、龍眼肉養心補血；天王補心丹中又有茯苓寧心益氣定魄安魂、柏子仁益志寧神養心氣、五味子以調節神經系統，都是傳統上被認爲屬安神鎮靜之品[73]，相互協調而抑制中樞興奮，不過其眞正之作用機轉仍有待進一步探討。

Aconitine 是一種生物鹼，是研究上心室性心律不整 (supraventriculararrhythmia) 相當好的一種試劑，主要作用在於直接對心肌之刺激，促進鈉離子快速內流，加速細胞去極化，提高心室傳導組織和房室束 - 浦肯野(purkinje fibers) 等快速反應細胞之自律性，在早期後去極化 (early after depolarization) 時期激發動作電位，進而引發各種不同類型之心律不整，包括：房性、室性或交界性之期外收縮、二聯律之心跳過速 (bigeminy tachycardia) 、心室振顫等，在動物實驗上，只需相當小的劑量就可引發致命性之心律不整[18,74]。此外，亦可能因迷走神經之刺激而產生包括：心房心室脫節 (A-V dissociation)、交界性心搏過緩、竇性停搏等心搏過緩之現象[75]。在 aconitine 誘發之模式中，實驗組與對照組不論在潛伏期 (onset time) 與作用時間 (duration)並無顯著異差（圖 7-12），此與 1991 年陳汝興[21]、1992 年林秀珍[23]所作之結論有異，他們皆認爲炙甘草湯有顯著對抗烏頭鹼之效果；不過1993 年催氏報告則指出：炙甘草湯對烏頭鹼誘發之心律不整並無預防作用[76]與本研究相類似。原因不明，可能與方劑製備

過程、給藥途逕、及實驗動物之感受性有關。

Ouabain 是一種強心配糖體，主要作用爲結合到心肌細胞之肌纖維膜上的抑制點，從而抑制 Na-K ATPase，而影響鈉離子的傳出，造成細胞內鈉離子濃度升高，相對的鉀離子濃度降低。又因鈉離子之增加影響了鈉離子與鈣離子之交換，造成細胞質內游離鈣增加，而在延遲性後去極化 delayed after depolarization 時期激發動作電位 (triggered activity)，增加心臟之自動性 (automaticity)，而激發異常心跳，造成心律不整[77-78]。在 ouabain 所誘發之心律不整模式中，我們發現炙甘草湯與血府逐瘀湯能明顯增加產生心室早期收縮之閾值，且有劑量依存性之對抗作用，並能提高 ouabain 之致死劑量（圖 13-1、 13-2、15、16）。近代研究指出活血化瘀藥能減輕心肌之損傷程度，提高心肌 ATPase 及琥珀脫氫酵素的活性[79]，若再用理氣藥，則理氣更助活血之力，因而更能提高心肌對缺血與缺氧之耐受性，改善能量代謝，所以桃紅四物與四逆散結合之血府逐瘀湯能對 Ouabain 有顯著對抗效果；而炙甘草湯主要有益氣滋陰、補血復脈之功，所以又稱爲復脈湯，方劑組成由滋陰補氣藥物中再加入桂枝、生薑以行陽氣，可能有提高能量代謝，增強 ATPase 活性之功能，顯示此二方劑可能對心肌肌纖膜有穩定之作用，使受抑制之 Na-K ATPase 再度活化，而達到對 Ouabain 之拮抗。而天王補心丹和歸脾湯則對 Ouabain 之致死劑量沒有影響，但對心室早期收縮之閾值，較高劑量之歸脾湯(2.0 g/kg)、天王補心丹 (1.0 g/kg、2.0 g/kg) 則有明顯提高（圖 14、17），顯示此二方劑對心臟仍有一定之穩定作用。

Epinephrine 是一種兒茶酚胺，所誘發的心律不整長久以來就是一個很好的研究模式，很多學者都曾利用此一方法以貓、狗、豬及人類爲材料作過研究，而且血中兒茶胺升高與臨床上某些狀況有相符合，例如：急性心肌梗塞之早期、中風之病患、鬱血性心臟病病患以及手術進行中之病人，血中兒茶酚胺濃度都高於正常人，而高濃度的兒茶酚胺會刺激心臟，使鈣離子過度堆積於心肌細胞中，而誘發心臟之病變[80-81]。而經由兒茶酚胺所誘發之心律不整機轉可能包括：(1)直接的電生理作用，增加心臟自律性。(2)增加心臟代謝之所需。(3)血液流變學之改變，如血壓心跳之變化。(4)改變自主神經系統。在此模式中心室早期收縮之閾值方面，炙甘草湯似乎有劑量依存性之上升， 但未達統計學上之意義（

圖 20），歸脾湯、血府逐瘀湯、天王補心丹則與對照組皆無差別，值得一提的是歸脾湯、血府逐瘀湯在大劑量時（2.0 g/kg）有降低閾值之作用，原因未明，可能與大劑量靜脈注射所產生之副作用，或因藥材中所含雜質粗粒較多有關。致死劑量方面，歸脾湯並無差別，炙甘草湯在 0.5 g/kg 與 1.0 g/kg 有明顯提高作用（p 值分別< 0.01；0.05），見圖 20，而血府逐瘀湯之致死平均值較對照組爲高，尤以 1.0 g/kg 時最爲顯著（p<0.01），見圖 21。天王補心丹對 Epinephrine 之致死劑量則有明顯的劑量依存性升高，研究證實，陰虛火旺之病因與神經—體液調節功能失常或激素代謝紊亂有關，而且陰虛心火旺者尿中兒茶酚胺值常高於正常，顯現與交感—腎上腺髓質活動機能亢進而使體內能量代謝增高有關[82]，導致「相火妄動」、「煎熬眞陰」，而引發失眠、多夢、心悸等症狀[83]，因而陰虛火旺型之代表處方—天王補心丹能拮抗兒茶酚胺之作用。

各方劑對血壓的影響方面，在給藥三分鐘後（圖 23），歸脾湯、炙甘草湯之中、高劑量(1.0 g/kg、2.0g/kg）與天王補心丹、血府逐瘀湯之高劑量（2.0 g/kg)都有降壓作用，達顯著異差， 而天王補心丹在中劑量（1.0 g/kg）卻使血壓上升 5-10 mmHg。給藥五分鐘後（圖 24）各方劑之降壓作用逐漸消失，只有高劑量之炙甘草湯、歸脾湯仍維持血壓少量下降作用，而天王補心丹之升壓作用仍持續，值得注意的是炙甘草湯在低、中劑量（0.5 g/kg、1.0 g/kg）反而使血壓反彈性升高。顯示炙甘草湯、天王補心丹對血壓可能有雙向調節之作用，低劑量升壓；高劑量降壓，而此二方劑皆以生地黃爲君藥，分別重用生地，達整個方劑總重之 31%、34%(天王補心丹 40 克、炙甘草湯 32 克)，而實驗證明生地黃取液有強心、升壓作用，小劑量可使血管收縮；大劑量使血管舒張，並有利尿作用[84]。此與天王補心丹、炙甘草湯對血壓之影響相類似，是否因生地黃而產生這兩方劑升壓結果，抑或其他原因所致則有待進一步探討。對心率之影響方面，四種方劑都有減緩心跳之作用，且有劑量之依存性關係（圖 25、26），在高劑量（2.0 g/kg）時可減緩心跳 20-35 次/分鐘(p 值小於 0.001)。

結　論

屬心血兩虛之歸脾湯，研究顯示對中樞神經興奮劑 Picrotoxin 所誘發之心律不整有較明顯之對抗作用，延長誘發之潛伏期及縮短作用之時間，此外高劑量 (2.0 g/kg) 對於 Ouabain 誘發之心律不整亦有提高心室早期收縮閾值劑量，並能使血壓、心跳下降，可見本方有明顯之中樞神經穩定作用。

炙甘草湯爲一般臨床上用於治療脈結代、心動悸等心律失常之首選方劑，由本研究中發現，對於 Ouabain 誘發之心律不整有最佳預防作用，中、低劑量 (0.5 g/kg、1.0 g/kg) 亦可對 Picrotoxin 誘發型心律不整有穩定作用，並能提高 Epinephrine 之致死劑量，作用較廣，亦顯示本方在臨床上有較大之運用適應證。

血府逐瘀湯則對 Ouabain 之誘發有最佳作用，能明顯提高心室早期收縮閾值與致死劑量，顯示活血化瘀藥物加上理氣藥，可能使被 Ouabain 所抑制的 Na-K ATPase 再度活化，使心臟自動性趨於穩定。

天王補心丹的作用結果顯示對於 Picrotoxin 之中樞作用有較佳之預防效果，此外在中、高劑量 (1.0 g/kg、2.0 g/kg) 對 Ouabain 之心室早期收縮閾值與 Epinephrine 之致死劑量皆有提高作用，可知本方除了中樞安定作用外，可能還有穩定心肌細胞之功能。

血壓之影響方面，歸脾湯、血府逐瘀湯各劑量濃度之下都有降壓作用，且呈劑量依存性，然而炙甘草湯與天王補心丹在中 (1.0 g/kg)、低 (0.5 g/kg) 劑量有升壓作用；高劑量 (2.0 g/kg) 則有降壓作用，扮演著血壓雙向調節之功能。對心率方面，各方劑皆能使心跳減慢。

本研究結果顯示各證型之代表方劑對於不同誘發類型之心律不整，分別有不同之作用效果，顯示中醫藥對心律不整之治療有一定之效用，若能配合臨床之辨證論治，隨證用藥，收效更大，不過其作用機轉仍有待更深入之探討。

參考文獻

1. Keefe D.L.D., Kates R.E. and Harrison D.C.: New anti-arrhythmia drugs: their place in therapy, Drugs, 1981; 22: 363.
2. Stamler J.S., Goldman M.E., Gomes J., Matza D. and Horowitz

S.F.: The effect of stress and fatigue on cardiac rhythm in medical interns, Journal of electrocardi- ology, 1992; 25(4) :333-338.
3. Fleg J., Kennedy H.: Cardiac arrhythmia in a healthy elderly populaion, Chest, 1982;81:302-7.
4. Barrett P.A., Peter C.T., Swan H.J.C.: The frequency and prognostic signifinance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals, Progressive Cardiovasc Disease, 1981;23:229.
5. Carbonin P.U., Pahor M. and Olivetti G.: Rat Hearts, Annals New York Academ of Sciences, 1983;66:311-9.
6. Hessen S.E.: Clinical evaluation of the patient with ventricular arrhythmia, Geriatric, 1992;47(11):63-68.
7. Grant A. O.: On the mechanism of action of antiarrhythmic agents, American Heart Journal, 1992;123(4):1130-35.
8. Bigger J.T. and Hoffman B.F.: Antiarrhythmic drug in: Goodman and Gilmans, The Pharmacologic Basis of therapeutics 6th.,1980; P.761.
9. Morganroth J.: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drug: Evolving concepts, Americal Heart Journal, 1992;123(4):1137 -39.
10. 但漢雄，張寶恒，謝世榮，徐明卿：人參二醇甘抗心律失常的實驗研究，中西醫結合雜誌，1991；11(6)：364 -365。
11. 鄭若玄，方三曼，李志明，張雄謀：蒲黃對大白鼠心律失常的預防作用，中國中藥雜誌，1993；18(2)：108-110。
12. 聶淑琴，李桂琴，薛寶雲，王伏華，梁愛華，巢志茂，李澤琳：瓜蔞仁抗心律失常作用的實驗研究，中國中藥雜誌，1992；7(2)：112-113。
13. 連其深，張志祖，曾靖，上官珠：蛇床子水提物的抗心律失常作用，中國中藥雜誌，1992;17(5):306-307。
14. 梅其炳，陶靜儀，高雙斌，徐國晨，陳利民，蘇景寬：天然冬蟲夏草的抗實驗性心律失常作用，中國中藥雜誌，1989；14(10)：616-618

。
15. 黃敬耀，劉春梅，齊丕騮，劉康民：樹參葉抗心律失常作用的研究，中國中藥雜誌，1989；14(6)：367-370。
16. 陳可冀，陳耀青：中醫藥抗心律失常研究進展，中西醫結合雜誌，1991； 11(7)：445-448。
17. 彭源貴：抗心律失常植物藥研究概況，中草藥，1988；19(7)：27-332。
18. 朱曉鷗，褚榮光：四種羌活抗心律失常作用比較，中國中藥雜誌，1990； 15(6)：366-368。
19. 李貴榮，錢家慶，呂富華：甲基蓮心鹼與奎尼丁抗實驗性心律失常作用的比較，中草藥，1988；19(5)：217-220。
20. 馬貴同，陳鳳鳴，劉慰祖：青皮注射液對室上性心動過速即刻轉律49例報告，中醫雜誌，1987；3：38-39。
21. 陳汝興，袁汕興：炙甘草注射液抗實驗心律失常的研究，中國中藥雜誌， 1991；16(10)：617。
22. 談嫻嫻：復脈湯治療心律失常 50 例臨床分析，浙江中醫學院學報，1992； 16(3)：13-14。
23. 林秀珍，崔志清，郭世鋒，張延霞：炙甘草湯對正常及脾虛大鼠烏頭鹼心律失常的影響，中草藥，1992；7：445。
24. 刑蜀林，李谷霞，秦岭，丁建新，徐方超，黃建平：參麥液抗心律失常作用及毒性研究，中藥通報，1987；12(2)：48。
25. 王金榮：黃連生脈飲治療86例過早搏動臨床觀察，中醫雜誌，1988；12： 917。
26. 秦宜仁：歸脾湯治療房性早搏體會，遼寧中醫雜誌，1988；6：20-21。
27. 魏執眞，曹若楠，許心如：調脈湯治療快速型心律失常的研究，中國醫藥學報，1992；7(3)：142-144。
28. 韓仁貴：黃連甘草湯治療頑固性快速型心律失常 42 例療效觀察，中國中西醫結合雜誌，1992；12(10)：606。
周玉萍：穩心靈治療心律失常 45 之例觀察，中醫雜誌，1987；7：520- 521。
31. 隋・巢元方：諸病源總論，五洲出版社，1969；卷一，64；卷三，87

；卷七，134；卷二十二，14。
32. 唐・孫思邈：備急千金要方，宏業書局，1987。
33. 宋・成無己，明・王肯堂彙集：醫統正脈全書：傷寒明理論，新文豐出版公司，1975；3951-3954。
34. 宋・陳無擇：三因方，旋風出版社，1973。
35. 金・劉完素：素問玄機原病式，人民衛生出版社，1983。
36. 元・朱震亨，明・王肯堂彙集：醫統正脈全書：丹溪心法，新文豐出版公司，1975；8835-8836。
37. 明・虞摶：醫學正傳・怔忡驚悸健忘證，人民衛生出版社，1965；274- 276。
38. 明・戴元禮，明・王肯堂彙集：醫統正脈全書：秘傳證治要訣，新文豐出版公司，1975；10601-10602。
39. 明・李梴：醫學入門，江西科學技術出版社，1988；853。
40. 張伯臾：中醫內科學，人民衛生出版社，1985；197-208。
41. 明・王紹隆：醫燈續焰，人民衛生出版社，1988;431-432。
42. 明・張介賓：景岳全書，上海科學技術出版社，1984；324-326。
43. 明・陳士鐸：石室秘錄，新文豐出版社，1979；38。
44. 清・李用粹：證治彙補，文光圖書有限公司，1984；330-334。
45. 清・程國彭：吳批醫學心悟，旋風出版社，1979;208。
46. 清・張璐玉：張氏醫通，金藏書局，1976。
47. 清・林佩琴：類證治裁，新文豐出版公司，1980；244-251。
48. 清・王清任：醫林改錯，力行書局有限公司，1980；36。
49. 清・唐宗海：血證論，樂群文化公司，1990；157。
50. 盧良威：快速型心律失常治法探究，浙江中醫學院學報，1992；16(5)：1- 2。
51. 張冬梅，馬淑杰，劉淑蘭：心律失常辨證六法，黑龍江中醫藥，1992；4： 29-30。
52. 張伯臾：中醫內科學，人民衛生出版社，1985；199-200。
53. 秦宜仁：歸脾湯治療房性早搏體會，遼寧中醫雜誌，1988；6：20-21。
54. 吳春福，于慶海，庄麗萍，徐問宇，劉保成，劉雯，郭月英：歸脾湯的抗氧化作用，中國中藥雜誌，1991；16(12)：752-753。

55. 黃倬傳，黃文軒：歸脾湯臨床應用近況，中成藥，1991；13(2)：34-35。
56. 徐光輝：論人參與黨參 - 關於人參與黨參的文獻考證，中成藥研究，1983；(9)：32。
57. 鄺安堃：虛證研究，上海科學技術出版社，1991：338。
58. 柯夢藁：淺談仲景方中人參的配伍特點，四川中醫，1993；12：5-7。
59. 蔣通：陳繼明論炙甘草湯及其臨床運用，陝西中醫，1991；12(9)：387- 388。
60. 戴胜利：炙甘草湯治療室性早搏 32 例，陝西中醫，1991；12(10)：464。
61. 王杜友：從頻發室早的中醫治驗談炙甘草湯，黑龍江中醫藥，1993；2：19- 20。
62. 程德新：血府逐瘀湯的近代研究，北京中醫雜誌，1993；6：39-41。
63. 曹傳春，郭國剛：血府逐瘀湯的實驗研究，中國醫藥學報，1990；5(4)：33- 35。
64. 樊巧玲：血府逐瘀湯對微循環的實驗研究，中成藥，1988；7：29。
65. 吳燕芳：辨證運用治療心悸的中成藥，中成藥，1993；15(2)：44。
66. 楊振平，薛錦和，郭教禮，馬琳：天王補心丹爲主治療神經性血循環衰弱證 218 例臨床報告，中醫雜誌，1990；8：30-31。
67. 顏正華：中藥學，知音出版社，台北，1991：64。
68. Sgeal S.A.,Pearle D.L. and Gillis R.A.:Coronary spasm produced by picrotoxin in cats, European Journal of Pharmacology, 1981;76: 447-451.
69. Yoon K.W., Covey D.F. and Rothman S.M.: Multiple mechanisms of picrotoxin block of GABA-induced currents in rat hippocampal neurons, Journal of Physiology, 1993;164:423-439.
70. Dimicco J.A., Prestel T., Pearle D.L. and Gillis R.A.: Mechanism of cardiovas- cular changes producced in cats by activation of the central nervous system with picrotoxin, Circulation Research, 1977;41(4):446-451.
71. 中藥藥理學，弘祥出版社，1988；214-216。

72. 中藥藥理學，弘祥出版社，1988；216-217。
73. 中藥藥理學，弘祥出版社，1988；213-214。
74. Tai Y.T., Lau C.P., But P.P.H., Fong P.C., and Li J.P.S.: Bidirectional tachy- cardia induced by herbal aconite poisoning, PACE, 1992;15:831-839.
75. 崔志清，林秀珍等：加味炙甘草湯注射液對大鼠實驗性心律失常的防治作用，中國中西醫結合雜誌，1993；13(7)：423-425。
76. Winslow E.:Hemodynamic and arrhythmogenic effects of aconitine applied to the left atria of amiodarone and atropine, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1981;3(1): 87-100.
77. Vos M.A., Gorgels A.P.M., Drenth J.P.H., Leunissen J.D.M. and Wellens H.J.J.: Termination of ouabain-induced ventricular tachycardia by flunarizine in conscious dogs, European Journal of Pharmacology, 1989;165:139-145.
78. Vos M.A., Gorgels A.P.M., Leunissen J.D.M., Deursen R.T.A.M. and Wellens H.J.J.: Significance of the number of stimuli to initiate ouabain-induced arrhythmias in the intact heart, Circulation Reserch, 1991;68(1):38-44.
79. 鄺安堃：虛證研究，上海科學技術出版社，1991：305。
80. Rabkin S.W.: Morphine and morphiceptin increase the threshold for epinephrine- induced cardiac arrhythmias in the rat through brain mu-opioid receptors, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1993;20:95-102.
81. Deisher T.A., Narita H., Zera P., Ginsburg R., Bristow M.R., Billingham M.E., Fowler M.B. and Hoffman B.B.: Protective Effect of clentiazem against epinephrine-induced cardiac injury in rats, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1993;266(1):262-269.
82. 上海中醫學院生化、中基教研組：陰虛火旺與腎上腺皮脂、髓脂激素關係的初步探討，上海中醫藥雜誌，1979；5：8。
83. 鄺安堃：虛證研究，上海科學技術出版社，1991：147-160。

84. 高木敬次郎，木村正康，原田正敏，大塚恭男，何志峰譯：和漢藥物學，國立中國醫藥研究所出版，1992；75-76。

編號: DOH85 - CM - 018

常用抗心律不整與活血化瘀中藥對心律不整和高血脂疾病臨床治療藥效之研究（四）

高雄醫學院

賴　文　德

中文摘要

本計劃之研究,係針對"心律不整"及"高血脂"患者,採取中醫之治療方式,再配合活血化瘀藥物理論的應用,以比較兩者在治療上之效果。

本年度研究中,心律不整患者共25例,分 A、B二組進行治療,A、B二組未服藥前均爲其對照組,A組之並病患共 17例,使用"炙甘草湯"治療。B組共8例,使用"炙甘草湯"1-2個月後,再加"三七"經四星期治療完全部療程爲A組14例, B組6例。另外,在高血脂病人共31例,分成C、D二組, C、D二組未服藥前爲對照組。C組之16例以自組之降脂方(何首烏、澤瀉、枸杞子、山楂、茵蔯、槐花)服用一個月。

另一組爲D組之15例則使用自組之降脂方一個月後再加服"三七"四星期。

動物實驗方面結果顯示:A、B、C、D四組在主觀之症狀上與未治療前比較,大部份均有改善現象;對心律不整之病單用炙甘草湯(A 組)之療效似乎與炙甘草湯加三七(A 組)之療效並無差異,但是在血脂肪變化方面,雖然 C、D 二組均具降脂效果;但以 D 組 (降脂方加三七) 的降脂效果較 C 組(降脂方)爲佳($P<0.05$)。總而言之,A、B二組之結果中似乎加入三七(B 組)後並未增加明顯藥效,而 C、D 二組之比較後發現加入三七對高血脂治療時與降脂方併用後對療效的增加是予以肯定的, 服用降脂方

加三七之對三酸甘油脂(Triglyceride之改善率與服用西藥lopid(300 mg /BID)之改善率。

本年度之動物實驗方面，以不同劑量之炙甘草湯(0.26g/kg及0.50 g/kg)注入大白鼠(rat)之股靜脈後記錄其心電圖(ECG)之變化，並以不同劑量之炙甘草湯分別加上較少劑量 (0.06 g/kg)及較高劑量(0.35 g/kg)的三七和丹參後評估其心跳速率(HR)及全身血壓之變化。本研究之結果顯示不論是0.26 g 或 0.50 g/kg 之炙甘草湯在加入三七後均可呈現出穩定地降低心跳速率的藥理作用。

關鍵詞：心律不整，高血脂，心電圖(ECG)，心跳速率 (HR)

ABSTRACT

The present study is focus on the pharmacological effect of antiarrhythmia Chinese herb on the treatment of antiarrhymia and hyperlipidemia disease。 Patients were divided into four groups, (A, B & C, D), both control groups received Chi-Kan-Chou tong (炙甘草湯) & Chiang-Chih Fang (降脂方)。

The group A (17 cases) adminstrated Chi-Kan-Chou Tong (炙甘草湯) only, while the group B (8 cases) have adminstrated Chi-Kan-Chou Tong and anticoagulant San-Chi ginseng (三七), the effect of different treatment in A, B groups were evaluated after one month treatment.

Our results showed that both A, B, C, D groups have significant improvement in hypertension and heperlipidemia, Nevertheless, the group A has demostrated a more potently hypolipidemia effect ($P<0.05$) than group B.

For heperlipidemia treatment, the addition of San-Chi gensenge into Chiang-Chi Fang has shown an signifi- cantsynergistic effect. Our data have demostrated the addition of anticoagulant herb: San-Chi genseng into the chinese traditional hyperlipidimia therapy is encouraged.

The pharmacological mechanism of San-Chi (三七) genseng was

investigated by animal study。 The heart rates (HR) and mean blood pressure (MBP) of Wistar's rat were measured by Lead I method。 (Fig 1) We found the combination of different dosege (0.06 g/kg & 0.35 g/kg) of San Chi and Tan Seng (丹參) either with 0.26 g/kg or 0.50 g/kg of Chi-Kan-Chou Tong all have shoon a significant effect on heart rates decline.

Key Words: Arrhythmia, Hyperlipidemia, Heart rat (HR), Mean blood presure (MBP)

緒 言

心臟血管疾患,目前爲台灣十大死因之一,而其中心律不整更是引起心血管疾病突然發作悴死的病因,此種病患目前之治療均是以種類繁雜之抗心律不整藥物來治療,而其中療效亦不理想,其中更有些藥物之副作用甚爲明顯,本人希望能在西藥之治療模式外利用傳統之抗心律不整方如炙甘草湯、柴胡加龍骨牡犡湯、半夏厚朴湯、甘麥大棗湯、及由本計劃協同主持人張瑞璋醫師,所組合之冠心方 1 號至 3 號中尋找出較有療效而副作用小之藥方,以作爲日後治療之參考,另外亦希望研究活血化瘀藥物對於高血脂病人或心律不整病人合併高血脂症時,在降脂方和炙甘草湯的治療,同時外加三七或丹參的療效。

本計劃之完成希望能夠解決下列相關之問題,並尋求出一個較適合之治療模式: <1>. 抗心律不整病人使用抗心律不整中藥配合活血化瘀藥時之療效評估。<2>. 對於高血脂病人使用降脂方及加上活血化瘀藥物之療效評估。<3>. 對於心律不整病人服用中藥方與服用抗心律不整之西藥後兩者療效之比較。<4>. 對於較有危及生命之心律不整病人,採用已知療效西藥方減輕其劑量,並加上中藥後之臨床療效的評估。

材料與方法

(A)研究對象:

選擇高雄醫學院附設中和醫院之心律不整和市立中醫醫院之高血脂

的患者並合乎下列條件者,作爲治療與追蹤之對象:

㈠治療前經血液常規檢查,血液生化檢查和尿液常規檢查,均無肝腎功能異常現象者。

㈡曾經赴西醫醫院診療或檢驗所抽血檢查而確定無其他致病原因者,或因不明原因之高血脂患者。

㈢患者經第一次測量血脂肪以後,每天均測量血脂一次爲期一星期,其間均呈高血脂狀態者。

(B)使用之藥物:

㈠ 心律不整患者使用之藥物爲 "炙甘草湯", 其組成及製備方法如下:

炙甘草	Glycyrrhizae Radix	3.0 g
麥門冬	Ophiopogonis tuber	6.0 g
地黃	Rehmanniae Radix	6.0 g
生姜	Zingiberis Rhizoma	3.0 g
桂枝	Cinnamomi Cortex	3.0 g
麻子仁	Cannamomi Cortex	3.0 g
大棗	Zizyphi Fructus	3.0 g
人蔘	Ginseng Radix	3.0 g
阿膠	Asini Gelatinum	2.0 g

以上生藥製成浸膏 600 mg加澱粉 400 mg合爲1公克, 病人每次服用 5-6公克, 1 天 4 次。

㈡ 高血脂病人服用張瑞璋醫師組合之降脂方如下:

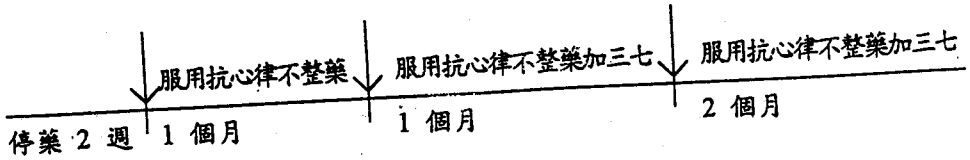
何首烏	Polygoni Wultiflari Radix	3.0 g
澤瀉	Alismatis Rhizoma	3.0 g
枸杞子	Lycii Fructus	2.0 g
山楂	Crataegi Fructus	3.0 g
茵蔯	Aitemisiae Cabillaris Therba	3.0 g
槐花	Sophorae Flas	2.0 g

以上共 16 g, 分成 4 次服用, 另外如有外加三七則每次服 1 g, 一天 4 次。

(C))臨床病例之研究:

㈠心律不整中藥方對心室早期收縮(VPC)之療效評估:選擇有經常性 (frequent) 心室早期收縮 (VPC) 及複合性 (complex) VPC 的病人,先做體表 12 導極之心電圖,並做 24 小時之 Holt 心電圖測定後給予病人,炙甘草湯,柴胡加龍骨牡蠣湯等抗心律不整中藥之濃縮液,口服二週後或一個月內,再觀察心律不整病人心電圖之變化情形, 同時在服藥前後,以心臟超音波來檢查病人在服藥前後之心臟功能變化,並可觀察併用活血化瘀藥方之療效。

藥物試驗過程



㈡活血化瘀藥對高血脂病人療效之評估:

(1)高血脂的確立:

病人空腹時抽血,經由電泳(electrophoresis)檢查其血中膽固醇(Colesterol),三酸甘油酯 (T.G.) 及高密度脂蛋白(HDL)等脂肪,如果病人的膽固醇 >250, T.G.>150,則先飲食控制二個禮拜,再測定一次。

(2)療效評估:

Cholesterol, T.G.,和HDL,如果仍然偏高則開始服用 活血化瘀藥,一個月後再測定血中之膽固醇,三酸甘油酯及高密度脂蛋白,以觀察活血化瘀藥對高血脂病人之療效。另外於服藥期間亦同時追蹤SGOT, SGPT, BUN, Creatinine 及 blood glucose 之變化以確定評估藥效,本研究所使用活血 化瘀藥主要爲三七、丹參、紅花、桃仁、三稜、莪朮、川芎、赤芍、牡丹皮、茜草等。

(D)動物模式心臟血管作用

Wistar strain 250-350 克的雄性大白鼠先以 Pentobarbital sodium (Nembutal) 40 mg/kg 施行麻醉,然後進行氣管切開術,並插管使得實驗過程中動物能保持順暢呼吸,亦有利於急救.

(1)股靜脈給藥:

左股靜脈 (femoral vein) 以內徑0.58 mm, 外徑 0.97 mm 的 polyethylene tube (PE 50) 進行靜脈插管,以利實驗中藥物的投予,使用三通活栓 (3 - way stopcock),一端接藥物的注射筒;另一端接生理食鹽水的注射筒,在給藥後可馬上注入些許的生理食鹽水,以免藥品滯留於 PE 50 管中,影響實驗的準確性。左股動脈也以 PE 50 插入,同樣使用三通活栓,一端接 Heparin 溶液,當動脈的脈衝 (pulse) 太強或PE管中有栓塞時,可用於 flush; 另一端 Disposable Diaphragm Dome (TA 1019),然後接到轉訊器,經由放大器,最後由記錄器加以記錄。心電圖(ECG)的變化以三插頭(NDM, GD 151 B)連接放大器,訊號收集後經記錄器而得。(圖一)

(2)抗心律不整中藥及活血化瘀中藥之作用:

我們乃採用 Lead I 的記錄方式,正極插入大白鼠左前肢,負極插入右前肢,接地端插入任意後肢。而後開始進行炙甘草湯,三七及丹參的心跳及血壓的評估。大白鼠投予不同劑量之炙甘草湯 (0.26 g/kg 及 0.50 g/kg),三七 (0.06 g/kg 及 0.35g/kg) 或炙甘草湯加三七 (0.06 g/kg 及0.35 g/kg) 等,幾組單獨或合併不同劑量使用藥物之組合,目的在觀察藥物加入後對大白鼠心跳速率及全身血壓之影響.

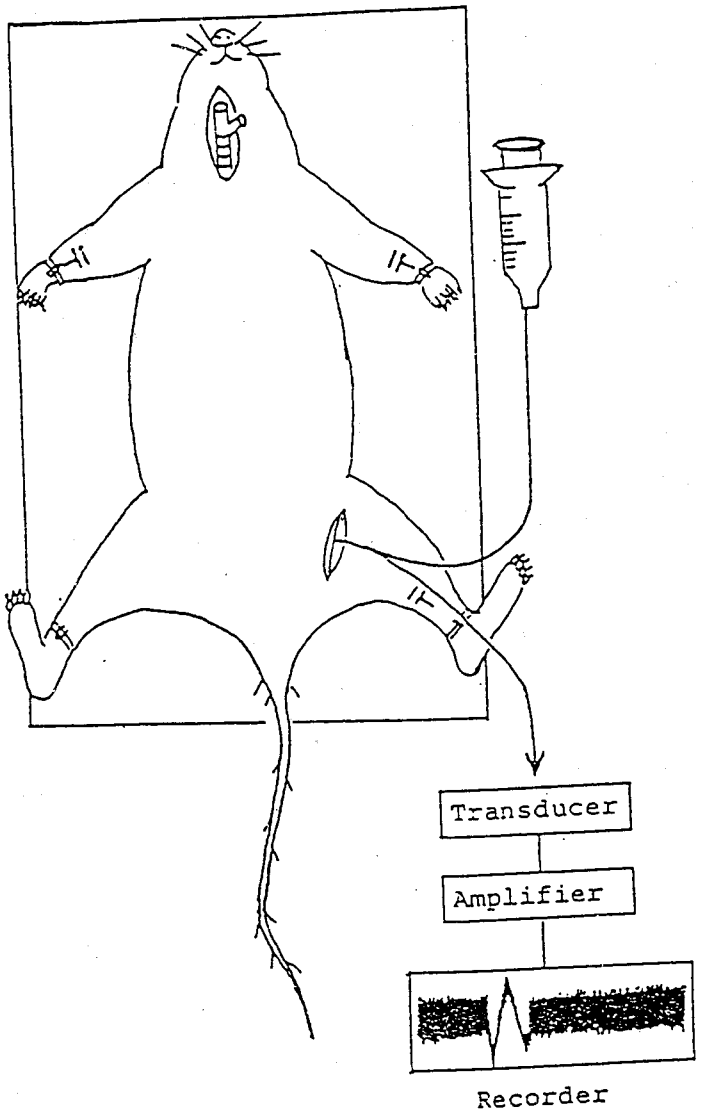


Fig. 1: A diagrammatic representation of the apparatus used to record the heart rate and systemic blood pressure

結果與討論

本研究所給病人所服用之抗心律不整處方爲"炙甘草湯"及"活血化瘀藥三七對於病人之肝腎功能,血糖及尿酸等並無顯著之影響。(表一)而且對一般心電圖之 PR interval QRS duration, QT interval及平均心跳在服藥的前後,並無有意義之差別。(表二)

因爲心室期外收縮(VPC)是臨床上是最常見的心律不整現象(如圖二),其寬廣的 QRS 波及倒轉的 T 波爲典型的心室期外收縮之心電圖。臨床上若心室期外收縮的數目超過30次/小時或心室期外收縮發生於病態的心臟且有心悸及心臟功能不良,即需治療,因此本研究服用炙甘草湯之病人(A 組,詳見表三)即以VPC爲主。

目前用在治療心室期外收縮之抗心律不整藥主要爲 Lidocaine 及 Quinidine, Procainamide, Mexitil等藥效均不是很好,且有明顯副作用,本研究擬使用抗心律不整之處方:病人服用一個月後評估對心室期外收縮之療效。今以心室期外收縮數目減少60 %爲基準,則有 40 % (17例中改善率 60 % 以上者有 6 例)之有效改善率(表四 & 圖三),與目前常用之抗心律不整西藥比較並不遜色,且無抗心律不整西藥之副作用。

目前之病患人數17例單服甘草湯1-2個月後,對心室期外收縮之療效(如圖三),所示可見在病例 1-6 中其心室期外收縮大有顯著之減少,其改善率分別爲100%,79.7%,77.6%,64.2 %,61.3%,60.8%,而病例 7 至 10 雖有減少,但效果並不明顯,而病例10-14則無明顯之效果,因此爲了了解炙甘草湯眞正療效,進一步地由動物實驗模式來探討其對心律不整之作用機轉。

另外以活血化瘀藥 —— 三七併用於已服用一個月炙甘草湯之病人以評估三七對改善心室期外收縮之療效,其藥效並不明顯 (表五 & 圖四),因此希望改用併服丹參再繼續收集病例探討活血化瘀藥併服之療效。

在動物實驗方面,以較低劑量之炙甘草湯(0.26g/kg)在股靜脈注射對心跳之影響並不明顯,而以三七(0.06 g/kg及較高劑量 0.35 g/kg)與炙甘草湯(0.26 g/kg)的併用似乎較單用有較顯著的抑制作用 (圖五,六)。另外,以較高劑量之炙甘草湯(0.5 g/kg)與不同劑量之三七(0.06 g/kg及0.35 g/kg)併用似乎對心跳及血壓亦有較顯著而穩定的降低作用。(圖七

)

高血脂或大動脈循環或心臟傳導系統不良之病人，在臨床上容易造成動脈硬化及急性發作之心律不整心血管疾患之症候群，目前患有此種疾患之病人爲數眾多，且易造成有生命威脅之慮，目前心臟血管疾患亦是十大死亡原因之一。據統計台灣地區40歲以上者高血脂之流行率爲25-30%，如果未加妥善治療，會造成心臟，腎臟，腦部，眼睛等之併發症，引起狹心症，心肌梗塞，左心室肥大，腎臟衰竭，蛋白尿，尿毒症，腦中風，眼底血管出血等，這些疾病大都無法復原。由於許多患者正值盛壯有爲之年，若罹患此等病症，對於個人，家庭或國家來說，均爲一重大的損失。

本研究之目的，係希望對高血脂之患者，採取中醫之治療方式，投與降脂方劑，並配合活血化之理論，即根據已知藥理作用，此類具有以下七種功能：

㈠擴張冠狀動脈血管，增強心肌缺氧而授力，增強心博出量。

㈡舒張血管，解除血管痙攣，降低外周血管阻力，防止動脈硬化形成。

㈢使微血管舒張，加快血流，防止RBC凝聚，改善血變性而使微循環改善。

㈣抑制血小板凝，集降低血液黏度。

㈤抗血栓形成，增強纖維蛋白溶解。

㈥降血脂作用。

㈦增強血小板C-AMP，抑制血小板phosphodi-esterase，抑制血小板內Arachdonic acid代謝，減少TXA2的形成。

因此本年度研究以三七加入降脂方中以探討活血化瘀藥在"高血脂"病患中之降脂治療效果，依目前的結果顯示降脂方(C 組)及降脂方加三七(D 組)對臨床症狀均有明顯改善作用，而在高血脂病人服用之後測其Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL, VLDL等之血中濃度(表四，五，六，七)發現大部份均有改善作用。其中 28 個高血脂病例 14 個服用降脂方 (C組)12個服用降脂方加三七(D 組)，以降脂方加三七 (圖十七 -二十三) 之作用較單用降脂方顯著 (圖八 - 十六)。

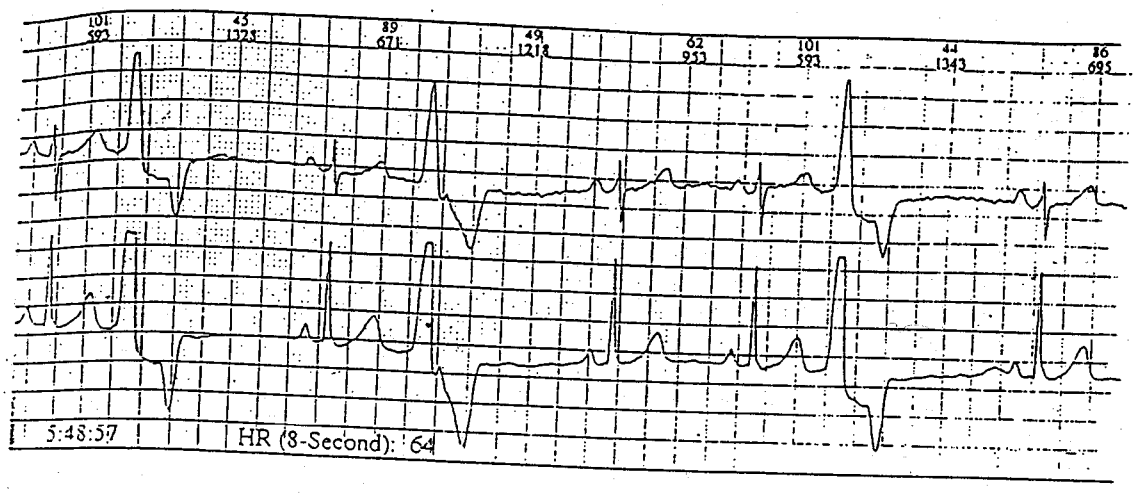
本年度之研究已經完成下列三部份之相關研究：

(A)以抗心律不整中藥方中之炙甘草湯及加上三七科學中藥粉劑給予心室早期收縮(VPC)之病人每天服用 3g(三七)及6g(炙甘草湯)二種不同劑量，服用一個月評估療效後，再追蹤 1-3 個月以評估療效，對於較嚴重

之病人做心臟導管電氣生理測試,以確立療效。

(B)年之動物實驗已完成更多例(n=8)以不同劑之炙甘草湯 0.26 g/kg 以及 0.35 g/kg 分別再加上小劑量 0.06 g/kg 以及較高劑量 0.35 g/kg 之三七對大白鼠之平均血壓和心跳速率之影響。

(C)高血脂之病人以自組之降脂方觀察服藥前後之 Cholesterol, TG, HDL, LDL 及 VLDL 之變化值。



圖二: 心室期外收縮 (VPC) 是臨床上最見常見的心律不整現象, 寬度的 QRS 波及倒轉的 T 波為典型之心室期外收縮之心電圖

圖　　表

表一：病人之血液生化值變化：

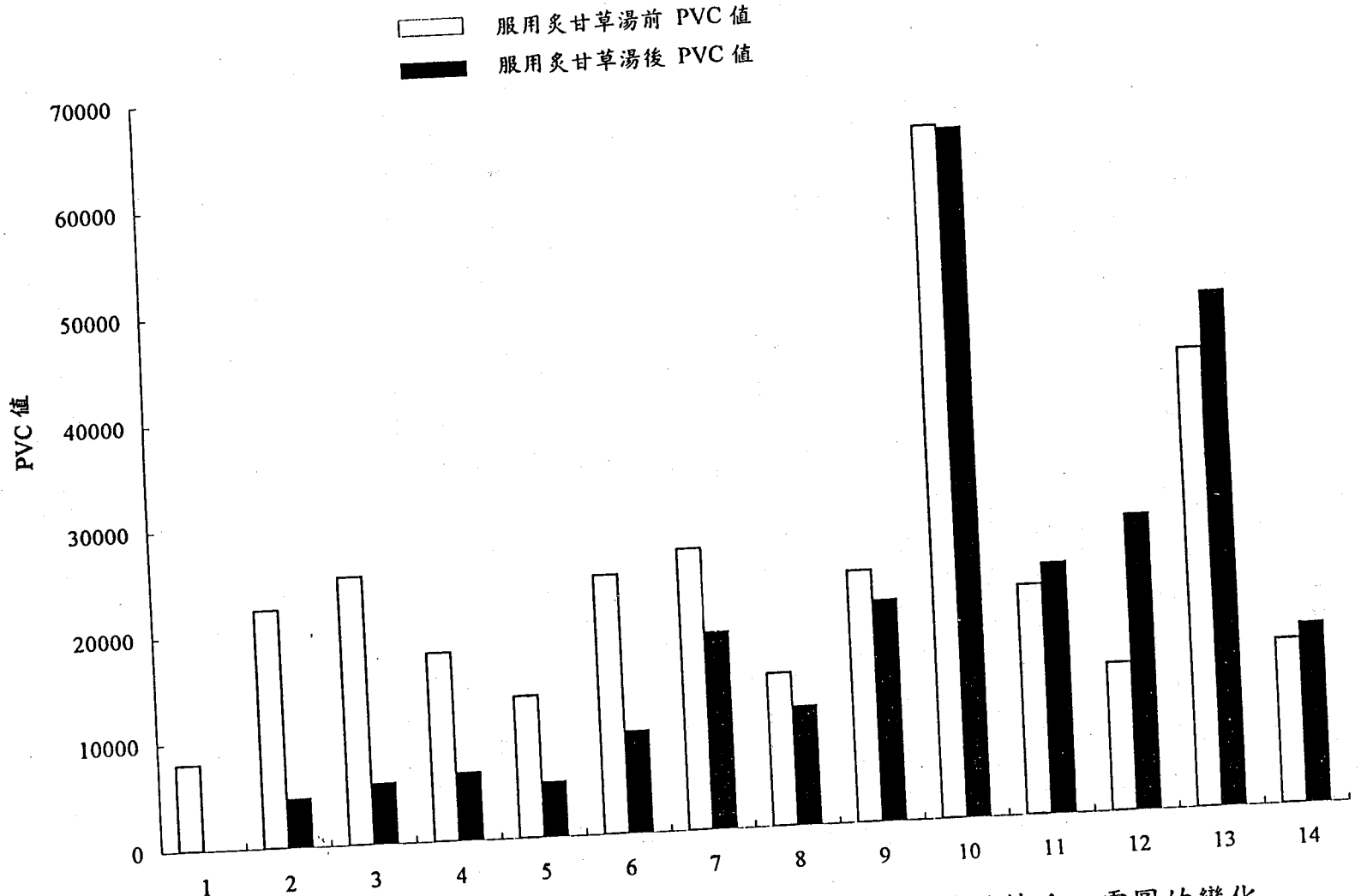
項　　目	服　藥　前	服　藥　後	P　值
Cholesterol	175.82 ± 23.08	169.28 ± 36.14	> 0.05
Triglyceride	130.30 ± 145.81	128.32 ± 111.98	〃 〃
Sugar	95.22 ± 6.82	93.20 ± 6.54	〃 〃
Uric acid	6.13 ± 2.21	6.62 ± 2.34	〃 〃
BUN	14.88 ± 1.03	15.34 ± 3.14	〃 〃
Creatinine	0.88 ± 0.16	0.91 ± 0.22	〃 〃
Na	141.32 ± 2.65	139.38 ± 1.88	〃 〃
K	3.99 ± 0.17	3.88 ± 0.32	〃 〃
GOT	15.22 ± 8.55	15.66 ± 6.88	〃 〃
GPT	13.36 ± 5.48	14.82 ± 6.43	〃 〃

表二：病人服藥前後基礎心電圖之變化：

項　　目	服藥前	服用炙甘草湯	服用炙甘草湯加三七	P　值
PR 間隔	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	> 0.05
QSR 間隔	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.02	〃 〃
QT 間隔	0.34 ± 0.06	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.03	〃 〃
平均心跳	84.5 ± 9.5	84.1 ± 8.5	83.3 ± 8.00	〃 〃

表三：病人之臨床表徵

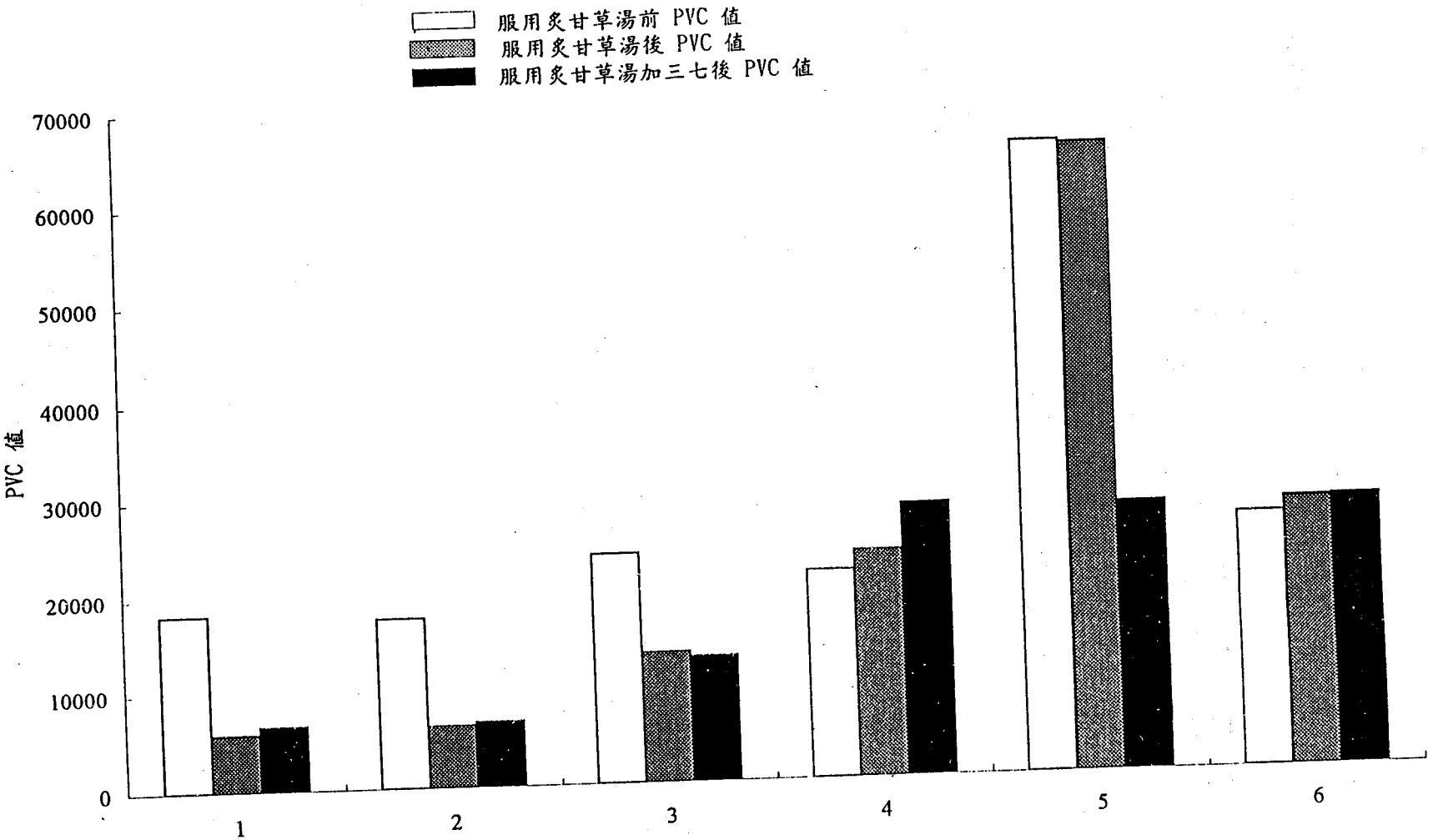
病 例	年 齡	性 別	臨床診斷	疾病診斷
1	71	女	心 悸	心室期外收縮
2	60	男	〃 〃	〃 〃
3	34	女	〃 〃	〃 〃
4	45	男	〃 〃	〃 〃
5	35	女	〃 〃	心室頻脈
6	60	男	〃 〃	心室頻脈
7	38	女	〃 〃	心室頻脈
8	50	女	〃 〃	心室期外收縮
9	48	女	〃 〃	〃 〃
10	45	男	〃 〃	〃 〃
11	41	女	〃 〃	〃 〃
12	56	女	〃 〃	〃 〃
13	34	男	〃 〃	〃 〃
14	42	女	〃 〃	〃 〃
15	81	男	〃 〃	〃 〃
16	65	女	〃 〃	〃 〃
17	45	女	〃 〃	〃 〃



圖三：心律不整病人服用甘草湯前後之 24 小時赫特氏心電圖的變化

表四: 心律不整病人服用炙甘草湯前後之 24 小時赫特氏心電圖的變化

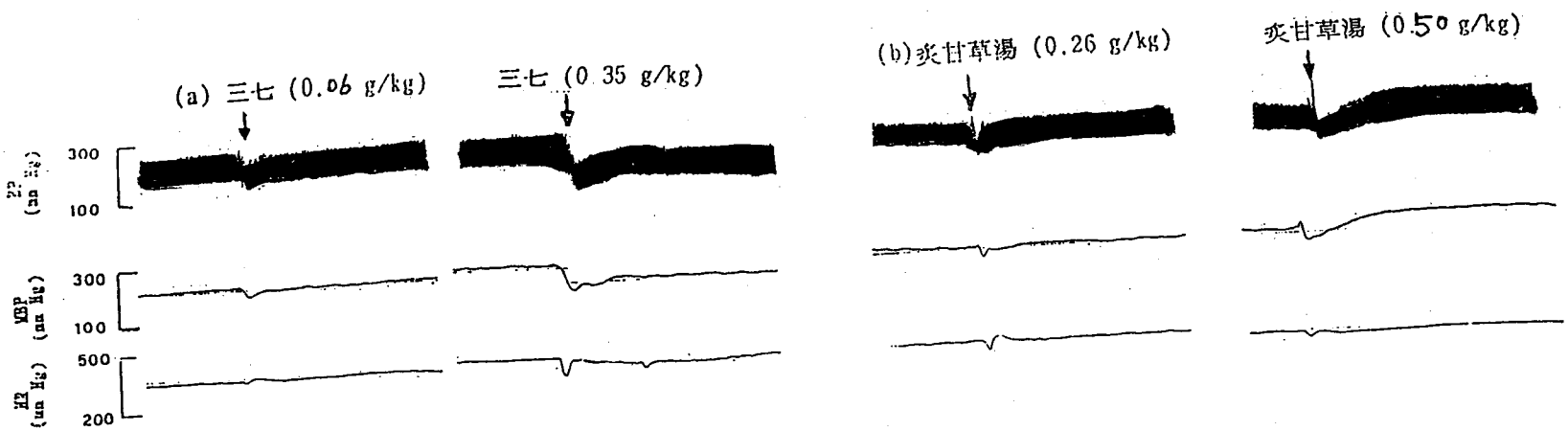
病　例	服藥前 PVC 值	服藥後 PVC 值	改善百分率 (%)
1	8049	1	100
2	22324	4532	79.7
3	25174	5637	77.6
4	17685	6338	64.2
5	13236	5128	61.3
6	24287	9520	60.8
7	26434	18432	30.3
8	14259	11073	22.3
9	23616	20782	12.0
10	65060	64768	0.4
11	21614	23535	<—>
12	13801	27757	<—>
13	43281	48432	<—>
14	15408	16824	<—>



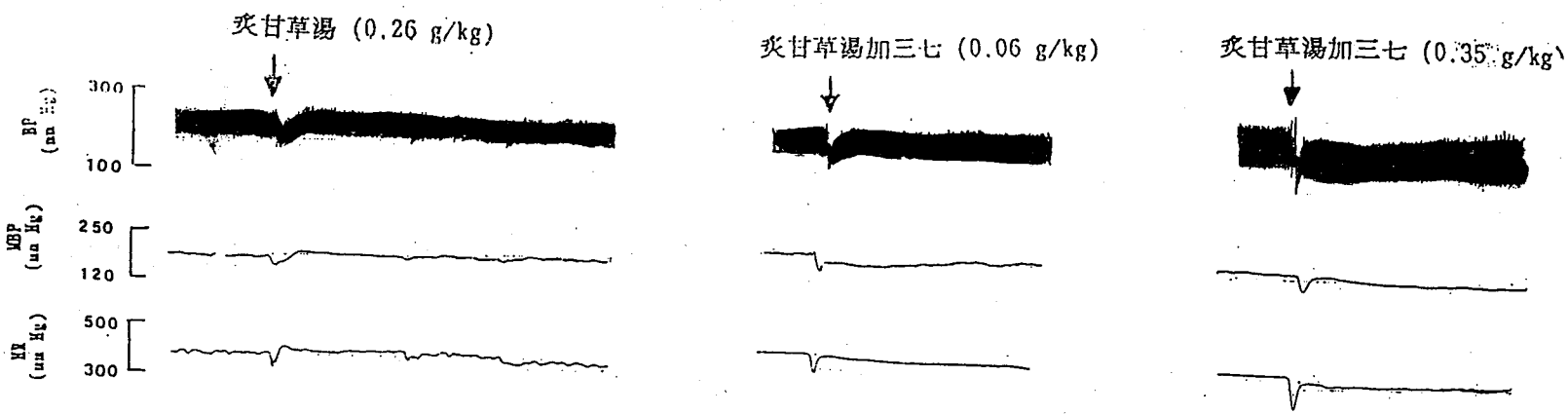
圖四 ：心律不整病人服用炙甘草湯前後與炙甘草湯加三七後之 24 小時赫特氏心電圖的變化

表五：心律不整病人服用炙甘草湯前後與炙甘草湯加三七後之 24 小時赫特氏心電圖的變化

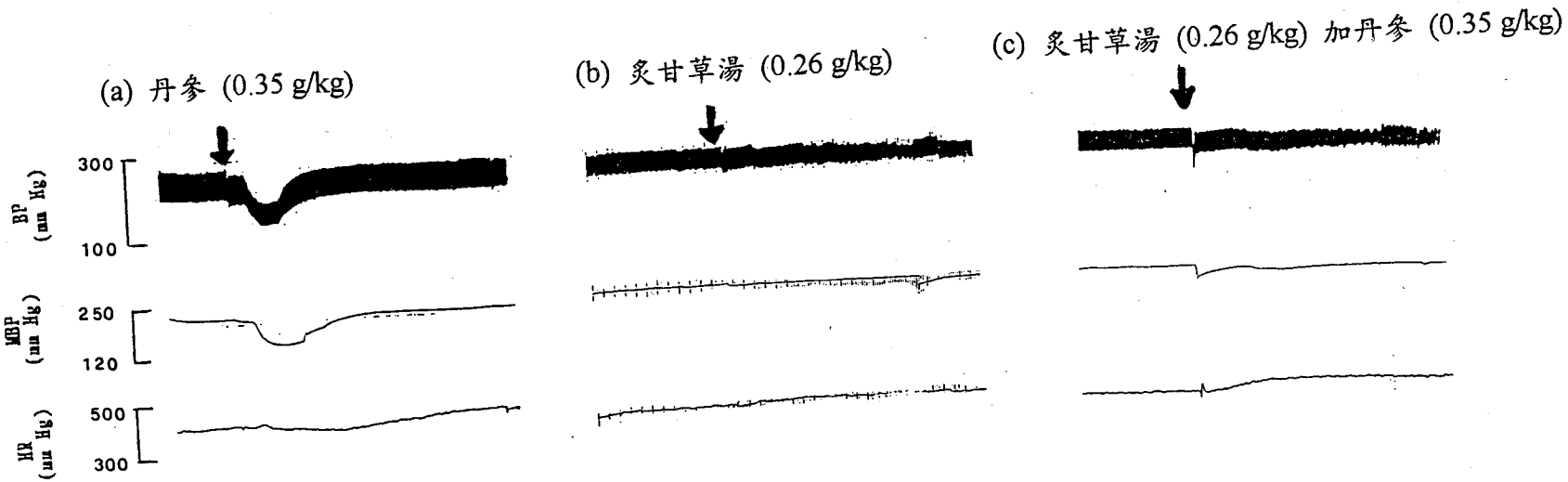
	1	2	3	4	5	6
服藥前 VPC 值	18282	17685	23825	21614	65060	26427
服藥後 VPC 值	5832	6338	13420	23535	64768	27842
改善百分率 (%)	68.1	64.2	43.7	<–>	0.4	<–>
服用三七後 VPC 值	6621	6660	12924	28263	27813	27940
改善百分率 (%)	<±>	<±>	4	<±>	57	<±>



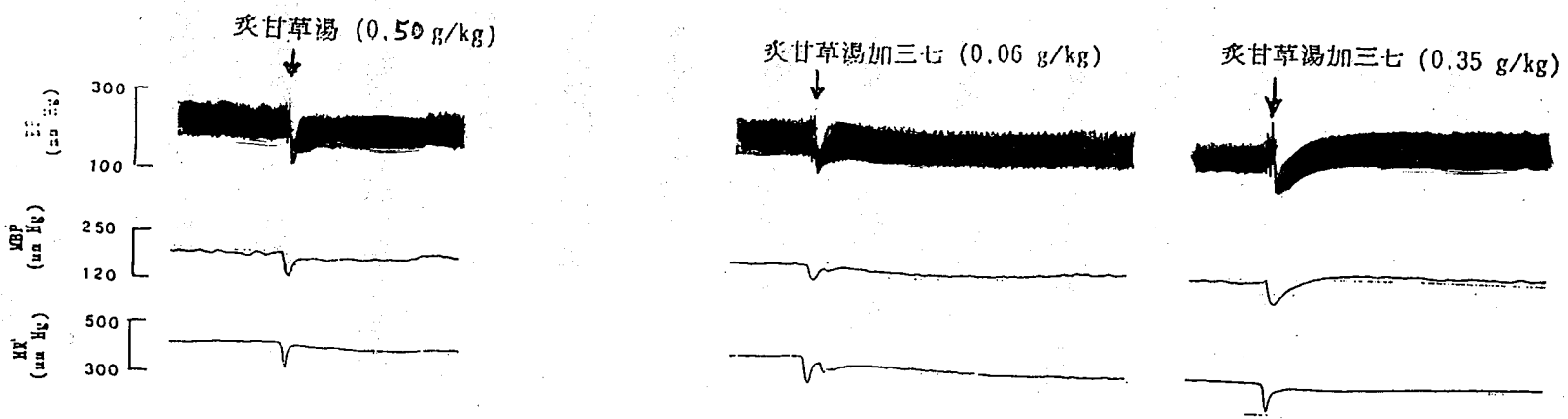
圖五: 大白鼠經 IV 注射不同劑量之 (a) 三七 (b) 炙甘草湯後平均血壓 (MBP) 及心跳速率 (HR) 之變化圖



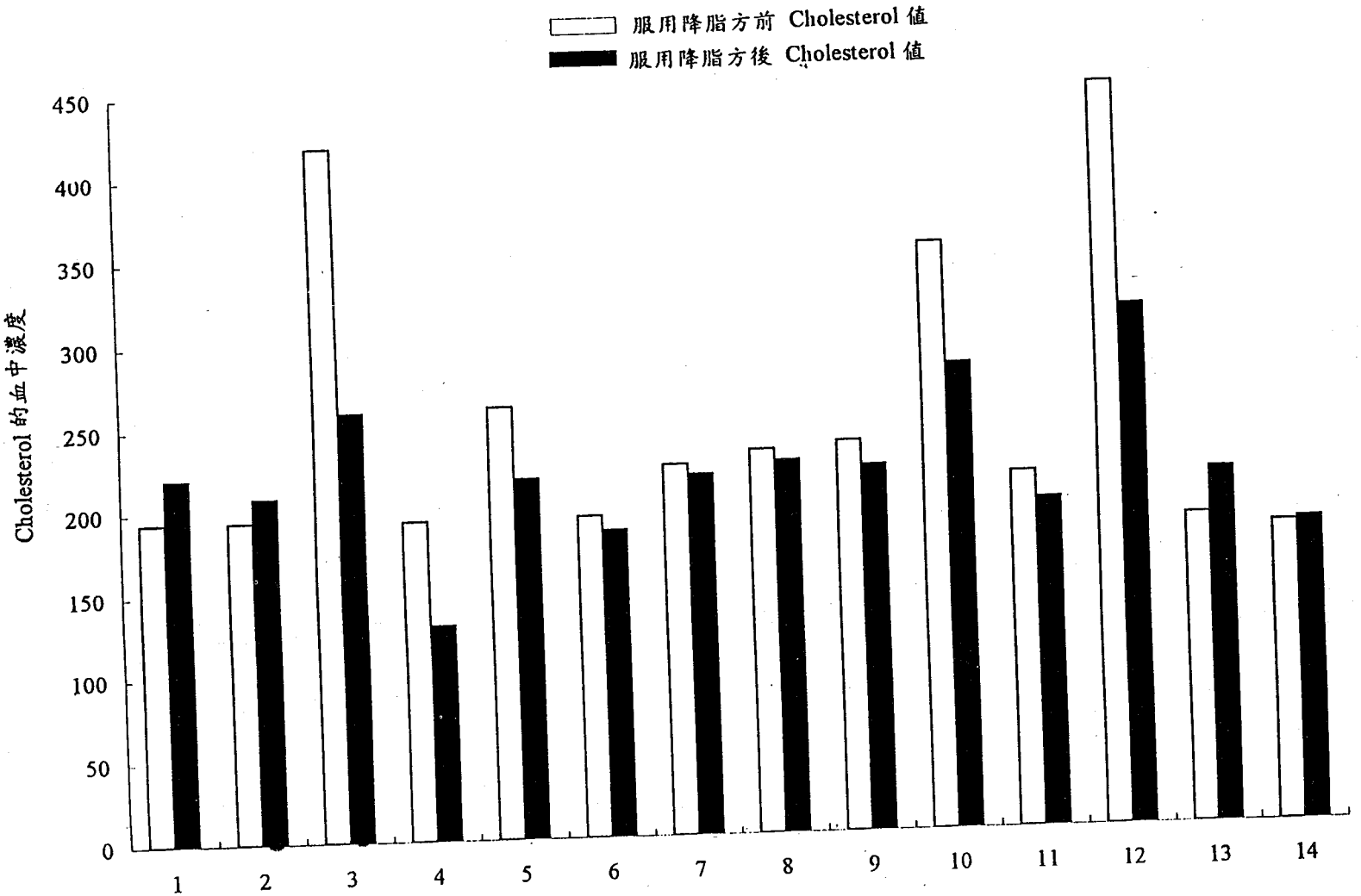
圖六: 大白鼠經 IV 注射不同劑量 (0.06 g/kg, 0.35 g/kg) 之三七與炙甘草湯 (0.26 g/kg) 後心跳速率 (HR) 之變化圖



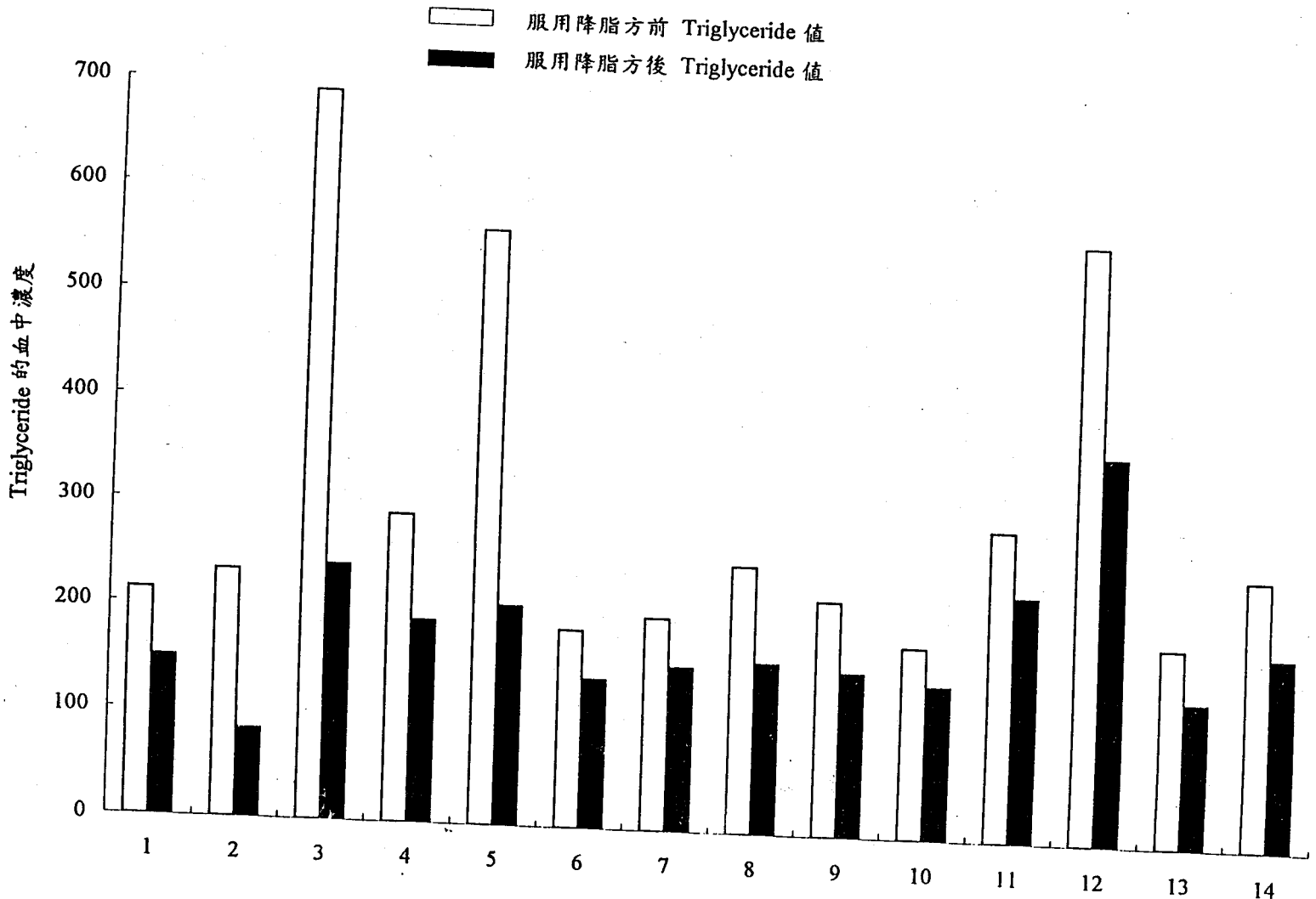
圖七～一：大白鼠經 IV 注射 (a) 丹參 (b) 炙甘草湯 (c) 炙甘草湯加丹參平均血壓 (MBP) 及心跳 (HR) 之變化圖



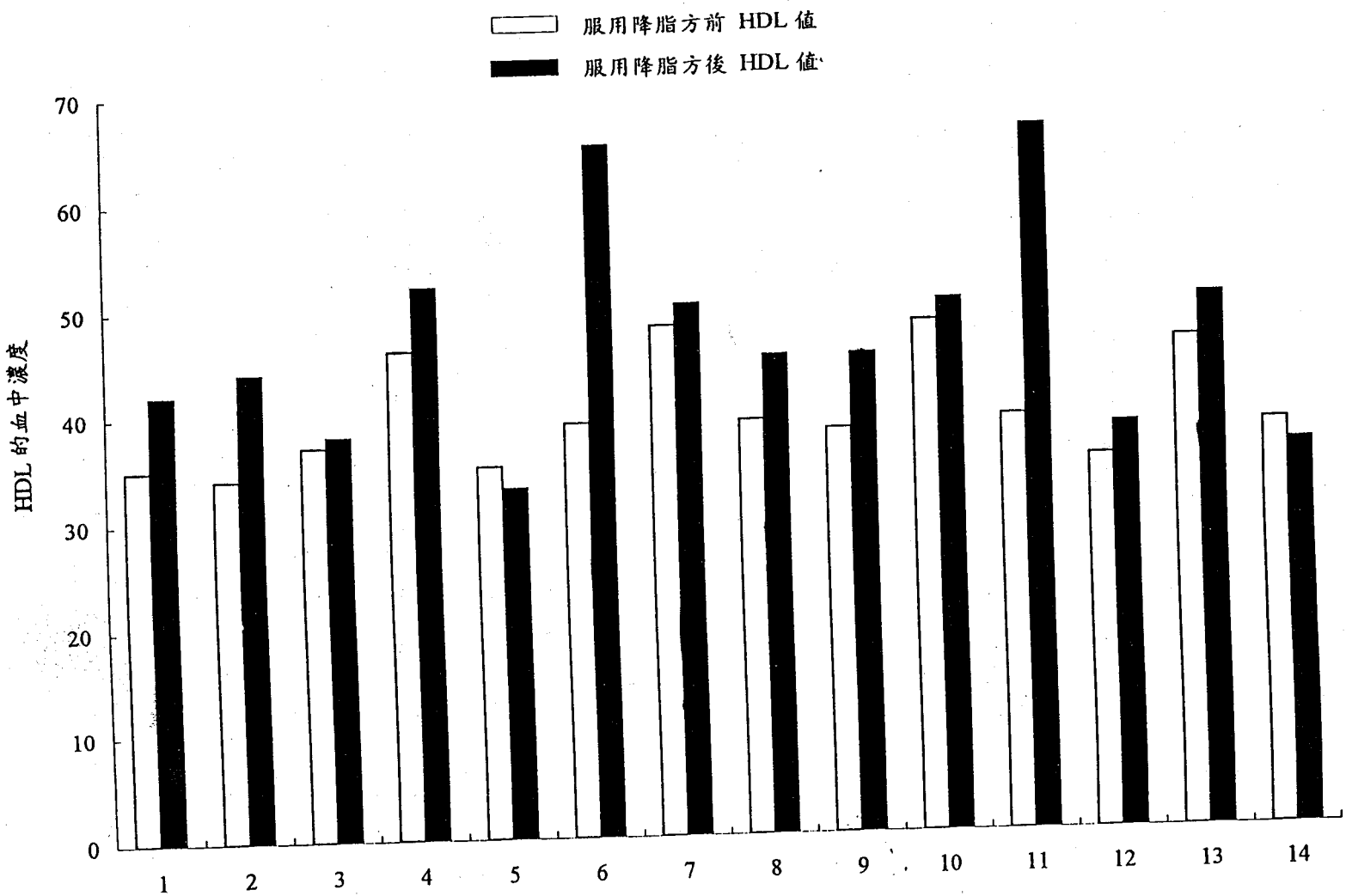
圖七: 大白鼠經 IV 注射不同劑量 (0.06 g/kg, 0.35 g/kg) 之三七與炙甘草湯 (0.50 g/kg) 後心跳速率 (HR) 之變化圖



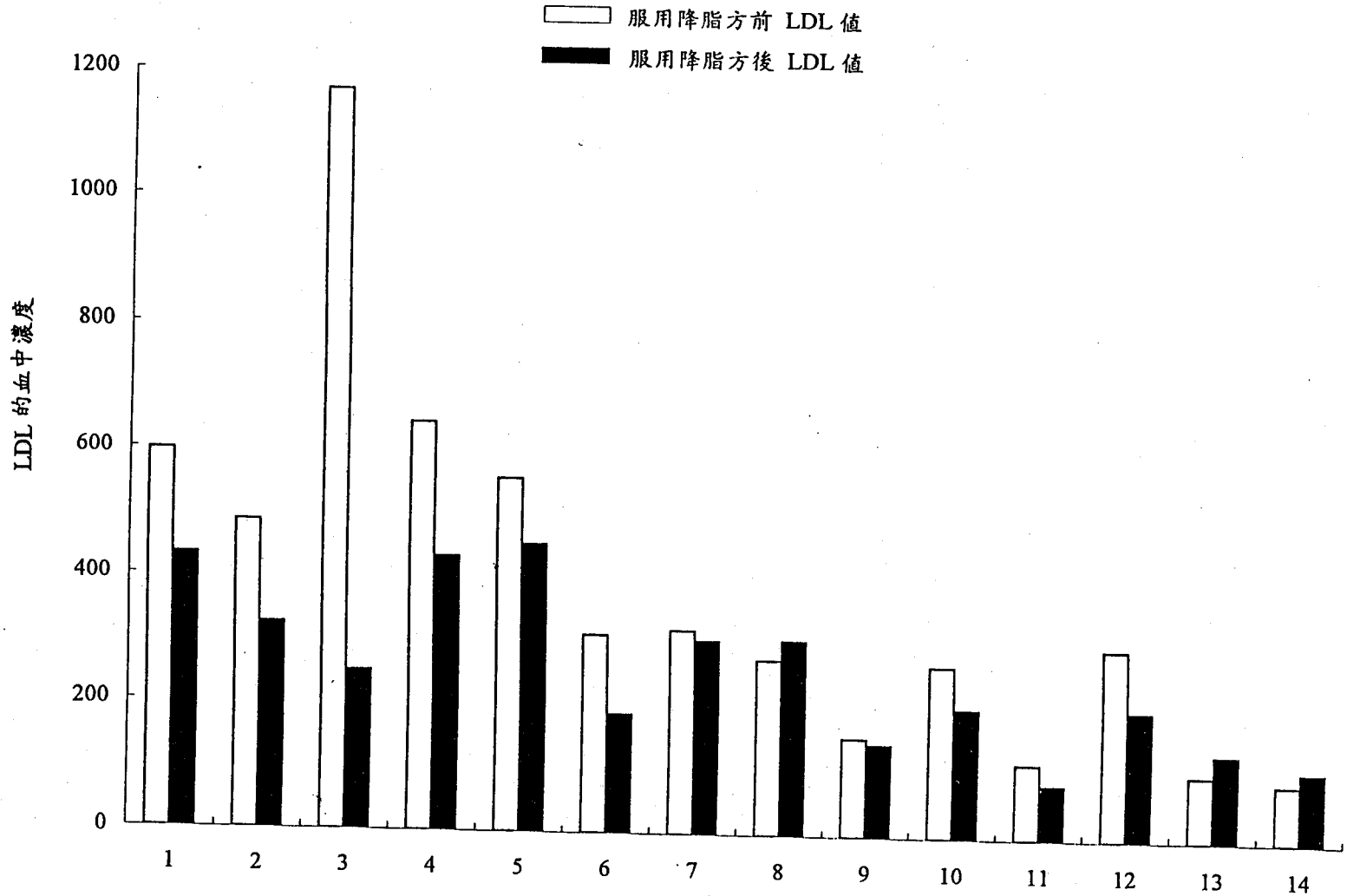
圖八 ： 高血脂病人服用降脂方前後血中 Cholesterol 的變化



圖九 ： 高血脂病人服用降脂方前後血中 Triglyceride 的變化



圖十 ： 高血脂病人服用降脂方前後血中 HDL 的變化



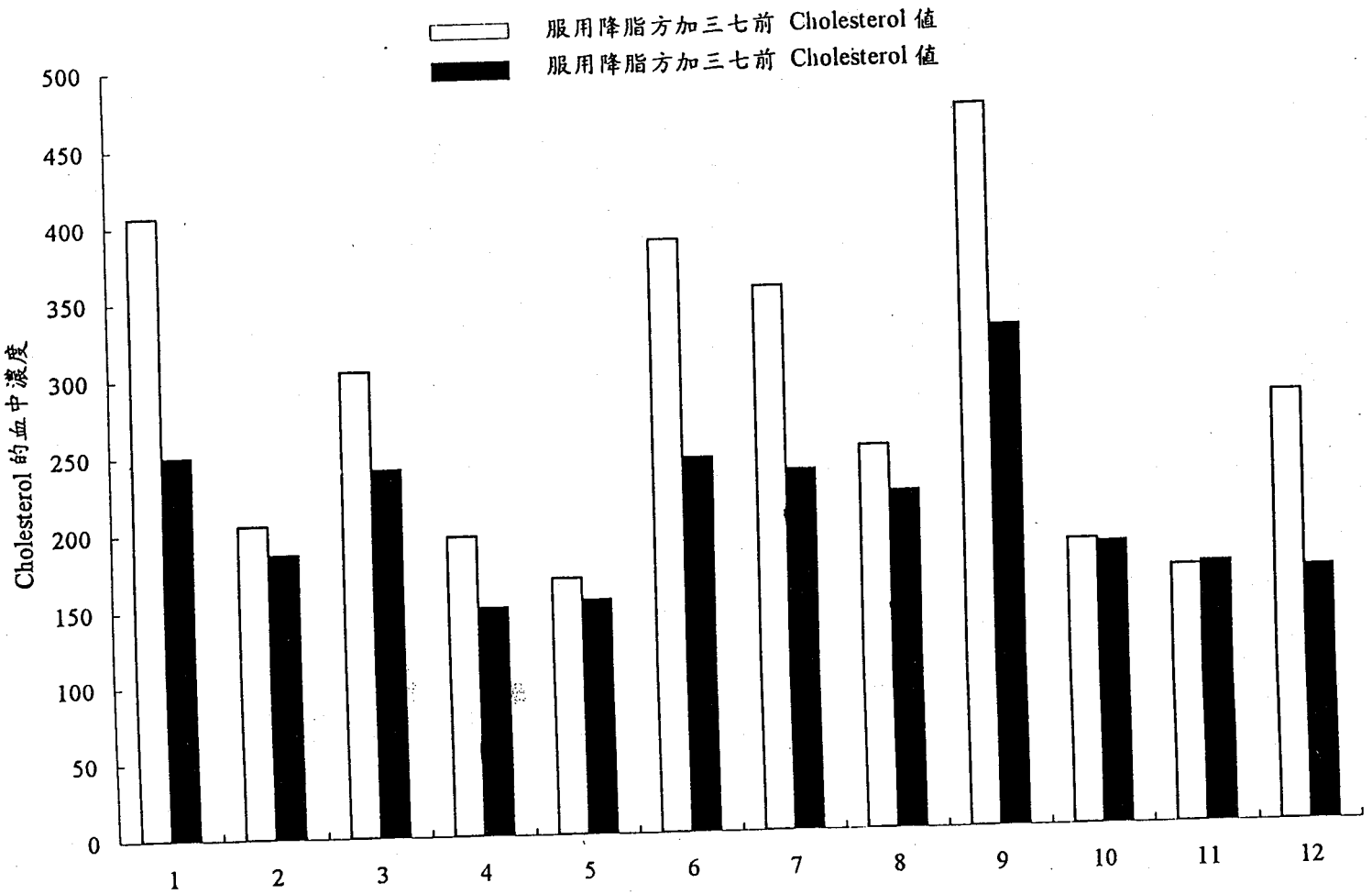
圖十一 ： 高血脂病人服用降脂方前後血中 LDL 的變化

表六: 降脂方對高血脂中 Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL 的改善百分率 (%)

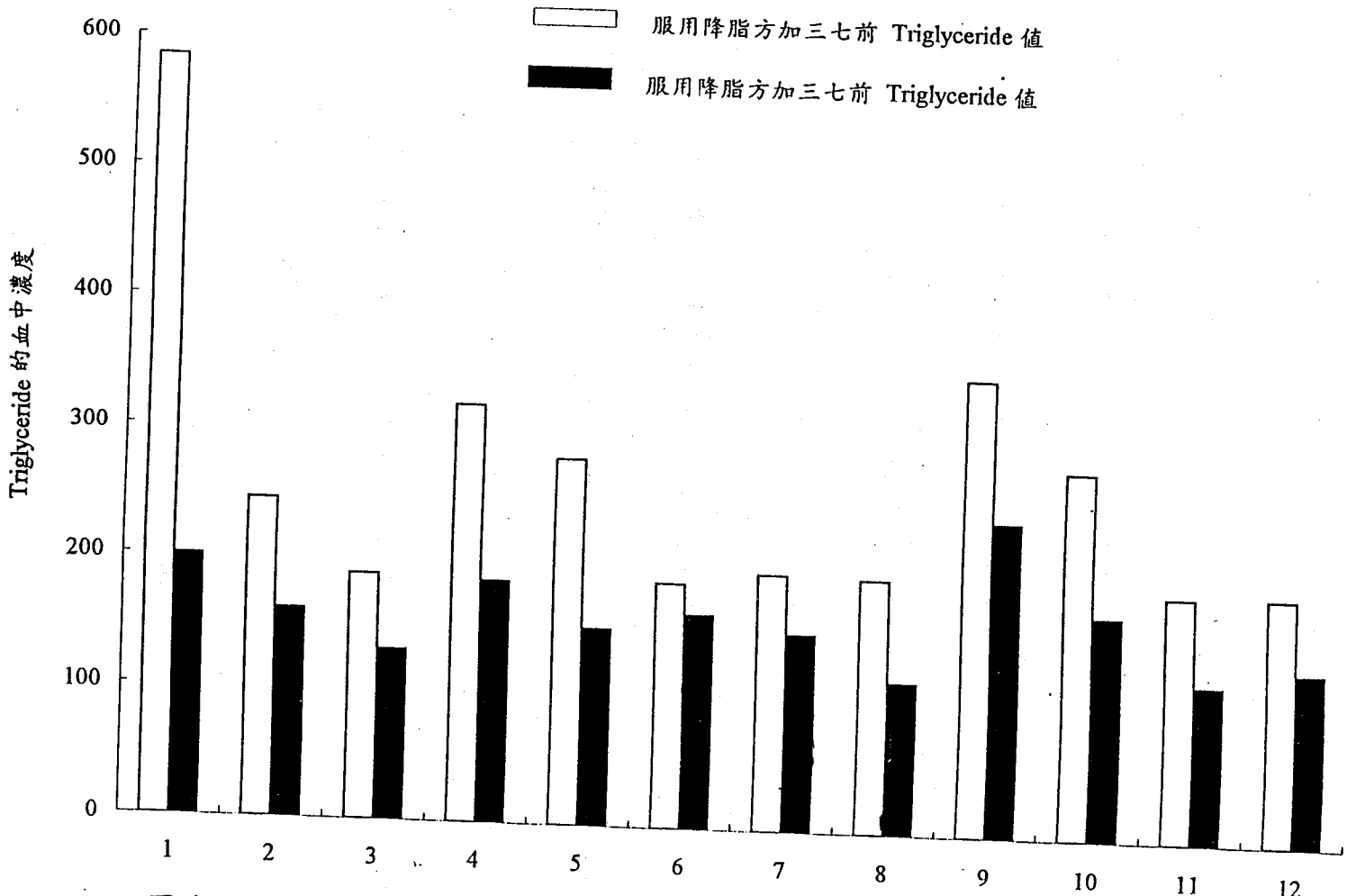
檢驗項目		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Cholesterol	服藥前	194	194	418	193	261	194	223	231	235	352	214	446	186	180
	服藥後	220	208	259	130	217	185	217	224	220	280	198	312	213	182
	改善率	<—>	<—>	38.0	32.6	63.3	4.6	2.7	3.0	6.4	20.4	7.5	30.0	14.5	1.0
Triglyceride	服藥前	213	233	691	290	562	185	199	251	220	180	292	564	186	253
	服藥後	150	83	241	190	206	140	154	160	154	144	230	366	136	180
	改善率	29.6	64.4	65.1	34.5	63.3	24.3	22.6	36.3	30.0	20.0	21.2	35.0	26.9	28.9
HDL	服藥前	35	34	37	46	35	39	48	39	38	48	39	35	46	38
	服藥後	42	44	38	52	33	65	50	45	45	50	66	38	50	36
	改善率	20.0	29.4	2.70	13.0	<—>	66.7	4.20	15.4	18.4	41.7	69.0	8.6	8.7	5.3
LDL	服藥前	598	485	1170	645	556	311	320	275	153	268	117	298	103	91
	服藥後	432	324	250	432	452	186	304	306	144	201	86	201	136	110
	改善率	27.8	33.2	77.4	33.0	18.7	40.2	5.0	<—>	5.8	25	26.2	32.7	<—>	<—>
VLDL	服藥前	299	246	67	86	333	94	54	275						
	服藥後	174	181	114	94	270	85	28	28						
	改善率	24.0	26.4	正常	18.9	正常	正常	正常	正常						

表七: 降脂方加三七對高血脂中 Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL 的改善百分率 (%)

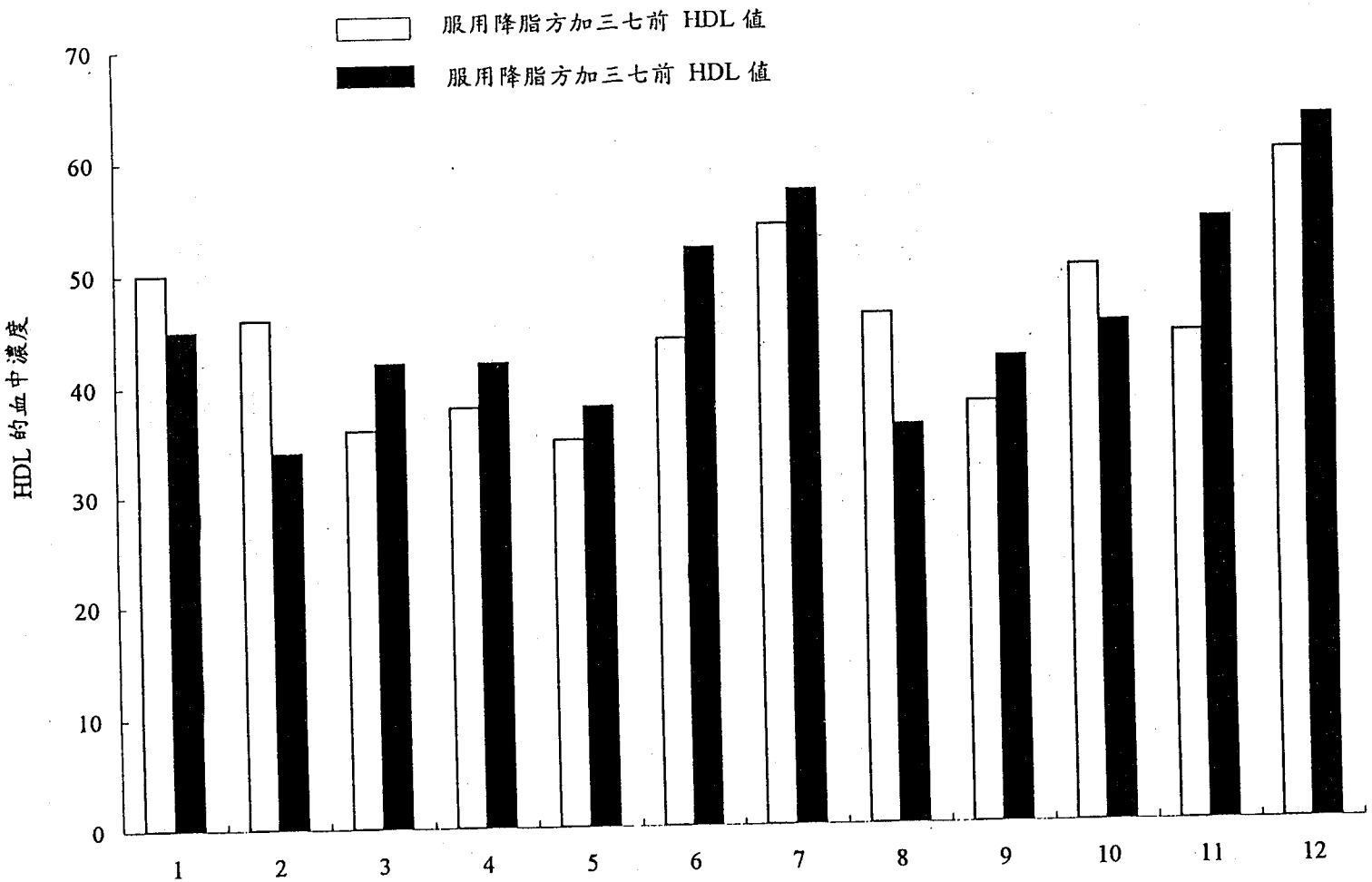
檢驗項目		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cholesterol	服藥前	406	205	304	196	168	386	354	250	470	186	168	280
	服藥後	250	186	240	150	154	244	235	220	326	184	170	166
	改善率	38.4	正常	21.1	正常	正常	36.8	33.6	12.0	30.6	1.10	1.20	40.7
Triglyceride	服藥前	584	244	188	320	280	187	196	194	350	280	187	188
	服藥後	200	160	130	185	150	163	150	116	240	170	120	132
	改善率	65.8	34.4	30.9	42.2	46.4	12.8	23.5	35.0	31.4	39.3	35.8	29.8
HDL	服藥前	50	46	36	38	35	44	54	46	38	50	44	60
	服藥後	45	34	42	42	38	52	57	36	42	45	54	63
	改善率	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	21.7	10.5	10.0	2.30	5.00
LDL	服藥前	684	368	486	684	466	747	386	165	362	80	87	182
	服藥後	350	432	302	403	457	435	347	161	236	105	92	77
	改善率	48.8	正常	正常	41.1	正常	41.8	正常	2.7	34.8	<—>	<—>	58.0
VLDL	服藥前	86	186	266	88	342	213	196					
	服藥後	74	150	180	90	194	160	178					
	改善率	正常	19.4	32.3	正常	43.3	24.9	9.2					



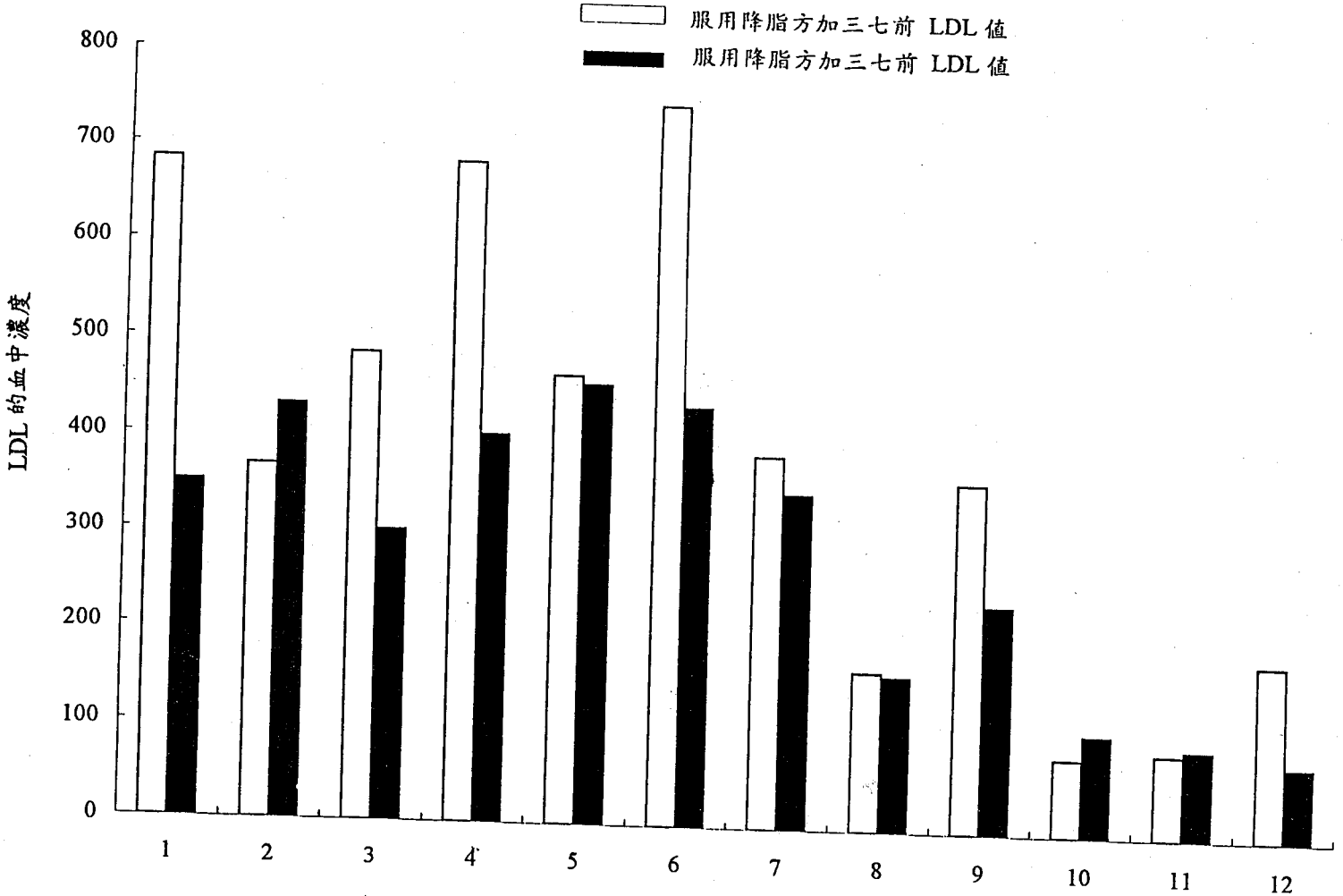
圖十二：高血脂病人服用降脂方加三七前後血中 Cholesterol 的變化



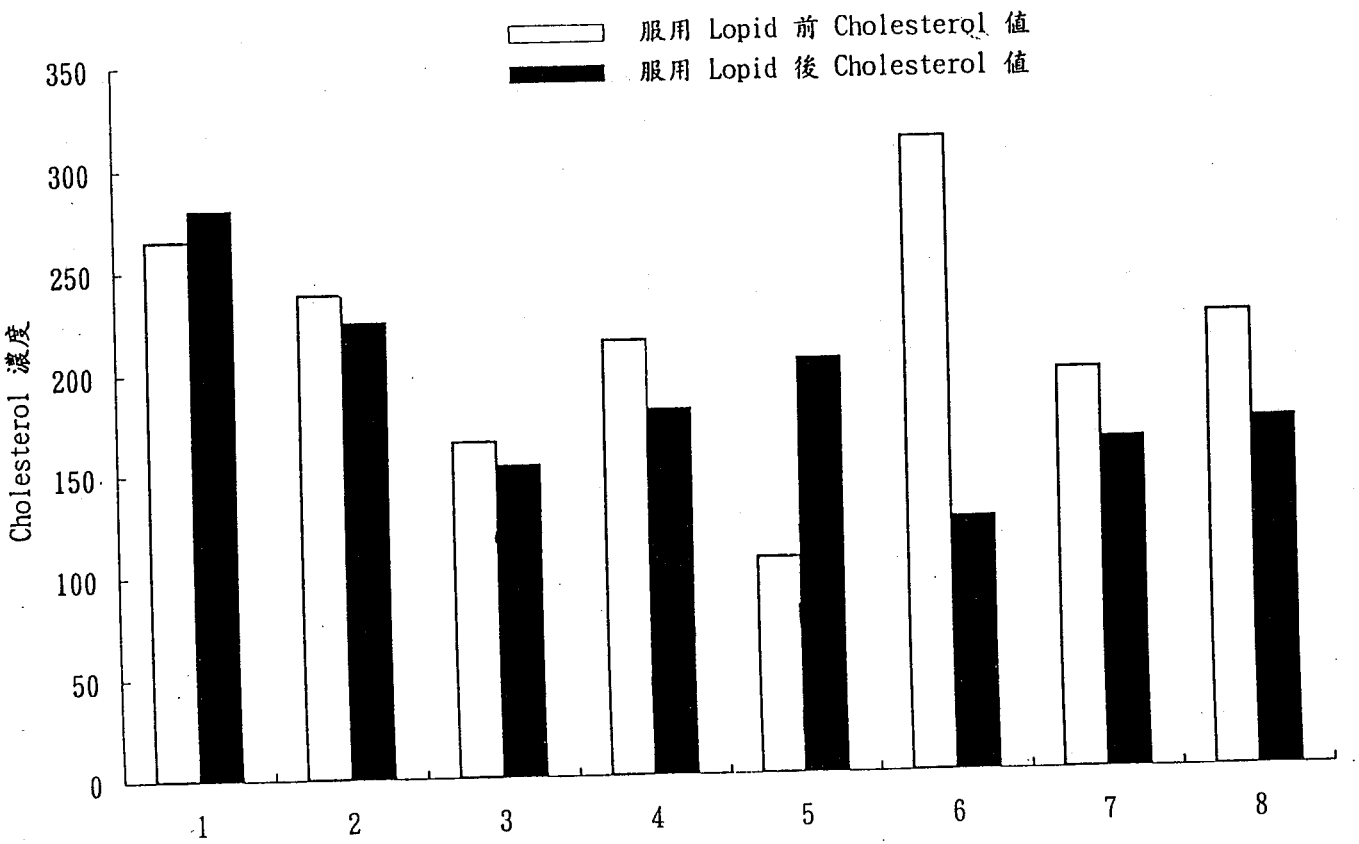
圖十三 ： 高血脂病人服用降脂方加三七前後血中 Triglyceride 的變化



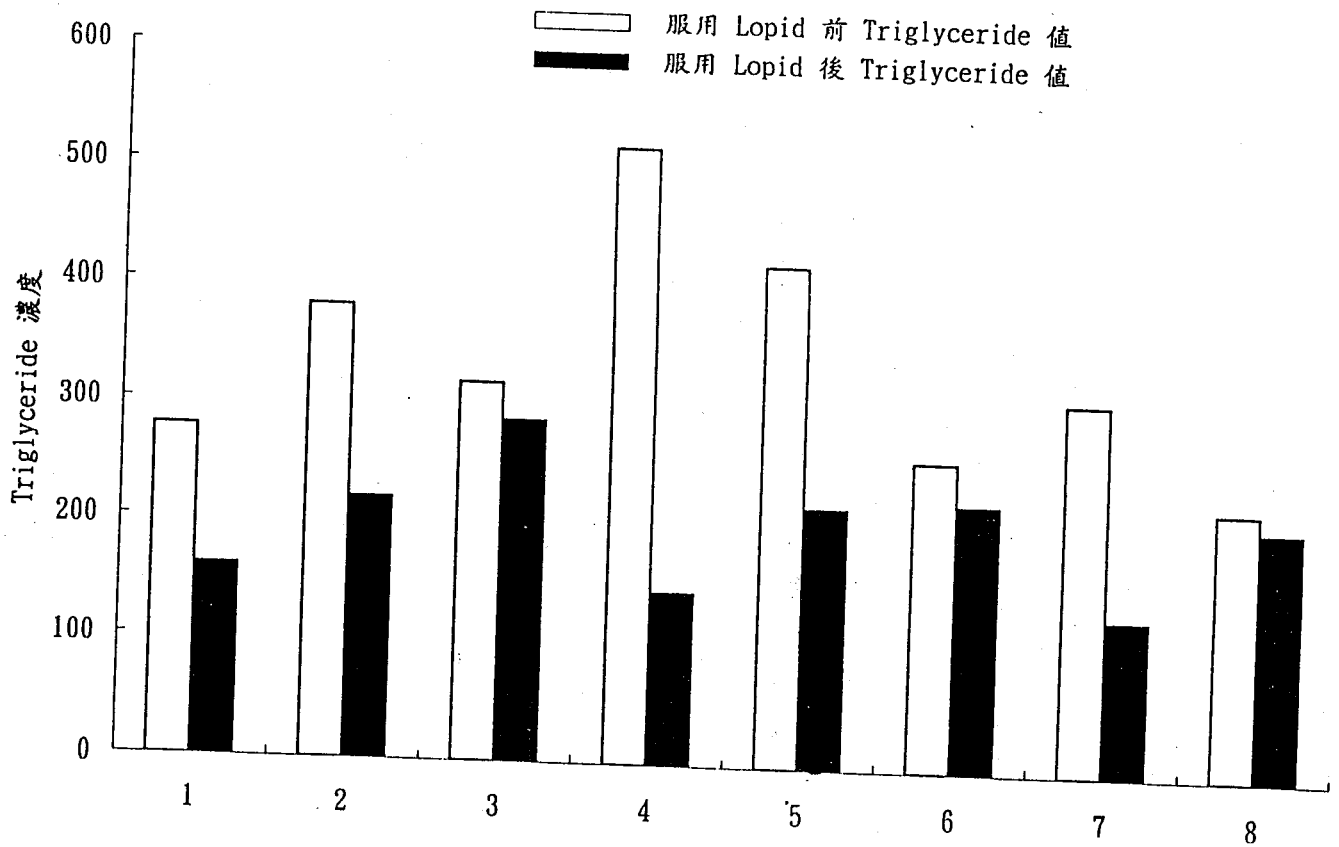
圖十四 ： 高血脂病人服用降脂方加三七前後血中 HDL 的變化



圖十五 ： 高血脂病人服用降脂方加三七前後血中 LDL 的變化



圖十六：服用 Lopid (300 mg) 前後 Cholesterol 之比較



圖十七: 服用 Lopid (300 mg) 前後 Triglyceride 之比較

表八: 服用 Gemfibrozil (lopid, 300mg/BID) 對高血脂中 Cholesterol 和 Triglyceride 之改善百分率 (%)

檢驗項目		1	2	3	4	5	6	7	8
Cholesterol	服藥前	265	238	165	214	106	311	197	223
	服藥後	280	224	153	180	204	124	162	171
	改善率	<—>	5.90	7.30	15.9	<—>	60.1	17.8	23.3
Triglyceride	服藥前	277	381	318	517	420	260	311	780
	服藥後	160	219	287	144	218	224	130	208
	改善率	73.1	42.5	9.70	72.1	48.1	13.8	58.2	73.3

1. 許扶甦 "活血化瘀之臨床研究與探討",華鼎出版社,148- 156,1990.
2. Lin CC., The clinical pharmacognosy <II>". 67-81 & 299- 313, 1988.
3. Morgaroth J., Horowitz LN., Flecainide, "Its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram ". Am. J. Cardiol., 53: 89B, 1984.
4. Dunn M. et al, "Antithrombitic therapy in atrial fibrillation". Chest., 100: 881, 1986.
5. Lang R. et al, "Superiority or oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atral fibrillatioin" . Chest., 83: 491, 1983.
6. Sodermark T. et al, "Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter: a multicenter study from Stockholm" . Br. Heart J., 37: 486, 1975.
7. Jacob AS. et al, "Fatal ventricular fibrillation following verapamil in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation" . Ann. Emerg. Med., 14: 159, 1985.
8. Davison R. et al, "Excessive serum lidocaine levels during maintenance infusions: mechanisms and prevention" ,. Am. Heart J., 104: 203, 1982.
9. Lai WT., Hwang YS., Wang JL., Chang HM., "Effect of the oral calcium antagonist, Verapamil in Chronic atrial fibrillation" . Acta. Cardio. Sinica., 2:173-179, 1986.
10. Huycke EC, Nguyen NX., Lai WT., Sung R.J., "Spontaneous conversion of atrial flutter to antidromic atrioventricullar reciprocating tachycardia in the Wolff- Pardinson-White Symdrome" . Am. Heart J., 115: 917-919, 1988.
11. Lai WT., Huycke EC., Sung RJ., "Supraventricular tachyarrythmias mechanisms, types and management" . Postgraduate Med., 115: 917-919, 1988.

12. Sung RJ., Huycke EC., Lai WT., Tseng CD., Chu H., Keug EC, "Clinical and electrophysiologic mechanisms of exercise-induced ventricular tachyarrthmias". PACE., 11: 1347-1357, 1988.
13. Chang HM., Hwang YS., Kuo HT., Lai WT., Lai HM., Lin CJ., Chang JS., "Left ventricular hypertrophy as a possible indicator of systemic embolization in non-rheumatic atrial fibrillation". Kaohsiung J. Med. Sci., 4: 677-681, 1988.
14. Lai WT., Huycke EC., Keung EC., Nguyen NX., Tseng CD., Sung RJ., "Electrophysiologic manifestations of the excitable gap of orthodromic atrioventricular reciprocation tachycardia as demonstrated by single extrastimulation". Am. J. Cardio., 63: 545-555, 1989.
15. Frick MH. et al, "Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia". N. Engl. J., Med., 317: 1237, 1987.
16. Ahrens EH., "The diet-heart question in 1985: has it really been settled". Lancet., 1: 1085, 1985.
17. Hoeg JM. et al, "An approach to the management of hyperlipoproteinemia". JAMA., 225: 512, 1986.
18. Philips NR. et al, "Level and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides: association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco and bererages containing caffeine". Arteriosclerosis, 1: 13, 1981.
19. Kesaniemi YA., Grundy SM., Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man". JAMA., 251: 2241, 1984.
20. Consensus Conference, *3* reatment of hypertriglyceridemia". JAMA, 251: 1196, 1984.
21. Stessman J., Leibel B., Yagil Y., Elaikim R., Ben-Ishay D.,

"Nifedipine in the treatment of hypertension in the elderly" . J. Clin. Pharmacol., 25: 193-196, 1985.

22. Dail S., Chan MY., Lee SS., Ogle CW., "Effects of Sophora flavescens Ait. on haemodynamics and ventricular fibrillation thershold in anaesthetized dogs" . Am. J. Chinese Med., 15(1-2): 53-57, 1987

23. Ma YX, Chan MY, Lee SS., Ogle CW., "Effects of Sophora flavescens Ait. on haemodynamics and ventricular fibrillation threshold in anaesthetized dogs" . Am. J: Chinese Med., 15 (1-2): 335-337, 1987.

24. Jia B., Bao L., "Effects of tiao-zhi-tang on lipoprotein and apolipoprotein in hyperlipemic patients" . Chinese J. Integrated Traditional & Western Medicine, 10(1): 22-24, 1990.

25. Shi Z., Lin C., Li R., "Effect of a mixture of Acanthopanax senticosus and Elshotzia splendens on serum-lipids in patients with hyperlipemia" . Chinese J. of Integrated Traditional & Western Med., 10(3): 155-156, 1990.

26. Bao YX., Zheng DS., Bian YT., "Further exploration on the effect of some Chinese anti-arrhythmics on cardiac conductive system" . Chinese J. Integrated Traditional & Western Med., 7(9): 541-543, 1987.

27. Liang XC., Guo SS., "Effect of jiang-zhi zhong-yao-pian on total cholesterol, triglyceride, TXB2, 6-keto-PGF1 alpha in hyperlipemic patients" . Chinese J. Integrated Traditional & Western Med., 11(1): 20-22, 1991.

28. Qiu WS., Chen KJ., Li CS., yperlipidemia treated with xiaobujianfei pian". Chinese J. Integrated Traditional & Western Med., 10(9): 532-534, 1990.

29. Huang YM., Shen SF, "Experimental and clinical studies of the effect of dahuang zhechong wan on hyperlipemia" . Chin-

ese J. Integrated Traditional & Western Med., 9(10): 589-592, 1989.
30. Li GR., Li XG., Lu FH., " Effects of neferine on trand-membrane-potentials of guinea pig myocardium" . Acta. Pharm-aco. Sinica., 10(5): 406-410, 1989.
31. Zhu X., Chu R., "A comparison of anti-arrhythmic effects of rhizoma seu radix Nomopterygii" . China J. Chinese Materia., 15(6): 366-368, 1990.
32. Mei QB., Tao JY., Gao SB., Xu GC., Chen LM., Su JK., "Anti-arrhythmic effects of Cordyceps sinensis (Berk)" . Sacc. China J. Chinese Materia Medica., 14(10): 616-618, 1989.
33. Hu XC., Cai FX., Tian JC., Feng XQ., Ma L., "A ntihyp-erlipidemic capsules in the treatment of hyperlipidemia and its clinical effect on hemorheology and aggregation of thr-ombocytes" . J. Traditional Chinese Med., 9(3): 199-202, 1989.
34. Li XJ., Zhang BH., "Studies on anti-arrhythmia effects of panaxatriol saponins isolated from panax notoginseng" . Acta. Pharmaceutica Sinica., 23(3): 168-173, 1988.
35. Wainwright CL., Parratt JR., Van BH. "The antiarrhythmic effects of the nucleoside transporter inhibiter, R75231, in anaesthetized pigs" . British J. Pharmacology, 109(2): 592-599, 1993.
36. Aupetit JF., Timour Q., Larbre JP., Loufoua-Moundanga J., Kioueh I. Lopez M., Faucon G., "Arrhythmogenicity of anti-arrhythmic drugs and intraventricular conductioon disorders: possible aggravation by myocardial ischemia —— study in the porcine in situ heart. Cardiovascular Durgs & Therapy, 7(2): 217-223, 1993.
37. Li BY., Zhang YC., Li WH., "Effects of berbamine on contr-action and Ca++ influx of pig basilar artery" . Acta Pharm-

acologica Sinica., 13(5): 412-416, 1993.
38. Wainwuight CL., Parratt JR. "Effects of R-PIA, a selective A1 adenosine agonist, on haemodynamics and ischaemic arrhyth-
mias in pigs". Cardiovascular Research, 27(1): 84- 89, 1993.
39. Muller CA., Opie LH., Peisach M., Pineda CA., "A nti-arrhythmic effect of the angiotensin converting enzyme inh-ibitor perindoprilat in a pig mode of acute regional myoc-ardial ischemia". J. Cardiovascular Pharmacology, 19(5): 748-754, 1992.
40. Wilson AL., Womble SW., Prakash C., Cragoe EJ., Blair IA., Limbird LE., "Novel amiloride analog allosterically modul-ates the alpha 2-adrenergic receptor but dose not inhibit Na+/H+ exchange. Molecular Pharmacology, 42(2): 175-179, 1992.
41. Timour Q., Aupetit JF., Loufoua MJ., Kioueh I., Omar S., Chevrel G., Faucon G., "Role of asynchronous activation of the ventricular fibres by an ectopic pacemaker in the accid-ents, especially fibrillation, caused by Ic antiarrhythmic drugs". Fundamental & Clinical Pharmacology, 6(4-5): 159-167, 1992.
42. Winslow E., Mason R., "Comparative hemodynamic effects of Org 7797, flecainide and propafenone in anesthetized pigs with developing myocardial infarcts". J. Cardiovascular Pharmacology, 19(3): 435-441, 1992.
43. Timour Q., Aupetit JF., Loufoua MJ., Gerentes CI., Kioueh I. Faucon G., "Class Ic antiarrhythmic drugs and myocardial ischaemia: study in the pig heart in situ". Narnyn- Schmi-edebergs Archives of Pharmacology, 343(6): 645-651, 1991.
44. Janse MJ., Wilms SF., Opthof T., "Mechanism of antifibril-latory action of Org 7797, in regionally ischemic pig heart". J. Cardiovascular Pharmacology, 15(4): 633-643, 1990.

45. Winslow E., Martorana M., Bell P., "Electrophysiologic effect of Org 7797, a new steroidal antiarrhythmic agent: comparison with class 1a, 1b, and 1c drugs". J. Cardiovascular Pharmacology, 14(2): 205-212, 1989.
46. Ginsberg HN et al, "Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for regulation of apolipoprotein B synthesis". J. Clin. Invest., 80: 1692-1697, 1987.
47. Arad Y. et al, "Effect of lovastatin therapy on very-low-density triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins". Metabolism, 41: 487-493, 1992.
48. Pierce LR. et al, "Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatingemfibrozil combination therapy". JAMA., 264: 71-75, 1990.
49. Tobert JA. et al, "Clinical experience with lovastatin" Am. J. Cardiol., 65: 23F-26F, 1990.
50. Manninen V. et al, "Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study". Circulation, 85: 37-45, 1992.
51. Bigger JT. et al, "The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular arrhythmias, left bentricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction". Circulation, 69: 250, 1984.
52. Echt DS. et al, "Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo". n. Engl. J. Med., 324: 781, 1991.
53. The Cardiac Arrhythmia suppression Trial II Investigators, "

Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction" . N. Engl. J. Med., 327: 227, 1992.

54. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators, after myocardial infarction: The CPAS" . Am. J. Cardiol., 61: 501, 1988

55. Greene HL. et al, "Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study)" . Am. J. Cardiol., 63: 1, 1989.

56. Pries LA., Huang SKS., "Nonsustained ventricular tachycardia: identiification and management of high-risk patients " . Am. Heart J., 126: 189, 1993.

57. Friedman CM. et al, "Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmias" . J. Am. Coll. Cardiol., 7: 1, 1986.

58. Lalka D. et al, "Lidocaine pharmacokinetics and metabolism in acute myocardial infarction patients" . Clin. Res., 28: 329A, 1980.

59. Abernathy DR. et al, "Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects" . J. Cardiovasc Pharmacol., 1983, 5: 1093.

60. Conrad KA. et al, "Lidocaine elimination: effects of metoprolol and of propranolol" . Clin. Pharmacol. Ther., 33: 133, 1983.

㈠計畫之中、英文摘要之關鍵詞、結論與建議等資料已補上，請參閱已修正之成果報告內文。

㈡藥物作用機轉之探討部份：採

(A)中藥對迷你豬之缺血性心律不整之影響：

本計畫因限於經費、時間、人力之因素經評審委員之建議，所探討項目勿太多，故此實驗暫緩進行，因此繼續收集更多臨床病例，以做藥物之藥效評估。

(B)對鈉、鈣離子通道之作用：

此部份因參與計畫之醫師於計畫執行間出國，回國後又離職，因其所需設備費用達百萬元，故無法繼續執行此電生理之離子通道實驗部份。

㈢對冠心１、２號方之療效評估的部份：

(A)冠心１、２號方僅劑量不同，因爲臨床之效果並不明顯，因此未放入報告中，並仍再繼續收集病例中。

(B)對於心律不整合併高血脂之病人，服用較高劑量（6G）之炙甘草湯合併活血化瘀方，似乎較低劑量（3G）爲有效，但因病例不多，經統計學評估後並無顯著差異，因此未列入報告中。

㈣在動物實驗中以活血化瘀方中之丹參合併炙甘草湯之作用對平均壓及心跳之影響，並不如炙甘草湯加三七之明顯。（請見所補附圖21-1頁）

編號：DOH85-CM-019

小柴胡湯、加味逍遙散與茵陳五苓散對肝硬化的療效：藉都卜勒超音波術觀察

吳 重 慶

台南市立醫院

中文摘要

自1994年8月至1996年8月間，針對Hep-Forte/Hepaticure（民間所謂的"保肝片"）及加味逍遙散（普遍流行於民間的漢方）的投予，來觀察治療慢性肝病患者的成效。發現：Hepa-Forte/ Hepaticure（HF/HP）1# BID的投予，患者肝細胞壞死指標（SGOT/ SGPT）和肝硬化指數（Liver Cirrhosis Index, LCI）均呈惡化現象（治療前後的差異，分別爲$p<0.01$，$p<0.05$和$P<0.001$）；若加上加味逍遙散（KH）3.0Gm BID的投予，則呈現療效，而肝細胞壞死指標、肝硬化指數和門脈高壓指數（PVH index）均有明顯改善現象（p分別爲$p<0.05$，$p<0.01$，$p<0.001$ $p<0.05$）。本研究顯示：合併使用中西藥（HF/HP+KH）的投予，對於慢性肝病過程，可能極有穩定的作用。

關鍵字：肝硬化，加味逍遙散，門脈高壓指數，肝硬化指數，都卜勒超音波。

ABSTRACT

In order to understand the effect of certain Chinese Herb in the treatment of chronic liver disease, esp. liver cirrhosis,

an abservation through comparison of therapeutic effects of HF/HP (Hep-Forte 1# BID+Hepaticure 1# BID) and combination of HF/HP and KH(Jia-Wey-Shiau-Yau- Saan 3.0Gm BID) was performed from Aug. 1994 to Aug. 1996. The result revealed that HF/HP did not improve the illness, but HF/HP+KH did. HF/HP let SGOT/SGPT elevated (before-R vs after-R:from 63.7±39.6 u/l to 97.7±62.1 u/l and from 97.3 u/l to 162.0±145.7 u/l，respectively； $p<0.01$ and $p<0.05$)， and LCI(Liver Cirrhosis Index by color Doppler ultrasound) elevated(from 1.24±0.41 to 1.49±0.76， $p<0.001$). Combination of HF/HP+KH let SGOT/SGPT decreased(from 102.9±83.1 u/l to 46.2±23.0 u/l and from 188.9±196.3 u/l to 62.1±43.5 u/l， respectively； $p<0.05$ and $p<0.01$)，LCI decreased(from 1.46±0.64 to 1.18±0.41， $p<0.05$) and PVH index(from 0.53±0.11 to 0.4±0.09，$p<0.001$). The conclusion is that combination of Hep-Forte/Hepaticure and Jia-Wey-Shiau-Yau-Saan 3.0Gm BID may have some benefits in the control of chronic liver disease, esp. liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, Jia-Wey-Shiau-Yau-Saan，PVH index，LCI，color Doppler ultrasound.

【前言】

慢性肝炎在台灣的盛行率相當高，而肝硬化爲其常見的併發症。(1)一般人普遍認爲西藥對於慢性肝炎的治療一籌莫展，而民間則盛傳多種中藥對於慢性肝炎有其值得重視的地方。中國古籍在這方面，亦多有描述。(2-9)本研究乃在於將古籍中所列，而目前普遍流傳於民間的幾種漢方，用於慢性肝病之治療，而加以觀察。

【材料與方法】

1.對象：

於民國83年8月至85年8月間，計有97位慢性肝病患者，接受此項治療方案之觀察。由於目前部份西醫仍對中藥的使用充滿疑惑，以致有部份患者中途脫陣；又於85年初時運不濟，遇到意外的阻力，而致患者大量流失。最終能加以彙整資料，以便分析與討論者僅28位（男16女12；平均年齡49.2±13.8歲）。

28位患者經實時間超音波證實爲肝硬化者（US-LC(+)）20位，無肝硬化跡象者（US-LC(-)）8位。其中12位爲血清HBsAg陽性反應，7位Anti-HCV陽性反應，7位爲兩者皆陽性，另2位爲兩者皆陰性。（表1）本研究將明顯脂肪肝患者排除於外。

一開始，28位患者皆接受Hep-Forte(HF) 1# BID和 Hepaticure（HP） 1# BID的合併治療，經過6.3±5.3個月(分佈狀況：1至20個月不等)的觀察之後，進入第2階段的觀察。由於患者獲悉有肝疾之後，均不願接受無藥物投予的觀察階段，因此僅有3例獲得2個月的無藥物觀察期的資料，不足用以分析討論。（表2）

在第2階段的觀察時，由於患者多不同意放棄西藥的服用，故在漢方的投予時，全部持續第1階段所使用的西藥。28例中，有14例服用加味逍遙散（科達製藥，KH）3.0Gm BID，7例服用茵陳五苓散（科達製藥，K）3.0Gm BID，4例服用小柴胡湯（科達製藥，SH）3.0Gm BID。服用SH者有2例發生鼻內出血現象；1例改服KH，另1例則KH 2.0Gm BID和SH 2.0Gm BID混合使用。鼻內出血現象後來皆消失。因此，服用KH者計有15例。(表2與表3)服用K者，觀察結果效果不彰，於第3階段改服KH 2.0Gm BID和SH 2.0Gm BID混合使用。在投予漢方時，西藥均持續給予。

服用KH的15位，其觀察時間爲5.3±4.2個月(3至20個月不等)， K者3.3±2.0個月(1至6個月不等)，服用SH+KH混合者 3.8±4.1 個月(1至12個月不等)。服用S者，由於碰上大量流失的時期，僅剩1例接受持續觀察，其資料不足用以分析。(表4)

2.實驗室的檢查：

所有病例均在各階段的開始與完結後，各抽驗血中HBsAg與 Anti-HCV的反應。並按月抽檢SGOT和SGPT。其它項目，例如胎蛋白(AFP)則視情況需要而抽測。

3.超音波的檢查：

使用的儀器爲Toshiba SSA-340A color Doppler ultrasound scan-

er，配以3.75MHz的探頭。於各階段的開始、途中與完結時，進行下述各項觀察。

a.肝硬化的診斷：以實時間超音波術掃瞄腹部，發現有：肝實質粗糙(coarse echo-pattern)和肝表面結節化(nodular surface)則列爲肝硬化群（US-LC(+)）。反之，則爲非硬化群（US-LC(-)）。由於非組織病理學的診斷，部份輕度肝硬化者，可能被視爲US-LC(-)。

b.門脈高壓指數(PVH index)的觀察： 1986年，Moriyasu提出鬱血指術(congestion index,CI)來評估門脈高壓的動態性變化。寰（10）筆者在1994年，將其技術簡化，而提出PVH index的應用，發現在未經處置的肝硬化患者，確有門脈高壓而PVH index偏高的現象。（11）在本研究中，便以PVH index當做觀察的指標之一。其估量與計算方法如下：先測得肝門處主要門脈的口徑(D，mm）再以都卜勒術測得該處在呼氣末期時的平均血流速度（Vmean，cm/sec）；PVH index=D/Vmean。

c.肝硬化指數（liver cirrhosis index，LCI）的觀察：當肝硬化時，肝內門脈血流降低，而肝動脈血流增加。如果在肝實質內，測定肝靜脈細枝的平均血流速度 (V1)，與該處門脈細枝的平均速度（V2），將兩者對除（V1/ V2），則發現肝硬化患者之此值較常人爲高。（12）筆者稱之爲LCI。LCI亦列爲本研究的觀察指標之1。

d.脾腫大的觀察：

脾腫大爲肝硬化與門脈高壓的結果。估量脾腫大的大小，則以左腰際縱（斜）切面下，脾臟最大切面的長軸距離爲指標。筆者的統計結果，此值平常情況恒在11cm或以下。長軸內徑的變化，亦列爲觀察的指標之1。

4.藥物的選擇：

以「傷寒論」所列之「小柴胡湯」（SH）（3），「萬病回春」所列之「加味逍遙散」（KH）（5），與「金匱要略」所列 所列之「茵陳五苓散」（K）（4）爲觀察的藥物。依一般使用的較低量爲觀察劑量：SH 3.0Gm BID，KH3.0Gm BID或K 3.0Gm BID；若混合兩者使用，則每種各2.0Gm BID。

先讓患者選擇「無藥物觀察」或「西藥療法觀察」爲第1階段。其中，選擇「無藥物觀察」而完成全段觀察者僅3例；其資料無法用以比較。選擇「西藥療法觀察」者，有28名完成全段觀察。（表2與表3）西藥療

法的處方爲：Hep-forte（Marlyn，USA）1# BID和Hepaticure（PR Scherer，USA） 1# BID混合使用。

進入第2階段：漢方投藥的觀察時，大多患者選擇西藥持續使用，於是放棄漢方單獨投予的觀察，以便分析比較。漢方投藥的選擇，已於「對象」一節內詳細說明。（表2與表3）各項藥物的觀察期間，如表4所列。

5．統計學的應用：

每種藥物的投與，均依治療前、後的檢查結果，以paired t-test加以分析。$p<0.05$視爲治療前後有意義的差別。各組的各項結果均以平均值掉邡ゴ凝t來表示。

【結果】

結果節錄於表5。

HP+HF治療的觀察期間，自1個月到20個月不等，平均爲6.3±5.3個月。治療前後的SGOT與SGPT值分別爲：從63.7±39.6u/1升高爲 97.7±621u/1與從97.3±73.0u/1升高爲162.0±145.7u/1；均爲統計學上有意義的變化（分爲$p<0.01$與 $p<0.05$）。PVH index爲 0.44±0.13變成0.44±0.10；顯然治療的結果雖無法使肝細胞壞死趨於緩和，但是代表門脈高壓的血流動力學變化卻不明顯（$p>0.05$）。LCI由治療前的1.24±0.41提升爲1.49±0.76（$p<0.001$）；顯然，隨著肝細胞逐漸壞死的增多，SGOT/SGPT值持續上揚，而肝纖維化（硬化）的程度，也隨之進展，但其結果並未立即反應於主要門脈的血流變化上。脾臟亦未隨著更加鬱血而增大（治療前長軸長度爲 11.6±1.0cm，治療後爲11.4±1.2cm；$p>0.05$）。

在第2與第3階段的觀察中，15例接受KH 3Gm BID的治療（HP+HF仍持續使用）；其觀察期間自3個月至20個月不等，平均爲5.3±4.2個月。觀察結果顯示KH對穩定病情頗有助益：1.代表肝細胞功能正常的SGOT與SGPT值，分別從治療前的102.9±83.1u/1和 188.9±196.3u/1降爲治療後的46.2±23.0u/1和62.1±43.5u/1（分別爲$p<0.05$和$p<0.01$）。而主要門靜脈的血流動力學變化，亦由治療前0.53±0.11的PVH index，降爲治療後的0.4±0.09（$p<0.001$）。肝硬化指標（LCI）亦明顯下降；治療

前後分別爲1.46±0.64與 1.18¢0.41（$p<0.05$）。顯然，加味逍遙散有安定肝細胞、減少肝細胞壞死、降低或減除肝硬化的進行、並降低門脈高壓的作用。而這些療效，並未引起脾腫大的明顯改善（從11.0±1.3cm變爲10.6± 1.3cm，$p>0.05$）。

K 3Gm BID的使用，觀察期限爲1至6個月不等，平均爲3.3±2.0個月。SH 2.0Gm BID+KH 2.0Gm BID的使用期間爲1至12個月不等，平均爲3.8±4.1個月。兩者的觀察並無使病情改善或惡化的跡像。（表5所列）由於患者均未放棄HP+HF的治療，如果前後對照，則茵陳五苓散與合併小柴胡湯/加味逍遙散的使用，雖未如加味逍遙散單獨使用來的有良效，似乎也發揮了穩住病情的作用。當然，最後的論斷還需要更多病例、更長期的觀察、以及更仔細的分組觀察，才能完全可靠。

【討論】

此次的觀察乃在於應用傳統的肝功能指標（SGOT和SGPT值的測定），與新近發展的肝臟血流動力指數（PVH index和LCI）來評估多種綜合性漢方（加味逍遙散、茵陳五苓散和小柴胡湯）對於慢性肝炎（主要爲肝硬化）的療效與意義。雖然受制於現實環境的條件，研究的進行未能完成如意，但也顯示了諸種綜合性漢方在治療慢性肝疾方面確有效果，尤其是加味逍遙散值得推廣。茵陳五苓散與西藥的合併使用，雖然未讓肝功能的諸項指標有改善的跡像，卻也讓單獨使用西藥時，肝功能持續惡化的現象或肝炎再發作的現象，消逝不見；至於茵陳五苓散是否可做爲加味逍遙散的補助藥劑，本研究未及探討，因此目前仍持保留態度。合併加味逍遙散和小柴胡湯的使用，觀察結果，一如茵陳五苓散。小柴胡湯的加入使用，並未使加味逍遙散的療效更加突顯，這是值得深思的。現階段的研究告訴我們，在慢性肝病過程中，合併中西藥治療並不見得相互抵制；至少，在西藥Hepaticure(Silymarine)與Hep-Forte，和漢方加味逍遙散的合併使用，似乎帶給患者良多的好處。

單純西藥的使用，在本研究中並未帶來明顯的療效。但是，仍無法斷言其無效；因爲本研究並無足夠的無藥物治療群來加以比較。同樣的，單純漢方的治療是否就足夠，本研究亦未提出答案。時間的短促與患者的意願，是造成上述兩項缺憾的主因。實際上，我們的社會觀念裡，

常存著種種的阻力與不智：1.一大部份西醫對漢方深深排斥，而規勸患者停止使用漢方；2.部份中醫竟然規勸患者服用草藥，不要服用科學中藥，理由是前者效果遠勝於後者。研究進行中所遭遇的最大打擊，則發生於85年初；當時本院正接受醫院評鑑，其間一位主評者主張西醫不宜使用漢方，而且應該以西藥嚴謹的3相段(phase 1-3)試驗方式來進行。此事見諸報端之後，正值進行小柴胡湯的試服階段，一下子患者大量流失，著實令人困擾。一項西藥的新藥問世後，其藥效與副作用不甚清楚，理應經歷體外測試、動物實驗與人體的試驗等諸階段。至於漢方，筆者個人認爲，那是幾千年來中國人一直在服用的，也一直流傳至今；我們所需要的是彙集資料、加以分析，和更進一步地以科學方法來印證。實在沒有必要將已公開使用的漢方，回過頭來從動物實驗做起。當然，如果從草藥中萃取其成份來使用，倒是應該嚴謹地觀察其作用，以確定與原來草藥的療效是否一致。

在本研究中，對於療效的觀察，借助於兩項血行動力學指數："門脈高壓指數"(PVH index)（11）與"肝硬化指數"(LCI)（12）。1986年，Moriyasu等人提出congestion index(CI)的觀念，藉以評估門脈高壓的動態變化。（10）1994年，筆者將CI簡化，而提PVH index的使用；（11）在不經治療的肝硬化患者中，PVH index明顯地高於正常人與非酒精性脂肪肝患者。門脈高壓的結果，促成主段門脈的內徑 (D)擴大，而流速(Vmean)下降。（13,14）流速下降會導致血流量的減少，進而引起血管內徑減縮，如此會使門脈高壓所引發的門脈內徑擴大現象減緩。PVH index (即：D/Vmean ratio)，以Vmean來做爲校正因子，而消除其對血管內徑(D)的影響；如此，PVH index比單純觀察D或Vmean，對於門脈高壓的診斷，更爲敏感、可靠。（11）

肝實質的血流，來自門脈系(PV)與肝動脈系統(HA)，而以前者爲主要；其血液的回流，則端賴肝靜脈(HV)。因此，對於任一區域的肝實質血流，皆有下述的關係：HV(血流量)=PV(血流量)+HA(血流量)(HV=PV+HA)。在肝硬化的情況下，PV血流下降，而肝動脈血流量不變或略增；結果是HV血流量輕度不變或下降。無論如何，HV=PV+HA的關係是不會變的；但是肝硬化的結果是：

HV(疽=PV(秤)+HA(計N)(祝偌謝疵A秤爲大量減少，閂側W多，N爲不變)。如果以HV/PV ratio來觀察，則可見到肝硬化患者的HV/PV ratio上

升。我們的臨床觀察(12)證實了這一點：約92%的肝硬化患者有較高的HV/PV ratio(>1.12)。HV/PV ratio即上述的LCI。

單純性的西藥投予，以Hep-Forte(HF)與Hepaticure(HP)各1# BID的治療結果，顯示SGOT/SGPT上升，LCI上升而PVH不變。其所代表的意義可能有二層：1.HF/HP的投予僅能輕度緩和肝病慢性發病過程，而無法完全堵住其發展，肝硬化的惡化結果仍無法避免；或是 2.HF/HP的單純西藥治療可能對肝病慢性過程無多大助益。

SGOT/SGPT的持續上升，表示肝細胞壞死的持續進行；可惜「無藥物治療群」的資料缺乏，而無法對照分析HF/HP的確切療效。伴隨著 SGOT/SGPT的變化，意味著肝實質纖維化進行的LCI值亦呈現提高的現象，而由治療前高於正常值上限(12)的8%(19/28)提升爲治療後的 79%(22/28)。也許是觀察的時間不夠長，或是HF/HP仍略有保護作用，這種肝硬化指數的提升，並未反應在門脈高壓指數上。若加上加味逍遙散(KH)3GM BID的投予，則療效顯著：不但SGOT/SGPT的上升緩和下來，PVH index與LCI也有明顯下降的現象。PVH index由 53%(8/15)的異於尋常(>0.56；reference 11)降爲無一異常；LCI由53%(8/15)的異於尋常(>1.12；reference 12)降爲20%(3/15)。這意味著在HF/HP的使用中，若合併加味逍遙散的投予，則可緩和慢性肝病發作的細胞壞死現象，減少肝實質纖維化，而減輕門脈高壓。其它漢方的投予，部份有其療效，但是效果不若加味逍遙散來得彰顯。

本研究的結果顯示：藉肝細胞壞死、肝硬化與門脈高壓等指數的觀察，合併加味逍遙散與西藥所謂"保肝片"的治療，對於慢性肝病患者的病情，可能有很大的穩定作用。

【結論】

1. 合併中“加味逍遙散”與山藥”保肝片“治療慢性肝病，很可能有緩和肝硬化進行過程的作用。
2. 本研究中，中西藥合併使用，且同時服用。患者未有不適應的情況發生。或許，民間所謂的：「中、西藥的服用，必須錯開一段時間」，是一項不必要的顧慮。

【建議】

1. 本研究進行中，遇上諸多的困擾與打擊。民間的傳聞，中、西醫互相間的排斥觀念等等，均爲漢方科學研究的阻力。不知能否透過教育與宣傳的方式，加以改善？
2. 本研究並未以「陰陽虛實」的症狀論證著手，而以實驗室的檢查數據爲觀察的項目。也許，這是突破漢方臨床研究的重要方向吧？！

感謝的話：非常感謝行政院衛生署中醫藥委員會支助本研究的進行(計劃編號DOH85-CM-019)。亦非常感謝楊瑞玲小姐在百忙中協助整理資料，並彙集成文。

【參考文獻】

1. Sung SL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc Natl Sci Counc ROC 1981; 5: 385-99.
2. 郭世榮：臨床漢方處方詳解。正言出版社，1990年。第310-5頁，321-36頁與415-8頁。（譯自：日本神户中醫學研究會：中醫處方解說）
3. 宋、龐安：傷寒總病論。
4. 東漢、張仲景：金匱要略（方論）。
5. 明、龔延賢：萬病回春。
6. 張志軍：日本對小柴胡湯的研究。中醫雜誌1994; 34:626-8.
7. 尹常健：病毒性肝炎中醫臨床研究的思路與方法。中醫雜誌1994; 35: 109-11（大陸）.
8. 徐列明、朱劍亮、劉成等：桃仁提取物合虫草菌絲對肝炎后肝硬化肝竇毛細血管化的逆轉作用觀察。中國中西醫結合雜誌1994; 14: 362-3（大陸）.
9. 高玉槐、彭朝權、蔡瑾等：中西醫結合治療晚期肝硬化118例。中國中西醫結合雜誌1994; 14: 370-1.
10. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. Congestion index of the portal vein. AJR 1986; 146: 735-9.
11. Wu CC, Yeh YH, Hwang MH. Observation of hemodynamic change of portal venous flow in liver cirrhosis by doppler ultra-

sound: The significance of "PVH" index. J Med Ultrasound 1994; 2:180-4.
12. Wu CC, Mo LR, Huang MH. HV/PV Vmean ratio: A new index for detection of liver cirrhosis? In: Proceedings of the 45th Annual meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of the Republic of China. March 21/21, 1996, at Taipei, Taiwan. p86.
13. Koslin DB, Berland LL. Duplex Doppler examination of the liver and portal venous system. J Clin Ultrasound 1987; 15: 675-86.
14. Zoli M, Marchesini G, Gordiani MR, et al Echo control and cirrhotic subjects. J Clin Ultrasound 1986; 14: 429-35.

簡寫代號的說明：

HF:Hep-Forte
HP:Hepaticure
KH:加味逍遙散
K:茵陳五苓散
SH:小柴胡湯

表1：肝炎類型的分析：

	US-LC(+) (20)	US-LC(-) (8)
HBsAg(+)	9	3
Anti-HCV(+) HBsAg(+)	5	2
Anti-HCV(+)	4	3
Both(-)	2	0

表2：28名連續觀察者（慢性肝病患者）的藥物使用狀況：

	US-LC(+) (20)	US-LC(-) (8)	合計 (28)
HF 1# (BID) HP 1# (BID)	20	8	28
KH 3.0 (BID)	12	3	15
K 3.0 (BID)	6	1	7
SH 2.0 (BID) KH 2.0 (BID)	6	1	7
SH 3.0 (BID)	1(+2)*	1	2

* ( )*:nasal bleeding with medication.

表3:20名US-LC(+)患者的藥物使用情形：

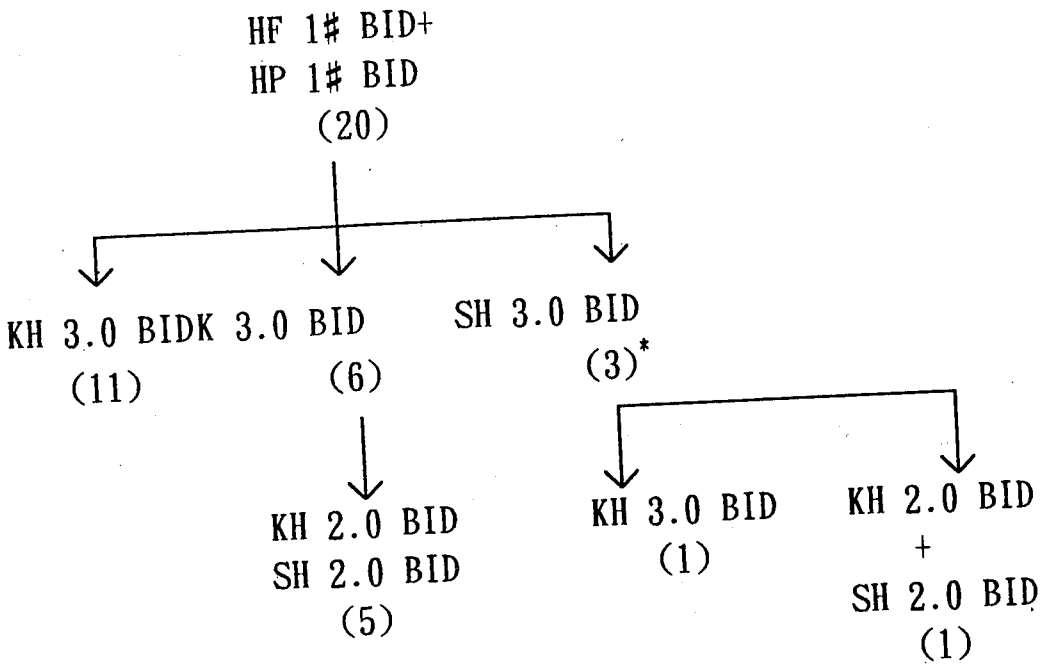


表4：以多種藥物治療慢性肝病的觀察期間：

	男/女	年齡(平均值±標準偏差) (yr)	觀察期間(平均值±標準偏差) (mon)
HP+HF (28)	16/12	49.2±13.8 (25-80)*	6.3±5.3 (1-20)*
KH (15)	11/ 4	47.1±13.1 (30-80)	5.3±4.2 (3-20)
K (7)	5/ 2	50.3±10.9 (25-69)	3.3±2.0 (1- 6)
SH+KH (7)	6/ 1	49.6±12.0 (35-69)	3.8±4.1 (1-12)

( )*：分佈狀況。各組間的年齡別並無差異(F test)。

表5：以多種藥物治療慢性肝病的比較觀察：

	SGOT(u/l)	SGPT(u/l)	PVH index	LCI	Spleen, D(cm)
HP+HF治療前	63.7±39.6*	97.3± 73.0	0.44±0.13	1.24±0.41	11.6±1.0
(28) 治療後	97.7±62.1	162.0±145.7	0.44±0.10	1.49±0.76	11.4±1.2
P 值	< 0.01	< 0.05	ns	<0.001	ns
KH 治療前	102.9±83.1	188.9±196.3	0.53±0.11	1.46±0.64	11.0±1.3
(15) 治療後	46.2±23.0	62.1± 43.5	0.4 ±0.09	1.18±0.41	10.6±1.3
P 值	< 0.05	< 0.01	<0.001	<0.05	ns
K 治療前	80.7±50.7	81.7± 62.1	0.37±0.07	1.53±0.96	11.3±1.7
(7) 治療後	73.7±48.1	125.9±100.6	0.46±0.12	1.49±0.73	11.0±2.0
P 值	ns	ns	ns	ns	ns
SH+KH治療前	60.2±36.1	60.2± 36.1	0.44±0.12	1.29±0.25	10.5±2.4
(7) 治療後	65.8±24.9	65.8± 24.9	0.45±0.09	1.32±0.47	11.0±2.4
P 值	ns	ns	ns	ns	ns

*：平均值±標準偏差。 ns：P> 0.05, paired t-test.

編號：DOH85-CM-020

腰部局部熱敷對大鼠單根腎神經的影響

傅　祖　慶

台大醫學院

中文摘要

本研究室在早期的研究發現多根腎感覺神經活性(renal afferent nerve activity; RANA)在遭受腰部局部熱敷處理時，其活性明顯下降。但此一機轉未明。爲探究那一種腎感覺受器在接受C型玻璃熱敷墊（42±1℃）處理時，其活性會顯著下降？我們利用單根神經撥離的技術，分離出麻醉大鼠的四種腎臟受器包括，R2化學受器(renal R2 chemoreceptor; CR2)，腎動脈受器(renal arterial mechanoreceptor; MRa)，腎盂輸尿管受器(renal ureteropelvic mechanoreceptor; MRu)和腎靜脈化學受器(renal venous mechanoreceptor; RVO)。本研究亦同時測量腎皮質微循環血流(renal cortical microvascular blood flow; CMBF)與尿排出功能的生化檢測。結果發現熱敷過程中，CR2化學受器活性顯著下降，但另三種腎機械受器活性不受影響。熱敷過程中，CMBF與尿鈉、鉀與水的排出則明顯增高。根據這些研究結果，我們推論熱敷方式可以增加腎臟排出某些代謝廢物，以減低這些化學物質堆積在腎盂區域。而化學活性的降低正可以直接證明此一論點。

關鍵詞：背部熱敷，腎臟化學受器，腎動脈機械受器，腎盂輸尿管機械受器，腎靜脈機械受器，腎功能

ABSTRACT

Previous study in our laboratory has found that multifibre

renal afferent nervous activity (RANA) were decreased after back heating (BH). However, the mechanism is not clear. To investigate which renal sensory receptor is influenced after the application of heat, by means of a C-shaped glass heating pad (42±1℃) to the skin of the back overlying the kidneys, we used the single fiber recording method to identify four types of renal sensory receptors, R2 chemoreceptor (CR2), arterial mechanoreceptor (MRa), ureteropelvic mechanoreceptor (MRu) and venous mechanoreceptor (MRv) in anesthetized female Wistar rats. Renal cortical micovascular blood flow (CMBF) and urinary water, potassium and sodium output were also determined. It was found that CR2 activity was obviously decreased during and after BH, but three types of MRs were not. CMBF and urine output were significantly increased during and after BH. It is concluded that the decreasing activity of CR2 may imply a protective role to wash out some chemicals and to increase the urine output from the BH-treated kidney.

Key words: Back heating, renal chemoreceptor, renal arterial mechanoreceptor, renal ureteropelvic mechanoreceptor, renal venous mechanoreceptor, renal function.

前　言

灸與拔罐，是傳統中醫療法中以局部熱敷方式影響臟器功能而達其療效。這些傳之已久之國粹，雖有其效果，但其明確之作用與機轉仍不得其解。惟目前中醫療法在國際間逐漸受到重視。所以探究我傳統醫療之理論基礎並確立其學術價值，乃刻不容緩與首要之事。

吾等最先在臨床腎疾病患及實驗動物身上(Tsai and Chen,1993)，以腰部局部熱敷處理，發現此法確能減輕病情，改善腎功能而其作用途徑，但目前腰部局部熱敷影響腎功能之作用機轉，仍舊未知。相關資料僅知，刺激老鼠腰部皮膚之神經，其神經的傳導輸入，可會聚在脊髓內

接受腎神經之神經元上(Ammons et al.,1986)。接著我們以去腎神經和化學阻斷劑阻斷交感神經作用結果，推測其可能經由腎神經媒介，以改變其腎功能。對此機轉我們推測當局部熱敷刺激腰間皮膚神經，此訊息經脊髓傳入中樞，再經由腎傳出神經媒介而影響腎血行動力和荷爾蒙之分泌。因此我們在前一年的計畫中記錄大鼠腎交感神經衝動，並給予腰部局部熱敷，觀察其間之變化。我們發現腎傳出與傳入神經的活性在熱敷過程中會逐漸降低(Chen et al.,1995)，而這種現象的確給熱敷的神經機轉提供了直接證據。而此二種腎神經的活性的減低，也再提出一個問題，究竟是腎臟內的那些接受器會受到影響。由於腎感覺神經活性代表腎臟內接受器興奮的情形。而腎臟內的感覺接受器包括機械接受器（renal mechanoreceptor）及化學接受器（renal chemoreceptor）（Stella and Zanchetti,1991）兩大類。機械接受器因其所在的位置不同及受刺激的特性，又可分成腎動脈機械接受器（renal arterial mechanoreceptor; MRa）（Niijima,1971），腎靜脈機械接受器（renal venous mechanoreceptor; MRv）和腎盂機械接受器（renal ureteropelvic mechanoreceptor; MRu）（Stella and Zanchetti,1991）。化學接受器則對腎缺血或腎盂內之化學成份有反應，又因在安靜狀態下是否放電的特性又可分成R1及 R2兩型（Recordati et al.,1978; Recordati et al.,1980）。R1化學接受器在安靜狀態下不放電，同時其只在腎缺血時才會興奮（Recordati et al.,1978）。R2化學接受器在安靜狀態會自然放電，除受腎缺血的影響而興奮外，尚可因倒流的高濃度尿液、高濃度的氯化鈉及氯化鉀溶液所興奮（Recordati et al.,1980）。爲更進一步探究熱敷會降低腎感覺神經的活性，是那一種接受器所造成的，所以本研究利用單根神經分離的技術，針對個別的接受器在熱敷的刺激下，分析其活性。

材料與方法

大鼠以腹腔注射戊巴比土鈉(40毫克/公斤)麻醉之。自頸部中線切開皮膚，分離出氣管並進行氣管插管。並準備右側總頸動脈或左側股動脈插管用以連續記錄動脈血壓。又作左側股靜脈插管用以灌注生理鹽水及藥物。並以PE10細管插入兩側輸尿管收集尿液。所有血行動力學之反應

均記錄在多項用途記錄器 (Grass 7P4, Grass Instrument Cooperation, Quincy, Massachusettes, USA)。接著將動物置放爲右側躺臥姿，沿左肋下方切一開口露出左腎。藉立體解剖顯微鏡 (Olympus, SZ-STU2, Japan)之幫助，分離出位在腹大動脈及左腎動脈上之兩條腎神經分支，用以記錄腎神經之活性 (renal nerve activity; RNA)。

腎神經活動電位之記錄

以分離出之兩條腎神經分支用來同時記錄腎交感神經活性 (renal efferent nerve activity; RENA) 及腎感覺神經活性 (renal afferent nerve activity; RANA) (Chien et al., 1995; Chien et al., 1995)。將完整之腎神經幹置放於兩對由不銹鋼製成之微細電極上。腎神經及電極浸潤於37℃之石蠟油池內。神經訊息經由 Grass model P511 AC 放大器放大20,000倍 (高頻濾波設定於 3,000 Hz 而低頻濾波則設定於 30 Hz) 並連續呈現於示波儀 (Gould 1604, Gould Inc., Cleveland, Ohio, USA)。同時放大之訊息經過視窗辨識器 (window discriminator; WPI 121, Sarasota, USA) 或Gould積分放大器 (13-4615-70, Gould Inc., Cleveland, Ohio, USA) 處理。識窗辨識器的下限則設定於干擾之最高點，所以超過此下限之神經訊息即轉變成數量化之衝動次數。放大之神經訊息亦直接傳入Gould積分器。因此藉著這兩種方式，神經訊號可轉成量化之衝動次數 (spike numbers) 或是電量之積分 (voltage integration)。此時以電刺激 (10 volt，0.1 ms duration, 5 Hz) 腎神經而令腎臟缺血泛白，以確認此兩條腎神經的確支配腎臟後，將一腎神經分支近腎臟處切斷，再將近心端之神經幹置放於電極上以記錄RENA。另一分支則儘量於接近腹腔神經結 (coeliac ganglion) 處切斷，遠心端則置放於另一對電極上作爲RANA之記錄。RENA與RANA之測試則是利用靜脈內注射正腎上腺素(1-2 微克)，以興奮腎RANA及造成反射性抑制RENA爲主要之判定標準。

單根RANA

在戊巴比土鈉的麻醉下，動物進行一般手術。在一般手術過程後，撥離腎動脈旁之結締組織，分出一小段腎動脈用以作阻斷腎動脈血流。另外，將一長約1-2公分的PE50插管插入左側的輸尿管近腎盂處，其後再

連接一T形管。T形管的一端接上壓力轉換器，以測量輸尿管的壓力。另一端再接上一約50公分充滿生理鹽水的PE50插管。接著將左側之腎神經主幹（約3-4條分支）與腎動脈及結締組織分離。所有之腎神經分支於靠近腹腔神經結(coeliac ganglion)處切斷，以去除交感神經的活性。接著進行單根神經分離技術（Bessou and Perl, 1969）。爲評估各接受器之專一特性，所有分離出之單根神經都必須接受腎動脈阻斷（renal arterial occlusion; RAO）、昇高血壓、昇高輸尿管壓及腎靜脈阻斷（renal venous occlusion; RVO）等四項刺激，而各接受器的分類與確認則必須符合下列各接受器的特性：

R2化學接受器（renal R2 chemoreceptor; CR2）：

根據Recordati等人（1978; 1980）所作的研究指出RAO會興奮腎化學接受器。因此我們先利用腎缺血1-2分鐘，以興奮腎化學接受器。但因R1和R2化學接受器都會被RAO所興奮，同時本實驗只選擇CR2作爲實驗目標，根據 Recordati等人（1980）的報告，CR2在安靜狀態下會自然放電而且會被動物本身倒流之尿液所刺激，在R1型之化學接受器則否。因此CR2的確認，除受 RAO興奮外，還必須在安靜狀態下具有自然放電的特性，同時也會被尿液倒流入腎盂內所興奮。能符合這些特性的單根神經，我們即認定爲代表CR2之感覺神經。

腎動脈機械接受器（renal arterial mechanoreceptor; MRa）：

利用靜脈內注射NE（1 μg/100 g 體重）造成血壓明顯增高（至少大於 50mmHg以上）可以刺激MRa（Gilmore et al., 1985; Kneupfer and Schramn, 1985; Niijima, 1971）。

腎盂機械接受器（renal pelvic mechanoreceptor; MRu）：

MRu可以被提高的輸尿管壓所興奮。提高輸尿管插管，可使輸尿管壓昇高到35±1 mmHg，以興奮MRu。

腎靜脈機械接受器（renal venous mechanoreceptor; MRv）：

RVO可以專一性的興奮MRv。實驗中爲記錄腎靜脈壓力，將一拉細之PE10插管經由卵巢靜脈（ovarian vein）插入，其開口則停留於腎靜脈

內。 PE10的另一端則接於壓力轉換器，以測量靜脈壓。

在辨識過程中，被刺激之接受器的興奮程度至少須達到原控制值的兩倍活性以上才接受。如單根神經未符合此條件，則繼續進行神經分離，以找出符合此條件者。爲比較其基本活性，本實驗所測試的各接受器，均具有自然放電的特性。神經訊號及血行動力學參數均存錄於錄影機（neurocorder, DR-890, Neuro Data, New York, USA）。血行動力學及積分後的神經訊號則顯示於Gould 多項記錄器（RS3400）。

經過辨識後的接受器則開始進行實驗，實驗流程爲先測量其基本活性15分鐘作控制值。接著熱敷腰部皮膚15分鐘。並記錄其在恢復期的反應。

腎血行動力學的測量

爲測量熱敷對腎血流量（renal blood flow; RBF）和腎皮質微血管血流量（cortical microvascular blood flow; CMBF）的影響，本實驗選用六隻的大鼠進行研究。經過手術及腎神經分離後，自股動脈抽取少量的血液（約50ml），以測量血比容。血比容的檢測是利用Triac centrifuge（Clay-Adams, USA）。測量出的血比容則用以校正電磁血流量計（electromagnetic blood flowmeter, FM701D, CLINIFLOW II, Carolina Medical Electronics, USA）。將電磁血流量計的血流探針（blood flow probe, SF103, Carolina Medical Electronics, USA)環繞於左側腎動脈用以測量RBF。CMBF是利用雷射都卜勒血流計（Laser doppler flowmetry, PF3, Sweden)（以下簡稱LDF）方式測得（Huang et al., 1991）。其方法簡述如下，將直徑1 mm 的PF3探針置放於腎臟的表面，即可量得 CMBF。LDF的校正是以1個血液灌流值（perfusion unit; PU）相當於1個 mV的方式作對照。測量出的灌流值代表在此偵測器範圍內移動血球的速度及濃度。連續記錄的血壓、RBF和CMBF的結果則記錄於Grass model 7多項用途記錄器。

數據分析

本實驗中，多根神經的電活性變化是以實驗值除以控制值所得之百分比表示。單根神經活性則是以每單位時間內放電的次數表示。所有實驗數據均以平均值（mean）±標準差（SEM）表示。組內之差異是用配對

t-test（paired t- test）做分析。

結　果

所有的接受器在經過確認後，才進行實驗。

CR2

根據實驗結果CR2在安靜狀態下，會表現自然放電的特性(6.4±1.3 spikes/10 s)。同時CR2對於腎缺血（renal artery occlusion; RAO）的刺激會有顯著的反應(89.7±10.3 spikes/10 s)。同時將未稀釋的尿液經由提高輸尿管造成回流（back flow of urine ; UR）的方式，也表現顯著的反應(66.6±8.9 spikes/10 s)。

MRa

MRa的基本活性爲5.7±0.8 spikes/10 s。從股靜脈內注射一定劑量的正腎上腺素可以提高血壓至170 mmHg以上。昇高的血壓會刺激動物的MRa增加放電頻率(61.9±9.5 spikes/ 10s)。而腎動脈的阻斷會抑制MRa的活性(2.0±0.5 SPIKES/10 S)。

MR_U

提高輸尿管壓至35±1 mmHg，可以明顯的刺激MRu反應(自5.8±1.4 spikes/10 s到54.38.5 spikes/10 s)。雖然CR2對於提高輸尿管壓也出現興奮的反應，但是CR2興奮的主因是與尿液的化學成份有關。爲區分MRu和CR2的不同，我們更以腎動脈阻斷的方式去評估。MRu對腎動脈阻斷並無反應，而CR2對於腎動脈阻斷有反應。因此MRu的興奮是與輸尿管壓的變化有關。

MRv

腎靜脈阻斷方式可以刺激MRv的反應（7.3±1.8 spikes/10 s 70.0 ±9.5 spikes/10 s）。但是腎動脈阻斷、提高輸尿管壓或增加血壓均無法興奮MRv。

圖1表示四種接受器接受局部熱敷的處理的變化。在熱敷數分鐘後其活性僅有CR2化學接受器會逐漸降低，另外三種機械接受器的活性則不受影響。在恢復期，CR2活性仍舊受抑制，但三種機械接受器活性則仍無變化。

圖2表示熱敷對腎血流、腎皮質微循環血流量及尿排出量與尿鈉排出

量的影響。根據實驗結果發現熱敷會明顯增加腎血行動力與腎排泄反應。

討　論

長久以來一直認爲皮膚表面加熱對內臟器官之影響很小。但是傳統中醫，刺激某些皮膚(穴道)卻可用來治療內臟器官之病變 (Chrucky and Ghaznavi, 1974)。經由本實驗室最近神經電生理之結果(Tsai and Chen, 1993; Chen et al., 1994)，我們推論經由體表刺激 的確可影響中樞之神經機轉，再經由神經或是體液之機轉而影響內臟器官之功能。

已知體表及內臟之神經訊息同時會聚於單一背神經元(Field et al., 1970; Takanashi and Yokota et al., 1983)。而Ammons 報導貓接受表皮訊息之神經元，亦會接受腎臟傳入之訊息(1986)。本實驗室最近則發現熱敷會降低腎傳出神經與腎傳入神經的活性(1994)。

熱敷會增加腎血行動力參數及腎排泄功能。關於這一結果有許多證據可參考。其一、是因熱敷會降低腎臟之腎交感神經之活性(Chen et al., 1994)。由於許多文獻提及刺激腎傳出神經會增加腎小管對水與鈉之再吸收（Bello-Reuss et al., 1976; DiBona and Sawin, 1982）。三十分鐘之熱敷加熱會抑制腎傳出神經之興奮約20%。由於腎傳出神經幾乎都是交感神經纖維，因此腎交感神經受抑制，此一結果可能造成腎之血管舒張及腎小管再吸收的能力減低因而造成血行動力如腎血流(RBF)及尿流量(UV)、尿鈉含量(UVNa)、尿鉀含量(UVK)和腎絲球過濾率(GFR)之增加有關。其二、相關文獻提及興奮CR2會引起興奮性的腎臟-腎臟反射（Recordati et al., 1982; Rogenes, 1982）而增加腎交感神經活性。但在本研究我們發現CR2 的活性會受熱敷作用而受抑制。因此此一降低的CR2活性也許會反射性的降低腎交感神經活性或是再促進某些荷爾蒙的分泌，如Kallikrein等（Tsai and Chen, 1993）。因此這些影響可能是熱敷造成腎血行動力學增加的原因。

此一降低活性之腎傳出神經可以證明神經機轉的確和腰部局部熱敷所造成之利尿反應有關。依此應可推論兩側腎神經切除將降低腰部局部熱敷所造成之利尿反應。但是我們卻未在兩側腎神經切除動物發現此一結果。

腎臟是維持身體恆定之重要器官。對於身體內可能有其它之機轉協助，這亦是可推測的。我們發現經五天恢復之兩側腎神經切除動物仍保持正常之腎功能,體內其它調節系統亦參與此一恒定之維持。

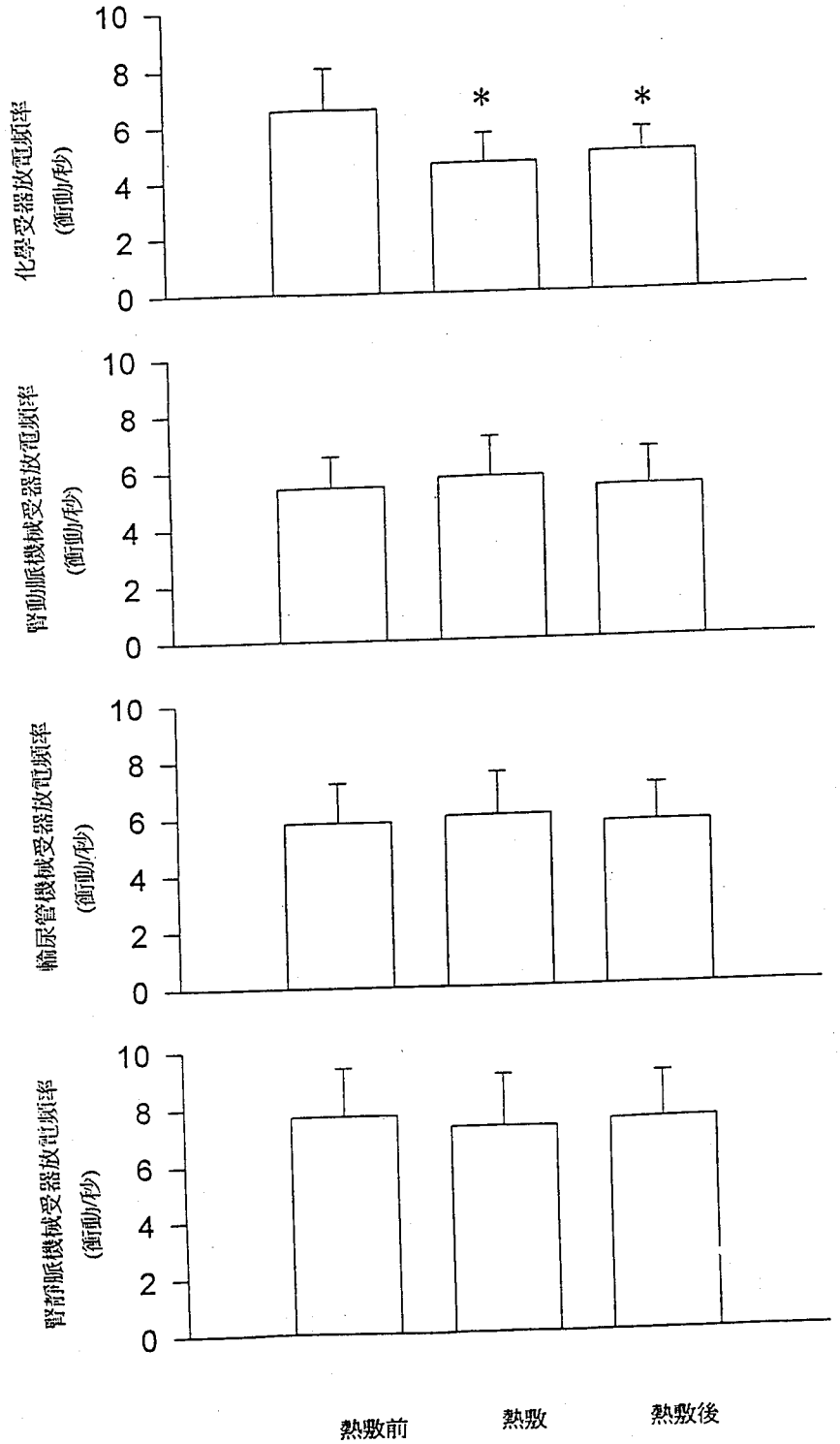
推論與建議

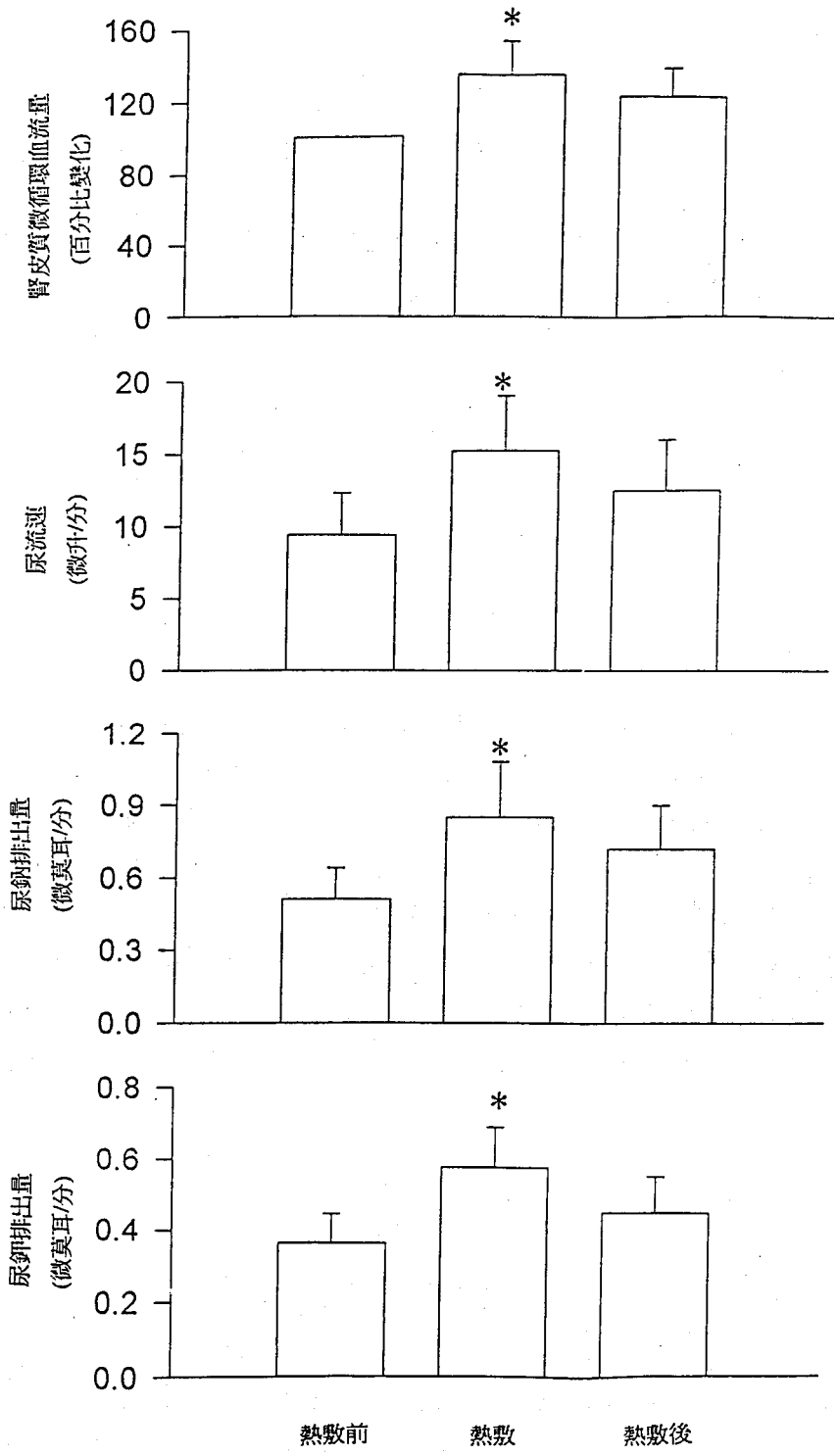
1.腰部局部熱敷對腎功能之幫助，除腎神經參與外，其它之系統可能也有牽連。
2.腰部局部熱敷對腎功能之促進,對於腎疾病患之療效,應有期待之成果。

參考文獻

1. Chen, C.F., Chien, C.T., Wu, M.S. and Fu, T.C., Role of renal nerves on renal functional change after back heating in the rat, Neurosci. Lett., 174 (1994) 154-156.
2. Chien, C.T., Fu, T.C., Wu, M.S. and Chen, C.F., Role of renal nerves in volume expansion in chronic hypoxic rats, Renal Physiol. Biochem., 18 (1995) 153-160.
3. Tsai, T.J. and Chen, C.F., Effects of heat therapy on renal hemodynamics, compensatory hypertrophy and glomerulonephritis in rats, Nephron, 63 (1993) 207- 213.
4. Bello-Reuss, E., Trevino, D.L. and Gottschalk, C.W., Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption, J. Clin. Invest., 57 (1976) 1104-1107.
5. DiBona, G.F. and Sawin, L.L., Effect of renal nerve stimulation on NaCl and H2O transport in Henle's loop of the rat, Am. J. Physiol., 243 (1982) F576-F580.
6. Huang, C., Davis, G. and Jones, E.J., A study of the action of angiotensin II on perfusion through the cortex and papilla of the rat kidney. Exp. Physiol., 76 (1991) 787-798.
7. Recordati, G.M, Moss, N.G. and Waselkov L., Renal chemorec-

eptors in the rat, Circ. Res., 43 (1978) 534-543.
8. Recordati, G.M., Moss, N.G., Genovesi, S. and Rogens, P.R., Renal receptors in the rat sensitive to chemical alterations of their environment, Circ. Res., 46 (1980) 395-405.
9. Niijima, A., Afferent discharges from arterial mechanoreceptors in the kidney of the rabbit, J. Physiol. London, 219 (1971) 477-485.
10. Field, H.L., Meyer, G.A. and Partridge Jr., L.D., Convergence of visceral and somatic input onto spinal neurons, Exp. Neurol., 26 (1970) 36-52.
11. Takanashi, M. and Yokota, T., Convergence of cardiac and cutaneous afferents onto neurons in the dorsal horn of the spinal cord in the cat, Neurosci. Lett., 38 (1983) 251- 256.
12. Recordati, G., Genovesi, S. and Cerati, D., Renorenal reflexes in the rat elicited upon stimulation of renal chemoreceptors, J. Auton. Nerv. Syst., 6 (1982) 127-142.
13. Rogenes, P.R., Single-unit and multiunit analyses of renorenal reflexes elicited by stimulaiton of renal chemoreceptors, J. Auton. Nerv. Syst., 6 (1982) 143-156.
14. Ammons, W.S., Blair, R.W. and Foreman, R.D., Renal afferent input to thoracolumbar spinal neurons of the cat, Am. J. Physiol., 250 (1986) R435-R443.
15. Moss, N.G., Renal function and renal afferent and efferent nerve activity, Am. J. Physiol., 243 (1982) F425-F433.
16. Stella, A. and Zanchetti, A., Functional role of renal afferents, Physiol. Rev., 7 (1991) 659-682.
17. Bessou, P. and Perl, E.R., Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli, J. Neurophysiol., 32 (1969) 1025-1043.
18. Gilmore, J.P. and Tomomatsu, E., Renal mechanoreceptors in nonhuman primates, Am. J. Physiol., 248 (1985) R202-R207.


化學受器放電頻率
(衝動/秒)
腎動脈機械受器放電頻率
(衝動/秒)
輸尿管機械受器放電頻率
(衝動/秒)
腎靜脈機械受器放電頻率
(衝動/秒)
0
2
4
6
8
10
*
*
熱敷前
熱敷
熱敷後


腎皮質微循環血流量
(百分比變化)
160
120
80
40
0
*
尿流速
(微升/分)
20
15
10
5
0
*
尿鈉排出量
(微莫耳/分)
1.2
0.9
0.6
0.3
0.0
*
尿鉀排出量
(微莫耳/分)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
*
熱敷前
熱敷
熱敷後

編號：DOH85-CM-021

針刺對大白鼠實驗性炎症療效的研究

The effects of acupuncture on experimental inflammation in rats

許 朝 添

中國醫藥學院

中文摘要

本計劃之目的在於探討針刺膽經丘墟穴時，對實驗性大鼠炎症的作用，以評估其抗炎的療效。選取以鹿角菜膠（Carrageenin）、或Freund氏完全佐劑 (Complete Freund's Adjuvant,CFA)所誘導的急慢性踝蹠腫脹之Sprague-Dawley (SD) 大白鼠，隨機分爲六組：正常對照組、發炎對照組、急性發炎＋針刺組、慢性發炎＋針刺組、急性發炎＋西藥組、慢性發炎＋西藥組，每組十隻，觀察體重、踝蹠腫脹及外踝病理切片的變化，各組療效的差異，結果顯示：針刺組可以緩解由於注射鹿角菜膠所引發之急性足蹠水腫。 但無法明顯抑制由於 CFA 所誘發之慢性關節炎反應。

關鍵詞：針刺，抗炎

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the effect of the acupuncture on chemical-induced inflammation. Weinject the carrageen or the complete Freund's adjuvent to the ankle-tarsal joint of the rats to induce acute or chronic arthritis. Morp-

hologically, Joint swelling and edematous change are observed at acute stage and papillary proliferation, lymphocyte infiltration, pannus formation of the synovial membrane are observed at thechronic stage. We compare the anti-inflammation effect of the acupuncture or the indomethacin on acute or chronic inflammation. The results show that the acupuncture can releave the swelling in acute stage but the effect is lesser than the indomethacin.

Unfortunately, no significant change of the acupuncture on chronic arthritis is found pathologically. The indomethacin can inhibite the synovial proliferation and lymphocyte infiltration in chronic inflammation. We conclude that the combined therapy of acupuncture and indomethacin could be a more effective treatment for acute or chronic arthritis.

Key words: Acupuncture, arthritis

前　言

中國醫學雖無關節炎病名，以Freund氏完全佐劑所誘發變態反應性關節炎，類似中國醫學「痺證」範疇，痺的病名，最早見於＜黃帝內經＞，如＜素問・痺論＞指出：「風寒濕三氣雜至，合而爲痺，其風氣勝者爲行痺，寒氣勝者爲痛痺，濕氣勝者爲著痺。」(1) 指因感受風寒濕熱之邪引起的肢體關節疼痛、酸楚麻木、重著以及活動 障礙爲主要症狀的病症。動物發炎性關節炎可被 Adjuvant,streptococal cell wall 及type 2 collagen ...等誘導產生,特別是 Adjuvant induced arthritis 更被廣泛之應用於類風濕性關節炎之動物實驗・

針刺治療是我國傳統的醫療技術，已廣泛使用於各項疾病 (2-6)，其中不乏針刺鎮痛作用，有報導指出單一穴位對脈搏諧波頻譜(7)及皮膚溫度變化(8)之影響，但對於單一穴位消炎作用探討較少，本研究爲探討四肢部肘膝以下穴位對實驗性炎症之影響，經由針刺組與對照組，比較其差異性，並利用西藥常用抗發炎劑 Indomethacin做爲西藥之對照組，

希望能找出最佳抗炎的方法，卑對臨床有助益。

本研究之目的在探討針刺治療實驗性炎症的療效評估，其所得完成的工作項目包括：

一、獲得大白鼠急性炎症、踝蹠腫脹及外踝病理切片等數據。

二、獲得大白鼠慢性炎症、踝蹠腫脹及外踝病理切片等數據。

三、獲得最佳療效的組別。

四、建立針刺抗發炎的模式。

材料與方法

一、急性炎症動物模型

本研究依 Winter氏等(9)修飾的方法，選用體重約200g Sprague-Dawley（SD）系雄性大白鼠，以50μl 1%鹿角菜膠皮下注射至大白鼠，右後足掌部，誘發足蹠浮腫，並於治療前後做外踝之病切片。

二、慢性炎症動物模型

本實驗選用體重約 200g SD 雄性大白鼠，以 Freund 氏完全佐劑（Complete Freund's Adjuvant）(10) 50μl 注入大鼠右後爪墊內，第二天即可注入見右踝關節、蹠關節及其周圍軟組織發生紅腫熱，關節運動障礙，於治療前後做外踝之病理切片。

實驗分組

A.正常對照組：取正常未注射藥物的SD鼠10隻，但不接受任何治療。

B.發炎對照組：取急、慢性炎症SD鼠各10隻，共40隻，亦不接受任何治療。

C.急性炎症＋針刺組：於誘發炎症藥物注射後，立即針刺相當人體的丘墟（Gb-40）雙側穴位，只處理一次，平補平瀉，每種藥物各10隻,並計30隻。

D.慢性炎症＋針刺組：於誘發炎症藥物注射右後爪墊內第10天，即開始針刺，穴位同 C 組，每天處理一次，每次二十分鐘，平補平瀉，6 天

爲一療程,療程間休息 1 天，共計五個療程，使用 10 隻 SD 鼠。

E.急性炎症＋西藥組：取 SD 鼠 30 隻，以 Indomethacin 4 mg/kg 腹腔投與代替針刺治療，治療時間及次數同 C 組。

F.慢性炎症＋西藥組：取 SD 鼠 10 隻，以 Indomethacin 4 mg/kg 腹腔注射，治療時間及次數同 D 組。

病理變化

各組於治療前後取外踝做以10%Formalin固定，經脫鈣、石蠟包埋病理組織切片用Hematoxylin-Eosin染色，於顯微鏡下觀察關節結構的變化。

結　果

一、急性反應

鹿角菜膠（carrageenan）誘發大鼠足蹠浮腫，於第 3 小時達到最高峰《圖 1b》，而正常對照組並無此現象《圖 1a》Indomethacin西藥組於 2 小時後，達到明顯抑制浮腫現象《圖 1d》，針刺組具浮腫緩解作用《圖 1c》，但無明顯抑制浮腫現象。

二、慢性反應

於最後療程 3 天後，觀察病理組織變化。結果如下：

佐劑性發炎對照組：在關節周圍及滑膜有淋巴浸潤，新生肉芽組織增生及滑膜之肥大增生現象《圖 2b》，而正常對照組並無此現象《圖 2a》。西藥組仍可見發炎細胞及肉芽組織之增生《圖 2d》，但程度較發炎對照組爲輕。至於針刺組，其顯微變化與發炎對照組並無明顯差異《圖 2c》。

討　論

中國醫學「痺」證乃風、寒、濕三氣雜至，而引起的肢體關節疼痛

、酸楚麻木，重者以及活動障礙爲主之病症。

本研究以動物模型進行針刺對於中醫「痺」症之研究。以 Freund 氏完全佐劑（CFA）注射後，約兩週可產生腫脹關節炎，並於四週左右最爲嚴重，在病理組織學上，可發現肉芽組織、滑膜之增生，及淋巴球之浸潤，西藥組則有意義之抑制上述之變化，然而針刺組卻與發炎對照組無明顯差異。

以鹿角菜膠誘發之急性發炎，它可增加 Histamine, Serotonin 及 Bradykinin 和 Lenkotrienes 等之釋放，造成血管通透性之增加。並引起嗜中性球及單核球之趨化及吞噬作用。皮內注射後 2-3 小時達高峰。約 4 小時後慢慢消退，西藥組於 2 小時後有明顯抑制現象。而針刺組僅具緩解作用，但無明顯抑制浮腫現象。

結論與建議

1. 對於鹿角菜膠誘發之急性發炎、足蹠浮腫現象針刺可緩解其症狀。
2. 以 Freund 氏完全佐劑誘發之慢性關節炎，針刺組並無法抑制慢性發炎現象。
3. 傳統針刺雖沒有明顯抗急慢性關節炎作用，但若使用強刺激（或電針）或結合西藥抗發炎劑，應當可以增強其免疫及抗發炎作用。

參考文獻

1. （清）陳夢雷，新校本圖書集成醫部全錄，新文豐出版社，台北，20卷，素問二十，pp.461-73, 1979。
2. Nissel H:Pain treatment by means of acupuncture. Acupunct Electro-Ther Res 1993; 18:1-8。
3. Chang H:Pain research in the People's Republic of China. Ady Pain Res Ther 1983;5:55-70。
4. 蒲蘊星、奚德培：針灸治療類風顯性關節炎療效觀察・上海針灸雜誌1991; 10:3-5。
5. 金完成、誕欣榮、潘玲玲、盧湘寧：頭雙針治療腦血管意外的定位及手法研究（附102例總結及310例四組針法比較）・中國針灸1993; 13:169-71。
6. 饒光濤、陳德軍、陳洪斌：針刺與藥物對照治療原發性痛風性關節炎109例療效觀察・中國針灸1993; 13:8-10。
7. 張修誠、王唯工、黃維三、徐則林：針刺足三里穴對脈波頻譜之影響・中醫藥雜誌1993; 4:15-38。
8. 陳芬芬、張永賢：針刺足三里穴對穴醉大白鼠皮膚溫度變化之研究・中國醫藥學院雜誌1993; 2:113-20。
9. Winter GA, Risley EA, Nuss GW: Carrageenin-induced edema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Biol Med 1962; 111:544-7。
10. Gouret C,Mocquet G,Raynaud G:Use of Freund's adjuvant arthritis test in anti-inflammatory drug screening in the rat

value of animal selection and preparation at the breeding center. Lab Anim Sci 1976; 26(2pt2):281-7。



圖 1a：正常對照組
(Normal control,skin,100X)

圖 1b：發炎對照組：發炎細胞浸潤及水腫現象於皮下及關節腔附近之軟組織
(Inflammatory control,skin,100X)



圖 1c：慢性發炎組＋針刺組：皮下慢性發炎細胞減少，纖維細胞增加
(Acupuncture group,skin,100X)

圖 1d：慢性發炎＋西藥組：
皮下慢性發炎細胞減少
(Indomethacin group,skin,100X)



圖 2a：正常對照組：單層滑膜細胞
(Normal control, synovium, joint,100X,
Thin layer of synovial epithelium)

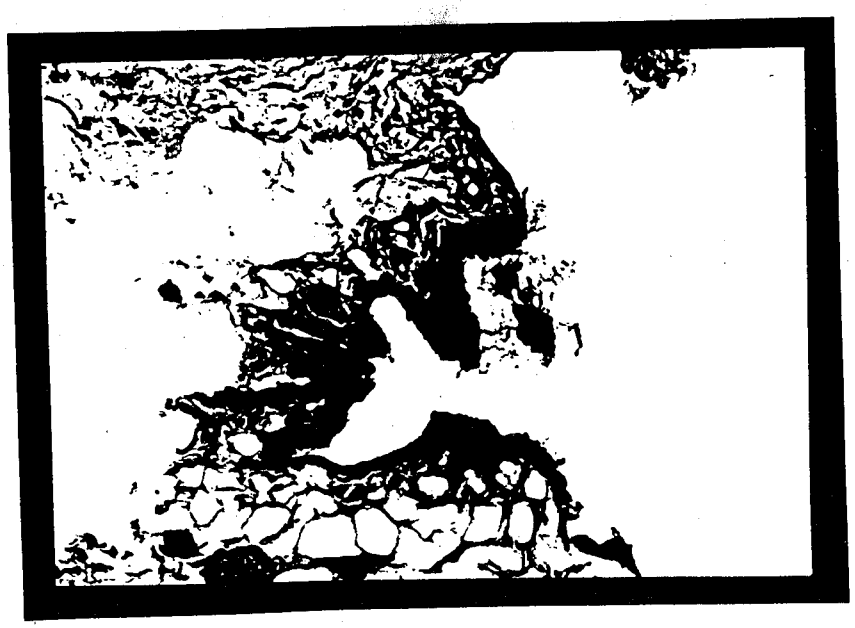


圖 2b-1：發炎對照組：滑膜細胞乳頭狀增生
(Inflammatory control, synoium, joint,
100X,Papillary proliferation of synovium)



圖 2b-2：發炎對照組：新生血管肉芽組織增生
(Inflammatory control, synoium, joint, 400X,Fibrovascular granulation formation of synovium)

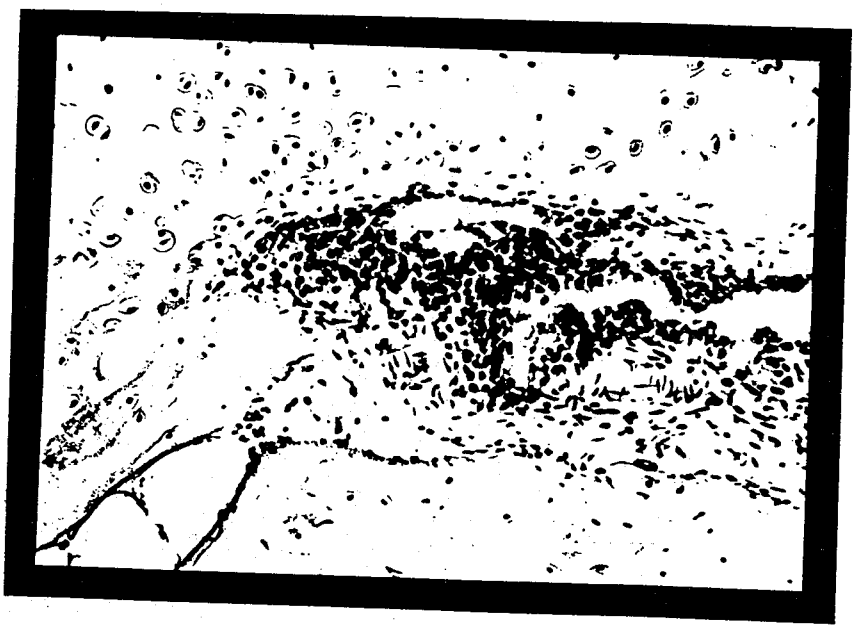


圖 2b-3：發炎對照組：血管醫生成，並侵入軟骨組織
(Inflammatory control, synoium, joint, 40X,Pannus formation of synovium)



圖2c-1：針刺組：滑膜細胞乳頭狀增生（低倍）
(Acupuncture group, synovium, joint,40X,
Papillary proliferation of synovial epithelium)



圖 2c-2：針刺組：滑膜細胞乳頭狀增生（高倍）
(Acupuncture group, synovium, joint,100X,
Papillary proliferation of synovial epithelium)



圖 2c-3：針刺組：滑膜上皮細胞增生變厚
(Acupuncture group, synovium, joint,100X, Thickness of synovial epithelium)

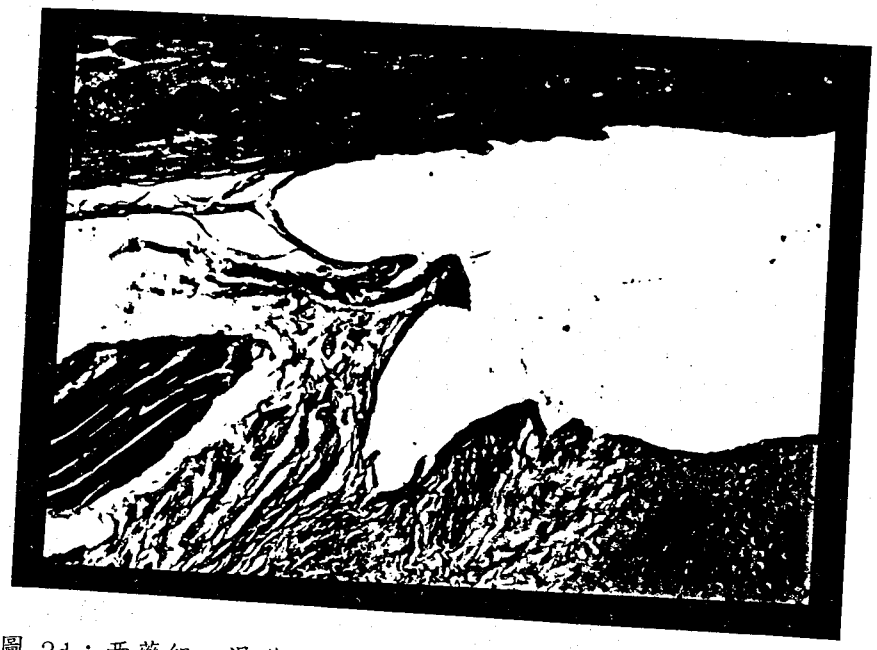


圖 2d：西藥組：滑膜上皮細胞低乳頭狀增生
(Indomethcin group, synovium, joint,100X,Thickness and lower papillary formation of synovium)

結論與建議

1.對於鹿角菜膠誘發之急性發炎、足蹠浮腫現象針刺可緩解其症狀。
2.以 Freund 氏完全佐劑誘發之慢性關節炎，針刺組並無法抑制慢性發炎現象。
3.傳統針刺雖沒有明顯抗急慢性關節炎作用，但若使用強刺激（或電針）或結合西藥抗發炎劑，應當可以增強其免疫及抗發炎作用。

參考文獻

1. （清）陳夢雷，新校本圖書集成醫部全錄，新文豐出版社，台北，20卷，素問二十，pp.461-73, 1979。
2. Nissel H:Pain treatment by means of acupuncture. Acupunct Electro-Ther Res 1993; 18:1-8。
3. Chang H:Pain research in the People's Republic of China. Ady Pain Res Ther 1983;5:55-70。
4. 蒲蘊星、奚德培：針灸治療類風顯性關節炎療效觀察．上海針灸雜誌 1991; 10:3-5。
5. 金完成、誕欣榮、潘玲玲、盧湘寧：頭雙針治療腦血管意外的定位及手法研究（附102例總結及310例四組針法比較）．中國針灸1993; 13: 169-71。
6. 饒光濤、陳德軍、陳洪斌：針刺與藥物對照治療原發性痛風性關節炎109例療效觀察．中國針灸1993; 13:8-10。
7. 張修誠、王唯工、黃維三、徐則林：針刺足三里穴對脈波頻譜之影響．中醫藥雜誌1993; 4:15-38。
8. 陳芬芬、張永賢：針刺足三里穴對穴醉大白鼠皮膚溫度變化之研究．中國醫藥學院雜誌1993; 2:113-20。
9. Winter GA, Risley EA, Nuss GW: Carrageenin-induced edema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Biol Med 1962; 111:544-7。
10. Gouret C,Mocquet G,Raynaud G:Use of Freund's adjuvant arthritis test in anti-inflammatory drug screening in the

rat value of animal selection and preparation at the breeding center. Lab Anim Sci 1976; 26(2pt2):281-7。

編號：DOH85-CM-022

各種濃度的Bufalin和氫氧化鈣混合劑作爲牙根管充填劑之生物相容性評估—電子顯微鏡下牙髓腔內微血管及組織超微結構之影響

黃 尚 志

中國醫藥學院

中文摘要

本計劃之主要目的乃是利用穿透式電子顯微鏡來比較Bufalin氫氧化鈣混合劑與常用牙根管充填材氫氧化鈣製劑對生物體牙髓腔內微血管及組織超微結構之變化情形，本計劃擬選用16隻rabbits，於先前準備實驗組，先將四顆門牙打洞深及牙髓腔上部並刮破其腔體而後放置48小時使其感染，實驗共分爲二組：第一實驗組中，先將感染之牙齒用蒸餾水清理乾淨，再分別將其四顆上下門牙鑽洞擴大後埋入充填材料，其中第一顆不埋任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入95%酒精，第四顆則放置氫氧化鈣與bufalin 1:4000比，最後以IRM封填並以銀粉填補其上。第二實驗組中，先前準備同第一組，並於第一顆門牙中不埋入任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入氫氧化鈣與bufalin 1:2000比，第四顆則放置氫氧化鈣與bufalin 1:4000比，最後同以IRM封填並以銀粉填補其上，動物於手術處理後的第二天、第三天、第四天、第五天後，各犧牲四隻白兔，並經由脫水、脫鈣、包埋、切片、染色並於電子顯微鏡下觀察牙髓腔內微血管及組織之變化情形而完成實驗。

牙痛之存在自古迄今，其病因甚多，除齲齒外，尚有急性牙髓炎，

急性根尖周圍炎，牙周炎，牙冠周炎，牙本質過敏，但多數乃因細菌性炎症引起。而中國傳統醫學在牙疾之消炎止痛方面已有數千年的臨床試驗載於中醫典籍（1,2）。

國民間應用於治療牙痛的常用藥物（3）。該藥在明李時珍（1）的本草綱目曾詳載治一切牙痛，疳蝕齲齒瘀腫，並可治療齒縫出血腫痛等疾患。蟾酥具有上述良好的牙齒止痛消腫療效，但該藥對牙齒根尖組織，特別是根尖組織生物親和性的研究，則尚未有任何文獻報告，不若西藥在此方面的研究論文已有上千篇之譜，本計劃之目的乃欲將此中藥應用在牙科根管治療學上，並同時溝通中西藥學對本藥的觀點，並期使中國醫學在牙髓病上嘉惠更多的患者。

本計劃之主要目的乃是以穿透式電子顯微鏡來更進一步比較Bufalin與氫氧化鈣製劑對生物體牙髓腔內微血管及組織超微結構之變化情形，特以白兔之四顆上下門牙作爲實驗區，並使得充填材料直接與牙根尖組織接觸，再由穿透式電子顯微鏡的觀察以達到最切確，最直接，最細微的牙髓腔內組織變化之探討。

總而言之，實驗藥物之處理，對Pulp capillary及Cell之幫助並不理想！

ABSTRACT

The purpose of this project is to compare the mixtute of Bufalin and Ca(OH)2 with the Ca(OH)2 root canal filling material by using the TEM electronic microscope to observe the response of micro-circulation and tissue change of the pulp chamber in vivo. Sixteen rabbits as the pilot experimantal subjects were selected. Each rabbit's cavities of its four anterior teeth are made a hole deepened into the pulp chamber, exposed it and infected it by laying aside 48 hours.

This experiment is divided into two groups. In the first group: step 1, clean the infected teeth with distilled water, enlarge the hole wide enough in the upper and lower anterior teeth to obturate the filling materials. Step 2, in the four

teeth: the first tooth is not obturated, the second tooth is obturated with Ca(OH)2, the third tooth, with 95% dietnyl alcohol, and the fourth tooth, with the mixture of Ca(OH)2 and Bufalin, 1:4000. Step 3, fill in the four teeth with IRM, then with amalgam. In the second group: the step 1 is similar to the first group's. Step 2, in the four teeth: the first tooth is not obturated by any filling material, the second tooth is obturated with Ca(OH)2, the third tooth with the mixture of Ca(OH)2 and Bufalin, 1:2000, and the fourth tooth, with the mixture of cA(OH)2 and Bufalin, 1:400. Step 3 is done as same as the first group's.

After the above management, sacrifice four rabbits respectively, on the second day, the third day, the fourth day, the fifth day. Finally through dehydration, decalcification, Impaction, section, and stain, we can observe its response of microcirculation and tissue change under the electronic microscope to complete the experiment.

一、前言：

本計劃之主要目的乃是利用穿透式電子顯微鏡來比較Bufalin氫氧化鈣混合劑與常用牙根管充填材氫氧化鈣製劑對生物體牙髓腔內微血管及組織超微結構之變化情形，本計劃擬選用16隻rabbits，於先前準備實驗組，先將四顆門牙打洞深及牙髓腔上部並刮破其腔體而後放置48小時使其感染，實驗共分爲二組：第一實驗組中，先將感染之牙齒用蒸餾水清理乾淨，再分別將其四顆上下門牙鑽洞擴大後埋入充填材料，其中第一顆不埋任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入95%酒精，第四顆則放置氫氧化鈣與bufalin1:4000比，最後以IRM封填並以銀粉填補其上。第二實驗組中，先前準備同第一組，並於第一顆門牙中不埋入任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入氫氧化鈣與bufalin 1:2000比，第四顆則放置氫氧化鈣與bufalin1:4000比，最後同以IRM封填並以銀粉填補其上，動物於手術處理後的第二天、第三天、第四天、第

五天後，各犧牲四隻白兔，並經由脫水、脫鈣、包埋、切片、染色並於電子顯微鏡下觀察牙髓腔內微血管及組織之變化情形而完成實驗。

牙痛之存在自古迄今，其病因甚多，除齲齒外，尚有急性牙髓炎，急性根尖周圍炎，牙周炎，牙冠周炎，牙本質過敏，但多數乃因細菌性炎症引起。而中國傳統醫學在牙疾之消炎止痛方面已有數千年的臨床試驗載於中醫典籍（1,2）。

國民間應用於治療牙痛的常用藥物（3）。該藥在明李時珍（1）的本草綱目曾詳載治一切牙痛，疳蝕齲齒瘀腫，並可治療齒縫出血腫痛等疾患。蟾酥具有上述良好的牙齒止痛消腫療效，但該藥對牙齒根尖組織，特別是根尖組織生物親和性的研究，則尚未有任何文獻報告，不若西藥在此方面的研究論文已有上千篇之譜，本計劃之目的乃欲將此中藥應用在牙科根管治療學上，並同時溝通中西藥學對本藥的觀點，並期使中國醫學在牙髓病上嘉惠更多的患者。

本計劃之主要目的乃是以穿透式電子顯微鏡來更進一步比較Bufalin與氫氧化鈣製劑對生物體牙髓腔內微血管及組織超微結構之變化情形，特以白兔之四顆上下門牙作爲實驗區，並使得充填材料直接與牙根尖組織接觸，再由穿透式電子顯微鏡的觀察以達到最切確，最直接，最細微的牙髓腔內組織變化之探討。

二、材料與方法：

(A)實驗材料的準備：

(1)Buralin：由蟾酥中所提煉出來，其局部麻醉力爲蟾酥中最佳者，購於SIGMA公司。(2)Rabbits16隻：購自學院動物中心並寄養。(3)純氫氧化鈣及95%酒精：購自東昇化工原料行。(4)IRM及銀粉：購自鼎興貿易有限公司。

(B)實驗方法：

(1)先前準備實驗：以Katamin行靜脈注射麻醉，再將白兔上下四顆門牙鑽洞深及牙髓上部並刮破腔體，放置48小時使其感染。(2)實驗分二組：第一實驗組中，先將感染之牙齒用蒸餾水清理乾淨，再分別將其四顆上下門牙鑽洞擴大後埋入充填材料，其中第一顆不埋任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入95%酒精，第四顆則放置

氫氧化鈣與bufalin 1:4000比，最後以IRM封填並以銀粉填補其上。第二實驗組中，先前準備同第一組，並於第一顆門牙中不埋入任何充填材料，第二顆置入氫氧化鈣，第三顆放入氫氧化鈣與bufalin 1:2000比，第四顆則放置氫氧化鈣與bufalin 1:4000比，最後同以IRM封填並以銀粉填補其上。動物於手術處理後的第二天、第三天、第四天、第五天後各犧牲四隻白兔

(C) 組織的取得：

(1)以過量的Katamin行靜脈注射，將白兔犧牲。

(2)胸腔打開後，以含1ml，1% Sodium citrate和imi, 1% Soudium nitrite的Ringer' s solution 50 ml注入左心室，同時將右心房剪破，用Ringer's solution灌流固定，30分鐘後再將上下顎門牙及牙根尖周圍組織全部切下。

(3)切下之標本浸於.1M Phosphate buffer（PH=7.4）固定48小時後把多餘的固定液清洗乾淨，脫鈣時使用Formic acid solution（Sol. A.88% Formic acid 500mi+ distill water 500ml, Sol. B. Sodium citrate 200gm+distilled H20 100ml）脫鈣時須混合等量的A.B.溶液持續1－4 days再以水清洗3－8 hours後又浸於2% Lithium carbonate 3－8 hours。

(D)電子顯微鏡的實驗方法：

(1)以過量的Katamin行靜脈注射，將白兔麻醉(2)胸腔打開後，以含1ml，1% Sodium citrate和1ml，1% Soudium nitrite的Ringer's solution 50ml注入左心室，同時將右心房剪破，用內含1%Paraformaldehyde和.25% Glutaraldehyde之0.1m磷酸鹽緩衝液（PHosphate buffer PE=7.4）灌流固定30分鐘後再將上下顎門牙及牙根尖周圍組織全部切下。(3)經脫鈣後之組織（骨髓）以振盪（震盪）切片機（vibratome）切成厚約100μm之切片(4)在於解剖顯微鏡下將所需觀察部位之組織切成長寬各約1.5mm之標本(5)以1% osmic acid固定一小時（2% Osmic acid + 0.2M Phosphate buffer, PH=7.4）(6)經絕對酒精脫水：75%、85%、95%、00%、100%各約5－7分鐘(7)再以 Propylene oxide處理2次，每次各約5分鐘(8)以1：1之Propylene oxide and Resin混合液處理2－4小時(9)以1：3之Propylene oxide and Resin混合液處理過夜(10)以純epon處理過夜(11)於60℃下用新鮮之epon將組織塊包埋，製

成電子顯微鏡標本(12)以玻璃刀將標本切取厚約0.5μm作LM觀察(13)以鑽石刀切取厚約 100cm標本(14)將(13)之標本以醋酸鈾和檸檬酸鈉作雙重染色(15)於電子顯微鏡下觀察標本(16)經照相、沖洗、洗出照片，以分析所得之結果。

(三)結果：

本實驗分爲四組，每組分A、B兩隻兔子。

DL：對照相，只將牙髓組織破壞使之發炎，即以暫時填充材料填充。

DR：將發炎之牙髓組織以酒精＋氫氧化鈣填充牙髓腔再以暫時填充材料覆之。

UL：將發炎之牙髓以1:4000Bufalin濃度之藥水與氫氧化鈣混合填充牙髓腔後以暫時填充材料覆之。

UR：將發炎之牙髓以1:2000Bufalin濃度之藥水與氫氧化鈣混合填充牙髓腔後以暫時填充材料覆之。隨後以步驟1～12後在電子顯微鏡下觀察得知。

第二天即犧性組發現：

DL：（對照組）細胞胞器之碎片含已死去之Cell，胞質內具有（酒精＋氫氧化鈣組）Vacules。

DR：Pulp裡主要爲一些被破壞之Tissue，另含有Fibroblast, Blood vessels之Endothelium不完整，Cell之Cytoplasm含有Vacuies，具有Darkened Cell（爲一壞死之細胞）。

UL：（1:4000Buralin組）
Pulp內之Cell有一些爲Fibroblast，另外之Cell其胞質之ER呈層狀排列，但多數爲破碎之Cell部位。

UR：（1:2000Bufalin組）
情形與DR類似

第三天即犧牲組發現

DL：（對照組）與第二天組的類似，含有已死亡之Cell胞質內具有Vacules。

DR：（酒精＋氫氧化鈣組）：與第二天組DR類似。此外Pulp裡具有

Collagenous. Fibers。

UR：（1:2000Bufalin組）

Blood Vessls之Endothelium似乎較第二天組的完整。Plup裡還含有許多Darkened Cell, Cell之ER呈片斷狀。

UL：（1:4000Bufalin組）

Blood Vessls之Endothelium同UR。 Pulp裡之Cell其胞質呈暗色，有Fibroblast及Collagenous Fibers，ER呈片斷狀。

第四天即犧牲組發現：

DL：（對照組）

Pulp裡之Cell其Cytoplasm具有Lipid Droplets，其外其胞器也不完整（如ER變長、疏鬆）

DR：（酒精＋氫氧化鈣組）

電顯下主要爲Collegenous fibers，甚少標本有Cell的完整外形或Cell存在。

UR：1:2000 Befalin組

圖0111：Capillary似乎有增多之現象（圖1）

圖0118：具有許多之Darkened Cell（圖2）

UL：1:4000 Buralin組

Pulp裡具有稀疏之網狀構造物。

Blood Vessels之Layers仍不完整。

Cell之Cytoplasm仍有破碎狀。

Cell membrance不明顯。

第五天後犧牲組：

DL：（對照組）

類似第二、三天組。

DR：（酒精＋氫氧化鈣組）

鏡頭下主要是Collagenous fibers。

UR：1:2000 Buralin組。

Cell仍呈破碎狀，胞質內有Collagenous fibers, Cell membrance不明顯。

UL：1:4000 Bufalin組。

Pulp裡有稀疏之網狀構造物。

blood Vessels之Layers不完整。

cell之Cytoplam仍有破碎狀，細胞膜也不明顯。

四、討論：

實體步驟改進

1. 前幾次的兔子實驗均以Cholorgydrate爲麻醉劑，不但劑量不易控制，且因麻醉深度不一，在人爲破壞牙髓組織時常有因兔子麻醉程度不同而造成破壞程度不一，難控制，且手術過程也較難執行。此次麻醉以IV置留針打入Ketmin後也順便將置留針留置數日，兔子也不必爲每次麻醉或追加劑量時又挨一針，造成糜爛耳朵的情形。
2. 選擇兔子時以2Kg左右的兔子，牙髓神經較容易暴露尋找，且也不會因太大或太小造成牙髓填充物量的差異。
3. 犧牲後的兔門牙及牙尖組織（牙髓）以振盪切片機（Kibratome）切成厚約 100um之切片時，感覺下牙的牙髓組織特別柔硬較難以成管狀物，故切片時因包埋不易，切片之組織較不成規則形狀。雖經細心脫水並以epon包埋時，有固體標本在玻璃刀粗切約0.5um作L.M.觀察，再以鑽石刀切取厚約80～100um標本，染色後在電顯下觀察。下牙組織的標本較少找到Cell的存在，許多標本均呈epon的成份或是不規則狀的碎片，是故能提供具有意義代表性的照片也就少之又少，相反的，上牙的每份標本均有各種狀況的細胞存在（不管是死是活），在振盪切片時亦呈有彈性組織且形狀完整，是故能提供的照片則較完整。
4. 由圖片判斷

   d1（對照組）到第五天時Pulp裡之Cell其organelles被破壞，Cell之細胞膜不明顯。此外含有許多之Darkened之細胞，此爲死亡之Cell或是人工所造成。
5. DR（酒精＋氫氧化鈣組）

   雖然第三天組可看到較完整之Blood Vessels或Capillaries，但第四、五天組則無。UR及UL（1:2000 Bufalin組及1:4000 Bufalin組）以現有之標本來看，Bufalin之處理仍不足以使Capillary增生理想，此

總而言之，實驗藥物之處理，對Pulp capillary及Cell之幫助並不理想！

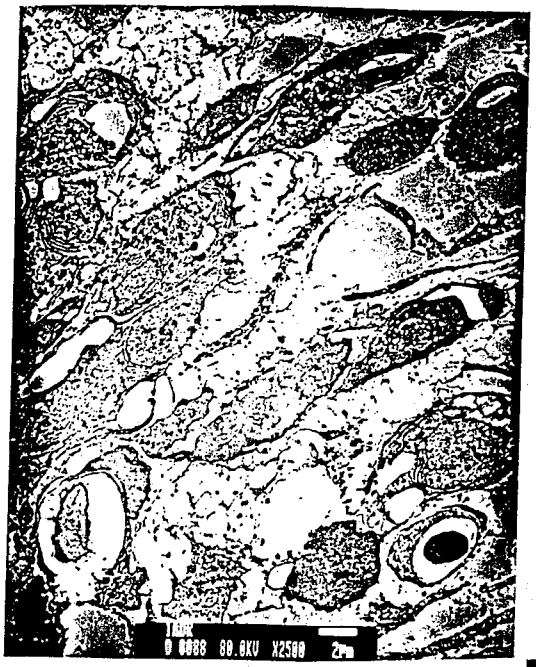
五、圖片



圖0117：Capillary似乎有增多之現象。



圖0118：具有許多之Darkened Cell。



圖(3)1ADR：圖示，許多呈Darkened之Cell顯示這些Cell正趨向死亡之過程。



圖(4)2AUR：圖示Pulp裡，具有許多之organelles，這些爲Cell破碎後所release,其ER呈片段狀具lipid droplets。



圖(5)2AUR：圖示Darkened之Cell。



圖(6)3BUL：pulp裡含有許多網狀之構造，另有Collagenous fibers（縱切）



圖(7)4BUR：pulp裡之fibroblast Cell和Cell間具有Collagenous fibers。



圖(8)4BUR：a dying cell, 其cell boundary不明顯，其cytoplasm之organelles呈Darkened狀態。

六、參考文獻：

1. 明，李時珍：本草綱目（1963 重刊）P 1318-1320，文友書局。
2. 宋，唐愼微等纂：經史證類，大觀本草（中國醫藥研究所，1971 重刊）卷 22，頁 2 P492-493。
3. 謝觀：中國醫藥大辭典（商務印書館，1970 重刊）P 4481-4484
4. 張賢哲，台灣產藥材蟾酥之研究（一、二、三報）
5. Patterson RC. The raction of the rat molar Pulp to varions materials. Br Dent J. 140：93-97, 1976.
6. Stern MH. Mackler BF. Dreizen S.A quantitative, method for the analysis of human periapical inflammation. J Endodont. 7:70 -74, 1981.
7. Deemer JP. Tsaknis PJ, The edffects of overfilled polyethylene tube intrasseous implants in rats, Oral Surg, 48:358-373, 1979.
8. Olsson B. Silwkowsk A. Langeland K. Intraosseous. implantation for biological evaluation of endodontic materials. J Endodont, 7:253-265, 1981.
9. Torneck CD. Reaction of rat Lornective tissue to polyethylene. tube implants. Oral Surg, 21:379-387, 1966.
10. Zmener O, Guglielmotti MB. Cabin RL. Bicomoatibility of two cacium hydroxidc. based endo dontic sealers, J Endodont, 14: 229-235, 1988.
11. Weibel ER. Kistler GS, Scherle WF. Practical stereological methods for morphomertric cytolohy. J cell Bio, 30:23-38, 1966.

編號：DOH85-CM-023

預防“冠狀動脈氣球擴張術”後再生狹窄之中醫治療臨床研究

Herb medicine in prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty

陳 建 仲

中國醫藥學院

中文摘要

本研究之目的在於探討中醫"益氣活血法"對於冠狀動脈疾病(胸痺)患者接受"冠狀動脈氣球擴張術"後預防再生狹窄之療效。臨床實驗針對三十名診斷爲單一或兩條冠狀動脈狹窄(共38處狹窄病灶)且無心肌梗塞患者，區分爲兩組(各十五人)一爲實驗組(男12人，女3人)，一爲對照組(男9人，女6人)，各組平均年齡分別爲65.5±6.7歲及61.9±13.8歲(P=NS)。追蹤期間分別爲3.7±1.0月及3.5±1.2月(P=NS)，冠脈動脈氣球擴張術成功後實驗組接受黃耆(8公克/日)及水蛭粉(2公克/日)口服治療，對照組服用安慰劑，兩組服用西藥不受限，服藥期間共三個月。術前及術後追蹤期間全部患者均接受血液學(血球計數、凝血時間)、生化、運動心電圖、二十四小時心電圖記錄、心臟超音波檢查(術後二週及三個月或任何心絞痛再發)，且於任何心絞痛再發或術後三個月接受冠狀動脈血管攝影檢查。結果顯示危險因子中實驗組比對照組患有高血壓(11：2，P=0.0009)，糖尿病(6：1，P=0.031)較多，其餘危險因子則無差別。服用抗心絞痛藥物實驗組服用b-blocker 較少(2：7，P=0.046)，其餘則無差別。兩組患者之冠狀動脈血管攝影結果，包括侵犯血管數、病灶部位、

病灶特徵之間並無差異。實驗組術前與術後2週運動心電圖運動時間(實驗組 307±90 vs 394±85秒， P=0.027；對照組 365±99 vs 504±123秒，P=0.083)及ST波段變化(1.4±0.8 vs 0.5±1.1，P=0.021；1.6±1.3 vs 0.6± 0.7，P=0.108)有明顯改善，而術後三個月之結果及左心室射出分率與二十四小時心電圖記錄，兩組間無甚差異。第二次冠狀動脈血管攝影檢查發現再生狹窄人數實驗組爲10人(67%)，對照組9人(60%)(P=NS)，依狹窄病灶數區分則爲 12/18(67%)vs 10/20(50%)(P=NS)，中醫辨證依全部患者、實驗組、對照組次序分析再生狹窄結果，陽虛血瘀型爲9/12(75%)、4/5(80%)、5/7(71%)；氣虛血瘀型6/11(55%)、4/8 (50%)、2/3(67%)；痰熱型 4/7(57%)、2/2(100%)、 2/5(40%)，其中以陽虛血瘀型患者較多，且再生狹窄機會較高。血液學及生化檢查無論在術前或術後追蹤比較並無甚差異，顯示該藥並無造成不良副作用。結論以益氣活血採用黃耆、水蛭預防冠狀動脈氣球擴張術後再生狹窄，可能因冠狀動脈疾病多重致病因素及樣本數較少影響下，目前無明顯療效，宜再進一步研究。

關鍵詞：
- 冠狀動脈疾病(Corondry artery disease)
- 冠狀動脈氣球擴張術(Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)
- 再生狹窄(Restenosis)
- 胸痺
- 益氣活血法
- 黃耆(Radix Astragali)
- 水蛭(Hirudo medicinalis)
- 水蛭素(Hirudin)

ABSTRACT

This study is aimed to evaluate the effect of "method of Yih Chih Hwo Shiee" to prevent the restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in patients with coronary artery disease. Thirty subjects were enrolled with

single or double vessel diseases (38 lesions) and without myocardial infarction; and seperated into study group and control group, each consist of 15 patients. The sex ratio was male to female 12/3 for study group and 9/6 for control group. The mean age was 65.5±6.7 years and 61.9±13.8 years; and the follow up interval was 3.7±1.0 months and 3.5±1.2 months (p=NS). After PTCA the study group received Radix Astragali (8 gm/day) and leech powder (2 gm/day) and the control group received placebo; without restriction in use of other usual antianginal medication for ecah group. All the subjects received hematologic, biochemical, treatmill exercise, holter ECG and echocardiogram studies before and after PTCA 2 weeks and 3 months or any cardiac event developed. The second coronary angiography was performed 3 months after PTCA or any cardiac event developed. The result showed in coronary risk factors the hypertension (11:2, p=0.0009) and diabetes (6:1, p=0.031) was more in study group. In use of antianginal medication, the beta-blocker was less used in study group (2:7, p=0.046). The vessel involved, number of lesions, the site of lesions, and character of lesions was no significant difference between two groups.The duration and ST-segment change of treadmill exercise test were much improved in 2 weeks after PTCA as compared with those before PTCA (394± 85 vs 307±90 seconds, p=0.027; 0.5± 1.1 vs 1.4±0.8 mm, p=0.021) in study group. But there was no significant difference for other comparisons in treadmill exercise test, holter ECG and left ventricular ejection fraction. The second coronary angiography showed restenosis (stenosis rate > 50%) 10 (67%) in study group and 9 (60%) in control group; the number of lesions restenosis was 12/18 (67%) and 10/20 (50%) (p=NS). The patients number was subjected to whole, study group, and control group to analyze the restenosis in Chinese Medicine. Those are "Yang Shiu Shiee Iu" 9/12 (75%), 4/5 (80%), 5/7 (71

%); "Chih Shiu Shiee Iu" 6/11 (55%), 4/8 (50%), 2/3 (67%); "Tarn Reh" 4/7 (57%), 2/2 (100%), 2/5 (40%). The restenosis was more common in "Yang Shiu Shiee Iu". The results of hematology, biochemisty were no significant difference between two groups, and also no side effect was noted in administration of herb drug. In conclusion, there was no substantial benefit in prevention of restenosis after PTCA by use of Radix Astragali and leech powder based on the theory of "Yih Chih Hwo Shiee" because of the multiple factors precipitated coronary artery disease and small sample size in this study. Further investigation is necessary.

Key words: ・Coronary artery disease・Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) ・Restenosis・ Radix Astragali・Hirudo medicnalis・Hirudin

壹、前言

冠狀動脈疾病是已開發國家中疾病死亡的重要主因，由於科技的進步，自一九七七年瑞士醫生 Gruentzig 發明冠狀動脈氣球擴張術(Percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)，以氣球導管擴張冠狀動脈狹窄病灶，解除患者症狀，至今該手術已成爲此類患者最主要的治療方法[1]。雖經儀器的改進，手術技術的改善，即使初期手術成功率均在百分之九十以上，然而後期再生狹窄(Restenosis)的機會在術後六個月高達三分之一以上[2-7]。從最近文獻搜尋，再生狹窄的機會最高更可達百分之五十以上[8-9]。其發生機轉大致歸因於血管之彈性回窄(Elastic recoil)、血栓形成，及病灶經手術後血管內皮與平滑肌細胞之增生有關[10-11]。截至目前爲止，對於再次接受手術的機會仍高，相對的亦增加疾病在醫療經濟效益上的沈重負擔，發展更廣泛的方法來預防再生狹窄，實刻不容緩。

冠狀動脈氣球擴張術後產生再生狹窄的尖峰約在術後一至三個月；一般而言，六個月後機會就大幅降低[12]。再生狹窄本身是一個複雜的過程，包括發生在受損動脈壁的立即性血小板粘附及凝集(<2小時)，血小板

活化後釋出多種血管活性物質刺激血管平滑肌細胞的遷徙與增生(1至5天)，以及後期的纖維增生(fibrinoproliferation)(3至6個月)。基於上述機轉，在近十餘年間，許多學者企圖以各種藥物干擾致病機轉中的重要關卡來預防再生狹窄，這些藥物包括鈣離子阻斷劑、血小板抑制劑、肝素(heparin)、Coumadin、Angiotensin coverting enzyme(ACE)抑制劑、抗纖維增生劑(如秋水仙素、類固醇等)等[13]。其中只有鈣離子阻斷劑(Diltiazem)，及血小板衍生生長因子抑制劑(Trapidil，PDGF antagonist)報告具預防再生狹窄之作用[14-16]。另外一九九0年代初期開始將水蛭分泌物，利用基因工程科技重組製造水蛭素(Hirudin)(具選擇性之強力Thrombin 抑制劑)運用在冠狀動脈疾病上，尤其是在1994至 1995年間許多大型臨床實驗使用在急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、及冠狀動脈氣球擴張術上[17-21]。結果顯示水蛭素在臨床使用上有其安全性及特定療效，更廣泛的試驗仍在進行中，然其長期使用預防再生狹窄的功效則仍無報告。水蛭在傳統醫學一直使用在活血化瘀上，臨床上廣泛地使用在冠狀動脈疾病、肺心症、腦血管意外、肝硬化、慢性腎絲球腎炎、高脂血症、血小板或紅血球過多症、週邊血管疾病等，療效頗著。本研究即採其口服之方便性與經西醫證實之臨床功效，來評估配合中醫"益氣活血"之治療原則下，預防冠狀動脈氣球擴張術後再生狹窄之療效。

依據大陸中醫對冠心病研究，發現冠心病患者70%以上有氣虛血瘀之證[22]。以各種益氣活血法原則組方治療心絞痛的實驗中，總有效率可達52.8%～100%[23-25]。冠心病的氣虛證多“心氣虛”，中醫認心氣是推動血運，維持血液循環的動力，心氣之盛衰與左心室泵血爲主的功能有關。北京中醫學院對辨證屬心氣虛的冠心病患者左心室功能的觀察結果表明，心氣虛患者的射血前間期(PEP)、等容收縮時間(ICT)、等容舒張時間(IRP)明顯延長，左室射血時間(LVET)明顯縮短，PEP/LVET 比值增大，LVET/ICT 比值減小，以上改變經統計處理均有顯著意義。因此心氣虛患者存在左心功能減退或潛在的心功能不全[26]，心輸出量減少，組織的絕對或相對灌注不足很可能是冠心病心氣虛證的病理生理基礎[27]。冠心病“血瘀症”的研究顯示，冠心病患者有微循環障礙、血小板聚集性增高、血液粘度增高、紅血球電泳率降低、體外血栓形成增加、血小板黏附性增高、冠狀循環指數降低、紅血球變形能力降低、紅血球中二磷酸甘油酸(2,3-DPG)濃度增高、紅血球表面形態異常等[28]。上海第二醫學院對

30例中醫辨證爲氣虛型及血瘀型的冠心病患者，分別測定了心室收縮間期時間(STI)與全血比粘度等，發現氣虛型和血瘀型的STI異常率分別爲83.3%及33.3%；全血比粘度異常率分別的STI異常率分別7.7%及66.6%，其間差異均有極顯著意義。可見氣虛型的主要改變表現血液動力學方面，而血瘀型的主要改變則在血液流變學方面[26]。因此冠心病患者 70%以上有氣虛血瘀之證者在血液動力學及在血流變學兩方面均有異常狀態。

以益氣活血法組方治療冠心病，經其機理的研究顯示29-30：㈠對心臟的影響可增加心肌血流灌注，並可明顯改善左心功能及心排血量。㈡對血管的作用方面，可擴張冠狀動脈，可改善微循環，血流速度增快，毛細血管開放數增加，即有增加(心肌)微循環血流量的作用。同時並可改善組織營養，降低毛細血管通透性。㈢對血液流變學的影響方面可使患者的全血比粘度、全血還原粘度及甲皺微循環的血球聚集程度、血流速度、灌注不良情況得到明顯改善。㈣有降低血脂，防治動脈粥樣硬化的作用 (如報導補陽還五湯有降低血脂及抗動脈硬化斑塊形成的作用)。㈤抑制二磷酸腺甘(ADP)引起的血小板聚集和粘附作用；增強體內纖維蛋白溶解活性，防止血栓形成。中醫認爲活血藥與益氣藥配伍，不但能起協同治療作用，還具有預防病及血的意義，從而達到“有瘀血則活，無瘀血則防”的目的[31]。

中醫治療冠心病研究頗多，但至今尚未有對於施行“冠狀動脈氣球擴張術”後再生狹窄的預防之臨床研究。由於以益氣活血法組方治療冠心病的療效顯著，故本研究擬以此治則對此類患者作擴張術後預防再生狹窄進行臨床試驗。

本實驗所使用之中藥益氣藥以黃耆而活血藥則以生水蛭。黃耆之主要功效爲補氣升陽，於心血管系統方面其藥理研究顯示有明顯強心作用[32]、其水煎劑對蛙心有收縮加強、心輸出量增加及心率變慢的作用[32]。水蛭的藥理作用已被證實有抗凝作用34、抗血栓形成作用(可使TXB2 明顯下降)[35]、溶解血栓作用(其 Hemontin 可直接對血纖維蛋白溶原和血纖維蛋白產生溶解作用) [36]、可降低全血比粘度和血漿比粘度、可增加心肌營養性血流量[37]、可改善微循環[38]、有明顯降血脂作用[35]。水蛭在毒理研究方面，中國中醫研究院基礎所藥理室對其進行亞急性毒性實驗，家兔和大白鼠的腦、心、肝、腎等實質臟器未見損害、紅血球亦無異常變化；臨

床試驗時對使用之患者復查凝血時間，也均未超出正常值[37]，可見其爲安全性高的藥物。近代文獻報導認爲水蛭炙用則效減，最宜生用[39]。故本實驗以黃耆及水蛭進行臨床研究，評估預防冠狀動脈氣球擴張術後再生狹窄之療效。

貳、材料與方法

一、病人選擇：

選擇冠狀動脈血管攝影檢查爲單一或二條血管阻塞(病灶數目 ≦2 ，且狹窄程度＞50%)，且左心室造影正常者，進入臨床試驗。

1. 具運動性心絞痛症狀，且經非侵襲性檢查，如運動心電圖、二十四小時心電圖記錄或心臟超音波查檢證實有心肌缺氧者。
2. 年齡未超過七十五歲，無肢體活動不良者。
3. 無心導管檢查或冠狀動脈氣球擴張術禁忌者。
4. 已知具冠狀動脈疾病，並接受藥物治療者。

排除條件：

1. 心臟梗塞病史、心衰竭、傳導障礙(竇性或房室傳導阻滯)，或嚴重心搏過緩(<50次/分)，或具惡性心室性心律不整。
2. 嚴重肝腎功能不良者。
3. 低血壓者。
4. 孕婦。
5. 出血傾血向者。
6. 其他心血管疾病或其他疾病足以影響本實驗進行者。

二實驗方法：

甲：

(1)術前患者均接受血液及生化、凝血時間、運動心電圖、心臟超音波、二十四小時心電圖記錄檢查。

(2)患者接受中醫問卷調查。

(3)然後行冠狀動脈氣球擴張術，手術成功定義爲病灶狹窄程度小於50%(caliper method)。再生狹窄定義爲原手術病灶狹窄程度大於50%。

(4)將手術成功患者，前15名爲實驗組，後15名爲對照組。除一般使用

抗心絞痛藥物(如：水楊酸、鈣離子阻斷劑、硝化甘油製劑、貝他型阻斷劑)外，加用中藥者爲實驗組，接受安慰劑治療者歸爲對照組。治療時間預計爲三個月。

(5)術後2週、3個月或任何時間再發心絞痛症狀時重複(1)之檢查項目。

(6)預定於術後3個月或任何時間再發心絞痛症狀時進行冠狀動脈血管攝影檢查。

(7)中醫證型分法：(40-42)

(ⅰ)心氣虛型：

主症：心悸或怔忡、氣短、神疲乏力、面色淡白 (活動勞累後諸症加重)。

舌象：舌質淡白或淡紅胖嫩，舌苔薄白或白潤或白膩。

脈象：脈虛大無力或細弱或沉緩弱。

(ⅱ) 心陽虛型：

主症：心悸或怔忡、氣短、神疲乏力(活動勞累後諸症加重)，面色恍白或晦暗，畏寒肢冷，胸痛胸悶。

舌象：舌質淡白或紫暗而胖嫩，苔白潤或薄白滑或膩。

脈象：脈細弱或沉細或沉遲或沉微或沉澀。

(ⅲ) 痰熱型：

主症：胸悶痛痞滿或痰多或心煩、口乾、大便偏硬。

舌象：苔黃膩、舌質偏紅。

脈象：脈滑偏數。

(ⅳ) 心血瘀阻型：

主症：心悸或怔忡、心胸憋悶或悶痛或刺痛或痛引肩背內臂。

舌象：舌偏紫暗或有瘀斑瘀點。

脈象：脈澀或結代或沉滑或沉弦。

實驗室依據：冠狀動脈血管攝影顯示血管阻塞。

乙：中藥配製及服法：(製法如附件)

▲黃耆：

以4.7倍濃縮方式(即4.6875克生藥濃縮爲1克)作成粉劑，日服8克(約爲生藥37.6克，約爲1兩)

▲生水蛭：

經低溫烘乾後，直接研粉，裝入膠囊。一粒爲500毫克，日服4粒

，爲2公克 。

▲安慰劑：日服兩次，每次二粒。

三、整理匯整資料：

整理術前及術後各段計劃時間內追蹤之檢查結果進行比較，內容包括：

(1)病患基本資料。

(2)臨床症狀的變化，如心絞痛之控制情況（包括心絞痛發作時間次數、程度、持續時間、硝酸甘油服用量）。

(3)血液及生化、凝血時間檢查。

(4)運動心電圖檢查（速率－血壓乘積、運動時間、ST波段變化）。

(5)心臟超音波（心室壁活動及射出分率）以評估中藥對左心室功能之影響。

(6)二十四小時心電圖檢查（心率不整及心肌缺氧變化）。

四、統計方法：

利用 Chi-square 及 Student's t-test 進行統計分析。以 $p<0.05$ 爲有意義差別。

參、結果

一、基本資料

自1995年11月至1996年12月總共有30名患者符合實驗條件並完成追蹤檢查，實驗組與對照組各15名，年齡分佈自40歲至75歲。實驗組與對照組之男女性別比各爲12:3 vs 9:6 (P=NS)，平均年齡各爲65.6±6.7 vs 61.9±13.8歲 (P=NS)，追蹤期間各爲 3.7±1.0 vs 3.5±1.2月(P=NS)，服藥時間各爲3.5± 1.1 vs 3.0±0.0月(P=NS)。就性別及年齡言，實驗組有男性較多，年齡較長的傾向。危險因子中，實驗組與對照組之比較發現高血壓爲11:2 (P=0.0009) ，糖尿病 6:1 (P=0.031)；實驗組中患高血壓及或糖尿病者較多。至於其他危險因子如抽煙、高膽固醇血症、肥胖、家族病史、兩組間則無明顯差異。就心絞痛病史長短比較，實驗組平均爲4.0±5.4月，對照組平均爲2.2± 3.3月，雖無統計學差異，然實驗組有病史時間較長傾向。另就心絞痛症狀的嚴重度來看，實驗組中穩定型心絞痛與不穩定型心 絞痛之比爲 8:7，而對照組爲 7:8

，兩者之間並無統計學差異。(見表-1)

二、服用西藥

實驗組與對照組服用西藥的種類包括阿斯匹林(Aspirin) Ticlopidine、貝他型阻斷劑(b-blockers)、硝化甘油製劑 (Nitrates)、鈣離子阻斷劑(Ca-blockers)、ACE抑制劑、HMG CoA Reductase(降膽固醇製劑)或其他；兩組比較只有貝他型阻斷劑實驗組患者使用較少(2:7，P=0.046)。(見表-2)

三、胸部X光及心電圖檢查

實驗組與對照組胸部X光片檢查及心電圖檢查顯示有心臟擴大或心肌缺氧者各爲 2:4 (P=NS)，及4:9 (P=NS)。(見表-3)

四、冠狀動脈血管攝影檢查

實驗組與對照組冠狀動脈血管攝影檢查結果顯示侵犯血管條數，實驗組中一條對二條之比爲 8:7，對照組爲10:5 (P=NS)，對照組單一血管疾病有較多的傾向。病灶部位以侵犯左前降枝與右冠狀動脈較多，兩組相比較則無統計學差異。至於病灶特徵中，原發病灶(De Novo)與再生狹窄病灶相比，實驗組爲8:7，對照組爲10:5(P=NS)，對照組原發病灶有較多傾向。病灶長度兩組大多小於20毫米，且多爲偏心性病灶。自發性裂割(dissection)與血栓則兩組中均甚少見。(見表-4)

五、冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)及術後冠狀動脈攝影追蹤

兩組病人均接受PTCA治療並達手術成功定義(病灶血管直徑狹窄程度<50%)，三個月後或任何心絞痛發作時，病人即再度接受冠狀動脈血管攝影檢查，以確認再生狹窄(手術病灶血管直徑狹窄程度>50%)之有無。PTCA前實驗組與對照組之病灶平均血管直徑爲0.7±0.4毫米 vs 0.7±0.4毫米(P=NS)，狹窄程度爲77±13% vs 78±10% (P=NS)；而PTCA後則各爲 2.1±0.6毫米vs 2.5±0.7毫米(P=0.061)，及24±11% vs 13±13% (P=0.006)；實驗組術後的血管直徑稍小，狹窄程度則比對照組大。PTCA後三個月實驗組對對照組病灶血管直徑爲 1.1± 0.8毫米 vs 1.8±0.9毫米 (P=0.011)，狹窄程度爲62±27% vs 38±26% (P=0.014)，顯示實驗組回窄的情形較對照組來得嚴重。就再生狹窄定義分析兩組發生狹窄人數，實驗組對對照組爲10/15 (67%) vs 9/15 (60%) (P=NS)，兩組綜合來看，則爲 19/30 (63%)；就病灶數目則爲 12/18 (67%) vs 10/20 (50%) (P=NS)，兩組綜合來看，則爲22/38 (58%)。(見表-5)

六、非侵襲性檢查

非侵襲性檢查包括心臟超音波檢查[左心室射出分率 Ejection fraction , EF(%)]、運動心電圖檢查、及霍特氏二十四小時心電圖記錄。就 EF 而言，無論術前、術後2週、及術後3個月，兩組比較均無統計學差異，惟實驗組中之術前與術後2 週之 EF 相較 (69.1±10.8% vs 77.9±73.3%，P=0.196)，似有改善傾向，然術後3個月則又回復至術前一般。在運動心電圖方面，運動時間實驗組對對照組在術後2週爲 394±85 vs 504±123秒，P=0.025)，對照組較佳；就自身術前與術後2週相較，實驗組(307±90 vs 394±85秒，P=0.027)比對照組(365±99 vs 504±123秒，P=0.083)改善較多，具統計學明顯差異。而兩組術後三個月的運動時間均能維持與術後2週相類似。就心肌缺氧產生 ST 波段下降的比較，實驗組術前與術後 2週有明顯的改善(1.4±0.8 vs 0.5±1.1毫米，P=0.021)，術後2週與術後3個月比較則有惡化的傾向(0.5±1.1 vs 1.2±1.0毫米，P=0.082)。霍特氏二十四小時心電圖記錄檢查，就心肌缺氧 ST 波段變化及心律不整情形，兩組之間無甚差異。(見表-6)

七、血液學檢查

血液學檢查包括血色素、白血球及血小板、凝血時間 (prothrombin time ，activated partial thromboplastin time- APTT，bleeding time)、及纖維蛋白原(fibrinogen)。在實驗組中術前與術後2週比較血小板計數有明顯升高，而後在術後3個月再回復到術前程度(19.67.2 vs 24.1±7.4×104，P=0.000； 24.1±7.4 vs 21.2±6.0×104，P=0.025)。另外對照組術前與術後2週白血球計數有明顯差別(7.6±3.5 vs 5.5±1.5×103，P=0.013)。實驗組對對照組術後2週之血小板計數有明顯差別(24.1±7.4 vs 19.5±3.1×104，P=0.048)。其餘追蹤項目均無明顯差異。(見表-7)

八、生化檢查

生化檢查包括術前、術後2週、術後3個月之BUN、Cr、GOT&GPT、CK&CK-MB、LDH、Glucose、Cholesterol、 Triglyceride、HDL-C、APOA1&B等之追蹤。其中除了實驗組的Cr，對照組之GOT在追蹤期間有明顯差異，然其平均值在正常範圍內。而術後3個月HDL-C的平均數值，實驗組要比對照組來得低(38.6±7.9 vs 54.2±19.4mg%，P=0.028)。(見表-8及表-9)

九、中醫辨證：

因本實驗中每一例均經冠狀動脈血管攝影證實有血管阻塞，因此每一例均有"心血瘀阻"的證型。再參以患者本身的症狀及舌脈，故本實驗的所有病人的歸納爲(1)心陽虛兼心血瘀阻型 (簡稱"陽虛血瘀型")、(2)心氣虛兼心血瘀阻型 (簡稱"氣虛血瘀型")、(3)痰熱兼心血瘀阻型 (簡稱"痰熱血瘀型")。實驗組有5例爲陽虛血瘀型、8例爲氣虛血瘀型、有2例爲痰熱血瘀型，經冠狀動脈血管攝影微PTCA術後追蹤發現以上各型各有4例(80%)、4例(50%)、2例(100%)發生再生狹窄。而對照組陽虛血熱型7例、氣虛血瘀有3例、痰熱血瘀有5例，發生再生狹窄各有5例(71%)、2例(67%)、2例(40%)。兩組綜合來看，陽虛血瘀型有12例，其中9例(75%)發生再生狹窄；氣虛血瘀有11例，其中 6例(55%)發生生再狹窄；痰熱血瘀有7例，其中4例(57%)發生再生狹窄。無論是兩組綜合或各組分別來看，陽虛血瘀型患者有較易發生再生狹窄的傾向，然統計學上並未顯示有意義的差別。(見表-10)

臨床實驗期間所有患者無心肌梗塞或心臟意外死亡，亦無任何因服用中藥而產生副作用。

肆、討論

再生狹窄一直是PTCA手術發展的瓶頸，自1997年首度發表PTCA成功的治療人類之冠狀動脈狹窄所引起的心絞痛，侵襲性心臟學醫師即不斷大量的運用此一技術治療病人。到了 1980年代中期，累積了數年的病例登錄，逐漸可以顯示PTCA的優劣，其快速而手術簡單，病人無需承受太多的痛苦就可以解決病人心絞痛之苦，因此此廣爲醫師與病人所接受。然而因手術引起之急性併發症，如因血管壁撕裂產生急性阻塞、急性心肌梗塞或死亡，以及後期的再生狹窄，十餘年來，尤其是爲探索再生狹窄的成因，以及尋求預防之道，學者專家無不致力研究。1984年美國National Heart, Lung, and blood Institute 初次報告PTCA後再生狹窄的臨床表現，指出再生狹窄好發於手術後5個月內，術後仍發生心絞痛者，56%有再生狹窄；術後無心絞痛，有14%發生再生狹窄。報告中亦提到利用多重因子分析，發現有四項因子可能增加再生狹窄的機會，包括男性，進行PTCA於冠狀動脈繞道手術植入之大隱靜脈狹窄，心絞痛的

嚴重度，以及術前無心肌梗塞病史[4]。1987年根據美The Emory University Hospital的經驗報告，認爲再生狹窄的發生有其複雜的成因，若能盡量擴張血管的直徑，則可能降低再生狹窄的機會，同時也可維持適當的冠狀動脈血流，減少血小板凝集及血栓的形成。另外血管解剖構造及病灶的特徵，病人的危險因子均可能影響再生狹窄的發生[6]。再生狹窄發生的機會究竟有多少呢？從早期到最近幾年的報告，術後六個月的發生率從30%到57%不等[7-10]。

爲了預防再生狹窄，臨床醫師從病患危險因子的控制， PTCA手術技巧的改善，PTCA治療工具的研發，進而發展到血管受損後平滑肌細胞反應之分子生物學研究，甚至利用基因工程研發可抑制平滑肌細胞增生的基因治療[11]。另外在前言中我們也提到利用各種影響血管收縮、干擾血小板或凝血功能、或ACE抑制劑、以及抑制平滑肌細胞增生的藥物來預防再生狹窄[13]。目前僅有鈣離子阻斷劑及1984年 Maresta 等人在 Circulation 正式報告使用 Trapidil (PDRF抑制劑)可以預防再生狹窄[10]。

從以上的簡介及文獻迴顧，在本研究中我們發現實驗組病患以男性居多，平均年齡較大，高血壓及糖尿病患者較多，心絞痛病史較長，均爲好發再生狹窄的不利因子。同時PTCA後的殘餘狹窄較厲害，意謂血管直徑無法擴張到更大的效果，相對影響冠狀動脈血流，容易發生血栓等，而導致較高的機會發生狹窄。無形中也許因此抵消我們使用黃耆與水蛭粉所預期的治療效果。而綜觀整體研究病患再生狹窄的機會，則大致與目前各家報告相當。依再生狹窄病人數統計爲63%，依病灶總數統計則爲58%。

從實驗中我們可以看到PTCA在短期內極有效的改善冠狀動脈狹窄病灶的血管直徑，兩組從77-78%狹窄，術後即改善到13-24%殘餘狹窄。我們知道剛完成手術的2小時內，血小板極易粘附在受損傷的血管上，因此常利用 Aspirin 與 Heparin來預防此種情形的發生；然而一旦血小板被活化了，就會引發許多血管活性物質的釋放，而導致局部平滑肌細胞的遷移及增生，此過程大致發生於手術後1至5天左右。手術後3至6個月，則是纖維增生的反應，擴大造成血管狹窄的硬塊，使冠狀動脈血流再度受到影響[13]。

如何探索再生狹窄的發生？當然直接地冠狀動脈血管攝影可以得到答案，然此爲侵襲性檢查，並非所有病人均可接受例行的追蹤。因此藉

助非侵襲性檢查，如利用心臟超音波觀察心室壁的活動情形，或利用運動心電圖來觀察病人運動時間， ST波段的變化，或者利用二十四小時心電圖記錄來觀察有無間歇性心肌缺氧等，來預估再生狹窄之可能，但也可利用這些檢查來評估PTCA的成效。從本實驗也可看出實驗組在PTCA後2週運動時間及ST波段所呈現有意義的改善，一方面也證實 PTCA對於部份心絞痛患者之速效。

爲了預防血栓的形成，一般術後僅給予血小板抑制劑 (如 Aspirin)，做長期性的維持治療，特別是手術後的前三個月，根據統計發生再生狹窄的高峰是PTCA成功後的1至3個月。過去的治療方式還包括 Coumadin, dipyridamole, Dextran,或最近使用的 Ticlopidine。本實驗選擇的是利用水蛭粉來進行血栓的預防與治療。

水蛭在傳統醫學中，一直是使用在某些持定的血管阻塞性疾病上。西方醫學利用基因工程技術將水蛭的分泌物重組製成Hirudin。Hirudin是一種具有65種胺基酸的多分子蛋白質，它可以選擇性地直接抑制Thrombin，以1:1的方式在兩處結合：(1)在其12-胺基酸-carboxy terminus與辨認纖維蛋白原及血小板之thrombin主要受質部位結合；(2)其the amino terminus與thrombin之異化分解部位結合；以此形成對 thrombin產生特殊的抑制作用，而不干擾其他凝血機轉之酵素。Hirudin與thrombin結合後之分解作用是非常緩慢的，其結合所產生的複合体在血液中循環可長達4-6小時，直到被網狀內皮系統清除。而游離的Hirudin是經腎臟代謝的，因此一旦腎臟功能減損。則其使用劑量必須調整[21]。

實驗已經證實Hirudin可抑制所有 Thrombin的主要作用，包括Thrombin刺激纖維蛋白原的產生，血小板的活化，以及其自體是化分解作用。 Hirudin優於肝素的特點是其可以抑制血栓環繞的 Thrombin，本身不被活化的血小板抑制，同時不需要輔，因此可維持更爲穩定的抗凝血作用。自1994年陸續有多篇報告Hirudin在臨床上的療效，例如TIMI-9A將Hirudin 用在心肌梗塞的治療上[18]，或GUSTO-IIa針對急性冠狀動脈症候群以Hirudin與肝素治療做比較[19]；到了1995年 TIMI-7也有報告顯示Hirudin在不穩定型心絞痛的療效；也有報告顯示Hirudin在PTCA後突發血管封閉的療效[20]。

Hirudin在治療上是以靜脈注射，先以約40毫克劑量一次靜注後，再以0.05至0.2毫克/公斤體重/小時滴注3至5天，利用 APTT來調整劑量，

APTT一般維持在55至85秒左右。最近一個大型的雙盲臨床實驗(HELVETICA)針對1141心絞痛患者進行 PTCA治療後，分成三組(1)靜注肝素10000單位，並滴注24小時(15單位/公斤/小時)；(2)靜注Hirudin 40毫克，並滴注24小時(0.2毫克/公斤/小時)；(3)靜注Hirudin 40毫克，並24小時 (0.2毫克/公斤/小時)，接著連續3天每日兩次皮下注射 Hirudin 40毫克。比較6個月後再生狹窄情形，三組之間並無差異，然對院內死亡、心肌梗塞或重覆侵襲性治療的機會則3組比較爲 11% vs 7.9% vs 5.6% (P=0.023)，顯示Hirudin的治療在術後急性期間可降低心臟意外事件的發生。而重大出血傾向的發生機會，則爲6.2% vs 5.5% vs 7.6% (P=NS)[43]。

本實驗在水蛭的使用上，係採不同的給藥方式，以每日2公克粉劑長期口服三個月方式給予，並追蹤服用患者的凝血時間。結果顯示實驗組與對照組之間的比較，在再生狹窄方面並無差異，兩組均無突發心臟意外事件的發生，而APTT似乎也未因服用水蛭粉而延長。本實驗所採用劑量爲傳統醫學中之常用劑量，然要達到APTT延長的劑量，在中醫文獻並無報告，需進一步以不同劑量進行階段性實驗，以定出安全而具抗凝血作用的口服劑量。

至於中醫證型分析實驗所得的結果約可分幾點討論：

(1)以益氣活血法並不適合每一種證型：氣虛血瘀型中實驗組的復發率爲50%，對照組爲67%雖然於統計學上無有意義的差異，但在實驗組比對照組有更多Risk Factor(13/15:6/15)的條件下(見表-11)，此復發率已有明顯減少的傾向。就陽虛血瘀型而言，實驗組復發率爲80%，對照組爲71%，兩組均有極高的復發率，顯示僅以益氣藥治療陽虛型可能尚不足夠，或許加入溫陽藥如桂枝、乾薑等藥可考慮作爲進一步實驗時對於此型病的藥物組合，以提高對此型的療效。而痰熱血瘀型中，實驗組復發率爲100%，對照組爲40%，似乎以益氣活血法治療此型有加重復發率的傾向(但因例數少，於統計學上無明顯的差異)；且於實驗過程中有一例出現胸中灼熱感，雖不致因此而停藥，但從症狀上的不適及高復發率而言，對痰熱血瘀型患者可能可考慮以清痰熱藥加活血化瘀藥作做爲未來進一步實驗的藥物組合爲佳。

(2)由於實驗例數少，致無法排除Risk Factor的干擾。國外作類似實驗常收集上千的病例，以使兩組的Risk Factor 呈常態分佈。以後作此類

實驗可考慮加長實驗的時間(可能需數年)，以便收集更多的病例，以求更大的準確性。

(3)由文獻報告中得知於剛完成手術兩小時內血小板最易粘附在受損血管上，未來實驗可考慮改成於手術前幾天(或更長)就開始服用治療藥物，以求減低復發率。

(4)水蛭的使用：於劑型上，近代有大量的臨床實驗證明水蛭生用療效較炙用顯著，因此本實驗以低溫烘干研粉的劑型應不足以影響療效。於劑量上，從文獻回顧中，水蛭於治療各種疾病(包括冠心病、肺原性心臟病、腦血管疾病等)從每天劑量1克至12克均有報告，一般而言，對明顯出血(如腦出血)或明顯腫瘤(如輸卵管、卵巢腫塊)會使用較大量；本實驗爲經PTCA手術後預防再發之用，故選用常規用量每日2克，在療效有限及無明顯改變血液凝血系統之下，進一步的實驗可選用更大的每日劑量以提高療效

伍、總結

本實驗以中醫"益氣活血法"採用黃耆及生水蛭長期口服治療嘗試預防冠狀動脈氣球擴張術後再生狹窄之發生。實驗結果在極小的樣本數下，尚無法證明此法在臨床上有其預防效果。導致此結果的原因可歸納如下：(1)樣本數少，無法使兩組間性別及危險因子呈常態分佈；(2)水蛭粉以長期口服給予，此法雖簡便，然人體吸收能力各異，以目前實驗劑量，在身體上的作用，以APTT偵測，尚未見其影響及效果；(3)依中醫證型區分與比較，對於"氣虛血瘀"型患者，似乎有減少再生狹窄傾向。

對於本實驗改進意見：(1)尋求更多醫院聯合實驗，以擴大樣本空間；使各種變數呈常態分佈；(2)口服水蛭粉係一簡便治療方式，惟需進一步設計各種劑量進行實驗，以找出安全而有效的使用劑量；(3)針對Hirudin 抑制 Thrombin 的作用；可考慮研究對象集中在急性心肌梗塞與不穩定型心絞痛患者，因爲此類患者病因以血栓形成爲主；(4)"益氣活血法似乎對於"氣虛血瘀"型患者有效，而對其他兩種證型不適用或不足，建議對於"陽虛血瘀"型可能需添加溫陽藥如桂枝、乾薑等；而對於"痰熱血瘀"型則應考慮清痰熱藥加活血化瘀藥爲佳。

參考文獻：

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery disease. N Engl J Med 1979;301:61-68.
2. Gruentzig AR. Results from coronary angioplasty and implications for the future. Am Heart J 1982;103:779- 783
3. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, Cowley MJ, Dorros G, Gosselin AJ, Gruentzing AR, Myler RK, Simpson J, Stertzer SH, Williams DO, Fisher L, Gillespie MJ, Detre K, Kelsey S, Mullin SM, Mock MB. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: repotr from the registry of the National Heart, Lung, and Blood Institue. Am J Cardiol 1982;49:2011-2019.
4. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Van Raden MJ, Mock MB. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) : a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung ,and Blood Institute. Am J Cardiol 1984;53:77C-81C.
5. Mabin TA, Holmes DR, Smith HC, Vliststra RE, Reeder GS, Bresnahan JF, Bove AA, Hammes LN, Elveback LR, Orszulak TA. Follow-up clinical results in patients undergoing percutaeous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1985; 71:754-760.
6. Roubin GS, King III SB, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1987;60:39B-43B.
7. Gruentzig AR, King SB III, Schlukpf M, Seigenthaler W. Longterm follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. N Engl J Med 1987; 316:1127-1132.
8. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA (The CAVEAT Study Group) et

al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 993;329:221-227.
9. Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP. et al . A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending artery. N Engl J Med 1993; 329:228-233
10. Popma J, Topol E : Factors influencing restenosis after coronary angioplasty. Am J Med 1992;88:1-17N.
11. Epstein SE, Speir E, Unger EF, Guzman RJ, Finkel T. The basis of molecular strategies for treating coronary restenosis after angioplasty. J Am Coll Cardiol 1994;23:1278-1288.
12. Folland ED : Balloon angioplaoty. In : Topol EJ, Serruys PW eds. Current Review of Interventional Cardiology. Philadephia : Current Medicine, 1994;1.1- 1.17
13. Popma JJ, Kuntz RE : Pharmacologic restenosis trials. In : Topol EJ, Serruys PW eds. Current Review of Interventional Cardiology. Philadephia : Current Medicine, 1994;4.1-4.15.
14. Unverdorben M, Kunkel B, Leuckt M, et al. : Reduction of restenosis after PTCA by diltiazem [Abstract]. Circulation 1992;86:I-53.
15. Nishikawa H, Ono N, Motoyasu M, et al. : Prevention effects of trapidil (PDGF antagonist)on restenosis after PTCA [Abstract]. Circulation 1992;86:I-53.
16. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, et al, for the STARC Investigators : Trapidil (Triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty results of the randomized. double-blind STARC study. Circulation 1994; 90:2710-2715.
17. Topol EJ, Fuster V, Harrington RA et al : Recombinant hirudin

for unstable angina pectoris : a multicenter, randomized angiographic trial. Circulation 1994;89:1557-1566.
18. Antman EM, for the TIMI 9A Investigators : Hirudin in acute myocardial infarction : Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9A trial. Circulation 1994;90:1624- 1630.
19. The Global Use ofStrategieo to Open Qcduded Coronary Arteries (GUSTO) IIa investigators : Radomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for aurte coronay syndromes. Circulation 1994;90:1631-1637.
20. Fuchs J. Cannon CP. and the TIMI 7 investigators : Hiruolog in the treatment of unstable angina : results of the thrombin inhibition in my ocardial ischemia (TIMI) 7 trial. Cireulation 1995;92:723-733.
21. Cannon CP, Braunwald E : Hirudin : initial results in acute myocardial infarction, unstable angina and angioplasty. J Am Coll Cardiol 1995;25:30S-7S.
22. 廖家楨：中醫藥治療冠心病的進展。國内外中醫藥科技進展，國家中醫藥管理局科學技術局、上海市醫學科學技術情報研究所主編 1990版 P47～P54
23. 徐貴成：益氣活血法治療冠心病研究概況。河南中醫 1989;(6):17
24. 張曉星,等：舒心寧治療冠心病的臨床與實驗研究。中西醫結合雜誌 1988;3(1):24
25. 北京醫學院東直門醫院：氣血注射液對冠心病患者血小板功能的影響。中西醫結合雜誌 1987;7(1):12
26. 沈自尹：中醫理論現代研究。江蘇科學技術出版社 1988年版 P18
27. 宋一亭,等：冠心病中醫辨證與心功能關係的初步研究。中醫雜誌 982;23(6):45
28. 翁維良：冠心病血瘀證的研究進展。中醫雜誌 1987;(6):64
29. 徐貴成：益氣活血法治療冠心病研究概況。河南中醫 1989;(6):17～18
30. 王仁平：冠心病氣虛血瘀發病機理與益氣活血藥治療的研究概況。上

海中醫藥雜誌 1989;(2):40～41
31. 高洪春：略論冠心病與氣血的關係。陝西中醫雜誌 1987;8(12):542
32. 顏正華：中藥學(下)。 知音出版社 1991版 P748
33. 新編中藥大辭典(下)。 新文豐出版社 1982版 P2104
34. 歐興長，等：100多味中藥和復方抗凝血作用的實驗觀察。中西醫結合雜誌 1988;8(8):483
35. 王達平：水蛭粉治高脂血症48例臨床觀察。中西醫結合雜誌 1988;8(8):483
36. 佟如新,等：動物藥水蛭的研究進展。中醫藥學報 1991;(4):54
37. 楊倉良：毒劇中藥古今用。中國醫藥科技出版社 1991版 p173
38. 洪用林,等：水蛭粉用于“肺心病”。浙江中醫雜誌 1982;17(3):101
39. 呂文海：水蛭炮制考論。中成藥 1991;13(2):18
40. 鄧鐵濤,等：中醫證候規範。廣東科技出版社 1990;P.65.67.77
41. 蘇誠煉,沈紹功：胸痺心痛證治與研究。上海中醫學院出版社 1991,P.25
42. 翁維良：活血化瘀治療疑難病。學苑出版社 1993;P.6
43. Serruys PW, Deckers JW. Close P, on behalf of the HELVETICA study group. Adouble-blind randomize, heparin controlled trial evaluating acute and long- term efficacy of r-hinudin (CGP 39 393) in patients undergoing coronary angioplasty [abstract]. circulation 1994;90 sappl I(pt2):I-394

附件：

黃耆濃縮顆粒

品名：黃耆(Astragali Radix)

基源：本品為豆料(Leguminosae)植物內蒙黃耆(Astragalus mongholicus Bunge)及其同屬植物的根。

規格：每2包(2.0 Gm/包)中含

黃耆.....18.75Gm

(飲片與浸膏比為18.75：4.0=4.6875：1)

製程(一)：原藥材

粗　碎
↓
煎　煮
↓
過　濾
↓
濃　縮
↓
噴霧乾燥
↓
造　粉
↓
過　篩
↓
成　品
(每包2.0Gm)

製程(二)：紅色澱粉

空白對照品
↓
過　濾
↓
噴霧乾燥
↓
造　粒
↓
過　篩
↓
打　錠
↓
成　品
(每錠0.453Gm)

表1.基本臨床資料

	實驗組	對照組	P值
人數	15	15	
性別比(男/女)	12/3	9/6	0.232
年齡	65.5±6.7	61.9/13.8	0.363
追蹤時間(月)	3.7±1.0	3.5±1.2	0.583
服藥時間(月)	3.5±1.1	3.0±0.0	0.096
危險因子			
● 高血壓	11	2	*0.0009
● 糖尿病	6	1	*0.031
● 抽煙	5	3	0.409
● 高膽固醇血症	4	4	1.0
● 肥胖	3	2	0.624
● 家族史	3	1	0.283
心絞痛病史(月)	4.0±5.4	2.2±3.3	0.282
心絞痛分類			0.597
● 穩定型	8	7	
● 不穩定型	7	8	

*統計學上有意義差別

表2.服用西藥情形

	實驗組	對照組	P值
Aspirin	14	15	0.309
Ticlopidine	11	10	0.690
β-blockers	2	7	*0.046
Nitrates	15	14	0.307
Ca-blockers	8	6	0.464
ACEI	6	8	0.464
HMG CoA Reductase	1	1	1.0
Others	0	2	0.309

*統計學上有意義差別

表3.胸部X光及心電圖檢查結果

	實驗組	對照組	P值
胸部X光檢查			0.361
正常	13	11	
心臟擴大	2	4	
心電圖檢查			0.065
正常	11	6	
缺氧	4	9	

表4.冠狀動脈血管攝影結果

	實驗組	對照組	P值
侵犯血管條數			0.456
● 一條	8	10	
● 二條	7	5	
病灶部位			0.347
● 左前降枝	5	5	
● 左迴旋枝	0	2	
● 右冠動脈	6	4	
● 左前降枝+左迴旋枝	2	0	
● 左前降枝+右冠動脈	2	3	
● 左迴旋枝+右冠動脈	0	1	
特徵			
● 原發病灶	8	10	0.456
● 再生狹窄病灶	7	5	0.456
● 病灶長度			
<10毫米	7	7	1.0
10-20毫米	5	4	0.690
>20毫米	3	4	0.666
● 偏心病灶	12	14	0.283
● 同心病灶	3	1	0.283
● 裂割性病灶	2	1	0.543
● 血栓	0	2	0.143

表5.冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)前後及三個月追蹤檢查之定量分析

	實驗組	對照組	P值	總計
● 手術成功人數	15	15		30
術後再生狹窄人數	10(67%)	9(60%)	0.705	19(63%)
● 病灶總數	18	20		38
術後再生狹窄病灶數	12(67%)	10(50%)	0.299	22(58%)
● PTCA前				
參考血管直徑(mm)	2.8±0.8	3.0±0.7	0.335	
病灶血管直徑(mm)**	0.7±0.4	0.7±0.4	0.898	
病灶狹窄程度(%)***	77±13	78±10	0.704	
● PTCA後				
參考血管直徑(mm)	2.8±0.7	2.9±0.7	0.652	
病灶血管直徑(mm)**	2.1±0.6	2.5±0.7	0.061	
病灶狹窄程度(%)***	24±11	13±13	*0.006	
● 術後三個月				
參考血管直徑(mm)	3.0±0.7	2.9±0.6	0.504	
病灶血管直徑(mm)**	1.1±0.8	1.8±0.9	*0.011	
病灶狹窄程度(%)***	62±27	38±26	*0.014	

*統計學上有意義差別

及*之比較，其P值均<0.05

表6.非侵襲性檢查之結果

	實驗組		對照組		P值
心超射出分率(EF,%)					
術前	69.1±10.8	P=0.196	67.3±13.0		0.732
術後二週	77.9±7.3		68.8±17.5		0.108
術後三個月	72.6±10.9		71.8±12.2		0.878
運動心電圖檢查					
● 運動時間(秒)					
術前	307±90	* P=0.027	365±99	P=0.083	0.199
術後二週	394±85		504±123		*0.025
術後三個月	379±165		495±127		0.105
● 速率-壓力乘積 (Rate-pressure produet)					
術前	18002±4558		18730±3644		0.721
術後二週	20072±4967		21283±5365		0.605
術後三個月	18421±6902		21086±6941		0.402
● ST波段下降程度(mm)					
術前	1.4±0.8	* P=0.021	1.6±1.3	P=0.108	0.685
術後二週	0.5±1.1	P=0.082	0.6±0.7	P=0.203	0.841
術後三個月	1.2±1.0		0.9±1.0		0.558
霍特氏心電圖記錄**					
● 心室期外收縮數月					
術前	196±465		17±31		0.328
術後二週	138±304		49±121		0.389
術後三個月	36±75		58±90		0.590

*統計學上有意義差別

**霍特氏心電圖記錄僅在實驗組中發現一名患者有心絞痛合併ST波段變化，及一名出現靜默性心肌缺氧(silent ischemia)

表 7. 血液學檢查之結果

	實驗組	對照組	P值
血色素(Hb, gm%)			
術前	12.8±1.5	12.4±1.6	0.507
術後二週	2.9±1.1	13.4±1.7	0.372
術後三個月	13.2±1.4	13.5±1.1	0.529
白血球(WBC, $\times 10^3$)			
術前	6.6±2.3	7.6±3.5 * P=0.013	0.374
術後二週	6.4±2.1	5.5±1.5	0.242
術後三個月	5.9±1.8	6.3±1.3	0.463
血小板(Plt, $\times 10^4$)			
術前	19.6±7.2 P=0.000	21.4±7.7	0.512
術後二週	24.1±7.4 P=0.025	19.5±3.1	*0.048
術後三個月	21.2±6.0	19.0±3.9	0.323
凝血時間			
● prothrombin time(秒)			
術前	11.9±0.7	12.6±2.1	0.279
術後二週	11.7±0.6	12.0±1.8	0.613
術後三個月	11.5±0.9	12.0±1.4	0.302
● APTT(秒)			
術前	33.0±3.5	37.3±7.4	0.066
術後二週	34.5±3.9	36.0±9.1	0.580
術後三個月	31.9±3.9	34.6±3.8	0.111
● Bleeding time(分)			
術前	7.7±3.9	6.5±4.3	0.659
術後二週	8.4±4.7	8.6±4.7	0.929
術後三個月	8.0±3.6	9.8±7.4	0.601
纖維蛋白原(Fibrinogen, mg%)			
術前	364.5±113.6	310.4±81.6	0.293
術後二週	350.8±63.1	302.1±98.7	0.194
術後三個月	308.0±12.6	253.8±81.7	0.356

*統計學上有意義差別

表8.生化檢查之結果

	實驗組	對照組	P值
BUN (mg%)			
術前	17.9±6.4	15.6±5.3	0.313
術後二週	18.2±4.9	16.1±4.8	0.287
術後三個月	19.1±8.5	18.6±4.0	0.873
Cr (mg%)			
術前	1.2±0.3 * P=0.007	1.0±0.2	0.270
術後二週	1.1±0.3 * P=0.002	1.0±0.2	0.308
術後三個月	1.0±0.2	1.0±0.2	0.480
GOT (IU)			
術前	31.2±13.0	34.2±18.8 * P=0.032	0.223
術後二週	25.5±6.3	25.1±6.3	0.874
術後三個月	27.9±7.9	27.4±11.4	0.599
GPT(IU)			
術前	26.9±18.7	35.1±25.2	0.333
術後二週	24.2±9.6	20.8±10.8	0.416
術後三個月	27.2±15.1	23.1±11.4	0.479
CK			
術前	105.2±54.9	28.7±27.3	0.142
術後二週	84.8±39.5	88.7±50.2	0.837
術後三個月	81.3±30.9	99.0±85.5	0.510
CK-MB			
術前	4.3±1.4	3.8±1.5	0.349
術後二週	4.0±1.7	3.7±1.2	0.657
術後三個月	4.4±1.8	49.4±2.0	0.587
LDH			
術前	447.2±145.9	424.0±106.2	0.662
術後二週	392.2±84.6	394.9±66.0	0.937
術後三個月	431.5±130.5	426.7±118.9	0.926
Glucose			
術前	119.2±46.0	128.1±59.0	0.693
術後二週	123.4±35.3	118.6±47.8	0.770
術後三個月	117.0±60.0	120.6±48.9	0.895

*統計學上有意義差別

表9.生化檢查之結果(續)

	實驗組	對照組	P值
Cholesterol(mg%)			
術前	200.4±40.3	196.7±29.0	0.797
術後二週	210.0±30.4	205.7±37.7	0.765
術後三個月	200.5±42.7	207.6±34.2	0.710
Triglyceride			
術前	142.3±96.3	122.5±64.5	0.519
術後二週	167.2±164.2	144.8±135.2	0.730
術後三個月	169.0±173.6	142.7±108.5	0.722
HDL-Cholesterol			
術前	37.4±11.9	45.8±12.1	0.184
術後二週	40.6±9.0	46.9±15.9	0.251
術後三個月	38.6±7.9	54.2±19.4	*0.028
Apo-A_1			
術前	127.1±20.2	116.7±32.8	0.464
術後二週	122.5±28.6	114.2±33.3	0.584
術後三個月	113.5±14.7	113.1±19.1	0.968
Apo-B			
術前	102.2±19.1	113.5±8.2	0.281
術後二週	111.4±20.3	110.9±15.0	0.956
術後三個月	108.5±27.1	104.9±14.1	0.805

*統計學上有意義差別

表10.中醫證型

	實驗組	對照組	總計
陽虛血瘀	5	7	12
再生狹窄(+)	4(80%)	5(71%)	9(75%)
再生狹窄(-)	1	2	3
氣虛血瘀	8	3	11
再生狹窄(+)	4(50%)	2(67%)	6(55%)
再生狹窄(-)	4	1	5
痰熱	2	5	7
再生狹窄(+)	2(100%)	2(40%)	4(57%)
再生狹窄(-)	0	3	3
總計	15	15	30
再生狹窄(+)	10(67%)	9(60%)	19(63%)
再生狹窄(-)	5	6	11

表11.病患之證型及危險因子分佈

實驗組							對照組						
病患	證型	HTN	DM	SM	Lipid	obesity	病患	證型	HTN	DM	SM	Lipid	obesity
1	A	+			+		1	C			+		+
2	B	+			+		2	A					
3	A	+					3	C					
4	C	+	+				4	A					
5	C	+	+	+	+	+	5	A				+	+
6	A						6	A					
7	B		+				7	B					
8	B	+	+			+	8	A					
9	B			+			9	C	+		+	+	
10	B						10	C	+			+	
11	A				+		11	B		+	+		
12	B	+	+	+		+	12	A				+	
13	B	+		+			13	B					
14	B	+					14	C					
15	A	+					15	A					

A:陽虛血瘀型
B:氣虛血瘀型
C:痰熱血瘀型
HTN:Hypertension 高血壓
DM:Diabetes Mellitus 糖尿病
SM:Smoking 抽煙
Lipid:Hyperlipidemia:高脂血壓

編號：DOH85-CM-024

常用治療風濕病中藥在體外實驗對前列腺素及IL2之抑制作用

The inhibitory effects of common traditional anti-rhematic herbs on prostaglandin and interleukin 2

周 昌 德

中國醫藥學院

中文摘要

傳統治療關節炎之中藥林林總總，但許多藥物（尤其是湯劑）一般而言，使用于臨床治療急性或較嚴重之關節炎如痛風或類風濕關節炎等效果不佳。而急性關節炎或類風濕關節炎其發炎或疼痛之有關作用與前列腺素或活化之T細胞有關，本研究基于此擬進行體外實驗，先行瞭解各種常用治療關節炎方劑其是否有抑制中性白血球釋放前列腺素或淋巴球釋放IL2之能力。

本研究中，擬選用古方中常用以治療關節炎方劑包括薏苡仁湯、麻杏薏甘湯、葛根湯、桂枝芍藥知母湯、上中下通用痛用丸、芍藥甘草湯、疏☆g立安散等，經過傳統抽取法（將由盛昌公司提供），以乾燥粉劑或溶液分別與從正常人分離出之中性白血球（1×10^{6} cell/ml，以A 23187 作爲刺激物）及淋巴球（5×10^{5} cells/well，以PMA作爲刺激物）分別作用 30分鐘及2天後，取出上清液，再以Enzyme immunoassay kit （Cayman公司）測試中性白血球釋放前列腺素之濃度及ELISA kit （Genzyme, USA ‘t測試淋巴球釋放IL2之濃度，最後再相互比較加入中藥與同組不加中藥其是否有明顯差異。結果顯示，雷公藤其體外實驗濃

度相當低（0.6-2μg/ml）皆有明顯抑制T淋巴球釋放PGE2，然其它中藥則需相當高的濃度（100-500μg/ml）方有較明顯抑制IL2或PGE2作用。從上述結果瞭解雷公藤因其有明顯地抑制PGE2（類似NSAID）及IL2（類似cyclosporin），故可作爲治療抗風濕免疫的藥物，且療效應較快，而其它傳統之抗風濕藥物則需相當大之濃度才可達到抑制作用，故臨床上其抗風濕免疫作用療效較差，且作用應較慢。未來擬在進一步探討不同之抗風濕中藥其療效與作用機轉。

關鍵詞：中藥、免疫抑制、中性白血球、淋巴球

ABSTRACT

There are many varieties of traditional anti-rheumatic herbs but usually, those herbs are not effectively for acute and severe arthritis or immune diseases. In this study, we have used the in vitro experiment to understand whether the popular anti-rheumatic or immunosuppressive herbs had a significant effect on either the prostaglandin E2 (PGE2) release from the neutrophils or the interleukin 2 (IL2) release from lymphocytes.

Except for T2 (Triptergium wilfordii F, obtained from Taichou pharmaceutical company, Mainland), 7 other herbs including Yih Yii Ren Tang, Ma Shing Yih Gang Tang, Ger Gen Tang, Guey JyShaur Yaw Jy Mu Tang, Shang Jong Shieh Tong Yong Tong Feng Wan, Shaur Yaw Can Tsao Tang, and Shu Jin Lin an Saan (obtained from Shen Chung herb Company) were either ectracted from ethanol or water.

The herb was adjusted into different concentration from 0.1 to 500ug/ml and incubated with mononuclear cells from 3 healthy persons. The stimulant is PHA. To test the PGE2 release from neutrophils, the herb incubated with neutrophil and the stimulant was A23187.

The results show T2 at lower concentration)0.6-2. 0ug/ml)

can signifcantly inhibit both IL2 and PGE2. In contrast, other herbs did not present a striking effect until the herb reached in a high concentration (100-500ug/ml). In conclusion, T2 can be taken as an antiinflammatory agent like NSAID and also as an immuno-suppressive drug like cyclosporin. However, other anti-rheumatic herbs must take a large dosage to give a therapeutic effect. We hope in the future, many anti-rheumatic herbs can be studied scientificallv.

Key word : Herbs, Immunosuppressive, Lymphocytes, Neutrophils

一、 諸論:

風濕關節炎或免疫疾病，西藥使用基本上以非類固醇抗發炎製劑 (NSAID) 或免疫抑製劑爲主。前者抗發炎主要是經由前列腺素 (prostaglandin, PGE) 之抑制作用而後者主要爲免疫細胞包括T淋巴球與其分泌物包括第二介白質(IL2)等抑制爲主。

傳統使用抗風濕免疫中藥物，林林總總，然其實際效果如何?其作用有效之抗轉是否類似西藥之 NSAID 或免疫抑制劑，目前多數並不清楚，爲了瞭解上述情形，本研究選擇 8 種常用中藥進行相關之研究。

二、 材料與方法:

(A)中藥之製備: 雷公藤之根部經由 ethanol 抽取後所得之抽取物(T2)與包括薏以仁湯、麻杏薏甘湯、葛根湯、桂枝芍藥知母湯、上中下通用痛風丸、芍藥甘草湯、疏經立安散等，從水抽取後乾燥後之產物，進行下列研究。

(B)中藥對體外中性白血球前列腺素(PGE) 釋放對抑制率測定從3位健康正常者，取全血 20cc 以 Dextran 沈澱法將中性白血球分離之後以1×106 uclls／ml 中性白血球與含有 4 mg／ml A23187作用 30分取上清液，再以ELISA法(cayman 公司)測定 PGE 之含量。

(C)中藥對體外淋巴球IL2 釋放之抑制率測定取健康者全血 10cc 以Fic-

oll-Hypaguce 分離單核細胞，取成(5×10^5 cells／ml) 與 PHA (5μg／ml) 作用48小時，取上清液以ELISA 法 (Genzyme公升) 來測定上清液內 IL2 之濃度。

三、結果:

(A)有關中藥抑制前列腺素作用，圖一及圖二顯示除雷公藤在0.6μg／ml即有明顯地抑制 PGE2，其它中藥濃度皆需大於50μg／ml (大部份在250μg／ml - 500μg／ml)。

(B)有關中藥抑制 IL2 方向

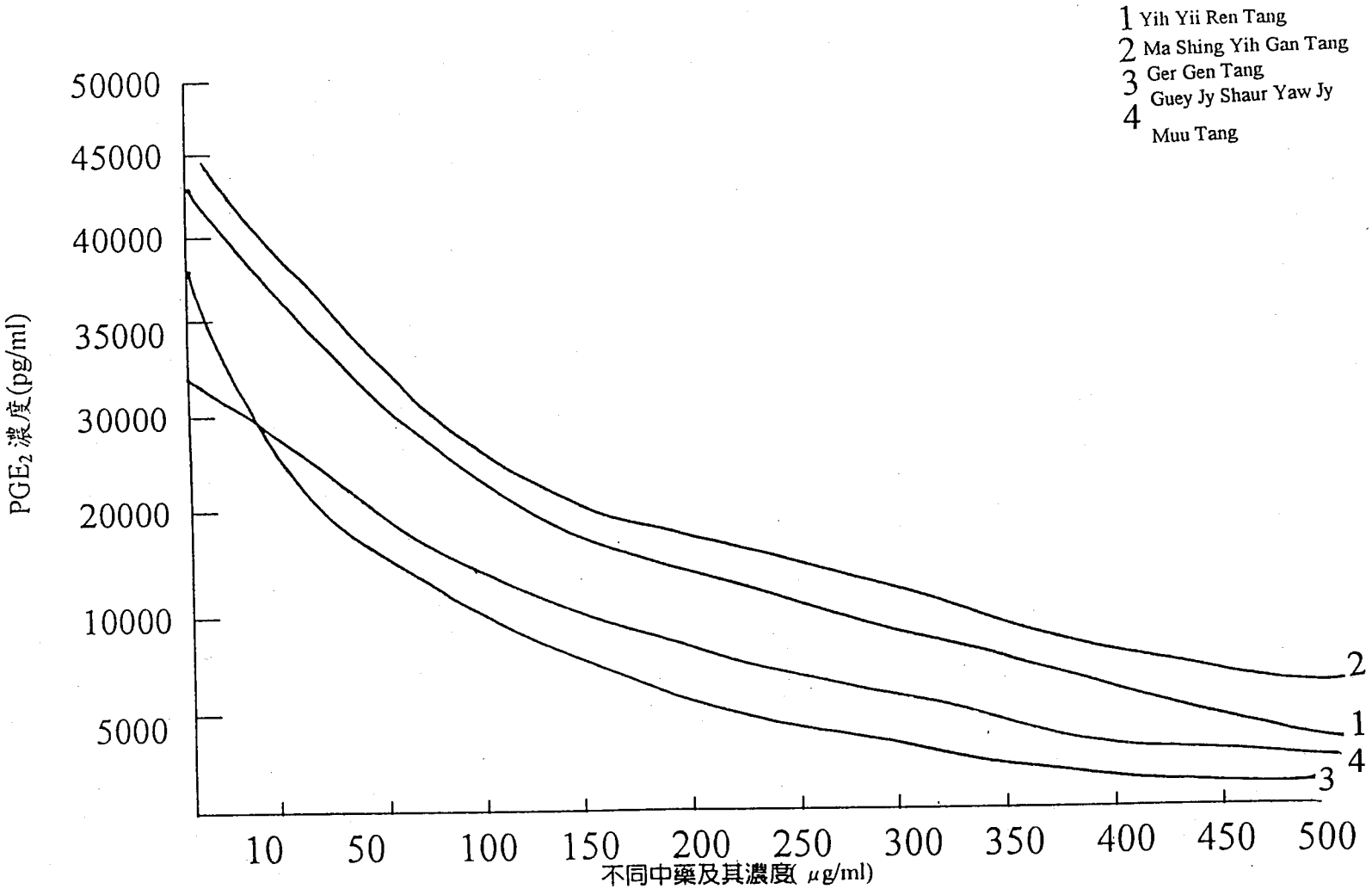
其結果亦類似PGE2(圖表一與圖三) 除雷公藤在低濃度有明顯效果及薏以仁湯濃度10μg／ml，其它亦需高濃度100μg／ml- 500μg／ml)方才有顯抑制作用。而麻杏薏甘湯250μg／ml 無效，500 ug／ml細胞則死亡。

四、討論與結論:

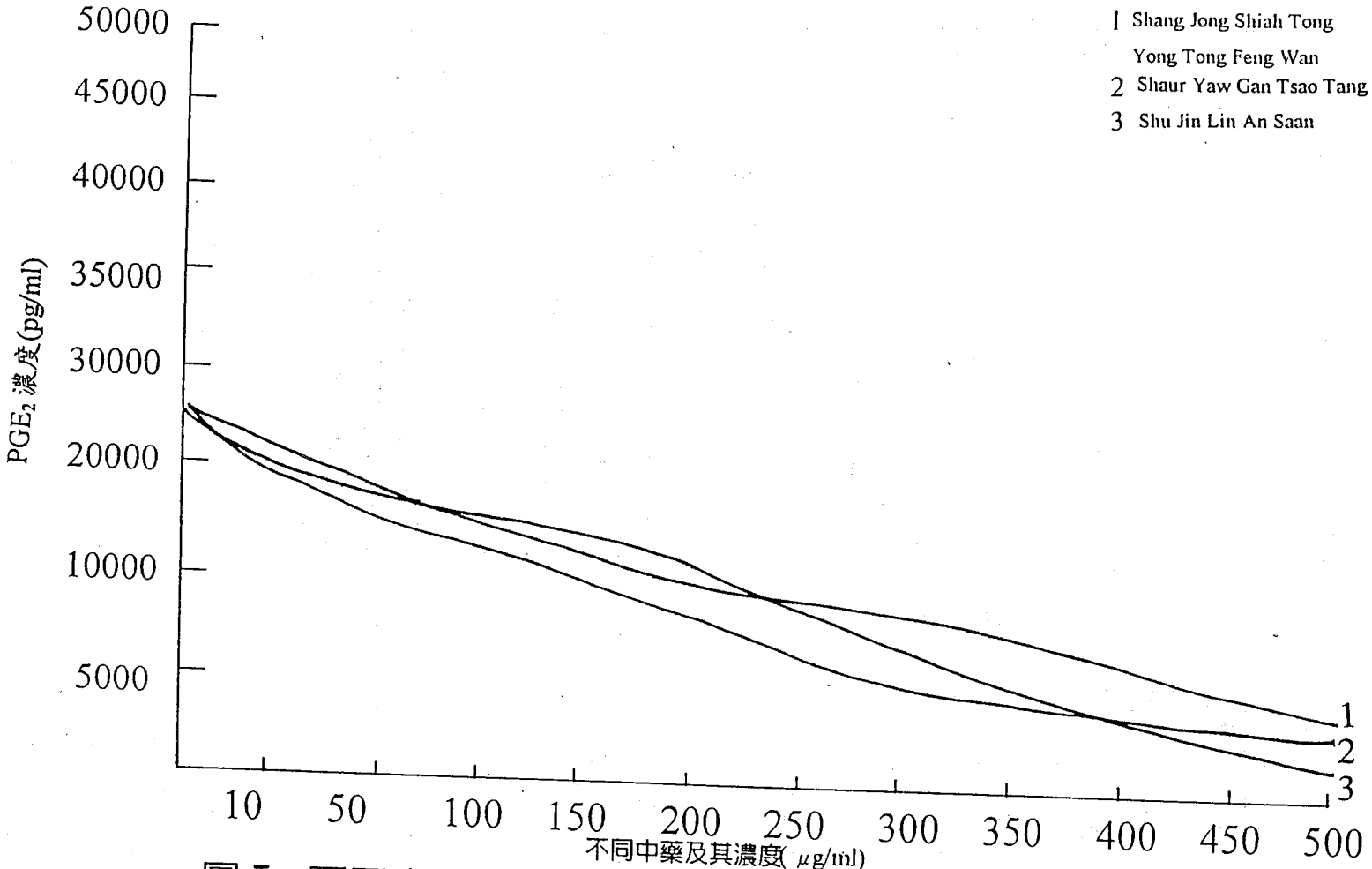
(1)中藥雷公藤即使低濃度(2-8μg／ml)，皆有明顯地抑制T淋巴球 IL2與中性白血球PGE2 之釋放。此與先前大陸多位學者作研究報告相似。故雷公藤同時具有抗發炎(與NSAID相同)及抗免疫(與cyclosporin 及steroid 相似)作用，應爲一作用良好之抗風濕免疫藥物。

(2)其它中藥在體外試驗雖亦有抑制 IL2 或 PGE2 作用，然濃度需相當高(100-500μg／ml)，此表示服用上述者需相當大之劑量，方可達成抗發炎或抗免疫作用。

(3)未來擬開發或找尋更多傳統它使用之抗風濕中藥，以瞭解及其效果及作用機轉。



圖一 不同中藥在體外試驗對健康者中性白血球釋放IL_2之影響



圖二 不同中藥在體外試驗對健康者中性白血球釋放IL_2之影響

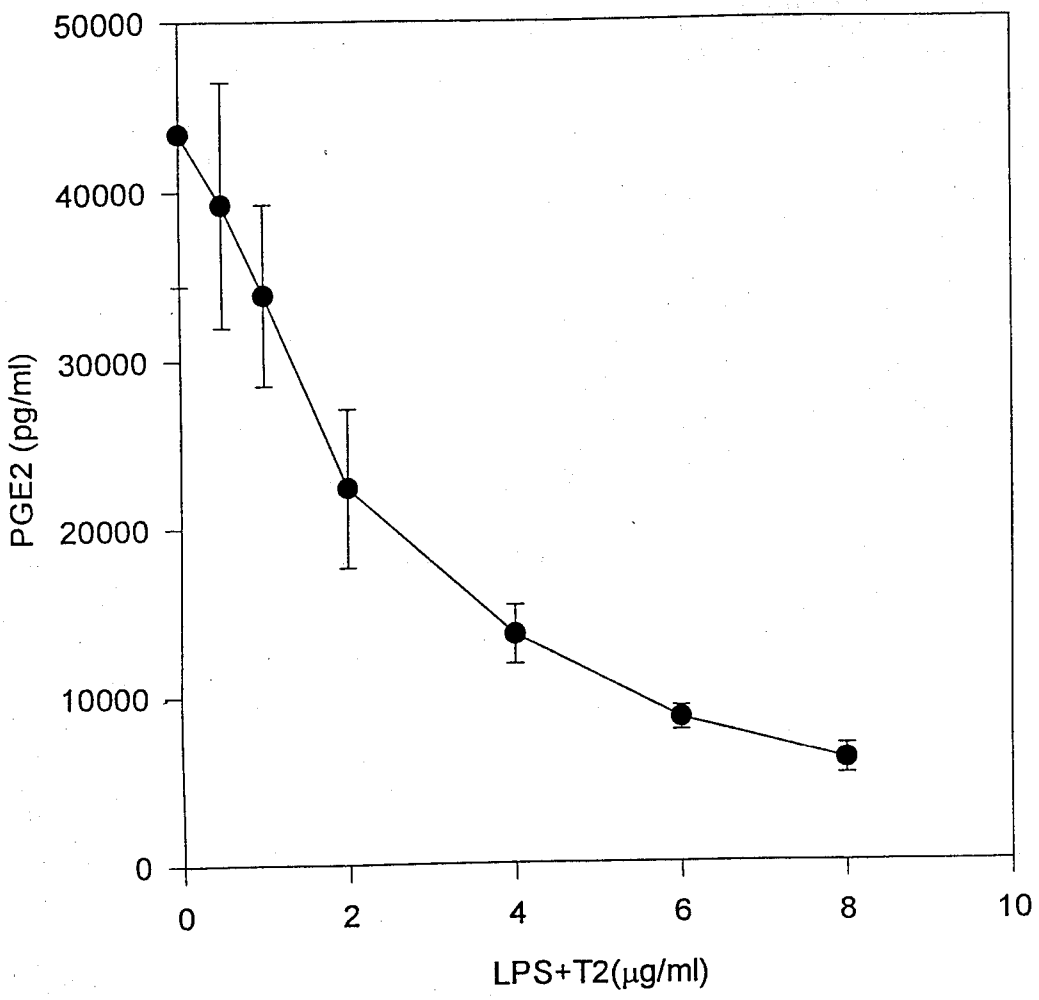


Figure 3

The inhibitory effect of LPS-stimulated mononuclear PGE2 release by different concentration of T2

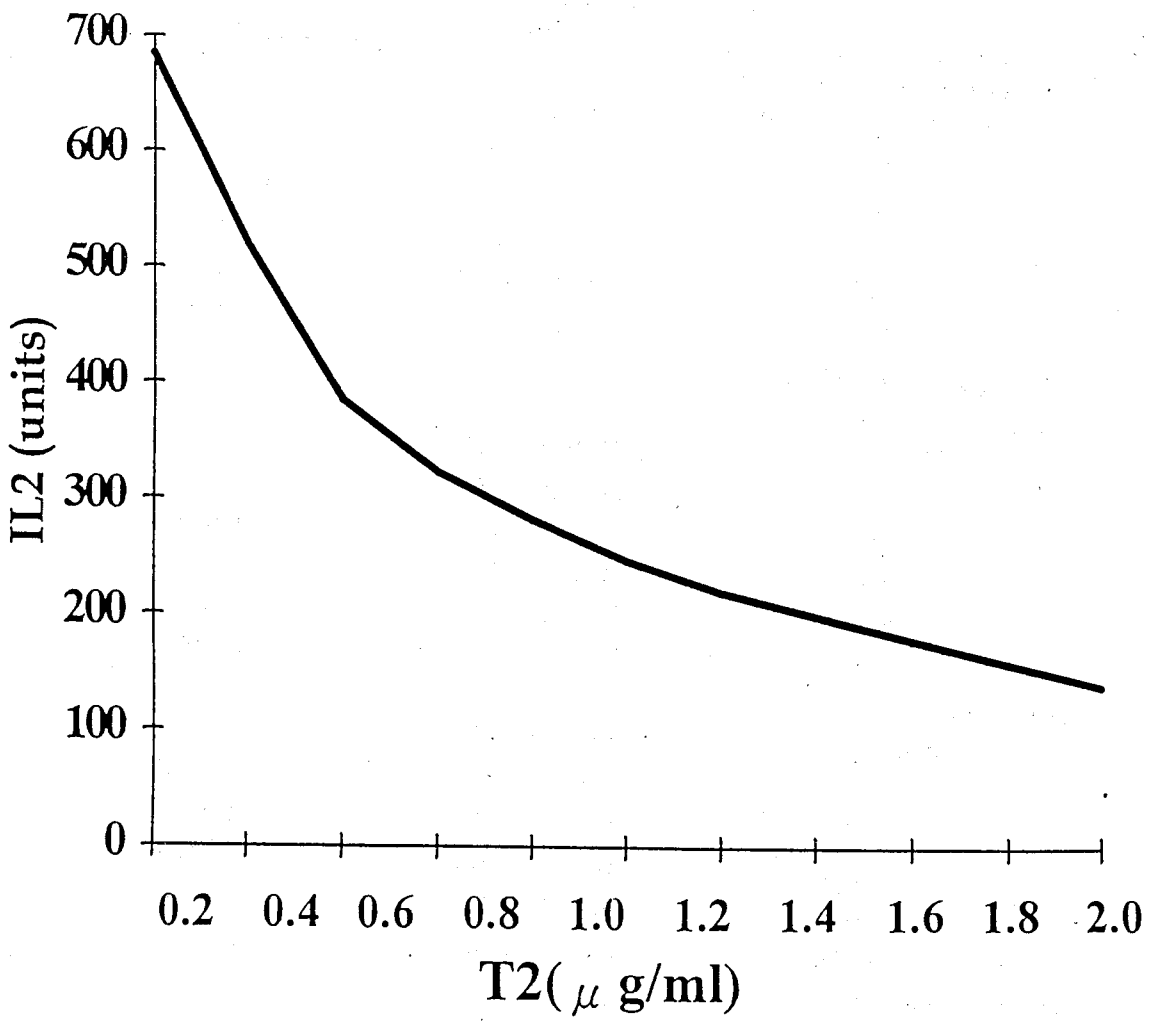


Figure 4. Effect of T2 on IL2 production

Table1 The inhibitor effects of different herbs on IL_2 secretion from T cells

Herb	IL_2(MISD)	P
(A) Shaur yaw Gan Tsao Tang		
PHA+0 (μ g/ml)	1570 ± 572(pg/ml)	
PHA+10	1549 ± 586	0.3320
+50	1243 ± 486	0.0560
+100	1111 ± 506	0.0174
+250	827 ± 515	0.0240
+500	414 ± 270	0.0290
(B) Shang Jong Shiah Tong Yong Tong Feng Wen		
PHA+0	1570 ± 572	
+10	1479 ± 568	0.1080
+50	1244 ± 642	0.0946
+100	1009 ± 654	0.0762
+250	560 ± 460	0.0252
+500	260 ± 226	0.0282
(C) Shu Jin Lih An Shan		
PHA+0	1570 ± 572	
+10	1615 ± 661	0.5024
+50	1270 ± 610	0.138
+100	1063 ± 594	0.186
+250	690 ± 522	0.0172
+500	285 ± 256	0.0262
(D) Yih Yii Ren Tang		
PHA+0	809 ± 467	
+10	713 ± 501	0.0406
+100	650 ± 462	0.0036
(E)Gney Ty Shaur Yaw Ty Mu Tang		
PHA+0	557 ± 298	
+10	520 ± 257	0.2750
+100	394 ± 235	0.0602
(F) Ma Shing Yih Gang Tang		
PHA+0	629 ± 548	
+10	674 ± 626	0.5654
+100	535 ± 442	0.4246
+250	380 ± 225	0.0554
+500	cell cleath	

編號：DOH85-CM-025

呼吸道過敏症兒童頭髮微量元素與中醫證型之相關性

The Relativity Between Hair Tracer Elements and Chinese Medical Patterns in Respiratory Tract Allergic Children

黃 秋 勇

中國醫藥學院

中文摘要

本研究於民國84年 7月至85年 6月，以中國醫藥學院附設醫院中醫兒科門診中，呼吸道過敏症小兒爲研究對象。共搜集 101例，其中熱證組23例、寒證組23例、疑似過敏組55例。取頭髮做微量元素鋅、銅、鐵、錳、鎳、鉛、及鈣元素的分析；同時取靜脈血作 IgE以及過敏原試驗包括 Dermatophagoides pteronyssinus （ｄ１）、 Dermatophagoides farinae（ｄ２）、Dermatophagoides microceras（ｄ３）等。我們並搜集50例正常兒爲對照組，並且作頭髮微量元素分析。探討呼吸道過敏兒與正常兒之間頭髮微量元素有無差異性？熱證呼吸道過敏兒與寒證呼吸道過敏兒之間頭髮微量元素有無差異性？

本研究中「熱證」與「寒證」兩組間所有的微量元素（鋅、銅、鐵、錳、鎳、鉛）及元素鈣，以及元素間之比值（鋅／銅、鋅／鎳、銅／鎳、鐵／鎳、銅／鐵等）並無差異性（皆$P>0.05$）。

若是就「有」、「無」呼吸道過敏症來探討「呼吸道過敏症與微量元素之關係」，本研究發現：鋅值、鈣值，正常組明顯高於患兒群（包括疑似組、熱證組、寒證組， $P<0.01$）；鋅／銅比值正常組高於患兒

群（包括疑似組、熱證組、寒證組，P<0.05）；錳值，三組患兒皆高於正常組（P<0.05）；鎳值，疑似組與熱證組明顯高於正常組（P<0.01）；髮鉛濃度，三組患兒皆明顯高於正常組（P<0.01）。

關鍵詞：呼吸道過敏症、微量元素、中醫證型

ABSTRACT

The samples of this study were the respiratory tract allergic children in the Chinese medical pediatric clinic of China Medical College Hospital during July, 1995 and June, 1996. It consisted of 101 cases, including 23 as heat dominant, 23 as cold dominant, and 55 as suspected allergic groups. We analyzed the tracer elements (including Zinc, Copper, Iron, Manganese, Nickel, Lead and Calcium) in the hair as well as IgE and allergen test [including Dermatophagoides pteronyssinus (d1), Dermatophagoides farinae (d2), Dermatophagoides microceras (d3)] in the venous blood . Besides ,there were 50 normal children as control group with tracer elements analysis in the hair . We would like to evaluate the differences of hair tracer elements between respiratory tract allergic and normal children as well as between heat dominant and cold dominant groups of respiratory tract allergic children.

There were no significant differences (P>0.05) between heat dominant and cold dominant in hair trace elements (Zn, Cu, Fe, Ca, Mn, Ni, Pb), and ratio of elements (Zn/Cu , Zn/ Ni, Cu/ Ni, Fe/Ni, Cu/Fe).

We would like to evaluate the relation between respiratory tract allergy and tracer elements with regard to "with", "without" respiratory tract allergy. This study revealed : the normal group was with significant higher value in zinc and calcium than study group, (including suspected, heat dominant

and cold dominant groups, P<0.01) ; the normal group was with higher ratio of zinc and copper than study group (P<0.05); the study group was with higher manganese value than normal group (P<0.05); suspected and heat dominant groups were with higher nickel value than normal group; the study group was with significant higher concentration of hair lead than normal group (P <0.01).

Key Words：Respiratory tract allergy , Tracer element , Chinese medical patter

前 言

小兒過敏性疾病（Allergic disease）其定義是當一個人暴露於過敏原（Allergen）之後而敏感化，以後再接觸同一過敏原時，由於抗原與抗體的相互作用，導致各種器官組織的傷害性病理反應稱之。他們同屬於第一型過敏反應 （Type I hypersensitivity）1主要是過敏原與1gE 抗體作用之後使肥大細胞（mast cell） 或嗜鹼性球 (Basophil) 釋放化學媒介物（Chemical mediators），如組織胺（Histamine）、SRS-A、ECF-A、Serotonin等導致的一連串過敏症狀2。過敏性鼻炎與過敏性支氣管性氣喘二者爲呼吸道過敏，是最常見的過敏症[3,4]。臺灣因地處亞熱帶，四面環海，氣候溫暖潮濕，加上小兒嗜食生冷瓜果，故罹患過敏性疾病者爲數甚多，嚴重的影響到小兒的正常生活。根據統計，過敏性鼻炎的流行率約在 10% 左右，又依據台大謝貴雄教授的統計，最近十年來，台北地區學童氣喘發生率由 1.30% 升高至 5.07%[5]，由此可見小兒過敏性，支氣管性氣喘有逐年增加的跡象。西方醫學對此病已有許多療法[6]，但因副作用大且效果不一定顯著，故中醫藥的使用，期待在未來可提供更安全、方便，使得過敏性減少，免疫性持久的治療方式。

對於與過敏性鼻炎及支氣管性氣喘有關的中醫藥方面的研究，近年來已有豐富的成果[7-16]，但較少對小兒此類疾病做中醫基礎性的專題研究。微量元素是體內許多代謝反應中所不可缺少的物質[17-19]，並與人體的免疫防禦機轉有密切的關係[20,21]。這與中醫理論“正氣存內，邪不可干”十

分相似。由於罹患呼吸道過敏症的小兒常易發生呼吸道感染，而呼吸道感染又會加重過敏的反應[22,23]，此與小兒臟腑嬌嫩，易虛易實，易寒易熱的生理與病理特點有著密切的關係。據研究顯示，人體必需微量元素代謝紊亂，可能與小兒反覆呼吸道感染有關[24,25]，有人檢測了患兒髮中鋅元素含量，發現患兒髮鋅含量低下；亦有人對患兒補充鋅劑後發現，患兒呼吸道感染的發病率顯著降低，免疫功能亦得到不同程度的改善。此反應出中醫所謂“邪之所湊，其氣必虛”的結果。中醫藏象與八綱的變化與微量元素含量的變化有關，中醫治病的特點是強調整體觀和辨證施治，根據“實則瀉之，虛則補之”的原則，調節微量元素使之恆定，維持人體內環境的平衡，將能有效地預防呼吸道反覆感染的發生，進一步改善呼吸道過敏症的病情。

中醫診治小兒疾病，是以望、聞、問、切四診進行綜合分析、歸納，做爲辨證、立法、用藥的主要依據[26,27]。兒科又稱“啞科”，因乳嬰兒不會言語，較大的小兒雖會說話，也不能正確的敘述自己的病情，加之就診時啼哭吵鬧，影響正常檢查，容易給診斷造成困難，因此本研究將延襲中國醫藥學院附設醫院中醫兒科民國八十年「小兒過敏性疾病的中醫辨證分型研究」、八十一年「中藥抗敏方治療小兒氣喘之研究」、八十三年「清鼻散治療小兒過敏性鼻炎之研究」的成果，進一步對於呼吸道過敏症兒童的頭髮進行了微量元素(包括鋅、銅、錳，鐵、鉛、鎳)、元素鈣等方面的分析及研究，以探討此症的微觀病理狀態，並配合免疫學檢驗，尋求微量元素與中醫證型之相關性，將可做爲中醫辨證論治的客觀參考依據。

材料與方法

一、研究對象

研究對象以民國 84 年 7 月至 85 年 6 月期間由中國醫藥學院附設醫院中醫兒科門診之病患篩選。選取經確定診斷爲呼吸道過敏症的幼稚園學齡小兒，經中醫辨證分爲寒勝型與熱勝型各約 50 例作爲實驗組，並以同齡正常小兒 50 例作爲對照組。爲避免各種因素對微量元素的影響，所選小兒均住在台中縣市超過一年以上，半年內未服用含金屬爲主的製劑，無激素服用史。

二、方法及進行步驟

診斷：所有的患兒均須經過臨床檢查、中醫辨證、實驗室檢查。

㈠臨床檢查：症狀、徵候及物理檢查。

㈡中醫辨證：統計患兒常見症狀及舌象之出現率，並依據馬光亞教授所編著之《中醫診斷學》與《中醫內科學》之辨證法則，對患者進行望、聞、問、切，以決定各病患之中醫證型歸屬。

中醫證型診斷標準如下：

1.熱勝型

(1)主要症候一手足心熱、 身熱、大便乾結。

(2)次要症候一面色萎黃、喜冷飲、流鼻血、唇紅、舌質偏紅、脈數。

2.寒勝型

(1)主要症候一面色晃白、肢冷、便溏。

(2)次要症候一唇白、喜熱飲、遺尿、舌淡苔白、脈遲。

診斷條件爲必需同時具備有主要症候二項，或是主要症候一項加上次要症候二項。

㈢實驗室檢查

1.血清1gE 值測定：利用E1A方法定量。

2.過敏原試驗：主要包括 Dermatophagoides pteronyssinus(d1)、Dermatophagoides farinae(d2)、Dermatophagoides microceras(d3)採 EIA method 。

3.頭髮微量元素檢驗：用不銹鋼剪刀剪取小兒枕部距頭皮 1-2公分的新生髮約0.5克，經洗滌、乾燥、濕法硝化、定容、稀釋等步驟後、應用本院公衛系所有之原子吸收光譜儀器測得鋅、銅、錳、鈣、鐵、鉛、鎳的元素的吸光度，以標準曲線法求得試樣的濃度。

附：

髮中重金屬之測定

(1)樣本採樣：採樣後頸部新生頭髮（New growth hair from hape neck），約取0.5-1.0公克，每次採樣後，剪刀均以酒精棉消毒，操作員並更換手套。

(2)頭髮之實驗室處理

A.取大約0.5-1.0 公克之頭髮置於Plastic petri dish 上。

B.以8.0% W/W Sodium lauryl sulfate 倒置於其上沖洗。

C.再以Acetone 及 deionized diswater 交替反覆沖洗，至少三次。

D.放入100℃烘箱乾燥2小時，放入乾燥箱內備用。

E.取經乾燥後之頭髮加以稱重。

F.將頭髮樣本放入30ml之燒杯內，加入3-5ml 的Ultrapure Nitric Acid蓋上錶玻璃，靜置2小時。

G.移至加熱板，加熱至140℃至近乾，再以3 ml的Nitric Acid 重覆加熱至近乾。

H.再加入Deionized diswater 調整至10ml後送入AA 或ICP-AES分析。

(3)髮中重金屬分析

A.頭髮鉛之分析

設備：原子吸收光譜分析儀，採用石墨爐式電氣加熱。

分析條件

儀器：PEKIN ELMER 5100 AAS

元素：Pb

波長：283.3nm

燈管：鉛無電極放電管(EDL)

Slit：0.7nm

背景校正：Zeeman校正

Purg gas：Ar

注射體積：20mL

Tube form：Pyro-platform

加溫步驟：

		Time(sec) Ramp	Hold		
1	80	1	10		300
2	120	1	10		300
3	850	10	30		300
4	1800	0	5	*	0
5	2650	1	5		300
6	20	10	10		300

B.髮中鉻、鈣、銅、鋅、鎂、鎳之分析

I.設備：

感應偶合電漿發射光譜儀(ICP-AES)

II.分析條件：

儀器：JOBIN YVON JY74 ICP-AES

儀器操作條件：

ICP source

Power supply：1 kw (frequency ：40.68 MHz)

Plasma gas ：Argon 12 L/min

Nebulizer gas ：Argon 0.50 L/min

Nebulizer pressure：2.5 bar

Observation height：15mm above the induction coil

Nebulizer ：concentric pneumatic nebulizer （Zirconium nozzle and 0.7 mm diameter platinum needle ）

Spectrometer

Wavelengths：Zn：213.856nm Cu：324.754nm Ca：393.366nm Mg：279.553nm Mn：257.610nm Cr：205.552nm Ni：221.647nm

Reference wavelength ：193.031nm

PM tension ：600mV for Zn，Cu，Ca，Mg，Mn，Cr，Ni，wavelength and reference wavelengths 110 mm x 110 mm ion machined holographic grating： 13,600 grooves/mm 0.64m focal length (dispesion：0.4nm/mm)

Backgroud Correction：subtration of the continuous backgroud measured at the 2 analytic wavelengths plus 0.0496 nm

C.髮中金屬濃度計算

儀器分析所得，以檢量線算出相對應的濃度(mg/ml)，再乘以樣品溶出體積(ml)，再除以原頭髮稱重(g)，即得髮中重金屬濃度(mg/g)。

三、資料分析

(一)比較呼吸道過敏症兒與正常兒微量元素含量及各個微量元素間之比值。

(二)比較不同中醫證型呼吸道過敏症兒微量元素含量及各個微量元素間之比值。

(三)分別比較不同中醫證型呼吸道過敏症兒與正常兒微量元素含量及各個微量元素間之比值。

(四)探求血清IgE值與d1、d2、d3的關係。

(五)探求微量元素的變化與血清IgE值的關係。

(六)探求微量元素的變化與中醫證型的關係。

四、統計方法

t·檢定 (Student'S t·test)

結　果

本研究共搜集研究組 101 人，對照組 50 人；研究組中屬於熱證有 53 人，寒證有 48 人 。

研究組 101 人中，所有案例均符合呼吸道過敏症的臨床表現，但是由於反覆呼吸道感染與呼吸道過敏症臨床症狀有許多相似或相同，爲求本研究與主題相符合，所以我們進一步把研究組中 IgE小於350Iu/ml列爲「疑似組」。所以本研究中疑似組 55 人、熱證 23人、寒證 23人、對照組 50 人。

男女比例（男／女）：疑似組35／20、熱證16／7、寒證18／5、對照組 20／30 。

年齡方面：疑似組從 2.6 歲至 8.41歲，平均 5.07 歲；熱證組從2.87歲至 9.08歲，平均 6.07 歲；寒證組從 3.58歲至 8.25歲，平均5.51歲；對照組從 2.41歲至 6.87歲，平均 5.14 歲。

各組的微量元素平均值中，鋅值以對照組最高，寒證組最低；銅值以疑似組最高，對照組最低；鋅／銅比值以對照組最高，疑似組最低；

鐵值以熱證組最高，寒證組最低；鈣值以對照組最高，熱證組最低；錳值以疑似組最高，對照組最低；鎳值以寒證組最高，對照組最低；鉛值以疑似組最高，對照組最低(見表一)。

表一 各組的元素平均值及鋅/銅比之平均值 (M±SD) 單位：μg/g

組別 (人)	Zn／Cu	Zn	Cu	Fe
疑似組(55)	8.579± 5.59	83.05 ± 31.02	13.34±10.55	27.09±18.25
熱證 (23)	9.122± 4.40	94.28 ± 30.28	13.22±11.14	27.94±23.51
寒證 (23)	8.635± 4.80	82.11 ± 28.63	11.46± 6.20	19.54±16.47
對照組(50)	11.376± 3.25	116.25 ± 21.65	11.02± 3.61	20.53± 3.85

組別 (人)	Ca	Mn	Ni	Pb
疑似組(55)	224.7± 111.1	0.416 ± 0.83	2.924± 3.77	8.548 ± 7.44
熱證 (23)	223.3± 77.8	0.228 ± 0.18	2.594 ± 3.10	7.292 ± 5.04
寒證 (23)	249.4± 96.3	0.297 ± 0.32	2.950 ± 7.67	7.005 ± 7.17
對照組(50)	303.5± 75.9	0.145 ± 0.07	0.561 ± 0.17	2.022 ± 1.02

疑似組、熱證組、寒證組各與對照組的比較中：

疑似組的鋅、鈣明顯低($P<0.001$)，鋅／銅比偏低($P<0.01$)； 錳、鎳、鉛偏高($P<0.01$)，鐵較高 ($P<0.05$)。

熱證組的鋅、鈣值偏低($P<0.01$)，鋅／銅比較低($P<0.05$)；鉛值明顯偏高($P<0.001$)，鎳值偏高($P<0.01$)，錳較高($P<0.05$)。

寒證組的鋅值明顯偏低($P<0.001$)，鈣值偏低，鋅／銅比較低($P<0.05$)；鉛值偏高($P<0.01$)，錳值較高($P<0.05$)。(參考表二)。

表二 各組的元素與對照組比較結果

組別	Zn／Cu	Zn	Cu	Fe	Ca	Mn	Ni	Pb
疑似組	++	+++	–	+	+++	++	++	++
熱證	+	++	–	–	++	+	++	+++
寒證	+	+++	–	–	++	+		++

* 應用 student t-test

*+：$P<0.05$ 、 ++：$P<0.01$ 、+++：$P<0.001$ 、 – ：$P>0.05$

熱證與疑似組、寒證與疑似組、熱證與寒證組之各元素比較，以及鋅／銅比之比較，各組間並無差異性，P 皆大於 0.05 。參考表三。

表三 寒證、熱證的微量元素與疑似組比較以及寒熱證之比較結果

組別	Zn／Cu	Zn	Cu	Fe	Ca	Mn	Ni	Pb
熱證與疑似組	–	–	–	–	–	–	–	–
寒證與疑似組	–	–	–	–	–	–	–	–
熱證與寒證組	–	–	–	–	–	–	–	–

* 應用 student t-test

*+：$P<0.05$ 、–：$P>0.05$

熱證與寒證組之微量元素間(Zn／Cu、Zn／Ni、Cu／Ni、Fe／Ni、Cu／Fe)之比值，兩組間並無差異性($P>0.05$)(見表四)。

表四 熱證與寒證組之微量元素間之比值之比較

	Zn／Cu	Zn／Ni	Cu／Ni	Fe／Ni	Cu／Fe
熱證與寒證組	–	–	–	–	–

* 應用 student t-test

*–： $P>0.05$

IgE 值與過敏原試驗中的 Dermatophagoides pteronyssinus (d1)、Dermatophagoides farinae (d2)、Dermatophagoides microceras(d3)之關係：依據d1、d2、d3之濃度可分爲 Grade 1 至 Grade 6 六級本研究中，當IgE 小於或等於 160 Iu/ml 時，d1、d2、d3大都爲 0 級至 1 級。

當IgE 大於 350 Iu/ml，d1、d2、d3 大都爲 4 級至 6級。

IgE 與d1、d2、d3 之平均值見表五。

表五 IgE 與d1、d2、d3 之平均值

IgE (Iu/ml)	d1	d2	d3
IgE ≦ 160	1.02	0.86	0.86
160 < IgE ≦350	3.44	3.33	3.38
IgE > 350	4.97	4.54	4.78

研究組 101 名案例中，IgE ≦ 160 Iu/ml (Ia組) 有36人、160 Iu/ml <IgE ≦350 Iu/ml (Ib組) 有19人，IgE > 350 Iu/ml (Ic組) 有46人。

微量元素鋅各組之平均值(M±SD，單位：ug/g)：Ia組 75.23±29.50、Ib組 97.87±31.49、Ic組 88.20±29.78，其中Ia組與Ib組之比P＜0.05。其他各元素以及鋅／銅比無差異性(P 皆大於0.05)。

IgE值與微量元素之關係(見表六)。

表六、 IgE值 與微量元素之關係

組別	Zn／Cu	Zn	Cu	Fe	Ca	Mn	Ni	Pb
Ia 與 Ib	－	＋	－	－	－	－	－	－
Ia 與 Ic	－	－	－	－	－	－	－	－
Ib 與 Ic	－	－	－	－	－	－	－	－

* student t-test

* －： P>0.05 ， ＋：P<0.05

* Ia組：IgE≦160 Iu/ml、Ib組：160< IgE ≦350 Iu/ml、Ic組：IgE>350 Iu/ml 。

討　論

人類是依賴著地球而生存，地球及地球上的萬物都是由化學元素所組成，人類也不例外，人體的組成元素與地球表層相似，在地殼表層中存在的九十多種元素中幾乎全能在人體內找到。體內檢測出的微量元素已有七十多種，它們的特點是在體內的濃度很低，而且都在低濃度下顯出不同的生物活性。微量元素其作用是多樣性的，例如：鋅是許多胺的活性中心，胰島素的成分之一；銅是銅蛋白的成分，鐵的吸收有關；鐵是最主要的過度金屬，組成血紅蛋白、細胞色素、鐵硫蛋白等；錳爲胺的激活、光合作用中水光解所必須；鎳是胺的激活及蛋白的組成成分，與膜的構造與功能有關；鈣是骨骼、牙齒的主要成分，爲神經傳遞和肌肉收縮所必需。其中，鋅、銅、鐵、錳、鎳、鈣等是人體必需的元素，而鉛是對人體有害的元素，體內鉛濃度偏高往往環境污染或飲食污染有關。凡佔人體總重量萬分之一 (1/10000) 以下者，稱微量元素，例如鋅、銅、鐵、錳、鎳……等；佔人體總重量萬分之一 (1/10000)以上者，稱常量元素，例如碳、氫、氧、鈣、鈉，鉀……等[28]。

中醫證型與微量元素之關係，總的來看，不論八綱中的陰、陽、氣、血，臟腑中的心、肝、脾、肺、腎，凡是有虛象的病例，其血清、全血或頭髮、指甲等不同樣品中，鋅的含量均明顯降低；銅的含量升高與降低的報導各佔一半；也有報導氣虛患者錳含量升高[29]。

疾病與微量元素之關係，張氏等對 84 例小兒厭食症及 148 例正常兒童頭髮之 15 種微量元素及 4 種宏量元素檢驗，結果患兒的鋅、銅、鐵、錳、鎳、鈷、鉬、釩、鉻、鍶等十種必需微量元素及鋁、鋇、以及鈣、磷、鎂、鉀、皆比正常兒童低[30]；夏氏等對呼吸道反覆感染兒童屬肺脾氣虛 (103 例) 和肺脾陰虛 (110 例) 共 213 例患者，並與正常兒童 (115 例) 比較，發現患兒頭髮鋅、鈣、錳均明顯下降、髮鐵有下降趨勢、髮銅明顯升高、鋅／銅比值下降、而髮鉛普遍增高。肺脾氣虛與肺脾陰虛兩組之頭髮元素並無差異性[31]。

回顧以上大陸資料我們發現：並未發現有「寒證」與「熱證」之間微量元素明確的相關成果。反倒是疾病的「有」「無」之比較，微量元素有較多且較一致的成果，似乎說明微量元素在機體內的濃度之變化，與機體「正氣」之「虛」「實」有明顯的關係。

所謂「熱證」的一系列症狀體徵，其共同的發病學原因基本上都可歸之於熱量過剩，所以表現出手足心熱、身熱、大便乾結、喜冷飲、流鼻血、唇紅、舌質偏紅、脈數等症狀。而「寒證」的一系列症狀體徵來看，其共同的發病學原因基本上都可歸之於機體熱量不足，所以表現出面色晃白、肢冷、便溏、唇白、喜熱飲、遺尿、舌淡苔白、脈遲等症狀[32]。

本研究中「熱證」與「寒證」兩組間所有的微量元素（Zn、Cu、Fe、Mn、Ni、Pb）及元素鈣，以及元素間之比值（Zn／Cu、Zn／Ni、Cu／Ni、Fe／Ni、Fe／Ni等）並無差異性（皆$P>0.05$）。所以針對呼吸道過敏症「患」兒以微量元素之數值做爲中醫辨寒熱證的數據指標，值得進一步思考。然而本研究中確定診斷爲呼吸道過敏症並且合乎熱證或寒證的患兒而各只有 23 人，案例數偏低，加上以頭髮測微量元素有較大的誤差值，也許是本研究中寒熱證間微量元素無差異性的重要原因之一。

若是就「有」、「無」呼吸道過敏症來探討「呼吸道過敏症與微量元素之關係」，本研究有如下結果：

㈠鋅值、鈣值、鋅／銅比值正常組明顯高於患兒群（包括疑似組、熱證組、寒證組）。㈡錳值，三組患兒皆高於正常組。㈢鎳值，疑似組與熱證組明顯高於正常組。㈣髮鉛濃度，三組患兒皆明顯高於正常組。

鋅是人體最重要的微量元素之一，它在人體內的含量僅次於鐵。鋅是許多蛋白質、核酸合成脢的構成成份，至少有八十種脢的活性與鋅有關[33]。鋅的生理功能與防禦機能有關，首先它維持細胞膜的完整，可以減少病原體的侵襲；此外鋅還可以促進淋巴細胞的分裂，提高抗原的應答性；鋅又可以激發免疫中樞器官－胸腺分泌胸腺激素等等[34]，所以缺鋅者常可見免疫力降低。另外，小兒厭食者脾虛患者常可測得血清鋅（或髮鋅）偏低，經過調養後，患者除了症狀改善外，鋅值檢驗也同時提高[35]。本研究中，正常組明顯高於患兒群（包括疑似組、熱證組、寒證組），可能與鋅與機體免疫機能有關。

患兒群除了鋅明顯低於正常組外，鈣也明顯低於正常組。可能與患兒群常常反覆發病，以及厭食等因素，影響鈣的攝取與吸收[36]。

骨骼的的發育或重造過程，主要是由內分泌激素通過鈣、磷代謝來完成，微量元素鋅、錳不僅與內分泌系統關係密切，錳還直接參與鈣、

磷的代謝，缺乏鋅、錳可引起骨骼生長緩慢或停滯、畸形以及軟化[37,38]。本研究中，對照組鋅、鈣值偏高、錳值反而偏低；而呼吸道過敏患兒群，鋅、鈣值偏低、錳值反而偏高。也許鋅、鈣與錳之間爲因應身體正常功能與生理狀況，其濃度也各有消長。

由於鉛的廣泛使用，幾乎沒有所謂無鉛環境的存在，鉛是多親合性毒物，它對全身各個系統都有毒害，患兒常表現食欲不振、腹痛、嘔吐、運動失調、貧血、甚而表情呆滯、顱內壓上升、腦性病變等。本研究發現：患兒群髮鉛濃度，三組患兒皆明顯高於正常組($P<0.01-0.001$)。由於鉛濃度與環境污染包括：空氣污染、水源污染、飲食污染、土地污染、工作環境污染……等關係密切，由此可證實：環境污染是造成呼吸道過敏症重要的原因之一。

結　論

呼吸道過敏症兒童之「熱證」與「寒證」患兒頭髮微量元素鋅、銅、鐵、錳、鎳、鉛、及鈣元素等，並無相關性。

然而，「呼吸道過敏症兒童」與「正常兒」間則有相關性，包括：鋅值、鈣值、鋅／銅比值，正常組明顯高於患兒群 。

錳值，患兒皆高於正常組；鎳值，疑似組與熱證組明顯高於正常組。

中醫認爲：「正氣內存，邪不可干。」從正常兒與患兒之間微量元素之變化，得以驗證。

值得注意的是：髮鉛濃度，患兒皆明顯高於正常組。環境的鉛污染，可能是呼吸道過敏症重要的原因之一。

參考文獻

1. Coombs, R. R. A., and Gell, P. G. H.： Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease, In: Gell. P. G. H. , Coombs, R. R. A., and Lachmann, P. J. (eds.) : Clinical Aspects of Immunology. 3rd Ed. London, Oxford University Press, 1975.

2. Austen, K. F., and Backer, E. L. (eds.) : Biochemistry of the Acute Allergic Reactions 2nd International Symposium. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1971.
3. Smith JM: Incidence of a topic disease. Med. Clin. North Am. 1974; 58 : 3-24
4. 謝貴雄：台灣小兒過敏病。當代醫學 1979; 6 (4) : 130-137.
5. 丁正凱、謝貴雄：台北及亞太國家孩童氣喘盛行率之研究。中華民國免疫學會學術演講會刊物 1988.
6. 湯仁彬：兒童過敏疾病免疫治療效果之評估。臨床醫學 1986; 18 : 432-434 .
7. 蔡順輝：小兒過敏性疾病的中醫辨證分型研究。行政院衛生署八十年度醫療衛生科技研究計劃報告。
8. 蔡順輝：中藥抗敏方治療小兒氣喘之研究。行政院衛生署八十一年度科技研究計畫報告。
9. 王靈合：中醫中藥防治支氣管哮喘之研究進展。上海中醫雜誌 1985; (11) : 45.
10. 徐紹勤、歐陽林：中西醫結合治療過敏性鼻炎研究中若干問題的探討。中西醫結合雜誌 1989; 9 (2) : 112-113.
11. 王琳：中醫對過敏性鼻炎研究概況。 中醫雜誌 1989; 10 : 50-51.
12. 許德金、王琦、陳志春等：丹參對小兒支氣管哮喘臨床及實驗研究。中醫雜誌 1991; 2.
13. 高尚德、馬光亞、楊蓴：中醫藥治療支氣管哮喘之評估。行政院衛生署中醫藥年報 1990; 8 : 90-98.
14. 賴志和、張永賢、許世明、劉建全：針刺對過敏性鼻炎療效評估及免疫因子之影響。行政院衛生署中醫藥年報 1990; 8 : 99-110.
15. 王人澍：過敏性鼻炎以中醫傳統辨證論治法分型治療之臨床研究。行政院衛生署中醫藥年報 1990; 8 : 111-156.
16. 劉俊昌：養陰平肝克敏丸對過敏性鼻炎療效之研究。中國醫藥學院研究年報 1988; 14 : 207-237.
17. 黃本：微量元素與人體疾病的關係。江蘇醫藥 1980; (3) : 34.
18. 孔祥瑞：必需微量元素的營養生理及臨床意義。安徽科學技術出版社第一版 1982 : 53.

19. Hopps, H. C. , The biological basis for using hair and nail for analysis of trace elements, Trace Subst. Environ. Health, 8, 59, 1974.
20. 奚景貴等：微量元素鐵、鋅及銅對大鼠免疫功能的影響。中國病理生理雜誌 1991; 7 (2) : 139.
21. 中醫免疫學：啓業書局 1985。
22. 張自良：小兒反覆呼吸道感染的免疫特點和防治。河北醫藥 1988; 10 (2) : 31.
23. 張梓荊等：全國小兒呼吸道疾病學術會議紀要。中華兒科雜誌 1988; 26 (1) : 40.
24. 夏以琳等：呼吸道反覆感染兒童頭髮微量元素的分析。遼寧中醫雜誌 1991; (7) : 6.
25. 譚茹等：小兒反覆呼吸道感染肺氣虛證與微量元素關係的研究。遼寧中醫雜 誌 1991; (7) : 8.
26. 江育仁主編：中醫兒科學。知音出版社 1989.
27. 清・吳謙等編：醫宗金鑑・幼科雜病心法要訣。文光圖書公司1976.
28. 曹治權主編：微量元素與中醫藥。中國中醫藥出版社 北京 1992; 1-35.
29. 曹治權主編：微量元素與中醫藥。中國中醫藥出版社 北京 1992; 103.
30. 岳在文：微量元素與中醫病證關係概況及展望。陝西中醫雜誌 1993; 14 (3) : 137.
31. 夏以琳等：呼吸道反覆感染兒童頭髮微量元素的分析。遼寧中醫雜誌 1991; (7) : 6-7.
32. 陳達理等：中醫基礎理論現代研究。上海中醫學院出版社 上海 1987; 74- 75.
33. 廖宇龍：孕婦鋅營養及其對胎兒的影響。國外醫學兒科學分冊 北京 1993; (3) : 63.
34. 曹治權主編：微量元素與中醫藥。中國中醫藥出版社 北京 1992; 95.
35. 孔祥和主編：微量元素與小兒疾病。人民衛生出版社 上海 1990; 127.

36. 夏以琳等：呼吸道反覆感染兒童頭髮微量元素的分析。遼寧中醫雜誌 1991; (7) : 7.
37. 曹治權主編：微量元素與中醫藥。中國中醫藥出版社 北京 1992; 96.
38. 孔祥和主編：微量元素與小兒疾病。人民衛生出版社 上海 1990; 234-236.

編號：DOH85-CM-026

活血化瘀法對結締組織疾病併發間質性肺病變療效之研究

The therapeutic effects of transforming blood stasis on connective tissue disease complicated with interstitial lung disease

張 恆 鴻

中國醫藥學院

中文摘要

間質性肺病變爲結締組織疾病常見之併發症，但目前尚無理想之療法。由於其病理機轉與中醫血瘀症相當，本研究以活血化瘀法合併西藥治療，追踪患者肺功能之變化，而進行療效之評估。

由風濕科門診篩選結締組織疾病併發間質性肺病變患者，以西藥治療其原發性疾病達穩定狀態後，使用最低維持劑量。依患者之意願分爲兩組，實驗組會診中醫，依雷諾氏症候群之有無，給予當歸四逆湯或血府逐瘀湯濃縮粉劑，連續治療六個月；對照組則不會診中醫。

十四個月間共有實驗組23例，對照組16例，均爲女性患者。以壓縮性肺容量(FVC)、肺總容量(TLC)、一氧化碳擴散率(DLCO)、肺泡平均一氧化碳擴散率(DLCO／VA)等爲指標，進行盒形圖、肺功能受損程度分級、肺功能損失計分系統等評估，結果顯示實驗組之肺功能較治療前有所改善，優於對照組。肺功能之相關變數經以一般線性模式進行分析，建立TLC及FVC之模式，發現後者在實驗組與療程長短呈正相關，且其療效明顯改善之轉折點與DLCO及DLCO／VA大致同步出現於第12週。

關鍵字：活血化瘀法、結締組織疾病、間質性肺病變

ABSTRACT

The interstitial lung disease is a common complication of connective tissue diseases. At the present time, there is no ideal treatment. Because its pathogenetic mechanism is quite compatible with that of "Blood stasis' syndrome of Chinese medicine, this study utilized the combinedtherapy of Western medicine and the method of "quickening blood and transforming stasis "of Chinese medicine for the treatment.The therapeutic effects were assessed with the pulmonary function test.

We collected the patients of connective tissue diseases associated with the interstitial lung disease in the outpatient department of rheumatology. After stabilizing the activity of primary diseases with Western medicine, we kept the drug dosage to the minimum required. According to the patient's will, we separated them into two groups.

The study group consulted the Chineses medicine department. Then, depending on the presence or absence of Raynaud's phenomenon, the patients of the study group were given the powders of DQ－4 or SF－U respectively. The treatment continued for six months. as for the control group, no consultation with the Chinese medicine department was sought.

During the period of fourteen months, we collected 23 cases for the study group and 16 casses for the control group. All patients were female. Using forced vital capacity (FVC), total lung capacity (TLC), diffusion capacity of lung for carbon monoxide (DLCO) and the ratio of DLCO over alveolar air volume (VA) as indicators, we proceeded the analysis with box plot, degree of pulmonary function impairment and modified CRP scoring system. The results showed that the improvement of

pulmonary function in the study group was greater than that of the control group. Applying the analysis of covariance to the parameters of pulmonary function test and building the model of TLC and FVC, we discovered that FVC is proportional to the length of treatment in the study group. Also, the turning point of therapeutic improvement mostly coincided with the appearance of improvemrnt of DLCO and DLCO／VA in the twelfth week of treatment course in the study group.

Key words: transforming blood stasis、connective tissue disease、interstitial lung disease.

第一章 前 言

結締組織疾病是一群免疫調節異常的發炎性疾病，併發間質性肺病變(interstitial lung disease)是這類疾病的主要死因之一，至少有5%的病人，會有此類的合併症。其早期之變化以肺泡炎(alveolitis)爲主，隨著炎症反應的進行，造成肺部的纖維化，甚至導致呼吸衰竭而死亡。各種疾病的臨床表現雖是千變萬化，但其共通的治療原則是調整紊亂的免疫機轉及其所造成的後果。可惜迄今爲止尚無理想的免疫調節劑，對肺功能的損害亦乏良策，臨床可用的藥物不多，而其副作用的報告亦復可觀。如何尋找有效的治療方法，是醫學界共同關切的課題。

免疫之功能在於辨識及保護人體自身結構而排斥異物。此種整體功能的表現有賴於許多互相對立、制約、消長、轉化的系統協同運作，免疫調節異常所導致的炎症反應雖屬變化多端，但其過程中所產生的病理變化如：循環障礙、結構變質和功能紊亂等，相當於中醫所謂氣滯血瘀。此時若不予以疏解，往往更進一步發展爲藏府功能的衰竭，終致不治。活血化瘀法的運用時機，便是在此共通的病理環節對症施治，以期達到減輕損害、緩解病情、改善預後的效果。

各種結締組織疾病所併發之間質性肺病變病理變化均相類似，中醫辨症同屬氣血痹阻，活血化瘀法爲對症之治。本項研究篩選結締組織疾病併發本症之患者 39 名，在原有的西藥中合併活血化瘀方藥治療，進行對照研究，並追踪檢查其肺功能，以分析活血化瘀療法與肺功能變化之相關性，期能針對此種棘手病變，提供治療之道。

第二章　材料與方法

第一節　患者之篩選

在彰化基督教醫院風濕科門診篩選結締組織疾病併發間質性肺病變之患者，凡經確診，不論年齡、性別均列爲研究對象。並徵詢患者，願意會診中醫，在現有的西醫治療中加入中藥治療者爲實驗組共計 23 人；不能或不願配合者爲對照組共計 16 人。另外並由該門診病歷檔案中查詢最近五年內符合篩選條件，治療期間規則追踪其肺功能之變化者亦列入對照組。

凡具以下任何條件者，均不列入研究範圍：

1. 吸烟史
2. 支氣管哮喘或慢性支氣管炎
3. 心臟病史
4. 特殊職業因素足以導致肺功能病變(如矽沈著病)
5. 類肉瘤病(sarcoidosis)
6. 癌症
7. 其他重症或併發症足以危及生命安全者

本項研究所稱之結締組織疾病，係依據美國風濕病學會公佈之診斷標準，常見者有紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、硬皮病(scleroderma)、多發性肌炎(polymyositis)、皮肌炎(dermatomyositis)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、混合型結締組織疾病(mixed connective tissue disease)、不定型結締組織疾病(undifferentiated connective tissue disease)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)、貝西氏病(Behcet's disease)等。

間質性肺病變之篩選標準以肺功能檢查爲主，凡具以下條件之一者均予認定：

1. 肺總容量(Total lung capacity)　　≦ 預測值×80%

2. 壓縮性肺活量(Forced vital capacity)　≦ 預測值×80%

3. 一氧化碳擴散率(CO diffusing capacity)　≦ 預測值×80%

第二節　研究流程

所有研究對象均在彰化基督教醫院風濕科門診追踪診療，服用西藥；其中實驗組患者每二至三週到中國醫藥學院附設醫院中醫內科風濕病門診一次，加服中藥。治療前及治療後每三個月進行肺功能檢查一次，以追踪療效。治療方式如下：

一、西藥方面：

依目前醫學界公認之治療標準，針對各病例不同之結締組織疾病在穩定狀態時，給予最低維持劑量爲原則。配合中醫治療時，西藥之治療劑量維持不變，且不作脈衝治療(如大劑量類固醇靜脈注射)。本項研究中對常見結締組織疾病使用之治療方式如下表：

表一、常見之結締組織疾病治療藥物

疾病名稱	治療藥物(毫克／每日)	
系統性紅斑性狼瘡	Prednisolone	5～10
	Plaquenil	200
類風濕性關節炎	Sulfathalazine	1000～2000
	Prednisolone	5～10
進行性系統性硬皮病	D–penicillamine	300
	Prednisolone	5～10
多發性肌炎／皮肌炎	Prednisolone	5～10
原發性休格連氏症候群	無特異療法	
混合型結締組織疾病	Prednisolone	5～10
未分化結締組織疾病	Prednisolone	5～10

二、中藥方面：

實驗組患者均經作者依傳統中醫診察標準作成診斷。凡辨症屬氣滯血瘀者，給予血府逐瘀湯濃縮粉劑，每日口服三次，每次 3 公克。室溫下兼有四肢厥逆症者，給予當歸四逆湯濃縮粉劑，每日口服三次，飯後服用，每次 3 公克，持續服用三個月至半年。

第三節　中藥之製備

本研究所使用之中藥採用濃縮粉劑，統一製備。茲將其標準處方、基原鑑定及製造方式等分述於後：

一、標準處方

血府逐瘀湯濃縮細粒每6公克中含有：

當歸……3.0 公克

地黃……3.0 公克

桃仁……4.0 公克

紅花……3.0 公克

枳殼……2.0 公克

赤芍藥……2.0 公克

柴胡……1.0 公克

甘草……1.0 公克

桔梗……1.5 公克

川芎……1.5 公克

牛膝……3.0 公克

以上生藥製成乾浸膏……4.0 公克

澱粉……2.0 公克

當歸四逆湯濃縮細粒每6公克中含有：

當歸……3.5 公克

桂枝……3.5 公克

芍藥……3.5 公克

細辛……3.5 公克

甘草……2.5 公克

木通……2.5 公克

大棗……3.0 公克

以上生藥製成乾浸膏……4.0 公克

澱粉……2.0 公克

二、製造過程：

取已經炮製完成之原料，以重量計算，加入七倍左右之水，隔火煎煮，壓力略大於一大氣壓。煮液過濾後，於 40°C 以下減壓濃縮至浸膏之含水量約爲乾浸膏之一倍量。將浸膏以流動造粒床製造顆粒，此時以澱粉爲賦形劑，加入共同造粒，溫度控制於約 50°C 左右。將顆粒過篩整粒，以使顆粒均勻。然後將合格之半成品分裝入瓶，貼標籤並加以標示製造批號，製造日期或保存期限。

第四節　肺功能檢查

儀器採用：GOULD 5000 IV Computerizd pulmonary function laboratory。

肺量測量法(spirometry)之檢查步驟如下：

1. 首先記錄患者基本資料，包括：姓名、性別、年齡、身高、體重。

2. 將性別、年齡及身高輸入儀器電腦，可得各項肺功能指標之預測值。

3. 坐於肺功能檢查儀前，以口就吹氣裝置。

4. 咬口器以管連接氣筒，其中氣體之組成爲：

氦10% ，一氧化碳0.3%，氧20% ，氮69.7%

5. 開始檢查時，以右手捏住鼻子，左手置於口旁，以防止空氣從鼻孔或口旁漏出。

6. 依照操作人員指示進行呼吸之動作，以檢測各項肺功能指標之觀察值。

7. 觀察值除以預測值所得百分比即爲肺功能值。

一、 FVC: 1. 先以平常呼吸方式進行四次呼吸。

2. 盡力深吸氣，吸滿爲止。

3. 用力呼出，直到能呼出的空氣全部出盡。

4. 呼盡之後，再用力吸入，吸滿爲止。

5. 隨後用力呼出，呼盡爲止。

二、 TLC: 1. 以平常方式進行呼吸動作。

2. 持續此種呼吸方式，直到肺總容量大於3.4公升，或氮濃度小於1.4% 時爲止。

三、 DLCO: 1. 首先以一般方式進行數次呼吸。

2. 用力將氣呼盡。

3. 極力在最短時間內深吸一口氣。

4. 閉氣10秒鐘。

5. 用力將其呼出。

DLCO之計算公式如下：

$$DLCO = \frac{60VA\ \ STPD}{(PB-47)T}\ \ln\ [(FAHe/FIHe)\ (FICO/FACO)]$$

VA 爲肺泡氣體容積(公升)。

STPD 代表0°C，760毫米汞柱氣壓，無水蒸氣狀態。

$$VA = \frac{FI'He}{FA'He}\ VI\ BTPS$$

VI爲吸入氣體容積(公升)。

BTPS代表37°C，當時大氣壓，飽和水蒸氣狀態。

FI′He＝(1－VD／VI) FIHe，VD 爲無效腔(0.085公升)。

FA′He＝0.95 FAHe。

PB　爲當時大氣壓(毫米汞柱)。

T　爲閉氣時間(10秒)。

In　爲自然對數。

FAHe爲肺泡氣體之氦濃度。

FIHe 爲呼出氣體之氦濃度。

FICO 爲吸入氣體之一氧化碳濃度。

FACO爲肺泡氣體之一氧化碳濃度。

四、 DLCO／VA ： 由DLCO 數值除以VA 計算出來。

第五節　統計分析

㈠所有患者之肺功能觀察值均依編號輸入資料庫，使用 SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, N.C., USA)統計軟體，並以共變異數分析方法進行相關性之分析(analysis of covariance)。

㈡根據 Javaheri 等提出的標準，將患者依肺功能(觀察值佔預測值之百分比)降低之程度分爲四等級，以觀察患者治療前後肺功能等級是否有所改變，其分級標準如下：

正常：≧80%

輕度：＞65%且≦79%

中度：＞50%且≦65%

重度：≦50%

㈢參考 Watters 等的記分系統，分別計算實驗組與對照組肺功能之積分，並作治療前後之比較，其計分標準見表四。

表二　肺功能計分標準

項　　目	預測值百分比(%)	計分
壓縮性肺容量	≧80	0
	75－79	1
	70－74	2
	65－69	3
	60－64	5
	55－59	7
	50－54	9
	＜　50	12
肺總容量	≧90	0
	85－89	2
	75－84	4
	65－74	6
	60－64	8
	＜　60	10
一氧化碳擴散率	≧80	0
	70－79	1
	60－69	2
	50－59	3
	40－49	4
	＜　40	5
肺泡平均一氧化碳擴散率	≧80	0
	70－79	1
	60－69	2
	50－59	3
	40－49	4
	＜　40	5

第三章　結　　果

第一節　基本資料

本項研究共篩選結締組織疾病併發間質性肺病變患者 24 人進入實驗組，其中僅 1 例爲男性，如排除不計，共有休格連氏症候群 9 人，進行性系統性硬皮病 5 人，多發性肌炎 3 人，未分化結締組織病 2 人，原發性間質性肺病變 2 人，類風濕性關節炎及混合結締組織病各 1 人。

對照組共篩選患者 21 例，其中 5 例爲男性，爲與實驗組性別條件能相匹配，亦排除不計。其中系統性紅斑性狼瘡 4 人，多發性肌炎 4 人，進行性系統性硬皮病 3 人，混合結締組織疾病 2 人，類風濕性關節炎 2 人，皮肌炎 1 人。

實驗組與對照組之年齡、身高、體重、療程等一般資料分佈狀況見表五，各項資料除療程之外，差異不大。

表三　實驗組與對照組基本資料對照表

項　目	組　別	最大值	最小值	平均值±標準差
年齡(歲)	實驗組	64	23	43.39 ± 12.23
	對照組	73	22	46.88 ± 13.84
身高(公分)	實驗組	168	149	156.17 ± 4.42
	對照組	168	150	156.75 ± 5.48
體重(公斤)	實驗組	73	44	55.43 ± 8.71
	對照組	75	45	59.31 ± 10.89
療程(週)	實驗組	26	6.5	14.89 ± 5.59
	對照組	134	7	27.75 ± 30.60

實驗組 23 例　對照組 16 例　均爲女性

第二節　盒形圖分析

以盒形圖(Box plot)綜覽實驗組與對照組肺功能數據，可作以下之比較：

一、壓縮性肺容量

圖五顯示：治療前對照組之中位數低於實驗組，但兩組 FVC 值的主要分佈並無明顯差異。治療後實驗組之中位數右移，盒形亦右移，整體而言，已有所改善。而對照組之中位數在治療後略向左移，盒形散大，整體而言，並未改善。

二、肺總容量

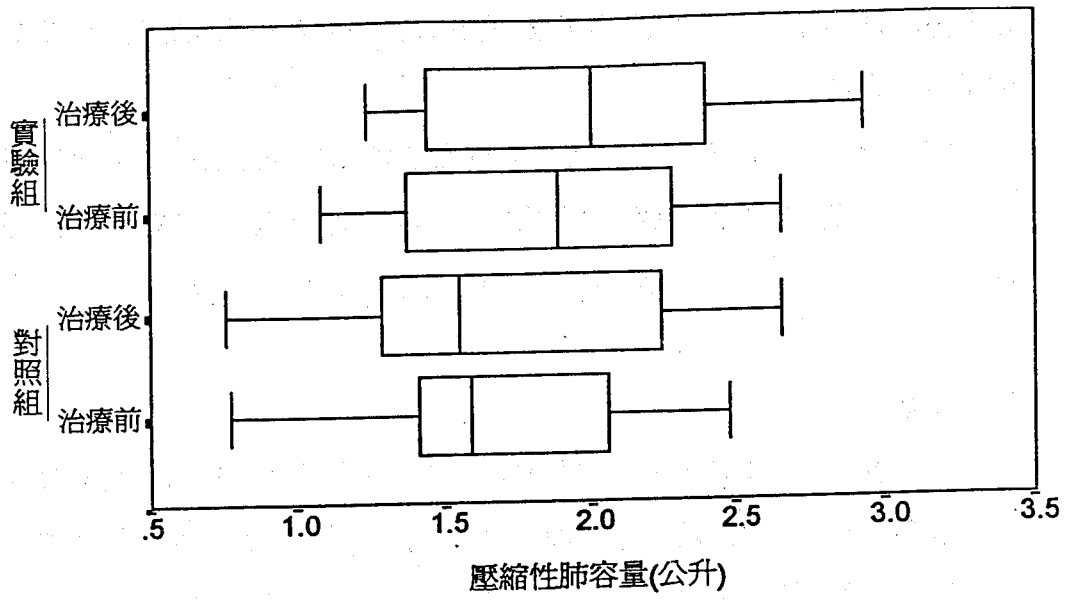
圖六顯示：治療前實驗組與對照組之中位數及大多數數據分佈相當類似，治療後實驗組中位數未見明顯移動，但盒形縮小。而對照組治療後中位數及大部分數據明顯左移，顯示肺總容量在療程中逐漸降低。

三、一氧化碳擴散率

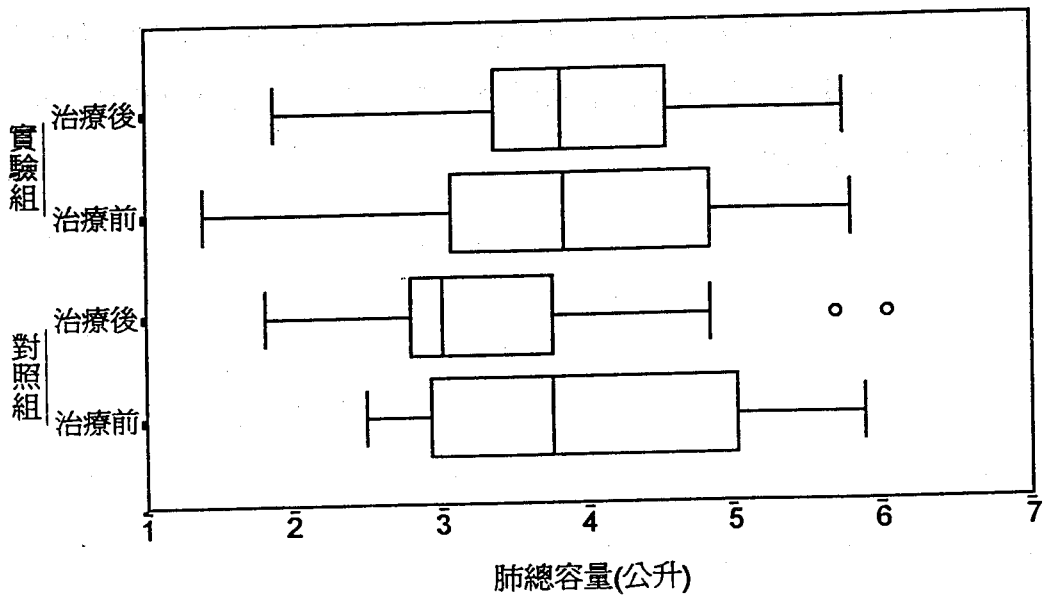
圖七顯示：治療前兩組數值分佈類似，治療後亦均有右移現象，整體而言，實驗組進步較對照組整齊。

四、肺泡平均一氧化碳擴散率

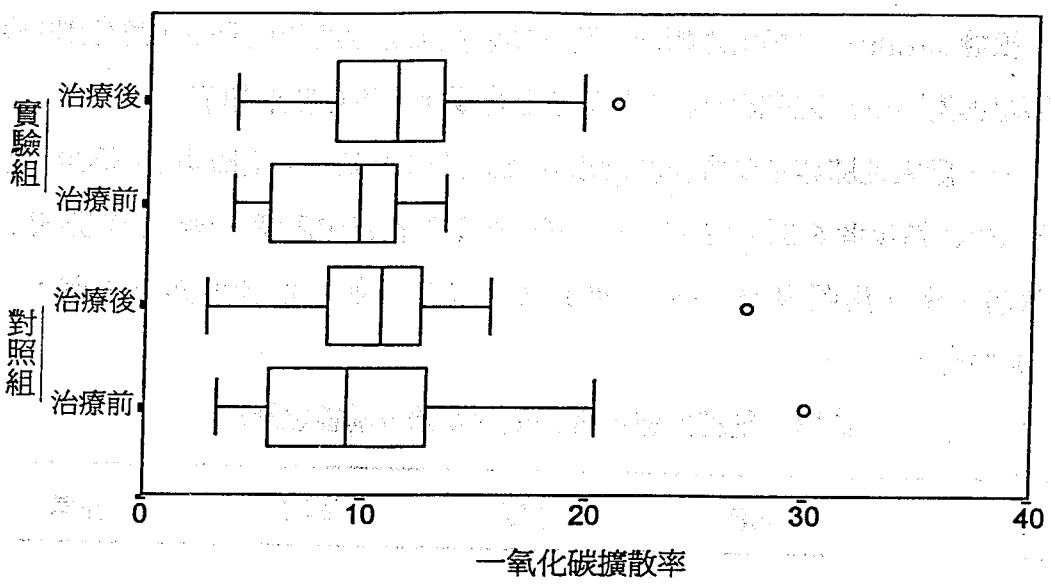
圖八顯示：治療前兩組數值分佈類似，但實驗組之中位數較對照組爲高。治療後兩組均有改善，但效應似較紛歧，實驗組數值分佈變寬，對照組則出現 4 個離群值。



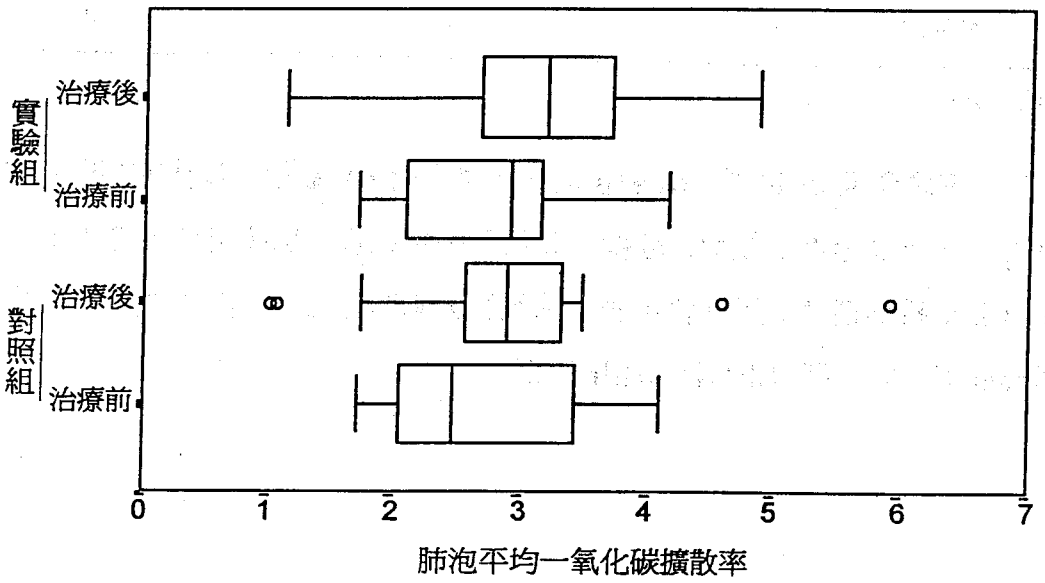
圖一　兩組患者治療前後壓縮性肺容量值盒形圖



圖二　兩組患者治療前後肺總容量值盒形圖



圖三　兩組患者治療前後一氧化碳擴散率值盒形圖



圖四　兩組患者治療前後肺泡平均一氧化碳擴散率值盒形圖

第三節　肺功能受損程度分級評估

根據 Javaheri 等提出之標準，將肺功能受損之程度予以分級，並分別評估實驗組與對照組治療前後肺功能各項指標之變化，所得結果如下：

一、壓縮性肺容量受損程度治療前後之比較見表六，實驗組 23 例中，治療後 FVC 進步者 6 例，佔 26.1%。其中由重度轉爲中度者 3 例，由輕度轉爲正常者 3 例。對照組 16 例中，治療後進步者 3 例，退步者亦有 3 例，各佔 18.75%。

表四　壓縮性肺容量受損程度治療前後之比較

	重度	中度	輕度	正常
實驗組				
治療前	7	9	7	0
治療後	4	12	4	3
對照組				
治療前	5	10	1	0
治療後	6	7	3	0

單位：人

二、肺總容量受損程度治療前後之比較見表七，實驗組治療後肺總容量進步者 2 例，皆由重度受損轉爲輕度；無任何一例退步。對照組進步者 1 例，由中度受損轉爲輕度；退步者 4 例，佔該組人數四分之一，其中 2 例係由中度轉爲輕度，另 2 例由正常轉爲輕度受損。

表五　肺總容量受損程度治療前後之比較

	重度	中度	輕度	正常
實驗組				
治療前	1	4	3	15
治療後	1	2	5	15
對照組				
治療前	1	2	4	8
治療後	1	4	5	6

單位：人

三、一氧化碳擴散率受損程度治療前後之比較見表八，實驗組治療後進步者 12 例(52.2%)，其中重度轉爲中度者 3 例，轉爲正常者 4 例；中度轉爲輕度者 1 例，轉爲正常者 3 例；重度轉爲輕度者 1 例。僅有 2 名治療後退步，其中由輕度轉爲中度者 1 例，由中度轉爲重度者 1 例。

對照組治療後進步者 4 例(25%)，均屬重度受損患者，其中轉爲中度者 2 例，轉爲輕度者 1 例，轉爲正常者 1 例。退步者亦有 3 例，其中輕度轉中度者 1 例，由正常轉爲輕度及重度者各 1 例。

表六　一氧化碳擴散率受損程度治療前後之比較

	重度	中度	輕度	正常
實驗組				
治療前	12	8	2	1
治療後	4	7	5	7
對照組				
治療前	10	2	2	2
治療後	7	6	1	2

單位：人

四、肺泡平均一氧化碳擴散率受損程度治療前後之比較見表九，實驗組治療後進步者 11 例，佔該組人數將近一半。其中由重度轉爲中度者 2 例，轉爲正常者 2 例；中度轉爲輕度者 4 例，轉爲正常者 2 例；輕度轉爲正常者 1 例。僅有 1 例退步，由中度轉爲重度。

對照組治療後亦有 4 例進步，佔該組人數四分之一。其中重度轉爲中度者 1 例，轉爲正常者 1 例；中度轉爲輕度者 2 例。此外有 3 名退步，其中由中度轉爲重度者 2 例；由正常轉爲輕度受損者 1 例。

表七　肺泡平均一氧化碳擴散率受損程度治療前後之比較

	重度	中度	輕度	正常
實驗組				
治療前	4	8	8	3
治療後	1	4	11	7
對照組				
治療前	5	6	0	5
治療後	5	3	3	5

單位：人

第四節　肺功能損失積分評估

本研究參考 Watters 等之記分系統，分別計算實驗組與對照組各病例肺功能之平均積分，所得結果如表十。在肺功能四種指標中，實驗組之進步均高於對照組。

表八　間質性肺病變平均積分*治療前後之比較

項　　目	組　別	治療前	治療後	結果+
FVC	實驗組	6.70	5.48	↑18.20%
	對照組	7.75	7.75	↔
TLC	實驗組	3.13	2.78	↑11.12%
	對照組	4.40	4.63	↓5.20%
DLCO／VA	實驗組	2.09	1.18	↑43.54%
	對照組	2.06	1.69	↑17.96%
DLCO	實驗組	3.39	2.09	↑38.34%
	對照組	3.31	3.00	↑9.37%

* 各組積分總和除以該組人數

↑表進步　↓表退步　↔表不變

第五節　共變異數分析

一、數據之分佈

研究過程中各病例肺功能之變化圖示如下：FVC 在實驗組有上升之趨勢(圖九)，在對照組則逐漸下降(圖十)，TLC 在實驗組(圖十一)與對照組(圖十二)均無顯著變化趨勢。實驗組之 DLCO 在第 12 週以後有上升之趨勢(圖十三)而對照組(圖十四)則無。DLCO／VA 之狀況(圖十五與圖十六)與 DLCO 類似。

二、一般線性模式分析

㈠ 實驗組之 FVC

$$\underset{}{\text{FVC—A}} = \underset{}{0.30} + \underset{(0.08)}{0.79}\,\text{FVC—B} - \underset{(0.09)}{0.32}\text{Sym} + \underset{(0.09)}{0.20}\text{Wt1} + \underset{(0.07)}{0.17}\text{Dur1}$$

此估計式之解釋力(R-square, R^2)與預測能力(cefficient of variation, C.V.)分別爲：

$R^2 = 0.84$

C.V.＝0.70

㈡ 對照組之 FVC

$$\text{FVC—A} = \underset{(0.13)}{0.84}\text{FVC—B} - \underset{(0.29)}{0.013}\text{Sym} + \underset{(0.24)}{0.5}\text{Wt1} - \underset{(0.11)}{0.61}\,\text{Age1} - \underset{(0.00)}{0.007}\text{Dur}$$

$R^2 = 0.98$

C.V.＝19.41

㈢ 實驗組之 TLC

$$\text{TLC—A} = \underset{}{1.31} + \underset{(0.08)}{0.75}\text{TLC—B} - \underset{(0.17)}{0.17}\text{Sym} - \underset{(0.17)}{0.34}\text{Ht1} - \underset{(0.17)}{0.12}\text{Dur1}$$

$R^2 = 0.77$

C.V.＝12.28

㈣ 對照組之 TLC

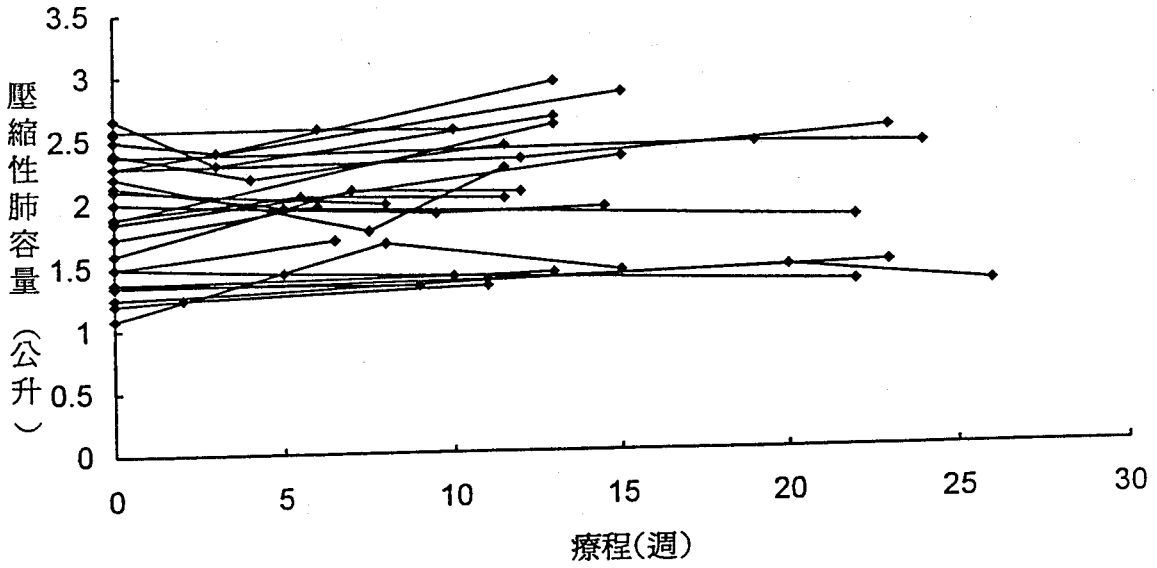
$$\underset{}{TLC\text{—}A} = \underset{}{6.24} + \underset{(0.21)}{0.11}TLC\text{—}B + \underset{(0.61)}{0.06}Sym - \underset{(0.45)}{1.41}Ht1 - \underset{(0.45)}{0.98}Age1 - \underset{(0.40)}{1.04}Dur1$$

$$R^2 = 0.76$$

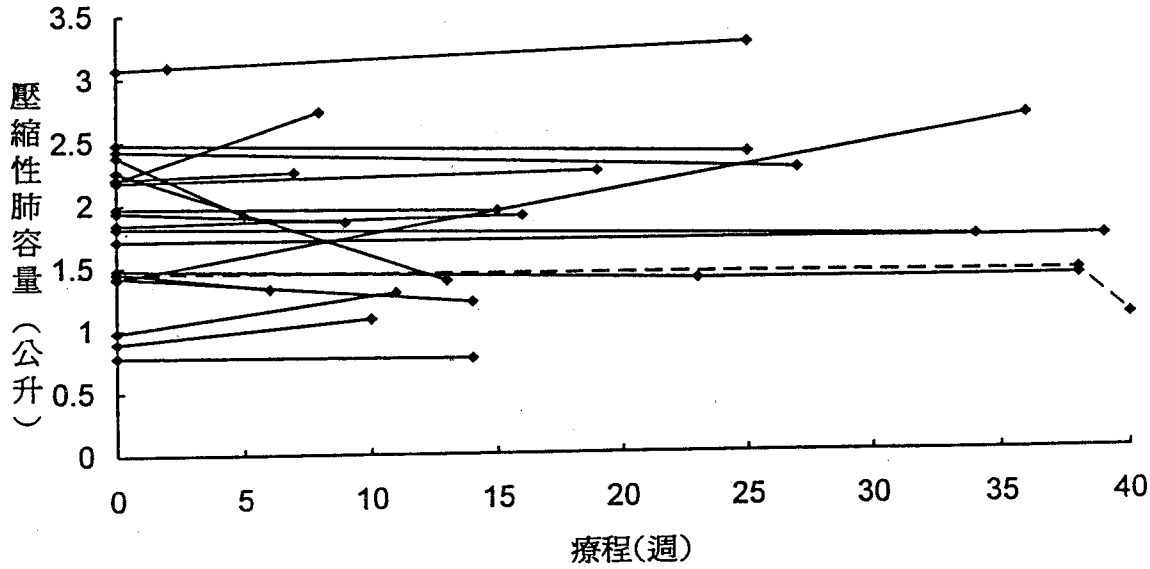
$$C.V. = 20.52$$

㈤DLCO 與 DLCO／VA

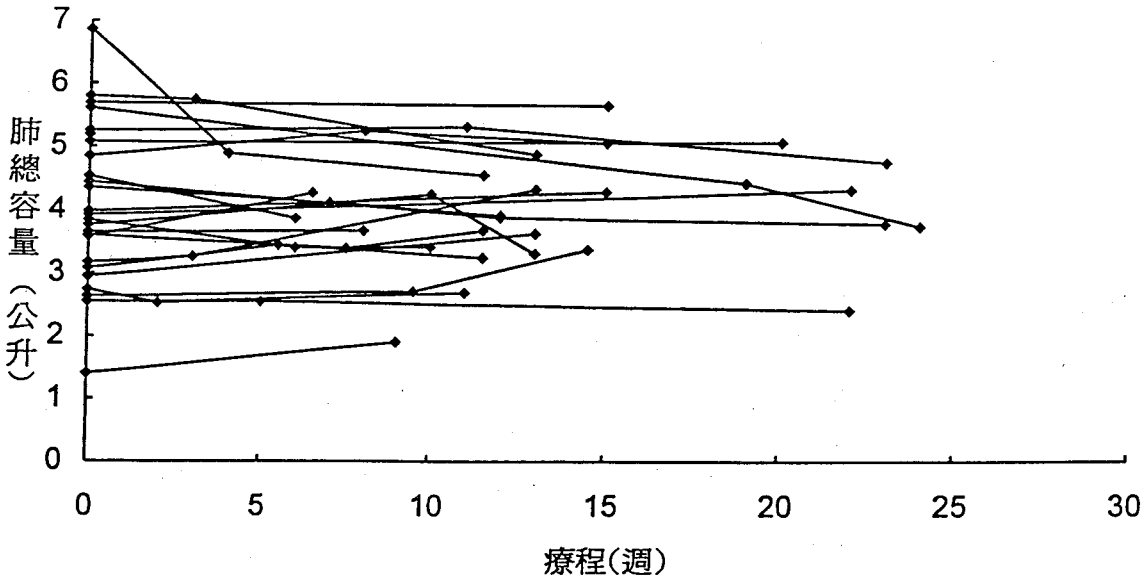
DLCO 與 DLCO／VA 之理論值算法可參考材料與方法中所述，但其儀器計算過程中，某些參數無法顯示，因此無法求得其迴歸方程式之估計式。



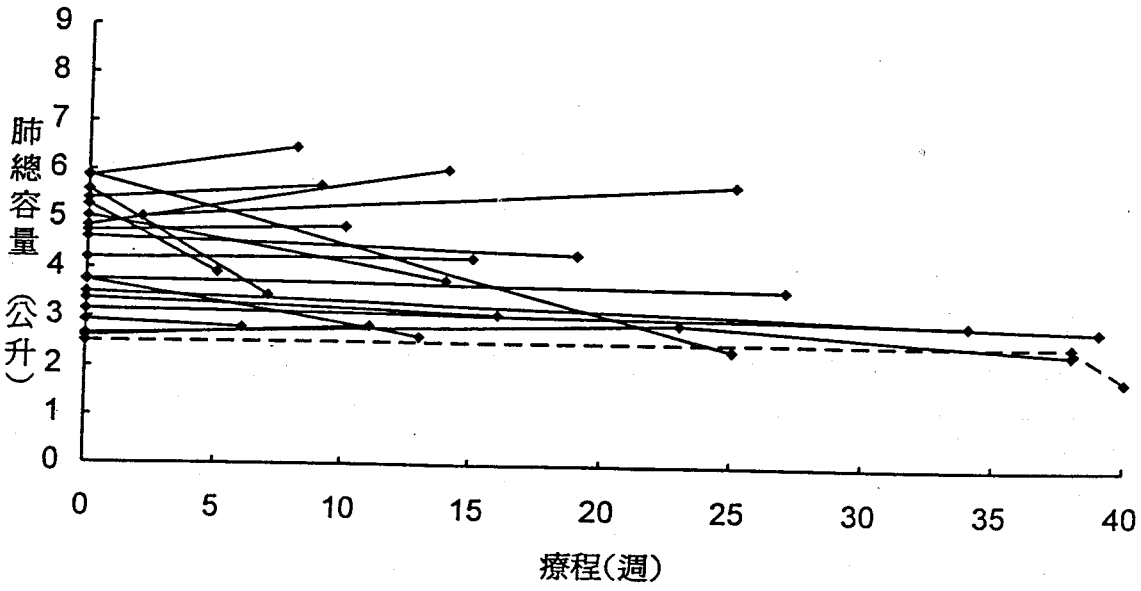
圖五　實驗組各病例治療前後壓縮性肺容量之變化



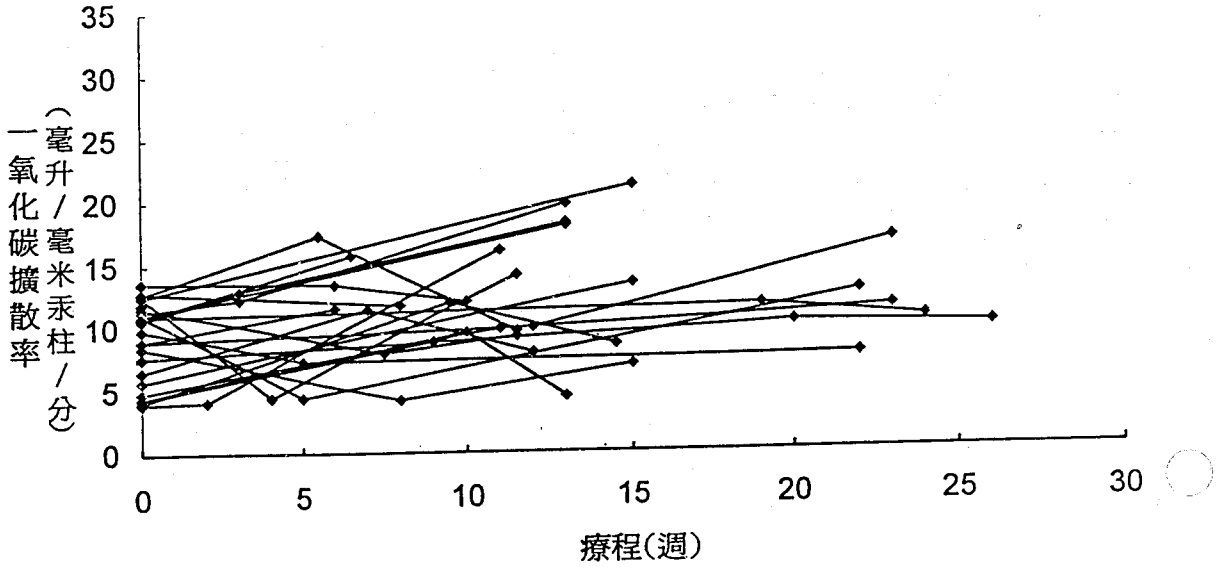
圖六　對照組各病例治療前後壓縮性肺容量之變化



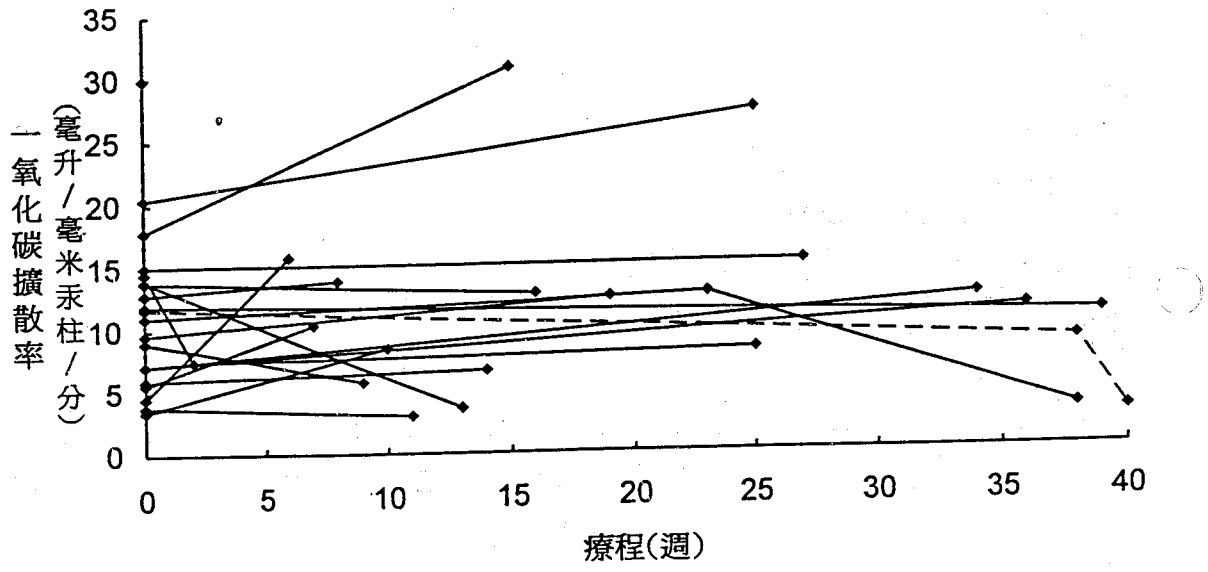
圖七　實驗組各病例治療前後肺總容量之變化



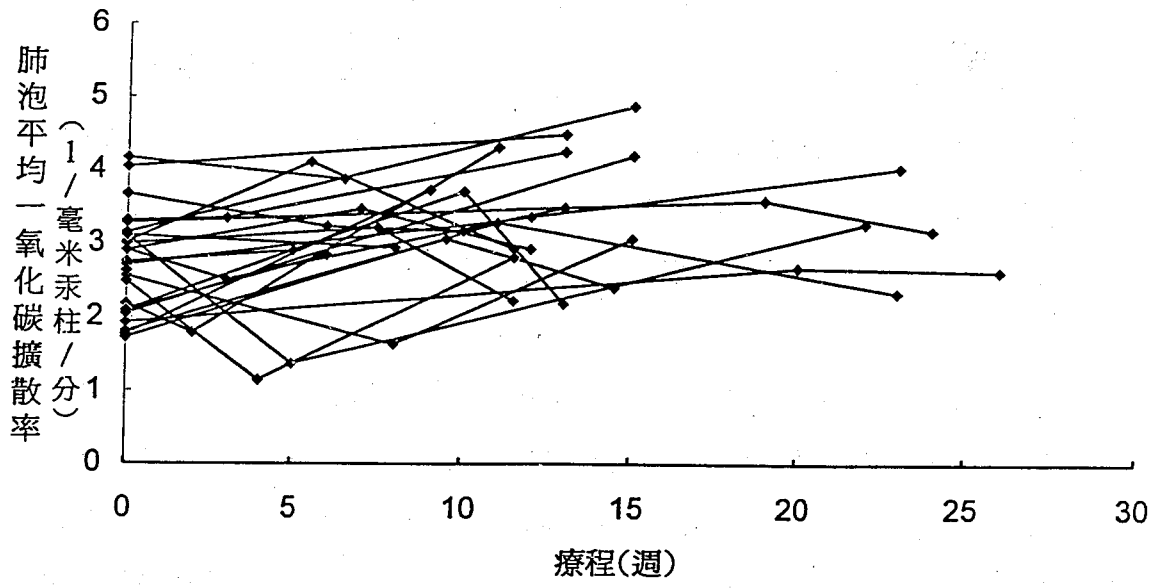
圖八　對照組各病例治療前後肺總容量之變化



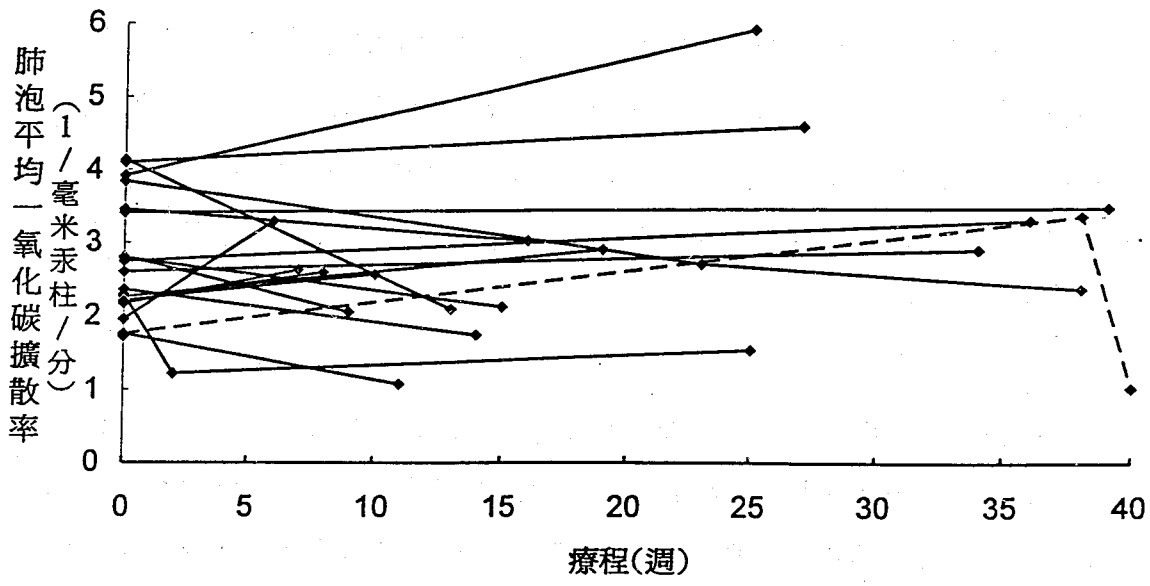
圖九　實驗組各病例治療前後一氧化碳擴散率之變化



圖十　對照組各病例治療前後一氧化碳擴散率之變化



圖十一　實驗組各病例治療前後肺泡平均一氧化碳擴散率之變化



圖十二　對照組各病例治療前後肺泡平均一氧化碳擴散率之變化

第四章　討　　論

實驗組原有男性患者一名，但由於性別爲肺功能的相關因素，且本項研究樣本不夠大，而男女比例過於懸殊，依性別進行分層分析時，僅有一個觀測值會造成統計分析上的困難，反致難以檢查出女性樣本群肺功能數據的變化規律。因此決定在統計分析中排除該名男患者。

對照組係依性別、疾病等條件匹配(matching)於實驗組，因此雖有少數男性患者，亦不納入統計分析，以保持兩組之可比較性。目前所知：男女性肺功能之不同僅止於量的差異，尚無證據顯示其生物反應性有所不同。本項研究結果雖僅反映女性患者群肺功能之療效，但推論男性患者對治療之反應很可能也有類似的變化。

肺功能各項參數與受檢者之身高、年齡、性別等資料相關，一般臨床應用均以實測數值除以正常族群之預估值，取其百分比爲判讀之依據。但不同種族之肺功能標準有所不同，同一族群不同年代之標準亦有所差異。台灣地區族群之肺功能預測程式尚未全面確立，而本項研究所採儀器之預估值係參考歐美族群標準，依此判讀，勢將產生系統性偏差，以致低估療效。因此以實測數值爲準，進行追踪比較。

本項研究患者多來自彰化、南投、雲林三縣之偏遠鄉村，與台中、彰化兩地醫護人員配合不易，由於種種原因，經常無法準時返院進行追踪檢查，因此治療後之肺功能其療程變化甚大。但此種隨時間軸而均勻散布之數據，反容易顯示出肺功能發生重要變化所須之療程。以實驗組之 FVC, DLCO, DLCO／VA 而言，此種向上轉折大約發生在第12週，對照組則否。以此推論，本項研究中西藥並用之治療方式，約須持續三個月，才能發揮其對肺功能之療效。

活血化瘀法能改善微循環，減少炎症滲出，促進吸收，使炎症局限化，有利於組織的恢復。血府逐瘀湯中的當歸、川芎、紅花等能抑制成纖維細胞，使亢進的膠原合成減弱，並能直接作用於局部，使硬化的組織軟化，可能也有促進膠原纖維溶解的作用。

活血化瘀藥對肺纖維化之臨床研究並不多見。劉杰文等曾以通脈靈(當歸、赤芍、鷄血藤、牛膝、銀花、白朮、甘草)對小白鼠之肺纖維化進行研究，發現以上藥物對纖維芽細胞有直接之抑制作用，並能減輕肺泡周圍炎症細胞的浸潤。

盧氏指出：由病理學之觀點，觀察活血化瘀法對結締組織疾病併發肺纖維化之療效，可見到大部份血管擴張，間質僅見少量成纖維細胞及小束狀膠原纖維，II型肺泡上皮細胞及肺泡腔等均接近正常，並有實驗證明能促進側枝循環之形成。

由於活血化瘀藥如桃仁、紅花、川芎、赤芍等均經由對小血管的直接作用，或間接由內分泌、副交感神經而緩解血管痙攣，降低阻力，故能提高組織灌流量，並使耐氧量增加。除了對肺本身的作用外，由於組織耗氧(O_2 consumption)能力增強，連帶可以使呼吸肌肉收縮能力增強，對 FVC 的改善也有影響。

本項研究從中醫學觀點探討結締組織疾病併發間質性肺病變之致病機轉，提出其屬血瘀症之假設，並以活血化瘀法治療一例硬皮病患者之間質性肺病變，獲致肺功能之改善。由此更進一步所篩選的實驗組 24 例患者，均有不同程度的血瘀見症，其中舌質偏紫黯或有瘀點者 19 例，脈澀者 18 例，舌脈均

見瘀象者 15 例。由此推論結締組織疾病一旦併發間質性肺病變，不論肺功能受損程度輕重，可能均已涉及血瘀症之範疇。

應用活血化瘀法治療間質性肺病變，肺功能之改善與舌診、脈診或其他瘀症體徵之改善是否有相關之變化，非常值得探討。目前傳統的辨症論治在量化上尚有困難，如能對中醫臨床測量方法如舌診、脈診等作進一步發展，可能有助於對血瘀症程度的分級評估。有報告指出：血瘀症體徵明顯者，微循環障礙的程度亦較嚴重；而經過活血化瘀治療後，臨床瘀症改善，微循環障礙也相應好轉。由此觀之，以微循環多參數綜合測定血瘀之程度，似爲可行的研究方向。

本項研究之臨床觀察顯示：實驗組合併活血化瘀療法，在 FVC, DLCO, DLCO／VA 等肺功能指標上，獲致比對照組更顯著的療效。根據肺纖維化之病理生理機轉，推論此等療效可能是經由改善血管內皮的滲透性，減少炎症滲出物或經由抑制纖維等細胞的作用，使肺纖維化的進行受到抑制，因而使壓縮性肺活量及一氧化碳擴散率得以改善。然而其對纖維芽細胞除了直接抑制之外，是否也能經由對各種細胞激素或生長激素的抑制，間接抑制纖維芽細胞合成膠原纖維，則尚未可知。如能經由氣管灌洗液中發炎細胞及各種細胞激素的變化加以分析，或經由肺活體切片及免疫組織染色法之研究，當能更進一步探討活血化瘀法對肺纖維化的作用機轉。

第五章　結　　論

本項研究以結締組織患者併發之間質性肺病變爲治療對象，在門診進行肺功能之療效評估。研究結果顯示：實驗組肺功能之改善大致出現在療程之第 12 週，對照組則無此現象。

肺功能受損程度分級統計結果：實驗組 FVC 治療後，升級者達四分之一，DLCO 及 DLCO／VA 升級者亦達約二分之一，均顯著高於對照組。實驗組 TLC 升級人數雖較少，但亦無人降級；而對照組降級人數達四分之一。

間質性肺病變之積分方面，DLCO改善之百分比實驗組約爲對照組的 4 倍，DLCO／VA 則爲 2.5 倍。實驗組之 TLC 及 FVC 改善者分別約爲 10% 及 20%，對照組則無改善。

活血化瘀法對結締組織疾病併發間質性肺病變患者顯有緩解症狀，改善肺功能的效果，揭示中醫藥對此種棘手病變的治療有特殊的意義。

參考文獻

1. Wiedeman HP, Matthay RA: Pulmonary manifestations of the collagen vascular disease. Ann Rev Med 1992; 43:17－35.
2. Schwarz MI, King TE: Interstitial lung disease. Mosby year book 1993; 1－2.
3. Javaheri S, Sicilian L: Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. Thorax, 1992; 47: 93–7.
4. Binder RE, Mitchell CA, Schoenderg JB: Lung function among black and white children. Am Rev Respir Dis 1976; 114:955–9.
5. Rossiter CE, Weill H : Ethnic differences in lung function: evidence for proportional differences. Int J Epidemiol 1974; 3:55–61.
6. Sidor R, Peters JM : Differences in ventilatory capacity of Irish and Italian fire fighters. Am Rev Respir Dis 1973; 108:669–71.
7. Mathur N, Rastogi SK, Gupta BN, Husain T: A global comparison of predicting equations on spirometry in the male population. Int J Epidemiol 1990; 19:331–8.
8. Oscharwitz M, Edlavitch SA, Baker TR : Differences in pulmonary functions in various racial groups. Am J Epidemiol 1972; 96:319–27.
9. Yang SC : Re–evaluation of the ventilatrry function in normal Chinese: Comparison with the results of a survey conducted 15 years ago. J Formos Med Assoc 1993; 92:S152–9.
10. 活血化瘀療法臨床實踐，啓業書局，台北，1982; 36–40.
11. 劉杰文等：活血化瘀藥物—有效單體："764–3"抗肺纖維化的實驗研究。血瘀證與活血化瘀研究，學苑出版社，北京，1990; 89–91.
12. 石晶華：脈通靈1號的研究，血瘀證與活血化瘀研究，學苑出版社，北京，

1990; 38–40.

13. 盧君健：結締組織病中西醫診治學，人民衛生出版社，北京，1992; 208–10.

14. 姜春華：活血化瘀研究，上海科學技術出版社，上海，1981；194–213, 262, 283, 297.

中醫藥年報 第十五期第一冊

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　眞：(02)3914900
印　刷：啓展彩色製版印刷有限公司
地　址：板橋市中山路二段465巷81號2F
電　話：(02)9577563
中華民國八十六年五月出版

統一編號
016204860012



健康是您的權利　保健是您的責任

ISBN 957-00-9297-1（第一冊：平裝）