

R
008.8
7571-1
89

中山醫學院醫學研究所碩士論文

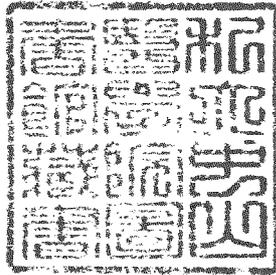
Master Thesis, Institute of Medicine,
Chung-Shan Medical and Dental College.

指導教授：施宏哲博士

Shih Hung-Che Ph.D.

以動物實驗方式來探討中藥方劑 解熱效果之藥理作用

Study of Pharmacology of Antipyretic, Analgesic and
Sedative Effects of Chinese Medicine in Animals



研究生：陳關勇

Chen Kuan-Yung

中華民國八十七年十二月十六日

中山醫學院圖書館



C054590

授權書
(博碩士論文)

本授權書所授權之論文為本人在 私立中山醫學院大學(學院) 醫學研究系所
甲 組 八十七 學年度第 一 學期取得 碩 士學位之論文。

論文名稱: 以動物實驗方式來探討中藥方劑解熱效果之藥理作用

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授于行政院國家科學委員會科學技術資料中心、國家圖書館及本人畢業學校圖書館，得不限地域、時間與次數以微縮、光碟或數位化等各種方式重製後散布發行或上載網路。

本論文為本人向經濟部智慧財產局申請專利的附件之一，請將全文資料延後兩年後再公開。(請註明文號:)

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授于教育部指定送繳之圖書館及本人畢業學校圖書館，為學術研究之目的以各種方法重製，或為上述目的再授權他人以各種方法重製，不限地域與時間，惟每人以一份為限。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。上述同意與不同意之欄位若未夠選，本人同意視同授權。

指導教授姓名:

施宏哲

研究生簽名:
(親筆正楷)

陳開勇

學號:
(務必填寫)

R85107

日期:民國 88年 2月 1日

1. 本授權書請以黑筆撰寫並影印裝訂於書名頁之次頁。
2. 授權第一項者，請再交論文一本于畢業學校承辦人員或逕寄台北市 10636 和平東路二段 106 號 1702 室 國科會科學技術資料中心 江守田、王淑貞。(本授權書諮詢電話:02-27377746)
3. 本授權書於民國 85 年 4 月 10 日送請經濟部智慧財產局修正定稿。
4. 本案依據教育部國家圖書館 85.4.19 台(85)圖編字第 712 號函辦理。

本論文為中山醫學院授予醫學碩士學位之必備條件之一，經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過。

口試委員

陽明大學醫學系副教授

沈友直 博士

沈友直

中山醫學院醫學研究所副教授

鄭敏雄 博士

鄭敏雄

中山醫學院醫學研究所副教授
(論文指導教授)

施宏哲 博士

施宏哲

中華民國八十七年十二月

學生陳關勇論文題目為以動物實驗方式來探討中藥方劑解熱效果之藥理作用，其論文已經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其指導教授核閱後無誤。

指導教授：施宏哲 博士

簽名：



中華民國八十七年十二月二十一日

目 錄

	頁次
中文摘要	2-3
英文摘要	4-6
緒 言	7- 10
材料與方法	10-15
一、實驗動物	10
二、實驗藥物	10-11
三、實驗儀器	11-12
四、實驗方法	12-15
A·自發運動之測定	12-13
B·抗不安作用	13
C·鎮痛作用	13-14
D·解熱作用	14
E·腦內單胺含量之測定	14-15
五、數據統計法	15
結果	16-19
討論	20-26
結論	27
誌謝	28
圖表	29-51
引用文獻	52-63

摘 要

本研究之目的主在探討中藥方劑作用於實驗動物之解熱、鎮痛、抗不安之效果及自發運動之影響，並測定腦內 Nor-adrenaline(NA)，Dopamine(DA)，Serotonin (5-HT)之單胺(Monoamine)含量之變化，用以探討中藥方劑解熱作用的機轉。本實驗使用的中藥方劑有：桂枝湯(G.Z.T.：傷寒論)、葛根黃芩黃連湯(G.G.H.L.H.Q.T.：傷寒論)、川芎茶調散(C.X.C.T.S.：太平惠民和劑局方)，銀翹散(Y.Q.S.：溫病條辨)。給藥劑量為 250mg/kg、500mg/kg、1000mg/kg、1500mg/kg，分別以口服給藥法(P.O)投予。口服蒸餾水之組群為對照組。

實驗結果顯示：桂枝湯、川芎茶調散有良好的解熱作用；葛根黃芩黃連湯 250mg/kg、1000mg/kg，川芎茶調散 250mg/kg 呈現有意義的鎮痛效果($P<0.01$ ， $P<0.05$ ， $P<0.001$)；桂枝湯、川芎茶調散、銀翹散呈現有意義的縮短誘發睡眠的時間 ($P<0.01$; $P<0.01$, $P<0.001$; $P<0.05$)；川芎茶調散、

銀翹散對睡眠的時間呈現有意的延長 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)；自發運動量的影響試驗中，葛根黃芩黃連湯 500mg/kg，桂枝湯 1000mg/kg 有抑制步行 (ambulation) 及站立 (rearing) 的作用，其他試藥則不明顯；腦內單胺含量之測定項目中，桂枝湯 500mg/kg 給藥群在海馬區 NA, DA, 5-HT 量呈現有意義之降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)，1000mg/kg 給藥群在海馬區之 NA, DA, 5-HT 之含量呈現有意義之降低 ($P < 0.05$)；川芎茶調散 500mg/kg，1000mg/kg 於海馬區之 NA 呈現有意義之降低 ($P < 0.05$)，1000mg/kg 於海馬區 5-HT 亦呈現有意義之降低 ($P < 0.05$)；葛根黃芩黃連湯 1000mg/kg 於海馬區 NA 含量呈現有意義 ($P < 0.05$) 之降低。

由以上實驗結果得知，本研究中所使用的方劑具有良好之解熱、鎮痛及抗不安作用，對自發運動亦無不良影響，各方劑對腦中單胺含量變化之檢測，經由 HPLC 之測定可以推論出本研究中所使用方劑的解熱作用是透過海馬區單胺神經元的投射作用影響體溫的調節。

Abstract

The holistic approach and generally mind nature of Traditional Chinese Medicine(TCM) may make them ideal as “alternatives” to or “supplements” for Western medicines. The majority of TCMs is prescribed as formulations of multiple principles in combinations to yield best therapeutic effects. However, although clinically tested, many of these formulations lack rigid scientific scrutiny, making the appreciation of the underlying mechanisms of action difficult and impeding their acceptance. Using standard laboratory techniques, the present project sought to evaluate, in experimental animals, the antipyretic, analgesic, anti-anxiety and behavioral effects of 4 representative formulations. In addition, as a means of examining the possible underlying mechanisms, brain monoamines were measured. The 4 representative formulations were Gui Zhi Tang (G.Z.T.), Ge Gan Huang Lian Huang Qin Tang(G.G.H.L.H.Q.T.), Chung Xiong Cha Tino San(C.X.C.T.S.), and Yin Qiao San(Y.Q.S.). Following mixing in prescribed proportions, the herbs were extracted according to standard extraction procedures. The resulting water extracts were condensed,

stored refrigerated, and administered to test animals orally at doses of 250, 500 and 1000mg/kg. Control animals were given distilled water. Antipyretic effects were assessed according to the test drugs' abilities to lower body temperature in New Zealand White rabbits following fever induction with standard pyrogens. Acetylsalicylate (Aspirin) served as the positive control. Analgesic potencies were compared with that of morphine in reduction of writhing episodes following abdominal injection of acetic acid in Wistar rats. Hypnotic effects were used to reflect anti-anxiety effectiveness by measuring sleep onset and duration in ICR mice following pentobarbital induction. Effects on behavior were examined by monitoring ambulatory and stereotypic (rearing) behaviors in mice. Brain monoamines in Wistar rats were assayed using high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection. Results indicated that (1) C.X.C.T.S. at doses of 500 and 1000mg/kg showed good antipyretic effects, (2) G.G.H.L.H.Q.T. at doses of 250 and 1000mg/kg and C.X.C.T.S. at 250mg/kg had significant analgesic effects($p < 0.01, 0.05$ and 0.001 respectively), (3) G.Z.T., and C.X.C.T.S., Y.Q.S. at doses of 500 and 1000mg/kg

significantly shortened onset time of pentobarbital induced sleep ($p < 0.01$, 0.01 , 0.001 and 0.001 respectively) while C.X.C.T.S. at doses of 500 and 1000mg/kg and Y.Q.S. at the dose of 1000mg/kg significantly prolonged the sleeping time, (4) G.G.H.L.H.Q.T. at 500mg/kg and G.Z.T. and 1000mg/kg significantly inhibited the levels of ambulation and rearing and (5) G.Z.T. at 500mg/kg lowered all 3 monoamines (nor-epinephrine [NA] ,dopamine [DA] and serotonin [5-HT]) ($p < 0.05$, 0.01 and 0.001 respectively). At 1000mg/kg the results were similar ($p < 0.05$, 0.05 and 0.05). C.X.C.T.S. at 500mg/kg lowered NA($p < 0.05$) while at 1000mg/kg both NA and 5-HT were lowered in hippocampus.($p < 0.01$, 0.05 respectively).

These results suggested good antipyretic, analgesic and anti-anxiety properties for some of these formulations. Behavioral effects were not pronounced. The consistent reduction hippocampal 5-HT contents observed alongside antipyrexia suggested an association, possibly through reduction in activities in these serotonergic neurons projected to the hypothalamus, the temperature regulating center in the central nervous system.

緒 言

“解熱”一詞中醫稱之為解表或汗法，也就是解外感之熱症。外感熱症可分表寒與表熱兩種，其差異在畏風寒之輕重和口渴與否，畏風寒重而口不渴為表寒症，表熱症微畏風寒而口渴，其治療法則即所謂治寒以溫之，熱以清之，亦即採辛溫解表寒，辛涼清表熱，將外邪驅之隨汗出而熱解。(1·2·3)

依現代的醫學觀點，熱症之產生係肇因於感染、發炎、免疫反應、毒素和藥物等誘發巨噬細胞 (macrophage)、單核球 (monocyte) . . . 等分泌細胞動素 (cytokine) -- 白血球間質素 (interleukin, IL-1, IL-6)、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、干擾素 (interferon, IFN) 等，藉由細胞動素促使血管內皮細胞 (endothelial cell)，特別是第三腦室視上隱窩的下視丘終板血管組織 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT)^(4,5,6,13) 產生前列腺素 (prostaglandin, PG)，PG 再刺激下視丘體溫調節中樞 (thermoregulatory

center of hypothalamus)，將設定點 (set-point) 升高，因而影響血管運動中樞 (vasomotor center)，致使周邊血管收縮減少熱量的散失⁽⁴⁻¹³⁾；一方面由周邊體溫感覺受器傳遞訊息至橋腦背內側網狀組織 (dorsomedial reticular formation) 或藍斑 (locus coeruleus) 以及縫合核 (nucleus raphe magnus) 等單胺神經元的投射作用，來修飾體溫調節中樞的作用⁽¹⁴⁻²²⁾，另一方面透過增加促進皮質素釋放因子 (corticotropin-releasing factor) 刺激腎上腺皮質素促進荷爾蒙 (adrenocorticotropin hormone, ACTH) 分泌，以促進腎上腺皮質部分泌糖皮質素 (glucocorticoid)，造成肌肉之蛋白質分解 (proteolysis) 及提高血糖新生作用 (gluconeogenesis) 使血糖升高^(4, 23-28)。而 PG 或是藍斑之 nor-adrenaline 神經元直接刺激腎上腺髓質部 (adrenal medulla) 分泌兒茶酚胺 (catecholamine) 造成肝醣分解 (glycogenolysis) 及脂質分解 (lipolysis) 提高代謝作用而產熱^(23, 28)。綜合以上結果使得散熱減少，產熱增加而導致發燒。現代解熱作用藥物可分兩類，即類固醇 (steroid) 與非類固醇 (non-steroid anti-inflammatory

drug, NSAID), 前者抑制內源性致熱原 (endogenous pyrogen, EP) 之合成與釋放, 後者則是抑制 PG 之合成^(4,7), 其作用機轉不同, 類固醇副作用大且抑制免疫系統, 對於感染引起之熱症反而益形惡化, 故不被應用於解熱藥物⁽⁴⁾, NSAID 雖廣被使用, 但仍有不少副作用卻是不爭的事實^(4,7), 相對於此, 作用緩和且副作用較少具解熱作用的傳統中藥方劑則甚少被研究。

經由古籍之記載^(72~75)及現代研究之報告指出, 桂枝湯 (傷寒論)、川芎茶調散 (太平惠民和劑局方)、銀翹散 (溫病條辨)、葛根黃芩黃連湯 (傷寒論) 以發表解肌、斂營和衛的方式來治療表症, 均有良好療效^(1, 3, 29-37); 然而其作用機轉尚未完全被了解, 故本研究以四種方劑, 辛溫方以桂枝湯、川芎茶調散為代表, 辛涼方以銀翹散、葛根黃芩黃連湯為代表, 來探討中藥解表方劑之解熱作用, 實驗中亦進行鎮痛作用, 抗不安效果, 自發運動和腦內單胺含量之測定, 藉以確定中藥解表方劑之作用機轉。

經由本實驗的過程得知桂枝湯及川芎茶調散具有明顯的降溫作用且桂枝湯 500mg/kg 之給藥群, 其效果與

投予 500mg/kg Aspirin 之對照組相似。於鎮痛效果：葛根黃芩黃連湯、桂枝湯及川芎茶調散均可見到具有抑制內臟疼痛之效果。

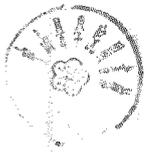
材料與方法

一、實驗動物

實驗中所使用的動物為：健康雄性紐西蘭種大白兔體重 2.0 ± 0.2 kg，健康雄性 Wistar 系大白鼠體重 200 ± 20 g 及健康雄性 ICR 系小白鼠體重 20 ± 2 g，大白兔購自新化實驗兔養殖場，大白鼠及小白鼠則購自行政院南港國家實驗動物繁殖及研究中心。實驗期中動物飼育在室溫 25 ± 1 °C，相對濕度 $55 \pm 5\%$ ，照明時間 07:00~19:00 之 SPF 級動物飼育室內，水及飼料則自由攝取，動物需在飼育室內經過五天以上的飼育才可供實驗之用。

二、實驗藥物

本實驗中所使用的中藥方劑—桂枝湯、葛根黃芩黃連湯、川芎茶調散及銀翹散之處方如表一所示。製備時悉遵照局方中所規定的藥材及用量，選用無蟲蛀腐壞的優良藥材，依表二所示之步驟製備，製成



不含酒精成分的浸膏劑，儲存於冰箱冷凍保存以備使用時之需，實驗進行時以口服給藥法分別給予 250mg/kg，500mg/kg，1000mg/kg 及 1500mg/kg 之劑量，以口服蒸餾水之動物群為對照組，本實驗中所使用之其他藥物如下：

1. Pyrogen
2. Acetylsalicylic acid (Aspirin) (Sigma)
3. Morphine HCl (Sigma)
4. 1% acetic acid (Sigma)
5. Sodium pentobarbital (Sigma)
6. PIC_{B7} (Waters)
7. N-butanol, n-methanol, n-heptane (Sigma)
8. Distilled water

三、實驗儀器：

1. 動物用肛溫計
2. Hall 之 open - field(fig.1)：底面直徑 60cm，壁高 50cm，上緣直徑 80cm 之盆狀桶器，內面塗上灰色之油漆，底面以黑色線條畫分成幾乎相等面積的 19 個區域。底面正中央上方 80cm 處置一個

100W 之白色燈泡使裝置內部能保持一定照明度。

3.High performance liquid chromatography : (HPLC,Waters) Model 440 Absorbance Detector , Data Module Model 746 和 Model 717 Autosampler (fig 2). 本儀器之 Detector 為 UV 波長 280nm;Column 為 Phenyl,長度 30 公分。

四、實驗方法：

A. 自發運動之測定 (open-field test)⁽³⁸⁾

每組 10 隻小白鼠為實驗對象，共 13 組，動物於實驗前 24 小時予以絕食，水分則不予限制；本實驗依 Hall open-field 之裝置來進行實驗操作，實驗時在隔音設備之暗室中進行試驗，以人工監測並錄影測定每 3 分鐘之自發運動量 (ambulation：動物行經格子數，rearing：動物舉前肢站立數)。以口服給藥法投予蒸餾水 5ml/kg (對照組) 及 500mg/kg，1000mg/kg，1500mg/kg 之桂枝湯、銀翹散、川芎茶調散及葛根黃芩黃連湯 (試驗組)，測定給藥後 15，30，60，90，120，

150，180，240，300，360 分鐘及 24 小時後之各項行為動作及自發運動量。

B·抗不安作用：

每組 10 隻小白鼠為實驗對象，共 9 組，口服給藥投予蒸餾水 5ml/kg（對照組）及 500mg/kg, 1000mg/kg 之四種方劑（試驗組），30 分鐘後以腹腔注射法投與 3.5mg/kg sodium pentobarbital，測定各給藥群之誘發睡眠（on set）及持續睡眠（duration）之時間，實驗時以正向反射消失為誘發睡眠之時，恢復正常時為睡醒之時，計算出其睡眠作用的持續時間。

C·鎮痛作用：

每組使用 8 隻大白鼠為實驗對象，共 14 組，分別以口服給藥法投予蒸餾水 5ml/kg（控制組），及 250mg/kg，500mg/kg，1000mg/kg 之桂枝湯、銀翹散、川芎茶調散及葛根黃芩黃連湯（試驗組），同時以腹腔注射法投予 35 mg/kg morphine（對照組），上述各組於投藥 30 分鐘後，腹腔注射 0.7% acetic acid 10ml/kg，經 20

分鐘後進行觀測扭體 (fig.3) 15 分鐘，並記錄扭體次數。

D. 解熱作用：

每組 8 隻大白兔為實驗對象，共 11 組，動物於實驗前 24 小時予以絕食，水分則不予限制；實驗當天早上八點將動物用肛溫計插入大白兔肛門深入約五公分，測定時間三分鐘，測基礎肛溫並記錄之，隨即以口服給藥法投予蒸餾水 5ml/kg (控制組)，及 500mg/kg，1000mg/kg 之桂枝湯，銀翹散，川芎茶調散及葛根黃芩黃連湯 (試驗組) 和 500mg/kg，1000mg/kg 之 Aspirin (對照組)，口服經 1 小時後於每隻大白兔耳靜脈施打 0.2ml/kg 含 Pyrogen 之外毒素，測定靜脈注射外毒素 30，60，90，120，150，180，240，300，360 分及 24 小時後肛溫之變化。

E. 腦內單胺含量之測定：

每組 6 隻大白鼠為實驗對象，共 9 組，以口服給藥法投予蒸餾水 5ml/kg 及 500mg/kg，

1000mg/kg 之桂枝湯、銀翹散、川芎茶調散、葛根黃芩黃連湯，30 分鐘後將動物斷頭犧牲，迅速將腦部取出，於 4°C 的環境中將腦組織分割成皮質部 (cortex)、下視丘 (hypothalamus)、海馬回 (hippocampus)、杏仁核 (amygdala) 等四部位；依澀谷健⁽³⁹⁾ 的方法，使用美商 Waters (沃特司) 出品的 HPLC Model 440 Absorbance Detector, Data. Module Model 746, 以及 Model 717 Autosampler), 分析腦內單胺 (monoamine: NA, DA, 5-HT) 含量變化，將對照組之算術平均值設為 100%，而後加以比較之。

五、數據統計法：

本實驗所得之數據均以平均值±標準誤 (Mean±S.E.) 來表示。實驗組與對照組之間之比較係用 One Way Anova 統計法， $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ ，為統計上顯著差異。

結果

一、自發運動之測定：

Fig.9 至 fig.14 顯示，對照組之步行 (ambulation) 經過格數由開始 61.6 ± 7.41 至 24 小時後 25.5 ± 5.21 ，所形成凹形曲線，在 0~120 分鐘區間緩降，在 240~360 分鐘區間形成谷區，300 分鐘為最低只有 4.5 ± 1.49 ；站立 (rearing) 的次數形成之曲線亦類似，亦即起始 13.5 ± 2.51 至 24 小時後 4.4 ± 1.15 所形成凹形曲線在 240~360 分鐘區間形成谷區，最低點亦發生在 300 分鐘為 1.4 ± 0.65 ，相對於實驗組的自發運動量，其中只有葛根黃芩黃連湯 500mg/kg，桂枝湯 1000mg/kg，有較明顯抑制作用，其它實驗組則不明顯。自發行爲方面，整毛、洗臉、排尿、排糞的次數於實驗組呈現明顯減少，而嗅覺動作的次數則增加。

二、抗不安作用：

由 fig.7 所示得知實驗組與對照組誘發睡眠之差異，口服蒸餾水之對照組其誘發睡眠的時間需時 649 ± 66.1 秒，實驗組均呈現出有意義縮短

誘發睡眠時間，桂枝湯 500mg/kg 為 378 ± 36.9 秒 ($P < 0.01$)，1000mg/kg 為 378 ± 38 秒 ($P < 0.01$)；川芎茶調散 500mg/kg 為 389 ± 55.3 秒 ($P < 0.01$)，1000mg/kg 為 330 ± 38.2 秒 ($P < 0.001$)；銀翹散 500mg/kg 為 432.0 ± 80.39 秒 ($P < 0.05$) 1000mg/kg 為 408 ± 86.1 秒 ($P < 0.05$)。葛根黃芩黃連湯雖然有縮短誘發睡眠時間，但無統計上的意義存在。

Fig.8 顯示，所有實驗組均有延長睡眠時間之效果，但與對照組 (1609 ± 217.2) 相較，只有川芎茶調散 500mg/kg 給藥組的睡眠時間為 3054 ± 657.2 秒 ($P < 0.05$)，1000mg/kg 之給藥組為 3018 ± 546.6 秒 ($P < 0.05$)；及銀翹散 1000mg/kg 為 3690 ± 446.5 秒 ($P < 0.001$)，具有統計上的意義。

三、鎮痛作用：

由 fig.6 所示得知口服蒸餾水之控制組因痛而扭體之次數為 5.875 ± 0.69 ，葛根黃芩黃連湯、桂枝湯、川芎茶調散之給藥組均有減少扭體次數的作用，但並無明顯之量一效關係；銀翹散給藥組則無

抑制疼痛之效果，250mg/kg 和 500mg/kg 之組群反而呈現增加扭體次數的現象 (9.125 ± 2.467 與 8.5 ± 2.026)。由本實驗結果得知川芎茶調散 250mg/kg 給藥組之扭體次數為 1.375 ± 0.532 ($P < 0.001$)，葛根黃芩黃連湯 250mg/kg 給藥組為 2.0 ± 0.91 ($P < 0.01$)，1000mg/kg 給藥組則為 3.5 ± 0.77 ($P < 0.05$)，顯示出有統計意義的鎮痛效果。

四、解熱作用：

fig. 4 與 fig. 5 顯示出實驗前動物的體溫皆處於 $39.5^{\circ}\text{C} \sim 40.0^{\circ}\text{C}$ ，而控制組的體溫變化曲線，將 Pyrogen 以靜脈給藥法投至實驗動物體內後體溫急驟升高，靜注 60~180 分鐘後維持高原期 ($40.6 \sim 41^{\circ}\text{C}$)，其後曲線開始下降，300 分鐘後曲線回復至基線，360 分鐘後達到最低，24 小時後回復至基線。相對於實驗組，桂枝湯 500mg/kg 及 1000mg/kg，川芎茶調散 1000mg/kg 之動物組群則有明顯的降溫效果，口服桂枝湯 500mg/kg 與 aspirin 500mg/kg 有相似的降溫作用。而 Aspirin 1000mg/kg 對照組之溫度曲線皆在基線之下。

五、腦內單胺含量之測定：

由 fig.15 ~ fig.18 顯示桂枝湯 500mg/kg 和 1000mg/kg 在海馬區之單胺 (NA, DA, 5-HT) 含量均呈現有意義降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而桂枝湯 500mg/kg 給藥群其腦內皮質部 NA 的含量呈現有意義增加 ($P < 0.05$)。銀翹散 500mg/kg 對皮質部 DA 的含量呈現出有意義降低 ($P < 0.05$), 1000mg/kg 在杏仁核 NA 含量呈現有意義增加 ($P < 0.05$), 海馬區 DA 含量改變之測定, $P = 0.0527$ 。川芎茶調散 500mg/kg 在海馬區 NA 含量呈現在有意義降低 ($P < 0.05$), 1000mg/kg 在下視丘 5-HT 含量呈現有意義降低 ($P < 0.05$), 在海馬區 NA 和 5-HT 均呈現有意義降低 ($P < 0.05$), 在皮質部 NA 和 DA 呈現有意義的降低 ($P < 0.01$)。葛根黃芩黃連湯 1000mg/kg 在下視丘和海馬區 NA 均有意義降低 ($P < 0.05$), 上述單胺含量之改變如表三所示。

討 論

熱症是人類疾病中最明顯的表徵之一，於長期治療熱症的過程中，從巫醫、草藥以至經驗方集結成為辨症論治的法則，但對於疾病的致病機轉則付之闕如。自從 1948 年 Menkin 和 Beeson 以外源性致熱源注射於白兔腹腔導致腹膜炎，其滲出液以中性顆粒性白血球居多，將它注射於動物或人體均產生體溫升高之現象，將此滲出液稱為顆粒性白血球致熱原 (granulocytic pyrogen) 或內源性致熱原 (endogenous pyrogen, EP)^(4,7,8,10)；60 年代 Kampschidt 及其同僚發現當體溫升高時，mononuclear phagocyte 會製造一種白血球內源性介質 (leukocytic endogenous mediator, LEM) EP 與 LEM 均會產生所謂急性反應 (acute-phase response) 之種種徵候^(8,9,40)，如血漿中鋅和鐵濃度降低，銅濃度升高、白血球增多及促進合成

fibrinogen,hepatoglobin,ceruloplasmin,C-reactive protein 和如表四所示數種 macroglobulin。Gery I 等，發現淋巴球致活因子 (lymphocytic activating factor, LAF) 有可能或加強胸腺細胞增生，在 1980 年 Murphy 等人以兔子為研究時認為 EP 和 LAF 可能是相同分子；其後發現的 B-cell activating factor (BAF)，thymocyte proliferative factor (TPF)，最後由 International Workshop 將以上 EP、LEM、BAF 和 TPF 統一名稱為 IL-1 (interleukin-1)⁽⁸⁾ 由後來研究顯示產生 IL-1 之細胞不只是 monocyte，其它如 alveolar 與 peritoneal macrophage, spleen 與 bone macrophage, Kupffer's cell, astrocyte, microglial cell, renal mesangial cell, 與一些疾病之細胞(表五)^(4,8,9)。有關 IL-1 產生 acute phase response 研究很多，但透過何種機轉影響下視丘前視前核 (preoptic neuron/anterior hypothalamus, PO/AH) 之溫度敏感神經元 (thermosensitive neuron) 而達到調節體溫的作用機轉乃待確定。自 1970 年 Milton 與 Wendlandt 發現前列腺素 (PG) 注射貓、兔腦室引起體溫升高，提出致熱原可能通過特異性前列腺素合成

而發熱^(6, 11, 12, 68, 69)，1963年Feldberg和Meyer提出假說：noradrenaline (NA) 與 serotonin (5-HT)，對於體溫調節有一定作用^(19, 21, 22, 41)。於是分別將NA，5-HT注射於貓、狗、猴的第三腦室，發現NA有降溫效果，而5-HT⁽⁴¹⁾則有升溫作用^(18, 19, 70, 71)。隨後有學者以兔、牛、小鼠和大鼠重複作同樣的實驗^(16, 17, 20, 22)，其結果卻不一致。原因可能由於人為因素、PGE₂的作用、或者在腦內注射時引起非特異性傷害的反應⁽²⁰⁾。在 noradrenergic locus coeruleus neuron 與 serotonergic raphe nucleus neuron 之徑路有關體溫調節多項實驗^(14~22, 42)，大致可得到如下的結論：

單胺並非主要調節體溫的傳遞物質，它們只有在體溫變化對機體產生威脅時才會有明顯作用^(16, 20)。

NA 對體溫變化的影響是依劑量多寡而定，有報告指出 4 μ g 以下為降溫作用，4 μ g 以上則傾向升溫⁽²²⁾。DA 為降溫作用^(22, 43)。

大部份的研究報告認為 5-HT 具有升溫作用^(17, 18)，也有報告認為其具有降溫的作用^(21, 22)。另有報告提到 opioid receptor 的異常作用亦會引起體溫上升⁽⁴⁴⁾。

因此體溫的控制並非僅只一端，主要還是 PG 為主要介質，單胺則為次要的調節因子。

解熱的機轉至今雖可見一斑，但對於中藥方劑之藥理作用乃以應用及實驗為主^(45~48, 50~57)，亦有研究報告指出以 PGE₂⁽⁶⁾，cAMP⁽⁵⁸⁾，5-HT⁽⁴¹⁾或 Bombesin⁽⁵⁹⁾以及下視丘前區放電頻率（firing rate）⁽⁵⁴⁾的變化來探討解熱的作用機轉。其中桂枝湯對於腦室內注射 PGE₂、cAMP、5-HT 所誘發的發熱反有降溫作用^(6,41,58)，而 bombesin 則有助桂枝湯產生降溫作用⁽⁵⁹⁾。

銀翹散能夠解除 EP 對熱敏感神經元的抑制作用，使溫度敏感神經元放電頻率恢復正常，達到解熱作用^(29,45)。本研究以熱原誘導發熱方法探討解熱作用機轉，實驗中解熱方劑與對照組結果比較，只有口服桂枝湯 500mg/kg 和 1000mg/kg 之動物組群及口服川芎調散 1000mg/kg 之動物組群有降溫效果，葛根黃芩黃連湯、銀翹散並未發現有解熱作用，此與古籍記載⁽⁷⁰⁻⁷³⁾與多數報告⁽²⁹⁻³⁷⁾相逕庭，其可能原因有(1)此種誘導之熱作用可能不是葛根黃芩黃連湯及銀翹散所能解熱之狀況；從研究結果顯示，葛根黃芩黃連湯是

透過抗菌抗發炎效果使得內源性致熱原減少而降溫⁽⁵⁷⁾；銀翹散則直接作用在下視丘前區前核之熱敏感神經元，解除其被 EP 之抑制，降低設定點 (set-point)，同時抑制冷敏感神經元放出衝動，降低產熱，達到解熱作用⁽²⁹⁾。實驗模型發熱快，持續時間短，對藥效慢的方劑及解熱作用難以反映。(2)藥材品質、劑量、炮製加工、製備條件等產生影響。研究顯示劑型、劑量之不同，藥效亦有差異^(48, 49, 55, 56, 60, 61)，而含揮發成份之藥材應另外處理^(47, 52, 66)，才不會因製備過程耗失而影響療效⁽⁴⁾。(3)動物的時間效應，由研究顯示，藥物的毒性、療效與生理時鐘的關係極大⁽⁶²⁾，如大白鼠在夜晚給藥，解熱鎮痛的效果較好，死亡率也較小⁽⁶²⁾。

鎮痛研究方面，多項研究報告指出此四種方劑均有明顯的鎮痛作用^(29,36,37,50,55,56,60)，本實驗僅川芎茶調散 250mg/kg 與葛根黃芩黃連湯 250mg/kg 和 1000mg/kg 有統計上的意義，銀翹散 250mg/kg、500mg/kg 組之扭體次數不減反增，從抗不安實驗的結果得知，有鎮靜效果的藥物會提高痛覺的閾值而降低疼痛的反應

(29)，但本實驗只有少數有鎮痛效果，此與眾多研究不同，是否由藥材品質、加工炮製、製備條件不同與生物時間效應所造成，尚需進一步探討。

抗不安研究：解熱方劑普遍有縮短誘發睡眠時間及延長睡眠之效果，這與過去研究結果相符^(29, 48, 49, 50)。多項研究顯示出體溫升高期間所產生 PGE 及 IL-1 會作用於下視丘 PO/AH 而引起睡眠之改變，延長徐波睡眠(slow-wave sleep, SWS)，故對機體產生抗不安作用，降低 stress fever 之程度，幫助解熱^(11, 16, 63, 64, 65)。

自發運動量及行為研究：多數研究中顯示出對桂枝湯、銀翹散、川芎茶調散、葛根黃芩黃連湯，等四種方劑均有明顯抑制作用^(20, 41, 50, 56, 66, 67)，自發行為在本研究中亦呈現出有抑制效果，但自發運動只有葛根黃芩黃連湯 500mg/kg，桂枝湯 1000mg/kg 有較明顯抑制作用，其它不明顯，故可推論出解熱方劑亦有可能透過抑制自發運動的作用，減少產熱以達解熱的效果。

腦內單胺含量影響之研究，由於解熱方劑桂枝湯 500mg/kg、1000mg/kg，川芎茶調散 1000mg/kg 而

腦內單胺含量的改變也符合這項結果，其中桂枝湯 500mg/kg、1000mg/kg 兩組造成海馬區單胺(NA, DA, 5-HT) 含量有意義降低，川芎茶調散 500mg/kg 在海馬區之 NA 有意義降低，卻無明顯降溫作用，葛根芩連湯 1000mg/kg 組在下視丘及海馬區之 NA 含量均呈現有意義降低，但無降溫作用，由上述之發現，我們可以推論其解熱作用可能部份是透過海馬區 5-HT 含量降低而間接影響體溫調節作用。

結 論

由本研究的結果得到如下之結論：

1. 屬辛溫的解熱方劑——桂枝湯與川芎茶調散，具有較良好的解熱作用。
2. 中藥解熱方劑的解熱作用可能不是直接影響下視丘之溫度調節中樞，而是透過海馬區的作用，間接影響體溫調節中樞而達到解熱效應。
3. 本研究具有值得繼續探討的價值。

誌 謝

本文承蒙恩師施宏哲教授諄諄教導始克完成，在此獻上最崇高的謝意。感謝施老師在實驗研究的構思與設計，進度的安排，實驗與技術之指導，以及論文之撰寫與修改，莫不悉心盡力，特別是待人處世之道亦獲益良多；而進行 HPLC 實驗前夕，因凝思而發生車禍，在有腦震盪可能危及生命的疑慮下，仍挺身鼎力負責全程之監控，更使學生內疚與感激。施老師學思之縝密，操持之嚴謹，誠所謂：君子三變，望之儼然，即之也溫，聽其言也厲。兩年來的薰陶猶不能管窺其奧，不免有景行行止之嘆。

在此亦衷心感謝生理科徐志誠老師，生化所鄭人豪學長於於實驗過程，文獻的查詢與蒐集，及資料的整理與統計上極力相助，裨益匪淺，使本實驗研究得以順利完成。

最後謹向我敬愛的父母及摯愛的妻女，在劫後餘生慘澹的日子裡又多擔憂兩年。在此致上最深的歉疚與感激。若不是他們支持並鼓勵繼續研讀，兩地的奔波勞頓，將使早萌的卻意中挫學業而無今日之結果。因此，畢業之際願以此成果與大家共享。

陳關勇 敬上

87年12月1日

★ 葛根黃芩黃連湯 (G.G.H.L.H.Q.T.)

葛根 47.06% 黃芩 17.65% 黃連 17.65% 甘草 17.65%

★ 桂枝湯 (G.Z.T.)

桂枝 22.58% 芍藥 22.58% 生薑 22.58% 大棗 16.13% 甘草 16.13%

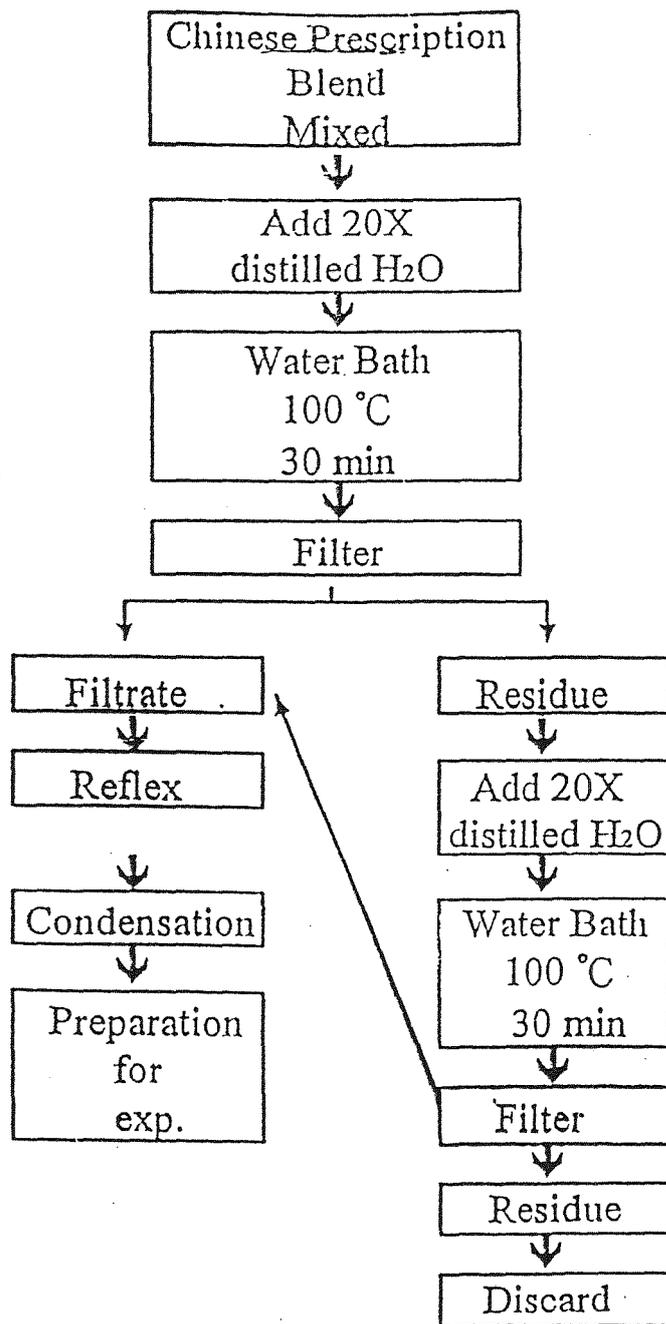
★ 川芎茶調散 (C.X.C.T.S.)

薄荷 17.16% 荆芥 9.80% 川芎 6.68% 白芷 19.61%
羌活 9.80% 防風 9.80% 細辛 9.80% 甘草 17.16%

★ 銀翹散 (Y.Q.S.)

連翹 15.91% 桔梗 11.36% 牛蒡子 11.36% 淡竹葉 6.82%
薄荷 11.36% 荆芥 6.82% 淡豆豉 6.82% 金銀花 15.91%
蘆根 6.82% 生甘草 6.82%

表一 中藥方劑組成成份



表二：中藥製備流程

部 方劑 位 名 量		下視丘	海 馬	杏 仁 核	皮 質
桂 枝 湯	500 mg/kg		NA (P<0.05) DA (p<0.001) 5-HT(p<0.01)		★ NA (p<0.01)
	1000 mg/kg		NA (P<0.05) DA (p<0.05) 5-HT(p<0.05)		
銀 翹 散	500 mg/kg				DA(P<0.05)
	1000 mg/kg			★ NA(P<0.05)	
川 芎 茶 調 散	500 mg/kg		NA(P<0.05)		
	1000 mg/kg	5-HT(P<0.05)	NA(P<0.05) 5-HT(P<0.05)		NA(P<0.01) DA(P<0.01)
葛 根 黃 芩 黃 連 湯	500 mg/kg				
	1000 mg/kg	NA(P<0.05)	NA(P<0.05)		

註：★為有統計意義升高，其餘為有意義差下降。

表三 腦內單胺含量變化表

• Central nervous system	• Hematologic
Fever	Neutrophilia
Sleep	Lymphopenia
↑ ACTH	↑ Tumor killing
↑ Neuropeptide	↑ Bone Marrow Growth Factor
↓ Appetite	↑ Nonspecific Resistance
• Metabolic	• Vascular wall
↑ Hepatic Protein	↑ Leukocyte adherence
↑ Na excretion	↑ PGI ₂ / PGE ₂
↑ Plasma Zn, Cu, ; ↑ Fe	↑ Platelet activation factor
↑ ↓ Insulin	Hypotension
↓ Cytochrome P450	Capillary Leak Syndrome
Lactic acidosis	↓ Vessel resistance

表四 IL-1 之系統作用

- Mononuclear phagocytes
 - Peripheral blood monocyte
 - Lung and peritoneal macrophages
 - Synovial macrophages
 - Kupffer's cells and splenic macrophages
 - Bone marrow macrophages
 - Myelomonocytic leukemia cells
 - Hodgkin's lymphoma cells
- Other sources
 - Keratinocytes
 - Langerhan's cells
 - Corneal epithelial cells
 - Gingival exudate cells
 - Astrocytes/glia cells
 - Renal mesangial cells
 - Renal cell carcinomas

表五 分泌 IL-1 之細胞

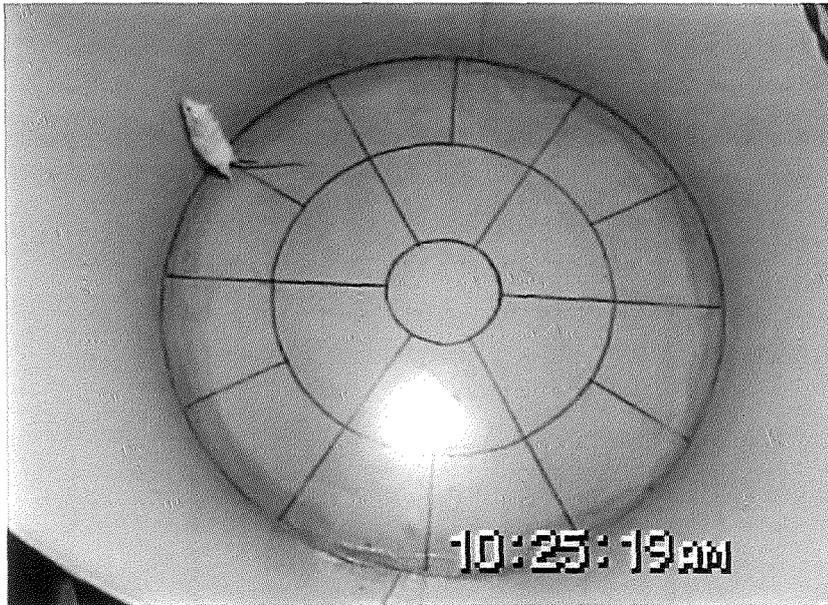


Fig.1. Hall 之 open-field 裝置

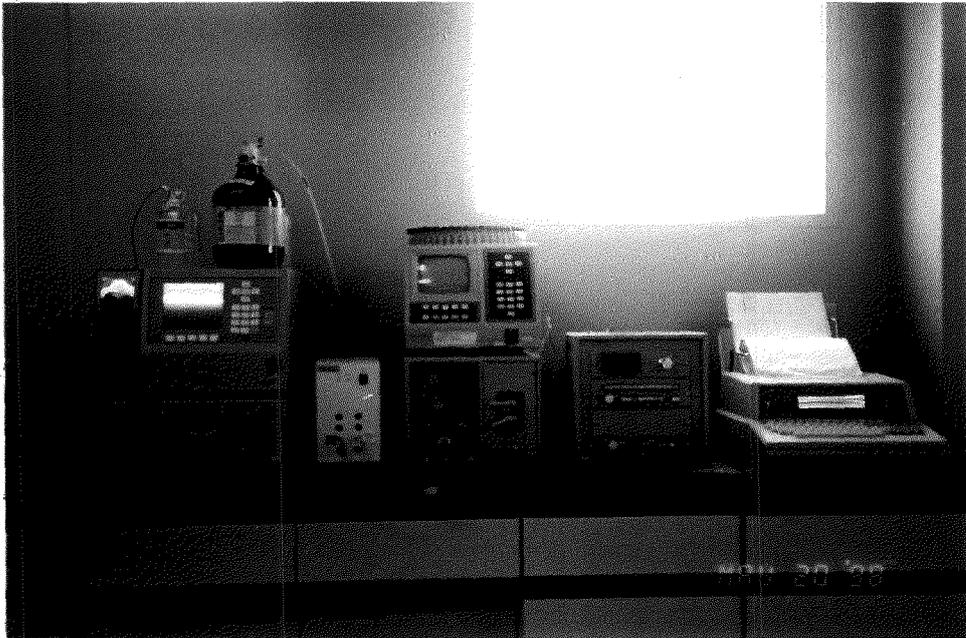


Fig.2 : HPLC 装置

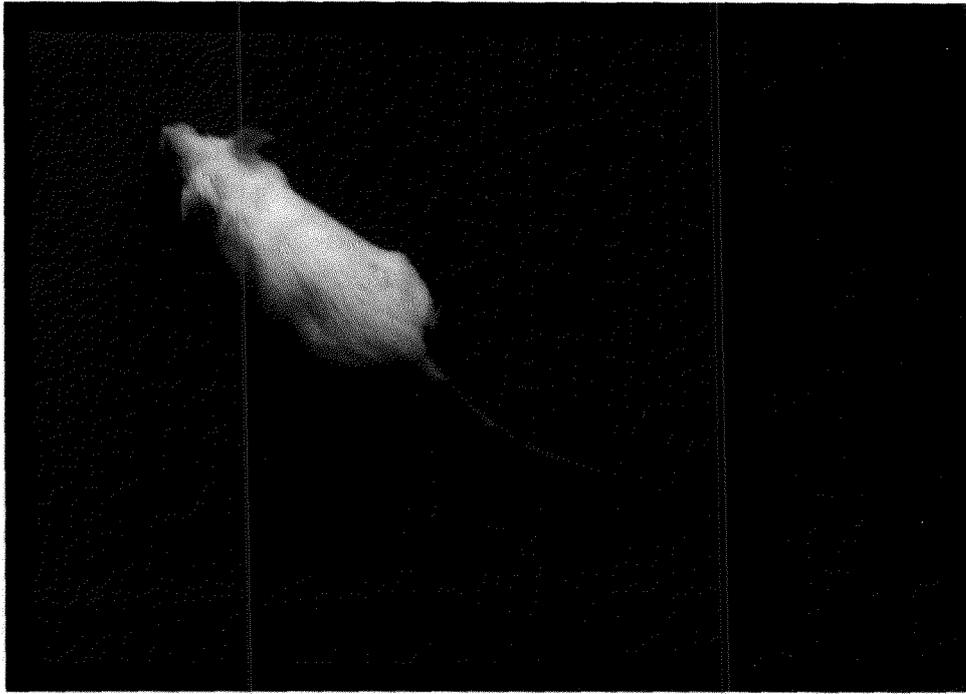


Fig.3 : 大白鼠之扭體圖

上圖:正常

下圖:疼痛時之扭體

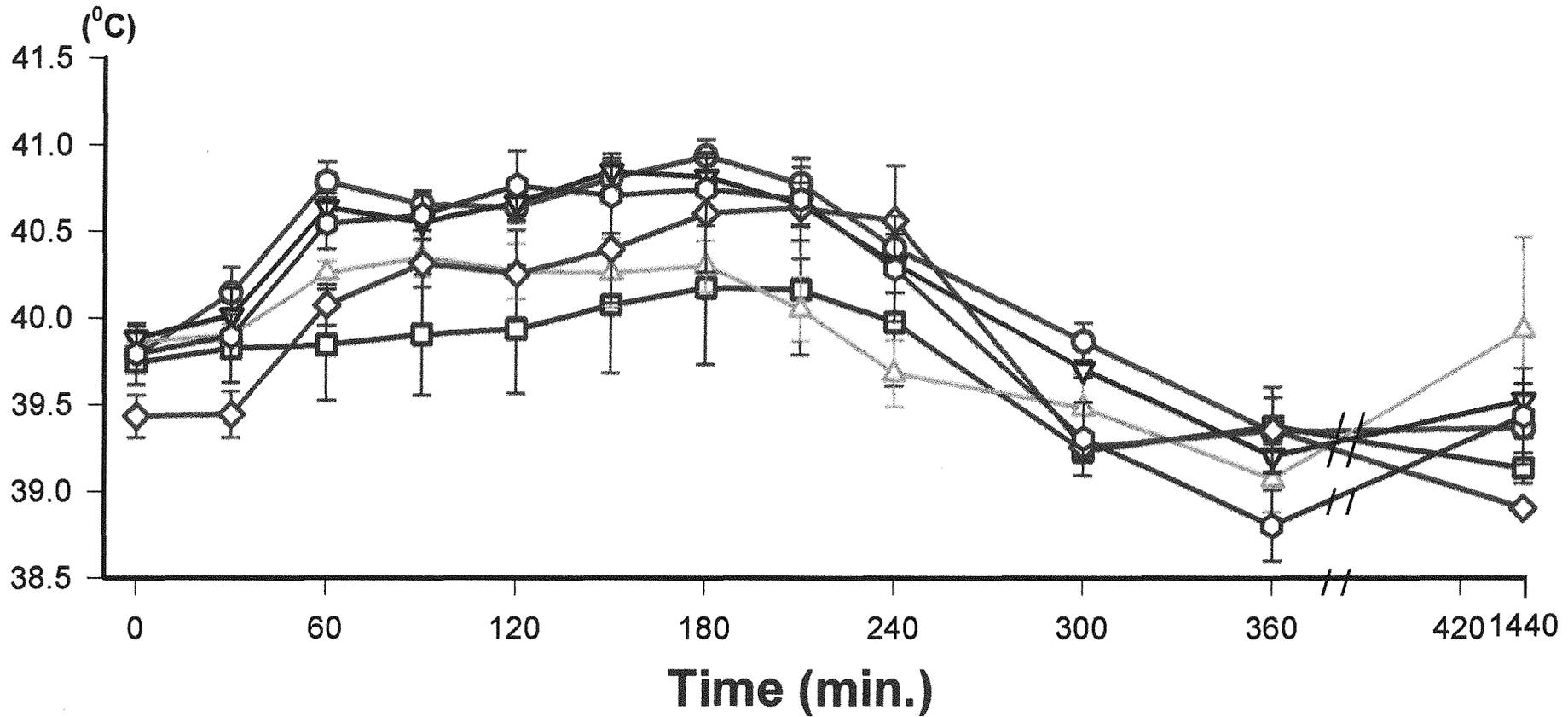


Fig. 4 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Antipyrexia in Rabbits (N=8, Mean±S.E.)

- | | |
|----------------------------------------|------------------------------|
| ○ : Dist. H ₂ O 5ml/kg p.o. | ○ : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o. |
| ◇ : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o. | ▽ : Y.Q.S. 500mg/kg p.o. |
| △ : G.Z.T. 500mg/kg p.o. | □ : Aspirin 500mg/kg p.o. |

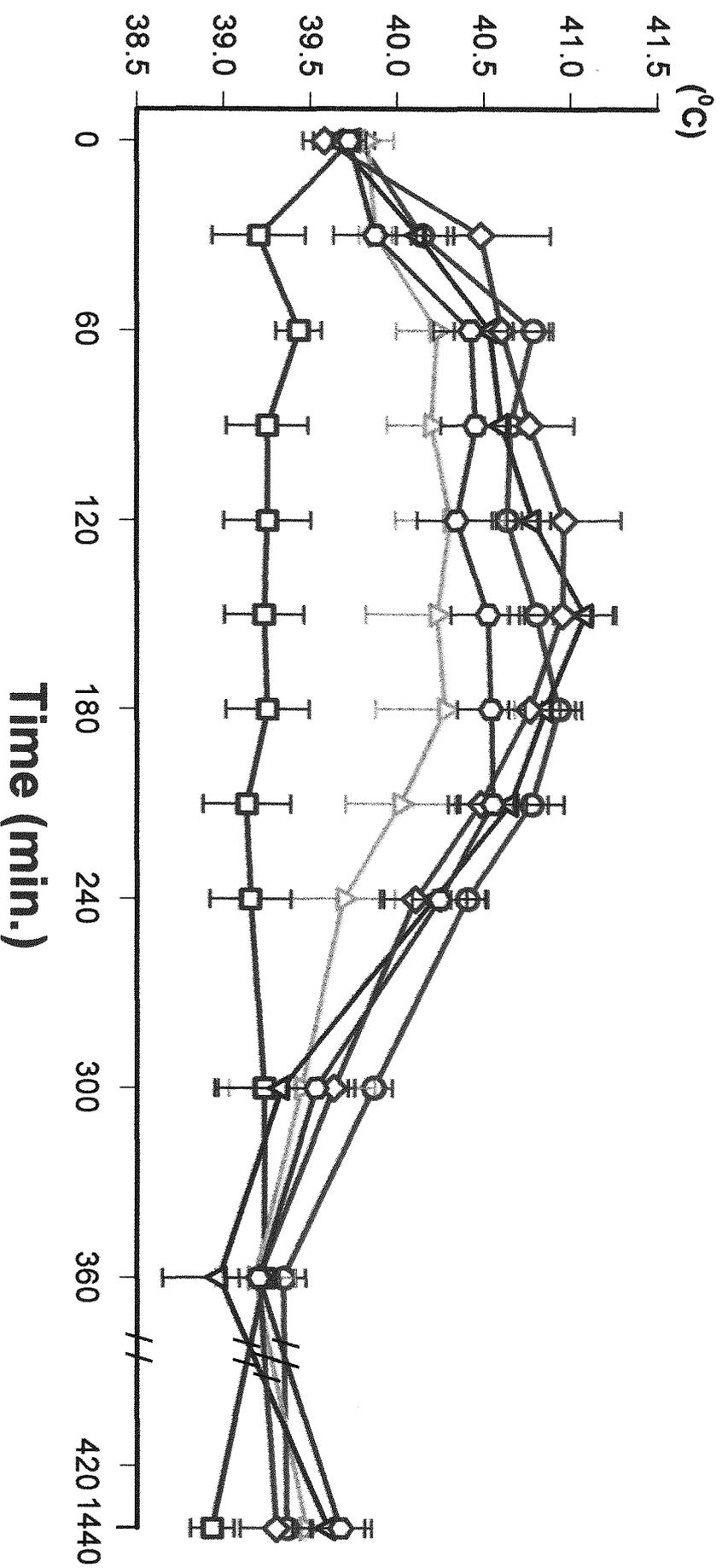


Fig. 5: Effects of Traditional Chinese Medicines on Antipyrexia in Rabbits (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- ◇ : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- △ : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.
- : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- ▽ : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.
- : Aspirin 1000mg/kg p.o.

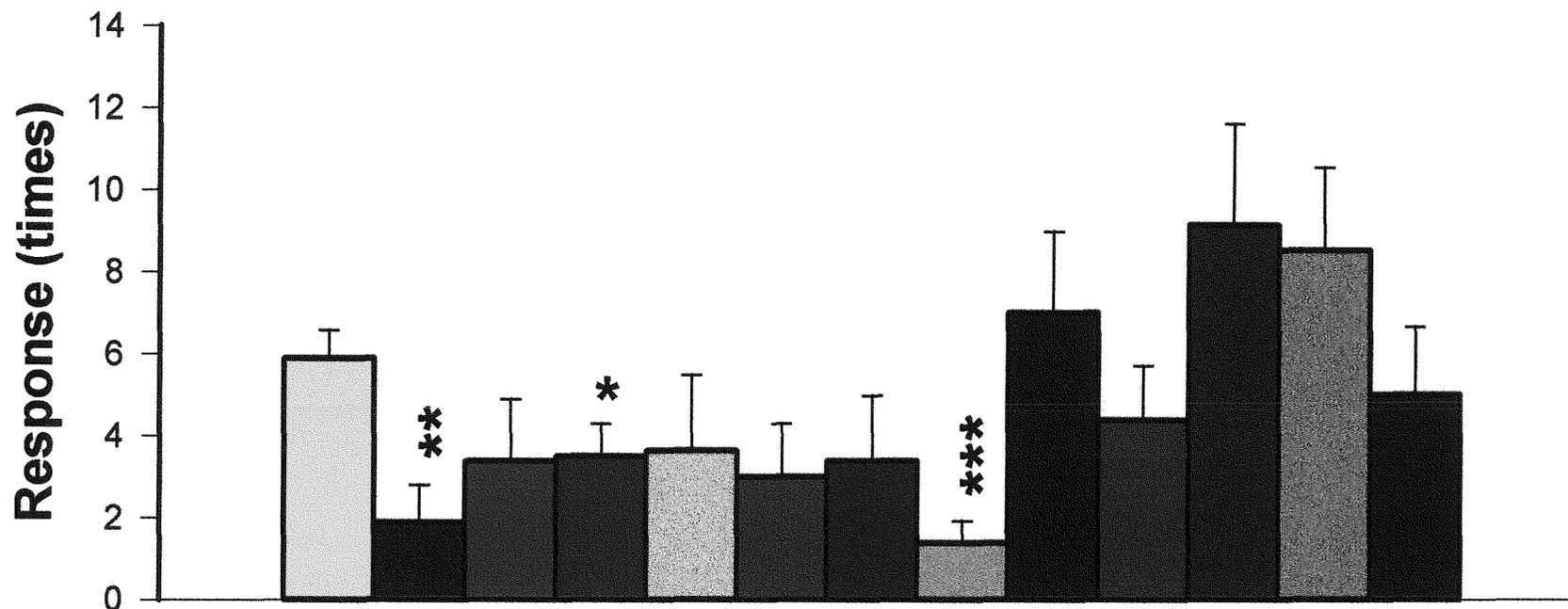


Fig. 6: Effects of Traditional Chinese Medicines on Analgesia in Rats (N=8, Mean±S.E.)

- | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| □ : Dist.H ₂ O 5ml/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | □ : C.X.C.T.S. 250mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| ■ : G.G.H.L.H.Q.T. 250mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | ■ : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| ■ : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | ■ : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| ■ : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | ■ : Y.Q.S. 250mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| □ : G.Z.T. 250mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | ■ : Y.Q.S. 500mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| ■ : G.Z.T. 500mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | ■ : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. |
| ■ : G.Z.T. 1000mg/kg p.o. + Acetic acid 10ml/kg i.p. | *** : P<0.001 ** : P<0.01 * : P<0.05 |

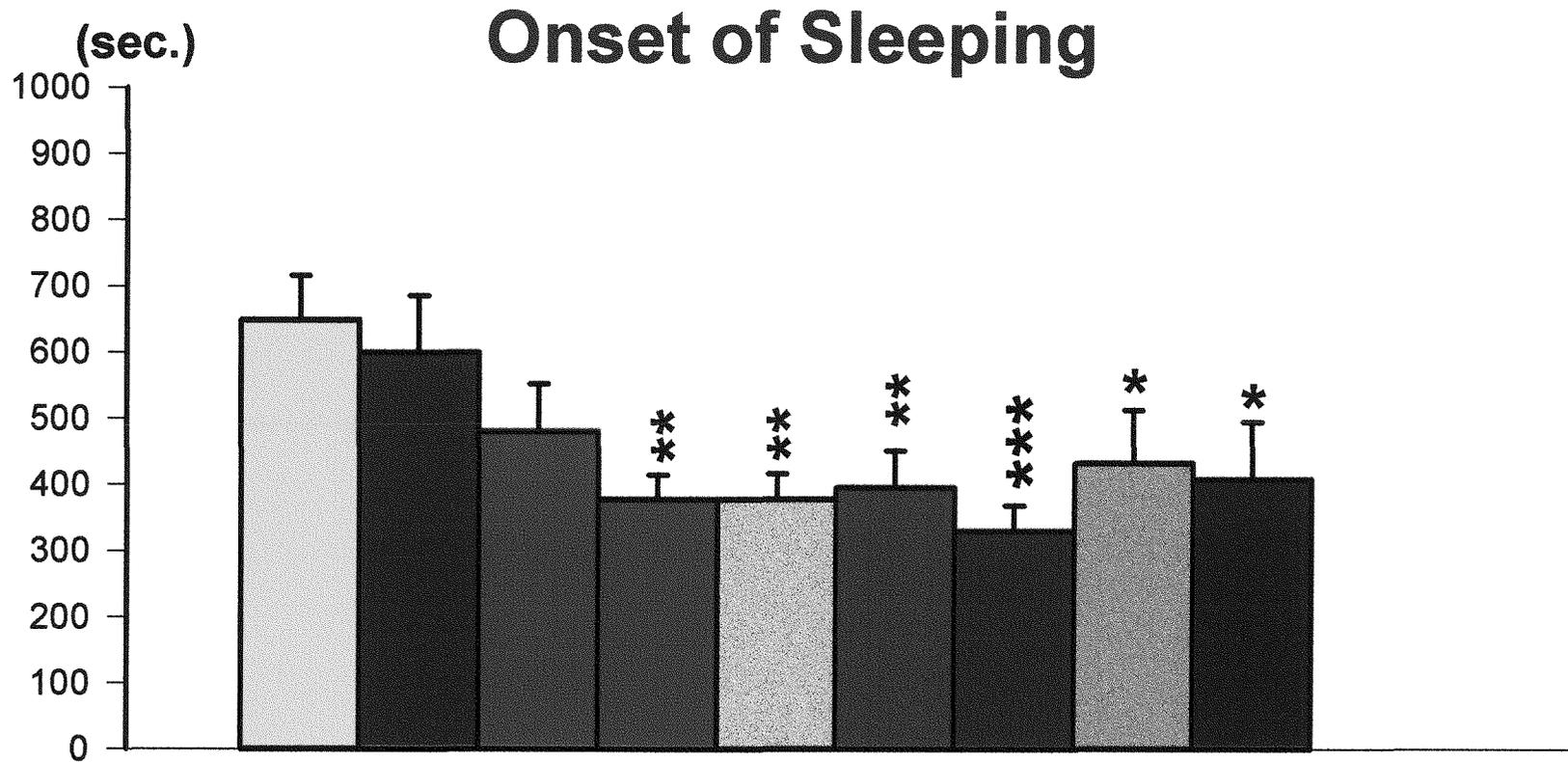


Fig. 7: Effects of Traditional Chinese Medicines on Anti-anxiety in Mice (N=8, Mean±S.E.)

□ : Dist. H₂O 5ml/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : G.Z.T. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : G.Z.T. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : C.X.C.T.S. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : C.X.C.T.S. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : Y.Q.S. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

■ : Y.Q.S. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

*** : P<0.001 ** : P<0.01 * : P<0.05

Duration of Sleeping

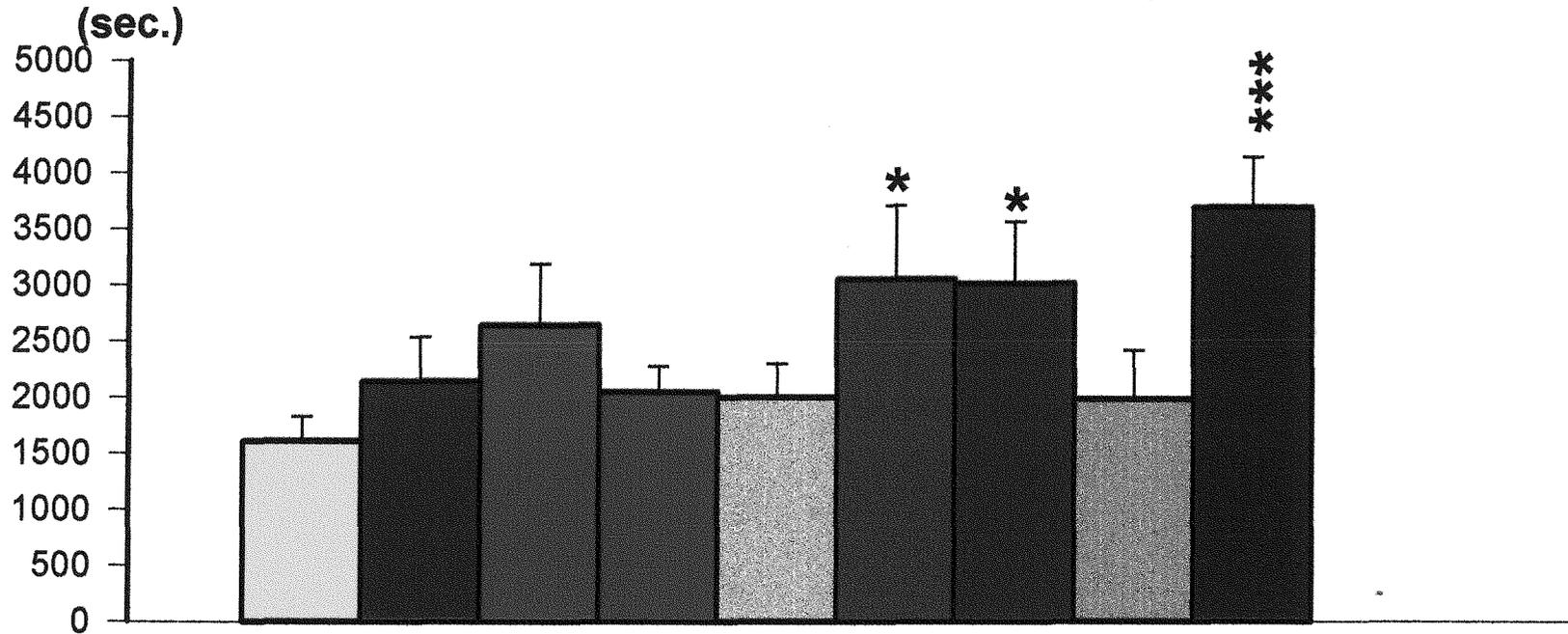


Fig. 8 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Anti-anxiety of Mice (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
- (dark grey) : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
- (medium grey) : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
- (medium grey) : G.Z.T. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
- (light grey) : G.Z.T. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg

- (dark grey) : C.X.C.T.S. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
 - (medium grey) : C.X.C.T.S. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
 - (light grey) : Y.Q.S. 500mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
 - (black) : Y.Q.S. 1000mg/kg + Sod. pentobarbital 35mg/kg
- *** : P<0.001 * : P<0.05

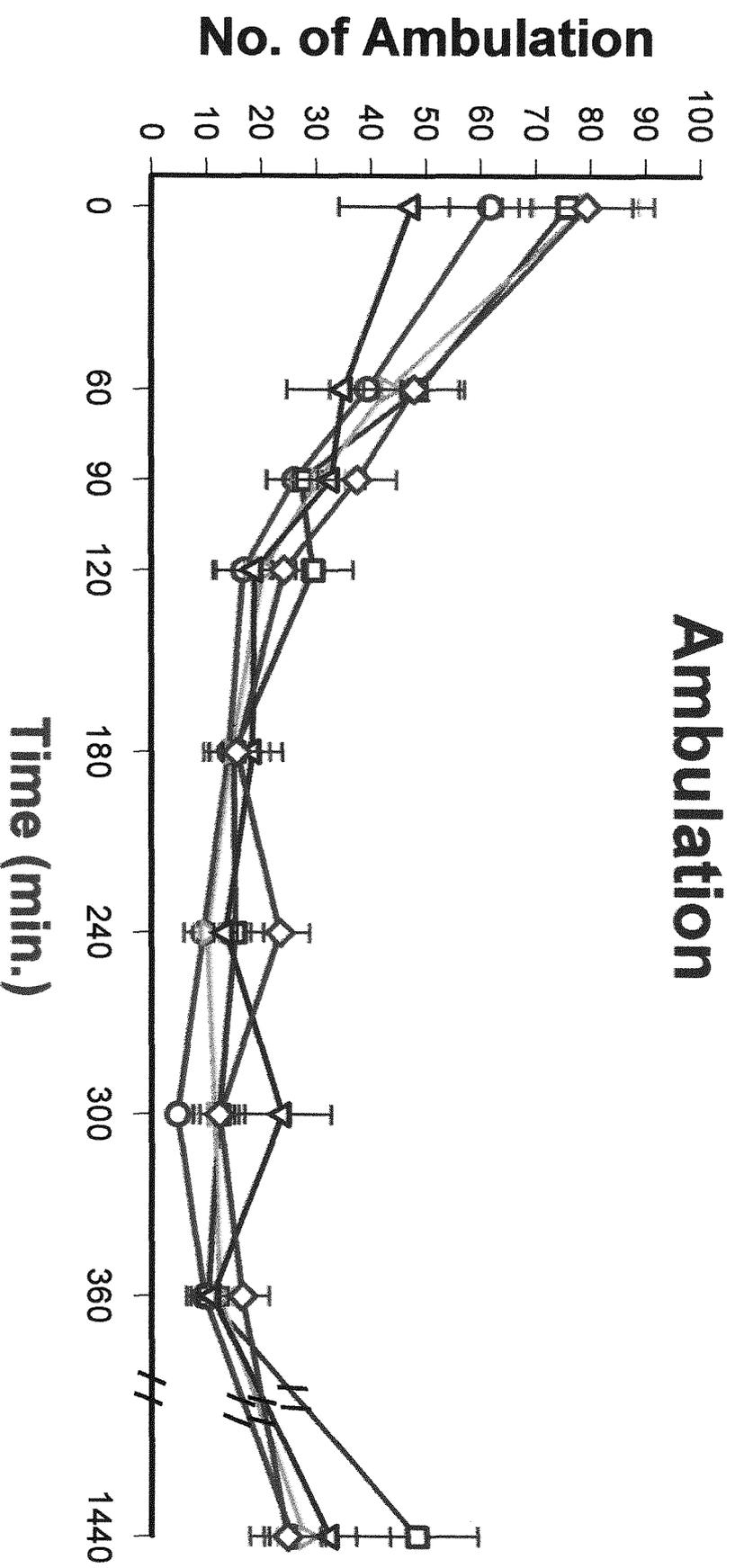


Fig. 9 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- △ : G.Z.T. 500mg/kg p.o.
- ▽ : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- ◇ : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.

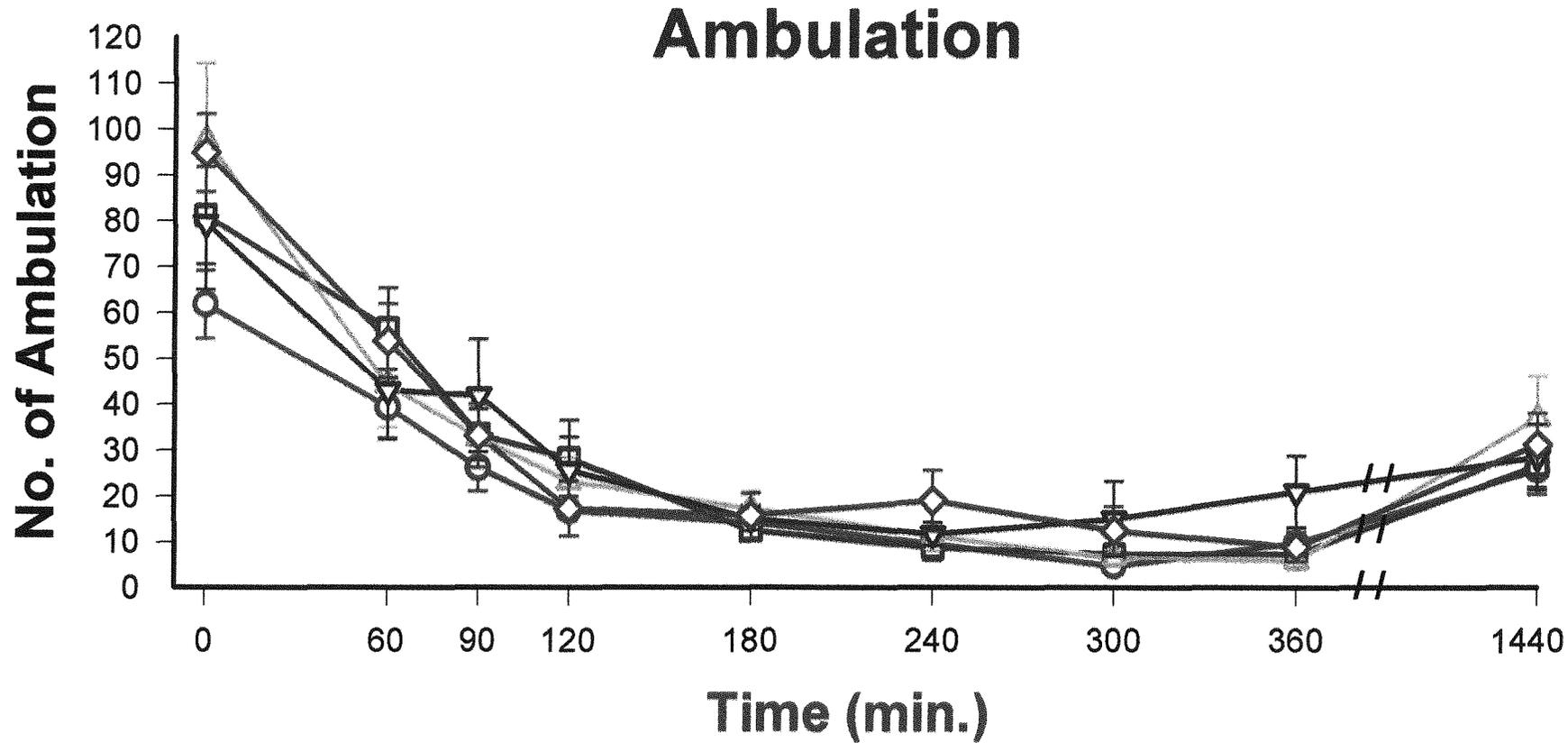


Fig.10 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice
(N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- △ : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.
- ▽ : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- ◇ : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.

Ambulation

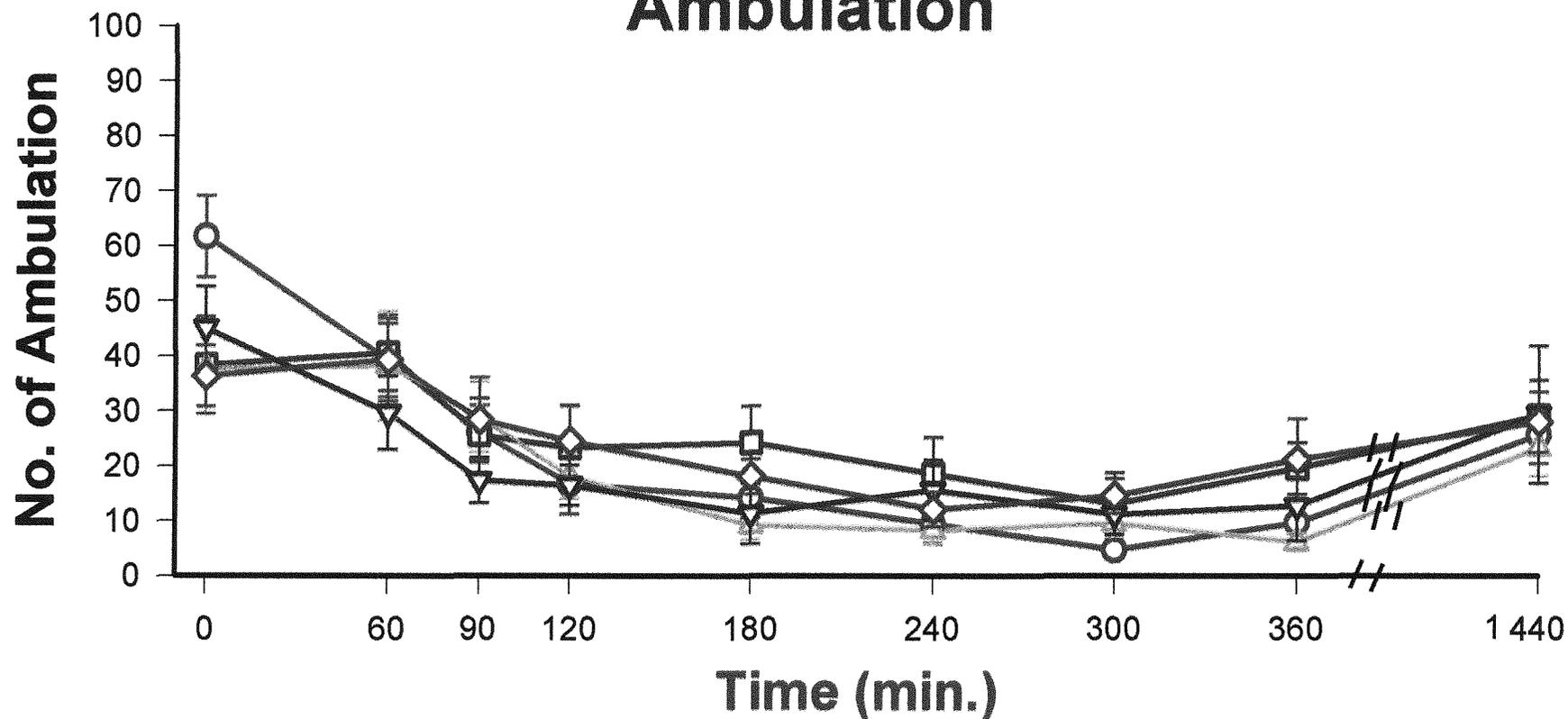


Fig. 11 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice (N=8, Mean±S.E.)

—○— : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.

—□— : G.G.H.L.H.Q.T. 1500mg/kg p.o.

—△— : G.Z.T. 1500mg/kg p.o.

—▽— : C.X.C.T.S. 1500mg/kg p.o.

—◇— : Y.Q.S. 1500mg/kg p.o.

Rearing

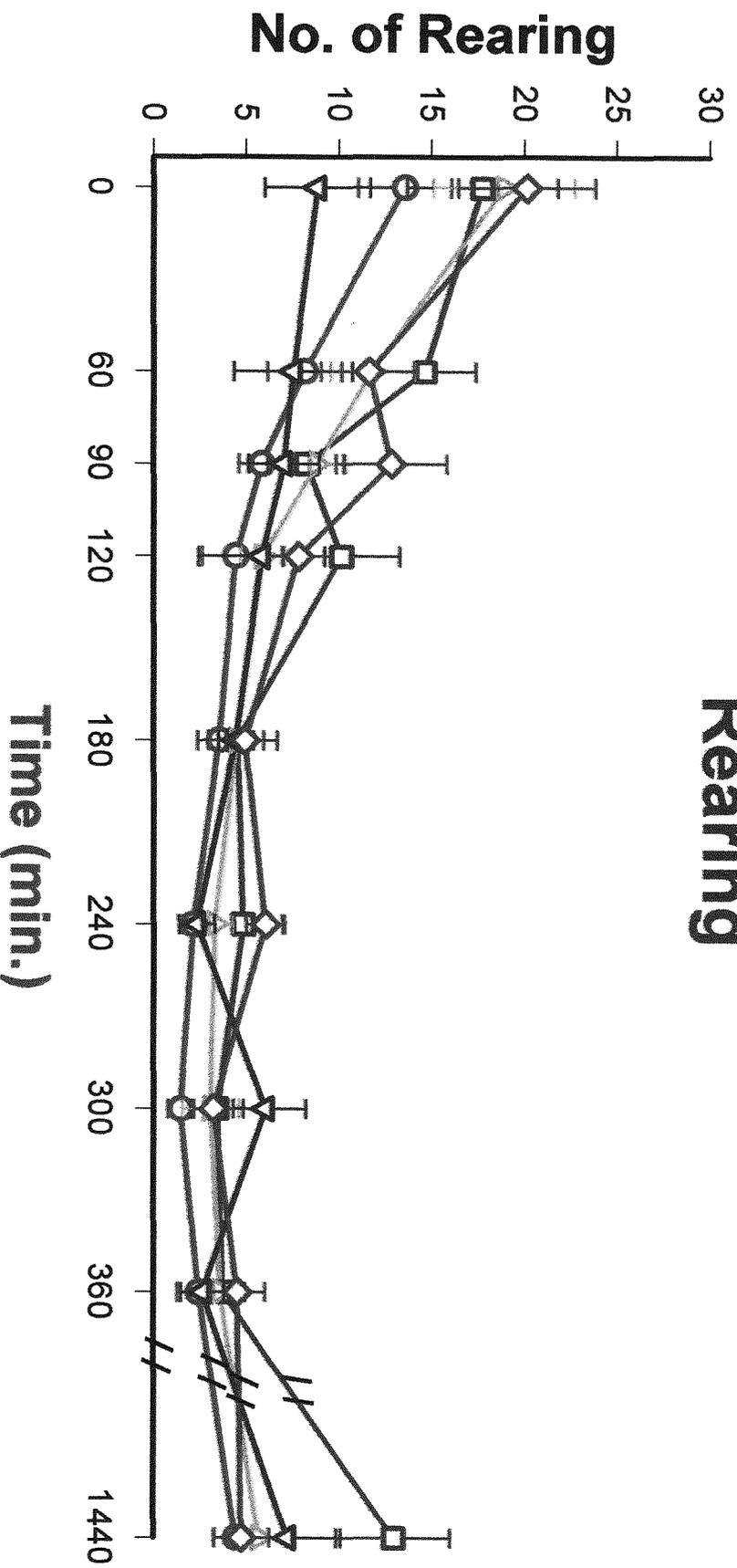


Fig. 12 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- △ : G.Z.T 500mg/kg p.o.
- ▽ : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- ◇ : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.

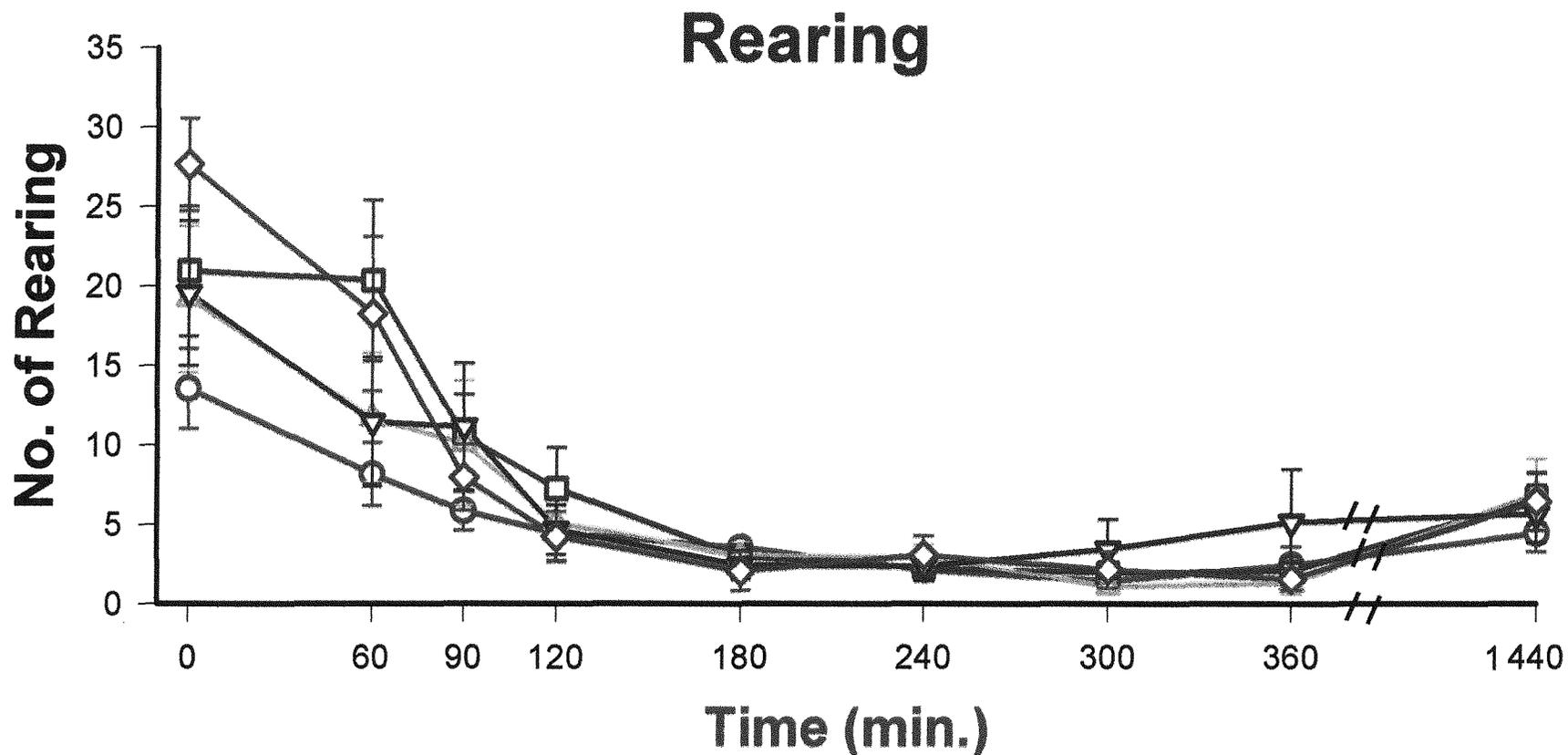


Fig. 13 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- △ : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.
- ▽ : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- ◇ : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.

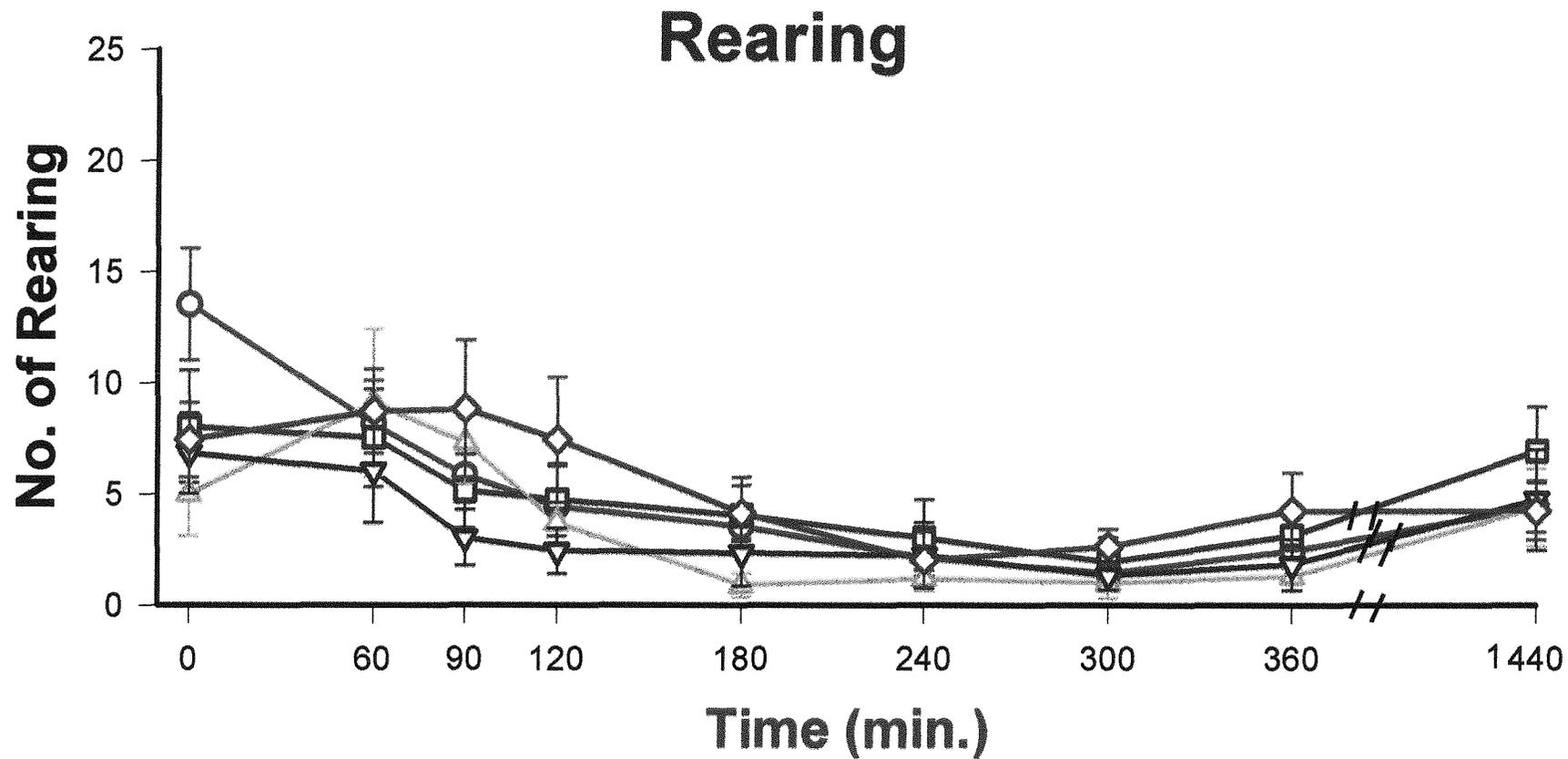


Fig. 14 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Behavior in Mice (N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 1500mg/kg p.o.
- △— : G.Z.T. 1500mg/kg p.o.
- ▽— : C.X.C.T.S. 1500mg/kg p.o.
- ◇— : Y.Q.S. 1500mg/kg p.o.

Hypothalamus

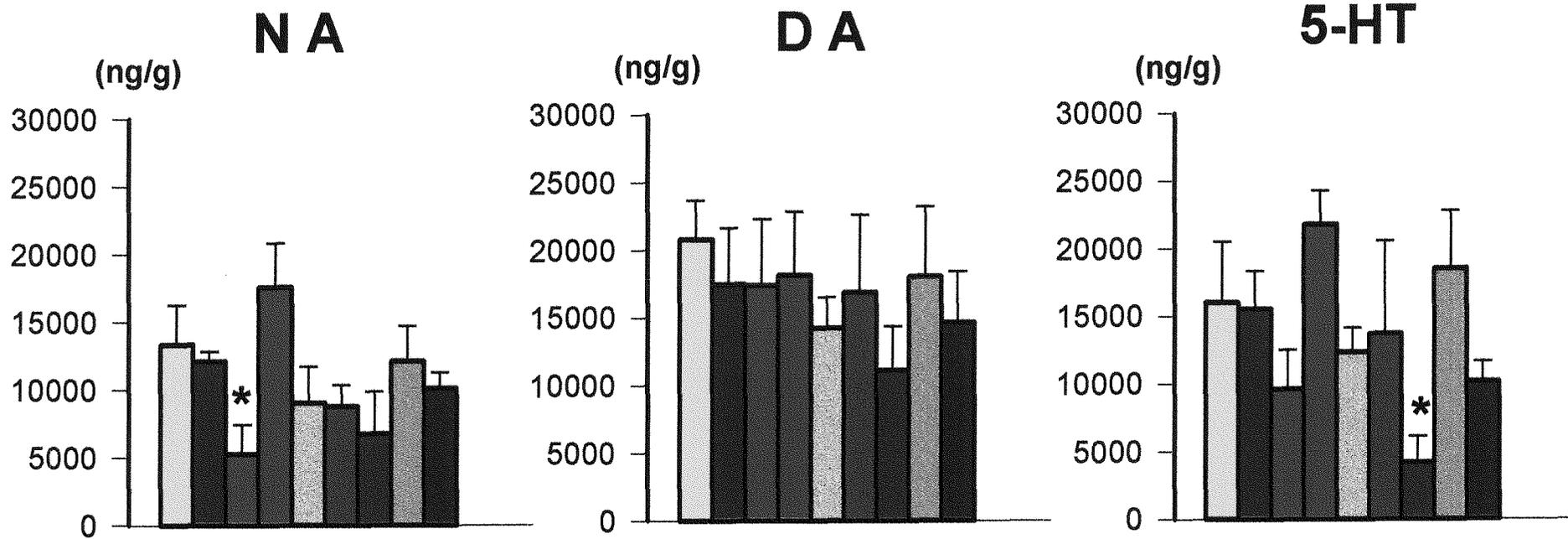


Fig. 15 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Monoamine in Rats
(N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- (dark) : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- (medium) : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- (light) : G.Z.T. 500mg/kg p.o.
- (medium-light) : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.

- (dark) : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- (medium) : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- (light) : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.
- (medium-light) : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.
- * : P<0.05

Hippocampus

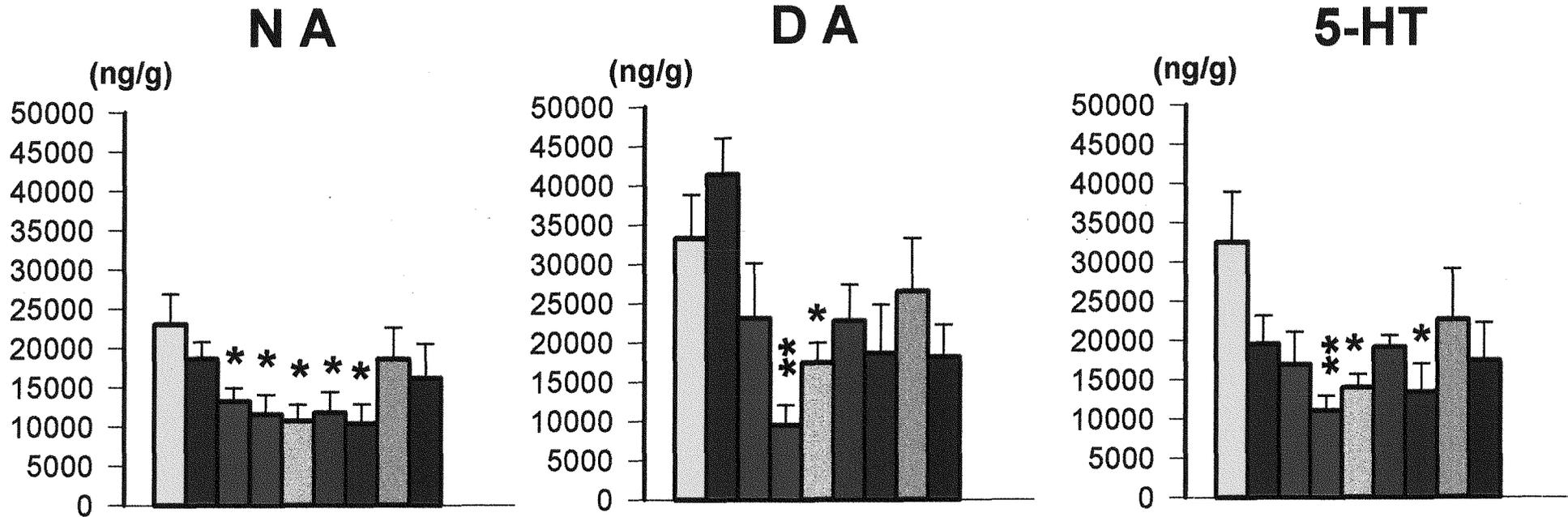


Fig. 16 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Monoamine in Rats

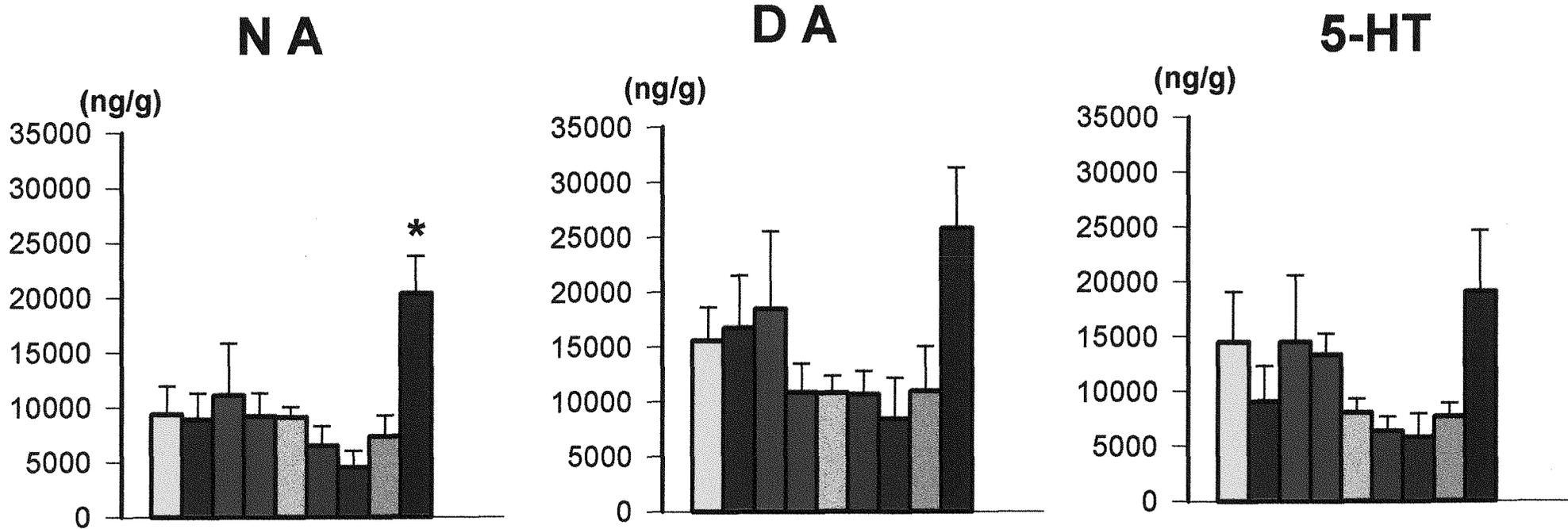
(N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- (darkest) : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- (dark) : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- (medium-dark) : G.Z.T. 500mg/kg p.o.
- (medium-light) : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.

- (darkest) : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- (dark) : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- (medium-light) : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.
- (medium-dark) : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.

** : P<0.01 * : P<0.05

Amygdala



**Fig. 17/ : Effects of Traditional Chinese Medicines on Monoamine in Rats
(N=8, Mean±S.E.)**

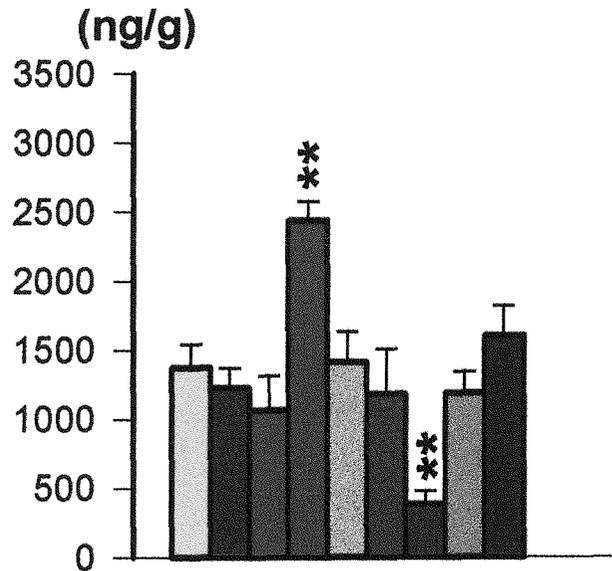
- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- : G.Z.T. 500mg/kg p.o.
- : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.

- : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.
- : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.

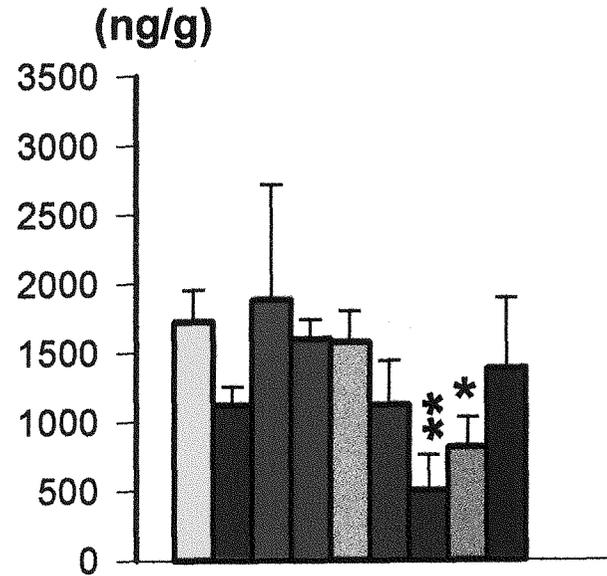
* : P<0.05

Cortex

NA



DA



5-HT

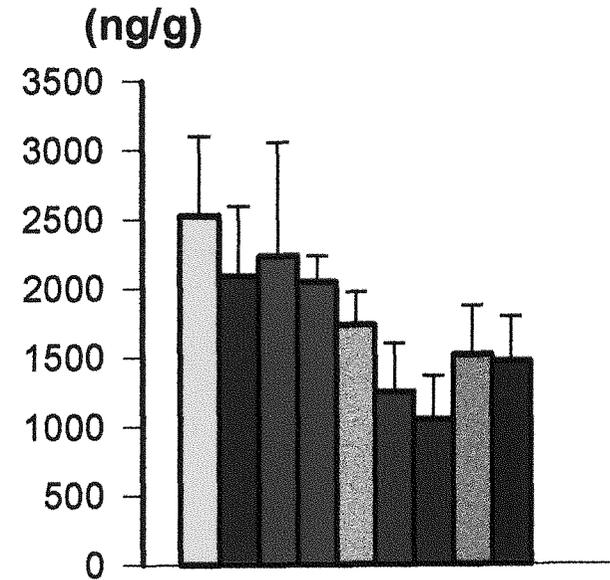


Fig. 18 : Effects of Traditional Chinese Medicines on Monoamine in Rats

(N=8, Mean±S.E.)

- : Dist. H₂O 5ml/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 500mg/kg p.o.
- : G.G.H.L.H.Q.T. 1000mg/kg p.o.
- : G.Z.T. 500mg/kg p.o.
- : G.Z.T. 1000mg/kg p.o.

- : C.X.C.T.S. 500mg/kg p.o.
- : C.X.C.T.S. 1000mg/kg p.o.
- : Y.Q.S. 500mg/kg p.o.
- : Y.Q.S. 1000mg/kg p.o.

** : P<0.01 * : P<0.05

References

1. 中國方藥學，五版 啟業書局 台北，1985 PP 71
~72，117~118，123~124，250~252，428~429.
2. 馬光亞 簡明中醫診斷學，二版 中國醫藥學院中
醫藥教材編審委員會 台北 1979； PP 208~210，
225~227.
3. 中藥臨床應用三版 啟業書局 台北，1985 ；PP
1，7~9，28~29，85~86，221~223.
4. Fauci,A.S.,et al.,Harrison's principles of internal
medicine.,14th edition. Mc-Graw-Hill. New
York,1998. ；PP 84~89.
5. Still,J.T,Bernheim,H.A.,Differences in endogenous
pyrogen fever induced by IV and ICV routes in
rabbits.,Am.J.physiol.,1985;237：342~347.
6. 富杭育等,桂枝湯對體溫雙向調解作用的機理探討—
對下丘腦前列素 E2 的影響,中國中西醫結合雜
誌,1993；13：667~669.
7. Wyngaarden & Smith,Cecil Textbook of Medicine,

- 18th,edition,W.B.Saunders Company ,New York,1988 ;
PP 1525-1527,505,561,593~4,665,608,689,696,701,705,1950,
1956,1971~2,2351~3.
8. Dinarello,C.A.,Interleukin-1 , Rev Infec.Dis.,1984 ; 6 :
50—95.
 9. Dinarello, C. A., Biology of Interleukin-
1.,FASEBJ.,1988 ; 2 : 108-115.
 10. Dinarello,C.A., Interleukin-1 and Interleukin-1
antagonism. Blood , 1991 ; 77 : 1627—1652.
 11. Morimoto,A.,Long N.C.,Nakamori,T.,Murakani , N.,The
effect of prostaglandin E on the body temperature of
restrained rats,physiol.Behav.,1991 ; 50 : 249—252
 12. Coceani,F.,Bishai,I., Dinarello,C.A.,et al.,Prostaglandin
E2 and thromboxane B2 in cerebrospinal fluid of a
febrile and afebrile cat.,1983 ; 244 : 785—793.
 13. 富杭育等，桂枝湯對白細胞介素—1、干擾素、腫瘤
壞死因子所致發熱的作用·中藥藥理與臨床，1994；
3：1~3.
 14. Kobayashi,R.M.,Polkovits,M., Jacobowitz. O.M.,

- Kopin, I.J., Biochemical mapping of the noradrenergic projection from the locus coeruleus., *Neurology*, 1975 ; 25 : 223—233.
15. Fornal, C.A., Litto. W.J., Morlak, D.A., Jacobs. B.J., Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe nucleus neurons to environmental heating and pyrogen administration in freely moving cats. *Exp. neuro.*, 1987 ; 98 : 388—403.
16. Morilak , D.A., Fornal , C.A., Jacob, B.L., Effects of physiological manipulations on locus coeruleus activity in freely moving cats : I Thermoregulatory challenge , *Brain Res.*, 1987 ; 422 : 17—23.
17. Bruck, K., Hinckel , P., Thermoregulatory noradrenergic and serotonergic pathways to Hypothalamic units., *J. physiol.*, 1980 ; 304 : 193—202.
18. Ford, D.M., Klugman, K.P., Contrasting roles of 5—hydroxyptamine and noradrenaline in fever in rats., *J. physiol.*, 1980 ; 304 : P.15—157.
19. Quan, N., Xin, L., Blatteis, C. M. Microdialysis of

norpinephrine into preoptic area of guinea pigs : characteristics of hypothermic effect Am.J. Physiol.,1991 ; 261 : 378—385.

20. Shio,O.,Romanovsky,A.A.,Ungar,A.L.,Blatteis,C.M.,Role of intrapreoptic norepinephrine in endotoxin-induced fever in guinea pigs,Am.J.physiol.,1993 ; 271 : 1369—1375.
21. Gordon,C.J.,Heath, J.H.,Effect of monoamine on firing rate and thermal sensitivity of neurons in the preoptic area of awake rabbits.,Exp.Neuro.,1981 ; 72 : 352—365
22. Bruinrels,J., Effect of noradrenaline,dopamine and 5—hydroxytryptamine on body temperature in the rat after intracisternal administration.,Neuropharmac., 1970 ; 9 : 277—282.
23. Morilak,D.A.,Fornal,CA.Jacobs,J.L.,Effects of physiological manipulations on locus coeruleus neuronal activity in freely moving cats: III glucocorticoid challenge.,Brain Res.,1987;422: 32—39.
24. Brown,M.R.,Fisher,L.A.,Spiess J.,et al.,Corticotropin-

releasing factor : Action on the sympathetic nervous system and metabolism.,*Endocrinol.*,1982 ; 111 : 928 –931.

25. Besedorsky,H.,Rey,A.D.,Sorkin,R.E., et al., Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones.,*Science*;233:652-654.
26. Sapolsky,R.,Rivier,C.,Yamamoto,G.,et al,Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor., *Science* ; 238 : 522-524.
27. Barbenel,G.,Ixart,G.,Szafarczyk,A., et,Intrahypothalamic infusion of interleukin-1 β increases the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) in freely moving rats bearing a push-pull cannula in the median eminence.,*Brain Res.*,1990;516: 31-36.
28. Sakata,Y., Morimoto,A.,Murakami,N.,Change in plasma catecholamine during fever induced by bacterial endotoxin and interleukin-1 β .,*Jap.J.physiol.*,1994;44: 693-703.

29. 沈映君等,解表方藥研究的思路與實踐.中醫雜誌,1992,5: 51—53.
30. 馮步珍,辨證治療小兒流行性乙型腦炎 115 例.陝西中醫,1990; 11 (7): 301—303
31. 陳瑞春,淺談桂枝湯治雜病,天津中醫,1987; 2: 40—41.
32. 張宗如,桂枝湯在婦科的應用.吉林醫藥,1989; 2: P.30
33. 沈若星,桂枝湯治療雜症三例.福建中醫藥,1990; 21: 46.
34. 高宏才,加味川芎茶調散治療血管神經性頭痛.山東中醫雜誌, 1992; 11: 60.
35. 劉渡舟,桂枝湯加減方證的應用.陝西中醫,1981; 2: 7—8.
36. 耿守緒,川芎茶調散治療各型頭痛症.四川中醫,1991; 2: 28.
37. 吳家清等,川芎茶調散新用.湖南中醫,1991; 5: 21.
38. Hall,C.S., Emotional behavior in the rat., J.Comp.Psychol.,1934; 18: 385—403.
39. Shibuya,T.,Sato,K.,Salafsky,B.Stimultaneous measur-

ement of amines and related compounds by high performance liquid chromatography (HPLC) *International J.Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1982; 20 : 297—301.

40. Morimoto, A., Sakata, Y., Watanabe, T., Murakani, N., Characteristics of fever and acute phase response induced in rabbits by IL-1 and TNF., *Am.J.physiol.*, 1989 ; 253 : 35—40.
41. 富杭育等, 桂枝湯對體溫雙方調節作用的機理探討—對下丘腦 5-HT 的影響· *中藥藥理與臨床*, 1995 ; 2 : 1—4.
42. Ovadia, H., Abramsky, O., Wedenfld, J., Evidence for the involvement of the central adrenergic system in the febrile response induced by interleukin-1 in rats., *J Neuroimmu.*, 1988 ; 25 : 109—116.
43. Kish, S.J., Kleinert, R., Minauf, M., et al, Brain neurotransmitter change in three patients who had a fatal hyperthermia syndrom., *Ana.J.psych.*, 1990 ; 1470 P.1358—1363.

44. Kandasamy, S.B., Williams, B.A., Hyperthermic response to central injection of some peptide and non-peptide opioid in the guinea-pig., *Neuropharmacology*, 1983; 22: 621—628.
45. 許俊杰等, 古典清熱方對兔體溫的影響. *中藥通報*, 1986; 11: 51—52.
46. 富杭育等, 以解熱的藥效法初探麻黃湯、桂枝湯、銀翹散、桑菊飲的藥物動力學. *中藥藥理與臨床*, 1992; 8: 1—4.
47. 譚毓治等, 九個方劑對大鼠實驗性發熱的影響. *中國中藥雜誌*, 1989; 14: 49—51.
48. 富杭育等, 桂枝湯的藥理學研究五加味、減味桂枝湯和桂枝湯的藥理作用比較. *中藥藥理與臨床*, 1989; 5: 1—5.
49. 田安民等, 桂枝湯解熱作用的劑量、時間與效應關係. *藥學通報*, 1987; 22: 212—214.
50. 王孝先等, 桂枝湯的實驗研究與臨床應用. *新疆中醫藥*, 1991; 2: 30—34.
51. 呂秀鳳等, 桂枝湯免疫抑制作用的實驗研究. *中西醫結合*

合雜誌,1989; 9: 283—284.

52. 杜力軍等,銀翹散解熱機理的研究 I. 銀翹散等藥對內生致熱原家兔體溫的影響. 中藥藥理與臨床,1991; 7: 4—5.
53. 杜力軍等,銀翹散解熱機理的研究 II. 銀翹散等藥對體外培養單核細胞內生致熱原的影響. 中藥藥理與臨床,1992; 8: 8—11.
54. 杜力軍等,銀翹散解熱機理的研究 III. 銀翹散對大鼠視前區下丘腦前部神經元放電頻率的影響. 中藥藥理與臨床,1992; 8: 6—9.
55. 周遠鵬等,銀翹解毒片的藥理研究. 中成藥,1990; 12: 22—24.
56. 鄧治文等,川芎茶調散袋泡劑的藥理作用研究. 中藥與臨床,1992; 8: 11—15.
57. 佟麗等葛根、芩連湯解熱抗菌作用的研究. 中藥通報, 1987; 12: 49—50.
58. 富杭育等,桂枝湯對體溫雙方調節作用的機理探討—對下丘腦和血漿中環核苷酸的影響. 中藥藥理與臨床, 1994; 4: 1—4.

59. 富杭育等,桂枝湯對體溫雙向調節作用的機理探討—對蛙皮素作用的影響.中國中西醫結合雜誌,1994 ; 14 : 99—100.
60. 凌荷珍,銀翹散劑型與藥效的分析.湖南中醫雜誌,1992 ; 14 : 51—55.
61. 魏雲等,銀翹散顆粒劑與丸劑的藥理作用比較.中成藥, 1992 ; 14 : 32—33.
62. 宋建國,中藥方劑桂枝湯的時間藥理學,中國中醫雜誌,1994 ; 2 : 178—180.
63. Kent,S.,Pric,M.,Satinoff,E.,Fevaulters characteristics of sleep in rats.,Physiol behav.,1988 ; 44 : 709—715.
64. Bull,D.F., Exton, M. S., Husband, A. J., Acute phase immune response : Lipopolysaccharide—induced fever and sleep alternations are not simultaneously conditionable in the rat during the inactive(light) phase.,Physiol.behav.,1994 ; 143—149.
65. Long,N.C.,Morimoto,A.,Nakamori,T.,Murakami,N.,The effect of physical restrained on IL-1 β and LPS-induced fever.,Physiol.behav.,1991 ; 50 : 625—628.

66. 杜力軍等,銀翹散實驗研究綜述.中成藥,1992 ; 14 :
14-18.
67. 大塚敬節等 漢方診療醫典二版 正言出版社 台南
1988. ; PP 59—61,192—193.512,516—517.
68. Milton, A. S., Wendlandt, S.,A possible role for
prostaglandin E₁ as a modulator for temperature
regulation in the central nervous system on the
rat.,Physiol.Txis 1970 ; 1 : 76—77.
69. Milton, A. S., Wendlandt, S.,Effects on body
temperature of prostaglandins of the A,E and F series
on injection into the third ventricle of unanesthetized
cats and rabbits.,J physiol.1971 ; 218 : 325—336.
70. Feldberg, W., Meyers, R, D., A New concept of
temperature regulation by amines in the hypo-
thalamus.,Nature 1963 ; 49 : 1325.
71. Feldberg ,W.,Meyers ,R.D.,Effects on temperature of
amines injected into the control ventricles .A new
concept of temperature regulation · J.physiol,1964 ;
173 : 226—237.

72. 醫宗金鑑：傷寒論註：PP 2—6，20—21；刪補名醫方論：PP 161—162；雜病心法：P82 大中國圖書公司印行。
73. 汪訥，醫方集解，文光圖書公司再版，台北，1981；PP.46,67—68,100—101.
74. 楊向輝，溫病條辨遮述，PP 5—6，蕪廣醫廬·1980；P56.
75. 溫病學，中國醫藥學院中醫藥教材編審委員會，初版1974；PP 54，37—38，47—48。