

中藥方劑抗消化性潰瘍作用 之研究（第三報）

施宏哲¹⁾ 張光雄²⁾ 徐志誠³⁾ 劉生明¹⁾ 周明勇¹⁾

四君子湯是收載於宋朝太平惠民和劑局方中的傳統藥物（Chinese Traditional Medicine），它是補脾益氣類之代表方劑，對不同原因誘發出的各種脾虛症均具有良好療效。由本系列研究的第 I、II 報告中知悉四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍發生的功效。並由實驗數據中得知其所以能抑制精神壓力型潰瘍的發生，乃是其具有抑制胃酸分泌亢進的功效。本研究之重點是著重於連續給藥之療效以及四君子湯抑制胃酸分泌之效果與迷走神經抑或神經化學傳遞物質關聯性之探討。由實驗結果得知：雄性大白鼠連續 14 天給予 500 mg/kg (p.o.) 之四君子湯可得到 19%；連續 21 天給藥則可得到 35% 之預防精神壓力型胃潰瘍發生的效果，將食道兩側迷走神經切斷後，比較給藥組與對照組，其胃液內游離鹽酸量並無顯著的差異出現，再經由大白鼠腦內 Monoamine 含量之測定，呈現出腦幹部（Brain stem）所含之 Serotonin (5-HT) 及其代謝產物 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) 含量的增減均呈現出有意差的情形。另一方面，併用人參與甘草之實驗組亦顯示出具有類似四君子湯的治療效果，由此一實驗結果使我們推測出四君子湯之所以具有防治精神壓力型胃潰瘍發生之效果，其原因除了能抑制胃本體迷走神經的作用而降低胃液內游離鹽酸之外，與腦內神經化學傳遞物質含量之變化有關。同時亦具有強化胃黏膜層之防禦功效。

關鍵詞：中藥方劑、四君子湯、迷走神經、抗胃潰瘍、單胺 (monoamine)

緒 言

四君子湯首載於宋朝太平惠民和劑局方，本方係由人參、茯苓、白朮和甘草所組成。此四味藥皆為藥性平和之藥材，具有不熱不燥平

補不峻之性質，有益氣健脾養胃之功效。本方劑亦是中藥裡補氣健脾的基本方劑。於此所指的「氣」是指循環系統，「脾」則是指胃部，亦即是現今所指的消化系統。古代所指之脾症即是現代之消化系統疾病，以中醫的觀點來看，一般來說胃潰瘍的病患大多是罹患了脾虛

1) 中山醫學院 藥理學科

2) 中國醫藥學院 中藥研究所

3) 中山醫學院 生理學科

症⁽¹⁾。肝郁氣滯，寒凝中焦都是形成胃潰瘍的原因⁽²⁾，然而追根究底即是脾胃及氣血機能失調所導致，所以用四君子湯來助之。臨床上脾胃氣虛的病患其迷走神經大多是偏於亢進興奮的狀態⁽³⁾，因此會使胃壁內的壁細胞（parietal cell）分泌過量的游離鹽酸（free HCl）⁽⁴⁾，於是更易形成胃潰瘍的症狀。因此，綜合古今中西醫學的理論來思考，吾人可推測出四君子湯具有防治胃潰瘍之功效^(2,5,6)。經由本主題研究前兩年的報告中可明確的知悉：四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍發生的功效⁽⁶⁾，更知悉此效果之成因是其具有抑制胃液內游離鹽酸的分泌作用，同時亦具有優於Diazepam的抗不安作用⁽⁷⁾以及減緩胃潰瘍發生之效果。精神壓力型胃潰瘍之主要成因是藉由自主神經系統中副交感神經之迷走神經的生理效應來促進胃腺分泌過量的蛋白酵素（Pepsin）與鹽酸（HCl），破壞胃液內之酸鹼平衡而導致胃潰瘍之發生⁽⁸⁾，由本主題之第二研究報告中，證實出四君子湯會降低胃液內游離鹽酸量但卻不會降低胃液的分泌量^(5,6)，

由此可推測出四君子湯極可能具有Anti-Choline的效果⁽⁶⁾。又，胃液內之蛋白酵素（Pepsin）與游離鹽酸（HCl）亦會受循環血液中胃泌素（Gastrin）的影響⁽⁹⁾，而Gastrin即是屬於中樞神經系統裡的神經化學傳遞物。因此為了要能瞭解四君子湯之何以具有防治精神壓力型胃潰瘍的效果？是阻斷迷走神經的作用抑或與神經化學傳遞物質有密切的關連性？因此本研究乃沿續先前四君子湯抗胃潰瘍作用之探討，針對四君子湯對迷走神經以及大白鼠腦內Monoamine之影響與作用作更深入的探討，用以確定四君子湯之藥理作用。

實驗材料與方法

1) 實驗動物

實驗中所使用的動物是體重 200 ± 20 g之雌性Wistar系大白鼠（Rat），每組群使用6隻，所用之動物皆購自台灣大學醫學院實驗動物中心。動物飼育在室溫 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 5\%$ ，照明時間07:00~19:00的環境中，經一

處方

出處：宋朝太平惠民和劑局方

四君子湯(SiJunZiTang):

人參(Rensen) Ginseng Radix

茯苓(Fuline) Poria Cocos

白朮(Paichu) Atractylodes Rhizoma

甘草(Kanchao) Glycyrrhizae Radix

人參·茯苓:白朮:甘草= 1 : 1 : 1 : 1

Fig. 1. 四君子湯之組成處方。

星期以上之飼育後，才供實驗使用。

2) 使用藥物

實驗中所使用的四君子湯係依局方所規定，以純中藥藥材，製成不含酒精成份之浸膏劑。其組成之成份如Fig. 1所示。使用時，以0.9% NaCl將之稀釋，配製成10ml/kg (p.o. 或 i.d.) 之溶液使用，測定腦內Monoamine含量所使用之對照試劑：DA (Dopamine)，NA (Nor-adrenaline)，5-HT (Serotonin) 及其代謝產物VMA (Vanillylmandelic acid)，HVA (Homovanillic acid)，5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid)。均使用Sigma公司製造之產品，使用時均以HPLC級蒸餾水來調配。

3) 實驗儀器

水浸拘束誘發胃潰瘍係使用不銹鋼製成直徑四公分之筒狀⁽⁶⁾。測定腦中Monoamine之含量變化時，係使用美商沃特司 (Waters) 公司所製造的High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Model 440 Absorbance Detector, Data Module Model 746以及 Model 717 Autosampler。

4) 胃本體迷走神經阻斷

選取健康雄性Wistar系大白鼠為實驗對象，體重200±20g，每組6隻，實驗進行前24

小時開始絕食，水份則自由攝取，實驗進行時以乙醚 (Ether：日本和光化工) 將動物麻醉固定於固定台上，使用刮刀將腹部之鼠毛刮除，沿著正中線，於胸部劍突骨下方約1.5cm處，將皮膚與肌肉切開，以先端圓圈形之鑷子小心的將位於肝臟後方的胃本體拉出，在接近賁門附近的食道兩側迷走神經，用先端有勾的細玻璃棒游離出，隨後以眼科用剪刀切斷迷走神經，之後，將胃部放回動物腹腔內。縫合，待其恢復健康，以供本實驗之所需。

5) 胃液分泌量之測定

選取健康雄性體重200±20g之Wistar系大白鼠為實驗對象，每組6隻作為對照組。另選取經胃本體迷走神經被切斷之雄性Wistar系健康大白鼠體重200±20g，每組6隻作為實驗組。實驗進行之前24小時開始予以絕食，以口服法給藥，30分鐘後，依Shay氏幽門結紮法^(10·11·12·13)，用乙醚 (Ether) 將動物麻醉，剖開腹部，使胃部之幽門裸出，用100%純棉線把幽門與12指腸連接處予以結紮，縫合，放置8小時後再將動物泄血犧牲，剖開腹部，以止血鉗將賁門與幽門夾住，取出胃體，用量筒測定胃液之含量。

6) 胃液內所含總酸量及游離鹽酸量之測定

將步驟五中所獲得之胃液，以每分鐘2000

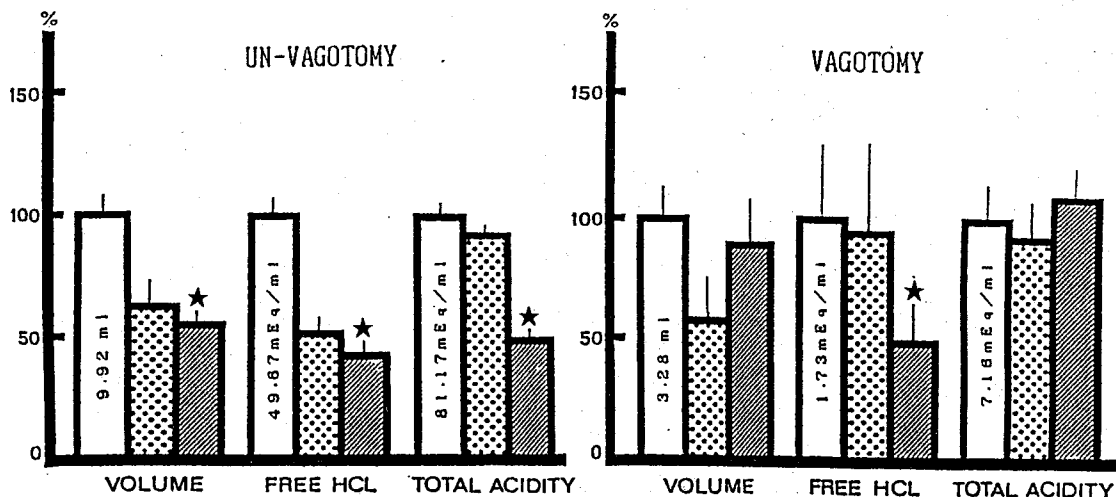


Fig. 2. 四君子湯對大鼠胃部迷走神經被切斷與未切斷的胃本體內胃液之容積，游離鹽酸度及總酸度之影響 (N=6, MEAN±S.E.)。

: 0.9% NaCl
 : SiJunZiTang 500 mg/kg p.o.
 : SiJunZiTang 1000 mg/kg p.o.

★ : P < 0.05

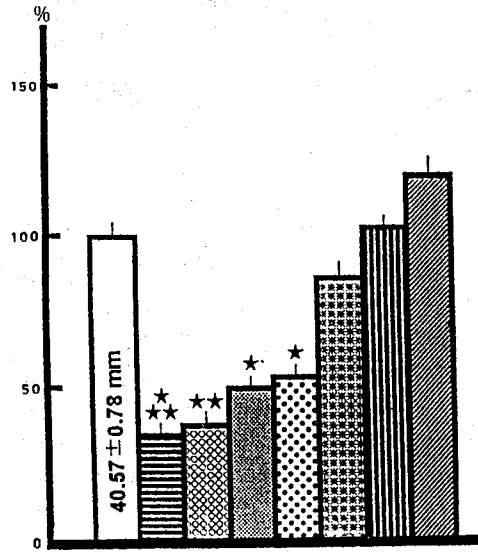


Fig. 3. 四君子湯對大鼠經水浸拘束後誘發胃潰瘍之抗胃潰瘍作用 (N=6, MEAN±S.E.)。

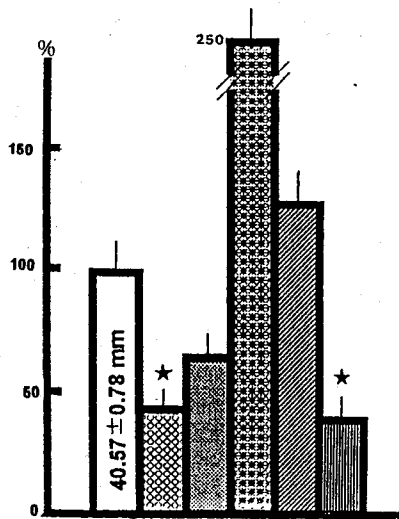
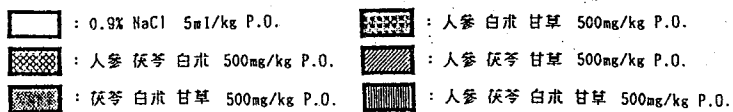


Fig. 4. 四君子湯對大鼠經水浸拘束後誘發胃潰瘍之抗胃潰瘍作用 (N=6, MEAN±S.E.)。 ★: P < 0.01



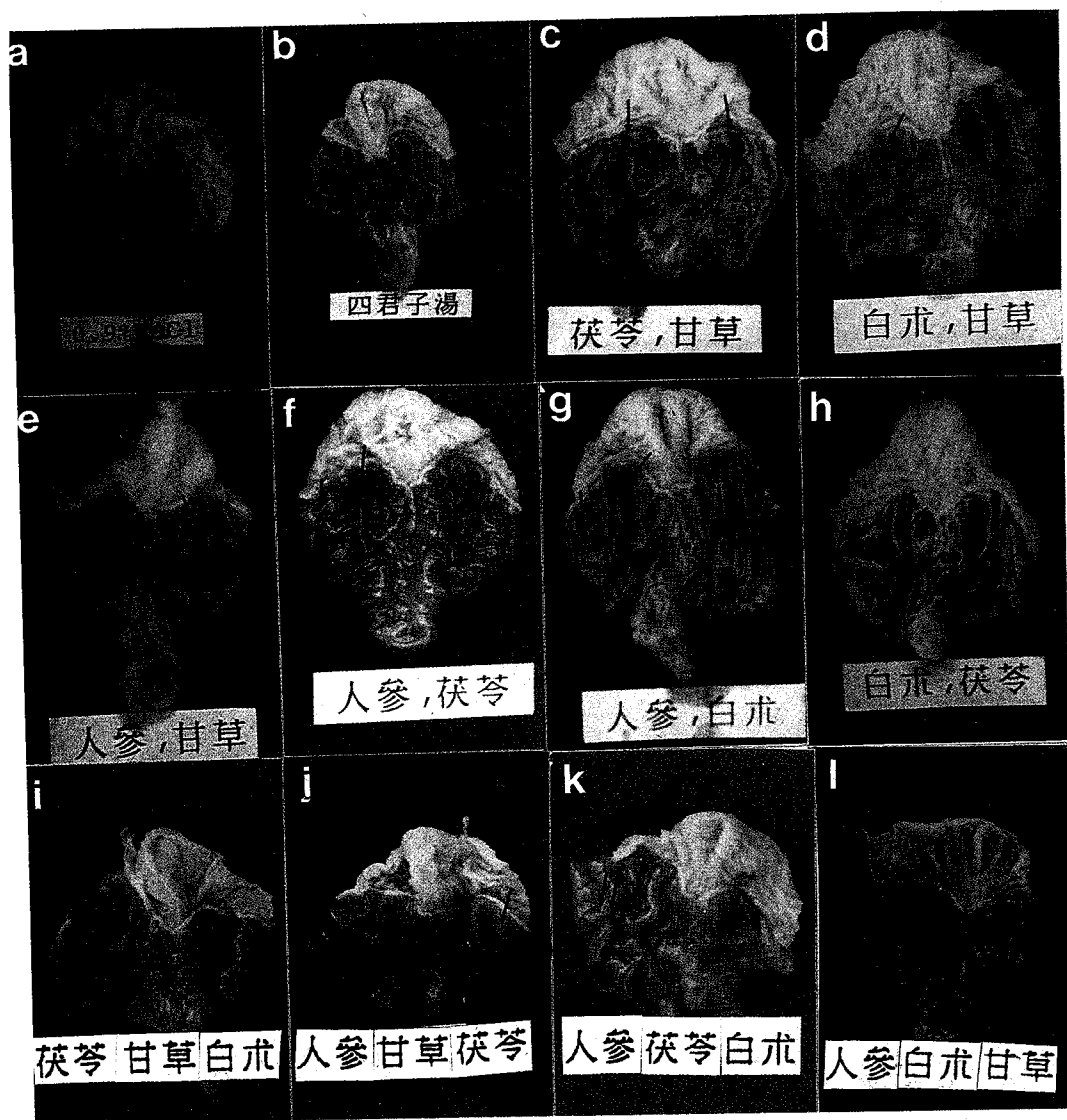


Fig. 5. 四君子湯對大鼠經水浸拘束後誘發胃潰瘍之抗胃潰瘍作用 (N=6, MEAN ± S.E.)。

Xg的速度離心，10分鐘後取上清液10 ml，置於燒杯內，加入各2滴的A，B，指示劑，A：0.5% Dimethylaminoazobenzen alcohol solution。B：1% Phenolphthalein alcohol solution。以0.1N NaOH為滴定劑來進行滴定。當溶液變成橙色時，記錄滴定劑之消耗量為A ml，再繼續滴定直到溶液由橙色變成薔薇色時，記錄滴定劑之總消耗量為B ml，胃液內之游離鹽酸度 = $A \times 10$ ；胃液內之總酸度 =

$B \times 10$ ，酸度的單位為mEq/ml。

7) 連續給藥對胃潰瘍之作用及影響

選取健康雄性Wistar系大白鼠為實驗對象，體重 200 ± 20 g，每組6隻，以高木水浸法^(14,15)來誘發出胃潰瘍的病態動物。當確認出已發生胃潰瘍後，每天以口服法給予一次500 mg/kg之劑量，連續給予14以及21天後，取出胃部，與不給藥之對照組相比較，算出各給藥組之胃潰瘍發生率。

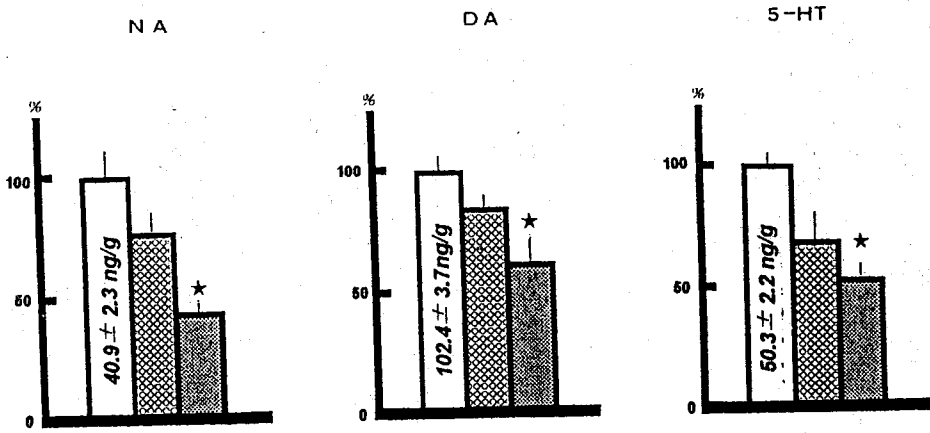


Fig. 6. 四君子湯對大鼠腦內皮質部單胺 (Monoamine: NA,DA,5-HT) 含量之影響 (N=6, MEAN±S.E.)。

: 0.9% NaCl : 四君子湯 1000 mg/kg p.o.
 : 四君子湯 500 mg/kg p.o. ★ : P < 0.001

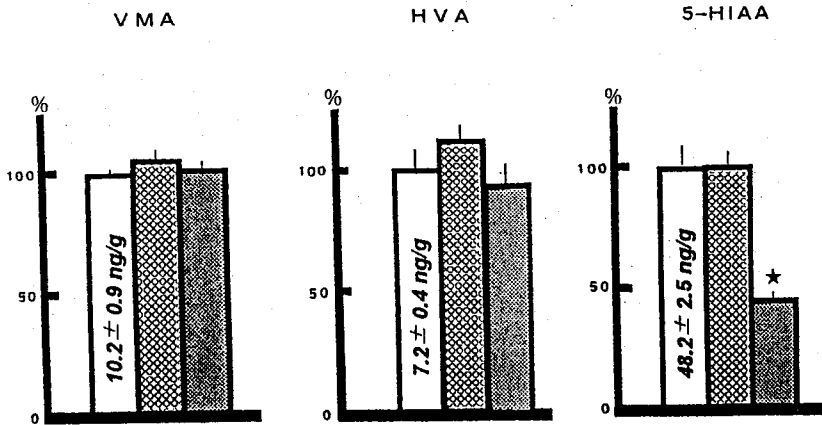


Fig. 7. 四君子湯對大鼠腦內皮質部單胺代謝產物 (VMA,HVA,5-HIAA) 含量之影響 (N=6, MEAN±S.E.)。

: 0.9% NaCl : 四君子湯 1000 mg/kg p.o.
 : 四君子湯 500 mg/kg p.o. ★ : P < 0.05

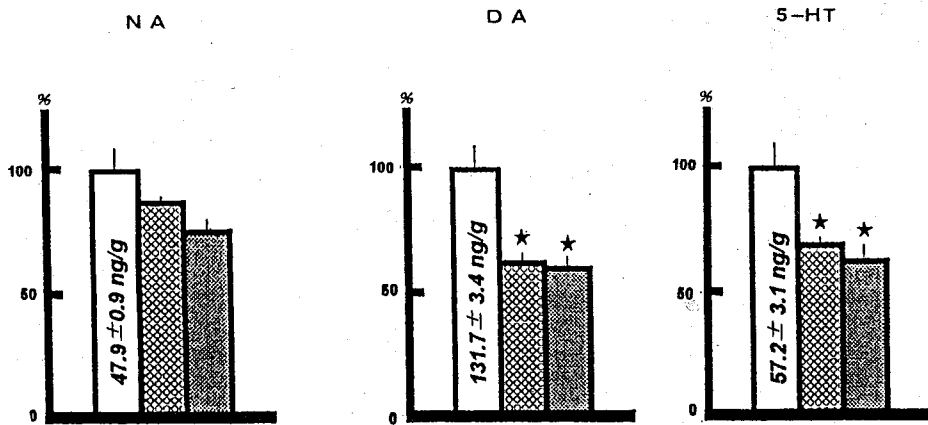


Fig. 8. 四君子湯對大鼠腦內腦幹部單胺 (Monoamine: NA,DA,5-HT) 含量之影響 (N=6, MEAN±S.E.)。

: 0.9% NaCl
 : 四君子湯 1000 mg/kg p.o.
 : 四君子湯 500 mg/kg p.o.
 ★ : P < 0.01

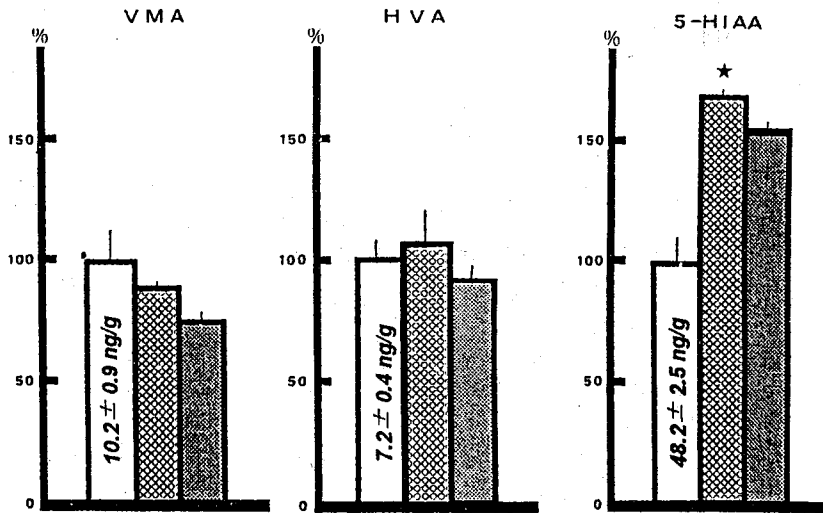


Fig. 9. 四君子湯對大鼠腦內腦幹部單胺代謝產物 (VMA,HVA,5-HIAA) 含量之影響 (N=6, MEAN±S.E.)。

: 0.9% NaCl
 : 四君子湯 1000 mg/kg p.o.
 : 四君子湯 500 mg/kg p.o.
 ★ : P < 0.05

8) 四君子湯成份組合之抗胃潰瘍作用

選取健康雄性Wistar系大白鼠為實驗對象，體重 200 ± 20 g，每組6隻，各以口服給藥法給予 $500\text{mg}/\text{kg}$ 之：人參+甘草；白朮+甘草；人參+茯苓；白朮+茯苓；人參+白朮；茯苓+甘草以及茯苓+白朮+甘草；人參+白朮+甘草；茯苓+人參+甘草；茯苓+白朮+人參；茯苓+人參+甘草+白朮和 0.9% NaCl。投與量為 $5.0\text{ml}/\text{kg}$ (B.W.)，給藥後30分鐘，依高木 (Takagi) 之拘束水浸法，經8小時後，將動物泄血犧牲，取出胃部，以 37°C 0.9% NaCl洗淨，再將 37°C 2% 之福馬林 (Formaline) 溶液 10ml 注入胃內，五分鐘後，待胃部稍呈現固定時，沿胃大彎切開胃部，再以 37°C 0.9% NaCl沖洗胃內之雜物，用濾紙將水份吸乾，以實體顯微鏡檢測胃潰瘍之部位並測量潰瘍部位之長度 (mm)，加以記錄並統計之。

9) 四君子湯對大白鼠腦內Monoamine之作用及影響

選取健康雄性Wistar系大白鼠為實驗對象，體重 200 ± 20 g，每組6隻，分別以口服給藥法給予 500 以及 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 之四君子湯，30分鐘後，將動物予以斷頭犧牲，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) 與腦幹部 (Brain stem)。依澀谷健等的方法⁽¹⁶⁾，使用美商沃特司公司出品 (Waters) HPLC: High Performance Liquid Chromatography Model 440 Absorbance Detector, Data Module Model 746分析腦內所含之NA, DA, 5-HT 以及其代謝產物VMA, HVA, 5-HIAA. 之含量變化。將對照組之算術平均值訂為 100% ，而後加以比較之。

10) 數據統計法：

本實驗中所得之數據，均以平均值±標準誤差 (MEAN ± S.E.) 來表示。實驗組與對照組之間的比較係使用Student's t-test統計法， $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 及 $P < 0.001$ 即為統計上之顯著性差異。

實驗結果

1) 胃液分泌量

如Fig.2所示，給與 0.9% NaCl $5\text{ml}/\text{kg}$ 之對照組動物——接受迷走神經切斷之組群，其胃液之分泌量較未切斷迷走神經的動物群

呈現出有意的降低 ($P < 0.001$)；於迷走神經切斷組中，四君子湯之劑量為 $500\text{mg}/\text{kg}$ 及 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 之給藥群其胃液之分泌量，均較對照組為低，但 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 之給藥群較高於 $500\text{mg}/\text{kg}$ 群。然而兩組均無顯示出有意差之情形。於未切除迷走神經的動物群與對照組相比照時，可見到用量依存性的降低，而且 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 之給藥群亦呈現出 $P < 0.05$ 之有意減少的情況。

2) 胃液內所含總酸量及游離鹽酸量

如Fig.2.所示，迷走神經切除組與未切除迷走神經的動物群相比對時，清楚的顯示出，無論胃液內游離鹽酸度或胃液內之總酸度，迷走神經切除組的含量均較未切斷組有明顯的降低 ($P < 0.001$)。於未切除迷走神經的動物群中給藥組其游離鹽酸及總酸度均較對照組呈現出用量依存性的降低。而且 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 之給藥群均呈現出有意減少的情況 ($P < 0.05$)。又，切除迷走神經的實驗群中，雖然游離鹽酸量亦呈現隨用量的增加而降低然而於統計上並無顯著的差異出現，總酸度之含量卻呈現隨用量的增加而增加，但並無有意的差異出現。

3) 連續給藥對胃潰瘍之作用及影響

本實驗係利用高木水浸拘束法，選取健康之Wistar系大白鼠20隻連續水浸五天，待確認出已呈現出胃潰瘍後，每六隻一組，分別投與 0.9% NaCl、四君子湯 $500\text{mg}/\text{kg}$ 14天以及21天等三組。 0.9% NaCl對照組胃潰瘍之總長度為 $120.17 \pm 2.23\text{mm}$ ，連續口服四君子湯 $500\text{mg}/\text{kg}$ 14天之胃潰瘍總長度為 $97.5 \pm 1.88\text{mm}$ ，連續給予21天四君子湯 $500\text{mg}/\text{kg}$ 之組群其胃潰瘍之總長度為 $78.67 \pm 1.47\text{mm}$ ，若將對照組之潰瘍數訂為 100% 時，則連續投藥14天的潰瘍數為 81.25% ，連續投與21天的潰瘍數即為 65.47% ($P < 0.05$)。

4) 四君子湯成份組合之抗胃潰瘍作用

如Fig.3, 4, 5, 中所示。於各組成組合中，將 0.9% NaCl對照組之胃潰瘍數 $114.18 \pm 11.89\text{mm}$ 訂為 100% 時，可清楚的知道四君子湯具有顯著的抑制效果 $P < 0.001$ 。而人參+甘草給藥組以及人參+茯苓+白朮組群在統計上亦呈現有意差 ($P < 0.01$)，白朮+甘草給藥群；人參+茯苓給藥群均具有顯著之抑制效果 ($P < 0.05$)。

5) 四君子湯對大白鼠腦內Monoamine之作用及影響

如Fig. 6, 7, 8, 9, 所示。四君子湯對大白鼠腦中NA、DA及5-HT含量之影響。無論投與500mg/kg或1000mg/kg之劑量，於皮質部 (Cortex) 及腦幹部 (Brain stem) 之含量均較對照組為低，而且呈現出用量依存性有意的降低 ($P < 0.01$)。對於其代謝產物VMA, HVA以及5-HIAA，則因部位之不同與投予劑量之不同而表現出各種不同程度的變化。

討 論

一般都認為消化性潰瘍是僅局限於消化系之疾病而已，其實消化性潰瘍並不是局部性所引起的疾病，而是屬於全身性的疾病⁽¹⁷⁾。其發病的機轉有很多，但大部分消化潰瘍的主要成因多指向胃液內游離鹽酸、胃蛋白酶 (Pepsin) 等之攻擊因子與黏液、黏膜血液循環等之防禦因子之間的平衡狀態受到破壞所引起的⁽⁸⁾。而此一平衡狀態被破壞的最主要原因是掌握胃部生理機能之自主神經系統失調所導致，當迷走神經處於亢進之狀態時，胃液內HCl與Pepsin的分泌量即會增加⁽⁴⁾。相反的，一旦控制胃部的迷走神經被阻斷後胃液之分泌量便會減少，此一路徑是由神經所支配而作用的。然而，另一方面會影響到胃液內游離鹽酸量的物質是Gastrin⁽⁹⁾。Gastrin (Gastric secretin) 是一種由G-cell所分泌出來的一種屬於荷爾蒙的化學物質⁽¹⁷⁾，當Gastrin進入血液循環時會很快的使胃黏膜層的胃腺激活起來，進而促進胃液的分泌^(8, 18)。因此，一旦Gastrin的分泌作用受到抑制時，則亦具有抑制胃液內游離鹽酸量的作用。由本實驗中，我們可以很明顯的見到支配胃部之迷走神經被切斷的動物組群，其胃液之分泌量、胃液內游離鹽酸量以及胃液內之總酸度均較未切除的組群為低。因此，我們亦印證出支配胃部之迷走神經確實會影響胃液之分泌量及胃液內所含游離鹽酸度以及胃液內總酸度。於本實驗中，將四君子湯投與支配胃部之迷走神經已被切斷的動物組群中，我們可以清楚的看到無論是給藥組或是對照組，雖然其含量有不同程度的變化可是卻都無法顯示出有意差的現象，而且此兩組的含量均較未切斷迷走神經的動物組群為低，且低到三分之一左右。另外針對未切斷胃部迷走神經之實驗組以口服法給予1000mg/kg

四君子湯，則顯示出有意義的抑制作用 ($P < 0.05$)，由此我們可確信四君子湯具有抑制胃部迷走神經以降低胃液內游離鹽酸度的效果而且Robert M. Bern以及Matthew N. Levy指出Acetylcholine能激活G-cell使之產生Gastrin作用到胃黏膜上壁細胞 (parietal Cell) 上的Gastrin receptor使之分泌出HCl⁽¹⁸⁾，然而於施等的報告中得知四君子湯具有類似Anti-Choline的效果⁽⁶⁾。因此，我們可推測出亦具有抑制G-Cell分泌Gastrin的功効因而得到降低胃液內游離鹽酸的含量，近年來，臨床上大多數使用H₂-receptor拮抗劑來降低胃酸的分泌量，雖然H₂-receptor拮抗劑對消化性潰瘍具有高度的治癒率，但是若長期服用時則會造成胃黏膜防禦機能減弱的現象^(19, 20, 21, 22, 23)例如抗消化性潰瘍效果極佳的H₂-receptor拮抗劑-Cimetidine，雖然具有擔負胃黏膜之防禦功能的角色，可是它卻會減少胃黏膜內Prostaglandin的含量^(24, 25)間接的會減少胃黏液的分泌^(26, 27)。Koo等人的研究報告中亦指出，當動物被拘束且處於冷溫的環境中，胃黏膜上的黏液量會呈現出減少的事實^(26, 28, 29)，而胃黏液量的減少正是動物遭受精神壓力而引起胃潰瘍的主要原因之一⁽³⁰⁾，於本實驗中所使用的水浸拘束誘發出潰瘍的模式是屬於急性潰瘍的模式，當實驗用動物被拘束加以水浸時，精神勢必承受巨大的壓力 (Stress)，於是會造成胃液分泌、胃部運動以及胃黏膜血流量等複雜的相互作用而引起胃黏膜的損傷⁽³¹⁾，因此拘束水浸壓力型胃潰瘍的模式是用來檢討併用具有各種不同作用之藥物抗胃潰瘍作用的最好模式⁽³⁰⁾。胃黏膜上含有屬於高分子糖蛋白質的黏液糖蛋白質，所以它不會被Pepsin消化，因此便具有防禦的功能⁽²⁹⁾，四君子湯中的主要成分一人參與甘草，分別含有Panaxin, Ginsenin, Panaspogenol, Glycyrrhizin等有效成分，這些成分是合成糖蛋白質的主要前驅物，此一防禦的效果可由本實驗的結果得到印證。由Fig. 3中，我們得到併用人參與甘草即獲得類似四君子湯抑制精神壓力型胃潰瘍發生的效果。於Fig. 4中又顯示出人參併用甘草及白朮的效果是最不好的。為何會有如此大的差異出現？因為中藥方劑中的各個藥效成分並不一定就會直接作用到標的臟器，而是整合型全般性的作用到全身的免疫系統、神經系統、內分泌系統而對整體的異常加以調整⁽³²⁾。此即是中藥方劑與化學合成之西藥最大的不同點所在。

所以要對中藥方劑的藥理作用加以解明是很難由單一成分來探究的⁽³¹⁾，必需要從臨床的藥效開始著手。於中醫臨床上的驗方得知：四君子湯對消化性潰瘍的療程，其起始時間（On set）較長，然而當藥效一但發生時即能得到非常鞏固的藥效⁽³³⁾，此點與本研究的結果相符合。於實驗進行中連續投藥14天可得到18.75%治癒率，而連續21天給藥的治癒率高達34.53%（ $P < 0.05$ ）。於古今的實驗及臨床效果對照之下，我們可推測四君子湯於治療胃潰瘍有良好的效果。四君子湯對中樞神經系之化學傳達物質含量變化的影響實驗中，我們可發現四君子湯具有降低腦內皮質部（Cortex）與腦幹部（Brain stem）內5-HT以及Dopamine的含量，當此化學傳遞物之含量降低時則動物便具有鎮靜的作用^(7, 34, 35)。依此一結果與施等的研究報告中所指出的四君子湯具有較優於Diazepam之鎮靜作用相吻合⁽⁶⁾。綜合本研究的探討，我們可推論出四君子湯之所以具有抗胃潰瘍之作用，不僅是具有極佳降低胃液內游離鹽酸含量以抑制攻擊因子之作用，同時亦具有促進胃黏膜層分泌黏液而增加防禦因子的功效，如此顯而易見的四君子湯是一種能平衡導致胃潰瘍之攻擊因子與防禦因子之間的藥物。至於其各成分間的相互關係及各成分之抗胃潰瘍的作用仍有待更進一步深入探討的必要。

結 論

由本實驗的成績使我們得到如下的結論：

1. 四君子湯確實具有抑制精神壓力型胃潰瘍發生之效果。
2. 四君子湯對腦內皮質部以及腦幹部之NA, DA以及5-HT的含量均呈現出用量依存性的減少，而皮質部內5-HIAA的含量在大劑量時更易促進5-HIAA之排空，使其在統計學上呈現出有意義的減少（ $P < 0.05$ ）。
3. 雖然四君子湯可抑制迷走神經對胃液之分泌量以及胃液內所含之游離鹽酸度和總酸度，但對迷走被切斷之動物組群則不具有有意義的影響。相對於此，四君子湯1000mg/kg的給藥群其游離鹽酸的含量卻是有意義的降低，由此可推測出四君子湯亦應具有類似Anti-choline的作用。
4. 四君子湯的各組成份中，僅併用人參與甘草

，亦可獲得良好抑制精神壓力型胃潰瘍發生的效果。

5. 於本實驗之結果中，使我們更深信中藥方劑之成分組成間確實有微妙的關係存在著。

謝 辭

本研究承蒙台中市明通製藥公司，於製藥過程鼎力的協助，在此深表謝意。又本研究的中間部份結果曾發表於中華民國83年生醫聯合會以及日本國第67屆日本藥理學會年會。本實驗接受中山醫學院專題計劃獎助：CSMC-82-B023。

參考文獻

1. 鄧文龍：中醫方劑的藥理與應用 四川重慶出版社 1990年 第649頁。
2. 謝遠明、馬興民、孫平川：中藥方劑近代研究及臨床應用 陝西科學技術出版社 1987年 第352頁。
3. 鄧文龍：中醫方劑的藥理與應用 四川重慶出版社 1990年 第644頁。
4. 石橋丸應：圖說病態生理と藥の作用 日本 南山堂 1973年 第276頁。
5. 施宏哲、吳美賢、徐志誠等 利用中藥方劑的藥理作用來探討胃潰瘍發生的作用機轉 中山醫學院誌 第3卷 第1號 第7-17頁 1992年。
6. 施宏哲、徐志誠、張光雄等 中藥方劑抗胃潰瘍作用之研究—四君子湯為研究中心 中山醫學院誌 第5卷 第1號 第7-18頁 1994年。
7. 猿原孝行 Benzodiazepine系並びに非Benzodiazepine系藥物の實驗的stress潰瘍に對する藥理學的研究 東京醫大誌 Vol. 44 No. 3 P. 396-408 1986年。
8. Takeuchi, K., Nishiwaki, H. and Nida, H. et al: Duodenal ulcer induced by diethylthiocarbamate, a superoxide dismutase inhibitor in the rat: Role of antioxidative system in the pathogenesis Japan. J. Pharmacol. 57: P.299-310 1991
9. 石橋丸應：圖說病態生理と藥の作用 日本 南山堂 1973年 第277-285頁。
10. Shay, H., Komarov, S.A. et al: A simple

- method for uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* Vol.5 P.43-61 1945.
11. 後藤義明 實驗潰瘍の病因について—藥理學的考察 日本醫學圖書出版社1987年 第16-29頁。
 12. 漆谷徹朗 實驗潰瘍と藥物療法 東京メジカルピュー社 1985年。
 13. Okabe, S., Takeuchi, K., Okada, M. et al: Effects of nizatidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on gastric acid secretion and various gastric and duodenal lesions in rats; Comparison with cimetidine *Folia pharmacol, Japon.* No.93. P.133-144 1989.
 14. Takagi, K., Kasnya, Y., and Watanabe, K. Studies of the drugs for peptic ulcer a reliable method for producing stress ulcer in rats *Chem, Pharm. Bull (Tokyo)* 12: P.465-472 1964.
 15. Takagi, K., and Okabe, S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer *Japan. J. Pharmacol.* No.18; P.9-18 1968.
 16. Shibuya, T., Sato, K. and Salafsky, B. Simultaneous measurements of biogenic amines and related compounds by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) *International Journal of clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, Vol.20 No.7 P.297-301 1982.
 17. 石橋丸應: 圖說病態生理と藥の作用 日本南山堂 1973年 第284頁。
 18. Robert, M. Berne. and Matthew N. Levy. *Physiology* 1993 P.665
 19. Goto, Y., Wakabayashi, T. and Murakami, M. Long-term treatment with cimetidine decreases rat gastric mucosal defense mechanisms. *Gastroenterology* No.88 P. 1401-1410 1985.
 20. Arakwa, T., Fukuda, T., Satoh, H. et al: Cimetidine increases vulnerability through the induction of a deficiency of endogenous prostaglandins *Gastroenterology* No. 90 P.1330-1337 1986.
 21. Uchida, M., Ikarashi, Y., Ohba, S. et al: Therapeutic effect of IGN- 2098, a new antiulcer drug, in the ulcer diminishing period against acetic acid induced gastric ulcer in rats *Folia Pharmacology. Japan.* No.105 P.153-159 1995.
 22. 河野 修、内田勝幸、三崎則幸等 胃粘膜防禦能に関する研究(1): cimetidine投與中止後の胃粘膜防禦能 (in vivo study) 實驗潰瘍No.13 P.82-84 1986。
 23. 松枝 啟、村岡 亮、梅田典嗣等 胃粘膜防禦能に関する研究(2): cimetidine投與中止後の胃粘膜防禦能 (in vitro study) 實驗潰瘍No.13 P.86-88 1986。
 24. Ueda, F., Kyoji, T. and Kimura, K. Synergistic effect of irsogladine maleate and histamine H₂-receptor antagonists on experimental gastric ulcer in rats *Folia. Pharmacologica. Japonica.* No.94 P.181-188 1989.
 25. 荒川哲男、中村 肇、蝶野慎吾等 ラット胃粘膜prostaglandin E に関する研究(第一報)—測定法の確立と非ステロイド系抗炎症剤による影響について—*日消病會誌* No.77 P.1052-1059 1980.
 26. Kosaka, N., Tanaka, H., Ishii, A., et al: Effect of KW-5805 on gastric mucus changes induced by water immersion-restraint stress and aspirin in rats *Folia. Pharmacol. Jpn.* No.104 P.293-302 1994.
 27. 小林禮子 胃酸分泌抑制時の胃粘膜血流および粘液分泌への影響 *日本慈恵醫大誌* No.99 P.187-201 1984.
 28. Koo, MWL., Ogle, CW. and Cho, Ch. Effects of verapamin, carbenoxolone and N-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats *Pharmacology* No.32 P.326-334 1986.
 29. Sander, LD., Chandler, AM., and Johnson, LR. Changes in liver and gastric mucosal hexosamine synthesis after restraint *Gastroenterology* No.68 P.285-293 1975.
 30. Takagi, YM., and Hotta, K. Characterization of peptic inhibitory activity associated with sulfated glycoprotein iso-

- lated from gastric mucosa *Biochim. Biophys. Acta.* No.584 P.288-297 1979.
31. Ueda, F., Kyoji, T., and Kimura, K. et al: Synergistic effect of irsogladine maleate and histamine H₂-receptor antagonists on experimental gastric ulcer in rats *Folia. Pharmacol. Japon.* No.94 P.181-188 1989
 32. Yamada, H. Structure and pharmacological activity of peptic polysaccharides from the roots of *Bupleurum falcatum* L. *Folia. Pharmacolo. Japon.* No.106. P.229-237 1995.
 33. 謝遠明、馬興民、孫平川：中藥方劑近代研究及臨床應用 陝西科學技術出版社 1987年 第361頁。
 34. 澀谷 健、渡邊泰雄、松田宏三等 酸棗仁湯に基礎藥理學的研究(-)Ethanolの催眠作用に及ぼす影響 *東醫大誌* Vol. 44 No.6 P.1018-1024 1986.
 35. 澀谷 健、松田宏三、施 宏哲等 酸棗仁湯の基礎藥理學的解析 *東醫大誌* Vol.45 No.2 P.176-182 1987.

Comparison of Tradition Chinese Medicine in Antipeptic Ulcer (III)

Shih Hung-Che¹⁾, Chang Kaung-Hsiung²⁾, Shyu Jyh-Cherng³⁾
Liu Sam-Ming¹⁾ and Chou Ming-Yung¹⁾

SiJunZiTang (SJZT) from ancient Son Dynasty Prescription — 太平惠民和劑局方 — is the representative medicine of Chinese Tradition Medicine for strengthening digestion. From our previous experiments, we know that SJZT can help retard psychic stress gastric ulcer by its antipeptic secreting effect.

After long term and continuous administrated of SJZT on experiment animals, the relationship between gastric acid suppression effects vagus innervation effects and brain neurotransmissions were investigated.

Our results showed that male Wistar rats continuously administrate with SJZT 500mg/kg (p.o.) for 14 days and 21 days can get 19% and 35%, respectively of preventing psychic stress gastric ulcer, as well as bilateral vago-

tomy rats and control group present no significant difference in gastric free HCl secretion.

The monoamine content change of brain stem in rats showed significant difference on serotonin (5-HT) and 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA). Whereas combine use of Ginseng and Glycyrrhizae have antigestric ulcer effect similiary to the SJZT. From these results, we suggested that SJZT can prevent psychic stress gastric ulcer and promote gastric mucosa defence mechanism, which is connected to change of quantity of serotonin and dopamine in the brain but have nothing deal with vagus innervation. It will be discuss in the further research.

Key word: Chinese Tradition Medicine, SiJunZiTang, Vagus Nerve, Antigestric ulcer, Monoamine.

1) Department of Pharmacology, Chung-Shan Medical and Dental College. Taichung. Taiwan. R.O.C.
2) Institute of Chinese Pharmaceutical Science, China Medical College. Taichung. Taiwan. R.O.C.
3) Department of Physiology, Chung-Shan Medical and Dental College. Taichung. Taiwan. R.O.C.