

利用中藥方劑的藥理效用來探討胃潰瘍發生的作用機轉——以四君子湯為研究中心——

施宏哲 吳美賢* 徐志誠**
劉生明 周明勇

本文旨在探討中藥方劑（四君子湯、六君子湯以及平胃散）與胃潰瘍發生之間的關聯性。為了要能透徹的明白中藥方劑與胃潰瘍發生機轉的關係，本實驗中使用Wistar系（ $200 \pm 20g$ ）雄性大白鼠和ICR系（ $25 \pm 5g$ ）雄性小白鼠。實驗前24小時開始絕食，以口服法給予不含酒精成分的中藥方劑粹取液（ $2ml/kg$ ）和Diazepam（ $5mg/kg$ ），30分鐘後，採用Shay氏的幽門結紮法來誘出胃潰瘍的發生，以進行1）潰瘍部位的觀察，2）胃液內各種酸度含量之測定，3）小腸運輸能等，各項數據均採用Student t-test統計分析。結果顯示出中藥方劑實驗組與生理食鹽水對照組（胃潰瘍發生率訂為100%）相比較，胃潰瘍發生率分別：四君子湯組是2.7%，六君子湯組是7.4%，平胃散組是49%，而Diazepam組則為8.9%。依本實驗的結果，可初步了解中藥方劑中的四君子湯，具有良好的抑制胃潰瘍發生的效果。至於更詳細的作用機轉，乃須做更進一步的探討與研究。

key words：中藥方劑、四君子湯、六君子湯、平胃散、胃潰瘍
（中山醫學 3：7~17, 1992）

消化性潰瘍發生的原因，至目前為止，有許多的觀點和學說；在一般平常所見到的各種相關研究報告或論著中，絕大多數都以化學合成藥物為主要的研究對象，極少採用中藥方劑來研究探討。本研究係採用中藥方劑——四君子湯、六君子湯以及平胃散——來探討中藥方劑與消化性潰瘍之間的關聯性。四君子湯是由人參、白朮、茯苓、甘草、生薑以及大棗等所組成的方劑。它具有補氣、和中調胃、和胃滲濕的作用，對胃及十二指腸的潰瘍亦具有效用¹⁾²⁾。

關於四君子湯的藥理效用，比較受人注意的便是使用於消化腸道「健脾益胃」上。雖然臨床上對消化性潰瘍亦具有療效¹⁾，可是與其有關的作用機轉卻未能充分明確的了解。於是在本研究中，對中藥方劑作用方式的思考，全部針對形成潰瘍之防禦因子與攻擊因子之間的平衡狀態加以探討。

本研究中，為了探索四君子湯等方劑對消化性潰瘍的影響，除了使用Diazepam作為對照藥之外，並以Shay幽門結紮法來誘出潰瘍的標本，並對胃液內所含的酸性成分加以測定

中山醫學院藥理學科。

* 國立彰化師範大學。

** 中山醫學院生理學科。

，檢討其對消化性潰瘍的影響。

材料與方法

1) 實驗動物

實驗中所使用的動物是體重 $200 \pm 20g$ 之Wistar系雄性大白鼠 (RAT)，每組群使用6隻；體重 $25 \pm 5g$ 之ICR系雄性小白鼠 (MICE)，每組群使用10隻。

2) 使用藥物

實驗中所使用的藥物：四君子湯、六君子湯以及平胃散等中藥方劑之不含酒精成分的粹取液 (台中市 明通製藥公司)，其組成成分如Fig. 1中所表示的，使用劑量為 $2ml/kg$ ，作為對照藥品的Diazepam (Sigma)，使用劑量為 $5mg/kg$ ，所有使用的藥物均以口服法給藥。

平胃散 (PIN WEI SAN)

蒼朮，厚朴，陳皮，
甘草，生薑，大棗。

四君子湯 (SI JUN ZI TANG)

人參，白朮，茯苓，
甘草，生薑，大棗。

六君子湯 (LIU JUN ZI TANG)

人參，白朮，茯苓，
甘草，生薑，大棗，
半夏，陳皮。

Fig. 1. Composition of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG and PIN WEI SAN.

3) 潰瘍部位發生及其影響之觀察與測定

以一組群6隻的大白鼠為實驗對象，所使用的動物於實驗進行之前24小時開始絕食，以口服法給藥，服用藥物30分鐘之後，使用Ether將動物麻醉，剝開腹部，將幽門部位裸出，以縫合線將幽門結紮，隨後縫合腹部，放置7個小時之後，再將腹部剝開，以止血夾夾住賁門，取出胃部，將胃內溶液傾入燒杯內，留待下一步驟之用。將胃部浸於 $37^{\circ}C$ 2%的福馬林液 (formalin) 內5分鐘，隨後，沿著胃大彎切開。切開後，使用 $37^{\circ}C$ 的生理食鹽水 (0.9% NaCl) 輕輕的洗淨，用濾紙吸乾水分，將胃部置放於實體顯微鏡之下，檢測潰瘍的部位

和長度，加以記錄之。

4) 胃液之分泌的測定及其影響

將上一步驟所得的胃液，以量筒來測定其容量。

5) 胃液內游離鹽酸度的測定。

6) 胃液內總鹽酸度的測定。

7) 胃液內總酸度的測定。

將第1項步驟中所取得的胃液取出，離心，取上清液10ml。放置於燒杯內，加入10ml的蒸溜水，然後再滴入2滴下列的試劑：甲) 0.5% Dimethyl aminoazobenzene alcohol solution 乙) 1% phenolphthalein alcohol solution然後用1/10N的NaOH來滴定。當溶液變成橙黃色時，記錄其滴定量為Aml，再繼續滴定至溶液變成黃色時，記錄其總滴定量為Bml，然後再繼續滴定至溶液變成薔薇色時，記錄其總滴定量為Cml。 $A \times 10 =$ 游離鹽酸度。 $[B + (C - B) / 2] \times 10 =$ 總鹽酸度。 $C \times 10 =$ 總酸度。酸度的單位為mEq/ml。

8) 對小白鼠小腸運輸能的作用及其影響。

小白鼠一群10隻使用於本實驗，動物於使用之前24小時絕食，被檢藥物以口服法給藥，藥物服用30分鐘後，再以口服法投與炭粉的乳劑 (將10%的炭粉懸濁在100%的阿拉伯膠 Arabia gum) 裡面，經20分鐘後，將腸管摘出，計算炭粉在小腸內所行經的距離對小腸長度的百分率。

結 果

1. 潰瘍部位發生及其影響與測定

胃部潰瘍的測定結果如Fig. 2.3.4.5.6.7.中所表示，將未經投予藥物的動物群的胃潰瘍發生率訂為100%，然後將投予各個被檢藥物的動物群所發生的潰瘍情形與無處置群之潰瘍發生加以比較，如Fig. 2.所示，以服用四君子湯之動物群，其胃潰瘍發生的情形最少 ($P \leq 0.005$)，服用平胃散之動物群，其胃潰瘍發生的情形最多 ($P \leq 0.001$)，投予Diazepam的動物群，對胃潰瘍的抑制效果和投予四君子湯之動物投予群相類似，由此一實驗結果，四君子湯對抑制胃潰瘍發生的效果較優於其他三種被檢測的藥物。

2. 胃液之分泌及其影響的測定

小白鼠被投予藥物之後，其胃液的分泌結

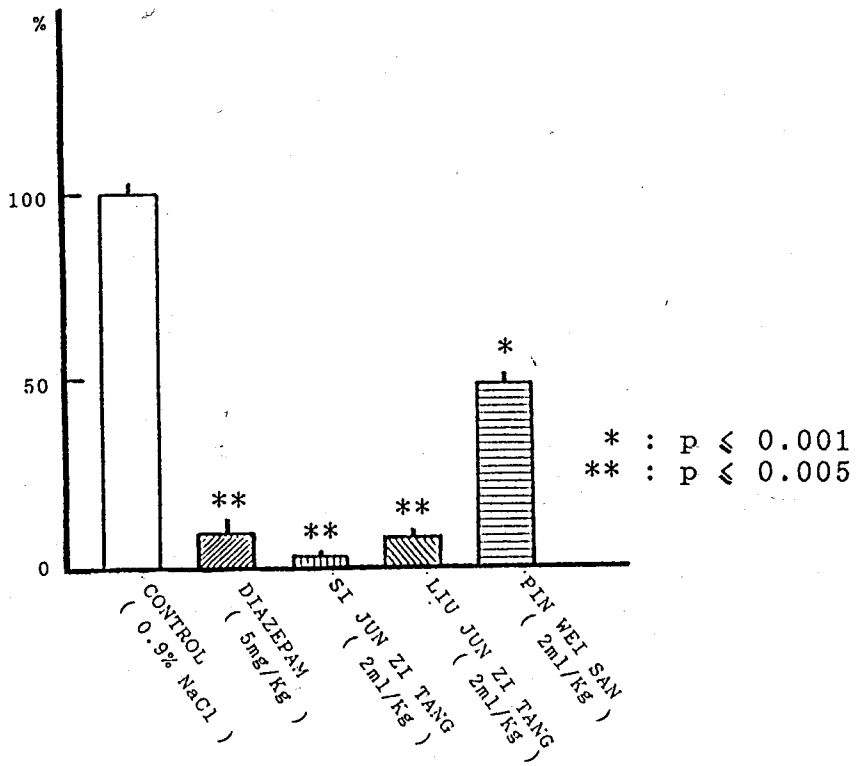


Fig. 2. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Gastric Ulcer of Pylorus Ligated Rats (N=6 MEAN±S. E.)

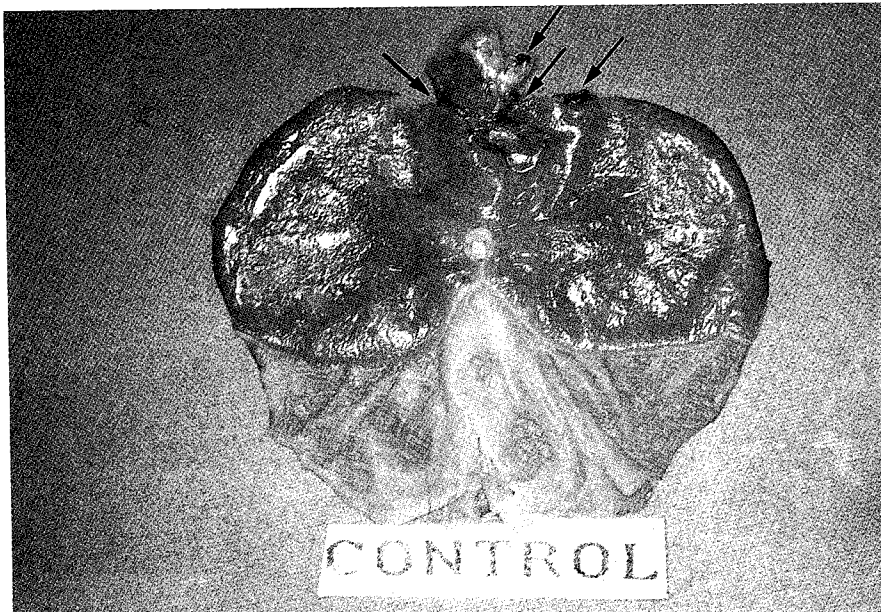


Fig. 3. Effects of Peptic Ulcer after 7 hrs Administration of 0.9 % NaCl 2ml/Kg by P.O.

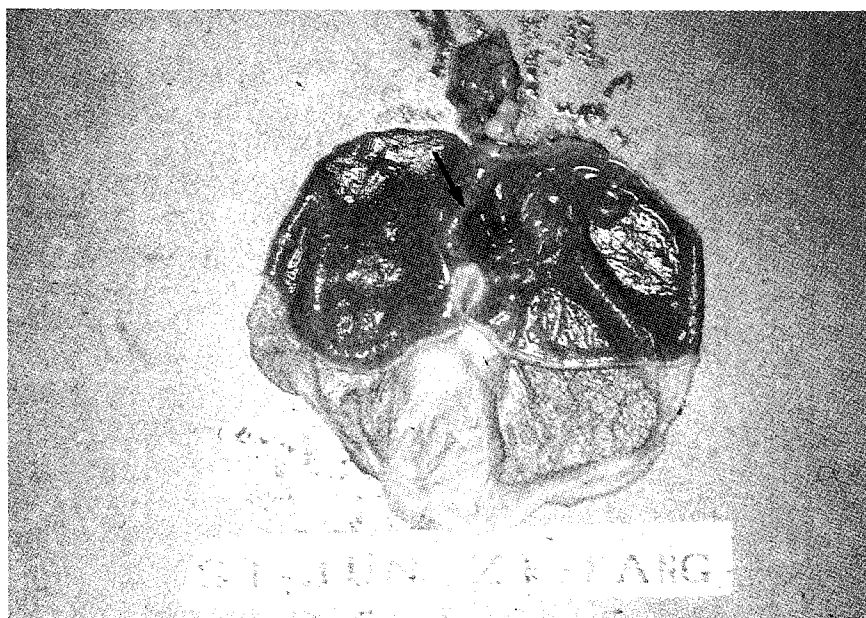


Fig. 4. Effects of Peptic Ulcer after 7 hrs Administration of SI JUN ZI TANG 2ml/Kg by P.O.



Fig. 5. Effects of Peptic Ulcer after 7 hrs Administration of LIU JUN ZI TANG 2ml/Kg by P.O.



Fig. 6. Effects of Peptic Ulcer after 7 hrs Administration of PIN WEI SAN 2ml/Kg by P.O.



Fig. 7. Effects of Peptic Ulcer after 7 hrs Administration of DIAZEPAM 5mg/Kg by P.O.

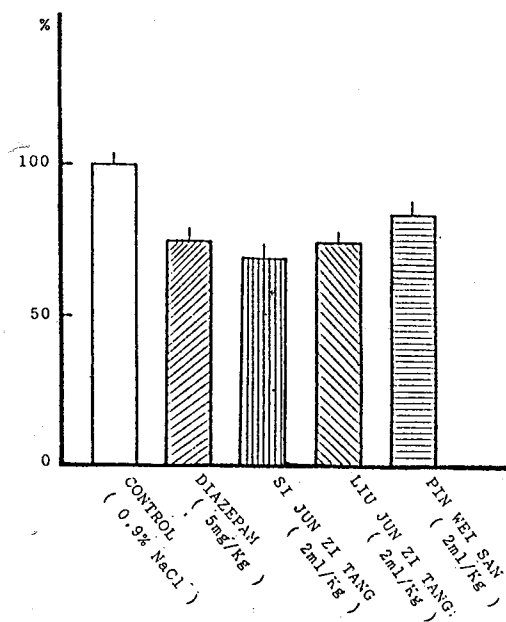


Fig. 10. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Total HCl in the Gastric Secretion of Pylorus Ligated Rats
(N=6 MEAN±S. E.)

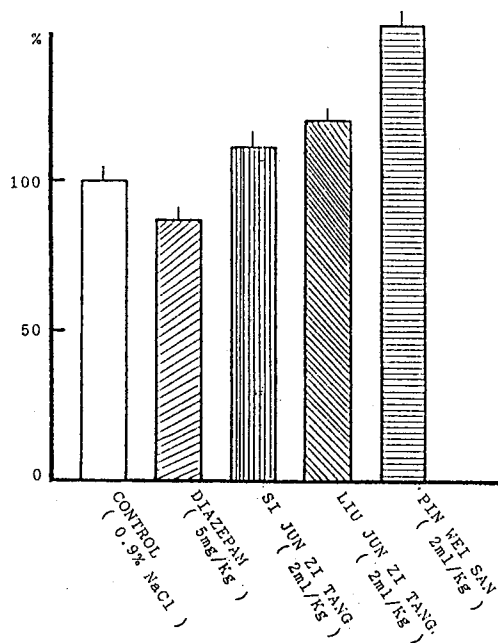


Fig. 11. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Total Acidity in the Gastric Juice of Pylorus Ligated Rats
(N=6 MEAN±S. E.)

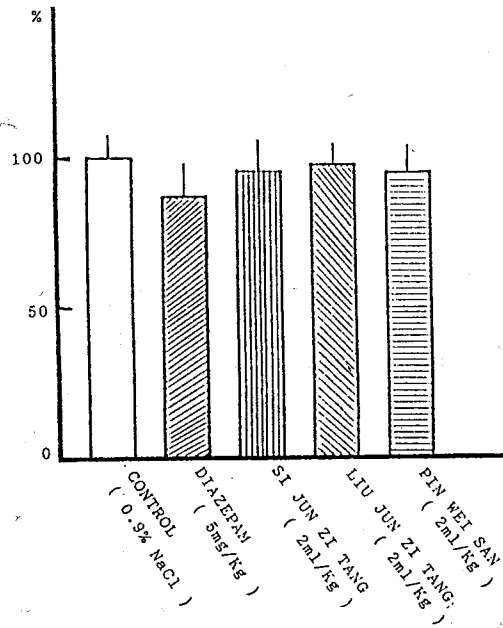


Fig. 8. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Volume of Gastric Secretion of Pylorus Ligated Rats (N=6 MEAN±S. E.)

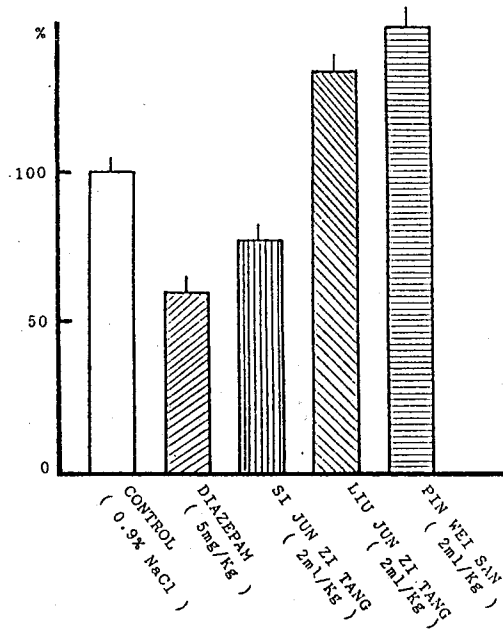


Fig. 9. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Free HCl in the Gastric Secretion of Pylorus Ligated Rats (N=6 MEAN±S. E.)

果成績如Fig. 8所顯示的。投予Diazepam的組群，其胃液的分泌明顯的受到抑制⁷⁾，六君子湯之組群則與控制組相接近；投予四君子湯與平胃散之動物組群，其胃液的分泌量均高於對照組。由此一結果，四君子湯有較優的消化作用。

3. 胃液內游離鹽酸度的測定

Fig. 9中所顯示，胃液內游離鹽酸度的含量，與控制組比較，Diazepam組是呈現受到抑制 (<60%)、四君子湯也是受到抑制 (<80%) 而六君子湯所顯示的是呈現出促進的狀態 (>130%)，平胃散組群則呈現出亢進的分泌狀態，高達148%。

4. 胃液內總鹽酸度的測定。

如Fig. 10中所示，各個投藥群之總鹽酸含量與對照群 (Diazepam群)，有類似受到抑制的情形被看出，然而各個藥物群與控制組 (0.9%NaCl) 相比較，亦無法看出其間存在有意差。

5. 胃液內總酸度的測定。

如Fig. 11中所示，與控制組 (0.9% NaCl) 相比較之下，對照群 (Diazepam群) 所顯示的是受到抑制的情形，而其他三種中藥方劑則呈現出促進的效果，其含量的多寡是平胃散：152%，六君子湯：120%，四君子湯：111%。

6. 對小白鼠小腸運輸能的作用及影響。

小腸的運輸能如Fig. 12中所示，雖然四君子湯組有些微受到抑制的結果出現，但是各個投予藥物組之間並無任何有意義的變化出現，Diazepam對照組群雖也有受到抑制的情形，若投予2mg/kg (P.O.)、10mg/kg (P.O.)、50mg/kg (P.O.) 亦不會造成用量依存性⁹⁾的出現，由此可推定，以口服投予四君子湯後，對消化系不會有不良的影響出現。

由以上結果，可以思考到，四君子湯於基礎藥理學的觀點來看，於抗消化性潰瘍作用方面，可以推論是一種安全性較高的中藥方劑。

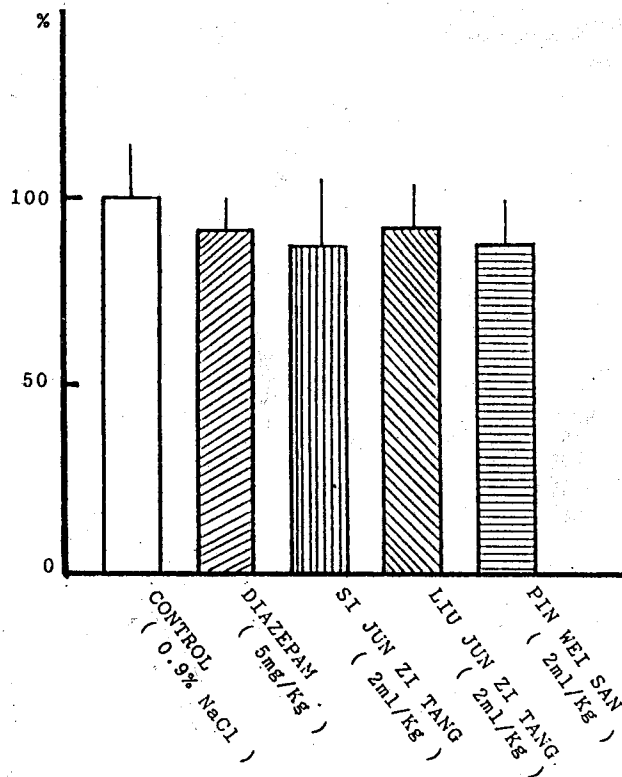


Fig. 12. Effects of SI JUN ZI TANG, LIU JUN ZI TANG, PIN WEI SAN and DIAZEPAM on the Passage of Charcoal Meal in the Small Intestine of Mice
(N=6 MEAN±S. E.)

討 論

為了要在基礎藥理學上探討四君子湯的抗消化性潰瘍作用，於本研究中，採用Shay的幽門結紮法來造成胃潰瘍病態的動物。使用由四君子湯衍生出來的六君子湯以及具有去濕健脾，消脹散滿功效的平胃散，以及屬於抗不安藥物之代表藥物Benzodiazepine類的Diazepam，共同對四君子湯之抗消化性潰瘍的效用與消化力，於基礎藥理學上做個比較上的檢討。

近年來，對消化性潰瘍發生的原因，確知是由許多因素所致，然而較廣為被接受的論調則是：消化管內攻擊因子與防禦因子之間的平衡狀態被破壞了。一旦攻擊因子大於防禦因子時便產生消化性潰瘍的現象，存在於體內最普遍也最多的攻擊因子是由胃壁內細胞(Parietal cell)所分泌的鹽酸(HCl)，本研究過程中採用Shay幽門結紮法時，會使動物胃液分泌形成亢進的狀態，同時亦會造成局部血液循環的障害。幽門一旦被結紮後，胃液便會滯留在胃內，於是胃液內所含的酸性成分便會相對的增多，進而使攻擊因子大於防禦因子，終而形成消化性潰瘍。攻擊因子包括：胃酸、胃蛋白酶(Pepsin)、酒精(Alcohol)、Gastrin等，防禦因子則包括：胃粘膜、粘膜血流循環、前列腺素(Prostaglandin)、上皮再生……等。目前對消化性潰瘍的治療原則，不外是減弱攻擊因子或是加強防禦因子，例如Cimetidine, Renatidine, Famotidine等，被廣泛使用的抗消化性潰瘍藥，均是具有強的抑酸作用。

本研究中所進行的項目，主要是針對胃液內酸性成分的變化來探討。首先，依所得的結果得知四君子湯的抗胃潰瘍效果優於其他三種被檢藥物。由此一事實，吾等可以確知四君子湯確具有抗胃潰瘍的作用。此一結果與鎌田梯輔的研究報告¹⁾相吻合。於精神上施加壓力(Stress)時，亦會導致發生消化性潰瘍，因此投予Diazepam有助於抗潰瘍的作用⁷⁾。於動物的一般行為行動中所表現的鎮靜作用、睡眠延長作用、自發運動量的減少等。經投予四君子湯、六君子湯以及平胃散後，所得的結果與投予Diazepam後之結果相類似，因而在本實驗中採用Diazepam來作為對照藥。

在一般中，抗潰瘍藥物的制酸作用是眾所皆知的一個重要事實。在本實驗的結果中，可

以清楚的看到一個事實，即是服用四君子湯的動物群，其胃液內所含的游離鹽酸量最低，較控制組群的含量減少23%，而平胃散的游離鹽酸量則較控制組群的含量多出48%。由此數據再與潰瘍的發生率相比較，四君子湯為3.75%而平胃散為47.8%；再對胃液分泌的情形來探討，服用四君子湯等中藥方劑的動物組，其所分泌的胃液含量均可與控制組相接近。這種事實又可證明四君子湯可促進消化液的合成與分泌⁴⁾，於臨床的治驗中，平胃散的消化能力較強⁵⁾，此一事實，由本實驗的結果中亦可得知，因為服用平胃散的組群，其胃液內所游離鹽酸量、總酸度等都是最多的，而這些因子都是增強消化力的主要因素之一。

對於小腸的運輸能力方面，各個組群的結果都顯示出四君子湯等方劑具有縮短胃腸內排空的時間，此一結果與橫田康正³⁾等論述相謀合。

由以上，四君子湯所引起的抗消化性潰瘍作用與胃液內的酸性平衡有著密切的關係，亦即吾等可以初步了解到四君子湯的抗消化性潰瘍作用機轉是由於制酸作用所導致的。

結 論

由以上的實驗成績，得到如下的結論：

1. 對消化性潰瘍的抑制效果

以服用四君子湯之組群，抑制潰瘍發生的效果最好；六君子湯與Diazepam對潰瘍發生的抑制效果則次之；平胃散雖然也具有抑制潰瘍發生的效力，可是效力卻不如六君子湯。

2. 對大白鼠胃液分泌之效果及影響

無論使用何種被檢藥物，所得的結果和控制組(control)之間相比較，無顯著的差異出現。

3. 對大白鼠胃液內所含游離鹽酸量之作用及其影響

將Control群所得的數值視為100%時，則各個被檢藥物群與之相比較的結果，以平胃散群的含量最高，Diazepam群含量最少。

4. 對大白鼠胃液內所含總鹽酸量之作用及其影響

各個被檢藥物群所得的數值，均較Control群為低，然而亦不存在有意差。

5. 對大白鼠胃液內所含總酸度之作用及其影響

胃液內總酸度的含量以平胃散群為最高，與Control群相比較時，不存在有意差。

6. 對小白鼠消化管運輸能的作用及其影響

無論任何被檢藥物或對照藥物群，與Control群相比較時，其消化管的運輸能沒有任何的不良影響出現。

由以上可知，於一般藥理作用的實驗中，可得知四君子湯對消化性潰瘍的抑制效果優於Diazepam，同時可縮短胃腸內的排空時間³⁾增進小腸的吸收功能⁴⁾，依太平惠氏和劑局方中所顯示，四君子湯為補脾益氣之代表方劑，所以與Diazepam相比較，四君子湯可說是一種屬於安全性比較高的抗消化性潰瘍的藥物，且具有更進一步探討的價值。

謝 辭

感謝台中明通製藥公司張光雄博士提供本實驗所須之中藥方劑；並向中山醫學院周董事長汝川夫婦的支持，深致謝忱。

又，本文的一部分，於1991年11月02日於台北市國際會議中心所舉行的中國傳統醫學中日交流研討會中發表。

參考文獻

1. 鎌田悌輔 等 第十七回世界內科學會シンポジウム Traditional Medicin抄録第52頁 1984年。
2. 菊田豐彦 日本醫學會誌 22卷第379頁 1985年。
3. 橫田康正 醫學と藥學 11卷 915頁 1984年。
4. 鄧文龍 編 中醫方劑的藥理與應用第658頁 1990年6月第一版。
5. 謝遠明 等編 中醫方劑近代研究及臨床應用 第361頁 1987年版。
6. 佐藤勝彦、施宏哲、猿原孝行、et al. Ethyl loflazepate及びその代謝産物の藥理學的研究，一般藥理作用 東醫大誌43(5)：856-866 1985年。
7. 片山 壽 消化性潰瘍發現のメカニズムとBenzodiazepine derivatives の藥理效果——特に水浸拘束ストレスを中心として——東醫大誌42(2)：209-219 1984年。
8. 石橋丸應 圖說病態生理と藥の作用275-285頁 1984年 南山堂。
9. 久保田和彦 神谷大雄 木皿憲佐 佐佐木健一 合編 基礎藥理學實驗 南山堂 第103頁 1988年。

Pharmacological Studies On Chinese Medicine The Mechanism of Anti-Gastric Ulcer On SI-JUN-ZI-TANG

Hung-Che Shih *Mie-Shien Wu Jyh-Cherng **Shyu
Sam-Ming Liu Ming-Yuŋ Chou

The effect of three kinds of Chinese prescription, SI JUN ZI TANG (SJZT), LIU JUN ZI TANG (LJZT), and PIN WEI SAN (PWS) on peptic ulcer developed by means of Shay's pyloric ligation was studied. Present work was an attempt to see whether there was different among three kinds of chinese prescription. In addition, we also explore the possible relation between Chinese prescriptions and the incidence of gastric ulcer.

Male wistar rats and Male ICR mice were used in this experiment are 200 ± 20 g and 25 ± 5 g respectively. All animals have been fasted for 24 hours prior to the experiments. At thirty minutes preceding sacrifice, nonalcoholic extracts from Chinese prescription (2ml/kg) and Diazepam (5mg/kg) were given via gastric intubation, Diazepam introduced in this ex-

periment was evidence by better effect of ulcer inhibition, as had been reported previously. Rats treated with 0.9% of saline served as control.

Significant inhibition of gastric ulcer was displayed in SJZT treated group (2.7% $P < 0.001$), LJZT treated group (7.4% $P < 0.001$) or PWS treated group (49% $P < 0.005$) as compared with control group (it incidence of peptic ulcer taken as 100%). Furthermore, SJZT-treated group showed lower incidence of gastric ulcer than that of Diazepam-treated group (vs control 8.9%). This result indicated that SJZT-treated group could exert the suppressive effect on gastric ulcer developed by 7 hours of pyloric ligation. Possible mechanism of Anti-gastric ulceration on SZJT was discussed.

(CSMJ 3 : 7~17, 1992)