

桂枝加苓朮附湯對於類風濕性關節炎的長期療效及其副作用之研究

(Cinnamon , Atractylodes and Aconite Combination in Rheumatoid Arthritis : A Long-term Study)

周鉅文 謝明村*

*中國醫藥學院 中國藥學研究所 北港媽祖附設醫院骨科

緒 言

類風濕性關節炎是一種慢性，多發性及進行性之關節疾病，臨床表徵最初是在周圍關節引起對稱性的炎性反應，及關節的破壞和變形。關節以外的病變包括血液、神經、肺臟、心臟血管的不正常，骨質疏鬆，皮下結節，費第氏症候群（Felty's syndrome），修格連氏症候群（Sjögren's syndrome）等，部分病人常因此變成殘障，或因併發症而死亡⁽¹⁾。類風濕性關節炎至今仍原因不明，其可能由於一未知抗原引起的免疫反應，導致滑膜組織及滑膜液之免疫反應性炎症，並造成關節組織的破壞。現今類風濕性關節炎的治療，一方面使用對症療法而不斷地開發出各種抗炎劑，另一方面，由於類風濕性關節炎的背後，隱含著免疫系統的異常，爲了嘗試矯正免疫系統的異常，發展出所謂的免疫療法⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾，期望兩種療法合併使用，可以使類風濕性關節炎的進行延遲或停止。

西藥對於類風濕性關節炎的治療有NSAID等抗炎劑、金鹽、或D-Penicillamine等免疫調節劑。要達到上述抗炎與免疫合併療法的目的，除非數種藥物合併使用，否則很難如願，且其毒性大，在長期治療的過程中必須小心監測，以避免其他嚴重的副作用產生⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾。中藥對於類風濕性關節炎的療效研究中，目前國內外專家認爲有效的方劑有雷公藤、青藤、甘草附子湯、麻杏薏甘湯、薏苡仁湯、疏經活血湯、桂芍知母湯及本劑桂苓湯，但都僅止於臨床經驗，缺乏客觀的定性及定量評估⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。

桂枝加苓朮附湯分析起來，是以桂枝湯為基本方劑，加上白朮、附子、茯苓而成。桂枝湯解肌發表，調和營衛，臨床實驗有抑制抗體產生之作用；白朮主風寒濕痺，動物實驗證明能促進吞噬細胞的吞噬功能；附子治風濕麻痺，動物實驗顯示對於腎上腺皮質有促進功能及抗炎作用；茯苓利水滲濕，動物實驗證實有利尿作用⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。桂枝加苓朮附湯在動物藥理學上證實有抗炎止痛及抑制adjuvant arthritis等作用⁽¹⁵⁾，去年吾等曾施行基礎動物藥理實驗及臨床實驗，證實它有優越的抗發炎作用，對於急性引發的炎症具有療效。

類風濕性關節炎的發病率及致殘率均很高，現已被越來越多國內外醫師所重視。基本上，類風濕性關節炎的患者都需長期服藥，而目前並沒有理想的藥物。若能證實桂枝加苓朮附湯長期服用，能產生體內對於慢性炎症反應的免疫調節功能，並且不會有細胞毒性，對於類風濕性關節炎患者而言，是一理想的長期治療劑。本研究純以科學客觀的評估方法，施行臨床研究，將有助於中藥現代化⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。

總 論

依張仲景所著傷寒論中提示，桂枝湯主治陽浮而陰弱，發熱頭痛，自汗惡風惡寒，是虛症者的輕度發散劑，是所謂的“基本方劑中的基本方劑”。本劑桂枝加苓朮附湯即以桂枝湯為骨幹，佐以燥性發汗的白朮及附子，外加有除濕鎮靜作用的茯苓而成。日本學者Kano曾詳細的做動物藥理學實驗，證明本劑的抗炎作用，並做成分分析，暗示此方劑在免疫調節上也扮演著某些角色⁽¹⁵⁾。但病人長期使用此方劑，其療效、免疫系統調節、副作用和毒性方面如何，則未見文獻報告，本研究即希望能解明這些問題，提供可資信賴的資料和結果⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。桂枝加苓朮附湯是由桂枝、芍藥、生薑、大棗、甘草、附子、茯苓、白朮等藥材組成，其文獻可資參考之處頗多，有關本草及現代藥學等文獻經整理如次。

一、桂枝加苓朮附湯各藥材之本草文獻

(一) 桂枝⁽²¹⁾⁽³⁵⁾⁽⁴²⁾

別錄：主溫中，利肝肺氣，心腹寒熱冷疾，霍亂，轉筋，頭痛，腰痛，出汗，止煩，止唾，欬嗽，鼻鼈，能墮胎，堅骨節，通血脈，理疏不足，宣導百藥，無所畏。久服神仙不老。

證類：引藥性論『治九種心痛，殺三蟲，主破血，通利月閉，治軟脚痺不仁，治胞衣不下，除欬逆結氣，擁痺，止腹內冷氣，痛不可忍，主下痢，治鼻息肉。』

引日華子『治一切風氣，補五勞七傷，通九竅，利開節，益精明目，暖腰膝，破寒癖癩瘕，消瘀血，治風痺骨節攣縮，續筋骨，生肌肉。』

綱目：治寒痺風痞，陰盛失血，瀉痢驚癇。引珍珠囊『補下焦不足，治沈寒痼冷之病，滲泄止渴，去營衛中風寒，表虛自汗，春夏為禁藥，秋冬下部腹痛，非此不能止。』

引湯液本草『補命門不足，益火消陰。』

(二) 芍藥⁽²²⁾⁽²⁹⁾⁽³⁶⁾⁽⁴³⁾

別錄：通順血脈，緩中，散惡血，逐賊血，去水氣，利膀胱大小腸，消癰腫，時行寒熱，中熱，腹痛，腰痛。

引本經『主邪氣，腹痛，除血痺，破堅積，寒熱，疝瘕，止痛，利小便，益氣。』

新修：引陶隱居『赤者小利，俗方以止痛。』

證類：引藥性論『治肺邪氣，血氣積聚，通宣藏腑擁氣，治邪痛敗血，主時疾骨熱，強五藏，補腎氣，治心腹堅脹，消瘀血，能蝕膿。』

引日華子『治風補勞，主女人一切病，產前後諸疾，通月水，退熱，除煩，益氣，天行熱疾，瘟疫驚狂，婦人血運，腸風瀉血，發背，瘡疥，頭痛，明目。』

綱目：止下痢腹痛後重。

引珍珠囊『瀉肝，安脾肺，收胃氣，止瀉利，固腠理，和血脈，收陰氣，斂逆氣。』

引湯液本草『理中氣，治脾虛中滿，心下痞，脅下痛，善噫，肺急脹逆喘欬，太陽飢衄目濇，肝血不足，陽維病苦寒熱，帶脈病苦腹痛滿，腰溶溶如坐水中。』

(三) 生薑⁽²³⁾⁽³⁰⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁴⁾

別錄：主傷寒頭痛，鼻塞，欬逆上氣，止嘔吐。

引本經『久服去臭氣，通神明。』

新修：久服通神明，主風邪，主痰氣。

證類：引食療『去痰下氣，除壯熱，治轉筋，心滿，去胸中臭氣，通神明。』

綱目：生用發散，熟用和中，解食野禽中毒成喉痺，浸汁點赤眼，搗汁和黃明膠熬，貼風濕痛甚妙。

引珍珠囊『益脾胃，散風寒。』

(四) 大棗⁽²⁴⁾⁽³¹⁾⁽³⁸⁾⁽⁴⁵⁾

別錄：補中益氣，強力，除煩悶，療心下懸，腸澀。不饑神仙。

引本經『主心腹邪氣，安中養脾，助十二經，平胃氣，通九竅，補少氣 少津液，身中不足，大驚，四肢重，和百藥。久服輕身長年。』

新修：引陶隱居『以棗爲佳餌，其皮利肉，補虛，所以合湯皆辟用之也。』

證類：引日華子『潤心肺，止嗽，補五藏，治虛勞，除腸胃癖氣，和光粉燒，治疳痢。』

引衍義『調和胃氣，益脾胃。』

綱目：引用藥法象『和陰陽，調營衛，生津液。』

(五) 甘草⁽²⁵⁾⁽³²⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁶⁾

別錄：溫中，下氣，煩滿，短氣，傷藏，欬嗽，止渴，通經脈，利血氣，解百藥毒，爲九土之精，安和七十二種石，一千二百種草。

引本經『主五臟六腑寒熱邪氣，堅筋骨，長肌肉，倍力，金瘡腫，解毒。久服輕身延年。』

新修：引陶隱居『此草最爲衆藥之主，經方少不用者，猶如香中有沈香也。國老即帝師之稱，雖非君，爲君所宗，是以能安和草石而解諸毒也。』

證類：引藥性論『主腹中冷痛，治驚癇，除腹脹滿，補益五臟，制諸藥毒，養腎氣內傷，令人陰痿，主婦人無瀝腰痛，虛而多熱加而用之。』

引日華子『安魂定魄，補五勞七傷，一切虛損，驚悸，煩悶健忘，通九竅，利百脈，益精養氣，壯筋骨，解冷熱，入藥灸用。』

綱目：解小兒胎毒驚癇，降火止痛。

引湯液本草『吐肺痿之膿血，消五發之瘡疽。』

引湯液本草『吐肺痿之膿血，消五發之瘡疽。』

引用藥法象『生用瀉火熱，熟用散表寒，去咽痛，除邪熱，緩正氣，養陰血，補脾胃，潤肺。』

(六) 附子⁽²⁶⁾⁽⁴⁷⁾

別錄：脚疼冷弱。腰脊風寒，心腹冷痛，霍亂轉筋，下痢赤白，堅肌骨，強陰又墮胎，為百藥長。

引本經『主風寒欬逆邪氣，溫中，金瘡，破癥堅積聚，血瘕，寒濕痿躄，拘攣膝痛，不能行步。』

綱目：治三陰傷寒，陰毒寒疝，中寒中風，痰厥氣厥，柔痙癰痢，小兒慢驚，風濕麻痺，腫滿，脚氣，頭風，腎厥頭痛，暴瀉脫陽，久痢脾泄，寒瘧瘴氣，久病嘔噦，反胃噎膈，癰疽不斂，久漏冷瘡，合葱涕，塞耳治聾。引珍珠囊『溫暖脾胃，除脾濕腎寒，補下焦之陽虛。』

引湯液本草『督脈為病，脊強而厥。』

引用藥法象『除臟腑沈寒，三陽厥逆，濕淫腹痛，胃寒虯動，治經閉，補虛散壅。』

(七) 茯苓⁽²⁷⁾⁽³³⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁸⁾

別錄：止消渴，好睡，大腹淋瀝，鬲中痰水，水腫淋結，開胸府，調藏氣，伐腎邪，長陰，益氣力，保神守中。

引本經『主胸邪逆氣，憂恚，驚邪恐悸，心下結痛，寒熱煩滿，欬逆，口焦舌乾，利小便。久服安魂魄，養神，不饑延年。』

新修：引陶隱居『云其通神而致靈，和魂而練魄，明竅而益肌，厚腸而開心，調榮而理胃，上品仙藥也。』

證類：引藥性論『能開胃，止嘔逆，善安心神，主肺痿疾壅，治小兒驚癇，療心腹脹滿，婦人熱淋。』

引日華子『補五勞七傷，安胎，暖腰膝，開心益智，止健忘。』

引衍義『此物行水之功多，益心脾不可闕也。』

綱目：瀉心小腸膀胱濕熱，利竅行水。

引珍珠囊『止渴，利小便，除濕益燥，和中益氣，利腰臍閒血。』

引湯液本草『瀉膀胱，益脾胃，治腎積奔豚。』

引用藥法象『逐水緩脾，生津導氣，平火止泄，除虛熱，開腠理。』

(八) 白朮⁽²⁸⁾⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴⁹⁾

別錄：主大風在身面，風眩頭痛，目淚出，消痰水，逐皮間風，水結腫，除心下急滿及霍亂吐下不止，利腰臍閒血，益津液，暖胃消穀，嗜食。

引本經『主風寒濕痺，死肌，痙疽，止汗，除熱，消食。作煎餌。久服身輕，延年不饑。』

新修：引陶隱居『能除惡氣，弭災沴，丸散煎餌並有法，其苗又可作飲，甚香美，去水。』

證類：引藥性論『主大風痺痺，心腹脹痛，開胃，去痰涎，除寒熱，止下泄，治水腫脹滿，止嘔逆，胃氣虛，冷痢。』

引日華子『治一切風疾，五勞七傷，冷氣腹脹，補腰膝，消痰，治水氣，止反胃嘔逆，筋骨軟弱，除煩長肌。』

綱目：引珍珠囊『除濕益氣，和中補陽，消痰逐水，生津止渴，止瀉痢，消足脛濕腫，除胃中熱肌熱。』

引湯液本草『理中益脾，補肝風虛，主舌本強，食則嘔，胃脘痛，身體重，心下急痛，心下水痞，衝脈爲病，逆氣裏急，臍腹痛。』

二、桂枝加苓朮附湯各藥材之化學成分文獻

(一) 桂枝 (*Cinnamomi Ramulus*) 之化學成分⁽⁵⁰⁾

1. 精油 (Essential oil) : cinnamic aldehyde , cinnamyl acetate , phenyl-propyl acetate 。
2. 二萜類 (Diterpenoid) : cinnzeylanine , cinnzeylanol , cinnacassiol , anhydrocinnzeylanine , anhydrocinnzeylanol 。
3. 鞣質 (Tannin) : (-) -epicatechin , procyanidin , cinnamtannin I 。
4. 其他 : protocatechuic acid , gallic acid , D-glucose , D-fructose , sucrose , apigenin 3 , 7-dirhamnoside 。

(二) 芍藥 (*Paeoniae Radix*) 之化學成分⁽⁵¹⁾

1. 單萜類配糖體 (Monoterpenoid Glycoside) : paeoniflorin , albiflorin , oxypaeoniflorin , benzylpaeoniflorin , paeoniflorigenone 。
2. 鞣質 (Tannin) : tetra~undeca galloylglucose , (+) -catechin , procyanidin 。
3. 其他 : sucrose 。

(三) 生薑 (*Zingiberis Rhizoma*) 之化學成分⁽⁵²⁾

1. 精油 (Essential oil) : Zingiberene , bisabolene , camphene , α -pinene , cineole , β -phellandrene , myrcene 。
2. 辛味成分 : S-(+) -gingerol , shogaol , dihydrogingerone 。

(四) 大棗 (*Zizyphi Fructus*) 之化學成分⁽⁵³⁾

1. 糖類 (Sugar) : D-fructose , D-glucose , sucrose , arabinan , pectin 。

2. 三萜類 (Triterpenoid) : oleannonic acid , oleanolic acid , maslinic acid & 3-P-coumaroylate , betulonic acid , betulinic acid , ursolic acid , alphitolic acid & 2- , 3-P-coumaroylate 。
3. 皂素 (Saponin) : zizyphus saponin , jujuboside 。
4. Benzylalcohol Glycoside : zizybeoside , vomifoliol , zizyvoside , roseoside 。
5. 其他 : rutin , 6 , 8-di-C-glucosyl-2 (S&R) -naringenin , scopoletin 。

(五) 甘草 (Glycyrrhizae Radix) 之化學成分⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁸⁾

1. 皂素 (Saponin) : glycyrrhizin , glabric acid , glabrolide , liquiritic , acid , 28-hydroxyglycyrrheticacid , soyasapogenol 。
2. 類黃鹼素 (Flavonoids) : liquiritin , isoliquiritin , licoflavone , licoricone , licoricidin , glycyrol , isoglycyrol , glabrene , 2-methyl-7-hydroxyisoflavone 。
3. 其他 : liquocoumarin , glucose , sucrose , mannitol , asparagine 。

(六) 附子 (Aconiti Tuber) 之化學成分⁽⁵⁵⁾

1. 二萜類生物鹼 (Diterpenoid alkaloid)
 - (1) aconitine系 : aconitine , mesaconitine , hypaconitine , jesaconitine , neopelline 。
 - (2) atisine系 : atisine , kobusine , pseudokobusine , telatisine , atidine .
2. 其他 : higenamine , coryneine , yokonoside 。

(七) 茯苓 (Poria) 之化學成分⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁹⁾

1. 三萜類 (Triterpenoid) : eubricoic acid , dehydroeburicoic

acid, 3β -O-acetyltumulosic acid, 3β -O-acetyldehydrotumulosic acid, pachymic acid, tumulosic acid。

2.多醣類 (Polysaccharide) : pachyman。

3.類固醇 (Steroid) : ergosterol。

4.類黃鹼素 (Flavonoide) : hyperin。

5.酵素 (Enzyme) : aspartic proteinase。

(八) 白朮 (Atractylodis Rhizoma) 之化學成分⁽⁵⁷⁾

1.精油 (Essential oil) : atractylon, 3β -acetoxyatractylon, 3β -acetoxyatractylon, 3β -hydroxyatractylon, atractylenolide I, II, III, eudesma-4(14), 7(11)-dien-8-one。

三、桂枝加苓朮附湯各藥材之藥理作用文獻

(一) 桂枝之藥理作用⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁸⁾

- 1.解熱：主成分cinnamic aldehyde 能使皮膚血管擴張，調整血液循環，使血液流向體表，有利於散熱和發汗。
- 2.鎮痛：作用於大腦感覺中樞，提高疼痛閾而收鎮痛效果，並能解除內臟平滑肌痙攣，緩解腸道痙攣性疼痛。
- 3.健胃：桂皮油是芳香性健胃驅風劑，可促進唾液及胃液分泌，幫助消化。
- 4.鎮咳：桂皮油經肺排泄，可稀釋其分泌液的黏稠度，而有祛痰止咳作用。
- 5.抗菌：體外試驗乙醇浸液對金黃色葡萄球菌、傷寒桿菌有顯著的抗菌作用。
- 6.抗病毒：體外試驗對流感病毒有抑制作用。

(二) 芍藥之藥理作用⁽⁶¹⁾⁽⁶⁹⁾

- 1.鎮痛、解痙：對中樞性的疼痛中樞和脊髓性的反射弓興奮有鎮靜作用。對家兔離體腸管有明顯抗痙攣作用。
- 2.抗菌：體外試驗對痢疾桿菌、傷寒桿菌、金黃色葡萄球菌、溶血性鏈球菌、肺炎雙球菌有較強的抑制作用。
- 3.抗病毒：對流感病毒有抑制作用。
- 4.冠狀動脈擴張：水抽出液對冠狀動脈有擴張作用。

(三) 生薑之藥理作用⁽⁶²⁾⁽⁷⁰⁾

- 1.發汗：揮發油促進周邊血液循環。
- 2.健胃：反射性地增加胃液分泌，增強胃腸蠕動。
- 3.升壓：反射性興奮血管運動中樞和交感神經，使血壓上升。

(四) 大棗之藥理作用⁽⁶³⁾⁽⁷¹⁾

- 1.強壯：含蛋白質、糖類和維生素，可使血中氧化力增加，細胞繁殖力擴大。
- 2.所含之鈣質能使體內細胞膜維持適度滲透壓。

(五) 甘草之藥理作用⁽⁶⁴⁾⁽⁷²⁾

- 1.解毒：通過glycyrrhizin之吸附作用及glycyrrhetic acid的腎上腺皮質激素樣作用，類似葡萄糖醛酸的結合解毒作用。體外溶血實驗中甘草甜素能保護紅血球免受皂苷的溶解。
- 2.腎上腺皮質激素樣作用：甘草次酸能使鈉、水滯留，血壓增高，鉀排出增加。
- 3.抗炎：機轉尚未闡明，可能抑制毛細血管的通透性，或影響細胞內生物氧化過程，降低了細胞對刺激的反應性而產生抗炎作用。
- 4.抗潰瘍：抑制組織胺引起的胃酸分泌，增加胃黏膜的己糖胺成分，使胃黏膜不受損害。
- 5.解痙：對動物離體腸管有抑制作用，並能解除乙醯膽鹼、氯化鋇、

組織胺所致之腸痙攣。

6. 鎮咳祛痰：覆蓋咽部黏膜，緩和炎症的刺激，促進咽喉及支氣管的分泌，使痰易咳出。
7. 解熱：對發熱的大白鼠、小白鼠、家兔有解熱作用。
8. 抗菌：體外試驗對金黃色葡萄球菌、結核桿菌、大腸桿菌、阿米巴原蟲及滴蟲有抑制作用。
9. 抗腫瘤：動物實驗對大白鼠移植的Oberling—Guerin 骨髓瘤有抑制作用，並有抗小白鼠白血病的作用。

(六) 附子之藥理作用⁽⁶⁵⁾⁽⁷³⁾

1. 強心：能增強心收縮力。
2. 鎮痛：熱板法測定，aconine 對小白鼠有鎮痛和鎮靜作用。
3. 抗炎：對實驗性關節炎有明顯的消炎作用。
4. 血管擴張：實驗證明aconitine會引起四肢血管擴張，產生降壓作用。
5. 局部麻醉：對皮膚黏膜之感覺神經末梢先呈興奮現象，產生瘙癢及灼熱感，繼之麻痺，使知覺喪失。

(七) 茯苓之藥理作用⁽⁶⁶⁾⁽⁷⁴⁾

1. 利尿：促進鈉的排泄，其利尿作用並非由於所含之鉀鹽。
2. 鎮靜：明顯降低小白鼠的自發活動，並能對抗咖啡因所致過度興奮作用。
3. 抗潰瘍：對大白鼠幽門結紮所致之胃潰瘍有抑制作用，並降低胃液分泌及游離酸的含量。
4. 抗腫瘤：pachymic acid, tumulosic acid對離體肝癌細胞有細胞毒作用。

(八) 白朮之藥理作用⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁵⁾

1. 強壯：增強網狀內皮系統的吞噬功能，提高淋巴細胞轉化率，促進

細胞免疫功能。

- 2.利尿：抑制腎小管重吸收，增加鈉的排泄。
- 3.降血糖：大白鼠實驗證明白朮煎劑和浸膏有降血糖作用。
- 4.抗凝血：延長凝血時間。
- 5.抗腫瘤：體外試驗證明中性油對食道癌細胞有明顯的抑制作用。

實 驗 之 部

一、桂枝加苓朮附湯之藥材來源

本實驗所使用的桂枝加苓朮附湯八種藥材其來源如下：

- 桂枝 *Cinnamomum cassia* BLUME (Lauraceae)
芍藥 *Paeonia lactiflora* PALLAS (Ranunculaceae)
生薑 *Zingiber officinale* ROSCOE (Zingiberaceae)
大棗 *Zizyphus jujuba* MILLER (Rhamnaceae)
甘草 *Glycyrrhiza uralensis* FISCHER et DC. (Leguminosae)
附子 *Aconitum carmichaeli* DEBEAUX (Ranunculaceae)
茯苓 *Poria cocos* (SCHW) WOLF (Polyporaceae)
白朮 *Atractylodes macrocephala* KOIDZUMI (Compositae)

二、桂枝加苓朮附湯之製備

將桂枝、芍藥、生薑、大棗、甘草、附子、茯苓、白朮依 4 : 3 : 3 : 3 : 1.5 : 0.5 : 5 : 5 之比例混合均勻後，取一公斤置於10公升圓底燒瓶內，加入50%酒精5公升，在60°C水浴上回流萃取4小時，連續抽取4次，收集全部的抽取液混合，過濾，於50°C下真空減壓濃縮至呈黏稠狀，傾出於蒸發皿，移置50°C烘箱乾燥至完全除去溶媒，再以電動磨粉機研成細粉。

三、實驗方法

類風濕性關節炎病人的篩選是依照美國風濕症學會1958年的診斷標準，篩選出典型的（Classical）及確定的（Definite）類風濕性關節炎病人為對象。患者服用桂枝加苓朮附湯的劑量為6g / day，長期連用三個月以上。若使用金劑者可持續使用，而病情較難控制者可同時短期服用其他抗炎劑，但予以詳細記錄。其療效評估依下列三方面施行：

（一）療效的評估：

關節炎的活動是以Lansbury關節炎活動指標，取joint score 包括疼痛關節數、腫脹關節數、早晨僵硬時間、握力及血球沈降速率做綜合評估，並按時照X光觀察關節變化，按Steinbrocker的方法分四級，機能障礙程度亦分四級，每二星期評估一次，療效分為四級評定。

1.關節炎進行程度之分級：

Stage I：骨質無破壞或出現骨質粗鬆。

Stage II：骨質粗鬆，軟骨下破壞，或出現輕微骨質破壞，關節活動受制但未變形，鄰近的肌肉萎縮，也許有關節外的軟組織障礙（如結節、腱鞘炎等）。

Stage III：骨質粗鬆及骨質破壞，關節變形（如半脫位、尺骨方向偏斜、尺骨方向伸展過度），廣泛的肌肉萎縮，無纖維性或骨性關節強直，關節外的軟組織障礙。

Stage IV：纖維性或骨性關節強直，其他同Stage III。

2.機能障礙之分級：

Class I：與正常人差不多，幾乎無機能上之障礙。

Class II：只有一個或少數幾個關節有不適或行動之障礙。

Class III：無法自己過一般正常的生活。

Class IV：必須躺在床上或坐在輪椅上，無法照顧自己的生活。

3.療效評定之分級：

臨床控制：關節疼痛、腫脹、關節功能障礙和血球沈降速率或類風濕因子在治療後恢復正常者。

顯效：臨床症狀、血球沈降速率或類風濕因子在治療後大部分恢復正常者。

好轉：臨床症狀、血球沈降速率或類風濕因子在治療後僅有部分改善者。

無效：臨床症狀、血球沈降速率或類風濕因子在治療後無改善或反加重者。

(二) 免疫系統的評估：

每六個星期測試一次Rheumatoid factor, IgG, IgA, IgM, T-cell, B-cell, C3, C4。

(三) 副作用與安全性的評估：

每六個星期測試一次Hct, WBC, Platelete count, Urine routine, SGOT, SGPT, BUN, Creatinine, LDH, Alkaline phosphatase, 以確定有無肝腎功能異常, 血液尿液變化及細胞毒性。

四、實驗結果

29位(男5人, 女24人)典型的或確定的類風濕性關節炎患者中, 20人用桂苓湯治療(A組), 9人用桂苓湯加金劑治療(B組), 患者平均服藥215.4天, 由治療前後參數得知顯效5人(17.2%), 好轉16人(55.2%), 而8人(27.6%)無效。

(一) 療效的評估：

1. 如表一所示, A組2人(10%)及B組3人(33.3%)顯效; A組11人(55%)及B組5人(55.6%)好轉; A組7人(35%)及B組1人(11.1%)無效。
2. 由臨床數據顯示, A組10人(50%)及B組6人(66.7%)握力強度增加; A組16人(80%)及B組9人(100%)疼痛關節數減少; A組17人(85%)及B組8人(88.9%)腫脹關節數減少; A組11人(55%)及B組6人(66.7%)晨僵時間縮短; A組6人(30%)

及B組7人（77.8%）其ESR值降低。8 個治療前後之臨床及檢驗參數平均值如表二所示。

3. 治療後的X光檢查如表三所示，B組一女性患者由Stage II變成Stage III，其餘均無變化。

4. 一位52歲女性患者以桂苓湯配合金劑治療三個月後，脫離對類固醇的依賴。

（二）免疫系統的評估：

免疫球蛋白方面，A組6人之IgG，3人之IgA，4人之IgM 值降低；B組2人之IgG，5人之IgA，3人之IgM值降低。即使免疫球蛋白數值產生變化，但多仍維持在正常範圍內。

（三）副作用與安全性的評估：

HB，WBC，SGOT，SGPT，Creatinine，Urinalysis 之監測顯示無毒性反應發生，雖有些不良副作用，但均在可忍受的範圍內。如表四所示，A組1 人及B組3 人視力模糊；A組1 人經期延長，2 人皮膚發癢；B組1 人產生皮疹，經撤除金劑後皮疹消失。

Table I Summary of the outcome of Gui - Lin - Tang treatment in 29 patients.

	marked improvement	moderate or slight improvement	no improvement
GLT	2	11	7
GLT + Gold	3	5	1
Total	5	16	8

Table II Mean value of clinical and laboratory parameters pre and post treatment.

	Morning stiffness (min)	Sum grip strength of both hands(lb)	Painful joints	Swollen joints	ESR	IgG	IgA	IgM
GLT	Pre- 146.8 ± 53.3	17.3 ± 4.2	7.9 ± 1.0	4.5 ± 0.8	38.6 ± 7.4	1345 ± 74	271 ± 34	153 ± 18
	Post- 55.3 ± 29.2*	25.9 ± 4.7*	2.4 ± 0.4***	0.4 ± 0.2***	45.0 ± 5.5	1426 ± 186	250 ± 32	141 ± 10
GLT+ Gold	Pre- 150.0 ± 73.5	1.9 ± 0.6	13.9 ± 3.0	8.6 ± 2.2	83.1 ± 17.7	1375 ± 227	322 ± 25	173 ± 25
	Post- 65.0 ± 39.8*	7.6 ± 1.8*	1.8 ± 0.5**	0.6 ± 0.2**	65.8 ± 10.2	1408 ± 154	313 ± 18	182 ± 18

(1)GLT:Gui - Lin - Tang

(2)Mean ± SE(n = 20 for GLT, 9 for GLT + Gold)

(3)*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 as analyzed by paired comparison Student's t test.

Table III Therapeutic classification before and after treatment with Gui-Lin-Tang.

	Before treatment (No. of patients)		After treatment (No. of patients)		
	Stage	Class	Stage	Class	
	GLT	I	2	14	2
II		16	5	16	4
III		1	1	1	0
IV		1	0	1	0
Total		20	20	20	20
GLT+Gold	I	0	0	0	2
	II	4	8	3	6
	III	2	0	3	0
	IV	3	1	3	1
	Total	9	9	9	9

Table IV Adverse reactions to Gui – Lin – Tang treatment.

	GLT	GLT + Gold
Blurring vision	1	3
Prolonged menstruation	1	0
Itching	2	0
Skin rash	0	1
Total	4	4

五、討論

類風濕性關節炎的原因不明，治療非常困難，目前僅知道它是自身免疫系統異常造成的炎症性變化，除了對於關節炎等炎症應選用消炎劑以外，對於基本原因的免疫療法也應合併使用，才能長期控制病情的進展。一般對於炎症是以非類固醇性消炎鎮痛劑（NSAID）為中心，而免疫療法則以金（Gold）、青霉胺（D-Penicillamine）為中心來治療，本研究選用中藥桂枝加苓朮附湯來治療的主要理由就是希望結合消炎和免疫二方面的藥效，來達到長期治療病人的目的⁽²⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾。

桂枝加苓朮附湯含有桂枝、芍藥、甘草、附子，自古以來一直被用為解熱解痙止痛藥，桂枝主成分cinnamic aldehyde能使皮膚血管擴張而有解熱作用，並能作用於大腦感覺中樞提高疼痛閾而有鎮痛效果⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁸⁾；芍藥對中樞性的疼痛中樞和脊髓性的反射弓興奮有鎮靜作用⁽⁶¹⁾⁽⁶⁹⁾；甘草有腎上腺皮質激素樣的作用⁽⁶⁴⁾⁽⁷²⁾；附子對實驗性關節炎有消炎作用，同時也有鎮痛作用⁽⁶⁵⁾⁽⁷³⁾。實驗上，桂枝、芍藥、甘草、附子能抑制Prostaglandin合成，雖然Prostaglandin不能直接影響Bradykinin釋出，但却有促進的作用，如此桂枝加苓朮附湯可能經由抑制Prostaglandin的合成來抑制Bradykinin的作用，以達到止痛的效果。桂枝加苓朮附湯主要的抗炎機轉可能是抑制Arachidic acid代謝，進而抑制Prostaglandin的合成，以及促進吞噬細胞（macrophage）的活化而保護發炎組織⁽¹⁵⁾。

桂枝加苓朮附湯在單獨使用群有效率達65%，而併用於使用金劑者更高達88.9%，雖然我們還未確知桂枝加苓朮附湯在免疫學方面所扮演的角色，但由其對類風濕性關節炎病人臨床上炎症的抑制效果包括晨間僵硬時間、主觀疼痛、關節疼痛數目、關節腫脹數目都很明顯，可見桂枝加苓朮附湯本身不但是一良好非類固醇性消炎止痛劑（NSAID），而且對於金劑的效果有加成作用。有一病人成功地在三星期內合併使用桂枝加苓朮附湯及金劑而由類固醇使用中脫離出，因三星期尚未是金劑效果出現的時間內，所以可能是桂枝加苓朮附湯的效果為主。X光的追蹤顯示有一病患由Steinbrocker stage II 移行至stage III，表示此劑亦無阻止關節病變的進行，但由於關節症狀改善，故病人的機能障礙程度也有改善，單獨使用者有一例由class III變成class II，二例由class II變成class I，金合併使用

者有二例由class II變成class I。使用桂枝加苓朮附湯約三週時關節症狀的進步明顯，以後效果降低，但超過三個月使用症例則療效又漸穩定上升，雖效果遲緩，但病人再發作（flare-up）的情況減少。短期的療效可能是桂枝加苓朮附湯的抗炎作用，而長期（三個月以上）者可能是經由免疫系統的作用壓制異常免疫系統的關係。

長期使用桂枝加苓朮附湯產生的副作用中，單獨使用者一人視力模糊，一人經期延長，二人皮膚發癢，與金劑合併使用者三人視力模糊，一人產生皮疹。產生皮疹的病人經停止金劑使用後皮疹消失，而皮疹是金劑的副作用之一，其他的副作用都是輕度可忍受的，不需停藥，另肝腎機能、血液檢查都屬正常。皮膚發癢、視力模糊可能與組織胺的釋放有關[10]；造成經期延長的原因並不清楚，雖然白朮經實驗證明有延長凝血時間的作用，但是否單由白朮的藥效所引致就不得而知。

一般NSAID抗風濕藥常會引起腸胃障礙、浮腫、尿量減少、食慾不振，甚至肝腎機能障礙等，但桂枝加苓朮附湯的使用例却無此現象發生。桂枝含桂皮油，可健胃驅風，促進唾液胃液分泌，幫助消化；生薑亦為健胃劑，可促進胃液分泌，增強胃腸蠕動；甘草抑制組織胺引起的胃酸分泌，有抗潰瘍作用；茯苓亦有抗潰瘍作用；生薑發汗；附子有強心、血管擴張作用；茯苓、白朮利尿；大棗是強壯劑，含蛋白質、糖類、維生素，使血中氧化力增加，同時鈣質可幫助穩定細胞滲透壓；甘草有解毒功能⁽⁶⁰⁾-(75)。桂枝加苓朮附湯的療效就是綜合各個藥效的合成作用，所以除了關節炎的症狀外，亦可減輕其他症狀，像疲勞感、晨間僵硬、手脚冰冷、痙攣、尿量減少、並保護肝腎不受到損傷，甚至可抑制免疫系統保護身體。本研究中單獨使用例之副作用、毒性等很少，金劑合併使用者副作用也比其他報告少，是否由於合劑的作用尚未知曉，紅血球沈降率及免疫球蛋白有部分例子下降，但整個平均值並未呈有意義的下降，抗炎效果是否經由其他途徑，以及免疫調節機能等問題，均有待進一步的研究。

結 論

- 一、長期（平均215.4天）使用桂枝加苓朮附湯治療類風濕性關節炎病人有效率65%，若合併金劑使用，其有效率更高達88.9%。
- 二、長期使用桂枝加苓朮附湯並未發現肝腎、血液系統的影響。
- 三、桂枝加苓朮附湯是一有效的抗風濕藥物，但其對免疫系統的作用機轉則有待進一步研究。

謝 辭

著者在此特別感謝中國醫藥學院陳院長梅生先生，中國醫藥學院附設醫院王院長廷輔先生，助教劉淑鈴小姐，碩士彭文煌先生及周玫玲小姐的協助。同時本研究承蒙衛生署的資助得以完成，在此一併致謝。

參考文獻

1. Duthie J.J., et al. : Course and Prognosis in Rheumatoid Arthritis, A Further Report. Ann. Rheum. Dis., 23 : 193~197, 1964。
2. 鹽川優一 : RAの免疫療法, Pharma Medica, Vol.5, No.2, 9~69, 1987。
3. Hamerman D. : New Thoughts on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, Am.J. Med., 40 : 1~9, 1966。
4. Zvaifler N.T. : The Immunopathology of Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis, Adv. Immunol., 16 : 265~336, 1973。
5. Waxman J., et al. : Cellular Immunity in Rheumatoid Disease. I. Rheumatoid Arthritis, Arthritis Rheum., 16 : 499~506, 1973。
6. Day A.T., et al. : Penicillamine in Rheumatoid Disease : A Long-term Study, British Medical Journal, Vol.1, 180~183, 1974。
7. Sigler J.W., et al. : Gold Salt in the treatment of Rheumatoid Arthritis, A Double-blind Study., Ann Intern Med., 80 : 21~26, 1974。
8. Zuckner J., et al. : D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis, Arthritis Rheum., 13 : 131~138, 1970。
9. 郭巨美 : 雷公藤醇治療類風濕性關節炎和強直性脊椎炎二至五年隨訪觀察, 中華骨科雜誌, Vol.4, No.3, 133, 1983。
10. 柯小英 : 青藤鹼治療類風濕性關節炎的臨床觀察, 西北, Vol.8, No.3, 186, 1985。
11. 兒玉俊夫 : リウマチのはまし, 同文書院, 122~123, 1972。
12. 桑木崇秀 : 漢方診療ハンドブック, 増補改訂新版, 146, 1983。
13. 中醫免疫學, 啟業書局, 37~65, 1985。
14. 鶴見介登等 : 各種生薬の利尿作用について (I), 岐阜醫紀, 11, 129~137, 1963。
15. Kano K., et al. : Anti-inflammatory Effect of Cinnamon, Atractylodes and Aconite Combination, Oriental Healing Arts International Bulletin, Vol.12, No.6, 277~291, 1987。
16. Steinbrocker O., et al. : Therapeutic Criteria in Rheumatoid

Arthritis, J.A. M.A., Vol.140, No.8, 659~661。

17. Ropes M.W. : Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis, 1958, Revision., Ann. Rheum. Dis., Vol.18, 49~53, 1959。
18. Lansbury J. : Arthritis and Allied Condition, 7th Ed., Edited by Hollander J.L. Lea & Febiger, Philadelphia, 269, 1966。
19. 安倍達 : 抗リウマチ薬の薬效検定——とくた非ステロイド性抗炎症劑たつこ, 南江堂内科いリーズ, No.19, 169~174, 1975。
20. Report of a WHO Scientific Group : Principles for the Clinical Evaluation of Drugs., WHO Technical Reports Series, No.493, 1968。
21. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部上品, 14 / 89, P.29, 1977。
22. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部中品, 10 / 87, P.68, 1977。
23. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部中品, 12 / 87, P.69, 1977。
24. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 果部上品, 5 / 10, P.169, 1977。
25. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部上品, 26 / 89, P.35, 1977。
26. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部下品, 25 / 127, P.102, 1977。
27. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部上品, 8 / 89, P.27, 1977。
28. 民國·那琦·謝文全重輯 : 重輯名醫別錄, 中國醫藥學院中國藥學研究所, 草木部上品, 17 / 89, P.30, 1977。
29. 日·岡西爲人重輯 : 重輯新修本草, 國立中國醫藥研究所, 197—198, 1969。
30. 日·岡西爲人重輯 : 重輯新修本草, 國立中國醫藥研究所, 198, 1969。
31. 日·岡西爲人重輯 : 重輯新修本草, 國立中國醫藥研究所, 403—404, 1969。
32. 日·岡西爲人重輯 : 重輯新修本草, 國立中國醫藥研究所, 156—157, 1969。

33. 日·岡西爲人重輯：重輯新修本草，國立中國醫藥研究所，275—276, 1969。
34. 日·岡西爲人重輯：重輯新修本草，國立中國醫藥研究所，149—150, 1969。
35. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷12，木部上品，1 / 72, 289—291, 1976。
36. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷8，草部中品之上，11 / 62, 201, 1976。
37. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷8，草部中品之上，2 / 62, 194—195, 1976。
38. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷23，果部上品，4 / 53, 462—463, 1976。
39. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷6，草部上品之上，6 / 87, 148—149, 1976。
40. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷12，木部上品，10 / 72, 296—297, 1976。
41. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草（金·張存惠重刊），南天書局，卷6，草部上品之上，8 / 87, 150—151, 1976。
42. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷34，木部香木類，1100—1105, 1976。
43. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷14，草部芳草類，494—496, 1976。
44. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷26，菜部葷菜類，925—930, 1976。
45. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷29，果部五果類，1003—1006, 1976。
46. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷12，草部山草類，400—403, 1976。
47. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷17，草部毒草類，674—683, 1976。

48. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷37，木部寓木類，1224—1226, 1976。
49. 明·李時珍：本草綱目，國立中國醫藥研究所，卷12，草部山草類，425—432, 1976。
50. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.201—202,1985。
51. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.184—185,1985。
52. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.223—224, 1985。
53. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.144—145,1985。
54. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.165—167,1985。
55. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.193—195,1985。
56. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.253,1985。
57. 顏焜熒：原色生藥學，南天書局，P.76—77,1985。
58. Takagi K., et al. : Pharmacology of Medicinal Herbs in East Asia, Nanzando Company, LTD., Toky., 171~172, 1982。
59. Takagi K., et al. : Pharmacology of Medicinal Herbs in East Asia, Nanzando Company, LTD., Toky., 100~101, 1982。
60. 中藥臨床應用，啟業書局，P.7~9, 1983。
61. 中藥臨床應用，啟業書局，P.237~238, 1983。
62. 中藥臨床應用，啟業書局，P.16~17, 1983。
63. 中藥臨床應用，啟業書局，P.274~275, 1983。
64. 中藥臨床應用，啟業書局，P.276~278, 1983。
65. 中藥臨床應用，啟業書局，P.156~160, 1983。
66. 中藥臨床應用，啟業書局，P.111~113, 1983。
67. 中藥臨床應用，啟業書局，P.273~274, 1983。
68. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.5~10, 1977。
69. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.588~592, 1977。
70. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.160~163, 1977。
71. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.595~597, 1977。
72. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.667~672, 1977。
73. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.391~397, 1977。
74. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.483~486, 1977。
75. 陳欽銘：當代中藥學，協進圖書有限公司，P.251~255, 1977。

SUMMARY

Seventy-two patients with definite or classical rheumatoid arthritis were treated with Gui-Lin-Tang and 29 patients (5 males, 24 females) completed the long term study. Twenty patients were treated with Gui-Lin-Tang alone. Nine patients were treated with Gui-Lin-Tang in addition to gold. All the patients tolerated the drug and had an averaged 215.4 days follow up. Five patients (17.2%) were markedly improved, sixteen (55.2%) moderately or slightly improved, and eight (27.6%) unimproved.