

梔子蘘皮湯 對於實驗性肝炎大白鼠之影響

謝明村* 唐憲中 馬建中
中國醫藥學院 中國醫學研究所
*中國醫藥學院 中國藥學研究所

肝炎在臺灣是一種相當普遍之疾病，危害國民健康甚鉅。中醫典籍記載治療肝炎之方劑甚多，然皆缺乏有效之評估，本研究乃探討漢·張仲景傷寒論所載梔子蘘皮湯進行對於實驗性肝炎之影響。

本實驗是以Sprague Dawley雄性大白鼠口服四氯化碳、 α -naphthylisothiocyanate 誘發急性肝炎、膽汁滯留性肝炎後，給予梔子蘘皮湯之水或酒精提取物，結果顯示對於GOT、GPT、鹼性磷酸酶(Alkaline phosphatase)、總膽紅素(Total bilirubin)、直接膽紅素(Direct bilirubin)之升高有明顯降低作用。且由病理切片觀察到四氯化碳、ANIT 引起小葉中心區壞死(Mild central necrosis)、脂肪變性(Fatty metamorphosis)或膽管上皮細胞增生、脫落、局部性壞死(Focal necrosis)等現象均有抑制作用。又大白鼠注射D-galactosamine 誘發類似急性病毒性肝炎後，給予梔子蘘皮湯之水或酒精提取物，結果顯示對於GOT、GPT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素之升高無降低作用，反而引起GOT、GPT相關性之升高。

由實驗結果顯示梔子蘘皮湯可能具有促進膽汁排泄及防止肝細胞之破壞作用，可供臨床上使用於濕熱黃疸型之肝炎病患。

前 言

病毒性肝炎主要分為A型、B型、非A非B型及D型肝炎⁽¹⁾，A型肝炎無慢性肝炎或帶原者，B型及非A非B型、皆有慢性肝炎及帶原者，B型肝炎與肝硬化、肝癌有密切之關係。全世界大約有二億人口曾受B型肝炎病毒感染⁽²⁾，其中75%分布在亞洲和大洋洲地區⁽³⁾，而臺灣地區成人，人口中有90%以上曾感染過A型肝炎，91.3%曾感染過B型肝炎，且約有五分之一成人人口為B型肝炎帶原者，帶原率為世界之冠⁽⁴⁾。B型肝炎病毒存在於人體血液及分泌液中，可經由輸血感染、母兒(垂直)感染及水平感染；亦可經由共同使用而未經消毒之修面、紋身、盥洗、餐飲等用具而傳染⁽⁵⁾。可見其傳染率及危害人類健康之鉅。故研究治療與預防肝炎乃是當前醫藥最重要之課題。

現代醫學對於B型肝炎之治療，除休息與飲食控制外，尚有免疫學療法，而免疫學療法大都使用類固醇、6-Mercaptopurine、Azthioprine等藥品或使用干擾素誘導物或以被動免疫使用B型肝炎疫苗治療⁽⁶⁾。但大都仍在試驗階段，尚無有效可靠療法。因此，尋找有效治療肝炎藥物乃是今日刻不容緩之事。

中國醫藥是我國五千年來維護中華民族生命健康之醫學，在中醫諸典籍中，對於治療肝炎之記載甚詳。遠自二千年前靈樞·論疾診尺篇已載「身痛而色微黃，齒垢黃，爪甲上黃，黃疸也。」⁽⁷⁾迨致漢·張仲景·傷寒論亦有記載茵陳蒿湯、梔子蘘湯治療熱在裏、熱重於濕，陽黃之證⁽⁸⁾。關於茵陳蒿湯治療急性肝炎之藥理作用已有報告⁽⁹⁾，而梔子蘘皮湯對於急性肝炎治療之藥理作用，尚未見報告。故本研究乃探討梔子蘘皮湯之水或酒精提取物對於由四氯化碳、 α -naphthylisothiocyanate (ANIT) 或D-galactosamine等所誘發大白鼠急性肝炎、膽汁滯留性肝炎或類似急性病毒性肝炎等，進行肝功能生化檢驗及肝組織病理切片觀察，以探討其效果，俾供臨床治療或預防肝病之參考。

實驗材料

一、梔子蘘皮湯之藥材來源

本實驗所使用之藥材經鑑定其藥材來源(origin)如下：

梔子：Gardenia jasminoides ELLIS (茜草科Rubiaceae)。

黃蘘：Phellodendron wilsonii Hayata et KANEHIRA (芸香科Rutaceae)。

甘草：Glycyrrhiza uralensis FISCHER et Dc. (豆科Leguminosae)。

二、梔子蘘皮湯提取物之製備

1. 梔子蘘皮湯酒精提取物之製備

將梔子、黃蘘、甘草等乾燥藥材，分別以磨粉機研成粗末，依3：2：1之比例，取1.2公斤置於圓底燒瓶內，加入95%酒精1000ml，在水浴中保持70°C，溫浸24小時，連續抽取4次，收集全部抽取液，過濾混合，於50°C下減壓濃縮(EYELA、rotary vacuum evaporator)至黏稠狀。放入烘箱中於50°C下進行乾燥。抽取率26.7% (以下簡稱C.T._{Alc})。

2. 梔子蘘皮湯水提取物之製備

本製備法同上，但溶劑為蒸餾水，水浴加溫保持90°C減壓濃縮，並於60°C烘箱中乾燥。抽取率為17.5% (以下簡稱C.T._{H₂O})

三、實驗動物

本實驗所使用之動物為體重20±2公克之ICR系雄性小白鼠及Sprague Dawley系體重200~250公克之雄性大白鼠。

四、實驗試藥

Carbon tetrachloride (Kokusan)、D(+)-galactosamine HCl (Sigma)、 α -

naphthylisothiocyanate (Sigma)。

實驗方法

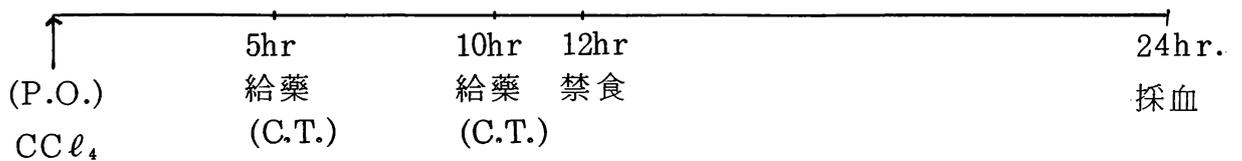
一、急性毒性試驗

本實驗依據Litchfield and Wilcoxon 所述之方法，測定藥物經由口服 (P.O.)或腹腔注射 (I.P.)後，觀察其72小時內使小白鼠一半死亡之劑量，及其95% 可信度，並觀察其中毒症狀。

二、四氯化碳誘發急性肝炎

將四氯化碳溶於橄欖油 (CCl_4 : 橄欖油 = 1 : 3) 中製成 25% CCl_4 (v/v)之濃度，口服 4 ml /kg。

1. 對照組 (Control) 口服 25% CCl_4 4 ml /kg 誘發急性肝炎。
2. 正常組 (Normal) 給予等量橄欖油。
3. 治療組 (Treatment) 口服 25% CCl_4 後第 5 及第 10 小時，分別口服 C.T. H_2O (0.25g /kg · 0.5g /kg) 或 C.T. Alc (0.5g /kg · 1.0g /kg)。



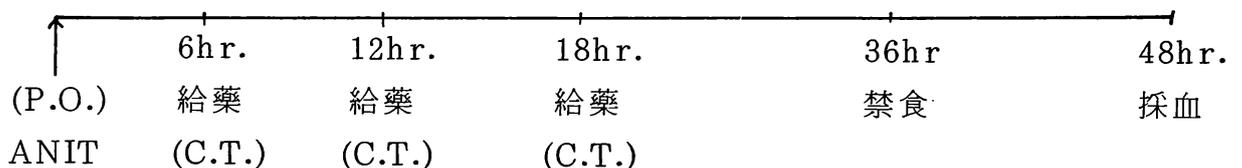
在口服四氯化碳後12小時開始禁食，24小時後，以Pentobarbital sodium 40mg/kg 麻醉，由腹腔動脈抽血，將血清於室溫中靜置10分鐘後，放入離心機內 (KUBOTA KA1000, 3000 rpm) 離心10分鐘，以測 GOT、GPT、鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)、總膽紅素 (Total bilirubin)、直接膽紅素 (Direct bilirubin) 之生化值。並切一小塊肝組織做病理切片。

三、 α -naphthylisothiocyanate (ANIT) 誘發膽汁滯留性肝炎

將 ANIT 溶於 1.5% CMC 中製成懸浮液。口服 100mg /kg。

1. 對照組口服 ANIT 100mg /kg，誘發膽汁滯留性肝炎。
2. 正常組給予等量 1.5% CMC 溶液。
3. 治療組分為二組：

(A) 口服 ANIT 100mg /kg 後 6、12、18 小時，分別給予 C.T. H_2O (0.25g /kg · 0.5g /kg) 或 C.T. Alc (0.5g /kg · 1.0g /kg)。



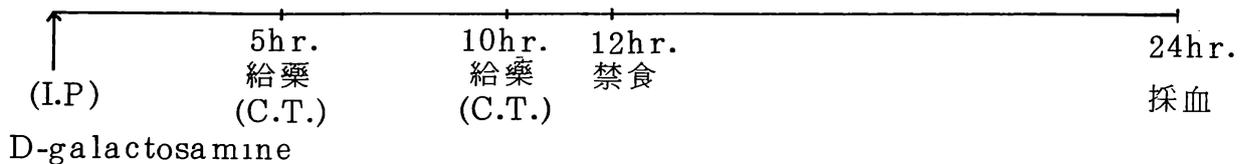
(B)口服 ANIT 之前 6、12、18 小時及之後第 6、12、18 小時分別給予 C.T._{H₂O} (0.25g/kg · 0.5g/kg) 或 C.T._{A1c} (0.5g/kg · 1.0g/kg)。



以上均在口服 ANIT 後 36 小時開始禁食，48 小時採血，其方法同實驗二。

四、D-galactosamine 誘發類似急性病毒性肝炎將 D-galactosamine 溶於生理食鹽水，由腹腔注射 400mg/kg。

1. 對照組注射 D-galactosamine，誘發類似急性病毒性肝炎。
2. 正常組給予等量生理食鹽水。
3. 治療組注射 D-galactosamine 後第 5 小時及第 10 小時分別給予 C.T._{H₂O} (0.25g/kg · 0.5g/kg) 或 C.T._{A1c} (0.5g/kg · 1.0g/kg)。



在注射 D-galactosamine 後 12 小時開始禁食，24 小時採血，其方法同實驗二。

五、病理組織標本之製備

將大白鼠之肝臟組織以 10% 福馬林固定後，用 70%、80%、90%、100% 酒精脫水及 Paraffin 包埋薄切，再以蘇木精和伊紅 (Hematoxylin-Eosin stain) 染色。

實驗結果

一、急性中毒試驗及中毒症狀之觀察

依據 Litchfield and Wilcoxon 之方法，小白鼠口服梔子蘗皮湯之水或酒精提取物 (C.T._{H₂O} 或 C.T._{A1c}) 一次劑量 10g/kg 後 72 小時仍未見死亡，僅活動力降低。經由腹腔注射小白鼠 72 小時後一半死亡之劑量 (LD₅₀) 及其 95% 可信度如表 1。

中毒症狀之觀察：小白鼠口服一次劑量 10g/kg 後，僅見其活動力明顯降低，且踴踞於一隅。腹腔注射之小白鼠除活動力降低外，且有不安、呼吸困難及亂竄而死亡。

二、對四氯化碳誘發急性肝炎之影響

如表 2 所示，大白鼠口服四氯化碳後引起急性肝炎，其血清 GOT、GPT、鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)、總膽紅素 (Total bilirubin)、直接膽紅素 (Direct bilirubin) 等急速之升高，治療組口服梔子蘗皮湯之水抽取物後 GOT、(0.25g/kg P < 0.01 · 0.5g

/kg $P < 0.001$)、GPT(0.25g/kg · 0.5g/kg $P < 0.001$)、鹼性磷酸酶(0.5g/kg $P < 0.01$)、總膽紅素(0.5g/kg $P < 0.001$)、直接膽紅素(0.5g/kg $P < 0.05$)等均有顯著降低作用。酒精提取物對GOT(0.5g/kg $P < 0.01$ · 1.0g/kg $P < 0.001$)、GPT(0.5g/kg · 1.0g/kg $P < 0.001$)鹼性磷酸酶(0.5g/kg $P < 0.05$ · 1.0g/kg $P < 0.01$)、總膽紅素(1.0g/kg $P < 0.05$)等亦均有顯著降下作用。

三、對 α -naphthylisothiocyanate (ANIT)誘發膽汁滯留性肝炎之影響。

如表 3 所示，大白鼠口服 ANIT 後引起血清 GOT、GPT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素等急速升高。治療組(A)本方之水或酒精提取物對 GOT、GPT($P < 0.01 \sim 0.001$)均有顯著降低作用，對鹼性磷酸酶($P < 0.05 \sim 0.001$)亦有顯著降低作用。治療組(B)本方之水或酒精提取物對 GOT($P < 0.01 \sim 0.001$)、GPT($P < 0.001$)、鹼性磷酸酶($P < 0.001$)、總膽紅素、直接膽紅素($P < 0.05 \sim 0.001$)等均有顯著降低作用。

四、對 D-galactosamine 誘發類似急性病毒肝炎之影響

如表 4 所示，大白鼠注射 D-galactosamine 後引起血清 GOT、GPT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素等急速升高。治療組口服梔子蘘皮湯之水或酒精提取物後更使 GOT、GPT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素等呈現更顯著升高。

五、病理切片觀察

1. 由四氯化碳誘發急性肝炎之病理切片觀察

如圖一所示，四氯化碳所誘發之大白鼠肝臟組織病變，由病理切片可以觀察到小葉中心區壞死(mild central necrosis)及脂肪變性(fatty metamorphosis)。經梔子蘘皮湯之水或酒精提取物治療後如圖二所示，小葉中心區壞死、及脂肪變性等現象均有減少，但亦見肝糖變性(glycogen degeneration)。

2. 由 α -naphthylisothiocyanate (ANIT)誘發膽汁滯留性肝炎之病理切片觀察

如圖三所示， α -naphthylisothiocyanate 所誘發之大白鼠肝臟組織病變，由病理切片可以觀察到膽管上皮細胞增生、脫落、局部性壞死(focal necrosis)。經梔子蘘皮湯之水或酒精提取物治療後如圖四所示，膽管上皮細胞增生、脫落、局部性壞死等有輕微減少現象。

Table 1. Acute toxicity of C.T. extracts in mice

Drug	Route of Administration	LD ₅₀ (g/kg)	95 % confidence limit (g/kg)
C.T. _{H₂O}	I.P.	0.55	0.135 ~ 1.23
	P.O.	> 10	
C.T. _{Alc}	I.P.	0.735	0.18 ~ 2.94
	P.O.	> 10	

Table 2. Effects of C.T. extracts on CCl_4 -induced acute hepatitis in rats

Treatment	Dose (g/kg)	GOT (μ /ml)	GPT (μ /ml)	AL-P (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Direct bilirubin (mg/dl)
Normal		148.1 \pm 20.4	23.1 \pm 4.3	20.1 \pm 5.5	0.48 \pm 0.09	0.16 \pm 0.06
CCl_4		1080.0 \pm 263.8	341.6 \pm 61.4	44.7 \pm 11.9	0.88 \pm 0.17	0.54 \pm 0.23
CCl_4 + C.T. _{H₂O}	0.25	494.1 \pm 183.5**	104.0 \pm 33.2***	36.6 \pm 6.3	0.75 \pm 0.15	0.61 \pm 0.22
CCl_4 + C.T. _{H₂O}	0.5	332.1 \pm 67.2***	73.1 \pm 18.5***	26.4 \pm 5.5**	0.44 \pm 0.07***	0.28 \pm 0.09*
CCl_4 + C.T. _{A₁C}	0.5	519.1 \pm 185.0**	120.0 \pm 16.5***	28.3 \pm 8.5*	0.68 \pm 0.24	0.48 \pm 0.18
CCl_4 + C.T. _{A₁C}	1.0	393.3 \pm 92.3***	71.3 \pm 31.8***	23.9 \pm 5.2**	0.69 \pm 0.06*	0.44 \pm 0.10

Mean \pm S.E. (n = 6)

* P < 0.05 ** P < 0.01

*** P < 0.001

Compared with CCl_4

Table 3. Effects of C.T. extracts on α -naphthylisothiocyanate-induced hepatitis in rats

Treatment	Dose (g/kg)	GOT (μ /ml)	GPT (μ /ml)	Al-P (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Direct bilirubin (mg/dl)
Normal		137.7 \pm 10.2	25.5 \pm 3.1	17.8 \pm 3.4	0.58 \pm 0.04	0.44 \pm 0.04
ANIT		1091.6 \pm 179.8	675.0 \pm 76.6	57.6 \pm 6.1	7.21 \pm 0.63	6.00 \pm 0.47
Treatment A						
ANIT + C.T. _{H₂O}	0.25	756.1 \pm 85.5 **	509.5 \pm 65.1 **	47.2 \pm 6.2 *	6.46 \pm 0.49	5.83 \pm 0.60
ANIT + C.T. _{H₂O}	0.5	618.3 \pm 129.6 ***	464.1 \pm 116.2 **	42.4 \pm 6.4 **	6.28 \pm 0.95	5.77 \pm 1.17
ANIT + C.T. _{Alc}	0.5	645.0 \pm 82.4 ***	570.0 \pm 88.5	44.9 \pm 8.6 *	6.45 \pm 0.74	5.83 \pm 0.79
ANIT + C.T. _{Alc}	1.0	535.0 \pm 111.8 ***	355.0 \pm 114.1 ***	42.5 \pm 3.4 ***	6.38 \pm 0.74	5.63 \pm 0.97
Treatment B						
C.T. _{H₂O} +ANIT+C.T. _{H₂O}	0.25	791.6 \pm 71.6 **	503.8 \pm 22.4 ***	35.6 \pm 6.1 ***	6.09 \pm 0.62 *	5.27 \pm 0.63 *
C.T. _{H₂O} +ANIT+C.T. _{H₂O}	0.5	426.6 \pm 121.4 ***	249.1 \pm 36.1 ***	33.9 \pm 2.6 ***	3.60 \pm 0.78 ***	2.60 \pm 0.66 ***
C.T. _{Alc} +ANIT+C.T. _{Alc}	0.5	553.0 \pm 67.9 ***	367.1 \pm 72.3 ***	34.6 \pm 4.7 ***	4.61 \pm 0.67 ***	3.71 \pm 0.59 ***
C.T. _{Alc} +ANIT+C.T. _{Alc}	1.0	395.0 \pm 56.1 ***	183.3 \pm 38.8 ***	32.3 \pm 3.8 ***	3.27 \pm 0.33 ***	2.20 \pm 0.27 ***

Mean \pm S. E. (n = 6)

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

Compared with α -naphthylisothiocyanate (ANIT)

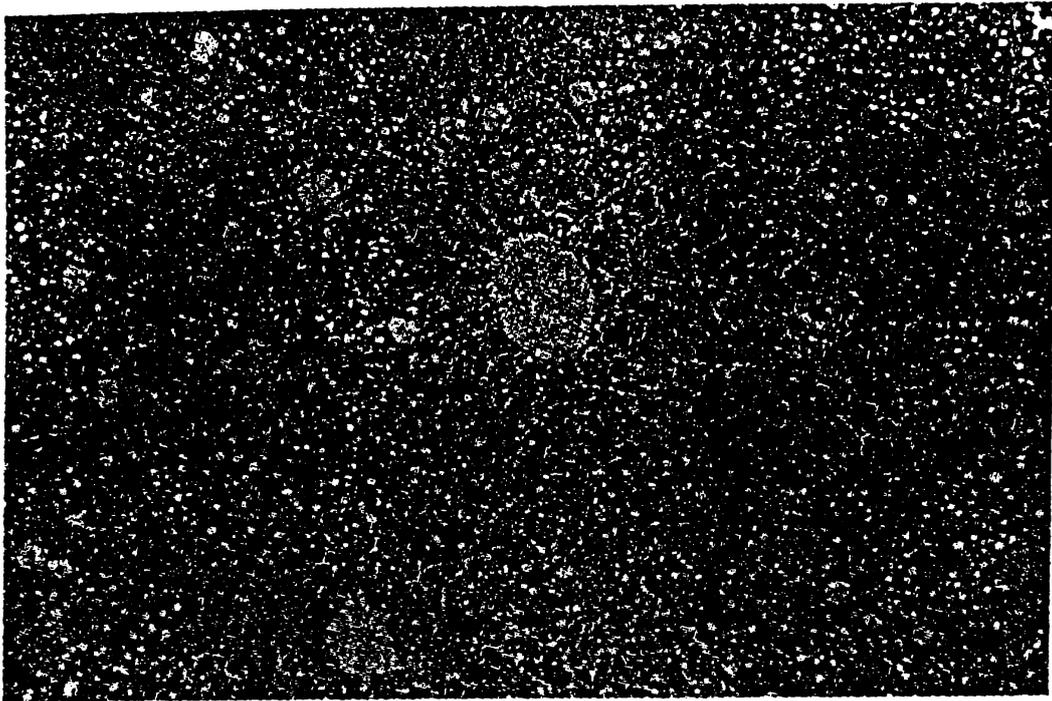
Table 4. Effects of C.T. extracts on D-galactosamine-induced acute hepatitis in rats

Treatment	Dose (g/kg)	GOT (μ /ml)	GPT (μ /ml)	AL-P mg/dl	Total bilirubin (mg/dl)	Direct bilirubin (mg/dl)
Normal		125.6 \pm 28.1	21.1 \pm 3.1	20.4 \pm 6.2	0.67 \pm 0.07	0.15 \pm 0.06
D-Galactosamine		1002.5 \pm 300.8	510.0 \pm 140.2	26.6 \pm 5.7	1.32 \pm 0.15	0.38 \pm 0.11
Gal + C.T. ₁₁₂₀	0.25	1546.6 \pm 366.1*	1565.0 \pm 452.8***	47.4 \pm 14.7**	1.06 \pm 0.26	0.78 \pm 0.18***
Gal + C.T. ₁₁₂₀	0.5	1920.0 \pm 518.8**	2350.0 \pm 458.2***	30.1 \pm 5.6	1.61 \pm 0.26*	1.37 \pm 0.28***
Gal + C.T. ₁₁₁₀	0.5	1870.0 \pm 629.5*	2450.0 \pm 408.2***	43.8 \pm 11.9*	2.54 \pm 0.38**	2.04 \pm 0.79***
Gal + C.T. ₁₁₁₀	1.0	2369.0 \pm 473.0***	2860.0 \pm 672.2***	57.0 \pm 12.1***	2.67 \pm 0.68***	2.20 \pm 0.32***

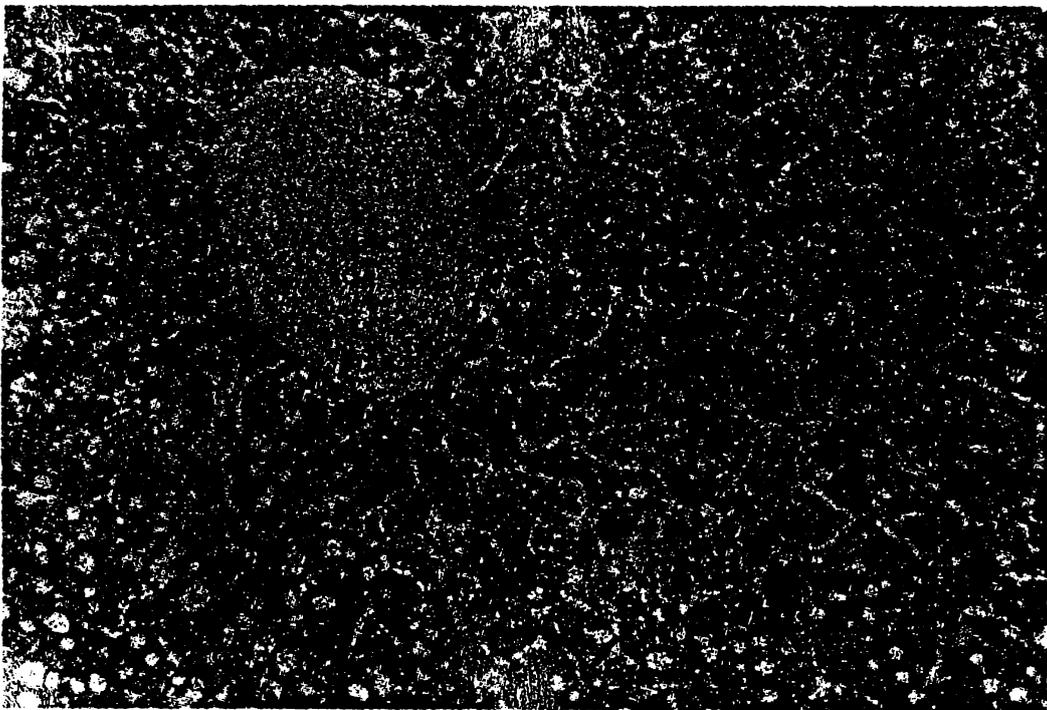
Mean \pm S.E. (n = 6)

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

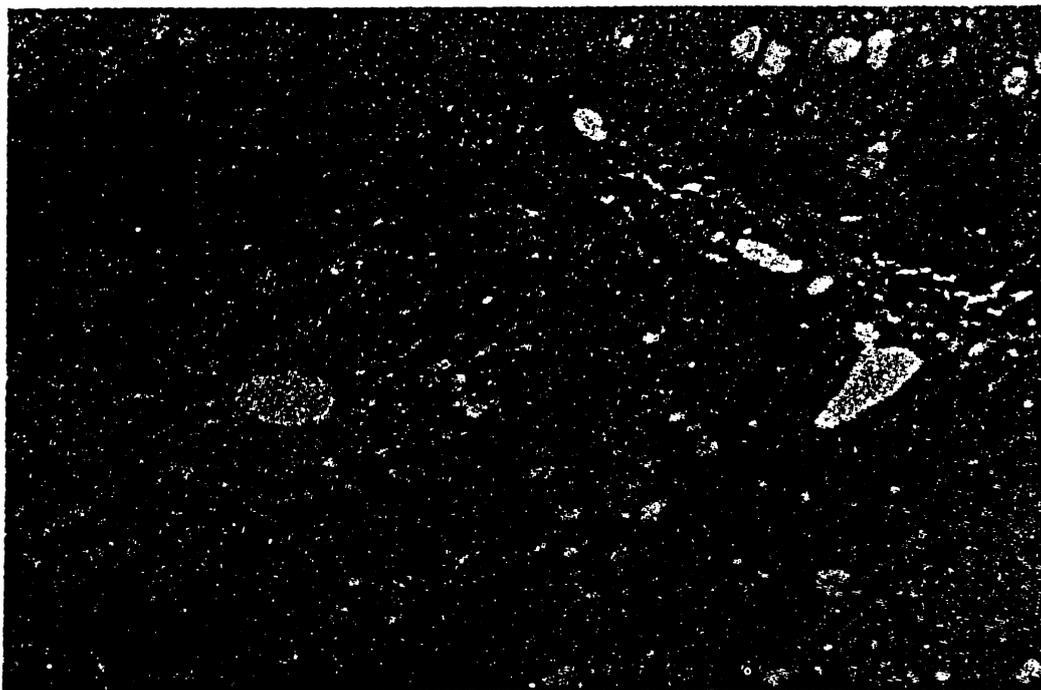
Compared with D-galactosamine (Gal)



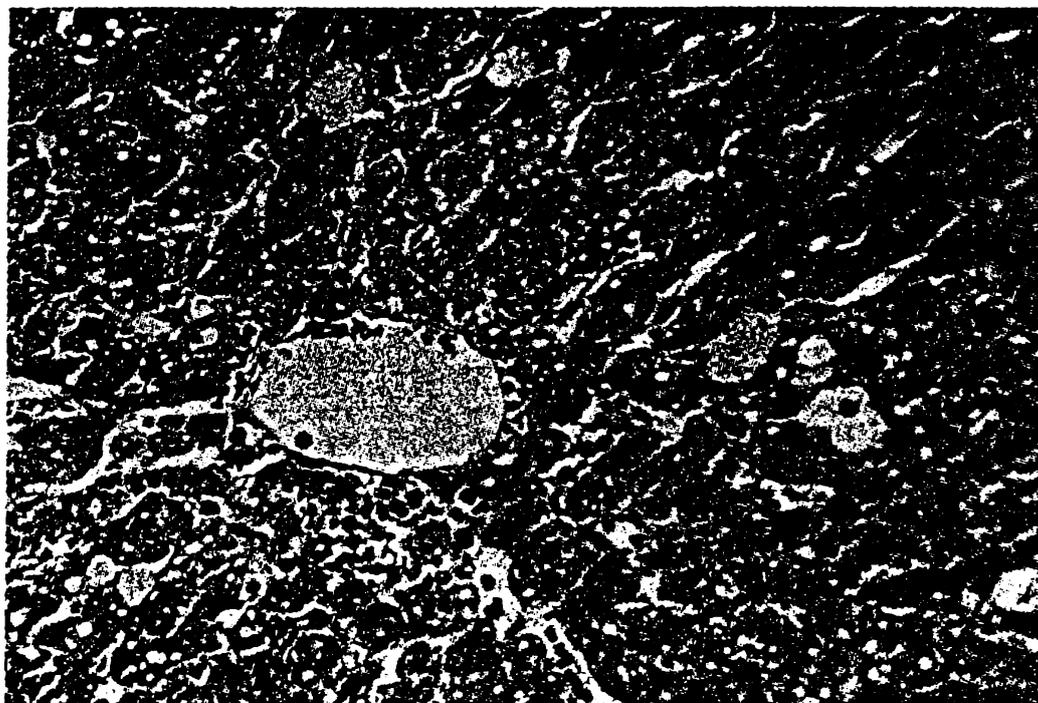
圖一：(A)四氯化碳誘發引起肝小葉中心區壞死(mild central necrosis)及脂肪變性(fatty metamorphosis)，H&E， $\times 100$



圖一：(B)同上， $\times 250$



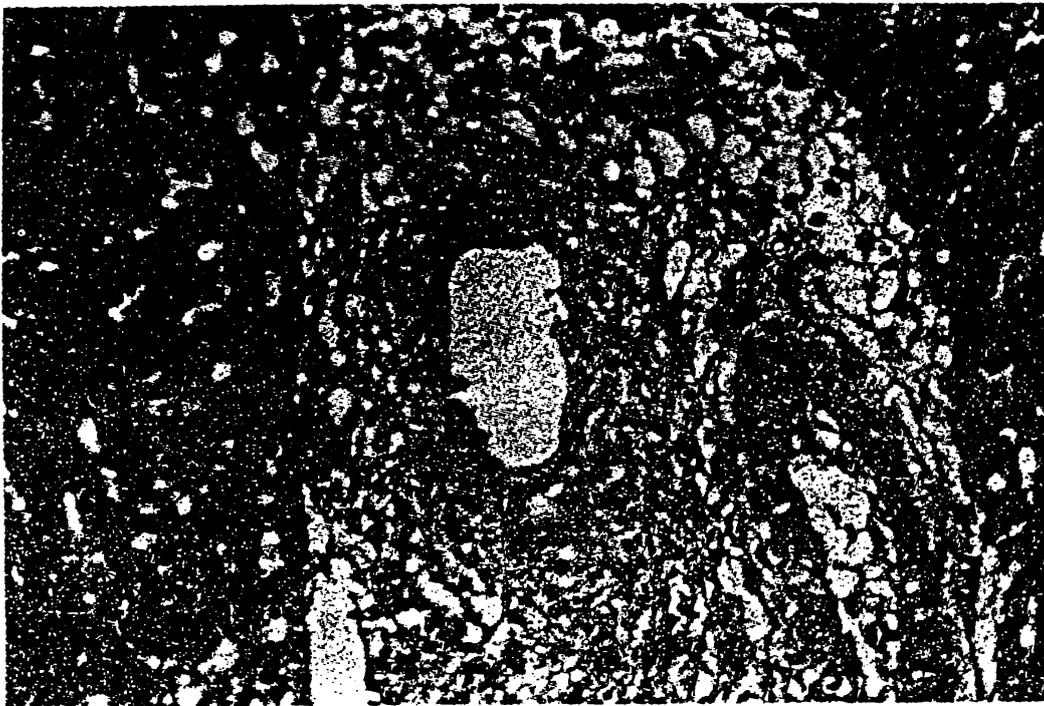
圖二：(A)口服C.T.治療後，小葉中心區壞死(mild central necrosis)及脂肪變性(fatty metamorphosis)等現象減少。H&E，
×100



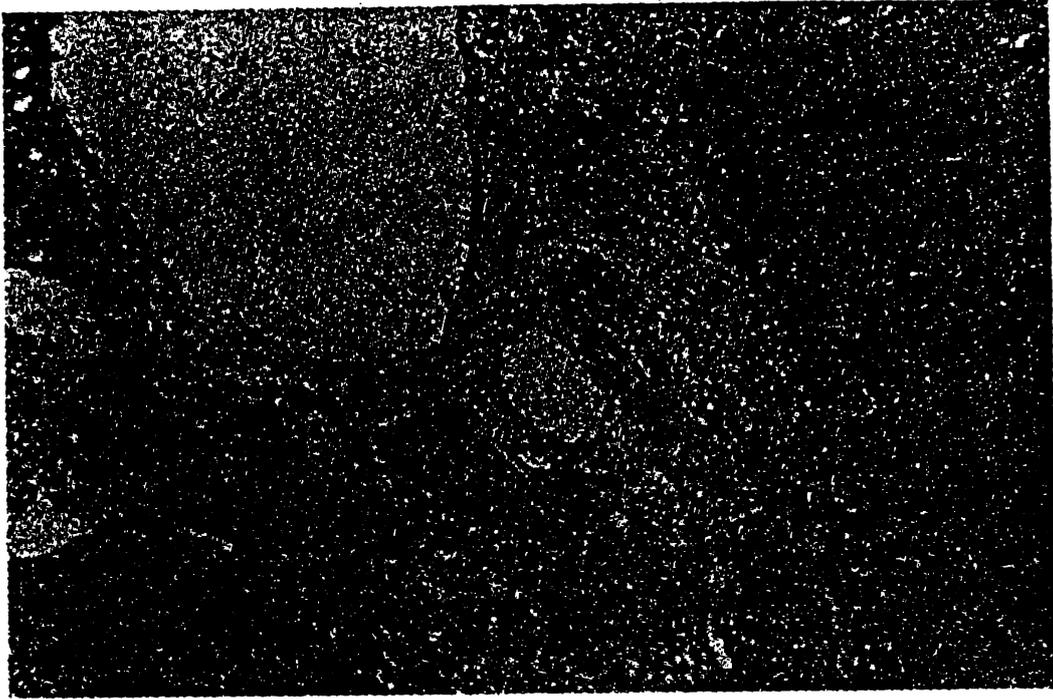
圖二：(B)同上，×250



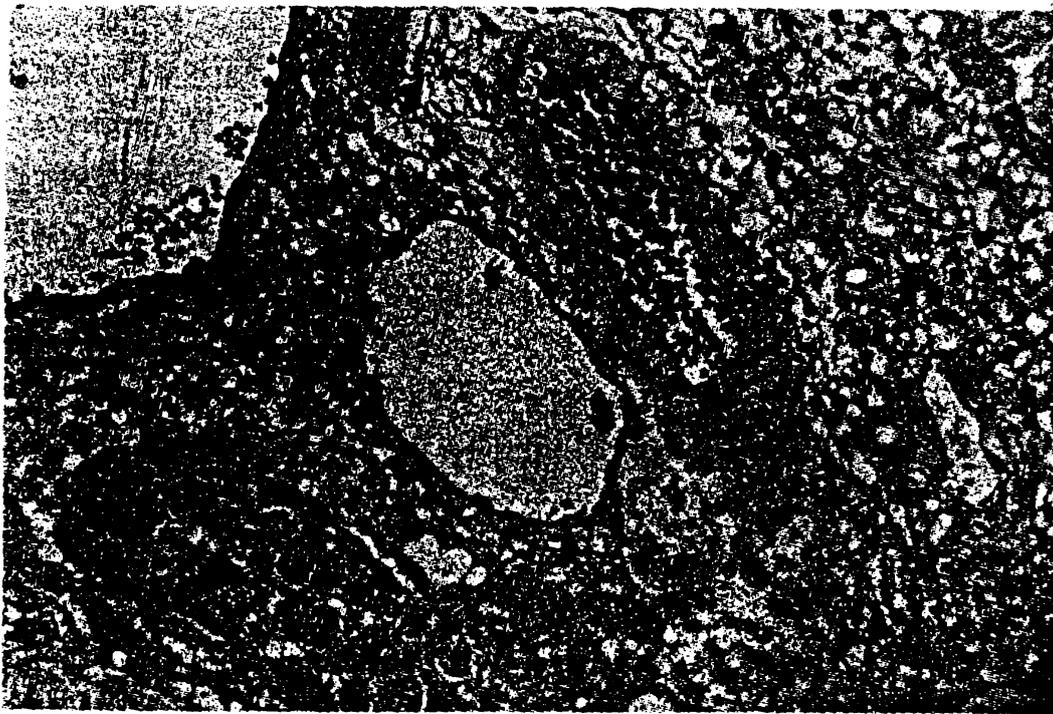
圖三：(A) ANIT誘發引起膽管上皮細胞增生、脫落、肝細胞局部性壞死 (focal necrosis)，H&E， $\times 100$



圖三：(B)同上， $\times 250$



圖四：(A)口服C.T.治療後膽管上皮細胞增生、脫落、肝細胞局部性壞死(focal necrosis)輕微減少現象，H&E， $\times 100$



圖四：(B)同上， $\times 250$

討 論

黃疸係急性肝炎表證之一，我國傳統醫學所指濕熱之臨床症狀為煩燥、失眠、口乾、口苦、心悸、脈數、身熱、溲黃等，此與現代醫學黃疸型肝炎患者之發熱、疲倦、身黃、食慾不振、右季肋區痛、嘔心、嘔吐等症狀相雷同。早在漢、張仲景傷寒論載有梔子蘘皮湯可用於治療濕熱鬱蒸、傷寒、身黃發熱之黃疸症。但至今尚未見正式研究報告，故本研究乃運用各種對肝臟破壞機理不同之化學藥品引起急性肝炎、膽汁滯留性或類似急性病毒性肝炎進行實驗，以探討梔子蘘皮湯對於實驗性肝炎大白鼠之影響。

首先探討梔子蘘皮湯對於四氯化碳誘發急性肝炎之療效。四氯化碳經肝微粒體P-450之代謝激活後生成三氯甲基(CCl_3)自由基，該自由基非常迅速的激起細胞膜之過氧化從而破壞細胞膜結構功能之完整性，導致細胞壞死⁽¹⁰⁾，細胞膜脂過氧化會使細胞內酶及電解質釋出，鈣離子則進入細胞內堆積造成肝損傷⁽¹¹⁾。同時根據Smuckler氏等認為四氯化碳亦會引起蛋白質之合成降低，三甘油脂不易排出而積聚於肝臟形成脂肪肝(fatty liver)⁽¹²⁾。因此大白鼠口服四氯化碳後即引起小葉中心區壞死、(mild central necrosis)、脂肪變性(fatty metamorphosis)。由於肝細胞大量壞死，造成細胞內轉胺酶大量流入血液中，引起GOT、GPT急速升高。口服梔子蘘皮湯之水或酒精提取物後GOT、GPT顯著下降，且其水提取物比酒精提取物顯著。又肝細胞壞死、脂肪變性均有被抑制。其作用可能與本方劑中含有梔子與甘草之所含主成分有某種相關性存在，因據報告梔子之成分geniposide對於四氯化碳引起之GOT、GPT之升高，有降低作用外，亦能增加肝微粒體P-450之活性，並能活化不同Al-Pase而改善肝細胞內之環境，加強鈣離子排出細胞外，而減少化學藥品對肝之毒性⁽¹³⁾，又甘草之主成分glycyrrhizin和glycyrrhetic acid對於四氯化碳所引起GOT、GPT升高亦有降低作用，並可使肝內三甘油脂含量減少，肝細胞脂變壞死明顯減輕及促進肝細胞內糖原，核糖核酸之恢復⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。同時glycyrrhizin在肝臟內能與有害物質結合成glucuronide而產生解毒作用，並對於四氯化碳生成脂質過氧化物反應，有抗氧化作用⁽¹⁶⁾。故梔子蘘皮湯對於四氯化碳誘發急性肝炎之改善作用，是否與增強肝微粒體P-450之活性或減少肝內三甘油脂含量有關，值得待進一步探討。

由於四氯化碳在肝中代謝數日後，其肝功能會趨近於正常值範圍⁽¹⁷⁾，因此本實驗以D-galactosamine誘發類似急性病毒性肝炎，因D-galactosamine在代謝過程中生成galactosamine-1-Phosphate造成UDP-glucose和UDP-galactose減少及UDP-hexosamine增加，而導致細胞內UTP急性缺乏及RNA及蛋白質合成之減少，造成肝細胞壞死、炎症性細胞浸潤、脂肪沈積等現象⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。而引起血清GOT、GPT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素急速升高。本實驗研究結果顯示，梔子蘘皮湯之水或酒精提取物對於D-galactosamine誘發類似急性病毒性肝炎無效。

黃疸(Jaundice)係由於膽紅素形成過多或膽紅素無法行接合作用或膽汁滯留而造成使膽紅素堆積在組織及間質液而使皮膚及鞏膜變黃⁽²⁰⁾。本研究為探討梔子蘘湯對於黃疸之影響

。用ANIT使膽管上皮細胞及毛細血管阻塞，而引起肝內膽汁滯留而形成黃疸⁽²¹⁾⁽²²⁾。導致血清GOT、GPT、鹼性磷酸酶急速升高及總膽紅素、直接膽紅素異常升高。由實驗結果顯示梔子蘘皮湯之水或酒精提取物對於ANIT所引起GOT、GPT、鹼性磷酸酶有明顯降低作用。同時對於總膽紅素、直接膽紅素之升高亦有顯著降低作用。且由病理切片觀察梔子蘘皮湯之水或酒精提取物對於膽管上皮細胞增生、脫落、肝細胞局部性壞死(focal necrosis)均有輕微抑制作用。其作用可能與本方劑中梔子之geniposide對於ANIT引起GOT、GPT、膽紅素之升高現象，有降低作用⁽²³⁾。且梔子之crocin、crocetin-Na亦能增加膽汁分泌⁽²⁴⁾，同時黃蘘之berberine亦可使膽汁變稀，膽汁形成增加之利膽作用。又甘草之glycyrrhizin, glycyrrhetic acid亦有抗炎作用⁽²⁵⁾。由此顯示梔子蘘皮湯之水或酒精提取物對於ANIT誘發膽汁滯留性肝炎有改善作用。可能與梔子蘘皮湯之水或酒精提取物具有促進膽汁排泄及防止肝細胞之破壞有關。

又梔子蘘皮湯之水提取物對於急性肝炎或膽汁滯留性肝炎之改善作用優於其酒精提取物，可能係方劑中藥材所含有效成分glycyrrhizin及geniposide均屬於極性較高之配糖體，它對於水之溶解度大於酒精之因素有關。

中醫臨床將肝炎分為濕、熱、虛、瘀等症。尤其對於濕熱黃疸型（陽黃）之治療均使用清熱利濕劑，一般皆知用茵陳蒿湯在動物實驗對於四氯化碳引起之肝炎無改善作用⁽⁹⁾，而本方劑有顯著之改善作用。此因本方劑中之梔子有清熱、利膽、涼血；黃蘘有消炎、瀉火、利膽；甘草有清熱解毒等功效；故本方劑可供臨床上治療濕熱黃疸型之肝炎病患，此臨床評估有待於日後進一步之探討。

謝 辭

本論文承蒙黃所長維三、馬教授建中、黃教授英武不辭辛勞的教誨與鼓勵，使本論文得以順利完成。在此謹致最誠摯的敬意與感謝，同時並感謝病理科朱教授康初的指導及完成病理切片之製作。

生藥鑑定承蒙邱技正年永指導，特此致謝，研究期間復蒙劉淑鈴、陳麗櫻小姐、巫真瓏、魏玫津小姐、動物室馬潮篤、林俊男先生及來來檢驗所呂建民先生、明通製藥公司、張董事長西城、張博士光雄，在實驗中各方面的鼎力協助，特此敬致由衷之感謝。

參考文獻

1. 賴啓賢譯：病毒性肝炎，合記圖書出版社，1-6，1983。
2. 王觀瑜：B型病毒性肝炎之免疫預防，臨床醫學，16(2)，118-124，1985。
3. 西岡久壽彌：B型肝炎盛行地區的流行病學，當代醫學，9(1)，84，1982。
4. 吳昭新、陳家和、江易雄、李元成、李懋華、胡惠德：A型及B型肝炎病毒在臺灣感染之研究，臺灣醫學雜誌，79，694-699，1980。
5. 羅光瑞：B型肝炎的防治已漸露曙光，臨床醫學，16(2)，73-75，1985。
6. 織田敏次：B型肝炎的治療，當代醫學，9(1)，85，1982。
7. 黃帝內經靈樞，文光圖書有限公司，卷11，論疾診R篇第74，366，1977。
8. 漢·張仲景：仲景全書，臺灣東方書店，74-238，1960。
9. 陳景德：茵陳蒿湯之藥理作用研究，中國醫藥學院研究年報，10，151~178，1979。
10. Recknagel R.O. et al: Carbon tetrachloride hepatotoxicity an example of lethal cleavage Crit Rev. Toxic, 2, 263, 1973.
11. Waller, R.L., Glende, E.A. Jr., and Recknagel, R.O.: Carbon tetrachloride and bromotrichloromethane toxicology: Dual rôle of covalent binding of metabolic cleavage products and lipid peroxidation in depression of microsomal calcium sequestration. Biochem. Pharmacol. 32, 1613-1617, 1983.
12. Smuckler, E.A., and Benditt, E.P.: studies on CCl₄ intoxication, III. A subcellular defect in protein synthesis. Biochemistry, 3, 671-679, 1965.
13. 陳介甫、蘇美貴、莊清堯：治肝炎中藥藥理作用之研究II國科會「免疫增強劑及抗炎中藥」專題研究計劃討論會論文摘要，34-47
14. Simonk, et al: A. humoralis immunitas nizsgalata kronikus, majbetegsegekben Orvosi Hetilap. 115, 843, 1974.
15. 趙敏崎：甘草甜素、甘草次酸與紫胡皂苷對防治大白鼠實驗性肝硬化的作用，日本藥理學雜誌，18(5)，325，1983。
16. Hiroshi, H.: Chinese medicinal plants used against hepatitis. advances in Chinese medicinal materials research, 205-214, 1985.
17. Recknagel, R.O.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol. Rev. 19, 145-208, 1967.
18. Shinozuka, H., Farber, J. L. Konishi, Y., Anukarahanonta, T.: D-galactosamine and acute liver cell injury. Fed. Proc. 32(4), 1516-1526, 1973.
19. Scrutton. M.C., Serroni, A., Nicolini, C. Farber, J.L.: Early reversible plasma membrane injury in galactosamine-induced liver cell death. Am. J. Path. 79, 579-596, 1975.
20. 林文士人鑑修：病理學，南山堂出版社，704，1985。
21. Lopez, M., and Mazzantal, L.: Experimental investigation on alphan-naphthyl-iso-

- thiocyanate as a hyperplastic agent of the biliary ducts in the rat. *J. Path. Bact.* 49, 243–250, 1955.
22. Goldfarb S., Singer, E.J., and Popper, H.: Experimental cholangitis due to alpha-naphthyl-iso-thiocyanate (ANIT). *Am. J. Path.* 40, 685–695, 1960.
 23. Chang, H.M., Cheng, Y.Y., Chan, Y.S., and Choang K.E.: Active component from a Chinese composite prescription for the treatment of liver diseases advances in Chinese medicinal materials research, 221–237, 1985.
 24. 島本、内炭、井上：日本藥理學雜誌，53，75，1957。
 25. 周金黃、王筠默：中藥藥理學，上海科學技術出版社，102-249。

THE EFFECTS OF CHIH-TZU-PO-PI-TANG ON THE EXPERIMENTAL HEPATITIS IN RATS

Ming-Tsuen Hsieh Hsien-Chung Tang Jiann-Jong Ma*

*Institute of Chinese Medical Sciences/Institut
China Medical College*

**Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences*

Hepatitis is a kind of popular disease in Taiwan, and it endangers greatly to the health of the people. Chih-tzu-po-pi-tang (C.T. 梔子蘘皮湯) is said to be helpful for patients with cholestatis hepatitis in the clinical course of Chinese Medicine. However, there has been no scientific studies of this remedy up to now. The present study was intended to investigate the effects of Chih-tzu-po-pi-tang on drug-induced hepatitis in rats.

We studied the effects of the water extracted Chin-tzu-po-pi-tang and alcohol extracted Chin-tzu-po-pi-tang on carbon tetrachloride-induced acute hepatitis, and α -naphthylisothiocyanate-induced cholestatis hepatitis in rats. It was found that Chin-tzu-po-pi-tang significantly decreased the serum GOT, GPT, alkaline phosphatase, total bilirubin and direct bilirubin. According to pathohistological study Chin-tzu-po-pi-tang will be inhibited the mild central necrosis fatty metamorphosis or proliferation of bile duct epithelium focal necrosis caused by carbon tetrachloride, or ANIT, but Chin-tzu-po-pi-tang had no apparent effects on D-galactosamine induced acute hepatitis rats.

From the above experiment, among the effect of water extracted Chin-tzu-po-pi-tang and alcohol extracted Chin-tzu-po-pi-tang on the above drug-induced hepatitis rats, the water extracted Chin-tzu-po-pi-tang had better effect than alcohol extracted Chin-tzu-po-pi-tang, also we found that the ancient Chinese remedy of Chin-tzu-po-pi-tang may be has the effect to accelerate the bile excretion and to prevent liver cells being damaged. Therefore, it can be applied in the clinic to the hepatitis patient of heat and dampness in jaundice.