

三黃瀉心湯治療本態性高血壓之研究

陳和昌·謝明村

一、緒言

我國古方「三黃瀉心湯」最早記載於金匱要略之中。

此方乃由大黃、黃連、黃芩所組成。其適應症包括：心氣不足、吐血衄血、顏面潮紅、煩躁不安、便秘與脈博有力等。這些症狀常見於本態性高血壓患者，因此，我們對該處方之降壓效果加以評估。本研究分二組進行：基礎藥理學研究與臨床研究。本研究獲行政院國家科學委員會補助研究經費，特致謝忱。

二、基礎藥理學研究

基礎藥理學研究在中國醫藥學院中國藥學研究所進行，其研究的重點如下：

1. 研究不同的製備方法是否會影響到三黃瀉心湯治療本態性高血壓的效果。三黃瀉心湯中之成分：Berberine

, Baicalin 和 Baicalein 被研究具有降壓效果，且這三種成分皆易溶於酒精中。另外，傳統在製備三黃瀉心湯時，通常皆用酒來炮製，這些使我們連想到是否以酒精來抽取三黃瀉心湯會得到較大的降壓效果。因此，我們試用三種方法來製備三黃瀉心湯：(1)用酒精抽取，(2)以酒炮製及(3)用水來抽取。在大白鼠之實驗結果顯示以酒精抽取的三黃瀉心湯具有最明顯的降壓效果。

2. 急性毒性試驗：我們用 Litchfield 和 Wilcoxon 之方法進行急性毒性試驗，結果發現體重在一八〇~二〇〇克間之大白鼠，以口服方式給藥。酒精抽取三黃瀉心湯之 LD_{50} (95% Confidence limit) 大於 36.23 g/kg，若以腹腔給藥，則為 5.82 g/kg (5.58~6.05 g/kg)，可見三黃瀉心湯有很大的安全劑量。詳細資料見表 1。

3. 酒精抽取三黃瀉心湯之降壓效果：在麻醉的大白鼠

，我們發現若經腹腔給藥 0.45 g/kg，血壓並無有意義的降低，但若將劑量增至 0.9 g/kg，從三〇分起有明顯的降壓效果而且降壓效果延續至三小時。若再增至 1.8 g/kg，降壓效果則從三〇分開始延續至六小時之久，劑量越大則降壓效果越明顯。其詳細情形見表 2。

4. 對血中膽固醇 (Cholesterol)，三酸甘油酯 (Triglyceride)，高密度脂蛋白 (HDL-C) 之影響：
我們將大白鼠餵以高膽固醇與高三酸甘油酯的飼料。然後給予三黃瀉心湯，發現若與對照組比較，三黃瀉心湯可以有意義地降低血中膽固醇與三酸甘油酯的濃度，而且會增加高密度脂蛋白的濃度。其詳細情形見圖 1、圖 2 與圖 3
5. 對自發運動量之影響：使用動物自發運動量測定器 (MK-Animex) 測定大白鼠之自發運動量，可發現大白鼠的自發運動量在餵予三黃瀉心湯 1.8 g/kg 後有明顯地下降。其詳細情形見圖 4。

三、臨床研究

臨床研究在中國醫藥學院附設醫院進行，我們篩選三〇位本態性高血壓患者，一五位男性，一五位女性，年齡在二五—七〇歲之間。其血壓高度依據世界衛生組織 (

WHO) 標準均屬於 Grade I 與 Grade II。圖 5 顯示本研究之步驟。第一週我們給予乳糖的安慰劑 (Placebo)，且在此週前二天做腎功能測驗、肝功能測驗、電解質平衡及膽固醇/三酸甘油酯之生化檢驗。同時，在第一週內亦記載出病人的症狀和徵候，觀察每一病人血壓變化的情形，以確定病人的確患有高血壓。第一週結束時，我們可以得到一份血壓和心率基礎狀況的記錄。第二週我們給予「三黃瀉心湯」處方，五〇〇毫克，每天三次。在以後的兩週裏，我們仍將症狀和徵候、血壓及心率做一記錄。第四週我們再檢查一次血壓、心率、肝功能、腎功能、電解質和血清中膽固醇/三酸甘油酯，以確知這些數值是否有任何改變，且在本週中，安慰劑仍投予病人，以確定血壓、心率是否有復發之現象。第五週起，我們再投予「三黃瀉心湯」以觀察本處方之長期作用。

結果我們發現：

1. 三黃瀉心湯明顯地降低了收縮壓/舒張壓從 167 ± 15 mmHg / 108 ± 10 mmHg 至 140 ± 16 mmHg / 88 ± 8 mmHg (平均值 \pm 標準差)。詳細情形見表 3。
2. 服用三黃瀉心湯後，心速顯著地由 81 ± 7 beats/min 降至 73 ± 6 beats/min (平均值 \pm 標準差)

，詳細情形見表3。

3. 膽固醇/三酸甘油酯的平均值有緩和的降低，但並無統計上顯著的差異。詳細情形見表3。

4. 主觀症狀進步的有：頭痛、嚴重的頭痛、頸項僵硬感、顏面潮紅、便秘。詳細情形見表4。

5. 肝功能及腎功能測驗中並無明顯的改變。詳細情形見表4。

6. 給藥前，有些病人表現出可能因服用利尿劑作為抗血壓藥所引起之低血鉀症（Hypokalemia），給藥三週後，血清中的鉀含量轉為正常。此結果顯示：三黃瀉心湯並不會對這些病人電解質的平衡造成影響。詳細情形見表4。

7. 服用三黃瀉心湯後的不良反應非常少，停藥後可復原，且不會令人感覺不適。這些不良反應是腸蠕動增加（三例）和尿液呈深黃色（一一例），詳細情形見表4。

表3則顯示了停藥一週後，血壓、心率的變化。血壓和心率分別自 140 ± 16 mmHg / 88 ± 8 mmHg, 73 ± 6 beats / min 回升到 154 ± 15 mmHg / 96 ± 7 mmHg 和 76 ± 7 beats / min。

四、討論

高血壓是引起循環衰竭的主因之一，而現今之抗血壓藥均具有不可避免的副作用。因此，尋求令人更滿意的抗血壓藥已成為醫學界研究的目標之一。

曾經有人報告：三黃瀉心湯在動物實驗中具有降血壓的作用，但缺乏統計的資料。在本研究中，我們發現三黃瀉心湯對本態性高血壓患者有相當良好的抗血壓作用。

我們曾試將大黃、黃連、黃芩以等量之比例混合（記載於金匱要略之中），但我們發現此配合在某些病人造成嚴重的腹瀉，我們懷疑這是大黃成分中 Emodin 的作用，又大黃大劑量下僅具微量的降壓作用，而黃連、黃芩的主要成分 berberine, Baicalin 和 Baicalein 均個別地具有降壓作用。因此，我們將大黃的分量減小，採用新配方。在此種新配方下，只有三位病人有腸蠕動增加的現象，且增強降血壓效果。

日本青沼氏曾經報告：三黃瀉心湯能降低兔子血清中膽固醇/三酸甘油酯的含量。在本研究中，膽固醇/三酸甘油酯的平均值雖然下降，但並無統計上顯著的差異。停藥一週後，病人的血壓回升，但低於原來的水平。

此點表示三黃瀉心湯僅能降低血壓，並不能治療本態性高血壓。其實，目前的抗壓藥物亦是如此。然而降低血壓對高血壓病人而言却是重要的，因為根據流行病學的研究顯示：降低血壓能減輕高血壓患者心臟血管系統的負荷。因

而可減少高血壓病人的死亡率。

我們進一步的研究是廣泛地對本態性高血壓患者投予「三黃瀉心湯」，以確定其療效。並研究它的機轉和毒性。

Table 1. LD₅₀ and 95% confidence limit of different preparations of S-H-T in rats.

Preparation of S-H-T	Route	LD ₅₀ (95% confidence limit)
water-extracted	P.O.	36.23 g/kg
wine-prepared	P.O.	36.23 g/kg
alcohol-extracted	P.O.	36.23 g/kg
water-extracted	I.P.	15.21 g/kg (13.40-17.02 g/kg)
wine-prepared	I.P.	11.07 g/kg (8.38-14.06 g/kg)
alcohol-extracted	I.P.	5.82 g/kg (5.58-6.05 g/kg)

* The above dosages are those of crude herb materials.

Table 2. Dose-response relationship of alcohol-extracted S-H-T on B.P. in rats.

Dose g/kg (i.p.)	No. of rats	Systolic B.P. /Diastolic B.P. (Mean \pm S.E.)							
		0	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
0.45	6	125.83 ± 3.75	126.83 ± 3.76	125.17 ± 3.67	125.50 ± 3.73	126.33 ± 4.33	125.83 ± 4.54	124.67 ± 4.02	122.50 ± 4.03
		72.17 ± 3.22	72.33 ± 3.14	72.00 ± 2.99	72.83 ± 3.22	72.50 ± 3.59	72.33 ± 3.76	72.50 ± 3.24	72.50 ± 3.59
0.9	6	128.33 ± 3.07	$120.50 \pm 3.95^*$	$113.67 \pm 4.70^{**}$	$110.83 \pm 3.96^{**}$	$111.17 \pm 2.71^{**}$	119.50 ± 2.82	120.50 ± 2.43	120.33 ± 2.67
		80.83 ± 3.01	$67.17 \pm 5.60^*$	$64.67 \pm 4.91^{**}$	$61.17 \pm 3.22^{**}$	$63.17 \pm 2.67^{**}$	70.33 ± 4.70	70.83 ± 4.54	65.00 ± 3.66
1.8	6	129.50 ± 2.14	$118.33 \pm 3.33^*$	$115.83 \pm 3.01^{**}$	$117.50 \pm 2.82^{**}$	$111.50 \pm 3.05^{**}$	$105.83 \pm 4.73^{**}$	$101.67 \pm 4.41^{**}$	$97.17 \pm 5.29^{**}$
		74.67 ± 1.67	$67.75 \pm 2.30^{**}$	$66.08 \pm 2.06^{**}$	$67.33 \pm 2.05^{**}$	$62.83 \pm 2.78^{**}$	$60.50 \pm 2.76^{**}$	$57.50 \pm 2.55^{**}$	$55.00 \pm 2.58^{**}$

Significant differences from the pretreatment values at time zero were noted as : * $p < 0.05$,

** $p < 0.01$

Table 3. Effects of "San-Huang-Hsieh-Hsin-Tang" on Blood Pressure and Heart rate.

Case	Age(y)	Sex	Blood Pressure (mmHg)			Heart Rate (beats/min)		
			Before ^a	After ^b	Withdraw ^c	Before ^a	After ^b	Withdraw ^c
1	38	F	150/100	136/82	139/86	85	80	85
2	42	F	152/110	138/90	140/98	80	72	78
3	45	F	178/102	130/88	154/100	87	82	84
4	60	M	150/90	140/86	146/90	80	70	78
5	53	M	190/124	136/94	166/100	70	74	73
6	60	F	198/122	178/98	186/102	73	70	70
7	54	M	162/96	138/88	142/90	80	80	79
8	56	M	148/108	142/96	158/104	81	80	78
9	59	F	154/90	138/74	170/94	71	70	70
10	51	M	160/108	134/92	138/98	84	70	76
11	56	M	182/114	160/90	170/100	100	80	84
12	53	M	178/102	160/100	170/102	85	70	78
13	27	M	168/92	140/88	142/94	82	77	90
14	58	F	182/98	178/84	178/92	90	72	84
15	40	F	168/98	160/90	164/96	73	74	72
16	34	M	190/130	120/90	164/100	88	72	80
17	37	M	168/104	134/84	158/100	92	72	74
18	58	M	160/100	144/88	152/88	72	66	66
19	59	M	188/114	152/90	166/100	76	60	61
20	52	M	156/106	124/76	144/88	86	84	84
21	65	F	186/105	132/84	166/98	80	78	78
22	50	M	164/106	118/88	132/96	78	60	66
23	60	M	171/121	157/107	158/108	83	79	78
24	63	M	170/111	120/72	132/86	92	69	74
25	70	M	150/108	130/84	144/90	80	76	80
26	53	M	144/110	134/90	146/94	74	69	72
27	62	F	160/115	124/76	130/80	79	76	80
28	57	M	170/120	146/88	152/98	77	64	70
29	46	M	156/114	126/84	156/102	76	72	72
Mean			167/108	140/88	154/96	81	73	76
Standard Deviation			15/10	16/8	15/7	7	6	7
T value			6.6/8.3		6/8.5	4.7		2.9
P value			< 0.001		< 0.001	< 0.001		< 0.01

*Abbreviations : F :Female

M : Male

a : Measured 1 week before drug treatment

b : After 2-week drug treatment

c : 1 week after withdrawal of the drug

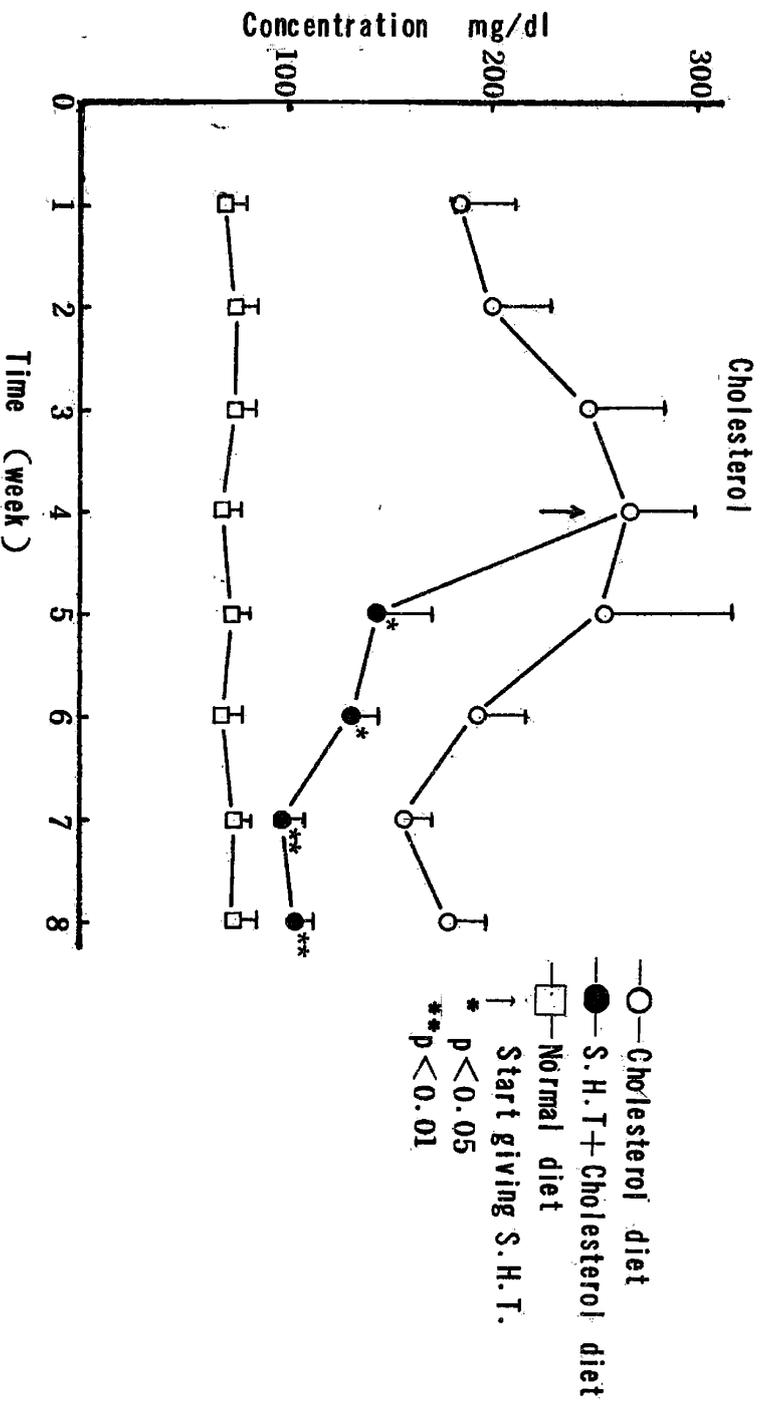


Fig. 1. Effect of alcohol-extracted S-H-T on serum cholesterol in rats

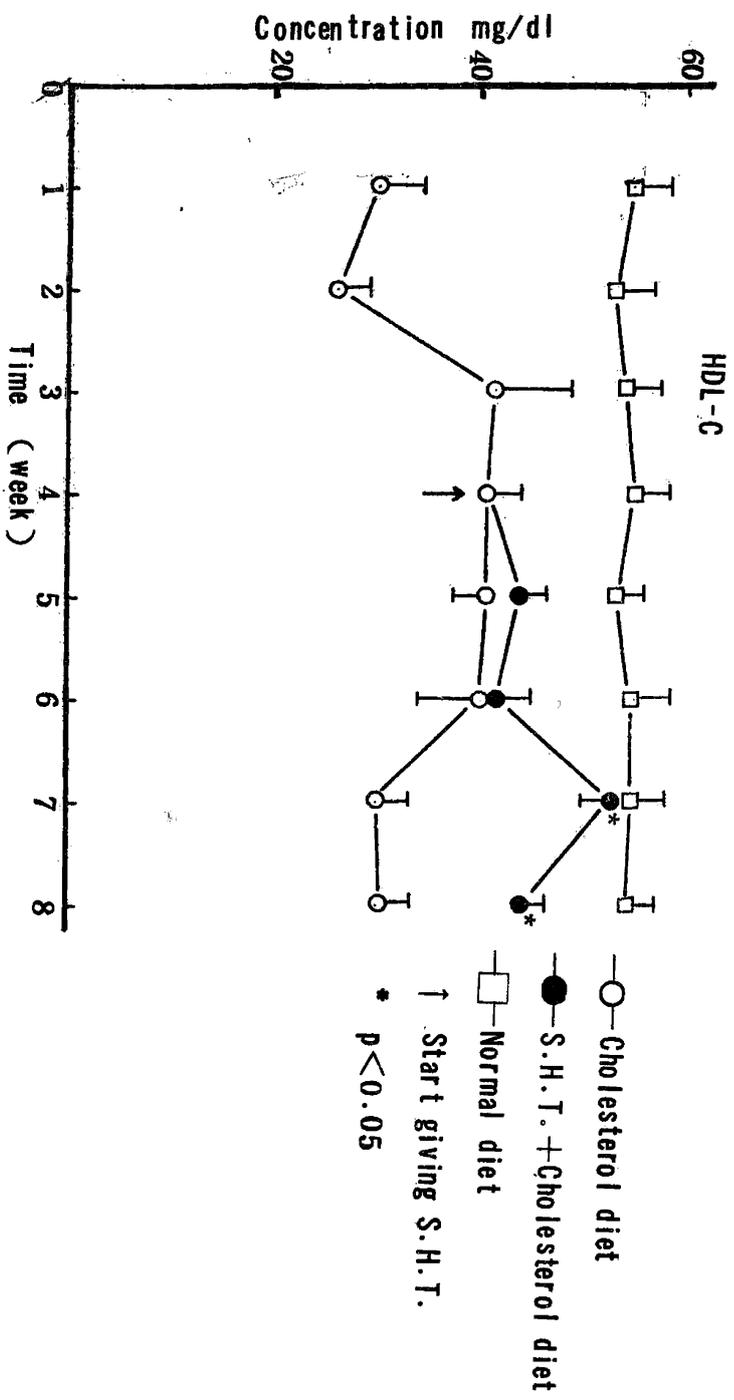


Fig 2. Effect of alcohol-extracted S-H-T on serum HDL-c in rats

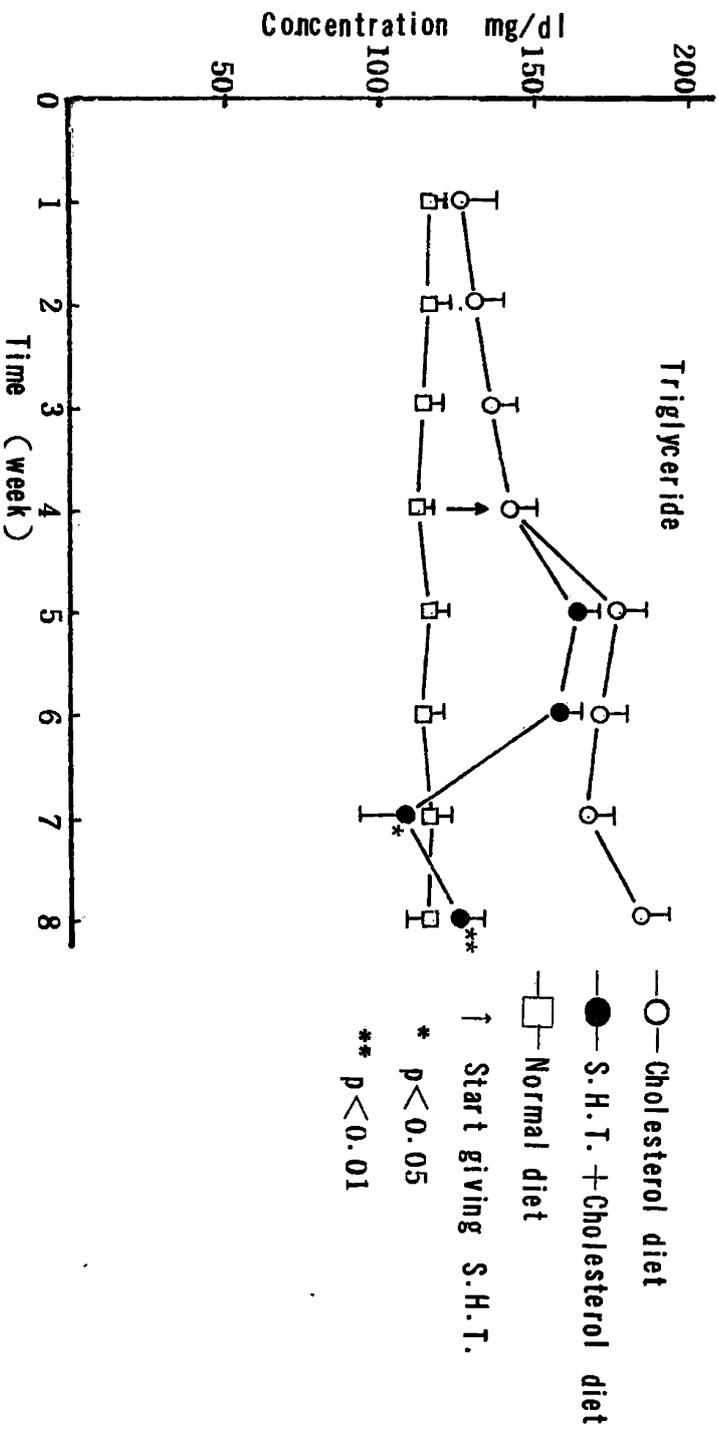


Fig 3. Effect of alcohol-extracted S-H-T on serum triglyceride in rats

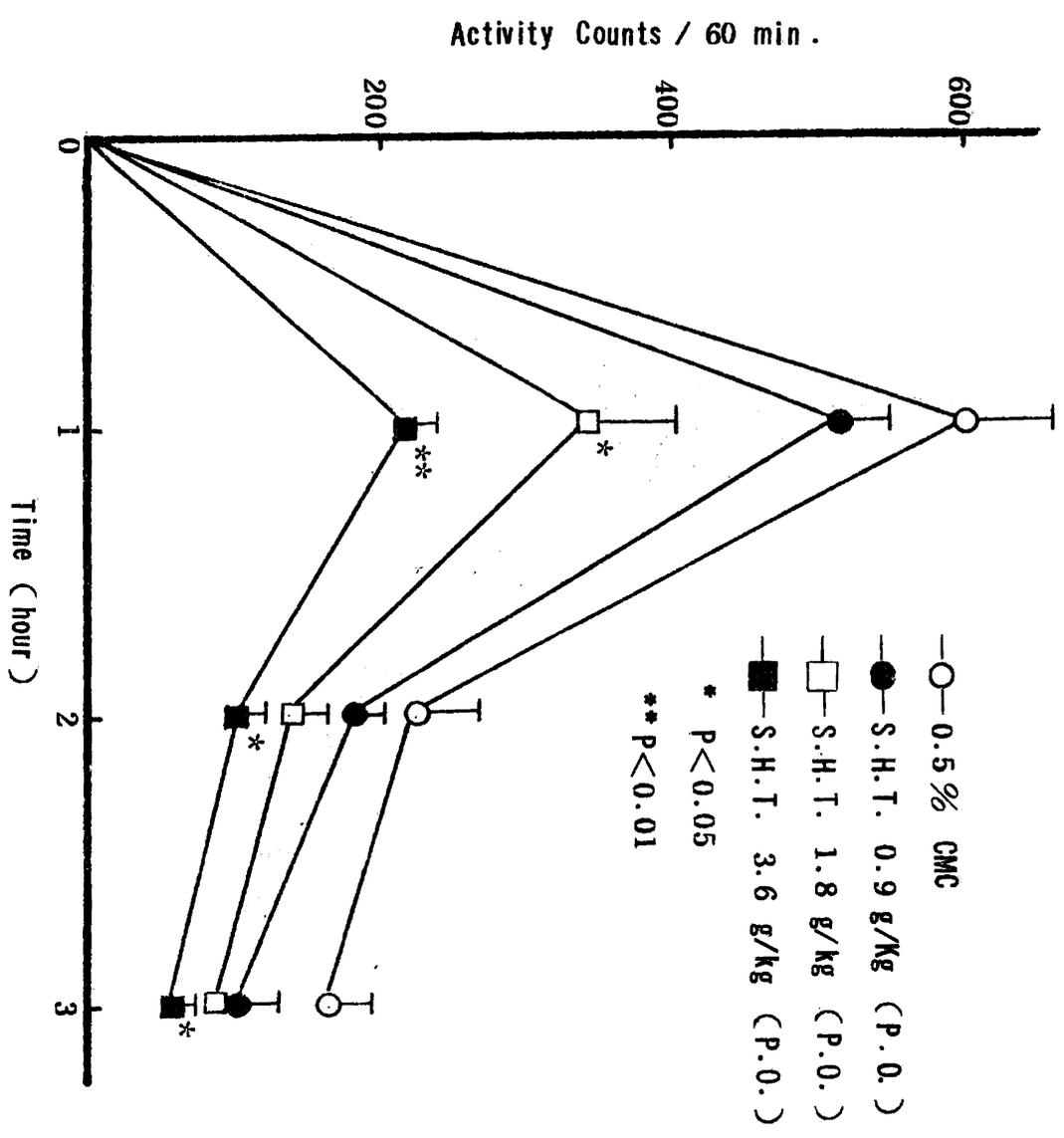
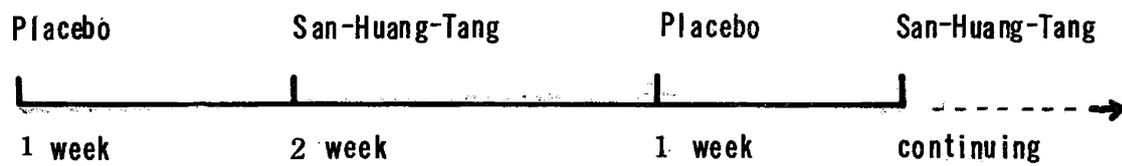


Fig 4. Effect of alcohol-extracted S-H-T on locomotor activity in rats

PROTOCOL



- | | |
|--|---------------------------------------|
| (1) RFT &
Electrolytes | (1) RFT and
Electrolytes |
| (2) LFT | (2) LFT |
| (3) Chest P-A | (3) Chest P-A |
| (4) BU routine | (4) BU routine |
| (5) Cholesterol
and
Triglyceride | (5) Cholesterol
and
Triglyceide |
| (6) Symptoms
and Signs | (6) Symptoms
and Signs |

Abbreviations : RFT : Renal function test

LFT : liver function test

BU : Blood and urine

ChestP-A : Chest x-ray film, posterior-anterior view

Fig 5. The protocol for the clinical trial

Table 4. Effects of "San-Huang-Hsich-Hsin-Tang" on Sarum Cholesterol and Triglyceride, Electrolytes, Side effects and Improved Symptoms

Case	Cholesterol/Triglyceride		Electrolytes		Side effects	Improved Symptoms
	Before	After	Before	After		
1	200/102	180/100	N	N	Increased bowel movement	Headache, Heavy headedness, Flushed face
2	163/206	160/174	K ⁺ ↓	N	None	precordial distress, Flushed face
3	210/170	210/168	N	N	None	Constipation
4	206/307	204/111	N	N	None	Constipation
5	178/304	179/293	N	N	Increased bowel movement	Flushed face, Heavy headedness, Precordial distress
6	182/278	180/206	N	N	Deep yellowed urine	Constipation
7	229/226	230/219	N	N	Deep yellowed urine	Precordial distress
8	254/219	256/205	K ⁺ ↓	N	None	Headache
9	221/223	234/240	N	N	None	Constipation
10	174/134	184/150	N	N	None	Neck stiffness
11	358/141	202/108	N	N	None	Heavy headedness
12	188/95	191/100	K ⁺ ↓	N	Deep yellowed urine	Constipation
13	170/110	146/95	N	N	None	Constipation, precordial distress
14	242/488	250/400	K ⁺ ↓	N	None	Constipation
15	168/107	180/104	N	N	None	Precordial distress
16	245/206	166/150	K ⁺ ↓	N	Increased bowel movement	Neck stiffness, Fatigue, Impotency
17	215/325	201/242	N	N	None	Neck stiffness, Palpitation
18	241/109	252/156	K ⁺ ↓	N	Deep yellowed urine	Neck stiffness
19	202/117	263/97	N	N	Deep yellowed urine	Neck stiffness
20	205/234	181/54	N	N	None	Heavy headedness, Fatigue
21	269/196	199/194	N	N	None	Numbness of fingers, Nocturia
22	206/207	191/184	K ⁺ ↓	N	Deep yellowed urine	Neck stiffness
23	269/180	223/147	N	N	Deep yellowed urine	None
24	196/110	197/100	K ⁺ ↓	N	Deep yellowed urine	Precordial distress
25	221/263	209/145	K ⁺ ↓	N	None	Heavy headedness, precordial distress, Impotency
26	186/100	181/77	K ⁺ ↓	N	None	Neck stiffness, Epigastric fullness
27	216/120	247/140	N	N	Deep yellowed urine	Palpitation
28	237/193	239/145	N	N	Deep yellowed urine	Impotency, Fatigue, Neck stiffness, Hemorrhoid
29	234/283	187/195	N	N	Deep yellowed urine	Constipation, Neck stiffness, Flushed face, Impotency
Mean	217/198	204/162	* Abbreviations : LFT : Liver Function Test RFT : Renal Function Test N : within Normal limit K ⁺ ↓ : Decreased serum Potassium Level			
Standard Deviation	40/90	31/72				
T value	1.4/1.7					
p value	>0.1 / >0.05					

七七