

小腸短路症候群之中藥研究

台北醫學院外科* · 藥學研究所生藥學科

吳志雄* · 顏焜熒 · 楊玲玲

計劃摘要

外科臨床上常有病人因小腸壞死而需作大量小腸切除手術，然手術後病人卻常因小腸短路症後群(Short Bowel Syndrome)而有利害的水瀉，脂肪便，電解質不平衡，營養不良，嚴重者甚至因惡病質而死亡，在西醫學上卻無法找到簡易有效經濟的補救方式，而回顧傳統之中醫處方如參苓白朮散，香砂六君子湯對胃腸虛弱而易下痢，在臨床上認為咸具療效，因此本研究乃利用經以手術切除小腸短路之動物模式，再投予上二種中藥方劑之水抽取物。連續投藥兩週；分別於手續前一天，手術分第二，第五，第八，第十一，第十三天，測定其體重變化並採血，分離血清。測定肝功能，血清蛋白 Albumin, Triglyceride 之變化。以證明中藥對小腸短路症候群之療效。

前言

小腸短路症後群(Short Bowel Syndrome)是一個外科學上常見的疾病，通常發生在因大段小腸壞死而作大量切除手術後，臨床上病人會有利害的水瀉，脂肪便，電解質不平衡，營養不良，體重下降，嚴重甚至因惡病質而死亡，另外也會因胃泌素(Gastrin)增加刺激胃酸分泌而形成消化潰瘍。目前臨床上雖然可以採用全靜脈營養(Total Parenteral Nutrition)短時增加病人術後存活率減少臨床症狀，但長期靜脈營養則非常昂貴且有相當比率的病發症及引起病人生活上的不便，使用外科手術諸如接著一段逆行性小腸，大腸部份插入小腸段中，小腸內植入瓣膜，小腸迴繞環甚至小腸移植都無法有效的改善症狀，動物實驗發現一些藥物如Cholecystokinin, Secertin及Enteroglucagon可促進小腸絨毛及黏膜增生以增加小腸吸收面積而改善小腸短路症候群証狀，中藥方面有類似改善水瀉脂肪便，吸收不良處方，如參苓白朮散，香砂玉君子餵食予小腸短路的病態動物，以觀察其水瀉，脂肪改善情形，從生化方面測量胃泌素(Gastrin)並測定血清中生化蛋白的變化以期找出有效的中藥處方以改善治療小腸短路症候群。

實驗材料及方法

一. 中藥材料 : 以下各生藥購自台北生藥市場.

1. 人參 Ginseng Radix ; *Panax ginseng* C.A. Meyer 的乾燥根.
五加科 Araliaceae
2. 大棗 Zizyphi Fructus ; 鼠李科 Rhamnaceae
Zizyphus jujuba Miller 的果實.
3. 茯苓 Hohen (*Poria*); *Poria cocos* Wolf (= *Pachyma hoelen* Rumphius)
多孔菌科 Polyporaceae 的乾燥菌核.
4. 砂仁 Amomi Semen *Amomum xanthioides* Wallich 的乾燥成熟種子.
薑科 Zingiberaceae
5. 薏仁 Coicis Semen : *Coix lachryma-jobi* Linn' var. *ma-yuen* Stapf
禾本科 Gramineae 除去種皮的種仁.
6. 蓮肉 Nelumbinis Semen (Loti Semen); *Nelumbo nucifera* Gaertner 的乾
燥成熟種子.睡蓮科 Nymphaeaceae
7. 甘草 Glycyrrhizae Radix 豆科; *Glycyrrhiza uralensis* Fischer et DC.
的乾燥根和匍莖. leguminosae
8. 桔梗 Platycodi Radix ; *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle
的根; 除去外皮乾燥而得. 桔梗科; Campanulaceae
9. 扁豆 Dolichoris Semen ; *Dolichos lablab* LINN 之白色乾燥成熟種子.
豆科 Leguminosae
10. 山藥 Dioscoreae Rhizoma ; *Dioscorea batatas* Decaisne (= *D. opposita*
Thunb.) 的除去外皮的根莖. 薯蕷科 Dioscoreaceae
11. 陳皮 Aurantii Fructus Immaturus; *Poncirus trifoliata* Raf. 的未成熟果實;
橫切成兩半而得. 芸香科 Rutaceae
12. 白朮 Atractylodis Rhizoma ; *Atractylodes ovata* De Candolle 的乾燥根莖.
菊科 Compositae
13. 薑 Zingiberis Rhizoma ; *Zingiber officinale* Roscoe 的乾燥根莖.
薑科 Zingiberaceae
14. 半夏 Pinelliae Tuber ; *Pinellia ternata* Breitenbach 去外皮的乾燥塊莖.
天南星科 Aracea
15. 木香 Saussureae Radix ; *aussurea lappa* Clarke 的乾燥根. 菊科 Compositae

二. 處方之調劑 : 上述各藥材經鑑定, 依下列出典調劑十天之劑量。

1. 麟苓白朮散 (Shen-Ling-Bai-Shu-San) (出典: 和劑局方)

Rx	a. 人參	Ginseng Radix	1 錢
	b. 大棗	Zizyphi Fructus	1 錢

c. 茯苓	Holen	1 錢
d. 砂仁	Amomi Semen	1 錢
e. 薏仁	Coicis Semen	1 錢
f. 蓮肉	Nelumbinis Semen	1 錢
g. 甘草	Glycyrrhizae Radix	1 錢
h. 桔梗	Platycodi Radix	1 錢
i. 扁豆	Dolichoris Semen	1 錢
j. 山藥	Dioscoreae Rhizoma	1 錢
k. 陳皮	Aurantii Fructus Immaturus	1 錢
l. 白朮	Atractylodis Rhizoma	1 錢

2. 香砂六君子湯 (Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi-Tang) (出典:和劑局方)

Rx	a. 人參	Ginseng Radix	2 錢
	b. 白朮	Atractylodis Rhizoma	2 錢
	c. 茯苓	Holen	2 錢
	d. 薑	Zingiberis Rhizoma	2 錢
	e. 半夏	Pinelliae Tuber	1 錢
	f. 陳皮	Aurantii Fructus Immaturus	9 分
	h. 砂仁	Amomi Semen	9 分
	i. 木香	Saussureae Radix	8 分
	j. 甘草	Glycyrrhizae Radix	8 分

三. 藥物之抽取 :

調劑人體 10 日量之方劑 . 粉碎後加 10 倍量之水, 煮沸迴流 1 小時後趁熱過濾, 殘渣再加 10 倍量之水煮沸迴流 1 小時, 將二回濾液合併後; 於減壓下濃縮至 1/10 量再經冷凍乾燥; 精秤並計算其產率後. 置於 -4°C 冰櫃以供下列實驗.

(茯苓白朮散 水抽取率 29.65 %)

(香砂六君子湯 水抽取率 36.68 %)

四. 實驗動物 :

台大醫學院實驗動物中心. 提供正常健康 Wistar 系雄性大白鼠 (體重 $300 \pm 20 \text{ gm}$.)

五. 試藥之調劑 :

精秤 1 日劑量之水抽取物溶解於磷酸緩衝液 (Phosphate Buffer Saline ; PBS) 中;經口投予 Wister 系 rat .

六.小腸短路動物模式:

大白鼠經絕食一日後;以 Sodium Pentobarbital 40mg/ml 腹腔投予麻醉;切除十二指腸後十公分至盲腸前十五公分小腸

七.血清生化測定:

由靜脈採血經離心後,取其血清用 ABBOTT LABORATORIES 儀器測其 a.SGOT,b.SGPT,c.Cholesterol,d.Ca,e.LDH,f.Triglyceride ,g.Albumin,h.Total protein .

討 論

1. 參苓白朮散之出典「和劑局方」,為中藥補氣方劑之一,具有補氣健脾,和胃滲濕之作用,即臨床上用於胃腸虛弱而易下痢、無食欲、脈腹均為軟弱、貧血、易疲勞、有冷症者,以及慢性胃腸炎、慢性下痢、病後之體力衰弱、疲勞倦怠、白帶、崩漏等。
香砂六君子湯之出典「內科摘要」亦為補氣方劑之一具有主治食後睡意濃、訴以手腳乏力、頭重者,六君子湯證而心下部痞塞感強、氣鬱、食欲不振、有宿食者。
以上二方為中醫臨床最常用之補氣,治胃腸瀉下之方劑。
2. 中藥方劑對小腸短路病態動物與對照組相比較手術後之體重變化如表一所示。不服藥僅投予生理食鹽水之對照組有明顯下降,而服參苓白朮散及香砂六君子湯組則體重無明顯下降。
3. 對肝功能方面本研究結果無論對照組及服中藥方劑組其 LDH, S-GOT, S-GPT均無差異。一般經小腸切除手術者易形成慢性肝炎而有肝纖維化,硬化現象。本研究因僅追蹤手術後二週內之

變化，將來若能再加以更長時間之觀察追蹤才能說明是否證明對肝功能之影響。

4. 經小腸切除手術易造成下痢而使血液中之血清白蛋白呈明顯下降，而服用香砂六君子湯組之血清 Albumin，手術後有一急性之下降，隨後即慢慢復原。參苓白朮散組呈下痢之次數較對照組減少。
5. 本研究由於研究時間短促，動物病態模式之製作十分費時，上述之初步結果顯示參苓白朮散與香砂六君子湯對小腸短路具有改善作用，然而 Sample Size 若能再加大及詳細研究其作用機理都是未來該進行之工作。

結 果

- 一. 小腸短路之動物模式，比照國外以切除十二指腸後 10 公分至盲腸前 15 公分。小腸之短路模式，對動物體重之變化，瀉下及血液生化值無明顯變化，此動物模式不適宜。
- 二. (一.)之模式無法達到理想之條件，本研究再將小腸，盲腸切除即，即將十二指腸後 20 公分之小腸至盲腸全部切除，小腸與直腸直接縫合。方達理想之動物模式，即體重每日有明顯下降，血液血清之 Protein, Albumin 逐漸下降，以及下痢現象產生。
- 三. 中藥方劑對小腸短路病態動物之改善效果。
以二. 之動物模式，製作小腸短路病態動物手術後第二天開始經口投予參苓白朮散及香砂六君子湯之水提取物，連續投予二週，並分別於手術前一天，手術後第二天，第五天，第八天，第十一天及第十三天測定其體重，體重之變化結果如表一所示；下痢之次數如表二所示；血清肝功能之變化結果-S-SOT, S-GPT, LDH 如表三.表四.表五所示。而與營養變化有密切關係之血中蛋白質 (Total protein), Albumin 之結果如表六與表七所示。

表一

體重值之變化

	-1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	251.0±7.6	252.0±7.5	256.6±7.6	257.4±6.0	261.6±6.1	262.0±6.0
Control	290.0±4.1	260.0±2.9	233.8±5.2	212.5±6.6	206.3±6.3	192.5±9.2
參苓白朮散	274.0±4.0	257.6±4.1	249.6±4.5	243.0±7.7	273.0±7.7	230.0±9.5
香砂六君子湯	317.0±4.9	276.0±2.9	257.0±2.0	240.0±2.7	233.0±5.7	219.0±5.6

- 1 : 手術前一天

2 nd : 手術後第二天

5 th : 手術後第五天

8 th : 手術後第八天

11 th : 手術後第十一天

13 th : 手術後第十三天

表二

下痢之次數

	-1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	0	0	0	0	0	0
Control	18.8±2.1	35.0±4.6	44.6±5.2	35.6±2.7	38.4±2.0	31.8±3.8
參苓白朮散	10.8±1.9	15.8±2.0	19.8±2.9	23.0±3.3	15.4±4.2	17.0±4.3
香砂六君子湯	8.6±1.3	22.6±4.0	28.6±3.2	37.8±8.2	24.6±6.7	26.4±7.2

表三

血清 GOT 值之變化

	- 1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	98.4±10.3	105.1±7.0	118.8±16.9	119.3±10.4	102.8±7.3	103.7±8.1
Control	90.1±5.1	137.5±13.8	113.3±15.1	95.6±22.6	105.4±27.2	146.3±13.8
參苓白朮散	77.9±8.1	115.8±11.6	121.0±21.3	93.3±24.1	123.6±6.7	104.2±7.1
香砂六君子湯	93.9±3.6	116.0±29.8	97.6±8.5	142.0±15.6	111.7±30.6	96.9±6.7

表四

血清 S-GPT 值之變化

	- 1	2 nd	5th	8th	11th	13th
Normal	43.0±6.3	46.1±3.3	46.6±5.6	33.3±3.3	42.5±2.4	34.2±2.7
Control	41.5±6.2	45.4±9.5	19.2±3.3	20.5±4.0	20.1±3.2	44.7±5.0
參苓白朮散	34.8±2.5	46.6±8.0	20.6±4.1	34.8±11.7	22.4±6.3	27.4±2.3
香砂六君子湯	29.0±1.5	36.7±3.6	18.1±1.8	22.0±1.8	22.7±2.3	24.5±2.2

表五

血清 LDH 值之變化

	- 1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	319.6±26.3	158.5±76.2	277.3±36.0	323.7±100.7	218.3±134.1	224.1±141.2
Control	286.3±28.7	285.5±49.3	291.2±48.4	239.9±35.0	322.2±104.4	255.6±95.9
參苓白朮散	268.6±69.4	265.4±33.3	298.2±61.0	368.8±38.7	218.7±30.7	307.8±30.0
香砂六君子湯	245.9±36.3	249.9±19.6	240.7±37.6	256.6±6.2	312.3±8.5	233.6±69.5

表六

血清 Total PT 值之變化

	- 1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	8.5±1.0	9.1±0.7	9.1±1.1	6.7 ± 0.7	8.4 ±0.3	7.5 ±0.2
Control	7.2±0.3	7.6 ± 0.2	6.4 ± 0.2	6.0±0.5	6.4±0.3	5.1±0.5
參苓白朮散	7.0±0.3	6.3±0.2	6.2±0.3	6.3±0.3	5.9±0.1	5.3±0.3
香砂六君子湯	7.0±0.4	7.7±0.4	6.6±0.3	6.2±0.5	6.6±0.7	7.9±0.1

表七

血清 Albumine 值之變化

	- 1	2 nd	5 th	8 th	11 th	13 th
Normal	5.3±0.6	5.5±0.4	5.5±0.7	4.1±0.3	5.2±0.2	5.2±0.2
Control	4.5±0.2	4.7±0.3	3.5±0.1	3.1±0.3	3.1±0.3	2.8±0.4
參苓白朮散	4.6±0.6	3.8±0.3	3.3±0.2	2.8±0.2	3.1±0.3	3.2±0.2
香砂六君子湯	4.7±0.3	4.5±0.3	3.1±0.1	3.4±0.3	4.7±0.6	5.9±0.2