

DOH-CCM-8022

天麻鉤藤飲對抗腦浮腫之探討

中國醫藥學院

楊榮季

摘要

天麻鉤藤飲《雜病證治新義》主作用為平肝熄風，滋陰清熱。其構成藥物天麻，鉤藤，石決明，山梔子，黃芩，杜仲，桑寄生，益母草，夜交藤，牛膝，茯苓。主治肝風內動，頭痛眩暈，耳鳴眼花等，最近國內中醫臨床常用於腦部內傷之治療藥物，目前國內尚無其有關基礎研究之報告，所以本實驗以“天麻鉤藤飲”和 Mannitol, Glycerol 作其藥效評估。

抗浮腫之作用探討則對單側頸動脈結紮之ICR鼠，無明顯之差異。

天麻鉤藤飲對腦虛血症之改善，則以結紮ICR鼠二側頸動脈之存活率加以比較，結果其存活時間與對照組比較，以天麻鉤藤飲一倍量經腹腔注射及五倍劑量口服之效果最佳。

前言

高齡化的社會急速進展[1]，成人病日益增加特別是有關高罹患率之一的腦血循環障害 [2][3] (如腦中風之治療日受重視)。一般腦中風之病型 1)閉塞性之腦梗塞，一過性腦虛血發作等及 2)出血性障害之腦出血。其病態生理十分複雜，其症狀以腦浮腫及腦缺氧出現頻率最高。目前常用治療藥物，高滲透壓藥物 [4]如 mannitol, glycerol 爲主來降低顱內壓，但是均有不適應症發生：如電解質的大量流失，血尿，頭痛甚至有腦壓反彈的現象。中醫臨床上常用之方劑“天麻鉤藤飲”[5] [6] [7] [8] [9] 具平肝熄風，滋陰清熱，臨床上常用於治療高血壓所引起之頭痛，眩暈，降低顱內壓有積極效果。因國內尚無這方面的研究報告，所以本實驗以“天麻鉤藤飲”和 mannitol, glycerol, pentobarbital 比較作初步之藥效評估。

腦浮腫之動物模式，據 Gotoh 等 [10] [11] [12] [13] 報告，以 Rat 經單側或雙側結紮頸動脈；本研究擬利用 ICR 鼠建立一經濟、繁殖快及 sample 用量少方法；首先以 17Gm 至 28Gm ICR 分成 12 組測其腦含水量；並依左右邊頸動脈單側結紮，給予不同藥物在不同時間，經24小時，48小時72小時後斷頸取腦，測其腦含水量之變化，結果

- 1) ICR 體重不同，對腦含水量百分比造成顯著差異；體重較輕者含水量比例越高。
- 2) A. 正常 ICR單側結紮後，經過不同時間，體重均減輕。左側或右側結紮，體重變化沒有顯著不同。
B. 左側結紮或右側結紮腦含水百分比沒有顯著差異。
C. 結紮後，腦含水百分比依時間遞減。
- 3)給藥組單側結紮：無明顯差異。

腦虛血症，則以二側頸動脈結紮觀察其存活時間，結果：二側結紮給藥組其存活時間以天麻鉤藤飲一倍量劑量腹腔注射及五倍劑量，口服最佳。

實驗方法及材料

材料：

- 1) 中藥：由台北中藥市場購入下列之生藥材，經鑑定後，供處方用
 - (1) 天麻 *Garstrodia elata* Bl. 之根莖 (Orchidaceae)
 - (2) 鉤藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks 帶勾之莖 (Rubiaceae)
 - (3) 石決明 *Haliotis diversicolor* Reeve 之殼 (Haliotidae)
 - (4) 山梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis 之果實 (Rubiaceae)
 - (5) 黃芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 除去周皮之根 (Labiatae)
 - (6) 杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 之樹皮 (Eucommiaceae)
 - (7) 桑寄生 *Loranthus parasiticum* (L.) Merr. 乾燥莖葉 (Loranthaceae)
 - (8) 益母草 *Leonurus heterophyllus* Sweet 之全草 (Labiatae)
 - (9) 夜交藤 *Polygonum multiflorum* Thunb. 藤莖或帶葉藤莖 (Polygonaceae)
 - (10) 牛膝 *Achyranthes bidentata* Blume 之根 (Amaranthaceae)
 - (11) 茯神 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 菌核中間天然抱有松根者 (Polyporaceae)

2) 中藥方劑：調劑下列之藥材十帖量

天麻鉤藤飲 << 雜病正治新義 >>

天麻	三錢	，	鉤藤	五錢	，	石決明	一兩	，	山梔子	三錢
黃芩	三錢	，	杜仲	五錢	，	桑寄生	八錢	，	益母草	五錢
牛膝	四錢	，	茯神	五錢	，	夜交藤	一兩			

3) mannitol (D-mannitol) (Sigma)

4) Glycerol (Sigma)

5) Sod. Pentobarbiturate (Sigma)

6) 動物：由台大醫學院實驗動物中心提供健康 ICR 雄性鼯鼠。

藥物製備：

調製天麻鉤藤飲處方十劑加十倍量水，連續以迴流加熱方式抽取二次，抽取物混合於 40°C 下減壓真空濃縮至體積約為原來的二十分之一，冷凍乾燥，精秤其重置於 -20°C 冰櫃中保存，以供下列生物活性檢測。

藥物調製：

- 1) 天麻鉤藤飲：精秤抽取物溶解於生理食鹽水，調製成人體一倍劑量，三倍劑量，五倍劑量。
- 2) Mannitol: 1g/kg 溶於生理食鹽水中
- 3) Glycerol: 5ml/kg 溶於生理食鹽水中
- 4) Sod. Pentobarbiturate: 30mg/kg 溶於生理食鹽水中

抗腦水腫生物活性檢測：

ICR 體重範圍 17gm 至 28gm，雄性，實驗分成四部分(1)正常 ICR 依不同體重斷頸取腦。(2)正常 ICR 單側結紮後，依不同時間斷頸取腦。(3)給藥組單側結紮後，依不同時間斷頸取腦(4)給藥組二側結紮，視其存活時間後，迅速斷頸取腦；結紮ICR用乙醚麻醉，於手術用顯微鏡下操作，勿傷及迷走神經，露出一側或二側總動脈，用剝離絲線結紮(bilateral carotid ligation BLCL)後，縫合頸部皮膚；被檢測藥物在 BLCL 前一小時給藥，投與方法用口服及腹腔注射。BLCL 後分別於 24 小時，48小時，72小時動物斷頸屠殺，迅速摘出腦部，秤重後於 110'C oven 中乾燥一晚，秤其乾燥重量。腦水分量以組鮮重量 100g 相當_g 計算。

1)水分測定：以下列計算

$$\frac{\text{新鮮濕重}-\text{乾燥重量}}{\text{新鮮濕重量}} * 100$$

2)結紮二側頸動脈之存活時間

結果與討論：

(1)表一：單側結紮頸動脈，正常ICR 之腦含水量結果下所示

NO	體重別	個數	腦含水量	腦重量	腦含水量/腦重量 %
1	17gm	5	0.3343±0.0058	0.4222±0.0078	79.186 ± 0.147
2	18gm	5	0.3315±0.0044	0.4210±0.0056	78.732 ± 0.104
3	19gm	5	0.3373±0.0068	0.4288±0.0086	78.674 ± 0.135
4	20gm	10	0.3246±0.0045	0.4109±0.0056	78.998 ± 0.066
5	21gm	10	0.3274±0.0040	0.4156±0.0050	78.589 ± 0.149
6	22gm	10	0.3370±0.0063	0.4298±0.0083	78.424 ± 0.065
7	23gm	10	0.3348±0.0042	0.4262±0.0052	78.533 ± 0.119
8	24gm	10	0.3365±0.0087	0.4289±0.0112	78.483 ± 0.076
9	25gm	10	0.3335±0.0067	0.4249±0.0086	78.496 ± 0.089
10	26gm	10	0.3406±0.0070	0.4338±0.0090	78.525 ± 0.072
11	27gm	10	0.3503±0.0069	0.4460±0.0089	78.526 ± 0.092
12	28gm	10	0.3455±0.0072	0.4439±0.0097	77.840 ± 0.080

(M ± S.E)

結論：依 ANALYSIS OF VARIANCE (ANOVA), MULTIPLE CLASSIFICATION ANALYSIS

- 1.體重的不同對腦含水量沒有造成顯著的影響。
- 2.體重的不同對腦重量沒有造成顯著的影響。
- 3.體重的不同對腦含水量/腦重量百分比會造成顯著的差異。

(2)表二：正常ICR單側結紮左邊頸動脈或右邊頸動脈，依不同時間斷頸取腦，
腦含水量/腦重量百分如下表所示

<1>右側結紮

NO	斷頭時間	個數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量 %
1	24小時後	10	25.4±0.1	22.7±0.2	78.906± 0.297
2	48小時後	9	25.6±0.1	24.7±0.3	78.157± 0.042
3	72小時後	9	26.0±0.1	22.9±0.4	77.670± 0.515

<2>左側結紮

NO	斷頭時間	個數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量 %
1	24小時後	10	25.7±0.1	23.9±0.2	78.594± 0.326
2	48小時後	9	25.9±0.1	23.6±0.3	78.791± 0.428
3	72小時後	9	25.7±0.1	25.0±0.3	78.061± 0.066

(M ± S.E)

結論：以 t-test 分析

1. 結紮前後不論經24小時,48小時,72小時的平均體重大不相同.體重減輕.
2. 右側結紮或左側結紮在體重變化上沒有顯著的不同.
3. 右側結紮或左側結紮在腦含水量/腦重量 % 沒有顯著的差異.

(3)表三:天麻鉤藤飲對單側頸動脈結紮,腦含水量/腦重量之影響,結果如下所示
 (a)右側結紮24小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	4	26.3±1.2	24.2±1.0	77.133 ±0.072
2	D-1X	4	28.8±0.9	25.6±1.0	77.945 ±0.507
3	P-20	5	25.7±1.1	22.8±1.5	77.552 ±0.326
4	P-30	4	26.0±0.9	25.3±0.8	77.093 ±0.131
5	P-40	4	26.9±1.6	23.5±0.8	77.642 ±0.138
6	D-5X	4	27.9±0.6	23.5±0.6	75.368 ±3.891

註: 1> A - H 表格代號解釋一致.

N.S:Normal Saline 10ml/kg

D-1X:天麻鉤藤飲 一倍量濃度

P-20,P-30,P-40:Pentobabital Sod. 20mg/kg,30mg/kg,40mg/kg

2> 除第六項為口服外,餘為腹腔注射.

(b)左側結紮24小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	5	28.3±1.4	25.5±1.4	77.206 ±0.170
2	D-1X	4	27.0±1.5	22.9±1.9	77.815 ±0.133
3	P-20	5	26.9±1.1	24.2±0.6	77.624 ±0.108
4	P-30	4	28.3±0.7	24.8±0.6	78.508 ±0.674
5	P-40	5	28.7±1.2	24.1±1.2	77.218 ±0.064
6	D-5X	4	27.6±0.8	23.9±0.8	77.832 ±0.219

(c) 右側結紮48小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	4	26.6±0.8	22.5±0.7	77.835 ±0.211
2	D-1X	3	26.7±1.8	21.0±1.5	79.033 ±1.502
3	P-20	5	27.9±0.7	23.5±0.3	77.486 ±0.054
4	P-30	5	27.0±1.4	22.4±1.5	78.354 ±0.353
5	P-40	4	26.1±2.0	22.2±2.1	77.185 ±0.179
6	D-5X	4	25.9±2.3	21.1±2.6	78.423 ±0.677

(d) 左側結紮48小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	4	24.9±0.4	19.7±0.3	77.978 ±0.372
2	D-1X	6	25.0±0.6	20.1±0.5	77.445 ±0.082
3	P-20	4	25.3±0.8	24.0±1.2	77.593 ±0.033
4	P-30	4	25.0±0.8	22.1±1.9	77.633 ±0.166
5	P-40	4	24.6±0.5	21.4±0.9	77.422 ±0.127
6	D-5X	4	28.9±1.7	23.9±1.4	77.968 ±0.086

(e) 右側結紮72小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	5	24.7±0.8	20.7±1.2	78.346 ±0.438
2	D-1X	3	24.3±1.6	21.8±2.5	77.877 ±0.339
3	P-20	4	26.3±1.5	23.9±1.1	77.523 ±0.020
4	P-30	4	24.6±1.1	22.2±2.5	78.148 ±0.219
5	P-40	5	26.0±1.1	24.9±1.9	77.706 ±0.213
6	D-5X	3	28.4±0.9	26.2±1.5	78.007 ±0.088

(f) 左側結紮72小時後斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	術前體重	術後體重	腦含水量/腦重量%
1	N.S	5	24.7±0.7	23.3±1.0	78.470 ±0.687
2	D-1X	3	25.0±1.2	22.3±1.9	78.076 ±0.067
3	P-20	4	24.7±1.2	22.0±1.7	77.935 ±0.177
4	P-30	4	25.0±1.7	20.4±2.0	78.063 ±0.076
5	P-40	4	25.1±0.8	22.4±1.2	77.808 ±0.049
6	D-5X	4	27.6±0.8	23.4±0.2	77.850 ±0.093

結論：給藥組單側結紮：無明顯差異

(4)給藥組二側結紮,視其存活時間,迅速斷頸取腦

NO	藥物別	隻數	體 重	存活時間(秒)	腦含水量/腦重量%
1	N.S	10	25.5±0.4	90.5± 9.5	78.367 ±0.072
2	D-1X	17	25.3±0.4	119.0±15.1	78.311 ±0.057
3	D-3X	9	25.2±0.5	113.0± 9.3	78.063 ±0.123
4	D-5X	10	25.7±0.4	150.3±23.2	78.167 ±0.163
5	D-1X	6	22.6±0.7	359.2±77.2	78.678 ±0.100
6	Gly.	11	24.8±0.5	101.3± 8.3	78.015 ±0.087
7	Man.	7	25.8±0.5	98.6±14.2	78.408 ±0.073
8	P-30	8	25.9±0.4	87.4± 9.4	78.528 ±0.094

註: 1>Gly. :Glycerol 5ml/kg Man. :Mannitol 1g/kg
2> 第 5,8 項腹腔注射外,其餘均為口服。

- 總結:1)本實驗參考Gotoh 方法,以 ICR 雄性鼠探討腦浮腫動物模式之可行性。
2)天麻鉤藤飲,單側結紮與對照組比較無明顯差異;對兩側結紮,其存活時間以一倍量腹腔注射及五倍量口服最長。

參考文獻：

1. 行政院主計處 老人狀況調查報告,1989.
2. 白洪龍 常見病症中西診治概要 雲南人民出版社 p62,1983.
3. 林秀娟等 神經治療手冊 合記圖書出版社 307-431 1982
4. Node Y. Nakazawa S. Clinical study of mannitol and glycerol on raised intracranial pressure and on their rebound phenomenon Advances In Neurology. 52:359-63,1990
5. 顧保群 中醫文獻源流論 啓業書局 p95,1990
6. 立得出版社 新編中國醫藥辭典 p140,1973
7. 游士勳.張錦清 實用中醫方劑學 樂群出版社 p171-173,1983.
8. 貴陽中醫學院 方劑學 貴州人民出版社 p273,1988
9. 謝觀 中國醫藥大辭典 商務印書館 700,1972
10. 小澤 光 藥效篩選法 丸善株式會社 28-50 1984
11. Osamu Gotoh,M.D.,D.M.Sc.,Takao Asano,M.D.,D.M.Sc.,Tohru Koide,Ph.D., And Kintomo Takakura,M.D.,D.M.Sc. Ischmic Brain Edema Following Occlusion of the Middle Cerebral Artery in the Rat. 1:The Time Courses of the Brain Water,Sodium and Potassium Contents and Blood-Brain Barrier Permeability to ^{125}I -Albumin. Stroke vol 16,Nol,1985
12. 嚴徽瑾,趙惠敏,羅蘭,郭玉璞,高淑芳,戴圓圓 大鼠局灶性腦缺血模型的研究 中華神經精神科雜誌 21:1 3-6 ,1988.
13. 包仕堯,杜子威 缺血性腦水腫在成熟和未成熟沙鼠之間的相異處 中華神經精神科雜誌 21:1 7-10,1988.