

延胡索成分四氫巴馬汀對熱中風 動物模式之療效評估

Therapeutic evaluation of tetrahydropalmatine on rat heatstroke model

林茂村

陽明大學

摘要

本研究旨在於探討延胡索四氫巴馬汀對熱中風動物模式之療效評估。首先，我們將全身麻醉的大鼠暴露於高溫環境(42°C)中以誘發熱中風；當動物的平均動脈壓及其腦血流率自最高值作急遽下降時則是為熱中風發作時，而自熱中風發作起至動物死亡止為動物之存活時間。我們發現當熱中風發作之後，大鼠表現高體溫、低動脈壓、顱內壓升高、腦血流率降低，神經細胞損傷指數升高，動物存活時間縮短，心跳變快，血中鉀離子、葡萄糖及蛋白質均升高，血中氧及二氧化碳值均下降，以及心臟輸出量及心搏量均下降。但是熱中風發作時仍維持正常值的血中酸鹼度、鈉、氯離子及周邊血管阻力。熱中風發作時紋狀體與下視丘體的妥巴胺與五羥色胺濃度均大量增加如果事先以靜脈投予四氫巴馬汀20mg/kg則熱中風發作時所引發的下列反應均被明顯減輕：(一)高血壓(二)低血壓 (三)高顱內壓(四)腦缺血，(五)神經細胞損傷，(六)紋狀體與下視丘體妥巴胺與五羥色胺堆積，(七)縮短存活時間，(八)心輸出量與心搏量之下降，(九)血中鉀離子、葡萄糖與蛋白質之增加。由本動物實驗結果推論：延胡索中藥成份四氫巴馬汀對熱中風症狀群可能具有相當療效。他可經由改善腦心血管參數以及降低高體溫而延長其存活時。

關鍵詞：熱中風，四氫巴馬汀，腦缺血，細胞損傷

ABSTRACT

The present study was attempted to make a therapeutic evaluation of tetrahydroxypalmation in rat heatstroke model. At first, heatstroke was induced by exposing the rats under general anesthesia to a high ambient temperature (42°C); the moment at which the mean arterial pressure (MAP) and cerebral blood flow (CBF) began to decrease from that, after the onset of heatstroke. It was found that, after the onset of heatstroke, rats displayed hyperthermic, arterial hypertension, increased intracranial pressure, decreased CBF, increased score value of neuronal damage, reduced survival time, increased heart rate, increased level of blood K, glucose and proteins, decreased levels of blood O₂ and CO₂, and decreased values of cardiac output and stroke volume. However, the levels of blood Na⁺, Cl⁻ and pH and total peripheral vascular resistance values were not affected during rat heatstroke. Additionally, overload of striatal and hypothalamic dopamine and serotonin was associated with heatstroke onset in rats. Furthermore, pretreatment with an i.v. dose of 20 mg/kg of tetrahydropalmine significantly attenuated the following responses that occurred after the onset of heatstroke (1) hyperthermia, (2) arterial hypotension, (3) intracranial hypertension, (4) cerebral ischemia, (5) neuronal damage, (6) striatal and hypothalamic dopamine and serotonin overload, (7) shortened survival time, (8) decreased cardiac output and stroke volume, and (9) increased levels of blood K⁺, glucose and protein. The data suggest that tetrahydropalmine protects against death in rats following exposure to heatstroke. It increased survival time in rats with heatstroke by enhancing cerebrocardiovascular hemodynamics and reducing hyperthermia.

Keywords: heatstroke, tetrahydropalmatine, cerebral ischemia, cell injury

壹、前言

延胡索成分四氫巴馬汀，紫堇鹼及丑素均具有止痛作用(胡及張，1993；尤及王，1986)；以四氫巴馬汀最強。左旋四氫巴馬汀的鎮痛作用可為妥巴胺D-1受體致效劑所拮抗或D-2受體致效劑所增強(陳及郭，1991；Gang及Jian，1990)。四氫巴馬汀具有鎮靜安眠作用(陳及郭，1991)、降低動物自發運動量、增強環己巴比妥鈉睡眠、對抗藥物誘發之痙攣(Hsieh及Su，1993)。研究報告指出延胡索純提取物具顯著擴張離體心臟的冠狀動脈及增加其血流(尤及王，1986；馬及陳，1985)。多次給予延胡索提取物也可減輕因皮下注射大劑量isoproterenol所產生新肌壞死程度，並可提高動物對缺氧的耐受力。我們最近的研究報告也證實四氫巴馬汀可降低腦中妥巴胺(dopamine)及五羥色胺(serotonin)濃度而引發降低血壓的作用(Lin et al.，1996；Chueh et al.，1995a；Chueh et al.，1995b)。

近年來，全世界由于臭氧層部份被破壞引發溫室效應乃至於全球氣溫升高。每年均有為數不少的熱帶及亞熱帶居民因熱浪侵襲而產生熱中風。熱中風的主要臨床症狀有三：中樞神經系統異常(例如昏睡、譫妄)，高體溫(例如肛溫可達40℃)以及心、肺和腎臟的衰竭(Cloues & O'Donnel，1974；Knochel，1989；Austin et al.，1956)。熱中風之死亡率介於10-80%之間；老年人容易熱中風且死亡率特高(Ferris et al.，1983)。對於熱中風的臨床治療均著重於迅速降低體溫及維持體液電解質平衡而已，缺乏特效藥物的開發，主要是因為有關熱中風的病生理機制一直不是很瞭解。

有鑒於此，本實驗室著手於建立熱中風的動物模式並以獲得相當的成果。簡言之，熱中風時血漿及腦細胞中的細胞介質尤其是介白素乙型(interleukin-1)濃度提昇以及腦內妥巴胺及血壓胺濃度也被提昇。熱中風時動物的動脈血壓下降、顱內壓上升、腦血流灌注壓下降，局部腦血流量下降以及腦細胞損傷而縮短存活時期。如果事先去腦內妥巴胺或血壓胺以及給與介白素乙型受體抑制劑，則可以明

顯改善熱中風症狀因而延長期存活期。其中最為明顯是熱中風發作時伴隨著大量妥巴胺及血壓胺在腦中諸部位例如紋狀體及下視丘釋放(Chiu et al., 1996; Chiu et al., 1995; Kao and Lin, 1996; Lin et al., 1995; Kao et al., 1994)。並且，事先將腦中妥巴胺及血壓胺去除則可以延長熱中風的存活期並減輕熱中風引致的低動脈壓、高顱內壓、腦缺血及腦細胞損傷。由本時實驗室的成果已知延胡索成分四氫巴馬汀具有降低腦中妥巴胺及血壓胺之作用(Lin et al., 1996; Chueh et al., 1995a, b)，故四氫巴馬汀對於熱中風可能有療效。

本研究計畫之目的及在於評估四氫巴馬汀對余熱中風之療效。前面已經說明目前臨床上對於熱中風缺乏特效藥療，如果能找出有效的中藥療法，當是醫界一大福音。

貳、材料與方法

- 一、四氫巴馬汀的製備：本實驗使用之四氫巴馬汀由罌粟科植物延胡索之乾燥塊莖中抽取製備純化而得。首先以甲醇回流抽取，在將此出抽之延胡索甲醇儘膏運用分配分離法，續分為正丁醇層、水層、仿-A層及仿-B層等四層；在將仿-B層以管柱層析法純化得到四氫巴馬汀，供作本實驗。四氫巴馬汀製成磷酸鹽溶液(30mg/ml)備用。
- 二、實驗動物：Sprague-Dawley大鼠，雄性，體重200-300克，4-5隻一籠，飼養於于室溫 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，光照與黑暗各為12小時(06:00亮燈，18:00關燈)之房間，飲水及飼料均不加以限制，全部實驗均在白天燈亮情況之下進行。
- 三、腦中單胺及其代謝濃度之測定(應用活體為透析法)：本實驗使用之儀器包括HPLC(Waters 590pump)、電化學安培偵測器(ECO; BACLC-4C, Bio Analytical systems, West Lafayette INC, U.S.A.)、微口徑逆向管柱(SIC chromatography recorder, GSK-C18.5(mODS, 1.0(150mmI.D.))、積分記錄器(microbore reversed-phase column)、微射注射幫浦(microinjection pump,

CMA/100、Carnegie Medicin)、微量收集器(microfraction collector, CMA/100, Carnegie Medicin)及微透析探針(CAM/12, Carnegie Medicin)。詳細微透析方法參照Lin et al.(1996)所發表之論文。大鼠以Urethane(1.4/Kg, i.p.)麻醉後，將其頭部固定于立體定位儀上，以恆溫半板控制大鼠的肛溫在 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右。以電鑽在顱骨鑿開一小洞，根據Paxinos及Watson(1982)圖譜將微透析探針植入紋狀體(前囟往後0.03cm，中線往左或右0.36cm，深0.7cm)或下視丘中。實驗結束後，取出微透析管於體外在重新測定其回收率，並給於過量麻醉劑致死，以斷頭器斷頭後取下腦組織，浸泡於含有10%福馬林和30%蔗糖之生理食鹽水中固定之以冷凍切片機切片，檢視探針在腦中之正確位置。

- 四、大鼠熱中風之誘發：將大鼠置入可調控的溫度控制箱中，箱內溫度先維持於 24°C ，約60分鐘穩定體溫後，將箱內溫度調高至 42°C ，大約60分鐘後，待動物的動脈血壓自其高峰急速下降則是為熱中風發作時(Kao et al., 1994)，並立即將溫度降為 24°C ，繼續觀察動物的各種生理參數變化及存活期。
- 五、各種生理參數之測定：大鼠麻醉後，固定四肢使之仰躺於手術盤上，將期鼠蹊部皮膚剪開一小口，並用止血鉗將肌層撐開以現出股動脈及股靜脈。將充滿肝素溶液之導管置入動脈或靜脈管中以供記錄血壓及藥物給予。另以一19號針頭植入鼠腦側腦室中以記錄顱內壓。
- 六、紋狀體及下視丘血流量之測定：取 $50\text{-}60\ \mu\text{Ci/ml}$ saline ^{14}C IAP (^{14}C -iodoantipyrine 溶劑，以固定流速(1ml/min)之注射幫浦(Medfusion syringe infusion pump, model200IA medex Inc.Company)從股靜脈將 ^{14}C -IAP溶液在一分鐘內打入血流中。然後在注入 ^{14}C -IAP一分鐘內分別於0秒、5秒、10秒、20秒、30秒、40秒、50秒及60秒時收集動脈血各0.2ml將動物犧牲取下大腦，快速冷凍處理，切成 $20\ \mu\text{m}$ 後之含紋狀體及下視丘薄片。置入X光底片(Kodak SB-5)曝光10-14天，經由自動放射顯影技術連接一微電腦影像裝置(MCID Microcomputer Image

Device, Ontario, Canada), 利用光密度器比對系統 (microdensitometer system) 決定腦組織 ^{14}C 濃度, 方程式經積分求得紋狀體及下視丘血流量 (Sukurada, 1978)。

- 七、神經細胞傷害程度之評估：組織切片經過 H&E 染色法染色後, 其神經細胞傷害程度根據 Pulsinelli 等人在 1979 所提出的方法而分類如下。0 (正常); 1 (少數細胞受損), 2 (多數細胞受損); 以及 3 (全部細胞受損)。
- 八、心血管參數之評估參見劉惠惠及林茂村所評述之方法 (1996) 以測定大鼠之心輸出量、總週邊血管阻力、心博量、心跳。
- 九、血漿中電解質之評估：將大白鼠施以股靜脈插管並於熱中暑誘發前後, 收集 0.2cc 之全血, 利用血中氣體測定儀分析其電解質及氣體之濃度。
- 十、統計方法：實驗數據以平均值 ± 標準差標示。將以 ANOVA 或 Student t-test 來評估各組之間的差異值是否具有意義 ($P < 0.05$ 為準則)。

參、結果

表一與圖一指出熱中風大鼠表現較高的直腸溫, 心跳、紋狀體及下視丘的妥巴胺與五羥色胺濃度而表現較低的平均動脈壓, 當與正常體溫的對照組大鼠相互比較時。如果在熱中風發作前 60 分鐘事先給予靜脈注射 THP 20mg/kg, 則可以明顯抑低熱中風所致的高體溫, 高紋狀體及下視丘的妥巴胺與五羥色胺濃度, 以及低平均動脈壓值。

表二指出當與正常體溫對照組相比, 熱中風大鼠表現較低值的心藏指數與心搏指數以及存活時間而維持相同的週邊阻力指數。同樣, 以上有關熱中風發作所引起的低心藏指數與心搏指數以及短的存活時間均可因事先以靜脈內投予 THP 20mg/kg 而獲得改善。

表三指出熱中風大鼠表現較高值的顱內壓, 與神經細胞損傷指數以及較低值的紋狀體與下視丘體血流率, 當與正常對照大鼠相比。如果在熱中風發作前 60 分鐘事先投予 THP 20mg/kg 靜脈注射則可

以明顯低減輕熱中風所致的腦缺血，腦細胞損傷以及顱內壓昇高的症狀。

表四指出熱中風大鼠表現較高值的血中 K^+ ，葡萄糖、BUN、SGOT及SGPT而表現較低值的 CO_2 與 O_2 ，當與正常對照鼠相比。如果事先處理以靜脈注射THP20mg/kg，則可以抑制熱中風所引發的高鉀、高BUN、高SGOT及高SGPT。

肆、討論

熱中風發作時大鼠會表現高體溫(達 $42^\circ C$ 以上)，低動脈壓、高顱內壓、低腦血流率，紋狀體及下視丘體的妥巴胺與五羥色胺高度聚集，高血鉀、高血中葡萄糖、高血中蛋白質(例如BUN、SGOT、SGPT等)等症狀。熱中風所引發的以上症狀均可被事先處理以延胡索成份四氫巴馬汀靜脈注射而大大的減輕。動物的存活時間也被THP投予所延長。由此可建延胡所成份THP在動物實驗階段中確實具有對熱中風的治療效果。

熱中風時周邊血管阻力並未有改變，而所改變的是心臟收縮力的降低；心搏量降低而導致平均動脈壓降低。由于平均動脈壓降低與顱內壓昇壓而導致腦的灌注壓下降及腦流率。當腦組織之血流率降低致某一臨界點以下時可以造成腦神經細胞之損傷。在本實驗中，延胡所中藥成份四氫巴馬汀之投予可能加強了心臟收縮力因而提昇了心搏量、心臟輸出量及平均動脈壓。此中藥成份不僅在熱中風時提昇了平均動脈壓並且降低了顱內壓；因此改善了腦缺血及腦神經細胞損傷。

熱中風時體溫昇高的結果而導致組織破壞；破壞的組織會造成血中 K^+ 葡萄糖、BUN、SGOT及SGPT等質的升高。高體溫也會引起血中 CO_2 下降(此乃由于動物通氣增加之故)。靜脈注射四氫巴馬汀後熱中風時高溫獲得減輕也因而改善了上述熱中風時血中電解質的異常情形。

伍、結論與建議

本研究成果達到預期目標、而本研究結果可列為中醫師或中藥師參考應用且具有發表於學術期刊(SCI)之價值。由本研究結果推論：延胡索中藥成分四氫巴馬汀對熱中風症狀群具有相當療效。

陸、參考文獻

1. 胡熙明、張立平：中國藥學大全，人民衛生出版社，北京。1993年217頁。
2. 尤村來、王義明：東北延胡索的藥理實驗研究。中西醫結合雜誌。1986年第六卷第675-676頁。
3. 陳麗娟、郭新：左旋千金藤立定和左旋四氫巴馬汀阻滯突觸前受體的反饋調控作用。中國藥理學雜誌1991；13：442-445。
4. Gamg Wi and Jian W: Effect of four dopamine agonists on 1-tetrahydroalpmatine-induced analgesia and eleceroacupuncture analgeaia in rabbits. *Asia Pharmacol. Sin.* 1990；196-200.
5. Hsieh MT and Su SH: Effect of palmatine on motor activity and concentration of central monoamines and its metabolites in rats. *Japn. J. Pharmacol.* 1993; 61: 1-5.
6. 馬勝興、陳可冀：延胡索研究概況。中西醫結合雜誌1985；5：758-760.
7. Lin MT, Chueh FY, Hsieh MT and Chen CF: Antihypertensive effects of dl-tetrahydropalmatine: An active principle isolated from corydalis. *Clinical Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23: 738-745.
8. Chueh FY, Hsieh MT, Chen CF and Lin MT: dl-tetrahydropalmatine produced hypotension in rats through the inhibition of central neurons dopaminergic mechanisms. *Pharmacology* 1995; 51: 237-244.
9. Chueh FY, Hsieh MT, Chen CF and Lin MT: Hypotensive and

- bradycardiac effects of dl-tetrahydropalmatine mediated by decrease in hypothalamic serotonin release in the rat. *J. Pharmacol.* 1995; 69: 177-180.
10. Clowes GH, and O'Donnel TF: Heat stroke. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 564-567.
 11. Knochel JP: Heat stroke and related heat stress disorders. *Dis. Mon.* 1989; 35: 301-378.
 12. Austin MG, and Berry JW: Observation of 100 cases of heat stroke. *JAMA* 1956; 161: 1525-1529.
 13. Ferris EB Jr, Blankenhorn MA, Robunson Hw and Cullen GE :Heat stroke; clinical and chemical observation on 44 cases. *J. Clin. Invrst.* 1938; 17:249-262.
 14. Khogali M: Epidemiology of heat illnesses during the Makkah pilgrimages in Saudi Arabia. *Int. J. Epidemiol.* 1983; 12: 267-273.
 15. Chiu WT, Kao TY and Lin MT: Increased survival in experimental rat heatstroke by continuous perfusion interlukin-1 receptor antagonist. *Neurosci. Res.* 1996; 24:159-163.
 16. Chiu WT, Kao TY and Lin MT: Interlukin-1 receptor antagonist increases survival in rat heatstroke by reducing hypothalamic serotonin release. *Neurosci. Lett.* 1995; 202: 33-36.
 17. Kao TY, and Lin MT: Brain serotonin depletion attenuates heatstroke induced cerebral ischemia and cell death in rats. *J. Appl.Physiol.* 1996; 80: 680-684.
 18. Lin MT, Kao TY, Chio CC and Jin YT: Brain dopamine deletion protects striated neurons from heatstroke-induced cerebral ischemia and cell death. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H487-H490.
 19. Kao TY, Chio CC and Lin MT: Hypothalamic dopamine release and local cerebral blood flow during onset of heatstroke in rats. *Stroke.* 1994; 25: 2483-2486.

20. Paxinos G, and Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. New York, Academic Press. 1982.
21. Sakurada O, Kennedy C, Jehle J, Bruon JD, Carbin GL and Sokoloff L: Measurement of local cerebral blood flow with iodo [^{14}C] antipyrine. Am. J. Physiol. 1978; 234: H59-H66.
22. Pulsinelli WA, and Brierley JB : A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke 1979; 10:267-272.
23. 劉惠惠、林茂村：大鼠熱中風時心血管參數與血漿白蛋白乙型濃度之變化。國立成功大學生理學所碩士論文(1997年5月)。

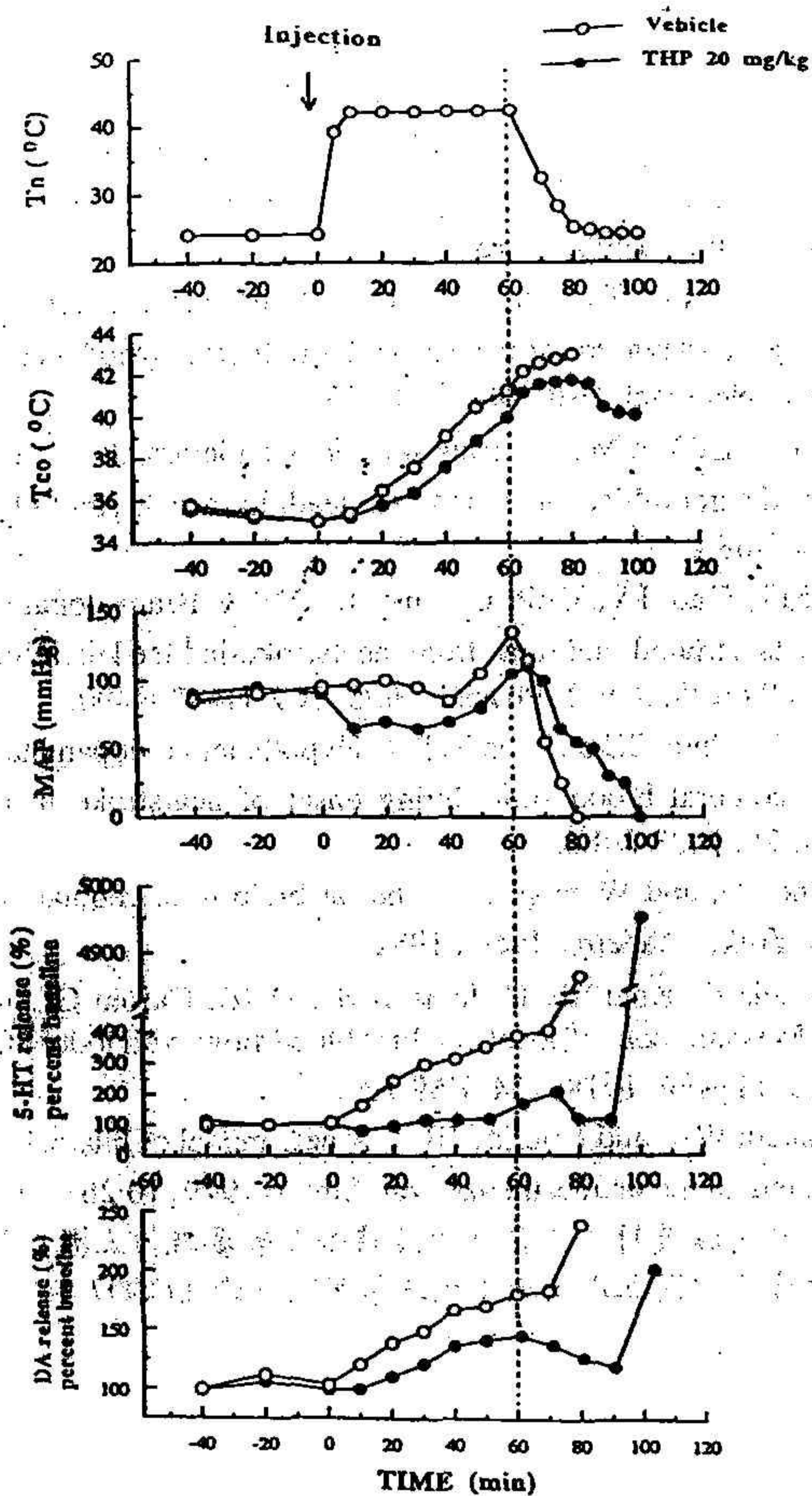


Fig. 1 Effects of ambient temperature (T_a) on colon temperature (T_{co}), mean arterial pressure (MAP), and hypothalamic 5-HT and DA release in a rat pretreated with saline (ml/kg, i.v.) and in a rat pretreated with THP (20mg/kg, i.v.). the dash line indicates the onset of heatstroke.

圖1. 環境溫度(T_a)對於食鹽水處理鼠與四氫巴馬汀處理鼠之直腸(T_{co})溫、平均血壓(MAP)，下視丘5-HT及釋放之影響。虛線意指熱中風發作時。

表 1. 大鼠熱中風時直腸溫、平均血壓、心跳與下視丘及紋狀體多巴胺及五羥色胺濃度之變化

Table 1 Effects of heatstroke (HS) on colon temperature (Tco), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and hypothalamic and striatal Dopamine (DA) and serotonin (5-HT) concentrations in 8 normothermia control rats, 8 heatstroke rats pretreated with saline, and 8 heatstroke rats pretreated with THP.

Treatment	Tco(°C)	MAP(mmHg)	HR(beats/min)	Striatal concentrations (%baseline)		hypothalamic concentrations (%baseline)	
				DA	5-HT	DA	5-HT
Normothermia control rats							
0 min before testing	36.5±0.2	96±3	350±15	100±8	97±6	102±5	99±8
70 min after testing	36.5±0.2	92±5	345±12	102±7	100±7	100±7	100±4
Heatstroke rats pretreated with saline							
60 min before HS onset	36.5±0.2	97±4	335±20	101±6	102±5	103±4	101±5
10 min after HS onset	42.8±0.3	45±3*	550±28*	246±25*	422±51*	206±18*	404±53*
Heatstroke rats pretreated with THP							
60 min before HS onset	36.5±0.2	89±5	340±21	100±9	103±11	105±7	100±5
10 min after HS onset	41.7±0.2 ^b	76±6 ^{a,b}	535±22*	125±18 ^b	240±15 ^{a,b}	120±24 ^{a,b}	180±15 ^{a,b}

Values are means ± S.E.M. of 8 rats per group.

*P<0.05, significantly different from corresponding control values (normothermia control rats), ANOVA.

^bP<0.05, significantly different from corresponding heatstroke rats that received saline), ANOVA.

表 2. 大鼠熱中風時各血管參數之變化

Table 2 Effects of heatstroke (HS) on colon temperature (Tco), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac index(CI), stroke index (SI), total peripheral resistance index (TPRI), and survival time (ST) in 8 normothermic control rats, 8 heatstroke rats pretreated with THP.

Treatment	Tco (°C)	MAP (mmHg)	HR (beats/min)	CI mL.min.100g ⁻¹	SI mL.beat.100g ⁻¹	TPRI mmHg.min ⁻¹ .100g ⁻¹	ST min
Normothermia rats							
0 min before testing	36.4±0.3	82±4	335±18	11.8±1.1	30.8±0.4	2.2±0.2	
70 min after testing	36.5±0.4	80±5	341±19	11.7±1.2	30.6±0.6	2.3±0.2	
Heatstroke rats pretreated with saline							
60 min before HS onset	36.5±0.3	85±5	352±22	12.2±1.0	31.5±0.6	2.1±0.3	169±12
10 min after HS onset	42.4±0.2 ^a	35±4 ^a	425±25 ^a	4.2±0.8 ^a	11.5±0.7 ^a	2.7±0.4	19±4 ^a
Heatstroke rats pretreated with THP							
60 min before HS onset	36.3±0.4	82±6	344±23	11.9±1.3	30.9±0.5	2.2±0.2	
10 min after HS onset	41.5±0.3 ^b	74±7 ^b	436±24 ^a	10.1±0.5 ^a	26.6±0.7 ^b	2.4±0.2	42±8 ^b

Values are mean ± S.E.M. of 8 rats per group

^aP<0.05, significantly different from corresponding control values (normothermia control rats), ANOVA

^bP<0.05, significantly different from corresponding control values (heatstroke rats that received saline), ANOVA

表 3. 四氫巴馬汀處理對熱中風之療效評估

Table 3 Responses of rats with heatstroke to THP pretreatment.

Treatment	intracranial pressure (mmHg)		Local cerebral blood flow (ml/100g/min)		Score of neuronal damage(0-3)	
	Striatum	Hypothalamus	Striatum	Hypothalamus	Striatum	Hypothalamus
Normothermia controls:						
0.9% saline, i.v.	10±2	188±24	138±14	0	0	0
Heatstroke rats						
0.9% saline, i.v.	33±4 ^a	73±4 ^a	55±6 ^a	1.94±0.04 ^a	2.20±0.05 ^a	
THP 20mg/kg, i.v.	18±3 ^b	116±7 ^b	93±8 ^b	0.98±0.5 ^b	1.00±0.05 ^b	

Values are mean ± S.E.M. of 8 rats per group obtained 10 min after the onset of heatstroke.

^aP<0.05, significantly different from corresponding control values (normothermia control rats), ANOVA

^bP<0.05, significantly different from corresponding control values (heatstroke rats that received saline), ANOVA

表 4. 熱中風時四氫巴馬汀處理鼠與食鹽水處理鼠之血中氣體、離子、葡萄糖、蛋白質及酸鹼值之變化

Table 4 The mean \pm S.E.M. values of blood contents of 8 normthermia control rats, 8 heatstroke rats pretreated with saline and 8 heatstroke rats pretreated with THP.

Treatment	Na ⁺ mM/L	K ⁺ mM/L	Cl ⁻ mM/L	CO ₂ mML	O ₂ mML	Glucose mg	BUN mg/dl	SGOT U/L	SGPT U/L	PH
Normothermia control rats :										
0.9% saline, i.v.	139 \pm 5	4 \pm 1	101 \pm 6	45 \pm 2	102 \pm 5	105 \pm 5	13 \pm 2	20 \pm 3	22 \pm 4	7.35 \pm 0.07
Heatstroke rats:										
0.9% saline, i.v.	141 \pm 6	7 \pm 1 ^a	102 \pm 7	31 \pm 6 ^a	60 \pm 8 ^a	212 \pm 10 ^a	27 \pm 3 ^a	167 \pm 24 ^a	119 \pm 6 ^a	7.38 \pm 0.02
THP 20 mg/kg, i.v.	140 \pm 5	5 \pm 1 ^b	100 \pm 5	33 \pm 5 ^a	65 \pm 6 ^a	201 \pm 11 ^a	22 \pm 3 ^a	102 \pm 12 ^{a,b}	76 \pm 5 ^{a,b}	7.36 \pm 0.02

The data were obtained in rats 10min after the onset heatstroke.

^aP<0.05, significantly different from corresponding control values (normothermia control rats), ANOVA

^bP<0.05, significantly different from corresponding control values (heatstroke rats that received saline), ANOVA

