



計畫編號：CCMP88-RD-019

行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫

傷寒論、金匱要略與溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT
誘發實驗性黃疸性肝炎的比較研究

委託研究報告

計畫委託機關：中國醫藥學院中醫系

計畫主持人：陳榮洲

研究人員：陳宇輝

執行期間：87年7月1日至88年6月30日

本研究報告僅供參考，不但表本署意見

目 錄

| | |
|----------|----|
| 中文摘要 | 6 |
| 英文摘要 | 7 |
| 壹、 前言 | 8 |
| 貳、 材料與方法 | 10 |
| 參、 結果 | 15 |
| 肆、 討論 | 26 |
| 伍、 結論與建議 | 30 |
| 陸、 參考文獻 | 53 |

表目錄

| | | |
|----|--|----|
| 表1 | 傷寒論治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化----- | 32 |
| 表2 | 金匱要略治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化----- | 33 |
| 表3 | 溫病條辨治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化----- | 34 |
| 表4 | 傷寒論治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化----- | 35 |
| 表5 | 金匱要略治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化----- | 36 |
| 表6 | 溫病條辨治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化----- | 37 |

圖目錄

| | |
|---|----|
| 圖 1 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a)與 GPT(b)的變化----- | 38 |
| 圖 2 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化----- | 39 |
| 圖 3 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a)與 TBIL(b)的變化----- | 40 |
| 圖 4 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a)與 GPT(b)的變化----- | 41 |
| 圖 5 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化----- | 42 |
| 圖 6 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a)與 TBIL(b)的變化----- | 43 |
| 圖 7 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a)與 GPT(b)的變化----- | 44 |
| 圖 8 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化----- | 45 |
| 圖 9 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a)與 TBIL(b)的變化----- | 46 |
| 圖 10-1 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組 的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形----- | 47 |
| 圖 10-2 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組 的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形----- | 48 |
| 圖 11-1 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各 組的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形----- | 49 |
| 圖 11-2 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各 組的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形----- | 50 |

圖 12-1 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各
組的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形-----51

圖 12-2 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各
組的病理療效評估, 各組在門脈區的比較情形-----52

傷寒論、金匱要略與溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發實驗性黃疸性肝炎的比較研究

陳榮洲

中國醫藥學院 中醫學系

摘 要

本研究目的在探討傷寒論、金匱要略和溫病條辨治療黃疸的處方，對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎，比較其退黃的作用、抗肝細胞損傷的療效，並以 Jonker's 病理半定量分析，觀察比較各方劑對病理組織變化的改善情形。此外，以不同劑量來評估劑量的相依性。

結果顯示，除傷寒論中梔子柏皮湯 2g/kg 組外，其餘各治療組對膽道性肝實質細胞損傷所引起的血清 GOT 及 GPT 升高的活性，均有顯著降低的效果；對所造成高膽紅素血症，以金匱要略中的三個方劑治療效果最好，其中又以大黃硝石湯療效最佳；以 Jonker's 病理半定量分析，多未達統計學上的意義，可能與組織修復時間有關；使用不同劑量發現並非劑量越大療效越佳，所以最適劑量的研究相當重要，應進一步探討。

關鍵詞：實驗性膽道性黃疸型肝炎，Jonker's 病理半定量分析

**Comparative studies of jaundice pattern prescriptions
from Shan-Han-Lun, Jin-Gui-Tao-Lueh and
Wen-Bing-Tian-Bian on experimental hepatitis with
jaundice induced by ANIT**

Chen Jung-Chou

Chinese medicine of China medical College

ABSTRACT

The purpose of this study is to compare the effects of decrease hyperbilirubinemia and anti-liver cells injury, which effects of jaundice pattern prescriptions from Shan-Han-Lun, Jin-Gui-Tao-Lueh and Wen-Bing-Tian-Bian on experimental hepatitis with jaundice induced by ANIT in rats. On the other hand, it is also observe and compare these prescriptions whether they can improved pathological lesion with Jonker's pathologically semi-quantitative analysis? Moreover, we value the dose-dependence of every prescription with different doses.

The results demonstrate that the prescriptions are significantly decreased the levels of sGOT and sGPT except the group of Jy-Tzyy-Bor-Pyi Tan (JTBPT) 2g/kg. The best effect on anti-bilirubinemia are the prescriptions from Jin-Gui-Tao-Lueh, especially the Dah-Hwang-Shiau-Shyr Tan (DHSST). The pathological changes are mostly not significant on the biostatistics, may be relevant to the tissue healing time. We discover the greater dosage can not get the better effect almostly, therefore, the best dosage of these prescriptions is worth to reaserch.

Keyword: experimental cholangiolitic hepatitis, Jonker's pathologically semi-quantitative analysis.

壹、前言

中醫治療肝炎黃疸的歷史，早在東漢時代張仲景所著傷寒論與金匱要略書中即有記載，在傷寒論中治陽明發黃有麻黃連翹赤小豆湯、梔子柏皮湯、茵陳蒿湯⁽¹⁾，在金匱要略書中治黃疸病的處方有茵陳蒿湯、消石礬石散、梔子大黃湯、茵陳五苓散、大黃消石湯等⁽²⁾；到了清朝，溫病學家吳鞠通於所著溫病條辨治中焦濕溫疸證處方列有二金湯、茵陳五苓散、杏仁石膏湯、連翹赤豆飲等⁽³⁾，這些方劑即使在醫學相當發達的今天，仍常為臨床中醫師所應用，但在學術研究方面，除了茵陳蒿湯退黃的作用機理較為學術界所重視外，其餘方劑比較少為學者所探討。

文獻上黃疸的動物實驗模型多以ANIT(Alpha-naphthylisothiocyanate)來誘發，ANIT除能誘發結合型高膽紅素血症，並能誘發膽道炎及肝損傷。自1955年以來，ANIT即常被用於膽道增生劑(As a hyperplasia agent of biliary duct)^(4,5)，膽管炎(cholangitis)^(6,7,8)，肝細胞中毒(hepatotoxicity)^(9,10,11,12)，肝內阻塞性黃疸(intrahepatic obstructive jaundice)⁽¹³⁾，肝內膽汁鬱滯(intrahepatic cholestasis)^(14,15,16,17,18,19)等方面的研究。

依據中醫理論與上述黃疸方劑的處方組成，傷寒論治黃疸的方法分汗、清、下三法，如“傷寒瘀熱在裡，身必發黃，麻黃連翹赤小豆湯主之”⁽²⁰⁾是汗法；“傷寒身黃，發熱，梔子柏皮湯主之。”⁽²¹⁾是清法；“陽明病，

發熱汗出，此為熱越，不能發黃也；但頭汗出，身無汗，劑頸而還，小便不利，渴飲水漿者，此為瘀熱在裡，身必發黃，茵陳蒿湯主之。”⁽²²⁾是下法；金匱要略治黃疸病的方法分下法與利小便法兩種，如“黃疸腹滿，小便不利而赤，自汗出，此為表和裡實，當下之，宜大黃硝石湯。”⁽²³⁾，“酒黃疸，心中懊濃，或熱痛，梔子大黃湯主之。”為下法；“黃疸病，茵陳五苓散主之。”⁽²⁴⁾，此為利小便法；溫病條辨治黃疸病的方法為清熱利濕法，但各有所偏重，如“夏秋疸病，濕熱氣蒸，外干時令，內蘊水穀，必以宣通氣分為要，失治則為腫脹，由黃疸而腫脹者，苦辛淡法，二金湯主之。”⁽²⁵⁾為偏利濕法；“黃疸脈沉，中痞惡心，便結溺赤，病屬三焦裏證，杏仁石膏湯主之。”⁽²⁶⁾，“素積勞倦，再感濕溫，誤用發表，身面俱黃，不飢溺赤，連翹赤豆飲，送保和丸。”⁽²⁷⁾，為偏清熱法。

基於此，本研究計畫擬探討這些治療黃疸的方劑對實驗性黃疸性肝炎，比較其退黃的作用，及抗肝細胞中毒發炎的效果。如此不僅可提供臨床中醫在治療肝炎黃疸時有分析處方用藥的能力，在學術研究上又能充實其內容。此外更能進一步了解這些處方對誘發肝炎黃疸時，如何調治肝臟組織病變的修復有重要的意義。

貳、材料與方法

一、材料

(一) 中藥材 本實驗所使用的藥材，皆購自臺中中國醫藥學院附設醫院中藥局，經鑑定真偽後，才列入使用。

1. 黃疸方劑之組成及劑量

1.1 傷寒論方劑

(1) 麻黃連翹赤小豆湯

麻黃二兩：連翹二兩：赤小豆一升：杏仁四十枚：生薑二兩：

大棗十二枚：甘草二兩：梓白皮一升(無梓皮以茵陳代)

(2) 梔子柏皮湯

梔子十五枚：黃柏二兩：炙甘草一兩

(3) 茵陳蒿湯

茵陳蒿六兩：梔子十四枚：大黃二兩

1.2 金匱要略方劑

(1) 梔子大黃湯

梔子十四枚：大黃一兩：枳實五枚：淡豆豉一升

(2) 茵陳五苓散

茵陳蒿：五苓散(桂枝：豬苓：茯苓：澤瀉：白朮)=2：1

(3)大黃消石湯

大黃四兩：黃柏四兩：芒硝四兩：梔子十五枚

1.3 溫病條辨方劑

(1)二金湯

雞內金五錢：海金沙五錢：厚朴三錢：大腹皮三錢：豬苓三錢：

白通草二錢。

(2)杏仁石膏湯

杏仁五錢：石膏八錢：半夏五錢：山梔三錢：黃柏三錢：枳實三錢

(3)連翹赤小豆飲

連翹二錢：通草一錢：赤豆二錢：花粉一錢：香豉一錢

2. 方劑抽取物之製備

組成藥物混勻後，加水浸三十分鐘，以水浴法在攝氏一百度，連續抽取二回過濾、減壓濃縮，冷凍乾燥，得乾燥粉末以備實驗使用。

(二) 實驗動物

動物品種：Winstar 品系雄性大白鼠(Winstar Albino Rats)，體重

控制在 180-220 克。

動物來源：國家實驗動物繁殖及研究中心。

動物週齡：4-6 週。

飼養環境：空調房間，溫度維持 $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $55\pm 5\%$ ，半日照環境，自由飲水及餵食標準飼料(以福壽實業股份有限公司生產之鼠實驗動物飼料餵之)。

(三) 實驗試劑

將 Alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT, Sigma) 溶於橄欖油 (Olive Oil) 中，口服 ANIT 之劑量為 $100\text{mg/kg}/10\text{ml}$ 。Silymarin 溶於 1% Carboxy MethylCellulose Sodium Salt (CMC, Sigma)，口服劑量為 25mg/kg 。

二、方法

1. ANIT 誘發大白鼠黃疸性肝炎實驗

實驗分三組，傷寒方劑組、金匱方劑組和溫病方劑組，三組分別進行。每組各分六小組，即控制組，損傷組，Silymarin 組，和治療組三組。茲說明如下：

1.1 傷寒方劑組

- (1) 控制組 (2) 損傷組 (3) 麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg 、 2g/kg
(4) 梔子柏皮湯組 1g/kg 、 2g/kg (5) 茵陳蒿湯組 1g/kg 、 2g/kg

(6) Silymarin 組 25mg/kg

1.2 金匱方劑組

(1)控制組 (2)損傷組 (3)梔子大黃湯組 1g/kg、2g/kg

(4)茵陳五苓散組 1g/kg、2g/kg (5)大黃消石湯組 1g/kg、2g/kg

(6) Silymarin 組 25mg/kg。

1.3 溫病方劑組

(1)控制組 (2)損傷組 (3)二金湯 1g/kg、2g/kg

(4)杏仁石膏湯組 1g/kg、2g/kg (5) 連翹赤小豆飲組 1g/kg、2g/kg

(6) Silymarin 組 25mg/kg。

2. 實驗流程：

以 ANIT 100mg/kg 即 1cc/100g(P.O.)誘發大白鼠黃疸性肝炎模型(事前經預試驗 pretest 成功)，經六小時→第一次口服投與黃疸方劑、再經十八小時→第二次口服投與黃疸方劑、再經十八小時→第三次口服投與黃疸方劑、禁食再經六小時→處死，心臟採血測 GOT、GPT、ALP、Total bilirubin and direct bilirubin，並剖腹取肝，標本固定於 10% Formalin 液中，石蠟包埋切片作 HE stain，進行組織學的觀察。

3. 統計分析

本實驗結果之數據以 $\text{Mean} \pm \text{S.D.}$ 表示之，藥物治療組與損傷組間以 Student's t test 分析之；比較各方劑組間治療之差異，則以 Newman-Keuls test 做統計分析。

參、結果

一、傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎的生化值變化

以 student's t test 比較正常對照組與 ANIT 損傷組的變化有明顯統計學差異，表示實驗誘導成功。各生化值變化分述如下：

(一) GOT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GOT 的變化，除梔子柏皮湯 2g/kg 組升高外，其餘治療組均優於損傷組，而以梔子柏皮湯 1g/kg 組與茵陳蒿湯 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為茵陳蒿湯 1g/kg 組與麻黃連翹赤小豆 2g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 1。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義。見圖 1。

(二) GPT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GPT 的變化，除梔子柏皮湯 2g/kg 組與 Silymarin 組升高外，其餘治療組均優於損傷組，而麻黃連翹赤小豆湯 2g/kg 組、梔子柏皮湯 1g/kg 組與茵陳蒿湯 1g/kg 及 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，見表 1。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義。見圖 1。

(三) 鹼性磷酸酵素 (ALP)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 ALP 的變化，除 Silymarin 組升高外，其餘治療組均優於損傷組，而以梔子柏皮湯 1g/kg 及 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為茵陳蒿湯 1g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 1。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，以梔子柏皮湯的療效優於茵陳蒿湯、麻黃連翹赤小豆湯與 Silymarin 組，其中梔子柏皮湯 2g/kg 組療效優於麻黃連翹赤小豆湯 1g/kg 及 2g/kg 組和 Silymarin 組， $p < 0.01$ ，療效也優於茵陳蒿湯 1g/kg 及 2g/kg 組， $p < 0.05$ ；梔子柏皮湯 1g/kg 組療效優於茵陳蒿湯、麻黃連翹赤小豆湯， $p < 0.05$ ，與 Silymarin 組的差異 $p < 0.01$ ；而 Silymarin 組與其他各治療組間的差異 $p < 0.01$ ，而各治療組 1g/kg 與 2g/kg 之間沒有統計學之差異，見圖 2。

(四) 直接膽紅素 (DBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 DBIL 的變化，除 Silymarin 組升高外，其餘治療組均優於損傷組，而以茵陳蒿湯 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為麻黃連翹赤小豆湯 2g/kg 組及茵陳蒿湯 1g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 1。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義，見圖 3。

(五) 總膽紅素 (TBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 TBIL 的變化，除梔子柏皮湯 2g/kg

組及 Silymarin 組升高外，其餘治療組均優於損傷組，而以麻黃連翹赤小豆湯 1g/kg 及 2g/kg 組降低效果最好($p < 0.05$)，見表 1。

以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，其中麻黃連翹赤小豆湯 1g/kg 及 2g/kg 組療效優於梔子柏皮湯 2g/kg 組，其差異達統計學的意義 $p < 0.05$ ，見圖 3。

二、金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎的生化值變化

以 student's t test 比較正常對照組與 ANIT 損傷組的變化有明顯統計學差異，表示實驗誘導成功。各生化值變化分述如下：

(一) GOT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GOT 的變化，治療組均優於損傷組，而以大黃硝石湯 1g/kg、2g/kg 組與梔子大黃湯 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為茵陳五苓散 1g/kg 與 2g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 2。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，其中大黃硝石湯 1g/kg 組療效優於梔子大黃湯 1g/kg 組及 Silymarin 組， $p < 0.01$ ；大黃硝石湯 2g/kg 組療效優於梔子大黃湯 1g/kg 組及 Silymarin 組， $p < 0.05$ ；而茵陳五苓散 1g/kg 與 2g/kg 組療效優於 Silymarin 組， $p < 0.05$ ，見圖 4。

(二) GPT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GPT 的變化，治療組均優於損傷組，而大黃硝石湯、茵陳五苓散與梔子大黃湯 2g/kg 組均有明顯降低效果 ($p < 0.01$)，其次為梔子大黃湯 1g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 2。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，大黃硝石湯 1g/kg 組療效優於 Silymarin 組 $p < 0.01$ ；而梔子大黃湯 1g/kg、

2g/kg 組、茵陳五苓散 2g/kg 組和大黃硝石湯 2g/kg 組療效優於 Silymarin 組 $p < 0.05$ 。見圖 4。

(三) 鹼性磷酸酵素 (ALP)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 ALP 的變化，治療組均優於損傷組，而以大黃硝石湯 2g/kg 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為茵陳五苓散、梔子大黃湯 2g/kg 組與 Silymarin ($p < 0.05$)，見表 2。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義，見圖 5。

(四) 直接膽紅素 (DBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 DBIL 的變化，治療組均優於損傷組，而且皆有明顯降低效果 ($p < 0.01$)，見表 2。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，大黃硝石湯 2g/kg 組與梔子大黃湯 2g/kg 組療效明顯優於茵陳五苓散 1g/kg、2g/kg 組與 Silymarin 組，其統計學的意義 $p < 0.01$ ；而大黃硝石湯 1g/kg 組優於 Silymarin 組，其統計學的意義 $p < 0.05$ ，見圖 6。

(五) 總膽紅素 (TBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 TBIL 的變化，治療組均優於損傷組，而且皆有明顯降低效果 ($p < 0.01$)，見表 2。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，大黃硝石湯與梔子大黃湯療效明顯

優於茵陳五苓散與 Silymarin 組，其中大黃硝石湯 2g/kg 組與梔子大黃湯 2g/kg 組療效優於茵陳五苓散 1g/kg、2g/kg 組和 Silymarin 組， $p < 0.01$ ；大黃硝石湯 1g/kg 組與梔子大黃湯 1g/kg 組療效優於茵陳五苓散 1g/kg、2g/kg 組， $p < 0.01$ ；而大黃硝石湯 1g/kg 組與梔子大黃湯 1g/kg 組療效優於 Silymarin 組， $p < 0.05$ ，見圖 6。

三、溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎的生化值變化

以 student's t test 比較正常對照組與 ANIT 損傷組的變化有明顯統計學差異，表示實驗誘導成功。各生化值變化分述如下：

(一) GOT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GOT 的變化，治療組均優於損傷組，而以連翹赤小豆飲 2g/kg 組與 Silymarin 組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為二金湯 1g/kg 組、連翹赤小豆飲 1g/kg 組與杏仁石膏湯 2g/kg 組 ($p < 0.05$)，見表 3。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義。見圖 7。

(二) GPT

比較各治療組與 ANIT 損傷組 GPT 的變化，治療組均優於損傷組，而二金湯組、連翹赤小豆飲組與杏仁石膏湯組均有明顯降低效果 ($p < 0.01$)，其次為 Silymarin 組 ($p < 0.05$)，見表 3。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，無統計學的意義。見圖 7。

(三) 鹼性磷酸酵素 (ALP)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 ALP 的變化，治療組均優於損傷組，而以連翹赤小豆飲組降低效果最好 ($p < 0.01$)，其次為 Silymarin

組 ($p < 0.05$)，見表 3。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，連翹赤小豆飲 1g/kg、2g/kg 組與 Silymarin 組療效優於二金湯 1g/kg、2g/kg 組與杏仁石膏湯 1g/kg 組，其統計學的意義 $p < 0.05$ ，見圖 8。

(四) 直接膽紅素 (DBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 DBIL 的變化，治療組均優於損傷組，而以二金湯 1g/kg 組、連翹赤小豆飲組及 Silymarin 有降低效果 ($p < 0.05$)，見表 3。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，其中連翹赤小豆飲 2g/kg 組與 Silymarin 組療效優於二金湯 2g/kg 組， $p < 0.01$ ；而連翹赤小豆飲 1g/kg 組、二金湯 1g/kg 組及，杏仁石膏湯 1g/kg 組療效優於二金湯 2g/kg 組， $p < 0.05$ ，見圖 9。

(五) 總膽紅素 (TBIL)

比較各治療組與 ANIT 損傷組 TBIL 的變化，治療組均優於損傷組，而以連翹赤小豆飲 2g/kg 組及 Silymarin 組有降低效果 ($p < 0.05$)，見表 3。以 Newman-Keuls test 比較各藥物組間治療之差異，其中連翹赤小豆飲 1g/kg、2g/kg 組、Silymarin 組、二金湯 1g/kg 組及杏仁石膏湯 2g/kg 組療效皆優於二金湯 2g/kg 組， $p < 0.01$ ；連翹赤小豆飲 2g/kg 組與杏仁石膏湯 2g/kg 組療效

優於杏仁石膏湯 1g/kg 組， $p < 0.01$ ；而 Silymarin 組、連翹赤小豆飲 1g/kg 與二金湯 1g/kg 組療效優於杏仁石膏湯 1g/kg 組， $p < 0.05$ ，見圖 9。

四、ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎的病理組織變化

本實驗對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的病理組織變化，主要為肝內膽管上皮細胞腫脹 (bile ductal epithelium swelling)、膽管週圍發炎 (peri-ductal inflammation)、膽管增生 (bile duct proliferation)、門脈區擴張及充血 (portal vein dilation and congestion)、枯氏細胞浸潤 (Kupffer cell infiltration)，並伴隨以點狀壞死 (Spotty necrosis) 為主的肝實質細胞損傷 (圖四)。各治療組在改善上述病理組織變化的情況各不相同，以 Jonker's 病理半定量分析⁽²⁸⁾，分述如下：

(一) 傷寒論治黃疸方劑

麻黃連翹赤小豆湯組與損傷組比較，皆未達統計學意義；梔子柏皮湯 2g/kg 組在改善發炎細胞浸潤和肝細胞壞死顯著優於損傷組；茵陳蒿湯 1g/kg 組在改善肝細胞壞死的效果顯著優於損傷組，茵陳蒿湯 2g/kg 組在改善肝細胞發炎和發炎細胞浸潤的效果上顯著優於損傷組，見表 4、圖 10-1、圖 10-2。

(二) 金匱要略治黃疸方劑

茵陳五苓散 1g/kg 組未能改善膽管炎和膽管增生且顯著高於損傷組；

茵陳五苓散 2g/kg 組和大黃硝石湯 2g/kg 組在改善細胞核有絲分裂顯著優於損傷組；所有治療組皆未能改善膽管炎，見表 5、圖 11-1、圖 11-2。

(三) 溫病條辨治黃疸方劑

治療組對改善發炎細胞浸潤和肝細胞壞死兩方面有不同程度的效果，但皆未達統計學上的意義，見表 6、圖 12-1、圖 12-2。

肆、討論

ANIT 是動物實驗中被常用的膽管性肝炎(cholangiolitic hepatitis)誘發劑，其在病理生理學上的表現很像人類服用的藥物性肝炎。ANIT 對動物肝毒性的致病機轉，在給藥約二十四小時內，會引起膽汁鬱滯(cholestasis)，並伴隨門靜脈週圍肝實質細胞輕度損傷，影響血清 SGOT、SGPT 的活性升高；明顯的膽管上皮細胞損傷，會影響血清 GGT(γ -glutamyltranspeptidase)的活性、膽酸和膽紅素升高，膽汁流量減少。組織學的檢查，肝小葉的門靜脈週圍區域有明顯的白血球(PMN 浸潤。有學者認為，ANIT 的致病機轉是 PMN 沉澱在肝組織中釋放傷害性的物質(injurious agents)，如毒性氧的代謝物(toxic oxygen metabolites)、lysosomal enzymes、metabolites of arachidonic acid，而造成肝實質細胞和膽管上皮細胞的損傷；另外一個假說是，ANIT 肝中毒性會造成肝組織 GSH 的含量增加，ANIT 可與 GSH 可逆性的結合在肝實質細胞中，也可結合輸送至膽汁中再與 GSH 分離，使膽管上皮細胞暴露有高濃度的 ANIT，造成膽管損傷⁽²⁹⁾。

一般源於肝臟障害的血清總膽紅素升高有兩種：一為肝細胞性黃疸，乃肝細胞發生病變，膽紅素無法有效地由肝細胞排泄至細膽管而逆流至血液；一為肝內膽汁滯流性黃疸，乃肝內細膽管阻塞，使膽汁發生逆流所致²⁹。本實驗 ANT 的動物造模是屬於肝內膽汁滯流性黃疸，但從實驗數據顯示，

其也波及肝細胞的嚴重損傷，致肝功能血清 GOT 及 GPT 值竄升至 1000 和 830 左右，而血清鹼性磷酸酵素值可源於膽管表面的細胞及肝實質細胞受到傷害時明顯的升高²⁹，雖然本實驗無法分別檢測血清總膽紅素和鹼性磷酸酵素值的升高是源於膽管或肝細胞，但應是兩者皆有。

本實驗傷寒論、金匱要略和溫病條辨中共九個方劑，對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的治療作用，結果顯示：傷寒論麻黃連翹赤小豆湯、梔子柏皮湯和茵陳蒿湯等三個治療方劑，當實驗劑量 1g/kg 時，麻黃連翹赤小豆湯僅對降低總膽紅素有統計意義，梔子柏皮湯僅對血清 GOT 及 GPT、鹼性磷酸酵素升高的活性有顯著降低作用，茵陳蒿湯對血清 GOT 及 GPT、鹼性磷酸酵素和間接膽紅素升高的活性有顯著降低作用，說明此三個方劑中茵陳蒿湯治療 ANIT 膽道性黃疸型肝炎的效果最好，其次是梔子柏皮湯，麻黃連翹赤小豆湯療效最差。當實驗劑量達 2g/kg 時，麻黃連翹赤小豆湯對血清 GOT 及 GPT、總膽紅素和間接膽紅素升高的活性有顯著降低作用，梔子柏皮湯對血清 GOT 及 GPT 和總膽紅素的活性反高於 ANIT 損傷組，茵陳蒿湯對血清 GOT 及 GPT 和間接膽紅素升高的活性有顯著降低作用，說明此三個方劑中麻黃連翹赤小豆湯治療 ANIT 膽道性黃疸型肝炎的效果最好，其次是茵陳蒿湯，梔子柏皮湯不僅無保護肝細胞損傷的作用，反而有增加肝細胞毒作用，此說明藥物治療劑量的重要性，證之臨床治療的經驗，中藥苦寒瀉火劑劑量的使用不當，往往亦會造成肝功能不降反升的情形，經由本實

驗的數據顯示，更發現梔子柏皮湯劑量 2g/kg 可能會造成動物溶血現象，因其血清總膽紅素 9.79mg/dl，而間接膽紅素為 5.99 mg/dl。

綜合本實驗血清總膽紅素、間接膽紅素、血清酵素值，傷寒論此三個治療黃疸的方劑；就實驗劑量 1g/kg 而言，梔子柏皮湯和茵陳蒿湯有顯著抗肝細胞損傷的作用、降低血清鹼性磷酸酵素的活性，無降低總膽紅素的效果，但茵陳蒿湯有利膽作用而梔子柏皮湯卻無；而麻黃連翹赤小豆湯無顯著抗肝細胞損傷的作用，亦無降低血清鹼性磷酸酵素的活性作用，但有降低總膽紅素的效果。就實驗劑量 2g/kg 而言，麻黃連翹赤小豆湯和茵陳蒿湯有顯著抗肝細胞損傷的作用，卻無降低血清鹼性磷酸酵素的活性，麻黃連翹赤小豆湯有降低總膽紅素的效果而茵陳蒿湯卻無效果；而梔子柏皮湯不僅無顯著抗肝細胞損傷的作用，反而有促進肝細胞毒和肝內膽管炎的作用。

本實驗金匱要略梔子大黃湯、茵陳五苓散、大黃硝石湯等三個黃疸方劑治療 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的結果，當治療劑量 1 g/kg 時，對血清 GOT 及 GPT 值、鹼性磷酸酵素、總膽紅素和間接膽紅素升高的活性，除梔子大黃湯對血清 GOT 和鹼性磷酸酵素值無統計意義外，其餘均有顯著降低的作用；當此三個方劑治療劑量達 2 g/kg 時，對血清 GOT 及 GPT 值、鹼性磷酸酵素、總膽紅素和間接膽紅素升高的活性，則均有顯著降低的作用，說明此三個方劑對 ANIT 膽道性黃疸型肝炎的治療有顯著意義的效果。

本實驗溫病條辨二金湯、杏仁石膏湯、連翹赤小豆飲等三個黃疸方劑治療 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的結果，當治療劑量 1 g/kg 時，從實驗數據顯示，二金湯和連翹赤小豆飲有顯著降低血清 GOT 及 GPT 值和間接膽紅素的作用，說明此二方有抗肝細胞損傷及利膽作用；杏仁石膏湯僅有顯著降低血清 GPT 值的效果，而無利膽作用；當治療劑量達 2 g/kg 時，二金湯僅有顯著降低血清 GPT 值的效果，而無利膽作用，杏仁石膏湯有顯著降低血清 GOT 和 GPT 值，而無利膽作用，連翹赤小豆飲有顯著降低血清 GOT 及 GPT 值、鹼性磷酸酵素、總膽紅素和間接膽紅素升高的活性，說明此三個方劑中連翹赤小豆飲治療膽道性黃疸型肝炎的效果最好。

本實驗對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的病理組織變化的觀察，主要為肝內膽管上皮細胞腫脹、膽管週圍發炎、膽管增生、門脈區擴張及充血、枯氏細胞侵潤(Kupffer cell infiltration)，並伴隨以點狀壞死(Spotty necrosis)為主的肝實質細胞損傷。以 Jonker's 病理半定量分析，結果顯示各治療組與損傷組比較，多未達統計學上的意義，不如生化值改善明顯，可能與組織修復時間有關，宜做進一步的研究。

伍、結論與建議

本研究選擇傷寒論、金匱要略和溫病條辨中共九個治療黃疸的方劑，這些方劑仍常為臨床中醫師所應用，除了茵陳蒿湯退黃的作用機轉較為學術界所重視外，其餘則較少探討。

由本研究的結果與討論，獲得以下的結論：

- (1)對於 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎的作用，當實驗劑量達 1g/kg 時，傷寒論中茵陳蒿湯治療效果最好，其次是梔子柏皮湯，麻黃連翹赤小豆湯療效最差。當實驗劑量達 2g/kg 時，傷寒論中麻黃連翹赤小豆湯治療效果最好，其次是茵陳蒿湯，梔子柏皮湯不僅無保護肝細胞損傷的作用，反而有增加肝細胞毒作用；金匱要略中連翹赤小豆飲治療效果最好；溫病條辨中連翹赤小豆飲治療效果最好。
- (2)對於 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎病理組織的變化各組皆不明顯，可能因為實驗動物經 48 小時即取肝做病理組織觀察，而組織修復須較長時間所致，宜進一步探討。
- (3)本研究設計以各方劑兩種劑量（1g/kg 和 2g/kg）進行劑量相依（Dose-dependence）的研究，發現並非劑量越大療效越佳，所以最適劑量的研究相當重要，應進一步探討。

中醫藥的研究應傳統與現代結合，基礎與臨床並進，本研究即以傳統方劑結合現代實驗方法，試圖為肝炎黃疸的治療，尋求最佳的方法，以提

供臨床醫師作為參考的依據。此外，基礎藥理的研究固然重要，然而傳統中醫的辯證、處方及治療方式也應受到同等的對待，故不宜偏廢，始有助於中醫藥之發展。

表1 傷寒論治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化

| 觀察項 | Dose | N | GOT(U/L) | GPT(U/L) | ALP(U/L) |
|------------|----------|---|-----------------|-----------------|----------------|
| 正常組 | | 6 | 134.58±4.17** | 35.13±2.32** | 223.17±26.66** |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 1086.60±137.22 | 837.82±61.50 | 925.50±130.72 |
| 麻黃連翹赤小豆湯組 | 1g/kg | 6 | 923.38±183.32 | 785.90±228.69 | 788.83±93.89 |
| 麻黃連翹赤小豆湯組 | 2g/kg | 6 | 933.47±95.84* | 610.15±158.92** | 808.67±86.20 |
| 梔子柏皮湯組 | 1g/kg | 6 | 498.68±101.47** | 269.28±71.15** | 644.33±83.43** |
| 梔子柏皮湯組 | 2g/kg | 6 | 1802.97±2015.15 | 1233.17±1467.79 | 615.00±25.47** |
| 茵陳蒿湯組 | 1g/kg | 6 | 748.77±157.77** | 478.27±163.22** | 753.67±39.10* |
| 茵陳蒿湯組 | 2g/kg | 6 | 702.82±109.90** | 414.25±154.25** | 775.17±118.95 |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 1015.28±123.49 | 858.07±230.40 | 946.67±93.63 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

— 表示數值<0.00

表1 續

| 觀察項 | Dose | N | DBIL(mg/dl) | TBIL(mg/dl) |
|------------|----------|---|-------------|-------------|
| 正常組 | | 6 | — | 0.13±0.01** |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 6.34±0.49 | 7.64±0.53 |
| 麻黃連翹赤小豆湯組 | 1g/kg | 6 | 5.52±0.81 | 6.52±0.96* |
| 麻黃連翹赤小豆湯組 | 2g/kg | 6 | 4.93±1.35* | 5.88±1.60* |
| 梔子柏皮湯組 | 1g/kg | 6 | 5.58±1.44 | 7.38±2.02 |
| 梔子柏皮湯組 | 2g/kg | 6 | 5.99±2.21 | 9.79±3.23 |
| 茵陳蒿湯組 | 1g/kg | 6 | 5.13±1.19* | 7.07±1.48 |
| 茵陳蒿湯組 | 2g/kg | 6 | 4.90±0.53** | 7.05±0.78 |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 6.73±0.99 | 8.20±1.41 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

— 表示數值<0.00

表2 金匱要略治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化

| 觀察項 | Dose | N | GOT(U/L) | GPT(U/L) | ALP(U/L) |
|------------|----------|---|-----------------|-----------------|----------------|
| 正常組 | | 6 | 118.98±6.41** | 38.22±1.60** | 293.17±51.46** |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 1234.50±282.02 | 1043.93±269.91 | 915.83±49.99 |
| 梔子大黃湯組 | 1g/kg | 6 | 1049.10±176.99 | 679.07±205.05* | 826.50±94.01 |
| 梔子大黃湯組 | 2g/kg | 6 | 810.47±149.38** | 577.67±159.59** | 781.33±131.13* |
| 茵陳五苓散組 | 1g/kg | 6 | 818.60±160.64* | 651.83±233.42** | 743.33±47.48* |
| 茵陳五苓散組 | 2g/kg | 6 | 837.47±137.99* | 568.35±90.16** | 769.00±66.32* |
| 大黃硝石湯組 | 1g/kg | 6 | 697.87±192.11** | 490.17±132.22** | 833.17±144.45 |
| 大黃硝石湯組 | 2g/kg | 6 | 767.80±102.92** | 537.43±70.32** | 730.83±77.72** |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 1045.70±180.01 | 868.12±137.89 | 790.83±114.85* |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01 — 表示數值<0.00

表2 續

| 觀察項 | Dose | N | DBIL(mg/dl) | TBIL(mg/dl) |
|------------|----------|---|-------------|-------------|
| 正常組 | | 6 | — | 0.11±0.03** |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 8.26±0.53 | 11.01±0.77 |
| 梔子大黃湯組 | 1g/kg | 6 | 5.76±0.72** | 7.38±0.96** |
| 梔子大黃湯組 | 2g/kg | 6 | 5.05±0.89** | 6.87±0.93** |
| 茵陳五苓散組 | 1g/kg | 6 | 6.49±0.59** | 9.24±0.48** |
| 茵陳五苓散組 | 2g/kg | 6 | 6.64±0.52** | 9.55±0.51** |
| 大黃硝石湯組 | 1g/kg | 6 | 5.54±0.18** | 7.51±0.32** |
| 大黃硝石湯組 | 2g/kg | 6 | 4.70±0.96** | 6.78±1.32** |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 6.78±0.83** | 8.67±1.02** |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01 — 表示數值<0.00

表3 溫病條辨治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組生化值變化

| 觀察項 | Dose | N | GOT(U/L) | GPT(U/L) | ALP(U/L) |
|------------|----------|---|-----------------|-----------------|---------------|
| 正常組 | | 6 | 164.05±37.19** | 55.32±12.89** | 390.17±64.89 |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 1406.95±244.80 | 1371.83±266.70 | 921.17±116.5 |
| 二金湯組 | 1g/kg | 6 | 1006.47±296.17* | 786.53±221.90** | 895.67±130.5 |
| 二金湯組 | 2g/kg | 6 | 1291.95±274.49 | 937.65±196.87** | 901.17±127.4 |
| 杏仁石膏湯組 | 1g/kg | 6 | 1128.38±330.26 | 869.72±258.10** | 916.33±97.43 |
| 杏仁石膏湯組 | 2g/kg | 6 | 1106.12±194.23* | 896.52±215.01** | 853.83±67.81 |
| 連翹赤小豆飲組 | 1g/kg | 6 | 1039.35±245.89* | 753.73±160.53** | 731.83±48.51* |
| 連翹赤小豆飲組 | 2g/kg | 6 | 1140.52±87.34** | 868.08±118.02** | 731.33±55.88* |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 1122.12±92.69** | 918.42±338.22* | 726.00±97.43 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01 — 表示數值<0.00

表3 續

| 觀察項 | Dose | N | DBIL(mg/dl) | TBIL(mg/dl) |
|------------|----------|---|-------------|-------------|
| 正常組 | | 6 | — | 0.15±0.05** |
| ANIT損傷組 | 100mg/kg | 6 | 11.16±2.74 | 12.41±3.73 |
| 二金湯組 | 1g/kg | 6 | 8.11±1.06* | 9.01±1.25 |
| 二金湯組 | 2g/kg | 6 | 10.73±1.07 | 11.91±1.13 |
| 杏仁石膏湯組 | 1g/kg | 6 | 9.55±1.93 | 11.48±1.00 |
| 杏仁石膏湯組 | 2g/kg | 6 | 8.35±1.78 | 9.17±2.02 |
| 連翹赤小豆飲組 | 1g/kg | 6 | 8.07±1.52* | 8.74±2.16 |
| 連翹赤小豆飲組 | 2g/kg | 6 | 7.77±0.81* | 8.32±0.74* |
| Silymarin組 | 25mg/kg | 6 | 7.71±0.85* | 8.72±1.20* |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01 — 表示數值<0.00

表4 傷寒論治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化

| 觀察項 | Dose | Inflammation | PMN infiltration | Fibrosis | Degeneration |
|--------------|----------|--------------|------------------|-------------|--------------|
| A 正常組 | | 0.8±0.20** | 0.10±0.10** | 0.20±0.13** | 0.60±0.16 |
| B ANIT損傷組 | 100mg/kg | 1.75±0.25 | 1.75±0.16 | 1.25±0.16 | 0.50±0.19 |
| C 麻黃連翹赤小豆湯組 | 1g/kg | 1.56±0.18 | 1.56±0.18 | 0.89±0.20 | 0.56±0.18 |
| D 麻黃連翹赤小豆湯組 | 2g/kg | 1.90±0.10 | 1.70±0.15 | 1.50±0.17 | 0.50±0.17 |
| E 梔子柏皮湯組 | 1g/kg | 1.56±0.18 | 1.44±0.18 | 0.89±0.26 | 0.78±0.15 |
| F 梔子柏皮湯組 | 2g/kg | 1.44±0.24 | 1.22±0.15* | 1.11±0.20 | 1.00±0.17 |
| G 茵陳蒿湯組 | 1g/kg | 1.80±0.13 | 1.60±0.16 | 1.10±0.18 | 0.70±0.21 |
| H 茵陳蒿湯組 | 2g/kg | 1.10±0.10* | 1.20±0.13* | 1.20±0.13 | 0.70±0.15 |
| I Silymarin組 | 25mg/kg | 1.70±0.21 | 1.30±0.15 | 1.40±0.22 | 0.40±0.22 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

表4 續

| 觀察項 | Dose | Necrosis | Mitosis | Cholangitis | Bile duct proliferation |
|--------------|----------|------------|-----------|-------------|-------------------------|
| A 正常組 | | 0.60±0.16* | 0.00±0.00 | 0.10±0.10** | 0.50±0.22* |
| B ANIT損傷組 | 100mg/kg | 1.25±0.16 | 0.00±0.00 | 1.13±0.23 | 1.25±0.16 |
| C 麻黃連翹赤小豆湯組 | 1g/kg | 1.11±0.20 | 0.22±0.15 | 0.89±0.11 | 1.11±0.26 |
| D 麻黃連翹赤小豆湯組 | 2g/kg | 1.10±0.10 | 0.10±0.10 | 1.20±0.13 | 1.20±0.25 |
| E 梔子柏皮湯組 | 1g/kg | 0.89±0.11 | 0.44±0.18 | 1.11±0.20 | 1.33±0.29 |
| F 梔子柏皮湯組 | 2g/kg | 0.78±0.15* | 0.22±0.15 | 0.89±0.11 | 0.89±0.20 |
| G 茵陳蒿湯組 | 1g/kg | 0.80±0.13* | 0.10±0.10 | 1.00±0.00 | 1.30±0.15 |
| H 茵陳蒿湯組 | 2g/kg | 1.00±0.00 | 0.20±0.13 | 1.00±0.00 | 1.10±0.18 |
| I Silymarin組 | 25mg/kg | 1.10±0.18 | 0.20±0.13 | 1.00±0.00 | 1.40±0.16 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

表5 金匱要略治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化

| | 觀察項 | Dose | Inflammation | PMN infiltration | Fibrosis | Degeneration |
|---|-----------|----------|--------------|------------------|-------------|--------------|
| A | Control | | 0.20±0.13** | 0.10±0.10** | 0.00±0.00** | 0.80±0.13 |
| B | ANIT | 100mg/kg | 3.08±0.08 | 2.33±0.19 | 2.00±0.00 | 0.58±0.15 |
| C | 梔子大黃湯 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 2.50±0.17 | 1.90±0.10 | 0.90±0.10 |
| D | 梔子大黃湯 | 2g/kg | 3.00±0.00 | 2.20±0.25 | 2.00±0.00 | 0.60±0.16 |
| E | 茵陳五苓散 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 2.10±0.18 | 2.00±0.00 | 0.70±0.15 |
| F | 茵陳五苓散 | 2g/kg | 3.00±0.00 | 2.20±0.20 | 2.00±0.00 | 0.60±0.16 |
| G | 大黃硝石湯 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 2.00±0.24 | 2.00±0.00 | 0.44±0.18 |
| H | 大黃硝石湯 | 2g/kg | 3.00±0.00 | 2.20±0.13 | 2.00±0.00 | 0.90±0.10 |
| I | Silymarin | 25mg/kg | 3.00±0.00 | 2.40±0.16 | 2.10±0.10 | 1.00±0.15 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

表5 續

| | 觀察項 | Dose | Necrosis | Mitosis | Cholangitis | Bile duct proliferation |
|---|-----------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|
| A | Control | | 0.00±0.00** | 0.00±0.00** | 0.00±0.00** | 0.70±0.21** |
| B | ANIT | 100mg/kg | 1.00±0.25 | 1.67±0.26 | 1.67±0.14 | 2.00±0.17 |
| C | 梔子大黃湯 | 1g/kg | 1.40±0.16 | 1.60±0.27 | 2.10±0.10* | 2.40±0.16 |
| D | 梔子大黃湯 | 2g/kg | 1.00±0.15 | 1.10±0.23 | 2.00±0.00* | 2.10±0.10 |
| E | 茵陳五苓散 | 1g/kg | 1.20±0.29 | 1.90±0.35 | 2.00±0.00* | 2.60±0.16* |
| F | 茵陳五苓散 | 2g/kg | 0.80±0.20 | 0.90±0.10* | 2.00±0.00* | 2.00±0.00 |
| G | 大黃硝石湯 | 1g/kg | 1.44±0.41 | 1.56±0.29 | 2.00±0.00 | 2.33±0.17 |
| H | 大黃硝石湯 | 2g/kg | 1.00±0.15 | 1.00±0.15* | 2.00±0.00* | 2.00±0.00 |
| I | Silymarin | 25mg/kg | 0.80±0.25 | 2.10±0.31 | 2.00±0.00* | 2.20±0.13 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

表6 溫病條辨治黃疸方劑對ANIT誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組病理組織變化

| | 觀察項 | Dose | Inflammation | PMN infiltration | Fibrosis | Degeneration |
|---|-----------|----------|--------------|------------------|-----------|--------------|
| A | Control | | 1.00±0.00 | 0.00±0.00** | 0.00±0.00 | 1.00±0.58 |
| B | ANIT | 100mg/kg | 3.00±0.00 | 2.00±0.26 | 2.00±0.00 | 0.83±0.17 |
| C | 二金湯 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 1.67±0.21 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| D | 二金湯 | 2g/kg | 3.00±0.00 | 2.00±0.26 | 2.00±0.00 | 0.83±0.17 |
| E | 杏仁石膏湯 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 1.67±0.21 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| F | 杏仁石膏湯 | 2g/kg | 2.83±0.17 | 1.67±0.21 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| G | 連召赤小豆飲 | 1g/kg | 3.00±0.00 | 1.50±0.22 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| H | 連召赤小豆飲 | 2g/kg | 3.00±0.00 | 1.83±0.17 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| I | Silymarin | 25mg/kg | 3.00±0.00 | 1.67±0.21 | 2.00±0.00 | 1.00±0.00 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

表6 續

| | 觀察項 | Dose | Necrosis | Mitosis | Cholangitis | Bile duct proliferation |
|---|-----------|----------|-----------|------------|-------------|-------------------------|
| A | Control | | 0.67±0.33 | 0.67±0.33* | 0.00±0.00 | 0.00±0.00** |
| B | ANIT | 100mg/kg | 0.83±0.31 | 2.00±0.26 | 2.00±0.00 | 1.67±0.21 |
| C | 二金湯 | 1g/kg | 0.83±0.31 | 1.33±0.21 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 |
| D | 二金湯 | 2g/kg | 0.83±0.17 | 2.17±0.48 | 2.00±0.00 | 1.83±0.31 |
| E | 杏仁石膏湯 | 1g/kg | 0.67±0.21 | 2.17±0.31 | 2.00±0.00 | 1.83±0.17 |
| F | 杏仁石膏湯 | 2g/kg | 0.67±0.21 | 2.50±0.34 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 |
| G | 連召赤小豆飲 | 1g/kg | 0.67±0.33 | 2.33±0.42 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 |
| H | 連召赤小豆飲 | 2g/kg | 0.50±0.22 | 2.33±0.42 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 |
| I | Silymarin | 25mg/kg | 1.00±0.37 | 2.83±0.31 | 2.00±0.00 | 1.83±0.17 |

說明：統計分析以student's t test vs. ANIT損傷組 * p<0.05 ** p<0.01

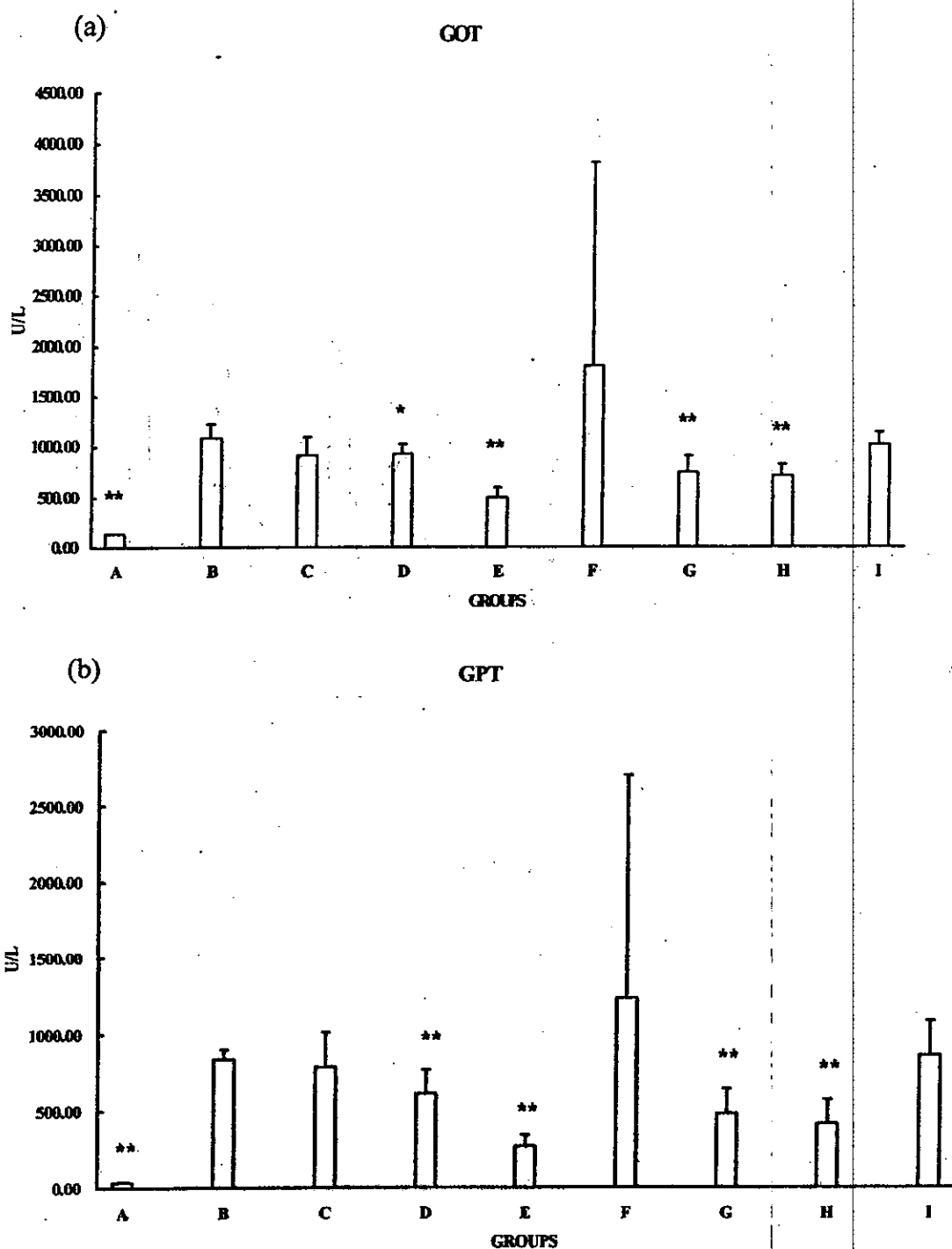


圖 1 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a) 與 GPT(b) 的變化 統計分析: student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$
 A. 正常對照組 B. ANIT 損傷組 C. 麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg
 D. 麻黃連翹赤小豆湯組 2g/kg E. 梔子柏皮湯組 1g/kg
 F. 梔子柏皮湯組 2g/kg G. 茵陳蒿湯組 1g/kg H. 茵陳蒿湯組 2g/kg
 I. Silymarin 組

ALP

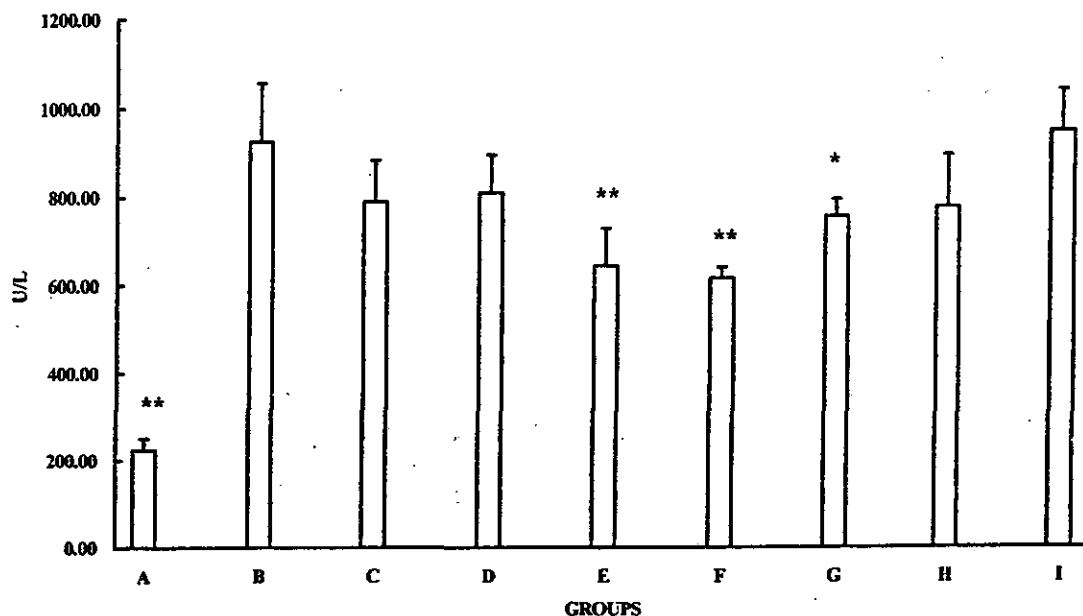


圖 2 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$
 A.正常對照組 B.ANIT 損傷組 C.麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg
 D.麻黃連翹赤小豆湯組 2g/kg E.梔子柏皮湯組 1g/kg
 F.梔子柏皮湯組 2g/kg G.茵陳蒿湯組 1g/kg H.茵陳蒿湯組 2g/kg
 I.Silymarin 組

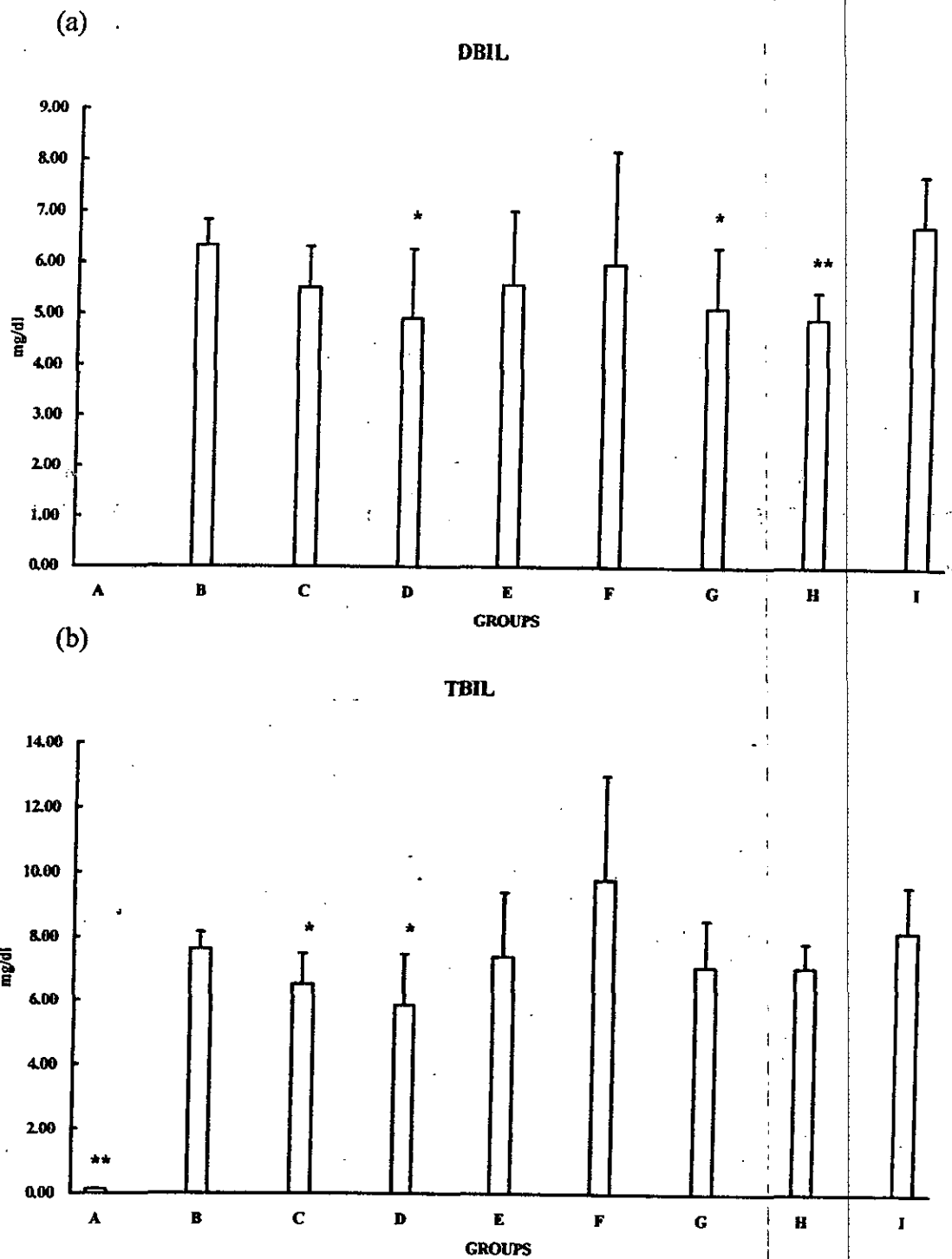


圖 3 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a) 與 TBIL(b) 的變化 統計分析: student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A. 正常對照組 B. ANIT 損傷組 C. 麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg
 D. 麻黃連翹赤小豆湯組 2g/kg E. 梔子柏皮湯組 1g/kg
 F. 梔子柏皮湯組 2g/kg G. 茵陳蒿湯組 1g/kg H. 茵陳蒿湯組 2g/kg
 I. Silymarin 組

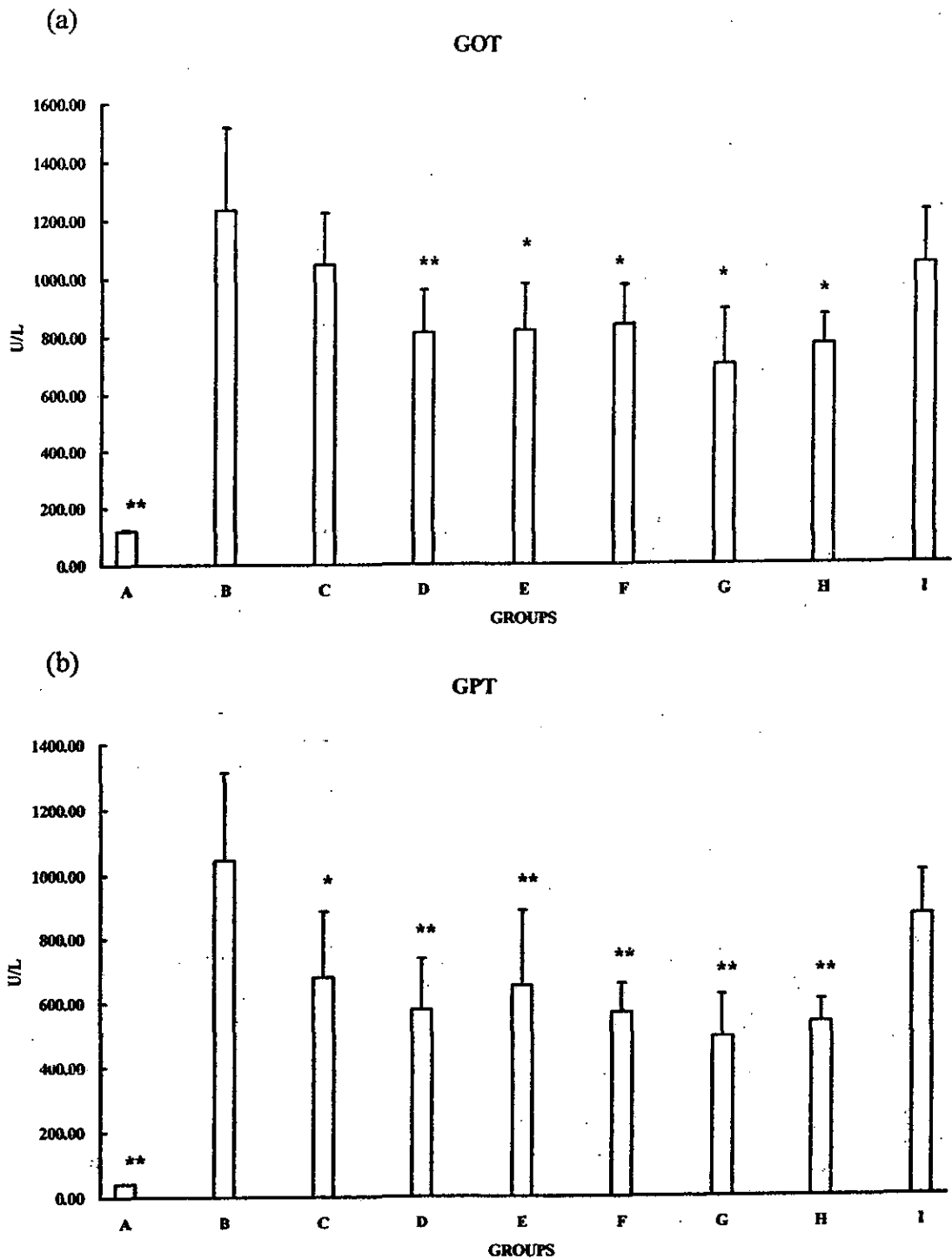


圖 4 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a)與 GPT(b)的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A.正常對照組 B.ANIT 損傷組 C.梔子大黃湯組 1g/kg
 D.梔子大黃湯組 2g/kg E.茵陳五苓散組 1g/kg F.茵陳五苓散組 2g/kg
 G.大黃硝石湯組 1g/kg H.大黃硝石湯組 2g/kg I.Silymarin 組

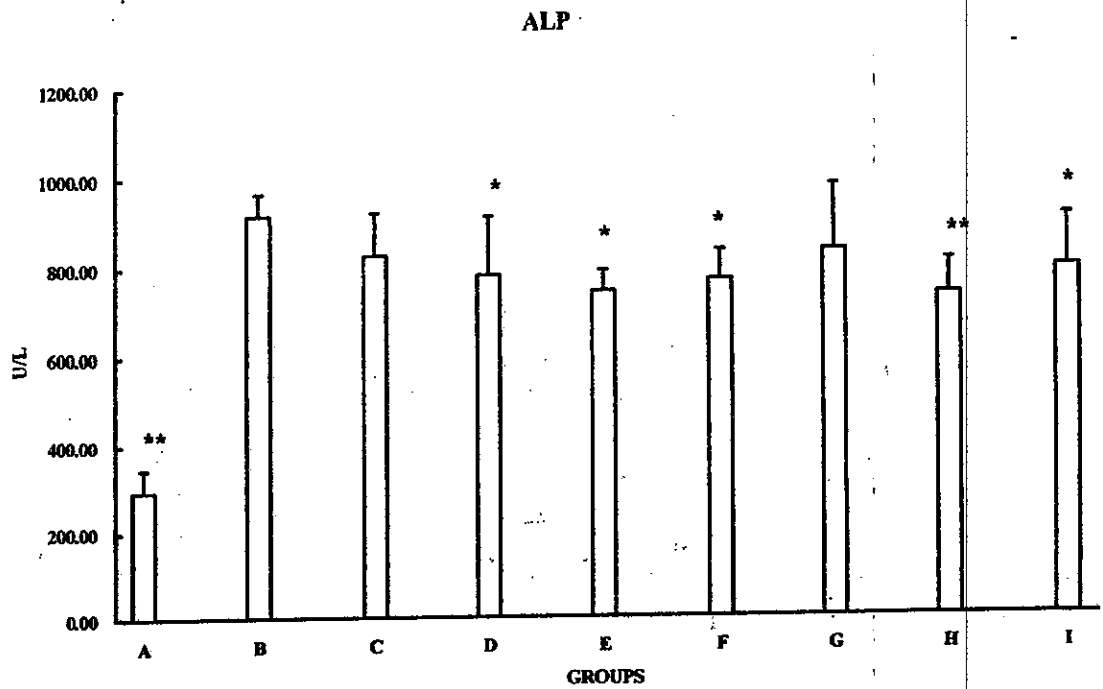


圖 5 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A. 正常對照組 B. ANIT 損傷組 C. 梔子大黃湯組 1g/kg
 D. 梔子大黃湯組 2g/kg E. 茵陳五苓散組 1g/kg F. 茵陳五苓散組 2g/kg
 G. 大黃硝石湯組 1g/kg H. 大黃硝石湯組 2g/kg I. Silymarin 組

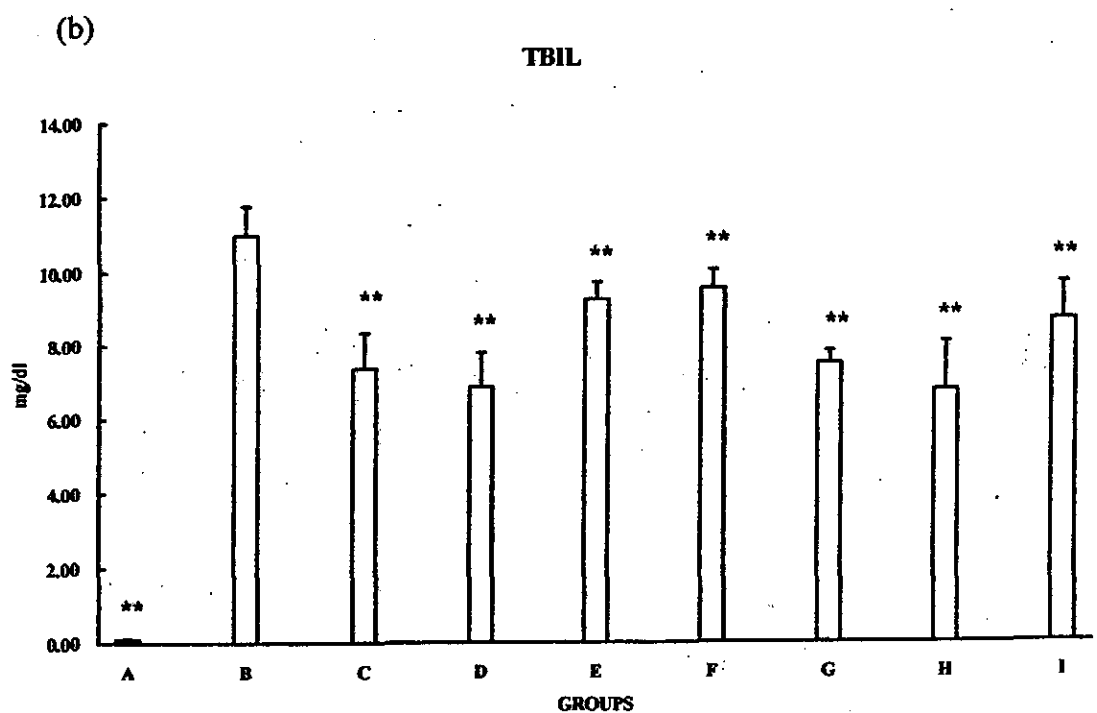
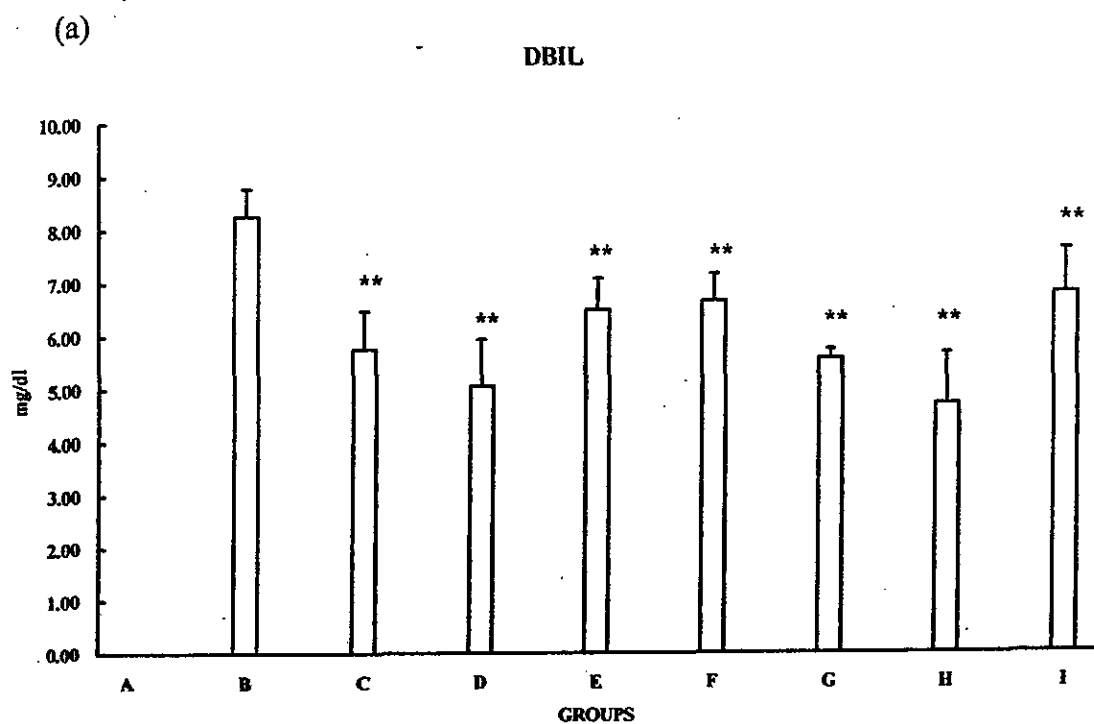


圖 6 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a)與 TBIL(b)的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$

** $p < 0.01$

A.正常對照組 B.ANIT 損傷組 C.梔子大黃湯組 1g/kg

D.梔子大黃湯組 2g/kg E.茵陳五苓散組 1g/kg F.茵陳五苓散組 2g/kg

G.大黃硝石湯組 1g/kg H.大黃硝石湯組 2g/kg I.Silymarin 組

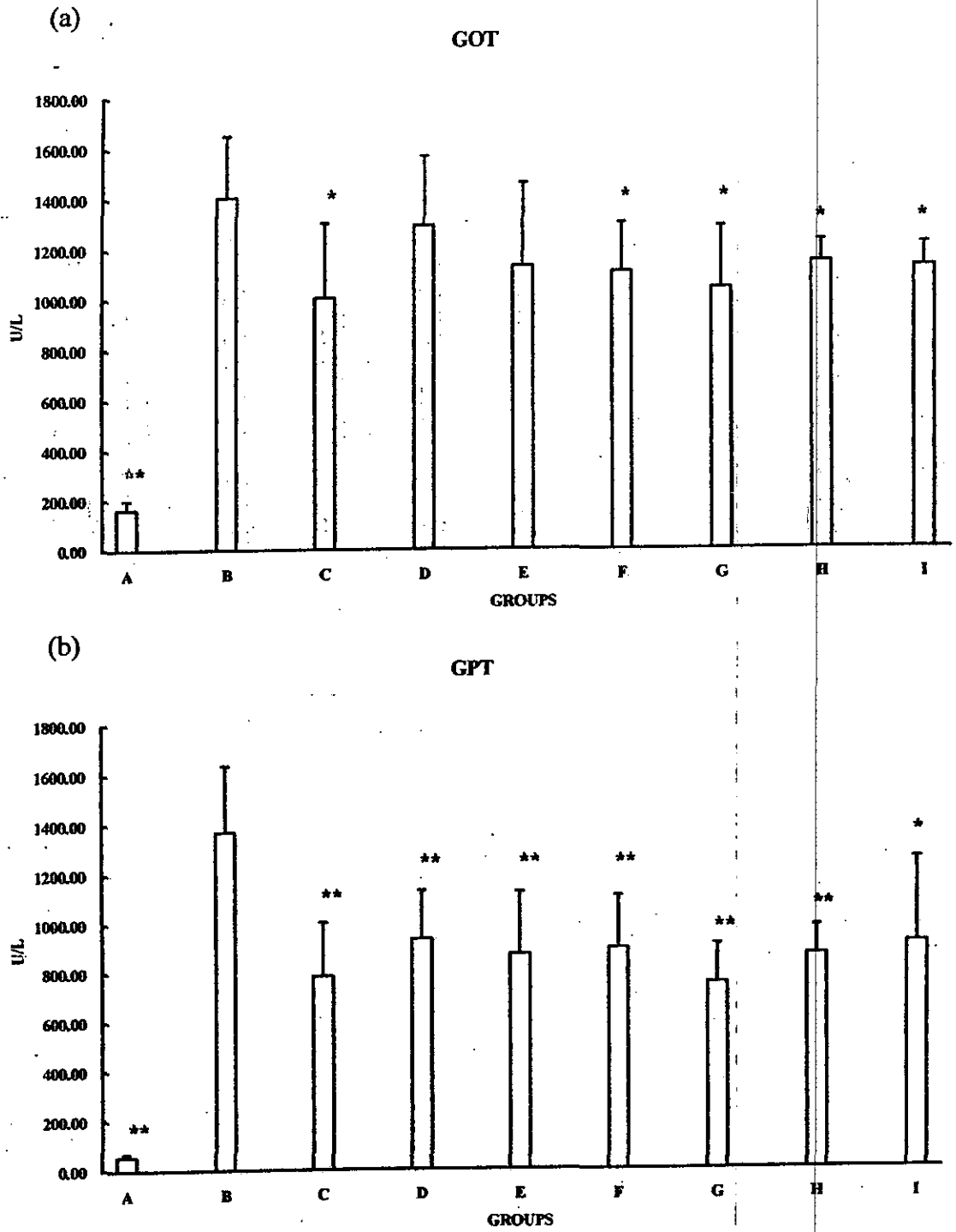


圖 7 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 GOT(a)與 GPT(b)的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A.正常對照組 B.ANIT 損傷組 C.二金湯組 1g/kg
 D.二金湯組 2g/kg E.杏仁石膏湯組 1g/kg F.杏仁石膏湯組 2g/kg
 G.連翹赤小豆飲組 1g/kg H.連翹赤小豆飲組 2g/kg I.Silymarin 組

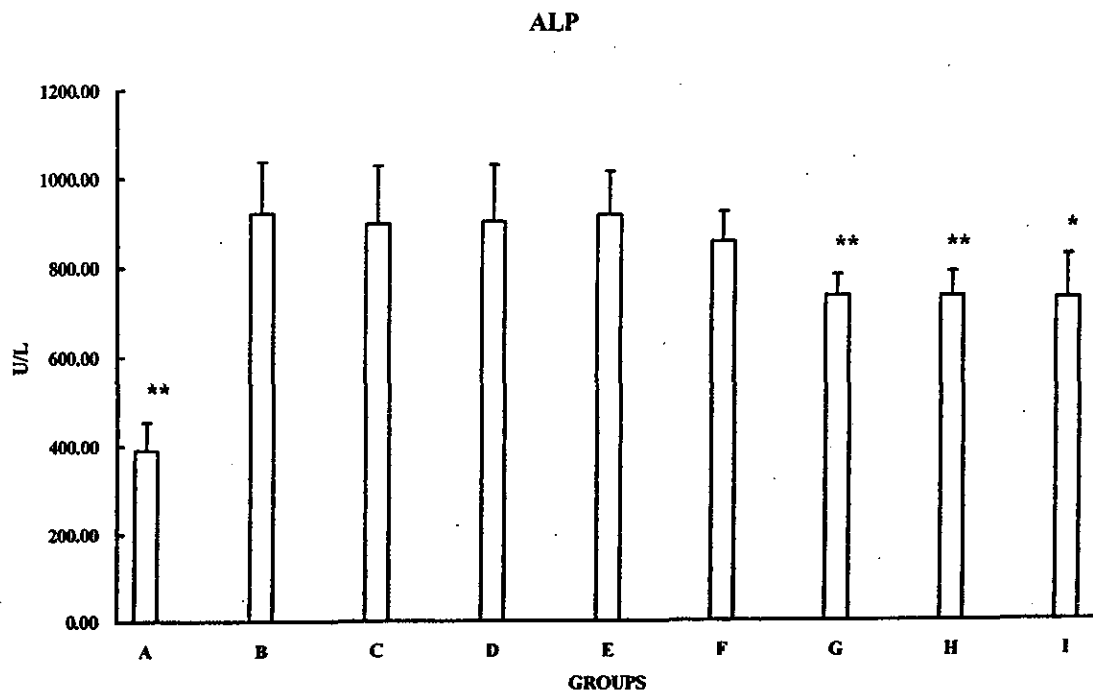


圖 8 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 ALP 的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A. 正常對照組 B. ANIT 損傷組 C. 二金湯組 1g/kg
 D. 二金湯組 2g/kg E. 杏仁石膏湯組 1g/kg F. 杏仁石膏湯組 2g/kg
 G. 連翹赤小豆飲組 1g/kg H. 連翹赤小豆飲組 2g/kg I. Silymarin 組

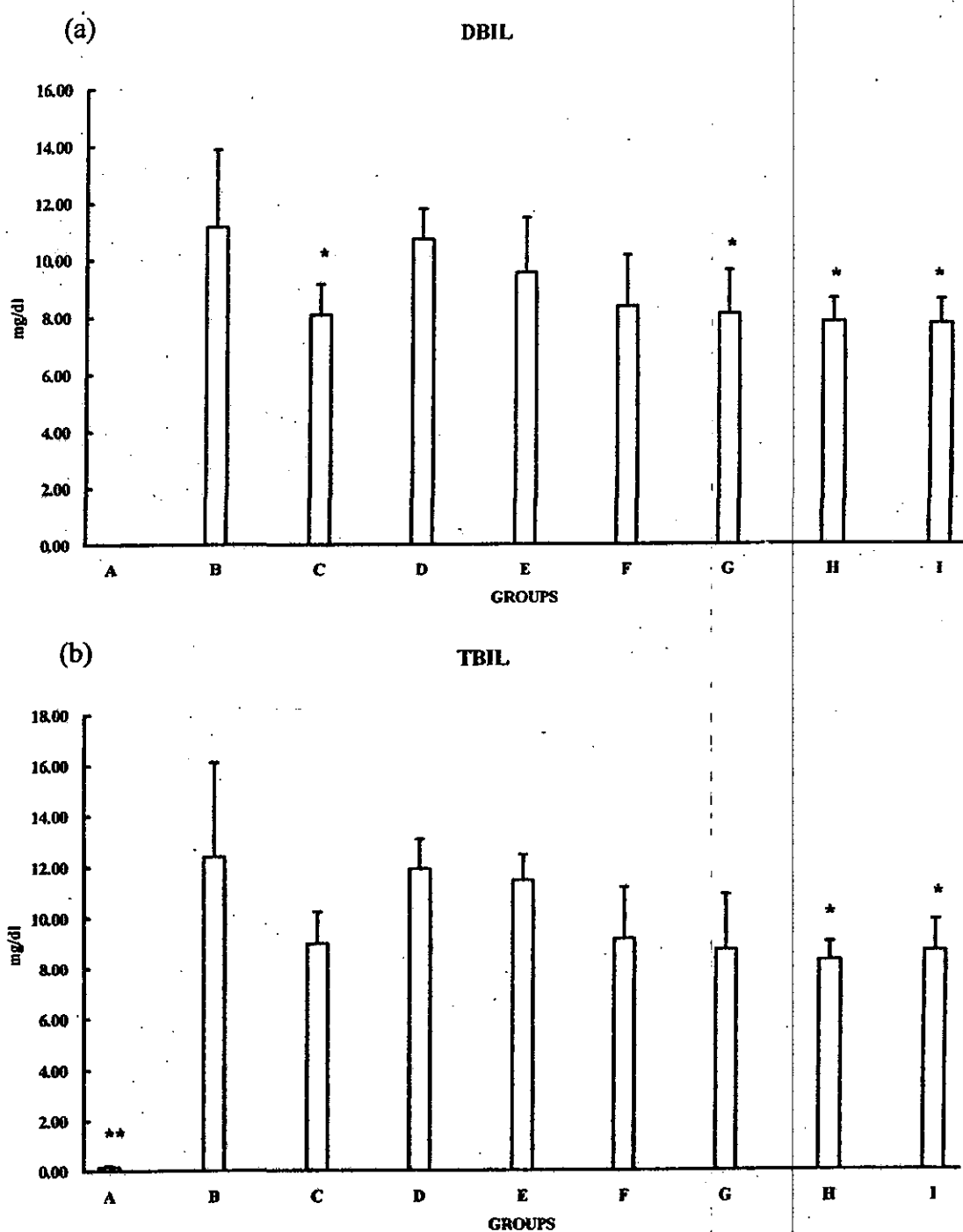


圖 9 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠實驗性黃疸型肝炎各組 DBIL(a)與 TBIL(b)的變化 統計分析：student's t test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

A.正常對照組 B.ANIT 損傷組 C.二金湯組 1g/kg

D.二金湯組 2g/kg E.杏仁石膏湯組 1g/kg F.杏仁石膏湯組 2g/kg

G.連翹赤小豆飲組 1g/kg H.連翹赤小豆飲組 2g/kg I.Silymarin 組

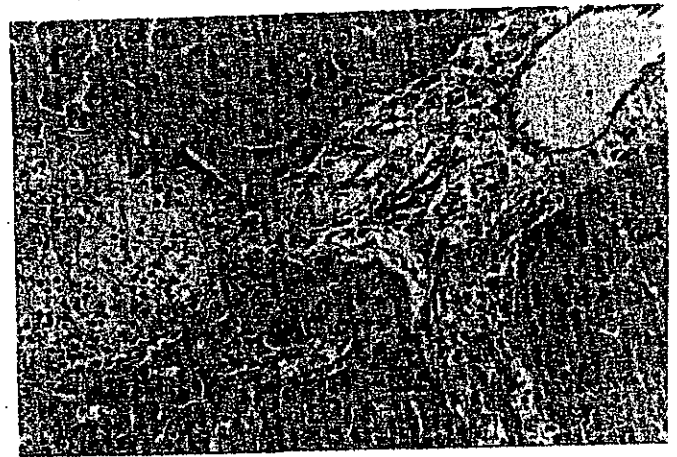
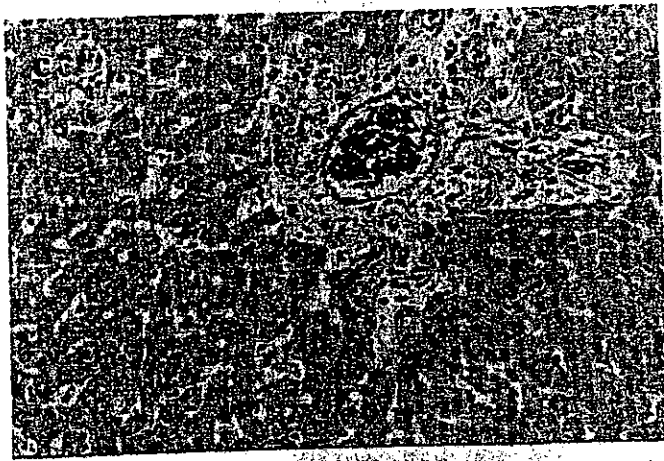
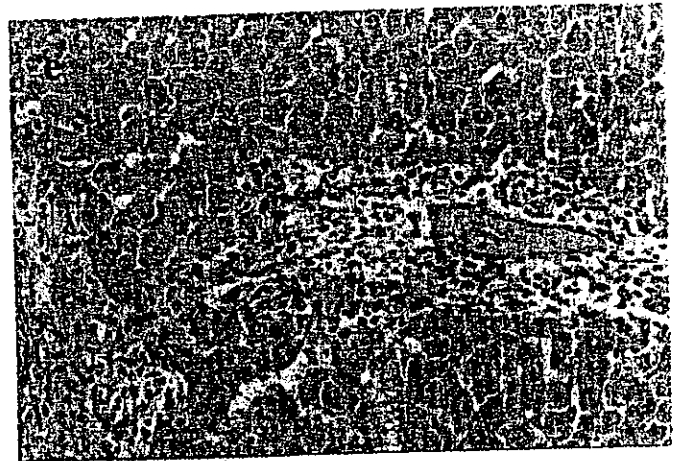
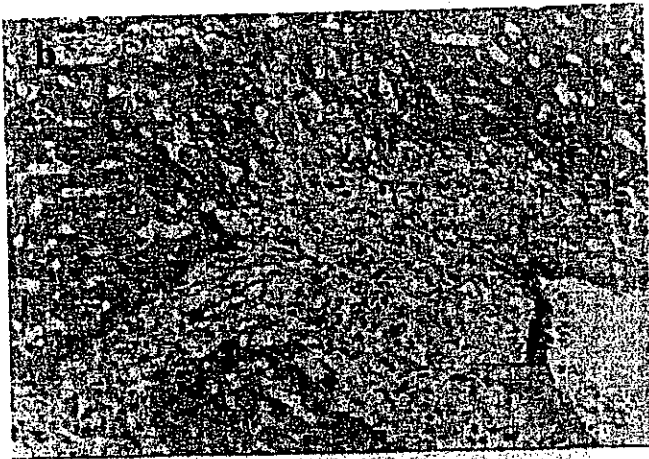
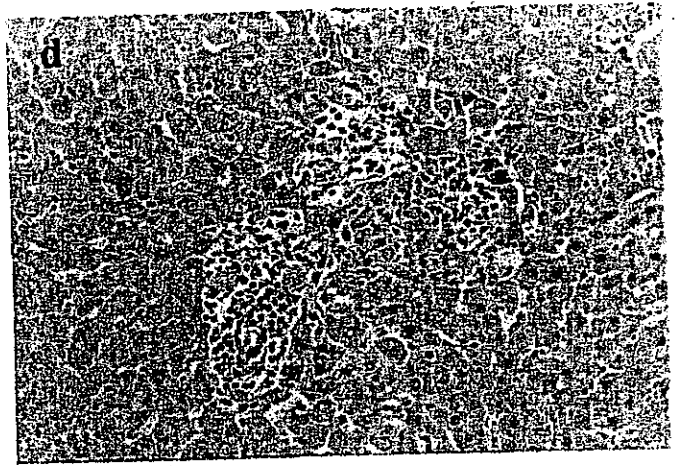
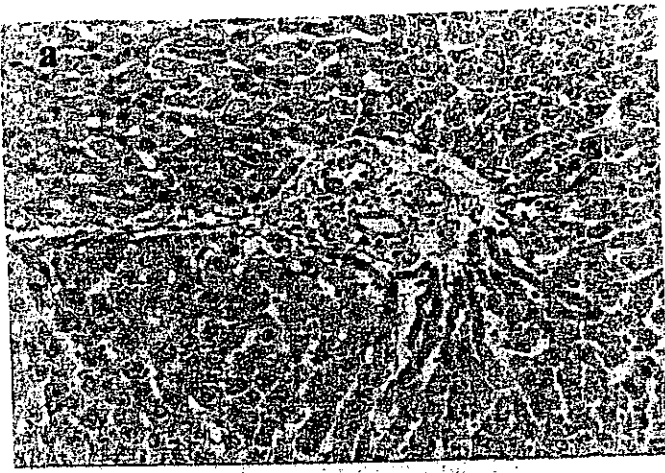


圖 10-1 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估，各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X). (a) 空白對照組, (b) ANIT 損傷組 (c) 麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg, (d) 麻黃連翹赤小豆湯組 2g/kg, (e) 梔子柏皮湯組 1g/kg, (f) 梔子柏皮湯組 2g/kg, (g) 茵陳蒿湯組 1g/kg, (h) 茵陳蒿湯組 2g/kg, (i) Silymarin 組

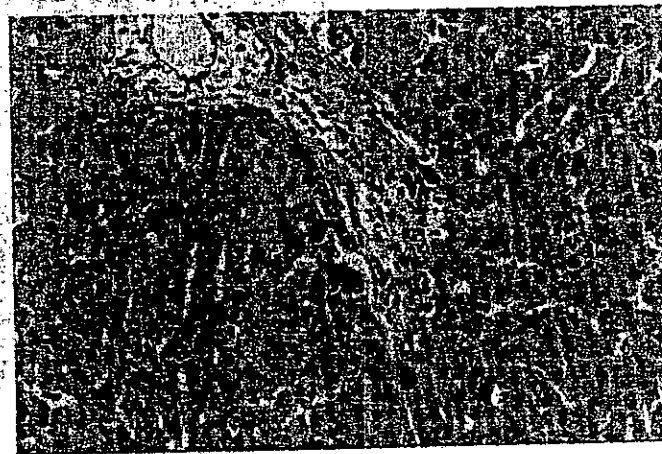
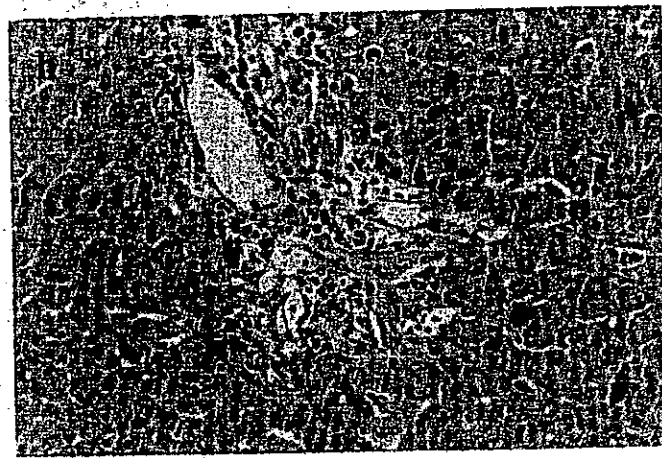
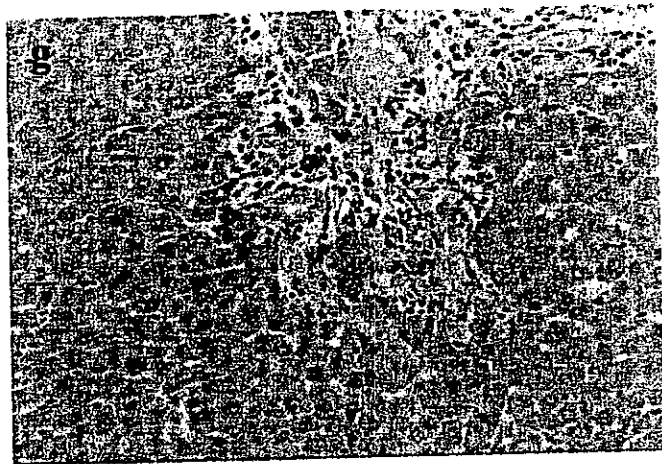


圖 10-2 傷寒論治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估，各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X).
(a) 正常對照組, (b) ANIT 損傷組, (c) 麻黃連翹赤小豆湯組 1g/kg
(d) 麻黃連翹赤小豆湯組 2g/kg, (e) 梔子柏皮湯組 1g/kg
(f) 梔子柏皮湯組 2g/kg, (g) 茵陳蒿湯組 1g/kg, (h) 茵陳蒿湯組 2g/kg
(i) Silymarin 組

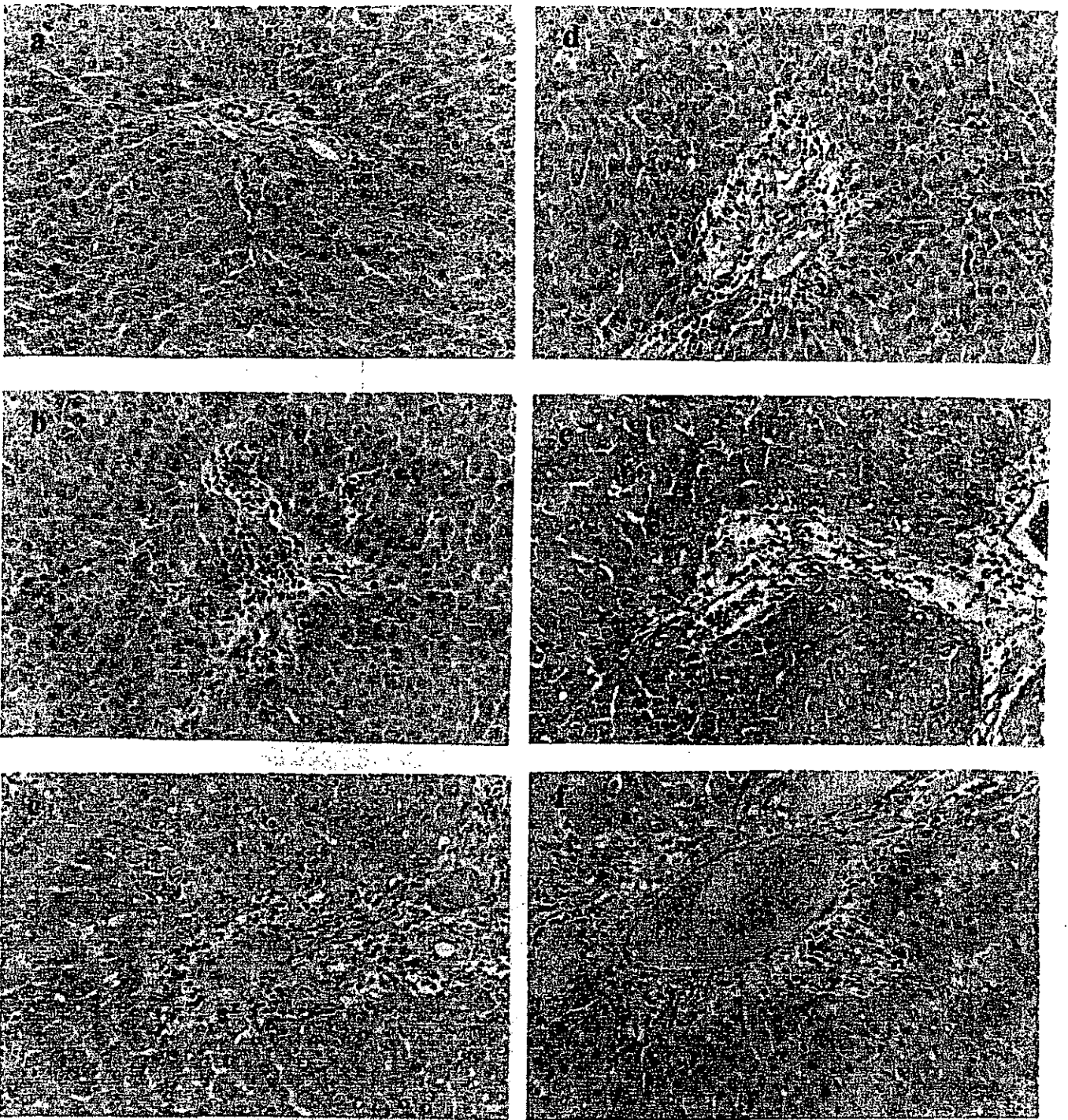


圖 11-1 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估，各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X).
 (a) 正常對照組, (b) ANIT 損傷組, (c) 梔子大黃湯組 1g/kg,
 (d) 梔子大黃湯組 2g/kg, (e) 茵陳五苓散組 1g/kg, (f) 茵陳五苓散組 2g/kg
 (g) 大黃硝石湯組 1g/kg, (h) 大黃硝石湯組 2g/kg, (i) Silymarin 組

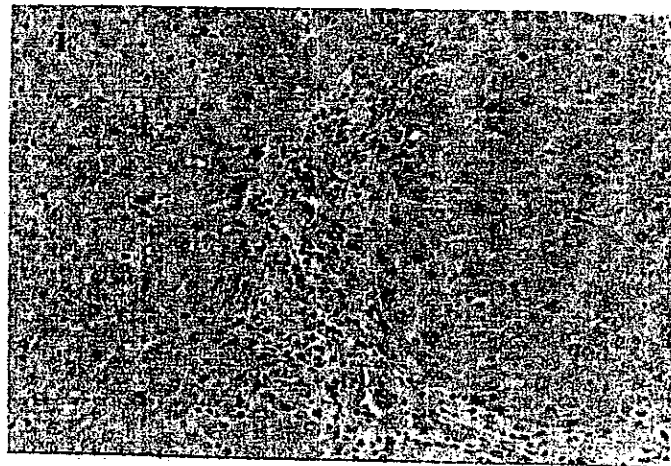
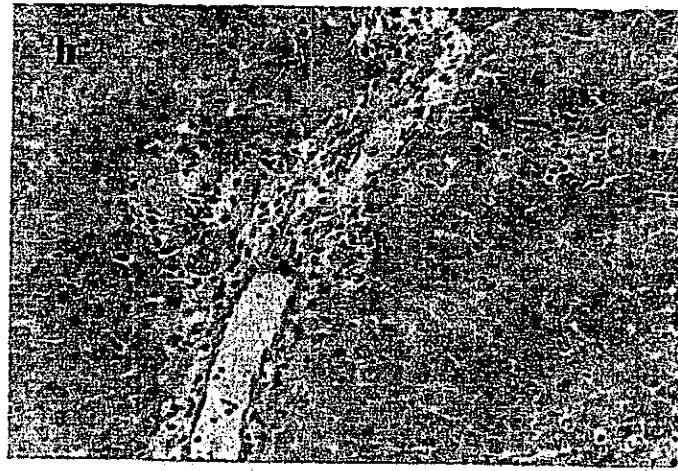
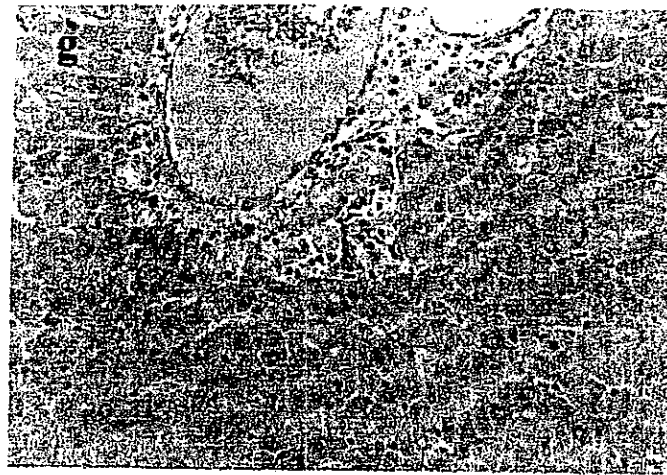


圖 11-2 金匱要略治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估，各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X).
 (a) 正常對照組, (b) ANIT 損傷組, (c) 梔子大黃湯組 1g/kg,
 (d) 梔子大黃湯組 2g/kg, (e) 茵陳五苓散組 1g/kg, (f) 茵陳五苓散組 2g/kg
 (g) 大黃硝石湯組 1g/kg, (h) 大黃硝石湯組 2g/kg, (i) Silymarin 組

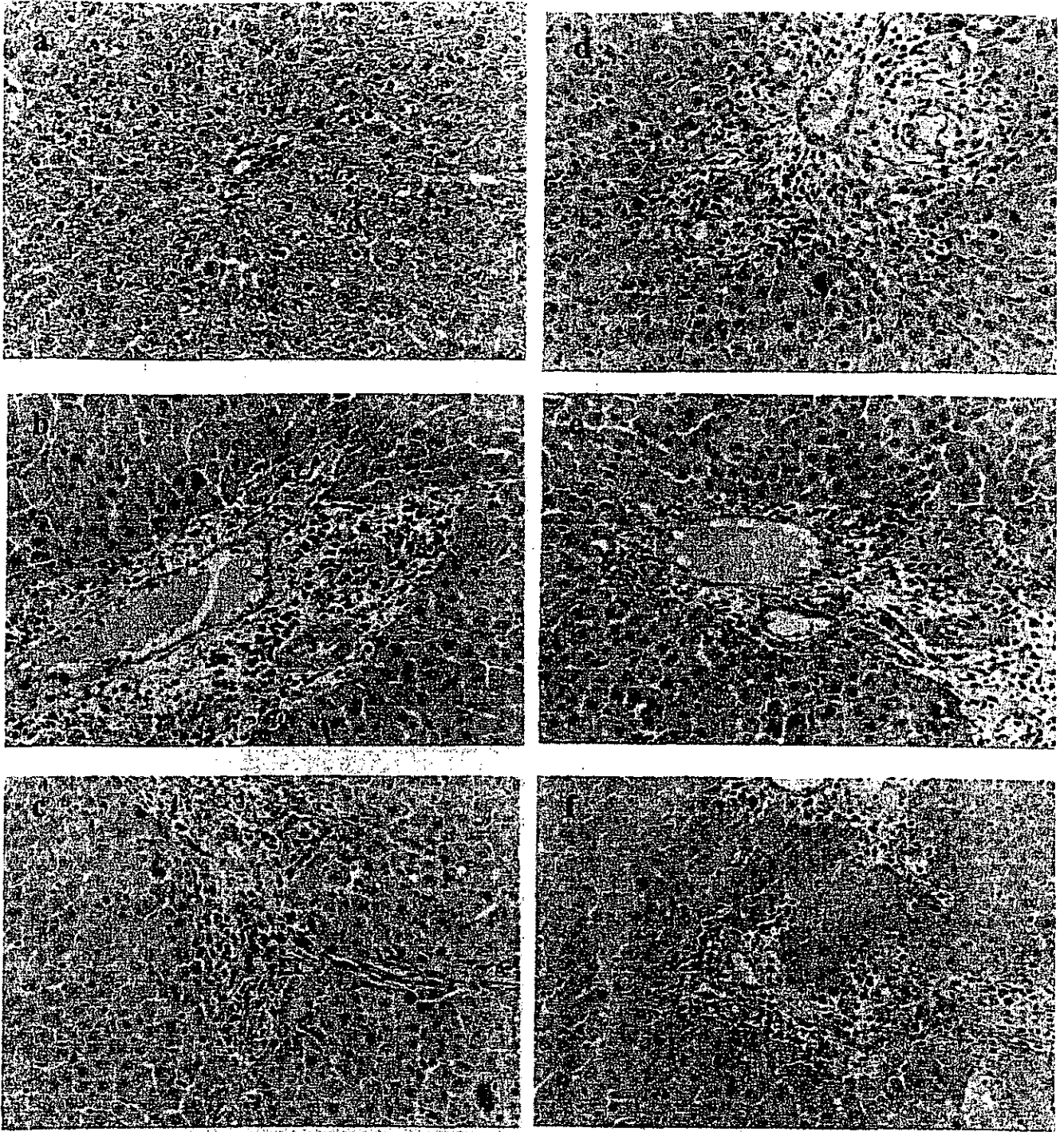


圖 12-1 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估，各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X)

(a) 正常對照組, (b) ANIT 損傷組, (c) 二金湯組 1g/kg
 (d) 二金湯組 2g/kg, (e) 杏仁石膏湯組 1g/kg, (f) 杏仁石膏湯組 2g/kg
 (g) 連翹赤小豆飲組 1g/kg, (h) 連翹赤小豆飲組 2g/kg, (i) Silymarin 組

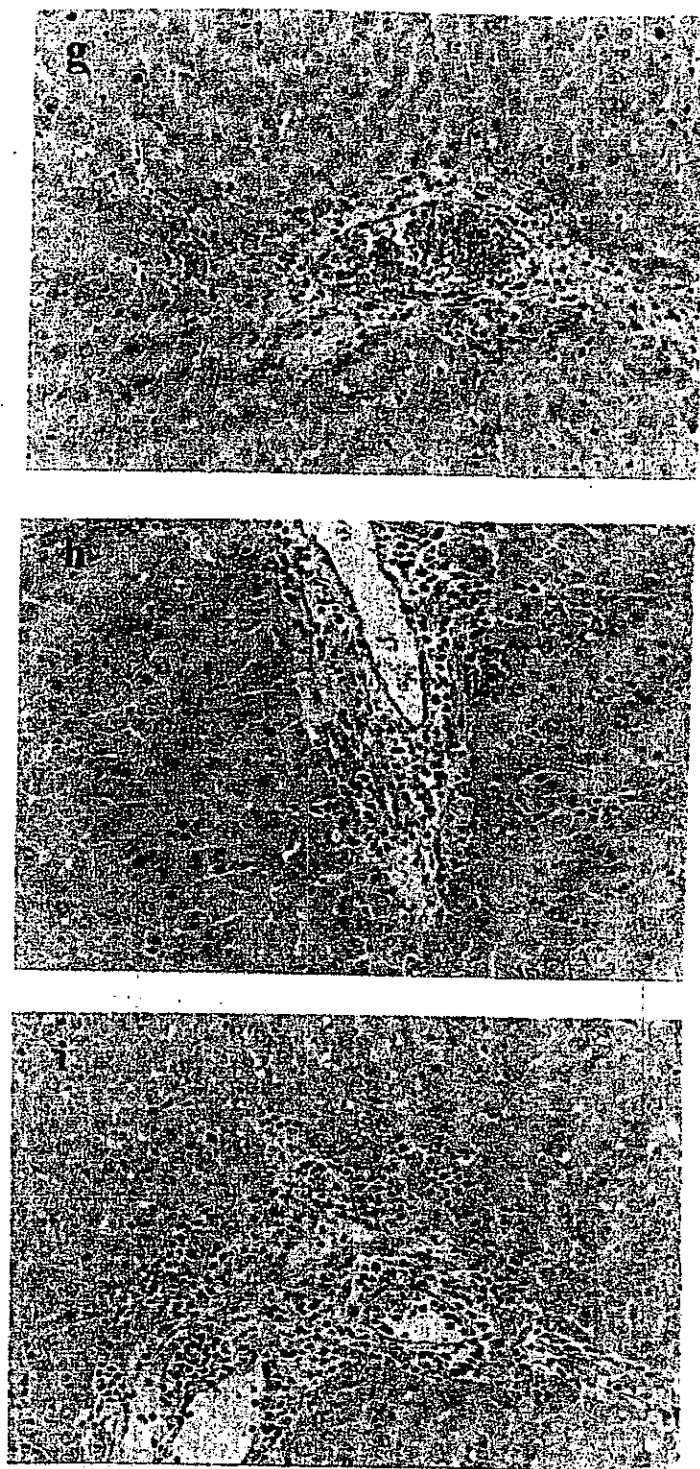


圖 12-2 溫病條辨治黃疸方劑對 ANIT 誘發大白鼠膽道性黃疸型肝炎各組的病理療效評估
 各組在門脈區的比較情形 (H. E. stain, 200X)
 (a) 正常對照組, (b) ANIT 損傷組, (c) 二金湯組 1g/kg
 (d) 二金湯組 2g/kg, (e) 杏仁石膏湯組 1g/kg, (f) 杏仁石膏湯組 2g/kg
 (g) 連翹赤小豆飲組 1g/kg, (h) 連翹赤小豆飲組 2g/kg, (i) Silymarin 組

柒、參考文獻

1. 吳謙，醫宗金鑑·辨陽明病脈證並治全篇，新文豐出版公司，台北，1975，pp. 165-167.
2. 吳謙，醫宗金鑑·黃疸病脈證並治，新文豐出版公司，台北，1975，pp. 177-183.
3. 吳鞠通，溫病條辨·中焦濕溫，志遠書局，台北，1994，pp. 220-224.
4. Lopez M, Mazzanti L. Experimental investigations on alpha-naphthylisothiocyanate as a hyperplastic agent of the biliary ducts in the rat. *J Path & Bact* 1955,69:243-50.
5. Mclean MR, Rees KR. Hyperplasia of bile ducts induced by alpha-naphthyliso-thiocyanate ; experimental biliary cirrhosis free from biliary obstruction. *J Path & Bact* 1958,76:175-88.
6. Goldfarb S, Singer EJ, Popper H. Experimental cholangitis due to alpha-naphthylisothiocyanate(ANIT). *Am J Pathol* 1962 ; 40 : 685-98.
7. Ruwart MJ, Rush BD, Friedle NM, Stachura J, Tarnawski A. 16,16-dimethyl-PGE2 protection against alpha-naphthylisothiocyanate-induced experimental cholangitis in the rat. *Hepatology* 1984 ; 4(4) : 658-60.
8. Nikolaev V, Kerimova M, Naydenova E, Ivanon E, Biochemical changes in alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholangitis in the rat. *Exp Pathol* 1988 ; 33(4) : 261-3.
9. Traiger GJ, Vyas KP, Hanzlik RP. Effect of thiocarbonyl compounds on alpha-naphthylisothiocyanate-induced hepatotoxicity and the urinary excretion of [35s] alpha-naphthylisothiocyanate in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984 ; 15 ; 72(3) : 504-12.

10. Tanaka E, Kinoshita H, Yoshida T, Kuroiwa Y. Trimethadione as a model drug for the evaluation of hepatic drug metabolizing capacity in normal and alpha-naphthylisothiocyanate-intoxicated rats. *Pharmacology* 1982 ; 25(4) : 202-9.
11. Fukumoto Y., Okita K., Kodama T., Noda K. Studies of alpha naphthylisothiocyanate-induced hepatic disturbance. *Hepatogastroenteology* 1980;17(6): 457-64.
12. El-Hawari AM, Plaa GL. Impairment of hepatic mixed-function oxidase activity by alpha and beta- naphthylisothiocyanate: relationship to hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 48(3) 445-58.
13. Eliakim M, Eisner M, Ungar H. Experimental intrahepatic obstructive jaundice following ingestion of alpha-naphthylisothiocyanate. *Bull Res Council, Israel* 1959 ; 8E : 7-17.
14. Mitamura T. Alterations of high density lipoproteins in experimental intrahepaticolestasis in the rat induced by administration of alpha-naphthylisothiocyanate. *J Biochem (Tokyo)*1984 ; 95(1) : 29-36.
15. Lock S., Lavigne J., Plaa GL. The effect of alpha-naphthylisothiocyanate on bile secretion prior to and during the onset of cholestasis in the rat. *Toxicol Lett* 1982;10(4): 427-35.
16. Krell H., Hoke H., Pfaff E. Development of intrahepatic cholestasis by alpha-naphthylisothiocyanate in rats. *Gastroenterology* 1982;82(3):507-14.
17. Wooley J., Mullock BM., Hinton RH. Reflux of billiary components into blood in experimental intrahepatic cholestasis induced in rats by treatment with alpha-naphthylisothiocyanate. *Clin Chim Acta* 1979;15;92(3):381-6.
18. De Lamirande E., Plaa GL. 1,3-Butanediol pretreatment on the cholestasis induced in rats by manganese-bilirubin combination, tauroolithocholic acid, or alpha-naphthylisothiocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59(3): 467-75.
19. Di Padova C., Di Padova F., Triapepe R., Stramentionoli G. S-adenosyl-L-methionine protection against alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestasis in the rat. *Toxicol Lett* 1985;29(2-3): 131-6.
20. 吳謙，醫宗金鑑·辨陽明病脈證並治全篇，新文豐出版公司，台北，1975，
p. 165.

21. 吳謙，醫宗金鑑·辨陽明病脈證並治全篇，新文豐出版公司，台北，1975，
p. 167.
22. 吳謙，醫宗金鑑·辨陽明病脈證並治全篇，新文豐出版公司，台北，1975，
p. 166.
23. 吳謙，醫宗金鑑·黃疸病脈證並治，新文豐出版公司，台北，1975，p. 177.
24. 吳謙，醫宗金鑑·黃疸病脈證並治，新文豐出版公司，台北，1975，p. 177
25. 吳鞠通，溫病條辨·中焦濕溫，志遠書局，台北，1994，p. 220.
26. 吳鞠通，溫病條辨·中焦濕溫，志遠書局，台北，1994，p. 222.
27. 吳鞠通，溫病條辨·中焦濕溫，志遠書局，台北，1994，p. 224.
28. Jonker AM, Dijkhuis FWJ, Bose A, Hardonk MJ and Grond J.
Immunohistochemical study of extracellular matrix in acute galactosamine
hepatitis in rats. *Hepatology* 1992;15:423-431.
29. H.M. Mehendale, R.A. Roth, A. Jay Gandolfi, J.E. Klaunig, John J. Lemasters,
and L.R. Curtis. Novel mechanisms in chemically hepatotoxicity, *The FASEB
Journal* 1994;8:1286-1287.