



行政院衛生署八十八年度委託研究計畫

葛根芩連湯對熱原性發燒大鼠與急性熱中暑大鼠體  
溫調節作用之研究

委託研究成果報告

執行機構：私立中國醫藥學院

計畫主持人：闕甫予

研究人員：吳龍源、謝佳玲、邵立珠、闕甫仁

執行期限：87年1月1日至88年6月30日

# 目 錄

## 摘 要

中文摘要.....	1
英文摘要.....	2

## 目 次

前 言.....	3
材料與方法.....	5
結 果.....	9
討 論.....	11
結論與建議.....	13
參考文獻.....	14

## 圖目錄

圖1. 葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物相關標準品薄層層析法檢驗鑑別分析圖.....	16
圖 1-1 葛根芩連湯、炙甘草及對照標準品 glycyrrhizin.....	16
圖 1-2 葛根芩連湯、葛根及對照標準品 daidzein.....	16
圖 1-3 葛根芩連湯、黃連及對照標準品 berberine.....	17
圖 1-4 葛根芩連湯、黃芩及對照標準品 wogonin.....	17

## 表目錄

表 1. 葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物之萃取率.....	17
表 2. 口服給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下正常大鼠體溫之影響.....	18
表 3. 腹腔給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下正常大鼠體溫之影響.....	19
表 4. 口服給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下 lipopolysaccharide (LPS)、interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫之影響.....	20
表 5. 腹腔給予給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下 lipopolysaccharide (LPS)、interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫之影響.....	21
表 6. 腹腔給予給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對熱中暑大鼠體溫及其相關生理參數之影響.....	22
附 錄 5.....	24

# 葛根芩連湯對熱原性發燒大鼠與急性熱中暑大鼠體溫調節作用之研究

關甫仔

中國醫藥學院

## 摘要

葛根芩連湯又名葛根黃芩黃連湯，出典於傷寒論，由葛根（*Puerariae Radix*）、黃芩（*Suctellariae Radix*）、黃連（*Coptidis Rhizoma*）與炙甘草（*Glycyrrhizae Radix*）等四味藥物所組成，主解表清裏，清熱解毒；中醫臨床上常用來治療洩瀉、痢疾、身熱煩渴等症。現代藥理學研究顯示亦示葛根芩連湯具降低心跳速率、抗心率不整、抗菌作用及抗缺氧等作用；此外，葛根芩連湯對五聯疫苗誘發發熱家兔亦具明顯之解熱作用。然有關葛根芩連湯解熱之作用機轉至今仍並未見有研究報告提出，因此，本研究乃針對外生性致熱原 lipopolysaccharide 及主要內生性熱原 IL-1 $\beta$  等誘發發熱之動物模式進行葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物解熱作用療效評估；此外，並進一步探討葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對於急性熱中暑大鼠之預防效果；期能加速中醫藥之現代化及有助於中藥方劑之開發與應用。

實驗結果顯示，葛根芩連湯具明顯之解熱、降溫、治療及預防熱中暑作用（延長產生熱中暑及存活之時間），其作用機轉則可能與抑制腦內 IL-1 $\beta$  之活性有關。而其配伍組成之葛根、黃芩與黃連在此溫度調控作用上可能扮演一協同之作用，而炙甘草則以其具調和諸藥之功，在口服時增加腸胃吸收，腹腔投藥時則起緩和藥性之作用。

關鍵詞：葛根芩連湯，熱原性發燒，急性熱中暑

## **The Thermoregulatory Effects of Ge-Gen-Qin-Lian-Tang on Pyrogenic Fever and Acute Heatstroke in Rats**

**Chueh Fu-Yu**

**China Medical College**

### **ABSTRACT**

Ge-Gen-Qin-Lian-Tang, was made up of Puerariae Radix, Suctellariae Radix, Coptidis Rhizoma and Glycyrrhizae Radix, was used as a febril prescription by the traditional Chinese physicians. It was firstly described in Shang-Han-Lun, an ancient Chinese medical book, to cure diarrhea-induced fever. It was reported to have antidysrhythmic, anti-anoxia, antiviral and antipyretic effects. However, the antipyretic mechanism of Ge-Gen-Qin-Lian-Tang is not investigated even till now. On this account, the purpose of the present study was intended to investigate the thermoregulatory mechanism of Ge-Gen-Qin-Lian-Tang on pyrogenic fever and heatstroke in rats.

In conclusion, Ge-Gen-Qin-Lian-Tang exerts its anti-heatstroke and antipyretic effects mainly through the central nervous IL-1 $\beta$  mechanisms.

Keywords : Ge-Gen-Qin-Lian-Tang, Pyrogenic Fever, Heatstroke

## 壹、前言

發燒 (fever) 一般是指體溫不正常的升高，為人體生病時最常發生之反應。通常發燒是人體正常功能的表現，當受到外來物的侵入時，體內就會產生一連串的抵抗反應，進而引起發燒。臨床上，一些感染的疾病如：神經性梅毒 (neurosyphilis)、慢性關節炎及癌症等，發燒有助於體內對這些疾病的抵抗 (增加體內免疫系統活性)；然而過高或過久之發燒對於人體尤其是腦神經往往會造成無法彌補的傷害<sup>(1)</sup>；因此適時適量的給予解熱劑，在臨床上是有其必要性。

傳統上把能引起人體或動物發熱的物質，通稱為致熱原 (pyrogen)，又可分為外生性致熱原 (exogenous pyrogens) 及內生性致熱原 (endogenous pyrogens)<sup>(2)</sup>。1923 年 Seibert 指出引起動物體發燒的物質主要是來自葛蘭氏陰性菌細胞壁受破壞所游離出的毒素，稱為細菌內毒素 (bacterial endotoxin)，細菌內毒素會造成動物畏寒、發燒等症狀<sup>(3)</sup>；1943 年 Shear 根據細菌內毒素結構上特性，另命名為 lipopolysaccharide 簡稱為 LPS<sup>(4)</sup>。IL-1 為細菌內毒素誘發發燒機制中，所媒介之最主要內生性熱原<sup>(5)</sup>，實驗發現當側腦室給予大鼠 IL-1 $\beta$ ，可誘發一具劑量依存性、明顯持久之高溫<sup>(6)</sup>，其致熱作用可能是經由促進下視丘內前列腺素(PGE<sub>2</sub>)之合成所致<sup>(7)</sup>。

我國傳統醫學之“熱証”並不等於“發燒”，凡發熱及不發熱的一些“熱象”均屬“熱証”；又分為表熱和裏熱，表熱宜用解表藥，裏熱則需用清熱藥，其範圍更廣泛且複雜。但一般所謂“發燒”之患者辨証大多仍屬“熱証”。因此，“解熱”作用仍是清熱瀉火、清熱解毒、清熱燥濕及清虛熱或暑熱等清熱與解表藥物或方劑於中藥藥理研究上常用的指標之一<sup>(8)</sup>。

葛根芩連湯 (Ge-Gen-Qin-Lian-Tang; GQLT) 又名葛根黃芩黃連湯，出典於傷寒論，由葛根 (Puerariae Radix; PUE)、黃芩 (Suctellariae Radix; SUC)、黃連 (Coptidis Rhizoma; COP) 與炙甘草 (Glycyrrhizae Radix; GLY) 等四味藥物所組成，「葛根解肌於表，芩、連清熱於裏，甘草則合表裏而並和之爾」<sup>(9)</sup>；主解表清裏，清熱解毒；中醫臨床上常用來治療洩瀉、痢疾、身熱煩渴等症<sup>(10)</sup>。現代藥理學研究顯亦示葛根芩連湯具降低心跳速率、抗心率不整<sup>(11)</sup>及抗缺氧<sup>(12)</sup>等作用；體內、外抑菌試驗證明葛根芩連湯對金黃色葡萄球菌、肺炎雙球菌

和痢疾桿菌具抗菌作用<sup>(13)</sup>；此外，葛根芩連湯對五聯疫苗誘發發熱家兔亦具明顯之解熱作用<sup>(13)</sup>，且其組成之葛根<sup>(14)</sup>、黃芩<sup>(15)</sup>、黃連<sup>(16)</sup>與炙甘草<sup>(17)</sup>等四味藥物亦具有相當程度之解熱作用。因此，本研究首先乃利用正常大鼠或外生性致熱原 (exogenous pyrogens) lipopolysaccharide (簡稱為LPS, 又稱細菌內毒素 (bacterial endotoxin)) 和主要內生性熱原 (endogenous pyrogens) IL-1 $\beta$  等誘發發熱之動物模式，探討葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物於室溫下解熱降溫作用之機轉，以及各單味組成藥物在此作用中扮演之角色進行更深入之探討。

熱中暑 (heatstroke) 一般是指過多熱量聚積體內發散不良而引起全身各個器官功能障礙之症狀<sup>(18)</sup>。動物長期暴露於高溫之環境下，當熱量之產生超過熱量之散失時，會導至高溫、過度換氣現象，使得動脈中大量二氧化碳喪失，血液之酸鹼失調；體溫不斷增高，造成各器官組織嚴重受傷，或是熱刺激增加靜脈壓和週邊血管擴張、心跳加速，進而造成心衰竭，血壓下降（亦即熱中暑產生），各器官血流不足，腎、肝、肺、肌肉等組織壞死；其中循環之改變以及直接高溫傷害腦組織，會導致腦血管充血、腦水腫和其他神經傷害。而腦水腫和腦充血則會引起顱內壓增加<sup>(19)</sup>。平均血壓下降和顱內壓增加，則會使腦通流壓 (cerebral perfusion pressure) 減少，進而造成腦血流量減少或腦缺血，並促使下視丘 IL-1 $\beta$ 、5-HT 和 DA 濃度的增加，中樞神經系統受到傷害，一系列複雜之作用導致熱中暑病症於焉產生，甚或死亡<sup>(19,20)</sup>。

臺灣地處亞熱帶，夏季高溫多雨，加上全球性之溫室效應，更使得氣溫連創新高，中暑患者日益增加，輕則影響日常生活與工作，重則導致死亡，不可不慎。一般而言，熱中暑之治療仍以急速降低體溫、支持心血管循環系統或減少中樞神經傷害等對症療法為主，惟死亡率仍高<sup>(18)</sup>；我國傳統中醫藥對於熱中暑之治療則以解熱利尿為主，強調預防勝於治療。因此本研究最後擬針對葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物預防急性熱中暑大鼠之療效進行評估，俾有助於開發中藥之新用途。

## 貳、材料與方法

### 一、實驗試劑

1. Lipopolysaccharide D1 Escherichia coli (LPS), Aspirin, Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Sodium pentobarbital, Urethane; (Sigma)。
2. Glycyrrhizin, Daidzein, Berberine, Wogonin; (Yoneyama Standard)。
3. 葛根芩連湯組成藥物：葛根 (Puerariae Radix)、黃芩 (Scutellariae Radix)、黃連 (Coptidis Rhizoma)、炙甘草 (Glycyrrhizae Radix) 等藥材皆購自台中市興隆藥材行。

### 二、葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物之基原、成分鑑定與製備

#### (一) 基原鑑定：

本研究所使用藥材之基原經本所 (中國醫藥學院 中國藥學研究所) 陳所長忠川教授鑑定如下：

1. 葛根 (Puerariae Radix)：為豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (WILLD.) OHWI 之乾燥根。
2. 黃芩 (Scutellariae Radix)：為唇形科植物黃芩 *Scutellaria baicalensis* GEORGI. 之乾燥根。
3. 黃連 (Coptidis Rhizoma)：為毛茛科植物黃連 *Coptis chinensis* FRANCH 之乾燥根莖。
4. 炙甘草 (Glycyrrhizae Radix)：為豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* FISCH 之根或根狀莖。

#### (二) 製備：

將葛根 (Puerariae Radix)、黃芩 (Scutellariae Radix)、黃連 (Coptidis Rhizoma) 與炙甘草 (Glycyrrhizae Radix) 等藥材，以3：2：1：1 (1800g：1200g：600g：600g) 之比例，加適量之純水煮沸2小時後，用紗布過濾，收集濾液，如此反覆三次，合併濾液，再經減壓濃縮至乾，即得葛根芩連湯粗提取物備用。其



各單味組成藥物，各取 4000g 依上述方法抽取。

- (三) 葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物萃取物之相關標準品薄層析檢驗鑑別分析：

本研究依據行政院衛生署藥物食品檢驗局出版之中藥檢驗方法專輯(三)製劑薄層析法書中所載之主要標準樣品檢測方法<sup>(21)</sup>，在本所植物化學專家李教授珮端協助指導下進行分析鑑別；結果如圖 1 所示。

### 三、實驗動物

本實驗採用 Sprague-Dawley (S.D.) 大鼠，均選用雄性，體重約為 200-280 g，4-5 隻一籠，飼養室溫度維持  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ，光照與黑暗各為 12 小時 (06:00 亮燈，18:00 關燈)，飲水及飼料均不加以限制，全部實驗皆在白天燈亮情形下進行。

### 四、實驗方法

- (一) 大鼠之訓練與體溫 (肛溫) 之測量方法：

將大鼠固定於老鼠固定架上訓練 4 至 7 天使大鼠習慣於固定架上不動，選擇較適應之大鼠置於恆溫箱 ( $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ) 中，以一外包 PE-200 的 copper-constantan 熱電偶線插入大鼠肛門內約 6 公分，另一端連接至溫度記錄器 (portable hybrid recorder, Yokogawa Hokushin Electric, Japan) 測量並記錄大鼠之直腸溫度 (肛溫)。

- (二) 大鼠腦內給藥管之安裝技術

依方法 (一) 訓練並選擇較適應之大鼠以 sodium pentobarbital (45 mg/kg; i.p.) 麻醉，並以恆溫板維持其體溫於  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ，將其頭部以立體定位儀固定，手術前頭部先以碘酒擦拭，再以 70% 酒精消毒，所有手術器械 (電鑽及燒灼止血器除外) 及棉花球、螺絲、給藥管之內管和外管等，皆需以高壓滅菌鍋滅菌。用手術刀劃開頭蓋骨，利用棉球除去血跡並將皮下

組織撥開，使前囟 (bregma) 和 lambda 露出，調整 teeth bar 高度，使 bregma 和 lambda 位於同一水平面上，以前囟為基點，利用定位圖譜，定出側腦室 (lateral ventricle; LV) 的座標 (LV: 前門往後 0.08 cm, 左側或是右側移動 0.15 cm, 深 0.35-0.4 cm)，使用電鑽鑽開一小孔，並在附近頭蓋骨鑽開二小孔置入二螺絲釘、再根據上述座標準確地將給藥管之外管置入，並以牙粉將其與二螺絲固定於大鼠頭上，待牙粉乾後，上碘酒，並視需要加以縫合，給予 0.2ml procaine penicillin G (200 IU/ml/day; i.m.) 三天，以預防感染。手術後，第三天恢復上架訓練，一星期後即開始正式實驗。

### (三) 室溫下對正常大鼠體溫變化之影響

選擇上述較適應之大鼠，將大鼠固定於大鼠固定架上置於恆溫箱 ( $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) 中，依方法1，測量並記錄大鼠之肛溫，待溫度穩定後，口服或腹腔給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物粗提取物 (0.1, 1, 5, 10 g/kg)，觀察並記錄 4 小時，對照組投與同體積之 vehicle; 正對照組給予 Aspirin (75, 150 mg/kg; i.p.)。

### (四) 對室溫下 Lipopolysaccharide (LPS) 誘發高溫大鼠體溫變化之影響

選擇上述較適應之大鼠，將大鼠固定於大鼠固定架上置於恆溫箱 ( $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) 中，依方法1，測量並記錄大鼠之肛溫，待溫度穩定後，給予 LPS ( $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ , i.p.) 誘發高溫，5 分鐘後，口服或腹腔給予葛根芩連湯全方及其各單味組成粗提取物，繼續觀察並記錄大鼠之直腸溫度變化 4 小時；對照組投與同體積同給藥途徑之 vehicle; 正對照組給予 Aspirin (0.075, 0.15 g/kg; i.p.)。

### (五) 對室溫下 Interleukin- $1\beta$ (IL- $1\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫變化之影響

同前法選擇上述較適應之大鼠，將大鼠固定於大鼠固定架上置於恆溫箱 ( $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) 中，依方法1，測量並記錄大鼠之肛溫，待溫度穩定後，側腦室給予 interleukin- $1\beta$  (10ng/rat) 誘發高溫，120 分鐘後，口服或腹腔給予葛根芩連湯全方及其各

單味組成藥物粗提取物，繼續觀察並記錄大鼠之直腸溫度變化 4 小時；對照組投與同體積之 vehicle；正對照組給予 Aspirin (0.075, 0.15 g/kg; i.p.)。

#### (六) 對熱中暑大鼠體溫及其相關生理參數變化之影響

將雄性 S.D. 大鼠以 urethane (1.4g/kg; i.p.) 麻醉，進行股動脈插管手術，將股動脈之三通管與壓力轉換器相接，以電腦化血壓計記錄器 (Biopac System) 記錄血壓、平均動脈壓及心跳。另外以一外包 PE-200 的 Copper-constantan 熱電偶線插入動物直腸約 6-7 公分，另一端連接到溫度記錄器，測量並記錄直腸溫度。準備工作完成後，將大鼠放入可調控之恆溫箱 (Model IB-81; YAMATA)，箱內溫度先維持於 24°C，使大鼠適應一段時間（至少一小時以上），待穩定後，腹腔給予葛根苓連湯全方及其各單味組成萃提取物，並將恆溫箱溫度上升固定於 42°C，觀察大鼠血壓，心跳及肛溫變化，當直腸溫度上升達 42°C 左右、平均動脈壓急劇下降時，視為中暑發生（大約 1 小時左右），此時將恆溫箱門打開，使恆溫箱內溫度降至 24±1°C，觀察並記錄開始升溫至熱中暑產生時間 (onset time)、存活時間 (survival time; 熱中暑發生至死亡之時間) 及一切生理參數之變化；對照組投與同體積之 vehicle。

#### (七) 統計學分析

本實驗所得之數據，均以 one-way ANOVA 法統計並分析其間差異之顯著性，凡 P 值小於 0.05 以下時，則認為有統計意義。

## 參、結果

### 一、葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物之萃取率

如表 1 所示，葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物之萃取率，分別約在 10% 至 28% 左右。

其中葛根由於澱粉含量較高熬煮時極易糊化，需用較大量水煮及較多層之紗布過濾，故萃取率較低。

### 二、葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下正常大鼠體溫變化之影響

如表 2 所示，口服給予不同劑量 (1, 5 g/kg) 之葛根芩連湯對正常清醒大鼠具明顯之降溫作用 ( $P < 0.01$ )，口服後約 120 分鐘時可降至最低，持續時間則會隨劑量增加而延長。各單味組成藥物中，葛根 (5, 10 g/kg)、黃芩 (0.5, 1 g/kg) 與炙甘草 (5, 10 g/kg) 分別於口服 180、180 和 120 分鐘後大鼠體溫可降至最低 ( $P < 0.05$ )，黃連 (10 g/kg) 則需 240 分鐘後體溫方可降至最低 ( $P < 0.01$ )。而口服給予葛根芩連湯及其各單味組成藥物之降溫作用均具劑量依存性。

在腹腔給藥方面 (如表 3 所示)，除炙甘草 (5 g/kg;  $P < 0.05$ ) 外，葛根芩連湯 (1, 2 g/kg) 及其各單味組成藥物葛根 (0.5, 1 g/kg)、黃芩 (0.1, 1 g/kg) 與黃連 (0.05, 0.1 g/kg) 分別於腹腔注射 30-60 分鐘左右即具明顯之降溫作用 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )，不僅起效時間 (onset) 短，作用時間 (duration) 更長達 4 小時以上，明顯優於口服給藥。

### 三、葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下 lipopolysaccharide (LPS)、interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫變化之影響

LPS (100 $\mu$ g/kg) 腹腔給予或側腦室給予 IL-1 $\beta$  (10 ng/2 $\mu$ l) 120 分鐘後，可誘發一明顯且持久之高溫 (大於 5 小時)。如表 4

及表5所示，不論口服或腹腔給予葛根芩連湯或各單味組成藥物均可顯著降低 LPS 與 IL-1 $\beta$  所誘發之高溫；且葛根芩連湯 (5 g/kg, p.o. ; 1 g/kg, i.p) 時，其解熱作用與腹腔給予 0.15 g/kg 之 Aspirin 效果相當；而葛根 (0.5 g/kg, i.p.) 之解熱效果則略強於 0.15 g/kg 之 Aspirin (i.p.) 。

#### 四、腹腔給予給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對熱中暑大鼠體溫及其相關生理參數變化之影響

如表 6 所示，當麻醉大鼠暴露於高溫 (42°C) 下，血壓、肛溫以及心跳均會隨著暴露時間之增加而升高，大約 63 分鐘左右則會導致熱中暑的產生，此時因高環境溫度刺激而上升之血壓會急速下降，肛溫仍維持高溫，直至動物死亡，其存活時間約 15 分鐘左右。在升高環境溫度前預先腹腔給予葛根芩連湯或各單味組成藥物，結果顯示葛根芩連湯 (2, 5 g/kg)、葛根 (5 g/kg)、黃芩 (5 g/kg) 可明顯延長產生熱中暑及存活之時間；而黃連 (0.1 g/kg) 則僅能延長其存活之時間。

## 肆、討論

葛根芩連湯為中醫臨床上常用之解表清裏，清熱解毒方劑<sup>(10)</sup>，具有明顯之抗菌、抗病毒、解熱等作用<sup>(13)</sup>；而其組成之葛根<sup>(14)</sup>、黃芩<sup>(15)</sup>、黃連<sup>(16)</sup>與炙甘草<sup>(17)</sup>等四味藥物目前研究亦發現分別具有不同程度之解熱降溫作用。因此，本研究之目的乃希望藉由利用正常大鼠、主要外生性致熱原 (LPS) 或內生性熱原 (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫，以及急性熱中暑等與體溫調控相關之動物模式，探討葛根芩連湯全方在解熱降溫作用方面之機轉，以及各單味組成藥物在此作用中扮演之角色。

對於正常大鼠在室溫下體溫之影響方面，就給藥途徑而言，葛根芩連湯及其各單味組成藥物不論是在有效劑量或起效時間 (onset)、作用強度與持續時間 (duration) 均明顯優於口服給藥，此可能與方劑本身有效成分之吸收代謝有關。在配伍方面，口服給予葛根芩連湯及其各單味組成藥物，可明顯發現以葛根芩連湯之降溫作用最強，啟始時間最早，持續時間亦最長；而在相同之劑量下葛根、黃連及炙甘草對正常大鼠均不具降溫作用，黃芩則具較遲之啟始時間；而腹腔給予時，葛根芩連湯與葛根之降溫作用相若，但黃芩、黃連之降溫作用較前二者強，炙甘草則仍不具作用。由此可推知葛根、黃芩與黃連在此作用下可能為一協同之作用，而炙甘草則如古代典籍所言具調和諸藥之作用，在口服時增加腸胃吸收，腹腔投藥時則取緩和藥性之功。

在解熱作用方面，研究結果發現不論口服或腹腔給藥均以葛根芩連湯全方之解熱作用最強，可知方劑在疾病治療之運用方面有其一定之優點與道理可尋。又 LPS (lipopolysaccharide) 為葛蘭氏陰性菌細胞壁受破壞所游離出的毒素，稱為細菌內毒素 (bacterial endotoxin)，會造成動物畏寒、發燒等症狀<sup>(3, 4)</sup>。IL-1 源自於巨噬細胞 (macrophage)、免疫性 T、B 淋巴細胞和血管內皮細胞等，隨著血液循環分布全身<sup>(22)</sup>，亦可由中樞星狀細胞 (astrocyte) 和微小神經膠細胞 (microglia) 合成<sup>(23, 24)</sup>；IL-1 為細菌內毒素誘發發燒機制中，所媒介之最主要內生性熱原<sup>(5)</sup>，IL-1 又可分為 IL-1 $\alpha$  與 IL-1 $\beta$  二種，實驗發現當側腦室給予大鼠 IL-1 $\beta$ ，可誘發一具劑量依存性、明顯持久之高溫(大於 6 小時)<sup>(6)</sup>。故葛根芩連湯之解熱作用可能是藉由抑制內生性致熱原 IL-1 $\beta$  所達成。

動物長期暴露於高溫之環境下 ( $> 42^{\circ}\text{C}$ )，當熱量之產生超過熱量之散失時，會導至高溫，動物不斷藉喘氣來散熱，因而表現出過度換氣 (hyperventilation) 現象，使得  $\text{Pco}_2$  下降，動脈中大量二氧化碳喪失，血液之酸鹼失調， $\text{pH}$  值上升，由於體溫不斷增高，可能直接造成各器官組織嚴重受傷，或是熱刺激增加靜脈壓 (venous pressure) 和週邊血管擴張 (peripheral vasodilatation)、心跳加速，進而造成心衰竭、心輸出量減少，血壓下降 (亦即熱中暑產生)，各器官血流不足， $\text{sGOT}$ 、 $\text{sGPT}$ 、 $\text{k}^+$ 、 $\text{BUN}$  和  $\text{glucose}$  等增加，腎、肝、肺、肌肉等組織壞死。其中循環之改變以及直接高溫傷害腦組織，會導致腦血管充血 (vasocongestion)、腦水腫 (cerebral edema) 和其他神經傷害 (neuron damage)。而腦水腫和腦充血則會引起顱內壓增加 (intracranial hypertension,  $\text{ICP}$ )<sup>(19)</sup>。平均血壓下降 ( $\text{MAP}$ ) 和顱內壓 ( $\text{ICP}$ ) 增加，則會使腦通流壓 (cerebral perfusion pressure,  $\text{CPP}$ ) 減少 ( $\text{MAP} - \text{ICP} = \text{CPP}$ )，進而造成腦血流量減少或腦缺血，並促使下視丘  $\text{IL-1}\beta$ 、 $5\text{-HT}$  和  $\text{DA}$  濃度的增加，中樞神經系統受到傷害，一系列複雜之作用導致熱中暑病症於焉產生，甚或死亡<sup>(19,20)</sup>。實驗結果顯示葛根芩連湯、葛根、黃芩均可明顯延長產生熱中暑及存活之時間，具預防與治療熱中暑之開發與運用價值；此外，由於葛根芩連湯可降低  $\text{IL-1}\beta$  誘發之高溫，故其減緩熱中暑產生之機轉亦可能與抑制腦內  $\text{IL-1}\beta$  之活性有關。

## 伍、結論與建議

### (一) 結論

葛根芩連湯具明顯之解熱、降溫、治療及預防熱中暑作用，其作用機轉則可能與抑制腦內 IL-1 $\beta$  之活性有關。而其配伍組成之葛根、黃芩與黃連在此溫度調控作用上可能扮演一協同之作用，而炙甘草則以其具調和諸藥之功，在口服時增加腸胃吸收，腹腔投藥時則起緩和藥性之作用。

### (二) 建議

葛根芩連湯除傳統治療洩瀉、痢疾、身熱煩渴等症外，其治療及預防熱中暑之作用，亦為一值得進一步進行臨床研究與開發推廣之新療效。



## 陸、參考文獻

1. Done AK: Treatment of fever in 1982: a review. *Am J Med* 1983, 7: 14-17.
2. Mackowiak PA: Fever :basic mechanisms and management. Raven Press, New York 1991, 1-70.
3. Seibr F. : Fever producing substance found in some distilled water. *Am. J. Physiol.*, 1923, 67:90-104.
4. Rietschel E.T. and Brade H. : Bacterial Endotoxins. *Scientific American*, 1992, 8:54-61.
5. Kluger MJ: Fever: Role of pyrogen and cryogens. *Physiol Rev* 1991, 71:93-127.
6. Akio M, Naotoshi M and Yoshiyuki S: Functional and structural difference in febrile mechanism between rabbits and rats. *J Physiol (London)* 1990, 427: 227-239.
7. Sirko S, Bishai I and Coceani F: Prostaglandin formation in the hypothalamus in vivo : effect of pyrogens. *Am J Physiol* 1989, 256: R616-R924.
8. 陳學韶：清熱解毒類中藥質量控制的探討。中藥通報 1984, 9: 3-6。
9. 許濟群, 王錦之：方劑學, 人民衛生出版社, 北京, 1995, 217-220.
10. 陳奇：中藥名方藥理與應用, 南天書局, 台北, 1993, 199-200.
11. 李在邠等：葛根芩連湯的抗心率失常作用, 吉林中醫藥, 1986, 6: 30-2.
12. 李在邠等：葛根芩連湯的抗缺氧作用, 遼寧中醫雜誌, 1987, 5: 37-40.
13. 佟麗等：葛根芩連湯解熱抗菌作用的研究, 中藥通報, 1987, 12(6): 49-52.
14. 鄭虎占, 董澤宏, 余靖：葛根；中藥現代研究與應用. 學苑出版社, 北京. 1997. 5: 4302-4329.
15. 鄭虎占, 董澤宏, 余靖：黃芩；中藥現代研究與應用. 學苑出版社, 北京. 1997. 4: 39433971-4329.

16. 鄭虎占, 董澤宏, 余靖: 黃連; 中藥現代研究與應用. 學苑出版社, 北京. 1997. 5: 3979-4027.
17. 鄭虎占, 董澤宏, 余靖: 甘草; 中藥現代研究與應用. 學苑出版社, 北京. 1997. 2: 1256-1317.
18. Mackowiak PA: Fever :basic mechanisms and management. Raven Press,New York 1991; 269-71.
19. Shapior HM: Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic considerations. *Anesthesiol* 1978; 43:445-71.
20. Kao TY., Chio CC., Lin MT.: Hypothalamic dopamine release and local cerebral blood flow during onset of heatstroke in rats. *Stroke* 1994; 25:2483-7.
21. 黃文鴻, 蔡明哲. 葛根黃芩黃連湯, 行政院衛生署藥物食品檢驗局出版之中藥檢驗方法專輯 (三) 製劑薄層層析法. 1991, 211-215.
22. Kluger MJ: Fever: Role of pyrogen and cryogens. *Physiol Rev* 1991; 71:93-127.
23. Breder CD, Dinarello C A and Saper C B: Interleukin-1 immuno-reactive innervation of the human hypothalamus. *Sciences* 1988; 240: 321-3.
24. Lechan RM, Toni R, Clark BD, Cannon, J G, Shaw AR, Dinarello CA and Reichlin S. Immunoreactive interleukin-1 $\beta$  localization in the rat forebrain. *Brain Res* 1989; 514:135-140.

陸、圖、表

圖 1. 葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物相關標準品薄層層析法檢驗鑑別分析圖

圖 1-1 葛根芩連湯 (2)  
炙甘草 (1)  
對照標準品 glycyrrhizin (3)



圖 1-2 葛根芩連湯 (2)  
葛根 (1)  
對照標準品 daidzein (3)



圖 1-3 葛根芩連湯 (2)

黃連 (1)

對照標準品 berberine (3)

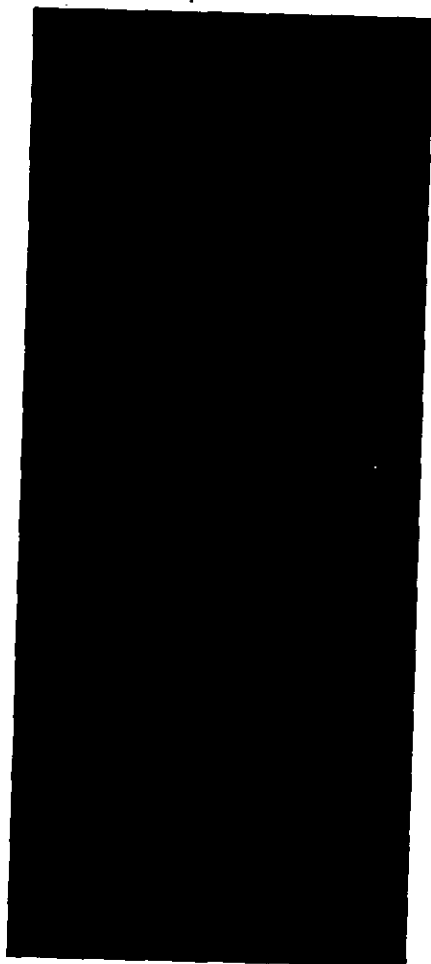


圖 1-4 葛根芩連湯 (2)

黃芩 (1)

對照標準品 wogonin (3)



表 1. 葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物之萃取率

藥物	萃取率
葛根芩連湯全方 (GQLT)	12.7 %
葛根 (PUE)	10.4 %
黃芩 (SUC)	18.1 %
黃連 (COP)	12.4 %
炙甘草 (GLY)	28.5 %

表 2. 口服給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下正常大鼠體溫變化之影響

Treatment (p.o.)	$\Delta T$ ( $^{\circ}C$ ) after drug's administration for					
	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min
Vehicle						
2 ml/kg	0.10±0.10	-0.20±0.06	0.15±0.07	0.10±0.10	-0.07±0.09	-0.09±0.08
GQLT						
0.1 g/kg	0.15±0.06	-0.22±0.11	-0.35±0.04	-0.40±0.08	-0.32±0.05	-0.43±0.07
0.5 g/kg	-0.27±0.10	-0.47±0.07	-0.71±0.09	-0.81±0.07*	-0.67±0.14	-0.65±0.10
1 g/kg	-0.30±0.10	-0.56±0.05	-0.80±0.04*	-0.89±0.08*	-0.81±0.12*	-0.84±0.12*
5 g/kg	-0.49±0.05	-0.70±0.10	-0.91±0.11*	-1.23±0.12**	-0.89±0.08*	-0.88±0.06*
PUE						
1 g/kg	-0.17±0.06	-0.23±0.12	-0.25±0.08	-0.44±0.11	-0.38±0.17	-0.40±0.09
5 g/kg	-0.13±0.09	-0.47±0.11	-0.60±0.06	-0.70±0.10	-0.84±0.09*	-0.73±0.10
10 g/kg	-0.32±0.12	-0.58±0.10	-0.76±0.10	-0.82±0.06*	-0.89±0.08*	-0.79±0.12
SUC						
0.1 g/kg	-0.10±0.12	0.00±0.12	-0.23±0.02	-0.33±0.12	-0.43±0.05	-0.28±0.12
0.5 g/kg	-0.35±0.13	-0.49±0.06	-0.67±0.11	-0.75±0.10	-0.80±0.07*	-0.77±0.16
1 g/kg	-0.43±0.12	-0.65±0.08	-0.77±0.10	-0.88±0.08*	-0.95±0.10*	-0.80±0.09*
COP						
1 g/kg	-0.10±0.15	-0.15±0.16	-0.20±0.12	-0.40±0.11	-0.42±0.07	-0.50±0.09
5 g/kg	-0.08±0.07	-0.27±0.07	-0.35±0.06	-0.57±0.08	-0.71±0.12	-0.81±0.07*
10 g/kg	-0.27±0.03	-0.30±0.10	-0.75±0.13	-0.86±0.12*	-0.99±0.10*	-1.15±0.26**
GLY						
1 g/kg	0.01±0.09	-0.03±0.10	-0.25±0.15	-0.41±0.11	-0.21±0.07	-0.10±0.09
5 g/kg	-0.25±0.08	-0.35±0.07	-0.57±0.07	-0.80±0.05*	-0.75±0.05	-0.53±0.10
10 g/kg	-0.28±0.12	-0.45±0.13	-0.80±0.10*	-0.91±0.15*	-0.88±0.06*	-0.70±0.12

The values are mean±SEM from 6 rats per group. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, significantly different from corresponding control values (vehicle group). ANOVA for repeated measures followed by Scheffe's multiple range test.

表 3. 腹腔給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下正常大鼠體溫變化之影響

Treatment (i.p.)	$\Delta T$ ( $^{\circ}C$ ) after drug's administration for					
	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min
Vehicle						
2 ml/kg	-0.17±0.04	-0.18±0.07	-0.08±0.07	-0.20±0.11	-0.08±0.07	-0.17±0.08
GQLT						
0.01 g/kg	-0.32±0.07	-0.48±0.10	-0.51±0.06	-0.47±0.06	-0.52±0.08	-0.39±0.10
0.1 g/kg	-0.62±0.05	-0.78±0.05	-0.87±0.08*	-0.95±0.15*	-0.81±0.07*	-0.59±0.10
1 g/kg	-0.80±0.10*	-1.35±0.23**	-1.52±0.26**	-1.53±0.20**	-1.20±0.18**	-0.85±0.20*
2 g/kg	-1.63±0.25**	-1.98±0.21***	-2.37±0.22***	-2.50±0.25***	-2.07±0.31***	-1.92±0.24***
PUE						
0.1 g/kg	-0.40±0.06	-0.73±0.06	-0.88±0.09*	-0.92±0.06*	-0.62±0.11	-0.48±0.09
0.5 g/kg	-0.57±0.12	-1.41±0.28**	-1.62±0.29**	-1.67±0.20**	-1.33±0.25**	-0.93±0.05*
1 g/kg	-0.83±0.07*	-1.93±0.22***	-2.20±0.31***	-2.13±0.27***	-1.55±0.22**	-1.02±0.12*
SUC						
0.01 g/kg	-0.10±0.07	-0.38±0.07	-0.40±0.12	-0.33±0.06	-0.26±0.06	-0.28±0.02
0.1 g/kg	-0.68±0.09	-1.25±0.12**	-1.37±0.21**	-1.42±0.20**	-1.08±0.18*	-0.90±0.10*
1 g/kg	-0.88±0.12*	-1.65±0.21**	-1.77±0.25***	-1.81±0.23***	-1.77±0.18***	-1.38±0.09**
COP						
0.01 g/kg	-0.35±0.06	-0.53±0.10	-0.62±0.13	-0.65±0.12	-0.42±0.08	-0.38±0.09
0.05 g/kg	-0.37±0.17	-0.77±0.25	-0.98±0.16*	-1.27±0.08**	-0.87±0.06*	-0.70±0.12
0.1 g/kg	-0.87±0.17*	-1.38±0.26**	-1.67±0.20**	-1.73±0.22***	-1.80±0.25***	-1.27±0.20**
GLY						
0.5 g/kg	-0.10±0.08	-0.27±0.06	-0.31±0.06	-0.41±0.10	-0.25±0.05	-0.08±0.09
1 g/kg	-0.30±0.07	-0.47±0.09	-0.57±0.03	-0.88±0.07*	-0.65±0.04	-0.42±0.07
5 g/kg	-0.42±0.07	-0.78±0.09	-1.00±0.05*	-1.32±0.10**	-0.88±0.10*	-0.90±0.12*

The values are mean±SEM from 6 rats per group. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , significantly different from corresponding control values (vehicle group). ANOVA for repeated measures followed by Scheffe's multiple range test.

表 4. 口服給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下 lipopolysaccharide (LPS) · interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫變化之影響

Treatment (p.o.)	Change in colonic temperature ( $\Delta^{\circ}\text{C}$ )		
	Normal	LPS	IL-1 $\beta$
Vehicle			
2 ml/kg	0.15 $\pm$ 0.05	1.48 $\pm$ 0.10	2.36 $\pm$ 0.12
GQLT			
0.5 g/kg	-0.81 $\pm$ 0.07*	0.60 $\pm$ 0.07 <sup>#</sup>	1.29 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>
5 g/kg	-1.23 $\pm$ 0.12**	0.21 $\pm$ 0.19 <sup>##</sup>	0.82 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
PUE			
5 g/kg	-0.70 $\pm$ 0.10	0.52 $\pm$ 0.04 <sup>#</sup>	1.40 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>
10 g/kg	-0.82 $\pm$ 0.06*	0.45 $\pm$ 0.07 <sup>#</sup>	1.00 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
SUC			
0.5 g/kg	-0.75 $\pm$ 0.10	0.62 $\pm$ 0.10 <sup>#</sup>	1.48 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>
1 g/kg	-0.82 $\pm$ 0.08*	0.39 $\pm$ 0.19 <sup>#</sup>	1.03 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
COP			
5 g/kg	-0.57 $\pm$ 0.08	0.75 $\pm$ 0.11	1.55 $\pm$ 0.14 <sup>#</sup>
10 g/kg	-0.86 $\pm$ 0.12*	0.30 $\pm$ 0.19 <sup>#</sup>	1.12 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
GLY			
5 g/kg	-0.80 $\pm$ 0.05*	0.50 $\pm$ 0.10 <sup>#</sup>	1.39 $\pm$ 0.24 <sup>#</sup>
10 g/kg	-0.91 $\pm$ 0.15*	0.28 $\pm$ 0.15 <sup>##</sup>	0.98 $\pm$ 0.19 <sup>##</sup>

GQLT, PUE, SUC, COP and GLY were oral administrated 5 min before LPS (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; i.p.) or 120 min after IL-1 $\beta$  (10 ng/rat; i.c.v.) injected. The value are mean $\pm$ SEM of 6 rats per group.  $\Delta$ , different between the control values before oral administrated and maximum exchange after oral administrated. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , significantly different from the corresponding vehicle values (normal group), ANOVA. <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ , significantly different from the corresponding vehicle values (LPS or IL-1 $\beta$ -induced fever group), ANOVA.

表 5. 腹腔給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對室溫下 lipopolysaccharide (LPS)、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 誘發高溫大鼠體溫變化之影響

Treatment (i.p.)	Change in colonic temperature ( $\Delta^{\circ}\text{C}$ )		
	Normal	LPS	IL-1 $\beta$
Vehicle			
2 ml/kg	0.20 $\pm$ 0.06	1.52 $\pm$ 0.12	2.35 $\pm$ 0.22
GQLT			
0.1 g/kg	-0.95 $\pm$ 0.15*	0.48 $\pm$ 0.08 <sup>#</sup>	1.12 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
1 g/kg	-1.53 $\pm$ 0.20**	-0.02 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>	0.75 $\pm$ 0.31 <sup>###</sup>
PUE			
0.1 g/kg	-0.92 $\pm$ 0.06*	0.54 $\pm$ 0.07 <sup>#</sup>	1.40 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>
0.5 g/kg	-1.67 $\pm$ 0.20**	-0.05 $\pm$ 0.13 <sup>##</sup>	0.55 $\pm$ 0.22 <sup>###</sup>
SUC			
0.01 g/kg	-0.33 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.10	1.55 $\pm$ 0.15 <sup>#</sup>
0.1 g/kg	-1.42 $\pm$ 0.20**	0.06 $\pm$ 0.09 <sup>##</sup>	0.78 $\pm$ 0.04 <sup>##</sup>
COP			
0.01 g/kg	-0.65 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.08 <sup>#</sup>	1.42 $\pm$ 0.14 <sup>#</sup>
0.05 g/kg	-1.27 $\pm$ 0.08**	0.30 $\pm$ 0.19 <sup>##</sup>	1.12 $\pm$ 0.20 <sup>##</sup>
GLY			
0.5 g/kg	-0.41 $\pm$ 0.10	0.82 $\pm$ 0.11	1.60 $\pm$ 0.14
1 g/kg	-0.88 $\pm$ 0.07*	0.38 $\pm$ 0.08 <sup>#</sup>	1.12 $\pm$ 0.19 <sup>##</sup>
Aspirin			
0.075 g/kg	-0.12 $\pm$ 0.13	0.42 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>	1.02 $\pm$ 0.12 <sup>##</sup>
0.15 g/kg	-0.21 $\pm$ 0.21	0.14 $\pm$ 0.09 <sup>##</sup>	0.72 $\pm$ 0.21 <sup>###</sup>

GQLT, PUE, SUC, COP and GLY were intraperitoneal administrated 5 min before LPS (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; i.p.) or 120 min after IL-1 $\beta$  (10 ng/rat; i.c.v.) injected. The value are mean $\pm$ SEM of 6 rats per group.  $\Delta$ , different between the control values before intraperitoneal administrated and maximum exchange after oral administrated. \* $P$ <0.05, \*\* $P$ <0.01, \*\*\* $P$ <0.001, significantly different from the corresponding vehicle values (normal group), ANOVA. <sup>#</sup> $P$ <0.05, <sup>##</sup> $P$ <0.01, <sup>###</sup> $P$ <0.001, significantly different from the corresponding vehicle values (LPS or IL-1 $\beta$ -induced fever group), ANOVA.



表 6. 腹腔給予給予葛根芩連湯全方及其各單味組成藥物對熱中暑大鼠體溫及其相關生理參數變化之影響

Treatment Time course	T <sub>co</sub> (°C)	MAP (mmHg)	Onset of HS (min)	Survival Time (min)
<b>Normothermic Control Rats</b>				
Vehicle i.p.				
before testing	35.01±0.20	94.45±1.60		
10 min after testing	34.40±0.12	90.00±1.52		>300
<b>Heat Stroke Rats</b>				
Vehicle i.p.				
10 min before treatment	35.05±0.12	94.70±2.49		
At onset of HS	42.27±0.01	120.84±4.32	63.33±4.50	
10 min after HS	42.80±0.28	32.86±2.17		15.45±4.52
<b>GQLT</b>				
2 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.02±0.11	92.81±3.92		
At onset of HS	42.45±0.11	125.84±5.03	75.67±3.80*	
10 min after HS	41.33±0.20	58.24±3.01*		40.25±5.50*
5 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.29±0.01	95.23±2.35		
At onset of HS	41.14±0.31	132.17±6.03	82.40±5.80*	
10 min after HS	41.29±0.44	80.01±3.01**		97.64±4.86***
<b>PUE</b>				
2 g/kg i.p.				
10 min before treatment	34.88±0.68	91.82±4.35		
At onset of HS	41.69±0.21	122.56±303	62.50±5.00	
10 min after HS	42.07±0.39	36.01±1.78		21.50±2.50
5 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.53±0.08	97.98±2.66		
At onset of HS	42.04±0.23	129.02±4.81	59.68±5.87	
10 min after HS	41.12±0.48	60.12±3.25*		78.67±7.15**

續下一頁

續上頁

Treatment Time course	Tco (°C)	MAP (mmHg)	Onset of HS (min)	Survival Time (min)
<b>SUC</b>				
2 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.50±0.01	94.71±2.49		
At onset of HS	43.07±0.15	125.63±4.03	56.67±6.80	
10 min after HS	42.53±0.24	58.24±3.01*		18.00±2.58
5 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.08±0.01	93.88±2.35		
At onset of HS	42.59±0.26	127.15±3.65	78.33±3.70*	
10 min after HS	41.97±0.34	56.27±2.13*		29.39±1.76*
<b>COP</b>				
0.05 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.09±0.14	95.51±3.92		
At onset of HS	41.96±0.25	125.02±3.87	67.50±4.89	
10 min after HS	41.33±0.20	56.00±2.03*		14.68±4.00
0.1 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.47±0.01	94.83±2.375		
At onset of HS	41.14±0.31	132.17±6.03	57.85±5.06	
10 min after HS	41.37±0.14	54.94±1.71*		41.50±2.98**
<b>GLY</b>				
5 g/kg i.p.				
10 min before treatment	35.18±0.02	91.82±4.35		
At onset of HS	42.16±0.21	122.56±303	62.50±5.00	
10 min after HS	41.62±0.27	32.88±1.08		17.50±2.50
10 g/kg i.p.				
10 min before treatment	34.97±0.30	95.37±3.89		
At onset of HS	41.45±0.16	125.66±2.51	66.40±3.58	
10 min after HS	42.37±0.08	32.90±1.62		19.52±4.67

HS indicates heat stroke;. The values are mean±SEM of 4 rats. \*P<0.05, \*\*P<0.01, significantly different from control values (heat stroke-vehicle group), ANOVA.