

中國醫藥大學中國醫學研究所碩士論文

編號：GICMS-319

指導教授：蘇奕彰 副教授

論文題目

門脈高壓大鼠之脈波分析研究

Analyses of Pulse Waves in Portal Hypertensive Rats

研究生：林承翰

中華民國九十六年七月十三日

目 錄

| | |
|---|----|
| 第一章 前言 | 2 |
| 第二章 文獻探討 | 3 |
| 第一節 門靜脈高壓 | 3 |
| 一、肝門靜脈系統之解剖構造與生理特性 | 3 |
| 二、門靜脈高壓之定義 | 3 |
| 三、門靜脈高壓之併發症 | 3 |
| 四、門靜脈高壓對循環之改變 | 4 |
| 五、實驗動物模型 | 4 |
| 1. 部分門靜脈結紮模型 (partial portal vein ligation, PPVL) | 4 |
| 2. 四氯化碳誘導肝硬化模式 (CCL4-induced cirrhosis) | 5 |
| 3. 總膽管結紮模型 (common bile duct ligation) | 5 |
| 4. 硫代乙醯胺誘導肝硬化模式 (thioacetamide-induced cirrhosis) | 5 |
| 第二節 中醫脈波現代研究 | 5 |
| 一、中醫脈診概述 | 5 |
| 二、近代脈波分析研究 | 6 |
| 1. 時域分析法 | 6 |
| 2. 頻域分析法 | 6 |
| 3. 心率與血壓變異性分析法 | 7 |
| 第三章 材料與方法 | 9 |
| 第一節 實驗材料 | 9 |
| 一、儀器設備 | 9 |
| 二、化學試劑與藥品 | 9 |
| 三、實驗動物 | 9 |
| 第二節 實驗方法 | 9 |
| 一、門靜脈高壓造型 (PVL) 組 | 9 |
| 二、假手術 (Sham) 對照組 | 10 |
| 三、門脈壓、血壓及心跳之測量 | 10 |

| | |
|----------------------|----|
| 四、訊號分析 | 10 |
| 1.時域生理參數分析 | 10 |
| 2.動脈諧波頻譜分析 | 10 |
| 3.血壓變異性分析 | 11 |
| 4.心率變異性分析 | 11 |
| 五、統計方法 | 11 |
| 第四章 結果 | 12 |
| 一、大鼠基本資料 | 15 |
| 二、造型後基本生理訊號變化 | 15 |
| 三、動脈頻譜分析結果 | 18 |
| 四、血壓與心率變異性分析結果 | 22 |
| 第五章 討論 | 26 |
| 第六章 結論 | 29 |
| 參考文獻 | 30 |
| 英文摘要 | 35 |
| 謝辭 | 37 |



圖 目 錄

| | |
|--|----|
| 【圖4.1】 MP100生理訊號紀錄器資料擷取畫面（一） | 12 |
| 【圖4.2】 MP100生理訊號紀錄器資料擷取畫面（二） | 13 |
| 【圖4.3】 APS分析程式執行畫面（一） | 14 |
| 【圖4.4】 APS分析程式執行畫面（二） | 14 |
| 【圖4.5】 假手術組與造型組手術後所測之門靜脈壓 | 16 |
| 【圖4.6】 假手術組與造型組手術後所測之心率 | 17 |
| 【圖4.7】 假手術組與造型組手術後所測之平均股動脈壓 | 17 |
| 【圖4.8】 假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第零諧波 | 19 |
| 【圖4.9】 假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第一至六諧波 | 20 |
| 【圖4.10】 假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第零至六諧波相位 | 21 |
| 【圖4.11】 假手術組與造型組手術後血壓變異性頻譜 | 23 |
| 【圖4.12】 假手術組與造型組手術後心率變異性頻譜 | 25 |



表 目 錄

| | |
|-------------------------------|----|
| 【表4.1】 大鼠基本生理資料 | 15 |
| 【表4.2】 大鼠動脈諧波頻譜分析—諧波 | 18 |
| 【表4.3】 大鼠動脈諧波頻譜分析—相位 | 21 |
| 【表4.4】 大鼠血壓變異性分析各頻率部分比例 | 23 |
| 【表4.5】 大鼠心率變異性分析各頻率部分比例 | 24 |



門脈高壓大鼠之脈波分析研究

研究生：林承翰

指導教授：蘇奕彰

中國醫藥大學中國醫學研究所

肝病是我國國民重大死因之一，每年死於肝病的國人超過 5,000 名。慢性肝病的種類繁多，肝硬化是其最後的轉歸，引發門靜脈高壓，衍生出許多併發症。臨床上患者多死於這些併發症。如何將門靜脈高壓控制得宜，成為臨床上的治療重點。門靜脈高壓產生高動能體循環狀態，對整體血液動力學產生影響。傳統中國醫學，是以脈診來評估血液動力學的變化。近代脈診研究，從頻域、時域、變異性等方式分析動脈壓力波，對脈波內的訊號逐漸了解。門靜脈高壓對血液循環的改變，理應能在動脈波中見到。故本實驗將分析門靜脈高壓大鼠之脈波，試圖探究門靜脈高壓對動脈波的影響。

本實驗將12隻大鼠分為造型組與假手術組，實驗組將大鼠進行PPVL造型，30天後兩組皆進行股動脈與腸繫膜靜脈插管，並紀錄其動脈壓與門靜脈壓15分鐘。將所記錄脈波以傅立葉轉換成為諧波頻譜，以及以FFT轉換頻譜，進行血壓與心率變異性分析。結果顯示C0下降、C2、C3、C4、C5上升，顯示血液量在身體中間與下部增加。P4、P5、P6下降，顯示腸胃血液有蓄積現象。AP-LF下降、AP-HF升高，顯示交感活性增加。HR-VLF、HR-LF上升、HR-HF下降，顯示心臟受迷走神經刺激減少。

由以上結果顯示，證實門靜脈高壓大鼠之脈波確有與正常大鼠不同之處，可佐證脈診的應用根據。若能更進一步將此變化定量，相信可為後續研究提供另一種監測指標。

關鍵詞：門靜脈高壓，脈診，諧波頻譜分析，心率變異性分析，血壓變異性分析

第一章 前言

肝病是我國國民重大死因之一，每年死於肝病的國人超過 5,000 名。肝病的種類繁多，在台灣地區最重要的是病毒性肝炎、脂肪肝、酒精性肝病、藥物及化學性肝病、肝硬化及肝癌等¹。肝硬化是所有慢性肝病最後的轉歸，會引發門靜脈高壓的病理變化²。門靜脈高壓會衍生出許多併發症，包含食道靜脈曲張及其出血、門靜脈高壓胃病變、腹水、肝腎症候群、腹膜炎、肝腦病變、脾腫大等多種棘手的併發症³，臨床上不易治療與控制。若門靜脈高壓控制得宜，可以患者的預後與生活品質的提升，有很大的幫助。

臨床上控制門靜脈高壓的成效評估以肝靜脈壓力梯度（Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG）為主要指標，亦即門靜脈與下腔靜脈之壓力差。由於目前測量此壓力差只有一途：透過門靜脈插管，與中央靜脈導管，將兩者測得的壓力演算而得。換句話說，這是一種侵入式的檢查，於臨床使用不但增加受測者所承受的風險，亦減少測量的便利性，對於病患的掌控與研究的進行十分不利。因此發展其他替代的測量方法成為學者研究的重要課題之一⁴。

由於門靜脈高壓發生後，門靜脈回流減少，使得側枝循環增加，改變血液回流的分布，產生高動能體循環狀態⁵（hyperkinetic systemic circulation），有血管阻力及平均動脈壓降低、心臟輸出提高及心跳速率提高等變化，影響整體血液動力學。傳統中國醫學，是透過脈診來察覺血液動力學的變化。中醫師透過手指的切按，便能評估人體全身臟腑氣血狀態⁶。歷代醫家曾特別強調脈診對於臨床診斷的重要性。如《傷寒論·平脈法》就明確的指出「欲知病源，當憑脈變⁷」，當臟腑氣血有變化時，脈象會產生改變。《景岳全書》亦言：「有諸中必形諸外。故氣血盛，其脈必盛。氣血衰者，其脈必衰。無病則脈必正，有病則脈必乖⁸。」脈象的變化與人體狀態息息相關。近代脈診研究，從頻域、時域、變異性等方式分析動脈壓力波，對脈波內所隱藏的訊號漸漸有所了解。門靜脈高壓對血液循環的改變，理應能在動脈波中見到。故本研究將分析門靜脈高壓大鼠之脈波，試圖探究門靜脈高壓對動脈波的影響。

第二章 文獻探討

第一節 門靜脈高壓概述

一、肝門靜脈系統之解剖構造與生理特性

「肝門靜脈系統」係指源自於消化道微血管網而終止於肝竇 (sinusoids) 中微血管叢的整個靜脈系統⁹。成人肝門靜脈長度約6~8 cm，直徑約1~1.2 cm。肝門靜脈位於胰頸部的後側，由上腸繫膜靜脈與脾靜脈匯集而成，自肝門 (porta hepatis) 進入肝臟¹⁰，於肝內分為左右兩個分支，其末端進入肝竇。上腸繫膜靜脈與脾靜脈分別匯集了來自胃、胰臟、小腸、大腸、以及脾臟的靜脈血液；而肝門靜脈負責將來自消化道各器官與脾臟等大量的靜脈血液，在回到心臟之前，先行送入肝臟¹¹，因此肝門靜脈為肝臟與消化道各器官之間，提供了密切相關的通道。

門靜脈系統的血液富含由消化道來的營養物質與荷爾蒙，這使得肝臟在營養的代謝中扮演了十分重要的角色。人體進食後，由胰臟所分泌的胰島素 (insulin) 及升糖素 (glucagon) 等荷爾蒙便經由肝門靜脈直接進入肝臟，肝細胞於是在這些荷爾蒙的調節下，藉肝醣的緩衝來調控人體血糖的恒定；另外肝細胞亦負責移除消化道所吸收之有毒物質，或經由Kupffer細胞吞噬細菌¹²。

二、門靜脈高壓之定義

正常狀況下，人體肝門靜脈的血流量每分鐘約為900~1200 ml，門靜脈的壓力大約在5~10 mmHg之間¹³，只比下腔靜脈略高；門靜脈壓可以用直接測量值或門靜脈與下腔靜脈的壓力梯度來表示¹⁴，兩者的壓力梯度 (Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG) 正常值在2~6 mmHg之間¹⁵；而當HVPG大於6 mmHg時，則定義為門靜脈高壓¹⁶。

三、門靜脈高壓之併發症

門靜脈高壓之所以會引起醫學界高度重視，主要因為除了原有肝臟疾病之影響外，更在其併發症，如食道靜脈曲張及其出血、門靜脈高壓胃病

變、腹水、肝腎症候群、腹膜炎、肝腦病變、脾腫大等的發生中具有重要地位³。

四、門靜脈高壓對循環之改變

在肝硬化的病程中，門靜脈高壓源自於「肝內門靜脈系統血管阻力的增加」，而「門靜脈血流量的增加」，使原本鬱積的靜脈更形鬱滯，門靜脈高壓更加嚴重。門靜脈系統的阻力主要來自肝臟本身¹⁷；而血流量的增加則來自於流入內臟的小動脈擴張，使得血管阻力降低，流入小腸、胃、脾臟與胰臟的血流量較一般增加50%¹⁸，繼而使得回流至門靜脈的血量增加。

正常情況下，血管擴張因子會經過肝臟的處理與代謝，但在門靜脈高壓時，這些因子會經由側枝循環直接進入體循環中，不經過肝臟¹⁹。這些因子會使血管平滑肌張力降低，同時也減低血管平滑肌對血管收縮因子（如：norepinephrine、angiotensin II、vasopressin）的敏感度，而造成血管擴張，繼而引發動脈低血壓（arterial hypotension），使有效血漿容積（effective plasma volume）減少。自主神經系統、腎素—血管收縮素系統及抗利尿激素的分泌便增加，以維持身體血壓恆定²⁰。

全身血管擴張使血管阻力及平均動脈壓降低、心臟輸出提高、心跳速率提高等特性，便是慢性門靜脈高壓的血液動力學的主要特徵，稱為高動能體循環狀態（hyperkinetic systemic circulation）⁵。

五、實驗動物模型

目前應用於研究門靜脈高壓之動物模型主要有下列幾種：

1. 部分門靜脈結紮模型（partial portal vein ligation, PPVL）

部分門靜脈結紮模式（以下簡稱PPVL）主要是以外科手術的方法將老鼠的門靜脈造成狹窄，來誘發門靜脈高壓²¹。此模式有許多優點，包含手術成功率高、死亡率低且門靜脈壓力有較高的一致性與穩定度。本模式可以使門靜脈系統在第一週內即產生大於95%的分流（shunting）；其高血流動力狀態在手術後第四天即開始形成；此模式適用於研究門靜脈壓及門靜脈高壓所產生之高血流動力狀態以及藥物研究上。但缺點是其肝臟功

能正常，對於研究肝內血管阻力較為困難，但對於研究高血流動力學的狀態極為適當。

2.四氯化碳誘導肝硬化模式（CCl₄-induced cirrhosis）

此模式主要是由四氯化碳誘發肝臟損壞，造成肝硬化，產生門靜脈高壓。此方法接近人體的肝硬化為最大的優點，但誘導時間長達十至十二星期、花費昂貴、且此法之門靜脈高壓所形成的分流程度隨疾病程度及期間而有變化為其主要缺點²²。

3.總膽管結紮模型（common bile duct ligation）

本模型主要是將膽管兩端結紮後由中間切斷，使得膽汁鬱積，因膽汁鬱積性肝炎肝硬化等疾病而誘發門脈高壓。誘導時間約需三至五星期，亦適於研究門靜脈高壓病理生理學及腎臟功能變化。而此模式常伴有膽汁鬱積、腎臟疾病及消化道缺少膽汁等現象，也使得研究條件較為複雜²³。

4.硫代乙醯胺誘導肝硬化模式（thioacetamide-induced cirrhosis）

此模式是將硫代乙醯胺以飲水或腹腔注射方式，造成肝臟損壞，誘發肝硬化產生門靜脈高壓。誘導時間需十二週，但十八週後可能導致惡性膽管癌，限制了研究的時間²⁴。

由於PPVL可以在短時間內觀察到門靜脈高壓的變化，門靜脈與體循環之間的側枝分流的形成也較多，而且沒有肝臟本身的病理變化干擾。故本實驗採用此模式來進行研究。

第二節 中醫脈波現代研究

一、中醫脈診概述

中國醫學早在兩千多年前便以「脈診」作為診察病人氣血臟腑的重要工具。《素問·陰陽應象大論》指出「善診者，察色按脈……觀權衡規矩而知病所主，按尺寸觀浮沈滑澀而知病所生以治²⁵。」表示從脈象

的變化，可以了解疾病的臟腑以及原因。西晉王叔和所著《脈經》更是中國最早的脈學專書，提出 24 種脈象，為脈診確立了診斷方法。此後歷代醫家，也都對脈診有諸多論述。

然「在心易了，指下難明²⁶」，中醫脈診的學習與傳承，缺乏客觀的測量標準，使得脈診研究不易進行。自 1957 年陳可冀和馬大猷所研發之「寸關尺脈搏描記儀」，開啟了中醫的現代化脈診研究²⁷。傳統上中醫對脈波研究著重以直觀的脈波圖形的方式。而西醫對於脈波的研究，則主要著重於血管功能與心血管疾病方面的探討，以流體力學為出發點。兩者各自表述，沒有交集點。因此，如何結合現代科學的分析方法，從脈波取得生理訊號的變化，將對脈診研究有重要幫助。

二、近代脈波分析研究

1. 時域分析法

時域分析法為脈診研究最初期的方法之一，主要研究脈波與時間的關係，包含波幅的高度與脈動時相的關係，和以脈波傳導與反射疊加的特徵等方向。如 1976 年汪叔游等人以壓力感測器紀錄脈波時域圖，根據波形加上傳統寸關尺與浮中沉定位，利用類比歸納，得出十種特徵參數變化作為認定脈波波形的準則，為傳統中醫脈診建立判讀標準²⁸。費兆馥利用脈象圖形的特徵參數及其微分特徵參數，藉由有經驗的中醫切脈，以雙盲法分析，確定典型脈圖的參數範圍，定義出平、弦、滑、浮、沉、遲、數、濡、澀、結、代、促等傳統脈象²⁹。

時域分析由於具有直觀，易被臨床醫師與研究者接受的優點，但由於測量方式與訊息量的限制，只能描述脈位、脈力、脈率以及部份脈形，對於人體整體氣血臟腑的變化，以及定量的精確度仍嫌不足³⁰。

2. 頻域分析法

由於動脈波是一種週期性的波動，因此可以以傅立葉轉換（Fourier transformation），分解成一系列頻率為基本頻整數倍的簡諧振動，成為一頻率頻譜。通常脈波 98% 的能量分布於前五個諧波中，而人類脈波的前 5-10 個諧波可被明確區分³¹。此法的優點是保留了脈波中的全部資

訊，但是由於計算複雜與結果較為抽象，臨床醫師較不易直接理解。

自 1927 年起，O'Rourke 等人利用快速傅立葉轉換來計算液體能量（fluid power）的脈動與穩定成分以說明心臟輸出血液的效率問題，同時亦證明動脈血壓功率頻譜的重要性的實際用途³²。1980 年魏凌雲開始利用頻譜分析（spectrum analysis），按照中醫脈診理論取得脈壓波，然後將取得的脈壓波用 Welch 法做頻譜分析，如此量化分析脈波頻譜與內在身體健康的相關性³³。然這些分析方式與中醫傳統理論較無相關。

1991 年起王唯工等人利用物理模式、動物實驗、臨床觀察，以流體力學說明心跳諧波與器官共振原理，提出器官與主動脈耦合共振的理論。該理論認為，主動脈與相連接的器官或組織之間，會形成某種程度的互動關係（coupled oscillation），這種關係有助於讓心臟能高效率的將血液根據各組織器官的需要灌注進至該器官，這個系統可視為一個共振迴路（resonance circuit）³⁴。因此各器官組織血流或血管阻抗的變化，將影響循環系統的共振迴路，表現在脈波頻譜上。

之後王唯工等人繼續以中藥、方劑、針刺、臨床觀察等研究，發現其共振波的強度各與不同臟腑的生理病理變化相關，並推論出頻譜與中醫臟象相對應之關係³⁵。王唯工等認為 C0 與心、C1 與肝、C2 與腎、C3 與脾、C4 與肺的訊息可能有對應關係³⁶，此觀點為中醫傳統基礎理論與現代醫學工程研究提出了重大的連結。指出動脈中的血壓波形，是心血管系統與各器官的整體行為表現。因此，經由血壓波形的頻譜分析，可以診斷出全身氣血分配的情況。

3. 心率與血壓變異性分析法

脈波血壓訊號的變異性來自於心血管系統的變異，源自於人體內在的自律調節機制，血壓及心跳本身並非靜態的恒定，而是一種動態的平衡³⁷。這些訊號的波動，可能源自心臟、呼吸、自律神經活性及血管運動所影響。由於這些波動各有其頻率範圍，因此可用頻譜分析的方式將一段時間內的訊號轉換成各頻率範圍的功率密度（power density），區分出頻譜各種不同的成分。歷年研究顯示，這些功率頻譜，大多可細分為二或三個頻帶³⁸。當血壓波動被分析成頻譜圖時，各類頻率處的功率

分佈就代表變異性。

動脈血壓訊號中的高頻成分，與呼吸的機械性壓力變化有關，主要受吸氣時胸腔負壓增加，使胸腔血管擴張，增加靜脈回心血量增加，使心輸出量上升，引起動脈壓的瞬間變化³⁹，但亦有研究指出交感神經也可能影響此部份⁴⁰。動脈壓頻譜分析之高頻變動與呼吸的變動頻率一致，但仍可能包含了心肌功能與自主神經系統強心效果的放大作用，尤以呼吸頻率低時特別明顯⁴¹。

動脈血壓訊號中，低頻區成分的變化主要顯示交感神經對血管壁的調控⁴²，亦有研究指出低頻成分可能源自交感神經傳出纖維作用於血管之調控，且感壓反射對於此區的功率大小也有影響⁴³，此外，副交感神經與其他非神經性因素亦可能有作用。極低頻成分則可能受體溫調控、血管張力或其他局部血流控制因素的影響⁴⁴。

定量分析的結果，除了可提供對於自律神經功能、心血管系統等功能評估之外，對於一些疾病預後評估，臨床診斷與藥物開發的應用，亦提供了一種便利的評估工具，但目前仍少有應用於脈診研究。

由於時域分析訊號分析不夠完整，頻域分析可對整體氣血資訊做評估，且變異性分析也鮮少應用於脈診分析，本研究使用 2006 年 Chang 等人分析失血大鼠模型的模式⁴⁵，以諧波頻譜分析、血壓變異性及心率變異性等方式，分析 PPVL 模型大鼠與正常大鼠動脈波之間的差異。

第三章 材料與方法

第一節 實驗材料

一、儀器設備

1. 多功能生理記錄系統MP100 System (Biopac, Inc., Santa Barbra, CA)
2. 血壓轉能器TSD104A blood pressure transducer (Biopac, Inc., Santa Barbra, CA)
3. 轉能放大器DA100B differential amplifier module (Biopac, Inc., Santa Barbra, CA)
4. 加熱板 (Shin Kwang, Korea)
5. 20號針頭 (Terumo, Japan)
6. Polyethylene tubing-50 (ID: 0.58 mm, OD: 0.965 mm, Clay Adams)
7. 手術及實驗器具: Operating scissors, Micro-scissors, Dressing forceps, Iris forceps, Diffenbach, Michel, Needle holder. (QMC, Germany)
8. 縫合線 (White twisted silk 3-0)
9. 高壓蒸氣滅菌器Speedy autoclave (Tomin, Taiwan)

二、化學試劑與藥品

1. CO₂ 購自中國化學製藥 (台北市, 台灣)
2. Povidone iodine (久仁製藥廠股份有限公司, 台灣)

三、實驗動物

購自樂斯科, 健康之雄性 Sprague-Dawley 大白鼠, 體重為 250 ± 30 gm。

第二節 實驗方法

一、門靜脈高壓造型 (PVL) 組

本實驗採用 Chojkier 及 Groszmann 在 1981 年提出之部分門靜脈結紮方法, 造成大鼠產生門脈高壓狀態。取重量 250 ± 30 gm 之雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 以 CO₂ 吸入麻醉之後, 從肋骨下沿中線縱向剪開

1~2 cm 切口。將接近肝臟之肝門靜脈分離乾淨，以切去尖端之 20 號針頭放在門靜脈上，以 3-O 絲線將兩者一起綁緊再將針頭移除，此用意在於以 20 號針頭來控制門靜脈之窄縮程度；之後，將腹部傷口縫合，以棉花沾優碘擦拭皮膚來預防感染，術後 8~14 天後，大鼠之血流動力狀態即趨於穩定。本研究即以術後 30 天之大白鼠為研究對象。

二、假手術 (Sham) 組

進行流程如前述門靜脈高壓動物組，但不將門靜脈以 3-O 絲線與 20 號針頭一起綁緊。

三、門脈壓、血壓及心跳之測量

將以上兩組各 6 隻大白鼠，在手術後 30 天，先予以秤重，再以 CO₂ 麻醉。待麻醉穩定後，先由老鼠股動脈以 PE-50 管 (Clay Admas) 做動脈插管，再由腸繫膜靜脈做靜脈插管。待大鼠清醒後，將插管分別接於壓力轉能器 (transducer)，自動脈插管測量血壓 (blood pressure, BP) 及心跳 (heart rate, HR)。以及自腸繫膜靜脈插管測量門靜脈壓 (portal vein pressure, PV)，由多功能生理記錄器 (MP100, Biopac) 以 500 Hz 紀錄 15 min。

四、訊號分析

脈波訊號儲存後，利用 LabView 7 (National Instruments Co., USA) 進行處理與分析。

1. 基本生理參數分析

將動脈波資料紀錄心跳 (HR) 及血壓。由腸繫膜靜脈插管紀錄門靜脈壓 (PV)。平均動脈壓 (MAP) 則以下列公式計算：

$$\text{平均動脈壓(MAP)} = \frac{(\text{收縮壓} - \text{舒張壓})}{3} + \text{舒張壓}$$

2. 動脈諧波頻譜分析

本實驗使用之動脈諧波頻譜分析，乃參考 Wang 及 Jan 所發展之方法所設計⁴⁶。將時域獲得的動脈血壓波根據傅立葉級數理論，可以拆解成許多頻率成整數倍關係的正弦和餘弦函數相合成，稱為諧波(harmonic, Cn)，為一複數，其絕對值代表其振幅，表示原週期函數在該頻率所擁有的成分大小。相位 (Pn) 則是各諧波以 C0 相位為零的相對相位。

3. 血壓變異性分析

本實驗使用之動脈諧波頻譜分析，乃參考 Kuo 及 Chan 所發展之方法所設計⁴⁷。將動脈波訊號以快速傅立葉轉換的方式轉為頻譜。而大白鼠的動脈壓頻譜成分定義為：極低頻 (very-low frequency, AP-VLF) 表動脈壓變異範圍在 0.00~0.24 Hz 之間；低頻 (low frequency, AP-LF) 表動脈壓變異範圍在 0.24~0.80 Hz 之間；高頻 (high frequency, AP-HF) 表動脈壓變異範圍在 0.80~2.40 Hz 之間。

4. 心率變異性分析

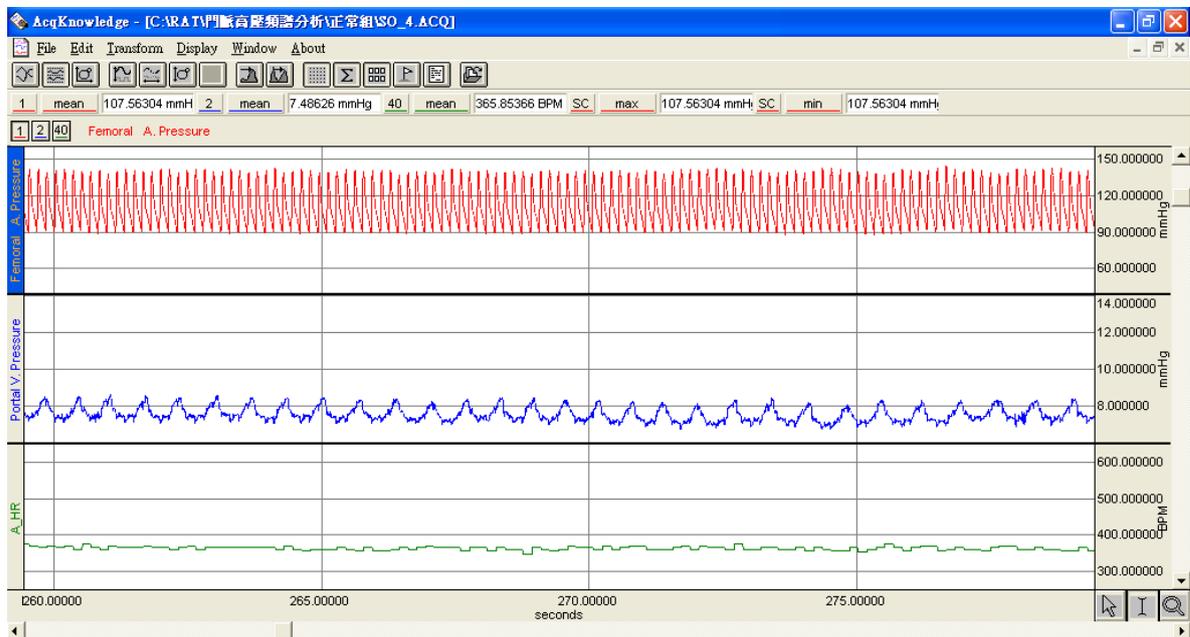
將心率訊號以快速傅立葉轉換的方式轉為頻譜⁴⁸。而大白鼠的心率頻譜成分定義為：極低頻 (very-low frequency, HR-VLF) 表心率變異範圍在 0.00~0.24 Hz 之間；低頻 (low frequency, HR-LF) 表心率變異範圍在 0.24~0.80 Hz 之間；高頻 (high frequency, HR-HF) 表心率變異範圍在 0.80~2.40 Hz 之間。

五、統計方法

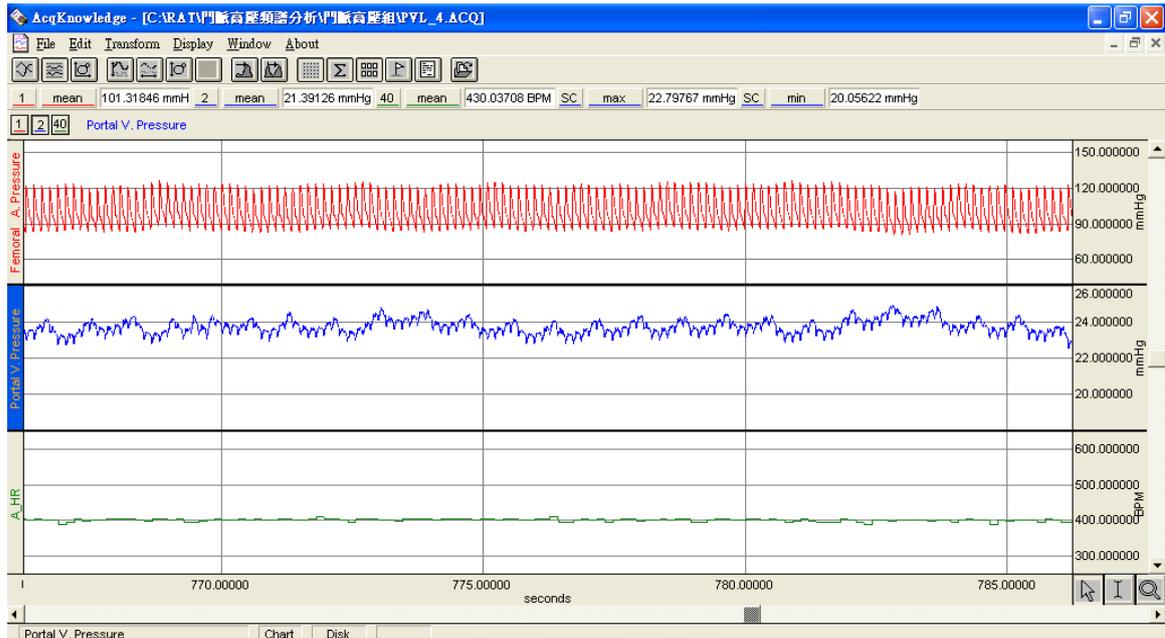
將分析後所得各項結果，以 student t-test 檢定兩組之間之差異，來了解造型的影響。

第四章 結果

大鼠完成插管後，進行生理訊號測量，我們以 MP100 多功能生理訊號紀錄器以 500 Hz 紀錄各項數據。三個記錄頻道由上而下依序紀錄股動脈壓、門靜脈壓以及心跳速率，如【圖 4.1】與【圖 4.2】畫面所示，紀錄 15 分鐘。



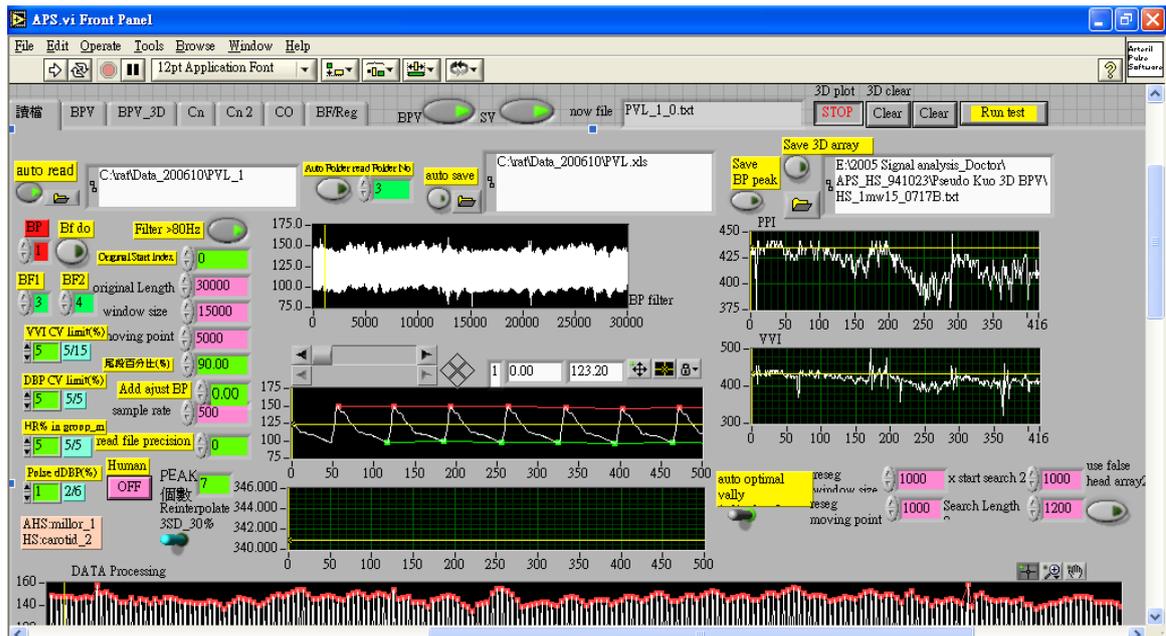
【圖 4.1】MP100 生理訊號紀錄器資料擷取畫面（一）



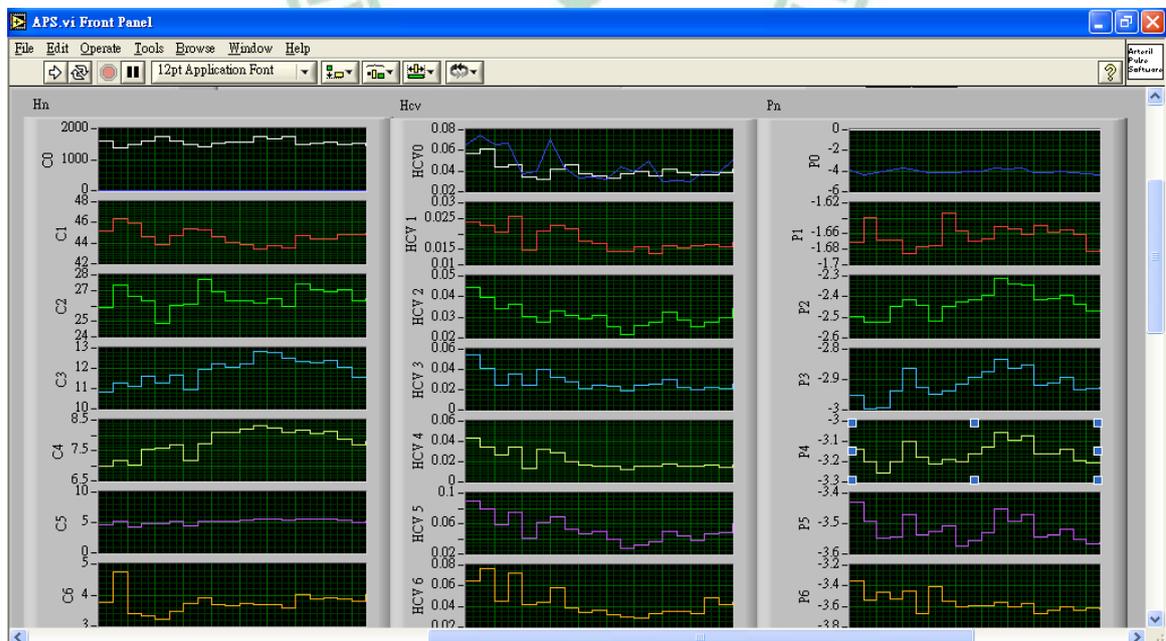
【圖 4.2】MP100 生理訊號紀錄器資料擷取畫面 (二)

【圖 4.1】所示的畫面，是假手術組的一隻大鼠，我們從畫面中可見，其動脈壓力在 90~140 mmHg 左右，門靜脈壓在 8 mmHg 附近，心跳約在 370 beat/min。【圖 4.2】所示的畫面，是造型組的一隻大鼠，從畫面中可見，其動脈壓力在 85~120 mmHg 左右，門靜脈壓在 24 mmHg 附近，心跳約在 400 beat/min。這顯示後者大鼠造型成功，具有心率增加、平均動脈壓下降以及門靜脈壓上升等現象，高動能體循環狀態已經出現。

將所記錄下來之生理訊號，經過格式轉換後，送入以 National Instruments LabView 7.0 建構之 APS 分析程式進行資料處理，如【圖 4.3】及【圖 4.4】畫面所示，將所得之股動脈血壓波進行諧波頻譜、心率變異性與血壓變異性分析。



【圖 4.3】APS 分析程式執行畫面（一）



【圖 4.4】APS 分析程式執行畫面（二）

一、大鼠基本資料

我們從【表 4.1】的大鼠基本資料中可見，假手術組與造型組之術前體重基本上是相同的，分別為 258.8 ± 5.7 gm 與 255.5 ± 8.7 gm；經過造型手術以及 30 天的飼養後，體重皆略有增加，分別為 274.0 ± 18.4 gm 與 268.3 ± 25.0 gm，兩組仍維持相同的狀態，可認定兩組老鼠的狀態是一致的。

【表 4.1】大鼠基本生理資料（平均值 \pm 標準差）

| | 術前體重(g) | 術後體重(g) | PV(mmHg)* | HR(beat) | MAP(mmHg) |
|------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 假手術組 | 258.8 ± 5.7 | 274.0 ± 18.4 | 8.34 ± 1.64 | 376.2 ± 32.3 | 104.7 ± 2.14 |
| 造型組 | 255.5 ± 8.7 | 268.3 ± 25.0 | 20.04 ± 2.75 | 392.6 ± 36.5 | 105.8 ± 2.55 |

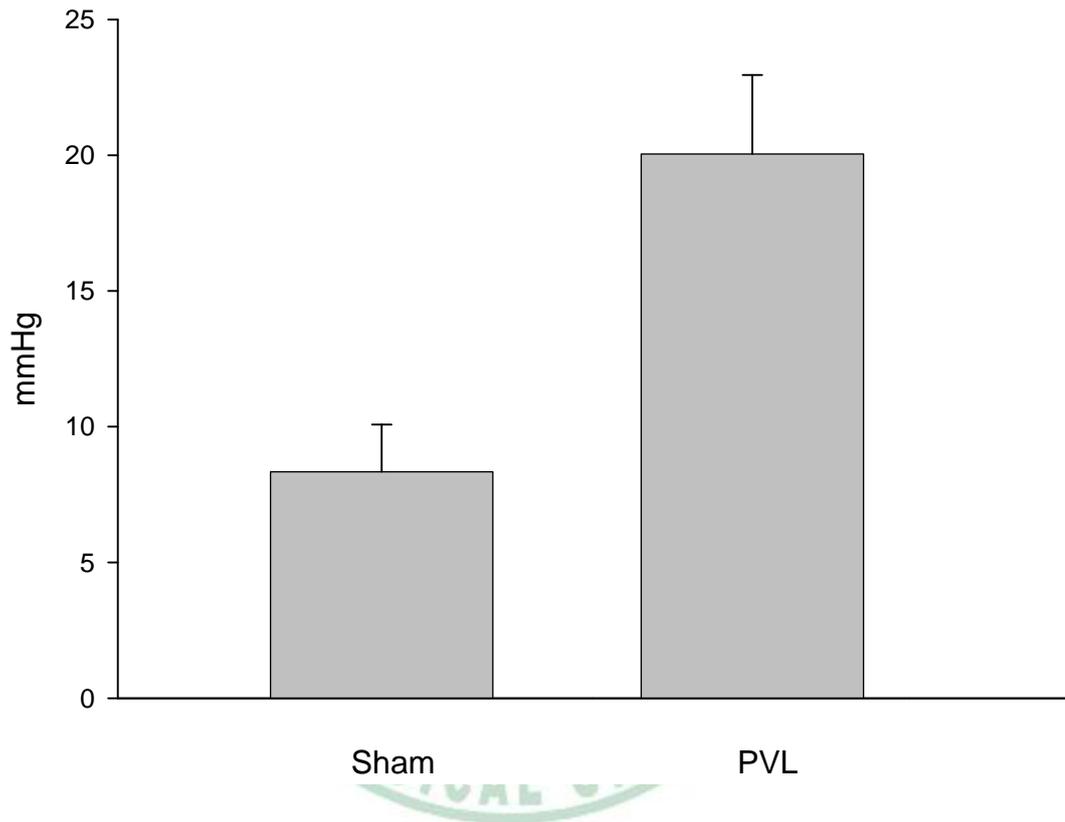
*： $P < 0.05$

二、造型後基本生理訊號變化

造型完成後 30 天，所產生的影響已達到一個穩定的狀態，我們可以從一些徵象確認這個現象的出現，表示造型成功。進行腸繫膜靜脈插管時，我們可以清楚目測觀察到造型組的腸繫膜血管有充血與擴張的情形，與假手術組有明顯的不同。

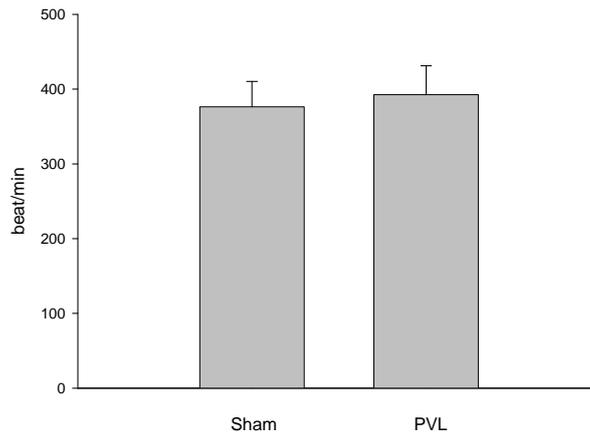
此外從生理數據上，造型組的門靜脈壓如【表 4.1】的基本資料及【圖 4.5】所示，為 20.04 ± 2.75 mmHg，較假手術組 8.34 ± 1.64 mmHg 壓力顯著較高。造型組的平均心率亦呈現增加的趨勢如【圖 4.6】所示，為 392.6 ± 36.5 beat/min，假手術組為 376.2 ± 32.3 beat/min。但平均動脈壓如【圖 4.7】所示，假手術組與造型組分別為 104.7 ± 2.14 mmHg 以及 105.8 ± 2.55 mmHg，並沒有顯著變化，這可能與每隻大鼠的個體差異有關。

但從門靜脈壓的升高以及平均心率上升，我們仍舊可以確認造型成功，門靜脈高壓產生，且大鼠的高動能體循環狀態（hyperkinetic systemic circulation）已經出現。



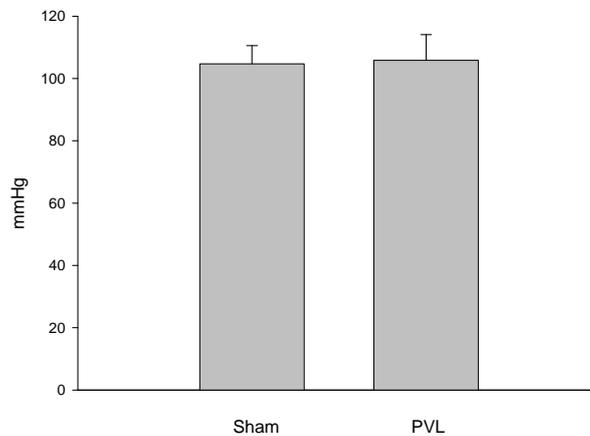
【圖 4.5】假手術組與造型組手術後所測之門靜脈壓

假手術組（Sham，共 6 隻）與造型組（PVL，共 6 隻）在手術 30 天後所測得之門靜脈壓（mmHg），圖形表示為各組的平均值+標準差。 $P < 0.05$ 。



【圖 4.6】假手術組與造型組手術後所測之心率

假手術組 (Sham, 共 6 隻) 與造型組 (PVL, 共 6 隻) 在手術 30 天後所測得之心率 (beat/min), 圖形表示為各組的平均值+標準差。



【圖 4.7】假手術組與造型組手術後所測之平均股動脈壓

假手術組 (Sham, 共 6 隻) 與造型組 (PVL, 共 6 隻) 在手術 30 天後所測得之平均股動脈壓 (mmHg), 圖形表示為各組的平均值+標準差。

確認造型成功而且穩定後，於是將股動脈所測得之動脈波訊號，進行以下的諧波頻譜與變異性分析，試圖找出其變化特性。

三、動脈頻譜分析結果

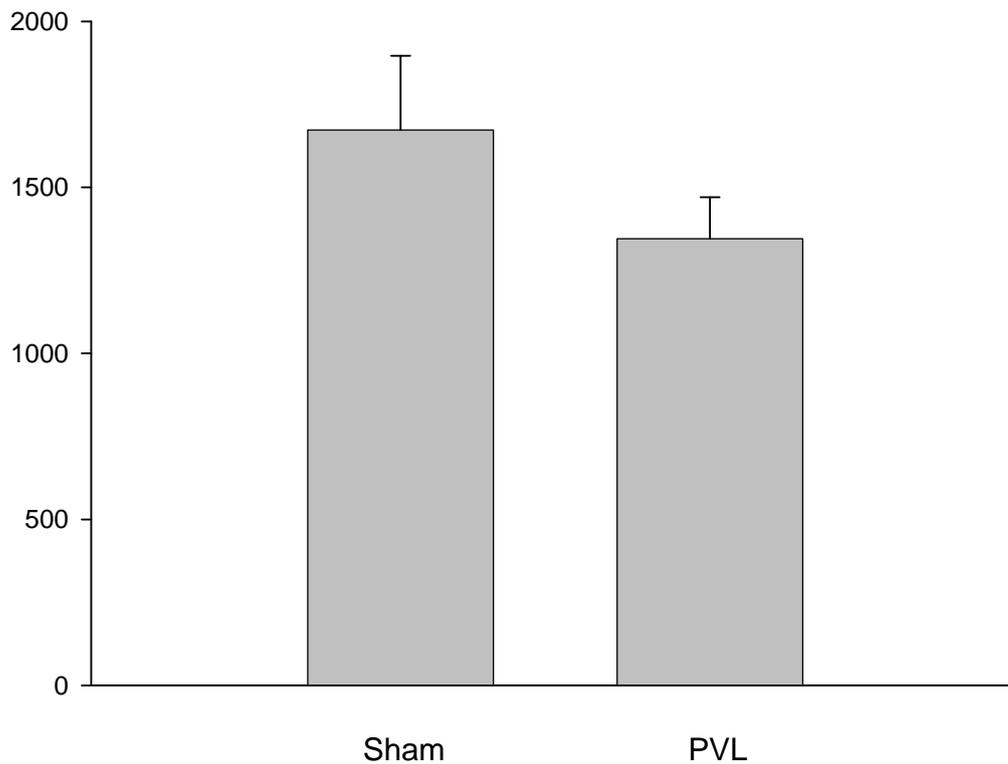
生理訊號，由於是一種連續測量的資料，因此為了減少分析誤差，將生理訊號拆解為 1 min 的片段，每段內含 30 筆 2 sec 的訊號。每筆訊號須符合以下標準始納入分析：每筆訊號之心率變異係數小於 5%，以及每筆訊號的心率在每一組平均心率中間數的 2% 區間內。符合以上條件方視為一穩定量測的資料，而進行分析。經由傅立葉轉換後的諧波頻譜，其各頻率之諧波振幅，代表原函數在該頻率所佔有的成分大小。先將每筆訊號分為直流 (DC) 與交流 (AC) 訊號，再針對交流訊號進行離散傅立葉分析 (Discrete Fourier Transform, DFT)，如此求得一整組訊號的平均頻譜 (averaged spectrum)。之後將每段 1 min 中的訊號頻譜中各諧波直流段功率係數，經過平均計算後為 C_n 。

分析後，造型組大鼠中代表心的 C_0 較低，為 1346 ± 123 ，假手術組則為 1673 ± 212 ；造型組之 C_2 (腎) 較高，為 29.66 ± 3.36 ，假手術組則為 25.81 ± 1.79 ；造型組之 C_3 (脾) 較高，為 14.86 ± 3.02 ，假手術組則為 11.29 ± 0.56 ；造型組之 C_4 (肺) 較高，為 9.99 ± 1.70 ，假手術組則為 7.96 ± 0.60 ；造型組之 C_5 (胃) 較高，為 6.98 ± 1.89 ，假手術組則為 5.86 ± 0.65 ，如【圖 4.8】第零諧波、【圖 4.9】第一至六諧波以及【表 4.2】中各組諧波資料所示，達顯著意義。

【表 4.2】大鼠動脈諧波頻譜分析—諧波 (平均值 \pm 標準差)

| | C_0^* | C_1 | C_2^* | C_3^* | C_4^* | C_5^* | C_6 |
|------|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 假手術組 | 1673 ± 212 | 43.22 ± 1.11 | 25.81 ± 1.79 | 11.29 ± 0.56 | 7.96 ± 0.60 | 5.86 ± 0.65 | 4.23 ± 0.72 |
| 造型組 | 1346 ± 123 | 43.78 ± 1.42 | 29.66 ± 3.36 | 14.86 ± 3.02 | 9.99 ± 1.70 | 6.98 ± 1.89 | 4.63 ± 1.33 |

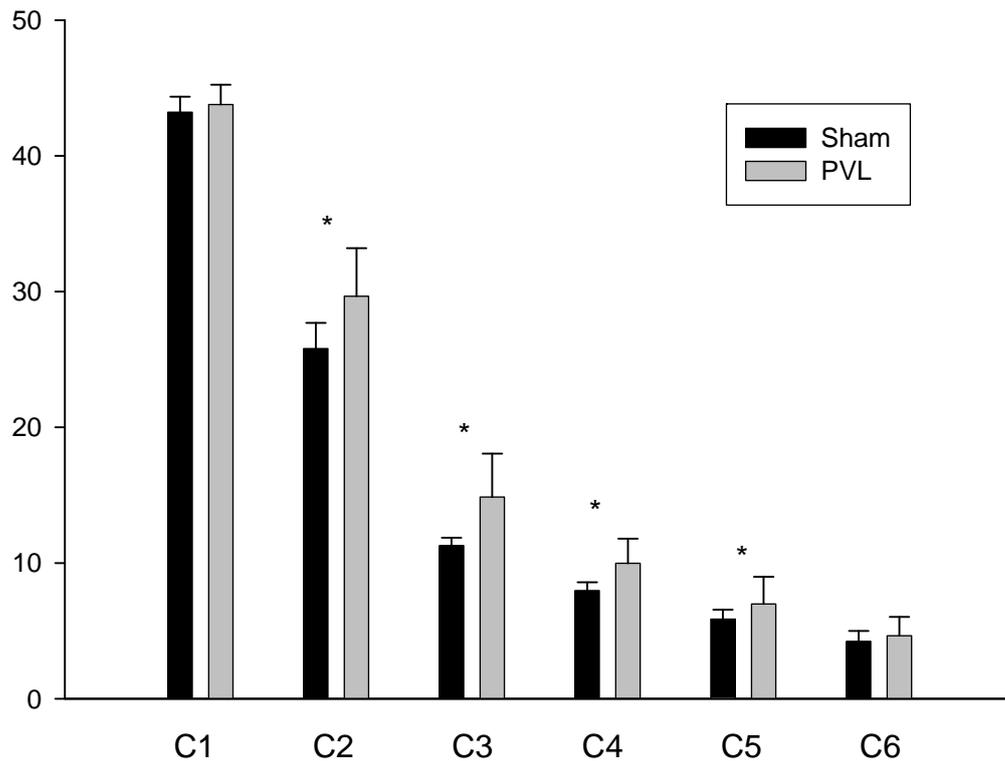
* : $P < 0.05$



【圖 4.8】假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第零諧波

假手術組（Sham，共 6 隻）與造型組（PVL，共 6 隻）在手術 30 天後所測得諧波頻譜之第零諧波（C0），圖形表示為各組的平均值+標準差。

兩組大鼠的 C1（肝）與 C6（膽）則無明顯差異，假手術組與造型組的數值分別為 43.22 ± 1.11 與 43.78 ± 1.42 ，以及 4.23 ± 0.72 與 4.63 ± 1.33 。這顯示心臟輸出效率減少，身體下部與中間部分滯留的血量增加⁴⁹。



【圖 4.9】假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第一至六諧波

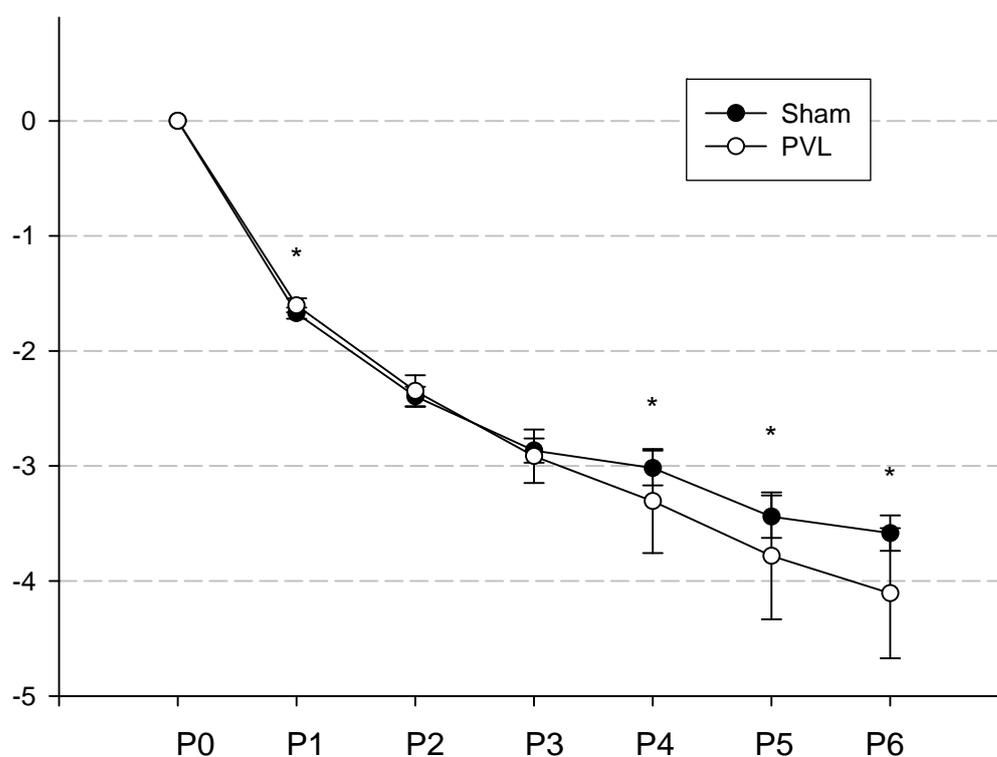
假手術組 (Sham, 共 6 隻) 與造型組 (PVL, 共 6 隻) 在手術 30 天後所測得諧波頻譜之第一至六諧波 (C1-C6), 圖形表示為各組的平均值+標準差。*表示 $P < 0.05$ 。

在諧波相位的部分, 可以發現, PVL 組大鼠之 P4 為 -3.017 ± 0.143 , 相較於 Sham 組之 -3.305 ± 0.428 為高、PVL 組之 P5 為 -3.440 ± 0.175 , 相較於 Sham 組之 -3.782 ± 0.522 為高、PVL 組之 P6 為 -3.583 ± 0.146 , 相較於 Sham 組之 -4.106 ± 0.535 為高, 呈現顯著下降的趨勢如【圖 4.10】及【表 4.3】所示, 達統計顯著。這表示身體中間與下部的血液流動較為不順暢。而 P1 統計上顯著, 顯示兩組之間呈現不相等的狀態, PVL 與 Sham 組分別為 -1.603 ± 0.057 與 -1.671 ± 0.047 。

【表 4.3】大鼠動脈諧波頻譜分析—相位（平均值±標準差, radian）

| | P0 | P1* | P2 | P3 | P4* | P5* | P6* |
|------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 假手術組 | 0 | -1.671±0.047 | -2.395±0.080 | -2.866±0.100 | -3.017±0.143 | -3.440±0.175 | -3.583±0.146 |
| 造型組 | 0 | -1.603±0.057 | -2.348±0.131 | -2.915±0.221 | -3.305±0.428 | -3.782±0.522 | -4.106±0.535 |

* : $P < 0.05$



【圖 4.10】假手術組與造型組手術後諧波頻譜之第零至六諧波相位

假手術組（Sham，共 6 隻）與造型組（PVL，共 6 隻）在手術 30 天後所測得諧波頻譜之第零至六諧波相位（P0-P6, radian），圖形表示為各組的平均值±標準差。*表示 $P < 0.05$ 。

由於門靜脈高壓時，造成腸繫膜循環的靜脈回流不利，於是血液集中在腹腔，而血液流速降低，使得能量傳遞較為緩慢，從相位的延後印證了這個現象。這些與門靜脈高壓產生的血液動力學變化相符合。從諧波頻譜分析，發現血液分布與流動性的變化，證明脈診可以測量臟腑的氣血分布狀態。

四、血壓與心率變異性分析結果

變異性分析，是一種新的分析方法，目前被認為與自律神經有相當的關係。本實驗所採用的方式，係將其極低頻、低頻、高頻三部份所佔全部頻譜量，將之標準化（normalization）。極低頻部份以所佔全部比例部分表示；低頻與高頻部份則是以所佔低頻與高頻總和比例表示，如以下方程式所示，藉此了解頻譜頻率的轉移與變化。

$$\text{極低頻} = \frac{\text{極低頻}}{\text{極低頻} + \text{低頻} + \text{高頻}}$$

$$\text{低頻} = \frac{\text{低頻}}{\text{低頻} + \text{高頻}}$$

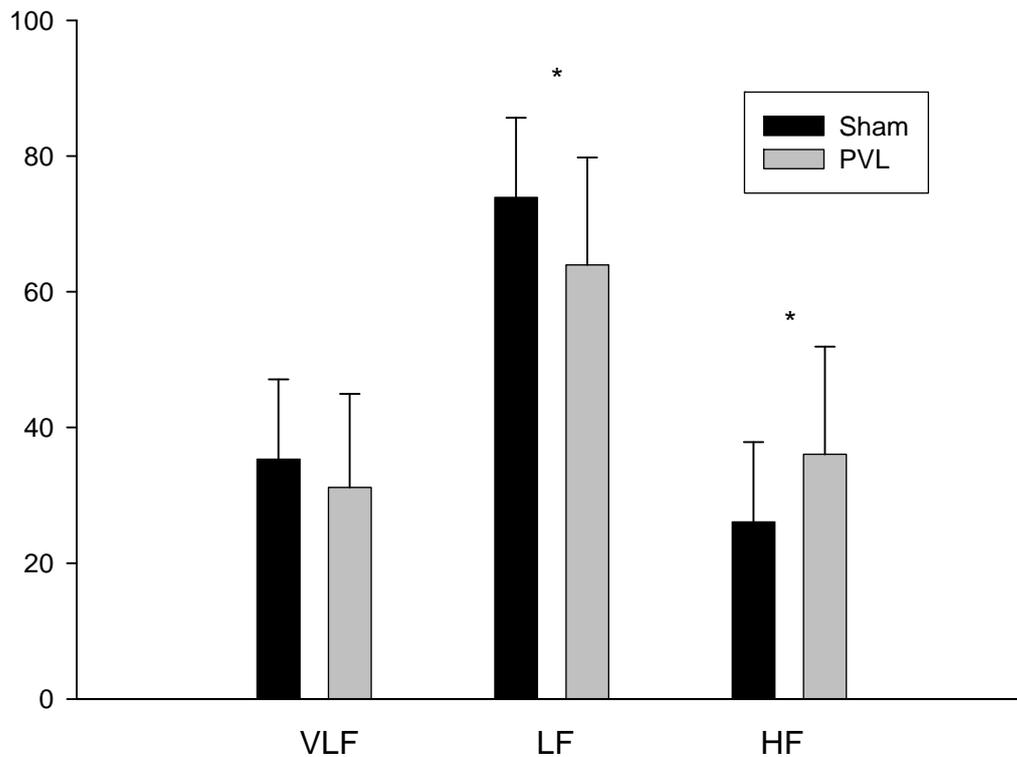
$$\text{高頻} = \frac{\text{高頻}}{\text{低頻} + \text{高頻}}$$

【表 4.4】血壓變異性分析結果顯示，造型組大鼠的極低頻（AP-VLF）部分之比例與假手術組無明顯差異的變化，分別為 31.18%±20.27 與 35.33%±16.64；而造型組的低頻（AP-LF）部分比例與假手術組相比，則是減少的，分別為 63.93%±16.07 與 73.91%±12.17；高頻（AP-HF）部份的比例於造型組則是增多的，為 36.07%±16.07，與假手術組 26.09%±12.17 相比。如【圖 4.11】所示，達統計顯著。這顯示交感神經的活性增加，故與所見心率上升相符。

【表 4.4】大鼠血壓變異性分析各頻率部分比例（平均值±標準差）

| | AP-VLF(%)* | AP-LF(%)* | AP-HF(%)* |
|------|-------------|-------------|-------------|
| 假手術組 | 35.33±16.64 | 73.91±12.17 | 26.09±12.17 |
| 造型組 | 31.18±20.27 | 63.93±16.07 | 36.07±16.07 |

* : $P < 0.05$



【圖 4.11】假手術組與造型組手術後血壓變異性頻譜

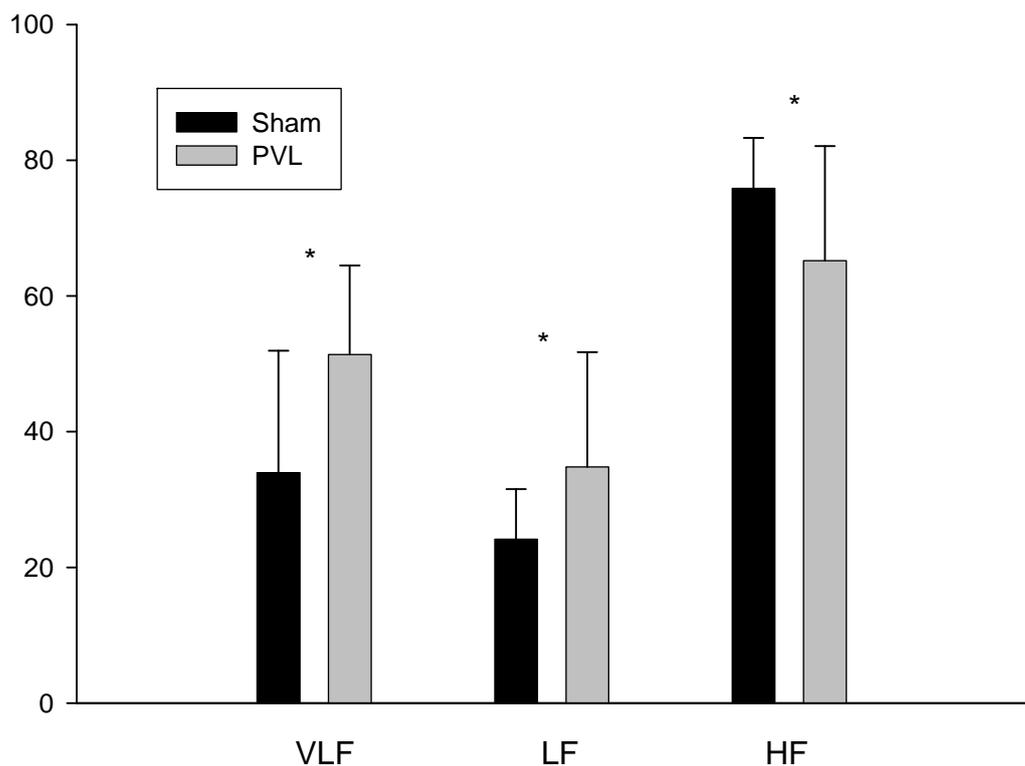
假手術組（Sham，共 6 隻）與造型組（PVL，共 6 隻）在手術 30 天後所測得血壓變異性之極低頻（VLF）、低頻（LF）與高頻（HF）部分，以百分比表示，圖形為各組的平均值+標準差。*表示 $P < 0.05$ 。

【表 4.5】心率變異性分析結果中，造型組之極低頻（HR-VLF）部分比例增多，達 $51.34\% \pm 16.85$ ，相較於假手術組的 $33.98\% \pm 18.80$ ；低頻（HR-LF）部分比例造型組亦增多，達 $34.81\% \pm 17.47$ ，相較於假手術組的 $24.14\% \pm 9.50$ ；造型組的高頻（HR-HF）比例則減少，為 $65.19\% \pm 17.47$ ，相對於假手術組的 $75.86\% \pm 9.50$ 。如【圖 4.12】所示，有統計意義。顯示迷走神經對心臟的影響降低，故心率受交感神經刺激多而上升。

【表 4.5】大鼠心率變異性分析各頻率部分比例（平均值 \pm 標準差）

| | HR-VLF(%) | HR-LF(%)* | HR-HF(%)* |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 假手術組 | 33.98 ± 18.80 | 24.14 ± 9.50 | 75.86 ± 9.50 |
| 造型組 | 51.34 ± 16.85 | 34.81 ± 17.47 | 65.19 ± 17.47 |

* : $P < 0.05$



S

【圖 4.12】假手術組與造型組手術後心率變異性頻譜

假手術組 (Sham, 共 6 隻) 與造型組 (PVL, 共 6 隻) 在手術 30 天後所測得心率變異性之極低頻 (VLF)、低頻 (LF) 與高頻 (HF) 部分, 以百分比表示, 圖形為各組的平均值+標準差。*表示 $P < 0.05$ 。

過去血壓變異性分析中, 高頻 (AP-HF) 部份與心臟受交感神經的調控有關; 心率變異性分析中, 高頻 (HR-HF) 部份與迷走神經的活性有關。當高體能循環狀態出現時, 可以見到心跳速率 (HR) 上升, 交感神經興奮, 迷走神經減弱, 造成 HR-HF 的下降。證明脈波可以顯示自律神經活性的變化。

整體而論, 透過諧波頻譜與變異性分析, 可以評估大鼠體內血液分布狀態與能量傳遞的效應, 證明中國醫學的脈診有科學驗證的基礎。

第五章 討論

中醫理論將人體整體視為一個動態平衡的系統，由臟象系統協調氣血的分布與利用，而心臟推動血液前進產生的脈波，是評估全身氣血狀態以及診察疾病的重要憑藉。藉由門靜脈高壓模型之動物實驗，脈波分析的結果是否得知臟腑之間氣血分布改變，為本研究的主要重點。

由於實驗進行長達 30 天的飼養，自術前插管留管至實驗終了有實行上的困難，因此並無進行術前基本生理訊號的測量，故採取組間對照的方式，而非自體對照。未來在進行類似的實驗時，或許可以考慮以尾動脈或其他非侵入方式先行測量基本生理測量，如此可提供更完整的資料供分析。

PPVL 造型後，大鼠產生高動能體循環狀態，使得血管擴張，周邊阻力下降，心率上升，廣泛的對全身影響。造型後應有心率上升、平均動脈壓下降等變化，但由於每隻大鼠個體之間本有差異，故經檢定後，統計上並未有顯著差異。但從門靜脈壓上升依舊可確認造型成功，門靜脈高壓出現。

過去血壓變異性分析的研究認為，高頻（AP-HF）部份與心臟受交感神經的調控有關；心率變異性分析研究指出，高頻（HR-HF）部份與迷走神經的活性有關。在本研究中，當高體能循環狀態出現時，可以見到心跳速率（HR）上升，交感神經興奮，迷走神經減弱，造成 HR-HF 的下降。但交感神經興奮，週邊血管應收縮，而非擴張，而高體態循環狀態時，週邊血管是擴張的，如此推測週邊血管的擴張，應不是受交感神經刺激所致，而可能與器官所直接釋放的血管擴張因子或其他因素有關。

在高動能體循環狀態下，由於門靜脈回流減少，使得血液積蓄在腹腔，於是靠側枝循環彌補。但頻譜分析的結果，C2（腎）、C3（脾）、C4（肺）、C5（胃）上升，表示身體下部與中間部分的血液分布量增加⁵³，與動物模型所產生的效應相符。

雖此狀態下血液容積增加，心輸出量看似增加。但代表心的 C0 諧波反而是下降的。過去研究中，C0 代表隨時間變化的壓力波總面積，

其變化與心臟輸出的總量有關，可以代表循環系統的整體功能指標。如此看來實際心臟輸出的能量應是下降的，身體應是傾向於虛弱耗能的狀態。

當高動態循環狀態出現，心的能量下降，但為了維持生理機能，必須靠其他臟腑之能量來代償。當「君火」不足之時，「相火」便會增強，以彌補機體能量輸出，因此腎、脾、肺、胃的諧波能量增加，顯示此狀態心輸出量的增加可能是一種虛證。因此傳統上使用非選擇性乙型阻斷劑似乎並不合理，或許使用溫陽藥較為適當。

中醫藥中，附子是一具代表性的溫陽藥。近年研究發現，附子對於門靜脈高壓大鼠有降低門靜脈壓的效果⁵⁰。可能與附子能使 C2（腎）、C3（脾）升高，C0（心）、C5（胃）、C6（膽）降低，幫助提升脾、腎的能量輸出，減少心、胃、膽的負擔。與本實驗的結果，有些類似的方面，值得進一步研究。

值得注意的，代表肝的 C1 並沒有顯著變化。這應該是由於肝臟本身血流的供應來自於肝動脈，而非門靜脈所致，雖門靜脈回流減少，肝動脈並未受到門靜脈結紮影響，故而動脈波頻譜上並未顯示出明顯變化。

造型組 P4、P5、P6 的下降（相位退後），表示代表脾以後的諧波延後⁵¹，能量傳遞不如對照組之順利，可能與門靜脈高壓使臟器血管擴張，消化道血液鬱積，影響血液回流有關。

由以上結果，我們可以證明，脈波訊號透過諧波頻譜分析、血壓變異性分析以及心率變異性分析等方式，對於高動態循環狀態所產生的血液動力學變化，可以提供血液的分布狀態，以及自律神經活性等關於「病位」的資訊，與中醫對於脈診可以了解臟腑氣血分布的說法不謀而合。這為脈診的客觀科學理論根據作了極佳的佐證，也滿足了我們的目標，未來，我們希望能更進一步對各項變化的意義加以研究。

目前臨床上對於發展一種非侵入式方法監測肝靜脈壓力梯度（Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG）相當期盼，過去雖有研究指出超音波與核磁共振攝影可監測此壓力梯度，但此法目前尚未有明確定論⁵²。本研究的實驗結果顯示，藉由脈波的分析，可以發現門靜脈高壓

大鼠的訊號變化，若能更進一步將這些變化與 HVPG 的關係定量，應可為 HVPG 的非侵入式監測提供一可行方案。

Dr. Pessin 曾說：「CAM can provide medical professionals with new medical information. This new information can improve the success rate of diagnosis, preventive medical care and treatment.⁵³」我們相信，中國傳統醫學，可以彌補現代醫學的不足。兩者合一的醫學，能對每個人有更好的治療與照顧。



第六章 結論

由本研究的結果顯示，當大鼠產生門靜脈高壓後，靜脈循環產生變異，而動脈壓力波中確實可以測得變化的出現，這證明動脈血壓波不僅能偵測出動脈循環的變異，當靜脈循環發生變化時，如本研究門靜脈高壓的出現，脈波同樣可以偵測出不同，為中醫脈診提供更多的客觀證據。



參考文獻

1. 行政院衛生署：民國 94 年死因統計（上下卷），行政院衛生署，台北 2006; pp. 1-23。
2. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21:313-322.
3. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, Casamitjana R, Teres J, Rivera F, Rodés J. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am J Physiol.* 1984; 247: G206.
4. Turnes J, Garcia-Pagán JC, Bosch J. What else we need. In: *Portal Hypertension in the 21st Century*, Groszmann RJ, Bosch J, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2004; pp. 349-360.
5. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, Navarro-Lopez F, Rodés J. Hepatic hemodynamic and renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980; 78: 92.
6. 啟業書局印：中醫名詞術語大辭典，啟業書局，台北 1985; pp. 193.
7. 漢·張仲景著：中醫整合研究小組發行：傷寒雜病論，台北 1987; pp. 1.
8. 明·張介賓著：景岳全書，中國中醫藥出版社，北京 1996; pp. 50.
9. David Zakim, Thomas D. Boyer. *Hepatology: A textbook of liver disease.* 2nd ed., W.B. Saunders company, Philadelphia 1990, pp. 572-615.
10. Douglas BE, Baggenstoss AH, Hollinshead WH. The anatomy of the portal vein and its tributaries. *Surg Gynecol Obstet.* 1979; 91: 562-576.
11. Gerard J. Tortora, Sandra Reynolds Grabowski. *Principles of anatomy and physiology*, 9th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York 2000, pp. 726-728.
12. Sylvia Anderson Price, Lorraine McCarty Wilson. *Pathophysiology: clinical concepts of disease process*, 5th ed., Mosby-Year book, Inc., St. Louis 1997, pp. 372-376.

13. D.J. Weatherall, J.G.G. Ledingham, D.A. Warrell. Oxford textbook of medicine, 3rd ed., Oxford University press, Oxford 1996, pp. 2085-2100.
14. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis*, 1986; 6: 309-317.
15. Bosch J, Navasa M, Garcla-Pagán JC, DeLacy AM, Rodés J. Portal hypertension. *Med Clin North Am*. 1989; 73: 931-953.
16. Roberts, Lewis R. Kamath, Patrick S. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21: 1-14.
17. Shibayama Y. and Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology*. 1985; 5: 643-647.
18. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1983; 244: G52-57.
19. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kvietys PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1984; 247: E486-493.
20. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet*. 1997; 350: 1309-1315.
21. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal systemic shunting in the rat by using gamma-labeled microspheres. *Am J Physiol* 1981; 240: G371-G375.
22. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984; 87: 1120-1123.
23. Kruntouras J, Billing BH, Scheuer PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rats. *Bri J Exp Pathol*. 1984; 65: 305-311.
24. Li X, Benjamin IS, Alexander B. Reproducible production of

- thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality. *J Hepatol.* 2002; 36: 488-493.
25. 王慶福編輯：黃帝內經，中醫古籍出版社，北京 2003; pp. 22.
 26. 西晉·王叔和：脈經，中國醫藥科技出版社，北京 1998; pp. 1.
 27. 趙含森、游捷、張紅：中西醫結合發展歷程，中國中醫藥出版社，北京 2005; pp. 108.
 28. 汪淑游、陳李仲惠、黃正一：中醫脈診脈象圖形化之初步研究。科學發展月刊 1977; 5(8): 688-697.
 29. 費兆馥：現代中醫脈診學，人民衛生出版社，北京 2003; pp. 180-222.
 30. 劉岩、常存庫：中醫診斷指標客觀化的困惑。醫學與哲學 1997; 18(4); pp. 201.
 31. Nicholds WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. In: *Theoretical, Experimental and Clinical Principles* 4th ed., Nicholds WW, O'Rourke MF, Hodder Arnold Publication, London 1998; pp. 236-238.
 32. O'Rourke MF. Steady and pulsatile energy losses in the systemic circulation under normal conditions and in simulated arterial disease. *Cardiovasc Res.* 1967; 1(4): 313-326.
 33. Lee CT, Wei LY. Spectrum analysis of human pulse. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1983; 30(6): 349-151.
 34. 陳宗瀛：急性心肌梗塞患者之橈動脈脈波頻譜研究，國立陽明醫學院臨床醫學研究所博士論文，台北 1994.
 35. Wang WK, Wang Lin YY. From hemodynamics to Chinese medicine. *Chin J Biomed Eng.* 1991; 11: 1-14.
 36. Jan MY, Hsiu H, Hsu TL, Wang WK, Wang Lin YY. The physical conditions of different organs are reflected specifically in the pressure pulse spectrum of the peripheral artery. *Cardiovasc Eng.* 2003; 3: 21-29.
 37. deBoer EW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model. *Am J Physiol.* 1987; 253: H680-689.
 38. Julien C, Zhang ZQ, Cerutti C, Barrès C. Hemodynamic analysis of

- arterial pressure oscillations in conscious rats. *J Auton Nerv Syst.* 1995; 50: 239-252.
39. Novak V, Novak P, De Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol.* 1993; 74(2): 617-626.
40. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, Laude D, Elghozi JL. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst.* 1990; 30(2): 91-100.
41. Lai HY, Lee Y, Shyr MH, Yang CCH, Chen CF, Huang FY, Kuo TBJ. Effect of esmolol on positive-pressure ventilation-induced variations of arterial pressure in anaesthetized humans. *Clin Sci.* 2004; 107(3): 303-308.
42. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News in Physiol Sci.* 1999; 14: 111-117.
43. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernardi L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995; 88: 103-109.
44. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulations—investigation by spectral-analysis. *Am J Physiol.* 1985; 249(4): H867-H875.
45. Chang YH, Tsai CI, Lin JG, Lin YD, Li TC, Su YC. The study of dynamic response to acute hemorrhage by pulse spectrum analysis. *Am J Chin Med.* 2006; 34(3): 449-460.
46. Jan MY, Hsiu H, Hsu TL, Wang YY, Wang WK. The importance of pulsatile microcirculation in relation to hypertension. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2000; 19(3):106-111.
47. Kuo TBJ, Chan SHH. Continuous, on-line, real-time spectral analysis of systemic arterial pressure signals. *Am J Physiol.* 1993; 264(33): H2208-H2213.

48. Anonymous. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996; 17(3): 354-381.
49. Wang WK, Hsu TL, Chiang Y, Wang YY. Pulse spectrum study on the effect of sie-zie-tang and *Radix aconiti*. *Am J Chin Med*. 1997; 25(3-4): 357-366.
50. Lin JS, Chan CY, Yang C, Wang YH, Chiou HY, Su YC. Zhi-fuzi, a cardiogenic Chinese herb, a new medical treatment choice for portal hypertension? *Exp Biol Med*. 2007; 232(4): 557-564.
51. Lu WA, Cheng CH, Lin Wang YY, Wang WK. Pulse spectrum analysis of hospital patients with possible liver problems. *Am J Chin Med*. 1996; 24(3-4): 315-320.
52. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409-414.
53. Pessin S, A new medical vision: on the possibility of reconceptualizing 'conventional' medicine. In: C.S. Yuan and E.J. Bieber. (eds.) *Textbook of Complementary and Alternative Medicine*. Parthenon Publishing Group, New York, 2003, pp. 225.

Analyses of Pulse Waves in Portal Hypertensive Rats

Henry Cherng-han Lin

Major Professor: Yi Chang Su

Institute of Chinese Medical Science, China Medical University

Chronic liver disease or cirrhosis has been one of most common causes of death in Taiwan. Cirrhosis is the end stage of any chronic liver disease. Portal hypertension is the main consequence of cirrhosis, and is responsible for most of its complications. Pulse diagnosis is a widely used technique in Chinese Medicine to assess patients. According to its related theories, hemodynamic changes can be obtained through finger sensations. Recent researches had more and more revealed its scientific foundations. In this study, we tried to investigate arterial wave changes in portal hypertension using PPVL rats.

Twelve rats were separated into PPVL and Sham group. Rats from PPVL group were ligated by PPVL method. After 30 days, the 12 rats received femoral artery and ileocolic vein catheterization. The arterial and venous pressures were then recorded for 15 minutes long for analyses. The arterial pressure wave was transformed into frequency domain (Cn) by Fourier transformation, and then calculated the phases (Pn). Arterial pressure variability (APV) will be calculated by fast Fourier transformation (FFT) of arterial pressure wave. Heart rate variability (HRV) will be calculated by FFT of heart rate.

Results showed a decrease in C0, but increase in C2, C3, and C4, while P4, P5, and P6 decreased. These indicated the accumulation of blood in middle and lower part of the body. AP-LF decreased and AP-HF increased indicated increased activity of sympathetic tone. Increases of HR-VLF, HR-LF, and the decrease of HR-HF suggested that vagal tone has less effect to the heart.

Furthermore, this study suggested that the differences from arterial signals could be detected from arterial pressure wave in portal hypertensive rats. This could provide a feasible application of using pulse diagnosis to detect portal hypertension.

Keywords: portal hypertension; pulse diagnosis; harmonic spectrum analysis; arterial pressure variability; heart rate variability



謝 辭

首先誠摯的感謝指導 蘇奕彰老師，老師悉心的教導使我得以瞭解進行研究的方法與態度，並不時的討論並指點我正確的方向，使我在這些年中獲益匪淺。老師對學問的嚴謹更是我輩學習的典範。

感謝張鈺鑫學長、林睿珊學姐不厭其煩的指出我研究中的缺失，且總能在我迷惘時為我解惑，也感謝同學的幫忙，恭喜我們順利走過這兩年。實驗室的諸位當然也不能忘記，大家的幫忙我銘感在心。

老婆玉鳳在背後的默默支持更是我前進的動力，沒有玉鳳的體諒、包容，相信這兩年的生活將是很不一樣的光景。

最後，謹以此文獻給我摯愛的雙親。

