

中國醫藥大學中國醫學研究所博士論文

指導教授：林昭庚 教授

共同指導教授：謝慶良 教授

論文題目

中醫藥對腦缺血大鼠誘發學習記憶障礙之研究：針刺百
會穴與中藥三七

**Effect of Chinese Medicine on Learning-memory
Disturbance Induced by Cerebral Ischemia in
Sprague-Dawley Rats : Acupuncture at Baihui and
Accepting Chinese Herb Panax notoginseng Burk**

研究生：莊錦銘

中華民國一〇一年六月

目錄

第 1 章 前言	1
第 2 章 文獻探討	3
2.1.中醫有關腦中風的論述	3
2.2.中風之病因機轉	5
2.3.西醫對於腦中風之認識	6
2.4.針刺作用機轉與臨床	7
2.5.百會	11
2.6.三七	32
第 3 章 材料與方法	45
3.1 實驗動物	45
3.2.八臂迷宮試驗	45
3.3.試驗動物模式之建立	45
3.4.針刺百會穴試驗	46
3.5.口服三七浸膏試驗	48
3.6.統計分析	51
第 4 章 結果	52
4.1.針刺百會穴試驗之結果	52
4.2.口服三七浸膏試驗之結果	57
第五章 討論	61

第六章 結論	64
參考文獻	65
英文摘要	93



表目錄

表 4.1：大腦梗塞大鼠口服三七浸膏試驗 ED1. BDNF, β -secretase GFAP 及 NF- κ B 免疫活性細胞數目表-----	59
--	----



圖目錄

圖 4.1：慢性低灌注及缺血再灌注大腦損傷大鼠八臂迷宮試驗結果---	52
圖 4.2：針刺百會穴對大腦慢性低灌注大鼠大腦中 dopamine 之作用--	53
圖 4.3：針刺百會穴對大腦缺血再灌注大鼠大腦中 dopamine 之作用--	54
圖 4.4：缺血再灌注損傷大鼠神經損傷指數-----	55
圖 4.5：針刺百會穴對大腦缺血再灌注損傷大鼠大腦梗塞面積百分比之 影響-----	56
圖 4.6：針刺百會穴對大腦缺血再灌注損傷大鼠大腦梗塞面積影響之腦 組織切片染色結果-----	56
圖 4.7：口服三七浸膏對缺血再灌注損傷大鼠神經損傷指數之影響---	57
圖 4.8：ED1, BDNF, β -secretase, GFAP 及 NF- κ B 免疫活性細胞染色圖 -----	60

中醫藥對腦缺血大鼠誘發學習記憶障礙之研究：針刺百會穴與中藥三七

指導教授：林昭庚教授

共同指導教授：謝慶良教授

研究生：莊錦銘

中國醫藥大學中國醫學研究所

中文摘要

「百會」又稱三陽五會，在傳統醫學中，針刺百會具有提神醒腦之作用。因此，本研究的目的是研究針刺百會穴對認知與記憶功能之影響。以八臂迷宮試驗評估大鼠認知與記憶功能，同時測量腦中 dopamine 含量以及腦梗塞面積。將大鼠兩側總頸動脈永久性結紮，建立慢性腦缺血低灌注之研究動物模式；經由阻斷大鼠兩側總頸動脈與右中腦動脈血流 90 分鐘，然後再灌注，建立腦梗塞之動物模式。刺激百會穴 20 分鐘，每週三天，連續四週。手術後每週以八臂迷宮測試認知以及記憶功能，連續四週。動物犧牲之後將腦取出，測量 dopamine 含量並計算腦梗塞面積。三七能改善血液循環，並且有益於學習與記憶。本研究將研究三七對於慢性腦梗塞大鼠之學習與記憶功能的影響。經由阻斷大鼠兩側總頸動脈與右中腦動脈血流 90 分鐘，然後再灌注，建立腦梗塞之動物模式。三七以口服的方式每週餵食三次，每次 0.5 g/kg，連續四週。手術後每週以八臂迷宮測試認知以及記憶功能，連續四週。動物犧牲之後將腦取出，以免疫染色分析 ED1、GFAP、NF- κ B、BDNF 以及 β -secretase。結果顯示，針刺對於慢性腦缺血和腦缺血再灌注損傷大鼠模型通過八臂迷宮的成功率沒有增加。針刺能增加慢性腦缺血大鼠右大腦皮層和海馬之多巴胺含量，也增加腦缺血再灌注損傷大鼠模型的大腦皮質的多巴胺含量。再灌注後 24 小時的神經功能缺損評分，針刺組與對照組有相似的結果，而針刺組缺血再灌注損傷大鼠右至左半球面積的比例比對照

組高。腦梗死大鼠在腦梗塞四週後，給予三七能夠成功地通過八臂迷宮測試。三七也增加 ED1，BDNF 和 β -secretase 的免疫細胞，但沒有增加 GFAP 和 NF- κ B 的免疫細胞。三七減輕腦缺血再灌注損傷大鼠腦梗死引起的學習和記憶功能降低，它也增加活化的小膠質細胞和腦源性神經營養因子的數量。這些結果顯示三七的效果，至少有一部分，與被活化的小膠質細胞產生腦源性神經營養因子密切相關。

關鍵詞：針刺、百會、三七、慢性腦缺血低灌注、缺血-再灌流、八臂迷宮試驗



第一章 前言

1.1 研究背景

中風之後由於腦細胞受損，會造成認知與記憶功能快速衰退，中風後一年之內，痴呆的發生率為 12.3%，此稱為「中風後痴呆」或「血管性痴呆」⁽¹⁾。在血管性或阿滋海默症痴呆之起因與過程中，腦血流減少扮演重要的角色^(2,3)。此外，大鼠經由雙側頸總動脈之永久性結紮之後，會造成慢性腦血管低灌注，此時在八臂迷宮試驗中會有學習以及記憶缺損的情形^(3,4)。我們先前的試驗曾將雙側頸總動脈以及右中大腦動脈(right middle cerebral artery)阻斷 90 分鐘，再灌流 24 小時之後，造成「腦部缺血—再灌流」損傷之腦梗塞模式。用 2% 2, 3, 5 triphenyl- tetrazolium chloride 染色能區分腦梗塞與非梗塞部位⁽⁵⁻⁷⁾。八臂迷宮試驗不需食物剝奪或將動物放到水中，可以很容易檢測認知功能⁽⁸⁾。

在學習與記憶的某些階段會釋放 dopamine，因此 dopamine 被認為與神經適應性之調節有關⁽⁹⁾。中大腦動脈阻塞(middle cerebral artery Occlusion, MCAO)會使大鼠感覺運動以及認知功能惡化，這可能是 striatal dopaminergic system 受損造成的⁽¹⁰⁾。針刺刺激在大鼠巴金森氏症疾病模式中，能增加 dopamine 神經元的存活⁽¹¹⁾。此外，電針能藉由抑制 caspase- 9 的活性，減少中大腦動脈阻塞(middle cerebral artery Occlusion, MCAO)大鼠神經死亡⁽¹²⁾。

「百會」又稱三陽五會，在傳統醫學中，針刺百會具有提神醒腦之作用。許多研究證實事先以電針刺激百會穴，能減少中大腦動脈阻塞(middle cerebral artery Occlusion, MCAO)大鼠神經缺損以及腦梗塞的體積^(13,14)。此外，電針百會穴能改善癲癇大鼠的認知缺陷⁽¹⁵⁾。因此，本研究在針刺方面是以慢性低灌注及缺血再灌流的動物模式研究針刺百會穴對大鼠認知與記憶功能及腦組織之影響。以八臂迷宮試驗評估大鼠認知與記憶功能，同時測量腦中 dopamine 含量以及腦梗塞面積。

三七是一種中藥，具有改善血液循環以及抗發炎的作用。在傳統醫

學中，三七廣泛用於治療及預防血管性疾病，例如休克以及冠狀性心臟病。一般認為其藥性是來自氫氧基的抗氧化作用^(16, 17)。

許多研究已知局部腦缺血能活化 microglia，被活化的 microglia 在發炎反應扮演重要的角色^(18, 19)。腦缺血之後，免疫活化 astrocytes 的神經膠質微纖維酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein) 有助於 glial scar 之形成⁽²⁰⁾。astrocyte 在腦缺血之後被活化，被活化的 astrocyte 扮演神經受損之促進作用⁽²¹⁾。在中大腦動脈阻斷之局部缺血的小鼠中，NF- κ B 能提供存活的訊號⁽²²⁾。能藉由測量 NF- κ B 的活性來評估炎症反應、認知以及行為⁽²³⁾。在中大腦動脈阻斷之大鼠模式中，已知 Brain derivative neurotrophin factor (BDNF) 能減少梗塞體積並促進腦部功能改善⁽²⁴⁾。 β -secretase 的活性隨著年齡而顯著增加，並促進 β amyloid 的降解與清除⁽²⁵⁾。在中藥方面，本研究將探討三七對慢性腦梗塞大鼠之學習與記憶功能的影響。我們利用阻斷雙側總頸動脈以及右側中大腦動脈 90 分鐘，建立腦梗塞之動物模式。我們以八臂迷宮試驗評估學習與記憶功能，以免疫染色分析 ED1、GFAP、NF- κ B、BDNF 以及 β -secretase。

1.2. 研究目的

在針刺方面，本研究以慢性低灌流及缺血再灌流的動物模式研究針刺百會穴大鼠認知與記憶功能及腦組織之影響。以八臂迷宮試驗評估大鼠認知與記憶功能，同時測量腦中 dopamine 含量以及腦梗塞面積。在中藥方面，本研究將探討三七對缺血再灌流腦梗塞大鼠之學習與記憶功能及腦組織的影響。我們利用阻斷雙側總頸動脈以及右側中大腦動脈 90 分鐘，建立腦梗塞之動物模式。我們以八臂迷宮試驗評估學習與記憶功能，以免疫染色分析 ED1、GFAP、NF- κ B、BDNF 以及 β -secretase。

第二章 文獻探討

2.1. 中醫有關腦中風之論述

中醫稱中風為「卒中」，「卒中」一詞首見於晉朝葛洪的《肘後備急方》，因為起病急，病情進展迅速，與自然界「風」之起於傾刻之間，驟變於瞬息之時，來勢較猛，與六淫之一一風邪善行而數變的特性相似，所以古人以此類比，名之「中風」。臨床上以卒然昏仆，不省人事等昏迷症狀或是口眼不正，半身不遂，語言不利等為特徵的一種疾病。

有關中風之記述始於《內經》。該書對中風之昏迷期和後遺症階段早有記載，如昏倒有「仆擊」、「大厥」、「薄厥」、「煎厥」之稱，半身不遂有「偏枯」、「偏風」、「身偏不用」、「痲風」、「風懿」之稱，語言不利稱為「瘖風」，口眼不正稱為「喎斜」。在病因方面，認為中風是由患者絡脈空虛，風邪趁虛入中所引起的，如《素問·風論》說：“風中五臟六腑之俞，亦為臟腑之風，各入其門戶，所中則為偏風。”而且指出中風的主要病變部位是頭部，且氣血逆上是本病的病機，如《素問·調經論》說：“血之與氣病走於上，則為大厥”。

「中風」之名首見於漢朝張仲景的《金匱要略》，並詳細說明中風的病機與脈證，說明本病發病急、意識模糊、語言障礙、肢體癱瘓、嘴歪、眼斜、流口水等臨床症狀，如《金匱·中風歷節病篇》說：“邪入於腑，即不識人；邪入於臟，舌即難言，口吐涎。”，“夫風之為病，當半身不遂，正氣引邪，喎僻不遂。”且根據風邪入中的深淺及病情的輕重分為「中絡」、「中經」、「中腑」、「中臟」等經絡腑臟之區別^(26, 27)。若不經昏迷而突然出現偏癱不語等症者，為「中經絡」。「中絡」病在絡脈，患者會出現口眼喎斜、肌膚麻木等證，有的伴隨頭暈、頭痛等，是最輕微的一種類型。「中經」即病在經脈，患者出現半身偏癱、手足麻木、口多痰涎、語言不利等症狀。突然昏倒後神智不清，繼而出現偏癱不語、口眼喎斜等症者，為「中腑臟」。唐朝孫思邈《千金要方·論雜風狀》將中風分為「偏枯」、「風痲」、「風懿」、「風痺」。其

中以風懿最為嚴重：“風懿者，奄忽不知人。咽中塞窒窒然，舌強不能言，病在臟腑。”風痲次之：“風痲者，身無痛，四肢不收，智亂不甚，言微可知，則可治；其則不能言，不可治”，偏枯稍輕：“偏枯者，半身不遂，肌肉偏不用而痛，言不變，智不亂，病在分腠理之間。”風痺最輕：“風痺，濕痺，周痺，筋痺，肌痺。皮痺，骨痺，胞痺各有證候，形如風狀，得脈別也。脈微澀。其證身體不仁”。

唐宋以前的醫家多認為中風的病因是外風入侵學說為主，或內虛邪中立論。直至金元時代，許多醫家一改前人外風入侵的理論，突出以「內風」立論，強調中風是由於機體陰陽氣血逆亂所致。劉完素從「心火暴甚」，「火熱生風」，「腎水衰弱」的角度提出中風之病因。《河間六書·素問玄機原病式·火類》中說：“心火暴甚，而腎水衰弱不能制之，熱氣怫鬱，心神昏冒，則筋骨不用，卒倒而無所知，是為僵仆”。認為中風乃腎水不足、心火暴甚所致。李東垣《醫學發明·中風有三》說：“中風者，非外來風邪，乃本氣自病也。凡人年逾四旬，氣衰者多有此疾，壯歲之際無有也。若肥盛則間有之...”，不僅強調中風是本氣自病，也指出與年齡體質因素有關。並提出正氣自虛、形盛氣衰的論點。朱震亨在《丹溪心法·論中風》提出：東南之人，多是濕土生痰，痰生熱，熱生風”。除了主張中風是濕痰化熱生風之外，也指出與地理環境氣候有關。

中風的病因無論是唐宋以前的「外風」論或唐宋以後的「內風」論，皆有治癒的病例，因此，元代王履將病因起因於風者，稱為「真中風」，病因起因於火、氣、濕者，稱為「類中風」⁽²⁷⁾。針對當時外風或內風孰是孰非提出說明，豐富了中醫對中風的認識。

明清之後，對於中風病因之認識日臻成熟。明朝張介賓提倡「非風」之說，認為內傷積損是中風的病因。“凡病此者，多以素不能慎，或七情內傷，或酒色過度，先傷五臟之真陰，此致病之本也。再或內外勞傷，復有所觸，以損一時之元氣，或以年力衰邁，氣血將離，則積損為頹，此發病之因也。蓋其陰虧於前而陽損於後，陰陷於下而陽泛於上，以致

陰陽相失，精氣不交，所以忽爾昏憤，卒然仆倒”。明朝李中梓又將中腑臟分為「閉證」、「脫證」二類⁽²⁷⁾，一般而言，中腑稍輕，中臟多重；閉證多屬中腑，脫證多為中臟。閉證者兩手握固，肢體強痙，牙關緊閉，口噤不開，大小便閉，無汗，脈弦滑而數，苔黃膩或白膩，脫證者手撒肢冷，肢體癱軟，目合口開，鼻鼾息微，二便自遺，汗多不止，脈微細欲絕，苔萎軟或短縮。閉證又分陽閉、陰閉兩種。陽閉者顏面潮紅，煩躁不寧，手足溫熱，口唇紅而乾燥，氣粗口臭，舌質紅，苔黃膩，脈弦滑而數；陰閉者面白無華，靜臥不煩，手足欠溫，口唇黯而濕潤，痰聲漉漉，舌質暗，苔白膩，脈沉滑或沉緩。清朝葉天士認為「陰虛肝旺」、「中土受戕」、「陰陽俱損」是中風發病的因，進一步闡述肝陽偏亢的病機並提出一系列的治療方法，使中風病治法更加完善。臨證指南醫案：“內風，乃身中陽氣之變動，肝為風臟，因精血衰耗，水不涵木，木少滋榮，故肝陽偏亢，內風時起。……更有風木過動，中土受戕，不能禦其所勝，……或風陽上僭，痰火阻竅，神識不清。”王清任以「氣虛」立論，提出氣虛血瘀之說：“君言半身不遂，虧損元氣是其本源。”“人便雲凡跌仆得半身不遂，殊不知非因跌仆得半身不遂，實因元氣虧得半身不遂，以致跌僕。”王氏並創立治療偏癱的名方—補陽還五湯，且詳細記載34種中風先兆的症狀，是古代醫家中，對中風先兆症狀記載最詳盡者。

2.2. 中風之病因病機

綜合以上所述，中醫中風的病因與下列因素有關：

1. 體質：中風病人常有陰盛陽虛的體質。
2. 年齡：以50歲以上老年人多見⁽²⁷⁾；《雜病源流犀燭·中風》說：“人至五六十歲氣血就衰，乃有中風之病，少壯無是也”。
3. 情志：心理因素是中風的重要誘因⁽²⁷⁾；《素問·生氣通天論》說：“大怒則形氣絕，而血菀於上，使人薄厥。”“七情失調，氣機鬱滯，血行不暢，瘀結腦脈，暴怒傷肝，則肝陽暴張。”

- 4·時間氣候：中風發病多見於春三月，且與氣溫氣壓關係密切，說明外風確能引動內風⁽²⁷⁾。
- 5·飲食勞倦：過食肥甘醇酒，致使脾胃受傷，痰濕內生，鬱久化熱，痰熱互結，壅滯經脈^(27, 28)。《雜病源流犀燭·中風》說：“然肥盛之人，或兼平日嗜欲太過，耗其精血，雖甚少壯，無奈形盛氣衰，往往亦成中風”。《素問·通評虛實論》也說：“仆擊、偏枯...肥貴人則膏粱之疾也。”煩勞過度易使陽氣升張，引動風陽，內風旋動則氣火俱浮，或兼挾痰濕，瘀血上擾清竅。

中風的病機則可歸納為痰、風、火、瘀、虛。

「痰」：多因嗜食肥甘厚味，肌飽失常，酒食無度，損傷脾胃，濕滯釀痰，或因勞倦、憂思，脾失健運，津液內停，聚濕成痰，痰阻經絡而致病⁽²⁶⁾。

「風」：素體陰虛或因七情過極，風陽暴漲，陰虛陽實，氣血隨之上沖，導致中風。

「火」：大多指內生之火，如肝火、心火、痰火；或因將息失宜，或因喜怒過度引起心火亢盛，肝陽暴張，氣血上逆，心神昏冒⁽²⁶⁾。

「虛」：年老體衰，陰氣自半，腎元不固，或形體肥胖，氣虛於中，或思慮煩勞，氣血虧損。腎陰虧虛，是導致中風的根本原因，以氣虛、陰虛最常見。氣虛又可生痰，阻滯經絡；陰虛則使肝風、心火亢盛，而發生中風。《雜病源流犀燭，中風》說：“虛固為中風之根也。唯中風之病由於虛，故臟腑虛則中腑，臟虛則中臟，血脈虛則中血脈，而其證各別。⁽²⁶⁾”

「瘀」：氣血上逆於腦，瘀積不散，或氣滯血不暢行，瘀阻經絡。《醫學綱目·論中風》說：“中風皆因脈道不利，血氣閉塞也。”

2.3. 西醫對於腦中風之認識

「腦血管疾病」是指腦血管阻塞或破裂造成腦內缺血或出血，導致突發性的大腦局部或全部的功能失調，這種短時間內造成的神經機能障礙，一般稱為「腦中風」。由於腦內缺血或出血的位置、程度以及處置方式的不同，造成腦部受傷的位置與受損程度也有差異，引起臨床上程度不一的肢體癱瘓、語言障礙、嘴歪、眼斜、流口水、暈眩、嘔吐、步伐不穩及大小便失禁等神經症狀，嚴重者甚至會死亡。

腦中風依血管「阻塞」或「破裂」又可區分為「缺血」性中風或「出血」性中風⁽²⁹⁾。缺血性中風是腦血栓或栓塞造成梗塞。腦血栓是因動脈粥樣硬化以及血液黏稠度高等因素，使腦血管堵塞而形成。腦血栓的過程相對較為緩慢，有些症狀起初較輕，以後逐漸加重，常在發病後二至四天達到高峰。腦栓塞有時候是腦血管以外部位的栓子，如心臟病發病時的血栓或骨折時的脂肪栓等運行到腦部而引起腦梗塞。因暫時腦部缺血而喪失部分腦部功能，但在二十四小時之內即完全恢復者，稱之為「短暫性腦缺血發作」。

2.4. 針刺作用機轉與臨床

2.4.1. 針灸的起源

針灸是中國傳統醫學中重要的一環，它是利用「針」與「灸」來治療疾病的醫術。針術起源於砭石，《說文解字》曰：“砭，以石治病也”，從其他典籍可說明砭可以用在按摩、熨法、刺破膿疱以及放血等醫療用途。《山海經》上有一段話說：「高氏之山，有石如玉，可以為針」，這可說明針具的發展是源自砭石，而隨著材質的改進，漸漸演變成各種金屬製成的針來治病。灸法是在皮膚的某些穴位上，利用溫熱刺激，調整生活機能，而收治病防病之效。灸火材質也有所選擇，《黃帝蛤蟆經》曾說明松、柏、竹...等對人體有害，不宜作為灸火，所以逐漸被淘汰。艾葉燻灸療效最好，因此以後逐漸多用艾葉作為灸火材質。黃帝《內經》是一部有理論、有系統和豐富經驗的古典醫學，被後世推崇為「醫書之組」也是紀錄針灸醫學最早的專書。針灸醫術之傳承是連續性的過程，實際產生在那一年代，並沒有確定的文字記載。隨著考古學家的發現，

可以推測針灸的起源比文字發明的時間更早。

2.4.2. 針刺的作用

2.4.2.1. 鎮痛作用

1、閘門學說：

閘門學說：Melzack 及 Wall 認為在脊髓內有一種控制系統，能在神經突觸前對來自皮膚的傳入感覺發生抑制作用，而此作用主要是脊髓後角 II、III 層內的膠狀質細胞，有如司閘作用的能力⁽³⁰⁾。當傳入神經接受刺激後，較粗大的神經纖維傳遞較快，故先進入脊髓激發 II、III 層之膠狀質細胞，增強它的興奮，而對 I、IV、V、VI 層的神經細胞(T 細胞)產生抑制作用，就像閘門一樣，關閉起來，使後來的刺激傳導到此不得其門而入，故不引起疼痛。有些人認為穴位下面有髓鞘的粗神經纖維較其他非穴位部位多且集中，刺針時由粗神經纖維所傳導，因而抑制細神經纖維對痛覺的傳導，故有止痛的功能⁽³¹⁾。Man 及 Chen 認為上述閘門說中的閘門開放與關閉除了脊髓的作用之外，中樞神經也參與其中⁽³²⁾。

2、鴉片樣物質(Opiate-like Substance; OLS)：

Hughes 首先從腦中分離出具有嗎啡活性的多胜肽(polypeptides)物質⁽³³⁾。針刺鎮痛時，腦脊髓液中 β -endorphine 的含量增加^(34, 35)。電針刺激後能促進大鼠中樞 met-enkephalin⁽³⁶⁾ 以及導水管周圍灰質⁽³⁷⁾、nucleus accumbens⁽³⁸⁾、尾核、下視丘⁽³⁹⁾或在脊髓背角中 enkephalin 的釋放。另外，強啡肽(dynorphin)也參與電針鎮痛之作用⁽⁴⁰⁾。

Cheng 和 Pomeranz 認為不同頻率的電針刺激可能是藉由不同的鴉片肽(opioid peptides)及其受體(receptors)產生止痛作用⁽⁴¹⁾。Naloxone 是 opiate 接受器的拮抗劑，注射 naloxone 會降低針刺止痛⁽⁴²⁾。低頻率(2 Hz)的電針止痛作用能被 naloxone 逆轉，高頻率(100 Hz)電針之鎮痛作用則不受 naloxone 影響^(43, 44)。電針前將強啡肽免疫血清(dynorphin antiserum)

注射入大鼠脊髓內，可以抑制高頻率(128 Hz)電針所產生的止痛效果，而對低頻(2 Hz)無顯著影響⁽⁴⁵⁾。Chen 和 Han 認為低頻率(2 Hz)電針刺激是藉由腦啡肽(enkephalin)及 β -腦內啡(β -endorphin)作用在 μ -receptor 及 δ -receptor 而產生止痛作用；高頻率(100 Hz)的電針刺激則是藉由強啡肽(dynorphin)作用在 κ -receptor⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾。變頻電針刺激(2 Hz/15 Hz)鎮痛作用則可能是藉由腦啡肽(enkephalin)及強啡肽(dynorphin)作用在 μ -receptor、 δ -receptor 及 κ -receptor 上^(48, 49)。低頻率的電針刺激使丘腦的弓狀核(arcuate nucleus of the thalamus)釋放出 β -endorphin，作用在導水管週邊灰質(periaquiductal gray, PAG)，進而使髓質(medulla)的腦啡肽(enkephalin)及強啡肽(dynorphin) projections 作用在脊髓的背根神經原(dorsal horn neuron of the spinal cord)產生止痛作用⁽⁴⁵⁾。高頻率的電針刺激作用在旁鰓核(parabranchial nucleus)，投射到導水管週邊灰質(PAG)及髓質(medulla)，使強啡肽(dynorphin)釋放作用在背根神經原(dorsal horn neurons)，產生止痛作用⁽⁴⁵⁾。

3、單胺類物質：

針刺能活化下行性抑制系統(descending inhibitory system)，包括中縫核(nucleus raphe)及導水管週邊灰質(PAG)，藉由背外側角(dorsolateral columns)下傳至脊髓(spinal cord)，進而阻斷痛覺的傳遞。在大腦方面，針刺能藉由中央內視丘核(central medial thalamic nucleus)阻斷由旁束核(nucleus parafascicularis)傳送到大腦皮質的痛覺訊號⁽⁴²⁾。Serotonin(5-hydroxytryptamine; 5-HT)在中樞具有鎮痛作用，主要是源自延腦的中縫大核(nucleus raphe magnus; NRM)下行抑制神經路徑，刺激 NRM 可以活化血清張力素性(serotonergic)下行鎮痛系統，相反的，破壞 NRM 或用 5, 7-dihydroxy tryptamine(5, 7-DHT)損毀血清張力素性神經元(serotonergic neuron)，則鎮痛作用消失。電針能使大腦血清素(serotonin/5HT)的量增加，增強其止痛效果。針刺會使動物腦中 5-HT 的含量上升⁽⁵⁰⁾，由腦室給予外源性的 5-HT 能增強電針的止痛作用⁽⁵¹⁾。p-chlorophenylalanine (PCPA)能降低電針的鎮痛作用⁽⁵²⁾，而 5-HT 的前驅物 5-HTP 則可加強

電針鎮痛之作用⁽⁵³⁾。同樣地，電針能加強中縫大核(NRM)的放電頻率⁽⁵⁴⁾，serotonergic fiber 受損之後會減低電針的止痛效果⁽⁵⁴⁾。電針後脊髓中 5-HT 之釋放增加，可能進一步活化 enkephalin- interneurons，再由突觸前抑制 primary sensory neurons 對痛覺的傳導⁽⁵⁵⁾。由此可知 5-HT 是針刺止痛的重要神經傳導物質。此外，乙醯膽鹼(acetylcholine, Ach)也能促進針刺止痛；多巴胺(dopamine, DA)則降低針刺止痛作用；正腎上腺素(norepinephrine, NE)具有雙向作用⁽⁴²⁾。林昭庚等人認為下行性的單胺類，例如血清素(serotonin)、正腎上腺素(norepinephrine, NE)，均有可能藉電針刺激的止痛效果^(56, 57)。外源性血清素(5-HT)或 NE 本身具能增加痛閾(pain threshold)，且均能加強電針的止痛效果。電針或 monoamines 所產生的止痛作用可部分被 naloxone 所抑制⁽⁵⁸⁾。另外，利用 PCPA 排空 serotonin 或利用 α -methyl- p- tyrosine (α -MT)排空 NE，或利用 reserpine 排空 monoamines (包括 serotonin 及 NE) 均可抑制電針的作用。反之，利用 serotonin 的前驅物 5-hydroxy-tryptamine (5-HTP) 可以增加電針的作用。這些結果顯示電針會藉由增加 monoamines 的作用進而產生止痛作用。進一步研究發現 5HT_{1A} 及 5-HT₃ receptors 可能與是電針止痛作用有關，而 5-HT₂ 則反而會加強痛覺(nociception)的作用⁽⁵⁸⁾。

2.4.2.2. 免疫作用

針刺在止痛的同時，也具有抗炎、增強免疫的作用，而且彼此有關聯。

在腫瘤動物模式中，針灸能提升紅血球的免疫力和調節的功能⁽⁵⁹⁾；並藉由提升 IL-2、IL-12 及自然殺手細胞的活性而抑制腫瘤的生長⁽⁶⁰⁾。人體試驗顯示針灸會增加 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 的比率、增加血漿中 β -endorphin 含量及降低內白氨酸受體，證明了針灸可以增加人體的免疫力、提高病人細胞免疫功能，對於抗癌治療亦有有效的功用⁽⁶¹⁾。Ye 等人針對化療病人給予電針治療，結果顯示電針能提升化療病人的免疫能力⁽⁶²⁾。Liu 等人以 81 位化療病人為研究對象，施予灸法治療，結果顯示灸療能防止因化療患者淋巴球數的減少；灸法合併中藥治療能降低化療

患者T 淋巴球減少；而且灸療能調節病人血液凝結機制的異常⁽⁶³⁾。Filshie等人以20位因癌症而引發呼吸困難的病患為實驗對象，在胸骨以及LI4 處針灸，紀錄其脈搏、呼吸頻率、容氧量和病人的喘氣情形、痛苦程度、焦慮或放鬆。依不同的時間點紀錄每項變數之平均值，並與治療之前的紀錄比較。實驗結果顯示70%（14/20）的病人在針灸之後有明顯的改善⁽⁶⁴⁾。Alimi等人利用耳針治療對止痛劑失效的癌症患者，結果顯示靜脈注射止痛劑加上耳針療法能有效減少對於止痛劑失效的患者之疼痛程度⁽⁶⁵⁾。

美國腫瘤協會（American Cancer Society, ACS）推薦針灸治療作為癌症及其徵狀之補充醫學療法，這些徵狀包括疼痛、反胃、喘不過氣來、血管收縮以及四肢水腫。針刺能釋放腦下垂體 β - 腦內啡及促腎上腺皮質激素，因此能減輕癌症患者因使用抗癌藥物而產生的痛苦⁽⁶⁶⁾。Johnstone等人於1999 年到2000年間，分析123位因癌症治療而有副作用的病人接受針刺療法，結果顯示癌症治療所產生的副作用包括：疼痛(53%)、口乾(32%)、熱潮紅(6%)、反胃或食慾不振(6%)。患者約有5次針刺紀錄，大多數病人(60%)表示針刺可以改善30%副作用，大約三分之一的患者其副作用並沒有改善，沒有報告指出針刺療法會產生不良影響。而且在針刺療效未知的情形下，仍有86%的患者願意繼續使用針刺療法，針刺療法能有效控制癌症病人治療所產生的副作用⁽⁶⁷⁾。癌症病人輻射照射治療後會有口腔乾燥的副作用，以針刺每周三到四次治療，證明針刺能減輕病人的口乾症狀⁽⁶⁸⁾。針刺能改善水腫並減輕疼痛，此外，針刺能改善淋巴球的分布、流動指數及可恢復正常止血功能，對於第一、二階段的水腫改善尤其顯著⁽⁶⁹⁾。對於接受高劑量化學治療的乳癌患者，電針療法可以有效的控制嘔吐⁽⁷⁰⁾。

2.5 百會

2.5.1. 百會穴

【穴名簡釋】⁽⁷¹⁾

「百」，是眾多的意思。「會」，是指「交會」。「百會穴」是足三陽經、肝經和督脈等多經之交會處，所以此穴稱為「百會」。

【部位】 (71- 73)

百會位於頂骨矢狀縫的中點，帽狀腱膜中。在頭頂部正中線上，當前髮際正中直上 5 寸，或後髮際正中直上 7 寸。神庭(DU24)與腦戶(DU17)連線之中點處。兩耳尖連線與頭部正中線之交叉點附近凹陷中。

【諸釋選摘】 (74)

《針灸大成》：猶天之極星居北。手足三陽、督脈之會。

《醫經理解》：「百會」，一名「巔上」，在前頂後一寸半，頂中央直兩耳尖，陷可容指，是督脈、足太陽、手足少陽、厥陰之會也，故名「三陽五會」。

《會元針灸學》：百會者，五臟六腑奇經三陽，百脈之所會，故名「百會」。

《採艾編》：百會，督脈足太陽交會於巔上，百脈之會，觀其會道，本天親上，一名「三陽五會」，五之為言百也。

《針灸甲乙經》：百會，一名「三陽五會」在前頂後一寸五分，頂中央旋毛中，陷可容指。

【本穴異名】

三陽、五會、三陽五會、巔上、天滿、嶺上、嶺上天滿、維會、泥丸宮^(74, 75)。

【主治】

癲狂、頭痛、頭暈、中風、言語蹇塞、半身不遂、耳鳴、鼻塞、神經衰弱。

2.5.2. 現代研究

2.5.2.1. 與百會穴有關之神經元損傷之動物模式

1. 針刺能抑制腦缺血損傷後興奮性氨基酸(Excitatory amino acids, EAA)的釋放

氨基酸是腦內重要的神經傳遞物質。腦缺血損傷後，興奮性氨基酸(Excitatory amino acids, EAA)的含量增加，腦梗塞再灌注、自由基等繼發性損傷能誘發 Glu、Asp 升高⁽⁷⁶⁾。

腦缺血後細胞外EAA含量增高。電針能有效地降低腦缺血大鼠腦組織中Asp的含量，阻止神經元繼發性壞死⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾。

張天生等人在大鼠腦缺血再灌注前給予一次不同時程的電針治療，結果顯示缺血再灌注後EAA升高，電針治療後EAA降低。電針10分鐘就能改善腦缺血再灌注導致的EAA升高，尤其是在降低Glu的含量上與模型組比較效果明顯。電針60分鐘Asp 的含量明顯低於模型組，且電針30分鐘和60分鐘兩時程組之Glu、Asp含量的改變無顯著差異。針刺的保護作用在電針30分鐘時才能達到較好的效果⁽⁸¹⁾。隨電針時間延長至60分鐘，針刺效果進一步增加。而兩種EAA之合成及攝取途徑之差異可能是導致兩種EAA降低程度並不同步的現象⁽⁸¹⁾。

當刺激發生時，下丘腦-垂體-腎上腺軸(HPA)軸興奮性增加，分佈於丘腦下部的室旁核內側的小型神經細胞合成CRF(Corticotropin Releasing Factor，促腎上腺激素釋放因子)的量增多。CRF經垂體門脈系統運送到垂體前葉的促腎上腺皮質細胞，使其產生ACTH。ACTH隨血液到達腎上腺皮質，合成糖皮質素(glucocorticoid, GC)⁽⁸²⁾。

正常狀態下GC對HPA軸有負反饋抑制作用，在慢性刺激條件下，下丘腦CRF分泌過多，導致垂體ACTH的分泌增加，造成GC分泌過多，使HPA軸的負反饋機制失調，造成神經、免疫、內分泌等多系統的功能紊亂。海馬內興奮性氨基酸過量釋放，導致Ca²⁺內流，細胞內Ca²⁺超載，

造成神經毒性⁽⁸³⁾。

史榕苻等人的研究顯示，電針可以降低慢性刺激大鼠下丘腦 CRF、腎上腺 CORT 的過度分泌。與模型組相比較，對垂體 ACTH 的調節差異不顯著。電針能明顯降低大鼠海馬內海馬皮質酶(CORT)、Glu 的含量，降低因 HPA 軸亢進而引起的興奮性毒性作用。電針保護神經元的機轉可能是減少突觸前神經末梢中 Glu 的合成和釋放、阻斷突觸後 EAA 受體、切斷受體過度興奮後產生的病理性連鎖反應，而達到抑制 Glu 的釋放⁽⁸⁴⁾。

2. 針刺促進生長因子含量，具有保護神經元的作用

腦源性神經營養因子(BDNF)在中樞神經系統發育過程中，與神經元的分化、生長有關，也是維持生存及執行其正常功能所必需，並促進損傷後的神經元再生，補充外源性BDNF能有效減輕神經元受損。電針可以增加腦內BDNF的表現，有利於促進梗塞周圍正常神經元形成新的突觸，減少神經元凋亡⁽⁸⁵⁾。任秀君等人以高脂飼料餵食大鼠，再用FeCl₃化學誘導大腦中動脈血栓閉塞，製備高血脂合併腦缺血模型。以電針三陰交、豐隆，針刺百會、水溝治療。結果顯示針刺可降低高血脂合併腦缺血大鼠總膽固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白(LDL- C)含量。HE染色結果顯示針刺可減輕缺血區腦水腫。高血脂成模後積極進行針刺治療，可升高神經生長因子(NGF)濃度，降低腦損害程度⁽⁸⁶⁾。陶文劍等人的研究顯示電針(百會、大椎)結合藥物組大鼠海馬內CA1、CA3區神經元呈BDNF陽性反應的細胞數量多於電針組和藥物組。電針結合藥物治療優於單純藥物治療和電針治療⁽⁸⁷⁾。易瑋等人以電針百會、大椎治療腦缺血大鼠模型，結果顯示電針能增加大鼠腦缺血區皮層神經生長因子(NGF)的分泌和表達時程⁽⁸⁸⁾。Liang等人比較不同頻率電針刺激對帕金森大鼠腦內神經營養因子的影響，結果發現100Hz電刺激可增強腦內膠質神經生長因子(glial- cell- line- derived neurotrophic factor, GDNF)和BDNF基因的表現，抑制腦內炎症因子的釋放⁽⁸⁹⁾。劉振寰等人以新生鼠缺氧缺血動物模式，針刺百會等穴觀察神經細胞凋亡的影響情況。結果

顯示電針能抑制腦缺血缺氧後神經細胞的凋亡。此外，電針也能增強缺氧缺血損傷大鼠腦組織的神經生長因子的表現⁽⁹⁰⁾。陸利等人用高頻電針針刺正常大鼠百會和風府兩穴，將電針血清作用於體外培養的星狀膠質細胞，結果證實電針血清可以促進星形膠質細胞增殖、提高星形膠質細胞的活力。電針血清可能經由刺激星形膠質細胞增殖並促進細胞分泌神經營養因子來保護神經元⁽⁹¹⁾。唐勇等人以電針治療老年性癡呆(Alzheimer's disease, AD)大鼠(百會、湧泉、太溪、血海等穴)。結果電針治療能促進AD大鼠膽碱乙醯轉移酶(choline acetyltransferase, ChAT)之活性，並增強神經生長因子(nerve growth factor, NGF)和c-fos蛋白的表現。因此，電針對AD模型大鼠神經元損傷的保護作用可能與促進c-fos以及NGF之表現有關⁽⁹²⁾。

腦缺血後，腦組織中血管生成素 2(angiotensin-2)之表現增加，促進血管新生⁽⁹³⁾。鹼性纖維母細胞生長因子廣泛分佈於人體的中樞神經系統，主要產生於星形膠質細胞、神經元、血管內皮細胞，具有促進神經生成和毛細血管增生的作用⁽⁹⁴⁾。鹼性纖維母細胞生長因子能抵抗興奮性氨基酸及一氧化氮的神經毒性，具有抗缺血性腦損傷的作用。韓肖華等人將大鼠隨機分成正常組、模型組、電針組，觀察電針百會、水溝穴對急性腦缺血大鼠血管新生的影響。結果顯示電針組梗塞灶周圍鹼性纖維母細胞生長因子和血管生成素 2 之表現增加；其受體的表現增強但差異不顯著。結論電針能增強急性腦缺血大鼠梗塞後的血管新生作用⁽⁹⁵⁾。施昱丞等人的研究結果顯示高血脂合併腦缺血模型組腦源性神經營養因子以及鹼性纖維母細胞生長因子的含量大於高血脂模型組，說明腦缺血後腦源性神經營養因子以及鹼性纖維母細胞生長因子的含量增加；高血脂合併腦缺血模型中，接受早期電針治療者，腦源性神經營養因子以及鹼性纖維母細胞生長因子的含量最高，晚期電針治療組次之，高血脂合併腦缺血模型組最少。說明持續電針治療可使腦源性神經營養因子以及鹼性纖維母細胞生長因子在高血脂合併腦缺血後相當長時間內保持較高含量，有利於挽救半影區缺血神經元⁽⁹⁶⁾。

Wang 等人用電針治療局灶性腦缺血大鼠，結果顯示電針能提高行

為能力，減少缺血面積，且增加血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表現⁽⁹⁷⁾。

生長抑制素(somatostatin, SS)又名生長激素釋放抑制因子，與學習、記憶、認知等功能有關。腦中生長抑制素含量增加可促進學習記憶，減少則引起記憶力下降。張迪等人以電針百會、風府的方法治療學習記憶障礙大鼠，結果顯示隨著模型大鼠學習記憶能力的下降腦內SS含量也隨之降低，但針刺治療後大鼠腦內SS含量較模型組顯著改善⁽⁹⁸⁾。

3. 針刺能改善腦缺血後之水腫

腦水腫是腦缺血受損之病徵。水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP4)廣泛存在於星狀膠質細胞的終足、腦表面的軟腦膜、脈絡叢等與CSF直接接觸的組織中，被認為是調控腦組織中水分子流動的重要水通道蛋白⁽⁹⁹⁾。腦缺血時，隨著造模時間的延長，腦水腫的程度加劇，BBB的破壞逐漸明顯，其通透性亦逐漸增加，加速IgG等大分子物質滲出。由於水腫液的擴散導致細胞內外滲透壓改變，活化星狀膠質細胞終足- BBB第二道隔膜上的AQP4，AQP4大量開放使水液進入腦組織內，形成腦水腫⁽¹⁰⁰⁾。

AQP4 蛋白和 mRNA 之表現與腦水腫的時間一致，電針能明顯抑制 AQP4 蛋白和 mRNA 之表現⁽¹⁰³⁾。彭擁軍等人的研究顯示電針水溝、百會能有效地減輕缺血性腦水腫。電針可能通過抑制 AQP4 的表現而減輕星形膠質細胞足突的腫脹，而達到保護 BBB，減輕腦水腫⁽¹⁰¹⁾。

4. 針刺能減輕腦缺血之過氧化作用

腦缺血再灌流造成的損傷主要是自由基及其脂質過氧化反應引起的損傷。腦缺氧後增加的自由基會破壞細胞及細胞膜不飽和脂肪酸，並形成大量脂質過氧化物。丙二醛(MDA)是脂質过氧化物的分解產物，因此腦缺血後丙二醛(MDA)的增加量間接地反映了自由基損害程度。它會造成DNA突變，影響轉錄和複製而導致蛋白質合成能力下降或功能紊亂，表現出記憶力和智力下降。超氧化物歧化酶(SOD)是機體清除自由基的重要抗氧化酶。Schmidley的報告指出血管性癱瘓(VD)患者隨著腦內自由基

含量增高，對自由基的防禦能力卻下降⁽¹⁰²⁾。超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)是腦組織內自由基變化的重要指標。劉旭光等人以腦缺血再灌注損傷大鼠模型研究不同時程電針百會、水溝後對超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量之影響。結果顯示電針能明顯增加梗塞區SOD活性、降低梗塞區MDA的含量($P < 0.05$)⁽¹⁰³⁾。

谷胱甘肽(glutathione, GSH)在代謝過程中有許多生理功能：一是解毒及細胞保護，二是抗自由基和抗氧化。它是體內重要氧自由基的清除劑。谷胱甘肽過氧化物酶(GSH2Px)則是一種抗氧化酶。GSH 的含量是衡量機體抗氧化能力大小的重要因素。谷胱甘肽過氧化物酶(GSH- PX)、過氧化氫酶(CAT)是體內重要的自由基清除劑。血管性癡呆患者腦內脂質過氧化反應增強，產生大量的過氧化氫自由基，對神經細胞具有毒性作用。

程為平等人將老年大鼠隨機分為假手術組、模型組、針刺組和西藥組，製作腦缺血動物模型之後，針刺百會、大椎治療。結果顯示針刺血管性癡呆大鼠的百會、大椎能明顯減少腦內一氧化氮(NO)的含量、降低一氧化氮合成酶(NOS)的活性、增強谷胱甘肽過氧化物酶(GSH- PX)以及過氧化氫酶(CAT)的活力。由此可知針刺百會、大椎能改善血管性癡呆大鼠腦內自由基代謝，改善其癡呆程度⁽¹⁰⁴⁾。

李刃等人的研究顯示電針百會、大椎能顯著增高腦缺血血清中 GSH 的含量及 GSH- Px 酶的活性，能改善腦缺血導致的脂質過氧化和自由基對腦功能損傷⁽¹⁰⁵⁾。

在血管性癡呆(VD)患者的發病過程中，大腦神經傳遞物質明顯減少，尤其是大腦皮層的ACh及單胺類物質，此與VD的智力下降密切相關。ACh性質極不穩定，不易準確測定其含量，通常藉由測定腦組織中ACh降解酶AChE的活性來判斷腦內ACh含量的變化。楊曉波等人將大鼠隨機分為正常組、模型組、撚轉針法組和溫通針法等組，並製備血管性癡呆大鼠模型。針刺選穴為大椎、百會、水溝，分別施以溫通或撚轉手法。結果顯示模型組大鼠腦內AChE活性明顯高於正常組，說明腦缺血時

AChE活性升高，導致ACh含量降低，損害學習記憶功能。針刺能升高SOD活性($p < 0.01$)、降低AChE活性以及MDA含量($p < 0.05$)。針刺可以經由調節腦內ACh生理代謝而達到治療VD的目的⁽¹⁰⁶⁾。

腦組織缺血-再灌注狀態下，過多的氧自由基使胞膜結構受損。膜內外的電解質失衡破壞了膜內包括線粒體在內的膜結構之完整及功能，影響神經細胞的能量代謝。細胞能量代謝主要是通過呼吸(氧化2還原反應)生成ATP來供給生命活動所需能量，ATP酶的活性高低反映細胞能量代謝的情形。腦動脈缺血-再灌注時，紋狀體是腦缺血缺氧及再灌注易受損傷的部位之一。穆艷雲等人的研究顯示電針組(百會、大椎)紋狀體組織抗氧化能力較模型組高，且線粒體酶的活性均較模型組高，說明針刺能提高缺血再灌注損傷大鼠腦內紋狀體神經元線粒體的能量代謝能力，而減輕對紋狀體的損傷⁽¹⁰⁷⁾。腦缺血再灌注時，造成線粒體之能量生成障礙，過量的自由基也會破壞線粒體。線粒體內膜的呼吸鏈酶體系由四個酶複合體(complex I, II, III, IV)和輔酶Q以及細胞色素C組成。細胞色素C氧化酶的活性影響氧化磷酸化過程，是呼吸鏈的標誌酶。鐘淑波等人以電針水溝和百會穴，結果顯示電針能提高缺血再灌注大鼠細胞色素C氧化酶活力，改善能量供應，同時降低氧自由基的生成⁽¹⁰⁸⁾。缺血後依神經元損傷的性質可分為缺血核心區和半影區。半影區受損的神經元有可能被挽救⁽¹⁰⁹⁾。鐘淑波等人的研究顯示電針能改善半影區DNA的損傷，但對核心區無影響⁽¹⁰⁸⁾。曾芳等人以老年性癡呆(AD)模型大鼠為研究對象，探討電針百會、湧泉對海馬神經元線粒體酶活性的影響。結果顯示電針能改善AD模型大鼠學習記憶能力、提高線粒體琥珀酸脫氫酶、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{+2} - \text{Mg}^{+2} - \text{ATP}$ 酶之活性。電針能調節AD模型大鼠粒線體功能，改善AD腦內能量代謝障礙⁽¹¹⁰⁾。

4. 針刺能抑制神經元之細胞凋亡

細胞凋亡正常情況下，是生物體維持自身內環境穩定所具有的一種由基因控制，能使細胞自主、有序地死亡的現象。例如維持器官的形狀和功能、組織的退化，消滅受傷、中毒、老化、突變的各種功能不正常的細

胞。但在腦缺血等疾病病理過程中也有細胞凋亡的現象。調控細胞凋亡的基因包括ced、Bcl- 2、ICE、p53、Fas及c- myc等。Bcl- 2是細胞凋亡的抑制因子，Bcl- 2家族的相關蛋白可能藉由調節粒線體膜通道的通透性來穩定線粒體，阻止線粒體釋放細胞色素C等凋亡相關蛋白而Bcl- 2是細胞凋亡的重要抑制基因。在中樞神經系統中Bcl- 2能明顯減少EAA、Ca⁺²及低血糖引起的神經元死亡⁽¹¹¹⁾。

腦內Bcl- 2基因過度表現的基因轉殖小鼠，其局灶性缺血的梗塞面積較非轉基因小鼠的梗塞面積減少50%。因此認為凋亡抑制基因的表現可能是機體內源性神經的保護機制。李忠仁等人的研究結果顯示電針能顯著改善腦缺血大鼠腦紋狀體缺血神經元細胞形態，減少細胞凋亡數⁽¹¹²⁾。唐偉等人的結果顯示缺血預處理、針刺預處理均可誘導海馬CA1區Bcl- 2mRNA和Bcl- 2蛋白表現，針刺預處理抑制缺血性神經元凋亡機制可能與針刺誘導海馬CA1區Bcl- 2之表現有關⁽¹¹³⁾。

抑制凋亡發生⁽¹¹⁴⁾。馬惠芳等人的研究顯示針刺能升高大鼠局灶性腦缺血後Bcl- 2之表現、降低Bax之表現，使Bcl- 2/Bax之比值升高，有益於缺血損傷之保護作用⁽¹¹⁵⁾。郁潔等人的研究顯示針刺能抑制Bax過度表現，促進Bcl- 2大量表現，升高Bcl- 2/Bax比值而抑制腦神經細胞凋亡⁽¹¹⁶⁾。張迪與孫麗英本的實驗證實電針百會、風府穴可以使腦缺血模型大鼠腦內細胞凋亡數量減少，對細胞凋亡有抑制作用。電針組模型大鼠皮層及海馬內Bcl- 2蛋白活性增強，而Bax蛋白則無顯著變化，表示針刺是藉由促進腦內Bcl- 2蛋白的增加而抑制缺血時大腦皮層及海馬神經細胞的凋亡⁽¹¹⁷⁾。神經細胞的凋亡機轉中，Bax有促進作用，Bcl- 2則有抑制作用，且其表現與局灶腦缺血所引起的大腦皮層神經細胞凋亡有關。李常法等人的研究顯示針刺能促進大鼠腦缺血模型Bcl- 2的表現，但抑制Bax的表現⁽¹¹⁸⁾。

microtubule-associated protein- 2(MAP2)是一種重要的細胞骨架蛋白，其活性下降可造成微管變形堆積，影響細胞骨架完整，且使線粒體的軸突轉運發生障礙，最終導致神經元死亡。MAP2在腦組織中含量

的高低能反映腦組織受損的情況。張強等人的研究結果顯示，氬氫鐳射照射百會、大椎穴後，能促進 MAP2 在腦組織中含量，且增加大鼠皮層及海馬 CA1 區 bcl- 2 蛋白之表現。表達均增高神經元樹突的生長和受損結構的修復，降低腦組織受損程度⁽¹¹⁹⁾。

帕金森病(Parkinsons disease, PD)是中腦黑質多巴胺神經元嚴重缺失為主要病變。與腦缺血時的病理過程相似，帕金森病(PD)患者腦部神經元也具有細胞凋亡的形態及生化特徵。Tompkins等人發現正常人與 PD 病人的神經元存在凋亡樣改變，且超微結構分析也有核濃縮和凋亡小體形成⁽¹²⁰⁾。王倩等人用腦內注射 6- 羥基多巴(6- OHDA)製備 PD 大鼠模型，針刺百會、風府和雙側陽陵泉，觀察針刺前後 PD 模型大鼠的行為及黑質多巴胺神經元凋亡的情況。與模型組比較，針刺能明顯改善 PD 大鼠行為學，且針刺治療後 PD 大鼠右側黑質多巴胺神經元凋亡數明顯少於模型組。表示針刺可減輕 PD 模型大鼠黑質多巴胺神經元的凋亡而改善行為⁽¹²¹⁾。姜桂美等人的研究顯示經針刺百會、大椎、風府穴治療的 AD 模型大鼠，皮質及海馬神經細胞密度、排列正常，細胞凋亡數目也明顯減少，表示針刺能減少 AD 模型大鼠皮質和海馬神經細胞凋亡，防止 AD 模型大鼠學習記憶能力下降⁽¹²²⁾。

在缺血發生時，血紅素氧化酶 HO- 1 被活化，血紅素被代謝的過程中會產生 CO 自由基，對細胞膜有破壞作用。李敏等人的研究顯示電針百會、大椎能減少海馬和皮質神經元細胞 HO- 1 mRNA 以及蛋白之表現，改善血管性癡呆(VD)大鼠學習記憶能力⁽¹²³⁾。

5. 針刺能調節神經傳遞物質，保護神經元

一氧化氮(NO)的表現與學習記憶關係密切。nNOS的活化會造成神經元的凋亡或細胞的變性壞死。Richie等人的研究結果顯示，在腦缺血大鼠海馬CA1區nNOS免疫活化細胞明顯增加，這些結果說明nNOS參與缺血性腦損傷以及癡呆形成的過程⁽¹²⁴⁾。林旭明等人製備腦缺血大鼠模型並隨機分為正常對照組、假手術組、電針穴位組、電針非穴位組與模型組。結果顯示電針百會、大椎兩穴可以使腦缺血大鼠模型血清中一氧化

氮、一氧化氮合酶含量顯著降低。此結果可推測電針能減少一氧化氮含量，有利保護腦損傷⁽¹²⁵⁾。NOS廣泛存在於神經系統中，NO在神經系統損傷的過程扮演重要角色。戢翰升等人的研究顯示腦創傷大鼠腦含水量隨靜脈血NO的增加而增加，腦組織NOS則隨NO的增加而下降⁽¹²⁶⁾。說明創傷性腦水腫與NO有密切相關性。NO抑製劑對腦缺血有明顯的保護作用⁽¹²⁷⁾；且能有效抑制缺血性海馬區神經元凋亡⁽¹²⁸⁾。楊華鋒等人的研究顯示大鼠腦損傷七天後NOS活性明顯降低。經穴輸氧後可以使NOS活性降低，減少腦損傷後NOS催化NO的毒性作用。因此推測經穴輸氧經由降低iNOS活性而增加NOS的活性，對神經組織有保護作用⁽¹²⁹⁾。

血管性癡呆(vascular dementia, VD)是常見的老年癡呆之一，其中以缺血性腦血管病繼發的血管性癡呆比率最高。賴新生與黃泳的報告指出針刺治療VD與調控細胞、保護缺血後神經元、調節神經介質含量與活性等作用有關⁽¹³⁰⁾。CO和NO是神經傳遞物質。在缺氧缺血時，CO和NO能改善腦組織的缺氧缺血，對缺氧神經細胞具有保護作用。但CO、NO過量與腦缺血再灌注有關，CO和NO與腦受損的程度密切相關，病情越重，CO和NO的含量越高⁽¹³¹⁾。其神經毒性作用可能是導致血管性癡呆發生的原因之一⁽¹³²⁾。閔兵等人的研究顯示電針能抑制血管性癡呆(vascular dementia, VD)大鼠血漿中CO和腦組織中NO的升高，明顯改善VD大鼠學習記憶能力⁽¹³³⁾。

血管性癡呆(VD)患者腦內乙醯膽鹼及單胺類物質減少與血管性癡呆的智力下降密切相關⁽¹³⁴⁾。唐明等人的研究顯示針刺能夠提高VD大鼠模型腦組織中Ach、NE、DA、5-HT等傳遞物質的含量，降低大鼠腦內AchE活性。這可能是針刺改善VD大鼠認知障礙症狀的機轉之一。而且針刺與銀杏葉提取物對血管性癡呆皆有明顯的治療作用，其中針刺的治療作用優於銀杏葉製劑，而且針刺聯合銀杏葉提取物治療之療效明顯優於二者單獨治療。針刺與銀杏葉都能影響VD腦內神經傳遞物質，且針刺的作用強于銀杏葉製劑。這些結果說明針刺是藉由影響神經傳遞物質的代謝而發揮抗癡呆的作用⁽¹³⁵⁾。

5- HT 是體內重要的神經傳遞物質，與學習記憶有關。在學習記憶的敏感化過程，中間神經元可釋放 5- HT 使 cAMP 增加，進一步引起運動神經元的興奮性突觸後電位(EPSP)，促進學習記憶和理性思維能力。另外，5- HT 能保護神經元，防止老化過程中腦損害的發生。李宛青等人製備 Alzheimer disease(AD)大鼠模型，術後用氬氬鐳射照射 AD 大鼠百會、大椎穴進行治療，用非穴位組作為對照。隨機分為假損傷組、AD 模型組、氬氬鐳射非穴位組、氬氬鐳射穴位組。結果顯示氬氬鐳射穴位照射組額葉皮質 5- HT 神經元數目顯著高於模型組和非穴位治療組⁽¹³⁶⁾。

王倩等人針刺帕金森病(PD)模型大鼠百會、風府和雙側陽陵泉穴，結果顯示針刺能明顯改善 PD 模型大鼠的行為學，並且能提高紋狀體 D A 及其代謝產物的含量⁽¹³⁷⁾。

6. 針刺能減少腦梗塞之面積

腦缺血再灌注損傷包括原發損傷和再灌注後的續發損傷。大鼠腦缺血2小時，基底節區出現梗塞灶⁽¹³⁸⁾，缺血3小時後，隨著再灌注的發生梗塞體積漸趨增大⁽¹³⁹⁾，缺血4小時後再灌注導致缺血中心區明顯擴大，神經元出現凋亡或壞死，造成嚴重的神經功能缺損⁽¹⁴⁰⁾。

針刺能改善局部性腦缺血大鼠神經學症狀、縮小腦梗塞面積、促進壞死區內新生毛細血管和膠質細胞增生修復⁽¹⁴¹⁾。吳海科等人的研究顯示電針大椎、百會穴能降低高血壓大鼠缺血性腦損傷的行為學評分、抑制腦缺血再灌注後腦組織水腫、縮小腦梗塞範圍、減輕腦細胞超微結構的缺血性改變⁽¹⁴²⁾。張天生等人以不同時程電針百會、水溝，觀察腦梗塞面積，檢查腦組織病理形態。結果發現經電針治療 10 分鐘後梗塞面積無明顯改變，但電針 30 分鐘和 60 電針分鐘治療後，梗塞面積有減小的趨勢，形態學觀察表現為細胞數目較模型組增多，細胞尚可分辨出層次結構，凋亡細胞數目減少，多數細胞形態正常，細胞間質水腫不明顯。10 分鐘這一時程上並沒有充分調動針刺對機體的調節作用，但時程延長到 30 分鐘時針刺作用基本上達到了最大限度，時程延長到 60 分鐘針效

並未隨之顯著增加⁽¹⁴³⁾。楊曉波等人將大鼠隨機分為空白組、模型組(血管性癱瘓)、溫通針法組、撚轉針法組、藥物組。溫通針法組和撚轉針法組分別於大椎、百會、水溝穴施以溫通針法和撚轉針法。結果顯示溫通針法治療能明顯改善 VD 動物的學習記憶能力。模型組海馬 CA1 區神經元排列紊亂，出現核固縮，膠質細胞增生，神經細胞數量減少。溫通針法組海馬 CA1 區未見核固縮，膠質細胞數量增生不明顯，細胞數量明顯增多，CA1 區細胞排列較模型組整齊，形態較正常。說明溫通針法能明顯減輕 VD 大鼠海馬 CA1 區神經元損傷，改善腦缺血對海馬的損傷⁽¹⁴⁴⁾。劉喆與賴新生以督脈經穴電針治療永久性腦缺血模型大鼠，在各時相上，可改善腦缺血所致的神經損傷症狀，也能縮小梗塞體積。且其療效主要是在缺血的後期，電針的作用也有一定的時限範圍⁽¹⁴⁵⁾。

李鐵浪等人的研究顯示電針急性腦缺血大鼠人中、百會穴組及肝俞、腎俞組能改善行為學評分、減少腦梗塞體積，兩組治療作用相似。電針曲池、足三里穴組對行為學評分、腦梗塞體積無明顯影響。因此，“督脈取穴法”和“背俞穴取穴法”可用於缺血性腦卒中超早期及急性期的治療；“陽明經取穴法”治療作用則不明顯⁽¹⁴⁶⁾。牛文民等人以電針百會、大椎治療大鼠局灶性腦缺血再灌注大腦皮層。實驗結果顯示電針對局灶性腦缺血再灌注大鼠的大腦皮層神經元之細胞核、線粒體、內質網及微血管均有顯著保護作用⁽¹⁴⁷⁾。

羅世傑等人的研究結果顯示益智合劑及針刺百會具有益智作用，其機制可能與提高海馬中 NO 含量及保護海馬的超微結構有關⁽¹⁴⁸⁾。

海馬 CA3 區是學習記憶的重要部位。在學習記憶的過程中均伴隨突觸形態與功能的變化，突觸形態結構的改變直接影響機體學習記憶的功能。閔兵等人的實驗顯示，腦阻塞癱瘓的大鼠，其海馬 CA3 區突觸面數密度、面積密度和體積密度下降。突觸面數密度表示單位面積內突觸的數量。血管性癱瘓大鼠海馬 CA3 區 Gray I 型突觸的面數密度顯著減小，突觸丟失是血管性癱瘓學習記憶減退的神經機制之一。電針能增加突觸面數密度、面積密度和體積密度，說明電針能促進新突觸形成，改善學

習記憶能力⁽¹⁴⁹⁾。

7. 針刺能減輕發炎反應

以IL- 1 β 和TNF- α 為代表的炎性細胞因子參與許多神經病理過程，包括腦缺血引起急性神經變性、老年性癡呆(AD)等。短暫性腦缺血能誘導IL- 1 β 之表現，並參與缺血性腦損傷引起的神經元死亡。

王黎與賴新生建立大鼠動物模型後，將大鼠隨機分為假手術組、模型組和電針組。電針百會與大椎穴。結果顯示電針治療後能顯著改善血管性癡呆大鼠的學習記憶能力；IL- 1 β 、TNF- α 含量顯著低於模型組⁽¹⁵⁰⁾。徐穎等人將大鼠隨機分成正常對照組、記憶障礙模型組、模型加電針組。以腹腔注射D- 半乳糖的方式建立記憶障礙衰老大鼠模型。電針組選取百會、足三里(3Hz的連續波、1mA、20分鐘，隔天1次)。結果顯示模型組水迷宮測試之逃避潛伏期比對照組長，距離百分比明顯降低。與模型組相比，電針組之潛伏期明顯縮短、距離百分比明顯增大。模型組海馬中IL- 1 β 、TNF- α 含量明顯高於對照組，IL- 6的含量則低於對照組。電針可顯著降低海馬組織中IL- 1 β 、TNF- α 的含量。電針可能經由調節海馬細胞因子的含量而改善炎症反應以及學習記憶的功能⁽¹⁵¹⁾。王爽驥等人以百會透曲鬢、百會透前頂針刺全腦缺血再灌注大鼠模型，結果顯示針刺可降低大鼠全腦缺血再灌注後IL- 1 β 及其mRNA之升高，表示針刺能夠抑制腦缺血再灌注後炎症反應，對全腦缺血再灌注大鼠腦組織具有保護作用⁽¹⁵²⁾。

白細胞介素1(IL- 1)分泌後與白細胞介素1受體結合，參與缺血性腦損傷。張振強等人的研究顯示缺血再灌注後，缺血皮質及紋狀體區的膠質細胞和神經細胞IL- 1 β 之表現快速升高。電針組缺血區腦組織IL- 1 β 蛋白之表現明顯低於模型組，但高於假手術組，表示電針能抑制IL- 1 β 的表現，但不能使其恢復到正常水準。此外，電針組減小缺血區腦組織梗塞體積，說明電針可對缺血性腦損傷起保護作用⁽¹⁵³⁾。

膠質細胞是中樞神經系統的免疫細胞，正常情況下處於靜息狀態，

一旦被活化，將釋放一系列的神經毒性因子和發炎性因子，對神經元產生致死性損害。Zhang等人的研究結果顯示，腦缺血後膠質細胞會被活化，釋放一些毒性因子造成腦缺血後損傷⁽¹⁵⁴⁾。Luo等人的研究顯示電針水溝、百會能降低腦缺血再灌注後腦內膠質細胞之活化，降低神經元之損傷⁽¹⁵⁵⁾。

8. 針刺能改善微循環

血漿中血栓素B2(TXB2)和6- 酮- 前列環素(6- 酮- PGF 1a)均由花生四烯酸經不同途徑代謝而來。腦缺血時，氧自由基和脂質過氧化增加，使膜磷脂釋放花生四烯酸，造成血栓素A2在血管內大量增加。血漿TXB2和6- 酮- PGF 1a共同維持血管張力、調節組織血液扮演重要角色。楊文清等人將大鼠雙側椎動脈結紮，雙側頸動脈不完全結紮，造成85%狹窄的全腦缺血缺氧模式。隨機分為針灸組、對照組以及模型組。針刺組和模型組製備大鼠全腦缺血模型。術後24小時，針刺組開始針刺大鼠百會、四神聰、湧泉、內關、水溝、合穀、三陰交、足三里、太沖穴，每週5次，每次10分鐘；模型組則給予腹腔注射0.9%生理食鹽水(2 ml/kg)。術後24小時、5天及21天時進行神經行為學評估、檢測血漿中血栓素B2(TXB2)和6- 酮- 前列環素(6- 酮- PGF 1a)的含量，第21天評估認知功能。模型組大鼠神經行為學障礙量化分數最高，而針灸組在術後治療30天後明顯下降。模型組學習能力和空間記憶能力各項指標均有顯著下降，並隨時間延長而降低，可知缺血缺氧狀態下學習記憶功能的降低是持續漸進的。在腦缺血後，TXB2含量顯著上升，6- 酮- PGF 1a含量則明顯下，針刺組隨治療時間延長，各項指標均明顯改善，T/P值顯著下降。可見針刺能改善大鼠的微循環、提高腦血流量的灌注而提升腦損傷大鼠認知功能⁽¹⁵⁶⁾。

有研究顯示腦缺血患者血漿中花生四烯酸(Arachidonic Acid, AA)含量升高⁽¹⁵⁷⁾。前列腺素和血栓素是 AA 的產物，TXA2/PGI2 的均衡能調節血管張力、維持血流通暢。TXA2 是一種除血小板聚集劑和血管收縮劑，能促進腦血栓形成。PGI2 是一種血管擴張因子，能抑制血小板聚集。

TXA2 水解後成為無活性的 TXB2；PGI2 水解後成為無活性的 6- keto-PGF1 α 。因此，測定血漿中 TXB2 和 6- keto- PGF1 α 的含量可以間接反映血漿中 TXA2 和 PGI2 的含量。何利雷等人製備血管性癡呆(VD)大鼠模型，觀察電針腎俞、脾俞、膈俞、百會四穴之療效。結果電針組潛伏期較模型組明顯縮短，血漿中 TXB2 含量顯著低於模型組，而血漿 6- keto- PGF1 α 含量明顯高於模型組⁽¹⁵⁸⁾。

9. 針刺保護神經元的其他機轉

景向紅等人將糖尿病合併腦缺血再灌注之學習記憶障礙大鼠模型，隨機分為正常對照組、糖尿病加假手術組、腦缺血組、糖尿病加腦缺血組(模型組)、糖尿病加腦缺血加針刺組。針刺取穴為百會、三陰交、脾俞或百會、腎俞、足三里，兩組穴位交替進行。結果顯示針刺能改善糖尿病合併腦缺血再灌注造成的學習記憶障礙⁽¹⁵⁹⁾。

腦缺血可誘發動物大腦的室下帶和海馬顆粒細胞下層(subgranular zone, SGZ)的神經發生^(160, 161)。BrdU是一種胸腺嘧啶去氧核苷類似物，細胞DNA合成時可摻入新合成的DNA中，這種BrdU在胞核DNA中將長期存留。故可用免疫組織化學染色法觀察BrdU在細胞內的摻入情況，可反映細胞增殖。劉喆與賴新生將大腦中動脈閉阻(MCAO)模型大鼠隨機分為模型組與電針組。電針取大椎、百會。結果顯示腦缺血後不同時期缺血側皮質、齒狀回、紋狀體和SVZ均有BrdU活性細胞，而且電針組在不同時期的細胞數量均較同時相模型組有明顯的增加。因此可推測電針能促進缺血後相關腦區神經幹細胞的增殖⁽¹⁶²⁾。

鈣調神經磷酸酶(Calcineurin, CaN)是一種受Ca⁺²-鈣調素(Calmodulin)調節的蛋白磷酸酶。CaN廣泛分佈於腦、血管平滑肌和心血管內皮等組織細胞中。在神經遞質和激素的釋放、神經突觸的生長發育和突觸可塑性方面亦具有重要的調節作用，與學習記憶和老年性癡呆有關⁽¹⁶³⁾。CaN 含量下降可以作為神經細胞不可逆性損傷的標誌⁽¹⁶⁴⁾。提高CaN的活性能用來治療腦癡呆症⁽¹⁶⁵⁾。口鎖堂等人以溫通針法針刺人中、百會、足三里等穴，探討其對血管性癡呆之影響。結果顯示針刺能提高

腦癡呆模型大鼠腦組織CaN酶的活性、降低MDA、LD的含量。溫通針法可以提高腦癡呆模型大鼠的抗氧化能力，增加CaN活性⁽¹⁶⁶⁾。

劉桂萍等人以氬氬鐳射照射百會和大椎穴，觀察新生大鼠缺血缺氧性腦損傷模型之學習和記憶能力及對腦神經元膽鹼乙醯基轉移酶表現的影響。實驗結果顯示氬氬鐳射穴位照射促進腦組織合成膽鹼乙醯基轉移酶，提高學習記憶能力⁽¹⁶⁷⁾。

c-fos、*c-jun*等即刻早期基因是細胞受到外部刺激後最先表達的一組基因，是聯繫細胞生化改變的仲介物。目前已知*c-fos*和*c-jun*與缺血耐受性有密切關係⁽¹⁶⁸⁾。孫忠人等人的研究顯示，腦缺血前以缺血或針刺做預處理，皆能促進全腦缺血大鼠海馬CA1區*c-fos* mRNA及其蛋白的表現⁽¹⁶⁹⁾。

神經肽 Y(neuroptide Y, NPY)是內源性縮血管活性肽之一，參與腦血管的舒縮調節。NPY 對腦血管有較強的收縮作用，可減少腦血流。腦缺血後 NPY 的含量增加，導致腦血管舒縮功能調節紊亂，進一步降低腦血流，加重缺血性腦損傷。李鐵浪等人的研究顯示電針能抑制腦組織 NPY mRNA 的表現，降低 NPY 的含量，減輕腦缺血損傷⁽¹⁷⁰⁾。

B 細胞淋巴瘤 2(B- cell lymphoma- 2)癌基因是細胞凋亡的重要抑制基因，其表現隨年齡增加而遞減。利用基因轉殖的方式促進其表現能明顯減少局灶性缺血梗塞小鼠之梗塞面積。因此認為凋亡抑制基因的表達可能是機體內源性神經保護機制。唐偉等人以全腦缺血大鼠模式，探討電針預處理以及缺血預處理對腦缺血後損傷之保護機制。結果顯示腦缺血預處理組和針刺預處理均可誘導海馬 CA1 區 B 細胞淋巴瘤 2(B- cell lymphoma- 2)mRNA 及蛋白表之表現⁽¹⁷¹⁾。

2.5.2.2. 與百會穴有關之神經元損傷之臨床研究

1. 針刺對神經元損傷具有療效

楊定榮與閻文強將腦中風患者隨機分為針灸治療組與西藥對照組。

主穴：百會、太陽。每日 1 次，30 天為 1 個療程，連續 2 個療程後評估療效。西藥對照組服用抗抑鬱藥物鹽酸氟西汀，每日上午 1 粒，用藥時間為 8 週。治療四週與八週後，針刺組之總有效率明顯高於對照組⁽¹⁷²⁾。

路月霞等人將 135 例腦梗塞患者隨機分為治療組和對照組。治療組除西藥治療之外，針刺膻中、百會、神道等穴；對照組單純西藥治療。結果顯示治療組總有效率明顯高於對照組⁽¹⁷³⁾。

趙立剛等人將 32 例老年性癡呆(Alzheimer Disease, AD)患者隨機分為治療組與對照組。治療組針刺百會、大椎，對照組以西藥治療。結果顯示治療組的簡易精神狀態量表(MMSE)、長穀川癡呆修改量表(HDS-R)及日常生活功能量表(FAQ)等指標改善明顯優於對照組。治療組有效率为 79.54%，對照組為 60.87%⁽¹⁷⁴⁾。

周志明將腦卒中後抑鬱患者隨機分成電針組和藥物組，分別使用電針(百會、印堂)和抗抑鬱藥物治療。結果顯示電針治療與藥物治療腦卒中後抑鬱療效相當，但是電針治療的作用快且副作用較少⁽¹⁷⁵⁾。

陳榮等人觀察益智醒腦湯配合針灸治療老年癡呆癥的療效。口服益智醒腦湯配合針灸為治療組，靜脈點滴腦復康為對照組。結果顯示治療組總有效率(74.1%)高於對照組(54.1%)⁽¹⁷⁶⁾。

陳少仁等人將血管性癡呆患者隨機分為治療組和對照組，對照組給予常規西藥治療，治療組在對照組基礎上加取針刺百會及雙側內關穴治療。結果治療組總有效率(87.9%)明顯優於對照組(52.5%)⁽¹⁷⁷⁾。

貢瑾與曹智剛將腦中風患者分為對照組與治療組。對照組以西藥治療，治療組除西藥治療之外，取風池、百會穴進行低頻電刺激。結果顯示治療前兩組無顯著差異，治療後 TENS 治療組 HAMD 抑鬱量表評分明顯低於對照組。因此，對腦卒中患者頭部風池、百會穴區進行低頻電刺激對腦卒中後抑鬱有一定的治療作用⁽¹⁷⁸⁾。

李常法與趙駐軍將缺血性腦中風患者分為兩組，根據中醫理論採用組方配穴，以百會、三陰交、氣海等為主穴治療本病。結果治療組總有效率(92.5%)明顯高於對照組(72.5%)⁽¹⁷⁹⁾。

賴新生等人將血管性癡呆(VD)患者隨機分為兩組。對照組針對偏癱的常規穴位(手足三陽經為主)治療，實驗組加用百會、水溝、神門。以正子斷層造影分析患者大腦皮層葡萄糖代謝的變化。結果顯示百會穴偏重於改善長期記憶力和與現實保持接觸的程度；神門穴偏重於改善 VD 患者的注意力和暫態記憶力；百會和神門偏重於改善 VD

患者在特定範圍內提取資訊的能力⁽¹⁸⁰⁾。宋豐軍等人將中風患者以電針治療，結果顯示治療後，患者的時間空間定向力、記憶力、理解行為、操作能力均明顯改善；計算力方面則無顯著差異⁽¹⁸¹⁾。李彬與楊麗娟將血管性癡呆患者分為對照組與治療組。結果顯示對照組(肩髃、曲池、外關、合穀、血海、足三里、三陰交、太沖)有效率(15%)低於治療組(百會、四神聰、肝俞、腎俞、神門，85%)⁽¹⁸²⁾。賴新生與黃泳將血管性癡呆(VD)患者隨機分為5組，分別以常規穴位、加用百會、加用水溝、加用神門、加用百會、水溝和神門穴治療。結果顯示百會穴與定向、瞬間記憶、長回憶、動物名、劃銷和計算、分類與類同之改善有關；水溝穴與定向、劃銷和計算、分類與類同之改善有關；神門穴與數字廣度、動物名、分類與類同之改善有關。三穴雖然分別有各自的相對特異性，但聯合運用效果最佳⁽¹⁸³⁾。

2. 針刺能改善水腫

β -內啡肽屬內源性阿片肽的一種，腦缺血時會釋放大量的 β -內啡肽，抑制ATP代謝而降低cAMP，改變腦血管的通透性，造成水腫並加深梗塞面積⁽¹⁸⁴⁾。

丁建江與張磊將腦梗塞患者隨機分為頭穴透刺組(治療組)與藥物組(對照組)。治療組用百會透前頂、率谷透曲鬢，對照組先後用川芎嗪和腦復康注射液靜脈點滴。結果顯示腦梗塞時，血漿中 β -內啡肽含量顯著升高，針刺後可使病理性異常升高的 β -內啡肽含量降低，且逐步降至正常⁽¹⁸⁵⁾。

3. 針刺能改善腦血流

老年性癡呆以及大腦低灌流與腦代謝功能減低有關。針灸百會、內關穴能改善腦的低灌流與腦代謝功能。張登部與殷鏡海的研究發現，針灸百會穴能擴張腦部血管、改善腦部血管彈性，降低腦部血管緊張度，改善腦部血液循環⁽¹⁸⁶⁾。針刺百會穴配合中藥能降低癡呆患者血漿內皮素濃度，達到擴張血管、增加腦血流量，有益學習與記憶功能⁽¹⁸⁷⁾。任秦有

等人、趙甯俠等人研究發現艾灸百會穴可使雙側大腦中、後動脈血流速度明顯加快，腦血流量增加，明顯改善腦部血液循環^(188, 189)。針刺內關可延長左心室射血時間、增加心排血量、降低前負荷、改善左室順應性、降低cAMP含量、增加冠脈流量、調整心率、雙向調整血壓、調整腦血流⁽¹⁹⁰⁾。付平等人的研究發現針刺健康人及癡呆病人的內關穴時，正常組表現為兩側額葉及顳葉等腦區不同程度的活動，癡呆病人組則表現在額葉、顳葉和扣帶回、小腦等部位，且有一例老年性癡呆患者，不但額葉、顳葉有明顯的活動，而且兩側海馬也有明顯的活動。因此針灸百會、內關穴治療癡呆療效顯著⁽¹⁹¹⁾。姬鋒養等人老年性癡呆患者隨機分為治療組和對照組。對照組給予常規西藥治療，治療組在對照組基礎上針灸百會及雙側內關穴。分別於治療前後按HDS-R評分進行4級智力評判。結果治療組總有效率(89.3%)大於對照組(63.6%)。可知針灸百會、內關穴可明顯改善老年性癡呆患者的智力衰退⁽¹⁹²⁾。

腦卒中後抑鬱(PSD)是腦中風後常見的精神障礙。患者除神經功能缺損外，伴有情緒低落、興趣缺乏、悲觀、失望、失眠等症狀。PSD的發病機制有兩種學說，一為“原發性內原性學說”，認為PSD的發生與大腦損害後的神經生物學改變有關，去甲腎上腺素(NE)能和5-羥色胺(5-HT)的含量下降而導致抑鬱；二為“反應性機制學說”，腦中風後遺留語言肢體功能障礙等殘疾及由此帶來的社會或家庭角色的改變，使其產生無用、絕望和包袱感等，促進抑鬱症的發生或加重其程度。葛起雪與武炎將急性缺血性腦中風患者分為抗抑鬱治療組和針刺加抗抑鬱治療組，評估針刺與藥物結合治療急性腦梗塞後抑鬱障礙(PSD)，比較患者肢體功能障礙恢復情況及大腦前中後動脈血流的影響。結果顯示針刺加抗抑鬱治療本病療效優於單純抗抑鬱治療⁽¹⁹³⁾。李斌等人將缺血性中風患者隨機分為兩組，治療組以補腎活血法取穴針刺，對照組以普通取穴針刺。結果顯示治療組臨床療效及血脂、血液流變等指標均優於對照組⁽¹⁹⁴⁾。

在凝血過程中，凝血酶水解纖維蛋白原產生可溶性纖維蛋白單體(SFM)，SFM經XII因子Ca⁺²作用後聚合成不溶性纖維蛋白多聚體，進而發生交聯以聯結鍵形成D2二聚體Dimer(D-D)。血漿中過多的D2二

聚體可作為體內高凝狀態和纖溶亢進的特異性分子標記物⁽¹⁹⁵⁾。纖維蛋白原(Fibrinogen, Fib)即凝血因子 I，它被凝血酶裂解後，成為纖維蛋白單體，再聚合成血栓，參與凝血過程⁽¹⁹⁶⁾。血漿中纖維蛋白原濃度增加，會導致血液粘稠度增加，血小板聚集性增強，動脈血栓發生率增加，並促進動脈粥樣斑塊的形成。急性腦梗塞患者血漿 D2 二聚體、纖維蛋白原明顯增高，表示在急性期內存在著明顯的血栓形成和繼發性纖溶活性增高。因此，血漿 D2 二聚體和纖維蛋白原的含量可作為監測急性腦梗塞患者血液纖溶和凝血狀態的重要指標^(197, 198)。丁昀等人將急性腦梗塞患者隨機分為針刺治療組與西藥對照組。針刺治療組採用百會、水溝穴，西藥對照組採用川芎嗪注射液及腦復康注射液進行治療。另選 20 例健康體檢者作為正常對照組。結果顯示腦梗塞患者治療前血漿 D- 二聚體、Fib 含量顯著增高；治療後各治療組血漿 D- 二聚體、Fib 含量均呈下降趨勢，且針刺治療組明顯低於西藥對照組。因此，針刺能調節腦梗塞患者凝血纖溶系統、降低血液粘稠度，且針刺對腦梗塞患者血漿 D2 二聚體、Fib 的調節明顯優於西藥對照組⁽¹⁹⁹⁾。

賀軍等人用“醒腦開竅”針法治療卒中後抑鬱症(post stroke depression, PSD)患者。針刺組取內關、水溝、百會、印堂、三陰交穴。經過治療後，PSD 患者的臨床癥狀和各種抑鬱量表相關指標均獲改善，針刺組之顯效率和總有效率明顯高於西藥組，且精神癥狀效果明顯優於西藥組⁽²⁰⁰⁾。

李世昌與盛杭甲將中風偏癱患者隨機分為針刺組和藥物組(對照組)，針刺組取百會加四神聰與陽明經“體三針”相結合。結果顯示針刺組療效明顯優於藥物對照組，患者四肢運動功能、神志語言、生活自理能力均明顯提高。針刺能改善中風偏癱患者腦部血液循環和全身微循環功能，促進中樞神經和周圍神經損害的修復⁽²⁰¹⁾。

蒙樹煜等人將腦梗塞患者隨機分為“醒腦開竅”針法組(治療組)與傳統療法組。結果治療組總有效率 93.75%明顯高於對照組 67.74%，兩者

在血液流變性、血脂、外周白血球計數及神經功能缺損程度評分均有明顯改善⁽²⁰²⁾。

黃泳與賴新生將血管性癡呆(VD)患者隨機分為2組。對照組以常規穴位(手足三陽經為主)針刺，治療組加用百會、水溝、神門。結果對照組患者健腦基底節區的血流量以及治療組患者雙側額葉、雙側頂葉、健腦顳葉、雙側枕葉、雙側基底節區、健腦小腦的血流量升高⁽²⁰³⁾。

公維軍與劉寶華將大腦中動脈梗塞急性期患者，針刺其病側百會至太陽一線，研究結果顯示針刺能明顯改善頭部之血液循環⁽²⁰⁴⁾。張紅星等人將中風患者分為頭針組與體針組，觀察治療前後血液流變之影響。結果顯示頭針組與體針組之療效差異不顯著。針刺可改善腦中風患者血液流變學指標、調節脂類代謝以及降低血漿內皮素含量⁽²⁰⁵⁾。

4. 針刺能改善發炎反應

龐勇等人將腦梗塞恢復期患者隨機分為益腎調督取穴組和普通取穴組，結果顯示益腎調督取穴組優于普通取穴組。兩組均能降低患者血清腫瘤壞死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)的含量⁽²⁰⁶⁾。

5. 針刺能提高腦皮質葡萄糖代謝

陳靜等人將血管性癡呆(VD)患者隨機分為2組，對照組以常規穴位(手足三陽經為主)，治療組加用百會、水溝、神門。研究治療前後正子斷層掃描(PET)之變化。結果顯示治療組能升高雙側額葉、雙側丘腦、健腦顳葉、健腦豆狀核的葡萄糖代謝。因此，百會、水溝、神門治療VD的機制與其提高腦皮質葡萄糖代謝有關⁽²⁰⁷⁾。

2.6. 三七

2.6.1. 有關三七

【別名】

三七首先記載於明代李時珍《本草綱目》中。

三七的植株中每株有三片複葉，每片有小葉七個，因此稱為「三七」⁽²⁰⁸⁾。其植株形似人參，故又稱「人參三七」。

據清代《歸順州志》說，「三七……以田州產者為最良」，清代《百色廳志》卷三也說，因三七實出自田州，故俗名為「田七」。

中國雲南是三七主要產地之一，因此，三七因其產地不同又稱「田七」、「田漆」、「田三七」、「滇三七」；「金不換」則係貴重之意。又因其能合金瘡，如漆黏物，又稱「山漆」。

【基源】

五加科植物人參三七 *Panax notoginseng* 的乾燥根。

【性味】

味甘、微苦，性溫而無毒。

【歸經】

入肝、胃、大腸三經。

【主治】

根據李時珍《本草綱目》中記載，三七“甘微苦，溫，無毒。止血，散血，定痛。金刃箭傷，跌撲杖瘡，血出不止者，嚼爛塗，或為末摻之，其血即止。亦主吐血，衄血，下血，血痢，崩中，經水不止，產後惡血不下，血運，血痛，赤目，癰腫，虎咬，蛇傷諸病”；“南人軍中用為金瘡要藥，云有奇功”。清代趙學敏在《本草綱目拾遺》說：「...三七補血第一，...為中藥之最珍貴者」。綜上所述，三七的主要功效為止血化瘀、消腫鎮痛。近代研究則認為三七對於心絞痛等心血管疾病也有療效。

【應用】

1. 改善心臟功能，調節心肌代謝，降低心肌耗氧量。
2. 抑制腫瘤及組織異常增生，調節結締組織代謝。

3. 減輕組織損傷及促進修復再生等作用。
4. 上改善血液的物理化學性狀，調整凝血與抗凝血等功能。

【藥理】

- (1)止血，能縮短凝血時間
- (2)有抗凝作用
- (3)有降低膽固醇的作用
- (4)能擴張冠狀動脈，增加冠狀動脈血流量，降低血壓
- (5)強心，能降低心肌耗氧量，緩解心肌缺氧
- (6)抗炎及溶血。

【歷代典籍】

根據李時珍《本草綱目》中記載，三七“甘微苦，溫，無毒。止血，散血，定痛。金刃箭傷，跌撲杖瘡，血出不止者，嚼爛塗，或為末摻之，其血即止。亦主吐血，衄血，下血，血痢，崩中，經水不止，產後惡血不下，血運，血痛，赤目，癰腫，虎咬，蛇傷諸病”，“南人軍中用為金瘡要藥”。清代趙學敏在《本草綱目拾遺》說：「人蔘補氣第一，三七補血第一，味同而功亦等，故人稱三七人蔘，為中藥之最珍貴者」。

2.6.2. 現代研究

三七總皂苷(PNS)是三七主要有效活性成分之一(含量 8- 12%)，除了 PNS 之外，還含有醇類、黃酮類、核苷類、生物鹼、蛋白質以及維生素等有機化合物；以及鉀、鈣、鎂等十八種以上的無機物⁽²⁰⁹⁾。

2.6.2.1. 藥理作用廣泛，主要有下列幾項：

血液系統：

三七浸液能縮短出血時間或凝血時間、促進凝血酶的生成，並使血小板數目增加⁽²¹⁰⁾。一般認為其止血作用是經由機體代謝，誘發血小板釋放花生四烯酸、血小板因子Ⅲ、鈣離子等凝血物質⁽²¹¹⁾。除了止血作用之外，Rg1 能抑制血小板鈣離子的釋放、增加 cAMP 濃度、減少血栓素

A₂(TXA₂)的合成⁽²¹²⁾。三七總甙能提升血漿蛋白 C 活性，因此具有抗凝、抑制血小板聚集、促進纖維蛋白原溶解之作用。此外，三七皂甙可促進血管內皮細胞釋放一氧化氮(NO)，抑制血小板之黏附與聚集而具有抗血栓的作用⁽²¹³⁾。由以上可知，三七有促進凝血以及使血塊溶解的作用，亦即具有止血與活血化淤之雙向調節功能。將致死劑量的放射線照射小鼠之後，脾臟將代替骨髓之造血功能。腹腔注射三七皂甙 1mg/10g，每天一次連續 6 天後，小鼠脾臟長度、重量以及周邊血紅蛋白、白血球數以及骨髓細胞數均明顯高於輻射對照組(p< 0.01)。由此推論三七能促進放射線照射後小鼠之造血細胞在脾臟增生、分化⁽²¹⁴⁾。此外，三七也能增加放射線照射小鼠骨髓中造血細胞結構之完整性⁽²¹⁵⁾。在人體體外試驗中，三七皂甙能刺激骨髓 CD3⁺ 細胞增殖並誘導 CD3⁺ 細胞分化為顆粒球 (granulocytes)⁽²¹⁶⁾；三七 Rg1 促進顆粒單核系細胞群落(CFU- GM)增殖，而促進晚期紅血球群落造(CFU- E)增殖的主要有效成份為三七 Rb1⁽²¹⁷⁾。在分子生物學方面，三七總皂甙能增加造血細胞 NF- E2、c- fos、GATA- 1、GATA- 2 轉錄因子的含量，並能增加 AP- 1 轉錄調控蛋白與 DNA 結合的能力^(218, 219)。

2.6.2.2. 腦血管系統：

三七皂甙能降低腦血管阻力、增加腦血流量，對於治療中風有良好療效⁽²²⁰⁾。三七皂甙具有鈣通道阻斷作用，能減少腦損傷後神經細胞內鈣離子過多，減少自由基的產生，因此對腦損傷具有保護作用⁽²²¹⁾。三七皂甙也能經由降低炎症反應而達到保護腦缺血損傷的作用⁽²²²⁾。三七皂甙也能經由減少腦缺血後 NO 含量以及 IL- 1、TNF 活性而達到保護腦缺血損傷的作用。

司銀楚等人用免疫組化法觀察膠原酶誘導的腦出血大鼠前腦內 NR1、NR2A、NR2B 和 GluR2 之變化，結果發現三七總皂甙經由降低 NR1、NR2A 和 NR2B 在病灶周圍、皮層海馬神經元的含量以及增強 GluR2 的表現，而達到對受損神經元的保護作用^(223- 225)。

馬麗焱等人以小鼠全腦缺血和大鼠局灶性腦缺血(MCAO)實驗動物

為研究對象，發現三七總皂甙能減少 MCAO 術後 24 小時腦梗塞面積，改善神經功能障礙及行為異常，減輕神經細胞缺血性損害⁽²²⁶⁾。

2.6.3. 三七對腦損傷之現代研究

2.6.3.1. 基礎研究

巢蛋白(Nestin)和腦源性神經營養因子(BDNF)是內源性神經元保護因子，王光義等人研究三七對急性局灶性腦缺血大鼠巢蛋白(Nestin)和腦源性神經營養因子(BDNF)表現之影響，結果顯示腦出血後Nestin和BDNF的表現增加，與單純缺血(模型組)相比較，三七能促進大鼠室管膜下層(SVZ)區Nestin和大鼠皮層BDNF免疫活性細胞數增多($p < 0.01$)⁽²²⁷⁾。由此可知三七能保護腦缺血後神經元並促進神經元修復，其機轉可能與內源性NSCs的增殖分化有關。楊克紅等人以線栓法製作大鼠局灶性腦缺血再灌注損傷模型，結果顯示三七皂苷Rg1組能明顯改善腦缺血的神經缺失癥狀，並增加腦缺血再灌注損傷大鼠的腦組織中BDNF mRNA的含量($p < 0.05$)⁽²²⁸⁾。閔俊嶺等人將大鼠隨機分為腦缺血再灌注模型組與用藥組，並分析大鼠大腦皮質BDNF mRNA的含量和活性神經元。與模型組比較，三七皂苷Rg1均能增加大腦皮質的BDNF mRNA含量及其活性神經元的數量⁽²²⁹⁾。海馬是對缺血缺氧較為敏感的區域，因此腦缺血損傷主要是大腦皮層和海馬的缺血缺氧性損害。腦缺血後海馬腦源性神經營養因子(BDNF)蛋白表現增加，BDNF能保護半影區神經元，並能抑制遲發性神經元壞死⁽²³⁰⁻²³³⁾。詹合琴等人的研究顯示三七皂苷Rg1能促進大腦皮質和海馬腦源性神經營養因子之表現^(234, 235)。吳蘭鷗等人的實驗結果顯示三七皂苷Rg1能明顯改善腦缺血的神經缺失癥狀，並促進大鼠腦缺血再灌注損傷海馬部位BDNF的含量。這可能是三七皂苷Rg1對腦缺血保護作用的機制之一^(236, 237)。Caspase在一系列的活化後，可使細胞骨架蛋白及細胞修復酶等裂解，而導致細胞凋亡⁽²³⁸⁾。Caspase可分為在上游調控其他Caspase活化的啟動者(如Caspase- 2, 8, 9, 10)以及下游直接誘導凋亡進行的執行者(如Caspase- 3, 6, 7)，其中Caspase- 1被認為與炎症有關⁽²³⁹⁾。Caspase- 1活化後，可裂解IL- 1 β 前趨物成為活化的IL- 1 β ，參與了

炎症反應。在大鼠腦缺血模型中抑制Caspase- 1的活性可減少腦梗塞⁽²⁴⁰⁾，使用IL-1受體拮抗物(IL- Ira)可減少腦缺血梗塞達50%以上⁽²⁴¹⁾，李花等人之研究顯示三七能抑制腦缺血再灌注後Caspase- 1之增強。這表示三七經由抑制Caspase- 1之表現而減輕缺血性腦損傷⁽²⁴²⁾。Caspase- 3是細胞凋亡過程中最關鍵的蛋白酶。Caspase-3的活化代表細胞凋亡的不可逆轉⁽²⁴³⁾。李花等人之研究顯示缺血2小時再灌注46小時後，三七能明顯抑制缺血後Caspase- 3之表現⁽²⁴²⁾。

Caspase- 8細胞凋亡途徑中的上游啟動者。Velier等人研究發現大鼠大腦中動脈阻塞後6小時Caspase- 8即被活化⁽²⁴⁴⁾。在大鼠腦外傷模型中，外傷後6~72小時，可測出Caspase- 8之表現，且在損傷後24小時達高峰；Caspase- 8主要表現在神經元、星狀細胞和少突膠質細胞⁽²⁴⁵⁾。

李花等人之研究顯示腦缺血2小時再灌注46小時後，Caspase- 8之表現增加，但三七不影響Caspase- 8的表現。三七可能對細胞凋亡途徑中上游啟動階段的抑制作用較弱⁽²⁴²⁾。張利軍等人以線栓法製備大鼠短暫大腦中動脈栓塞再灌注模型，觀察三七治療7天後大鼠腦梗塞體積、caspase- 3表達以及細胞凋亡數。結果顯示三七組腦梗塞體積較小，caspase- 3表達、凋亡細胞數均較少 ($p < 0.05$)⁽²⁴⁶⁾。唐映紅等人的研究顯示在腦缺血2小時，再灌注22小時後，模型組腦組織IL- 1 β 、IL- 1R I、IL- 1ra、ICAM- 1和caspase- 1、3、8 mRNA表現比假手術組高($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)。三七組腦組織IL- 1 β 、IL- 1ra和IL- 1R I表現低於模型組，高於假手術組，與模型組和假手術組相比無顯著差異($p > 0.05$)；三七組腦組織caspase- 3之表現低於模型組($p < 0.05$)，但三七對ICAM- 1、caspase- 1和caspase- 8之表現無顯著差異⁽²⁴⁷⁾。

腫瘤壞死因數(TNF- α)在腦缺血再灌注損傷中，是主要的致炎因子。在腦缺血的病理情況下，TNF- α 可經由多種不同的作用機制發揮神經毒性作用，誘導神經元損傷：1. 促炎性作用。2. 抑制NF- κ B的活性。3. 損傷血腦屏障(BBB)。4. 促凝作用。5. 誘導一氧化氮(NO)產生。6. 誘導凋亡的作用。

張峰與李曉紅將大鼠隨機分成假手術組、缺血再灌組和三七治療組。每組大鼠再隨機分成 4 組，分別在再灌注後 6、24、48、96h 犧牲。用免疫染色法分析 TNF- α 的表現。結果顯示假手術組腦內有極少量 TNF- α ；缺血再灌組與三七治療組各時間點的表現明顯強於假手術組($p < 0.01$)，三七治療組各時間點表現弱於缺血再灌組，活性細胞數亦明顯減少($p < 0.01$)。以上顯示三七總皂苷能降低腦缺血再灌注後 TNF- α 的表現⁽²⁴⁸⁾。

胞漿型磷脂酶A2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2)是Ca⁺²離子依賴性。當cPLA2被小於pM濃度的Ca⁺²啟動後，從胞漿遷移到胞膜上，特異性水解膜磷脂分子，使結構和功能發生改變，導致細胞損傷，並釋放花生四烯酸(arachidonic acid, AA)，而由AA誘導生成的炎症介質(PGE2、LT、TxA2 等)，參與缺血再灌流腦損傷炎症反應之訊息傳遞，進而誘導細胞凋亡⁽²⁴⁹⁾。

程清洲等人發現cPLA2活性被抑制後，TNF- α 誘導的細胞凋亡即被抑制，因此認為cPLA2調控TNF- α 誘導之細胞凋亡⁽²⁵⁰⁾。王東吉與武凡用線栓法製作大腦中動脈缺血再灌注(MCA-IR)模型，顯示在大鼠MCA-IR腦損傷時，三七Rb1明顯降低凋亡細胞數和血清中TNF- α 的含量及cPLA2、c-fos和c-jun在腦細胞中的表現($p < 0.01$)。三七Rb1經由抑制cPLA2及相關蛋白之表現，對大腦中動脈缺血再灌注腦損傷有良好的保護作用⁽²⁵¹⁾。

腦缺血性損害發生時，細胞死亡的型態可分為壞死與凋亡。目前已知許多因子能調控細胞凋亡的過程，Bcl-2是抑制細胞凋亡的因子之一。顧萍等人的研究顯示三七總皂甙能減少腦缺血後細胞凋亡，增加Bcl-2之表現。三七總皂甙可能藉由增加Bcl-2之表現而抑制腦缺血時神經細胞之凋亡，達到保護腦組織之作用⁽²⁵²⁾。

周勇等人的研究顯示三七能降低大鼠局灶性大腦中動脈栓塞模型的卒中指數；減少該模型的局灶性腦缺血面積。三七對全腦缺血再灌注腦損傷模型同樣能明顯降低卒中指數和再灌注後 6 和 24 小時內的死亡率⁽²⁵³⁾。

畢國榮等人以線栓法製成大鼠大腦中動脈缺血再灌注(MCAO)模型，阻斷血流 2 小時後再灌注 4 小時。結果顯示正常大鼠海馬及皮質內即有 adrenomedullin (ADM)表現，假手術後 ADM 的表現略有增加($p > 0.05$)；大鼠腦缺血再灌注後 ADM 免疫反應活性細胞多於正常對照組及假手術組($p < 0.05$)；大鼠腦缺血再灌注後缺血側及缺血對側 ADM 免疫反應活性細胞均增多，但以缺血側區域增多最為明顯($p < 0.05$)。大鼠腹腔注射三七總皂甙後，ADM 活性細胞表達比缺血再灌注組或生理鹽水組明顯增多($p < 0.05$)⁽²⁵⁴⁾。

陳健文等人探討三七三醇皂苷(PTS)對腦缺血再灌注損傷大鼠血漿中血栓素 A₂(TXA₂)和前列環素(PGI₂)含量的影響。結果顯示造模後 24 小時大鼠血漿中 TXB₂ 及 TXB₂/6- Keto- PGF₁α(T/P)值明顯升高($p < 0.01$)；PGI₂ 則明顯降低($p < 0.01$)。經三七三醇皂苷各劑量預防給藥後，大鼠血漿的 TXB₂ 含量及 TXB₂/6- Keto- PGF₁α(T/P)值較模型組明顯降低($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)，6- Keto- PGF₁α 含量顯著增高($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)。以上可知三七三醇皂苷能通過降低 TXA₂ 合成、升高 PGI₂、調節 TXA₂/PGI₂ 比值，達到對大鼠局灶性腦缺血再灌注損傷的保護作用⁽²⁵⁵⁾。

劉宗超等人的研究顯示三七三醇皂苷組大鼠再灌注 72 小時後，腦梗塞體積顯著減小，6、24、72 小時各時間點 IL-1β 和 ICAM-1 活性細胞數及凋亡細胞數亦明顯減少⁽²⁵⁶⁾。

許多研究表示腦缺血再灌注後之神經細胞損傷常伴隨著細胞凋亡 (cell apoptosis)，蔣祁桂與劉賽林的研究顯示大劑量血塞通(主要成分為三七總皂甙)能抑制腦缺血大鼠腦組織中皮質神經元凋亡，且能顯著降低缺血再灌注後大腦皮層神經細胞凋亡百分率和積分光密度，對腦神經細胞具有保護作用⁽²⁵⁷⁾。

腦出血後，血液壓迫周圍組織和血管，造成血流量降低、組織缺血缺氧、細胞功能改變。缺血缺氧的信號會啟動 NF-κB。NF-κB 是啟動 TNF-α、ICAM-1 等炎症因子合成的關鍵物質。目前已知 NF-κB 調控的許多炎

性因子與腦水腫的發生有關^(258, 259)。

NF- κ B p65活性細胞於腦出血後增加，且NF- κ B p65之表現量與腦水腫的程度相關，因此一般認為NF- κ B 與腦出血後腦水腫有關⁽²⁶⁰⁾。顧萍等人的研究顯示三七總皂甙治療組腦出血後NF- κ Bp65之表現以及腦含水量明顯低於腦出血組，此說明三七總皂甙能經由抑制NF- κ B 之活化、減少炎症因子釋放，進一步減輕腦水腫，達到神經保護作用⁽²⁶¹⁾。

蒙蘭青等人將大鼠隨機分為 A、B、C 三個部分，分別檢測腦含水量、aquaporin-4(AQP4)蛋白和 mRNA，每部分又隨機分為假手術組、模型組、治療組。結果顯示治療組和模型組腦含水量明顯增加，第3天達到高峰並持續到第5天；在相同的時間點，治療組腦含水量比模型組明顯少($p < 0.05$)。模型組和治療組 AQP4 蛋白和 AQP4 mRNA 表現增加($p < 0.05$)，第3天達到高峰並持續至第5天，以後逐漸下降。與模型組比較，治療組大鼠在各時間點 AQP4 蛋白、AQP4 mRNA 均較低($p < 0.05$)。因此，三七總皂甙可能經由抑制 AQP4 的表現而減輕腦出血後腦水腫的形成⁽²⁶²⁾。

丙二醛(MDA)是自由基與胞膜多聚不飽和脂肪酸產生脂質過氧化之產物，其產量與自由基的量相平衡，因此測定MDA的量可反應自由基的多寡⁽²⁶³⁾。超氧化物歧化酶(SOD)是一種自由基的清除劑，在清除自由基的同時本身也被消耗因此其含量均可反映自由基的變化。何武等人發現三七等活血化癥中藥能減輕大鼠腦出血後水腫，並使SOD升高、MDA下降($p < 0.05$)⁽²⁶⁴⁾。

王恰如等人研究丹參、三七、紅花等活血化癥中藥均能使腦出血大鼠腦組織中含水量、一氧化氮(NO)、活性氧下降，過氧化氫酶(catalase, CAT)含量升高，其中三七作用較好⁽²⁶⁵⁾。

鐘振國等人以老年性癡呆(AD)之大鼠模式探討三七總皂苷對空間學習記憶功能障礙的改善作用。結果顯示三七對 AD 模型大鼠空間學習記憶損害具有明顯改善作用⁽²⁶⁶⁾。

2.6.3.2. 與三七有關之腦損傷臨床研究

王傑松等人利用 Meta 分析三七總皂苷和復方丹參注射液治療腦梗塞之臨床療效。結果顯示三七總皂苷和復方丹參注射液在總有效率的差異顯著⁽²⁶⁷⁾。腦缺血損傷時，單核細胞趨化因子(monocyte chemoattractant protein- 1, MCP- 1)能促使單核/巨噬細胞生成組織因子和促炎細胞因子，釋放組織胺和白三烯，並能促進鈣進入細胞內，加重神經元損傷。腦梗塞後腦脊液中 MCP- 1 的含量明顯增加，在以動物模式的研究中發現，缺血後 24~48 小時腦脊液中 MCP- 1 的含量便開始增加⁽²⁶⁸⁾。內皮素(endothelins, ET)是另一種重要的血管收縮因子，腦缺血損傷時能加重損傷區和缺血半暗帶的血管收縮，能啟動磷脂酶 C、磷脂酰肌醇環路及蛋白激酶 C，使胞膜內的鈣釋放到細胞質中，並導致神經介質如谷氨酸及門冬氨酸釋放⁽²⁶⁹⁾。

王蘋等人研究三七皂甙對急性腦梗塞患者血漿和腦脊液單核細胞趨化因子(MCP- 1)和內皮素(ET)含量在不同時段變化的影響。結果顯示三七皂甙組各時間段 MCP- 1 和 ET 的含量明顯低於對照組。這可能是三七皂甙保護腦梗塞後缺血缺氧的分子機制之一⁽²⁷⁰⁾。

血漿溶血磷脂酸(LPA)主要由活化的血小板產生，能促進血小板聚集，有利血栓之形成。張奕文等人以三七總皂甙治療急性腦梗塞患者，結果顯示治療後急性腦梗塞患者血漿LPA值與治療前比較明顯降低($p < 0.05$)。三七總皂甙之抗動脈硬化、抗血栓等保護缺血性腦損傷可能與降低血漿LPA有關⁽²⁷¹⁾。

腦組織缺血缺氧時，可誘導血管內皮細胞、神經元、神經膠質細胞和巨噬細胞中，血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)之過量表現。VEGF能增加血管的通透性、改變細胞外基質、促進內皮細胞的分裂、增殖、遷移和細胞間黏附等有利於新生血管的生成和側枝之建立，加速血液供應，減輕組織壞死⁽²⁷²⁾。

神經肽Y(neuropeptide Y, NPY)是重要的血管收縮因子，參與了腦缺

血損傷血栓的發生過程⁽²⁷³⁾。

三七皂甙能增加且維持急性腦梗塞患者 VEGF 的血漿含量，對於 NPY 的表現則有部分的抑制作用。這可能是三七皂甙能減輕急性腦梗塞後缺血缺氧的原因之一⁽²⁷⁴⁾。

血塞通製劑的主要成份是三七總皂甙。其作用溫和，能增加腦血流量、擴張血管、改善血腫周圍缺血區的微循環、降低動脈壓、降低機體耗氧量、提高機體對缺氧的耐受力、改善水腫區的缺血缺氧、減輕腦水腫、促進血腫的吸收⁽²⁷⁵⁾。

周艷華等人以三七總皂甙(血塞通)治療急性期腦出血的住院病人，結果顯示實驗組對腦出血引起的腦水腫有改善作用，對血腫周圍區的腦組織有保護作用，能縮短血腫及水腫吸收時間，提高病人的神經功能缺損和生活能力的恢復程度，提高了腦出血的搶救成功率，降低致殘率。提早使用能減緩水腫形成，減輕組織受損，加速臨床功能缺損之恢復⁽²⁷⁶⁾。

劉川等人以部分腦梗塞病人的病人為研究對象，結果顯示三七三醇皂苷具有降低血液黏度、抗血小板聚集、擴張血管和改善循環等作用，且療效優於丹參組⁽²⁷⁷⁾。

神經元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)主要存在於神經元細胞中的可溶性胞漿蛋白。髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是構成中樞神經系統髓鞘的鹼性蛋白，與髓鞘脂質緊密結合，具有維持中樞神經系統髓鞘結構和功能穩定的作用。NSE和MBP二者在血清中的含量是評估腦損害的特異性標記物，不僅能反映顱腦損傷程度和提示預後，而且可以作為評估療效和選擇治療方案的重要指標⁽²⁷⁸⁾。

艾文兵等人將急性重型顱腦損傷患者隨機分成對照組和治療組。對照組行常規治療，治療組除常規治療外，加用三七總皂苷治療。結果顯示治療組血清神經元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)之含量低於對照組；Glasgow

coma score(GCS)和Glasgow outcome scale (GOS)高於對照組($p < 0.05$)。結論PNS能降低急性重型顱腦損傷患者血清NSE和MBP的含量，有明顯治療效果⁽²⁷⁹⁾。

蔡鴻等人將腦梗塞患者隨機分為實驗組和對照組，實驗組除常規治療外，以三七總皂苷 450 mg/d 靜脈滴注，連續 14 天。結果顯示實驗組第 3 天 CD14 及 TLR4 之表現明顯低於對照組($p < 0.05$)；第 14 天之神經功能缺損評分明顯降低($p < 0.05$)，意識障礙評分則明顯增高($p < 0.05$)。此外，實驗組住院時間和住院費用明顯低於對照組($p < 0.05$)⁽²⁸⁰⁾。

韋世革等人將發病 5 天內的腦出血患者隨機分為三七總皂甙組(常規藥物治療加三七總皂甙)與對照組(常規藥物治療)，觀察兩組治療前後血清神經元特異性烯醇化酶(neuronal specific enolase, NSE)含量及神經功能之恢復。結果治療前兩組的血清 NSE 含量、NIHSS 評分、Barthel 指數評分之間無統計差異。治療 3 周後，PNS 組的血清 NSE 含量、NIHSS 評分明顯低於對照組($p < 0.01$)、Barthel 指數評分則較對照組高($p < 0.01$)。PNS 組的血清 NSE 含量與 NIHSS 評分呈明顯正相關($r = 0.757, p < 0.05$)、與 Barthel 指數評分顯著負相關($r = -0.803, p < 0.05$)⁽²⁸¹⁾。

孫玉琴與楊文波將 123 例腦梗塞患者隨機分為對照組與治療組。對照組靜脈注射長春西汀注射液 20 mg，每日 1 次，治療組在此基礎上，靜脈注射三七總皂苷注射液 300 mg，每日 1 次。結果顯示三七總皂苷之總有效率較高($p < 0.05$)⁽²⁸²⁾。

李艷傑將 94 例短暫性腦缺血發作(TIA)病人隨機分為治療組與對照組。治療組用三七總皂苷注射液，對照組用復方丹參注射液，分別靜脈輸注 14 天。觀察治療後兩組 TIA 發作及半年內缺血性腦血管疾病發生情況。結果顯示用藥後兩組癥狀均有好轉，治療組總有效率為 95.7%，明顯優於對照組的 80.9%($p < 0.05$)，治療組半年內缺血性腦血管疾病發生率明顯低於復方丹參組($p < 0.05$)⁽²⁸³⁾。

韋羨萍等人將 60 例對急性腦梗塞(ACI)患者隨機分為三七總皂甙組及常規治療組，2 組均予常規治療。於治療前後測定 2 組患者血清 C 反應蛋白(CRP)的含量以及進行神經功能缺損程度評分及臨床療效比較。結果顯示三七總皂甙組治療 15d 時血清 CRP 的含量較常規治療組明顯降低($p < 0.05$)，且神經功能缺損評分減少分數顯著高於常規治療組($p < 0.01$)，臨床療效明顯優於常規治療組 ($p < 0.05$)。三七總皂甙能促進腦缺血後神經功能的恢復，提高治療急性腦梗塞的臨床療效⁽²⁸⁴⁾。



第三章 材料與方法

3.1 實驗動物

雄性、體重 150- 200 g 之 SD 大鼠購自國科會動物中心。動物飼養於中國醫藥大學動物中心。每日給予 12 小時黑暗和光照，溫度 $22\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。所有流程依照中國醫藥大學動物管理委員會之審核通過執行。

3.2. 八臂迷宮試驗

3.2.1. 缺血前之訓練

在阻斷腦部血流之前，先將 SD 大鼠放入八臂迷宮(Columbus instruments 02242- KP- 02, USA)使其自由活動，熟悉環境，連續三天，每天 30 分鐘。將八臂迷宮之 A、C、E、G 臂閘門打開，並在 A、C、E、G 四臂末端放入食物。此時 B、D、F、H 四臂關閉。

3.2.2. 實驗動物之篩選

先將所有閘門打開，並在 A、C、E、G 四臂其中之一放入食物。然後將老鼠各別放入迷宮中，若在 3 分鐘之內找到食物則通過測試且立即停止測試。以電腦將老鼠尋找食物所花費的時間紀錄下來。我們選擇連續 2 天通過迷宮測試的大鼠進行下列試驗。

3.2.3. 迷宮試驗之進行

同上述實驗動物篩選之方法，若在 3 分鐘之內找到食物則通過測試且立即停止測試。以電腦將老鼠尋找食物所花費的時間紀錄下來。

3.3. 試驗動物模式之建立

3.3.1. 慢性腦血管低灌注動物模式

腹腔注射水合氯醛(chloral hydrate, 400 mg/kg)使動物麻醉，老鼠仰臥，沿頸部中線切開露出總頸動脈。用 8 號尼龍線將兩側總頸動脈結紮。整個過程以儀器監控老鼠的心跳和血壓(LE 5001 pressure meter, Panlab.

S. L. L., Barcelona, Spain), 並以熱墊維持 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 之直腸溫度。

3.3.2. 缺血再灌流損傷動物模式之建立

腹腔注射水合氯醛(chloral hydrate, 400 mg/kg)使動物麻醉，老鼠仰臥，沿頸部中線切開露出總頸動脈。以直徑 0.1mm 的塑膠線和直徑 0.2mm 塑膠管做成繩套，分別套在兩側頸總動脈。另外，用手術刀從大鼠右側大腿近端將皮膚切開，剝離肌肉使露出股動脈，然後插入 PE-50 導管，並將導管另一端連接於動脈血壓計上 (BP- 2, Columbus, USA)，監測血壓。上述步驟完成後，使老鼠俯臥，頭部用立體定位儀固定，進行顱骨切開術。自兩耳中線將頭皮切開 1.5 公分，分離部分顱肌使露出顱骨，顱骨露出之後，做一個 3- 5mm 骨窗輕撐開右側顱肌，可清楚看到橫過嗅束向上走行的中大腦動脈。以外科用針將尼龍繩(8- 0) 以單套活結綁住近嗅束上緣的中大腦動脈(right middle cerebral artery)。當總頸動脈血流被塑膠繩組斷時，雷射都普勒之灌注值從 900 降到 200，接著又阻斷右側中大腦動脈(right middle cerebral artery)，雷射都普勒之灌注值從 200 降到 50。總頸動脈以及右側中大腦動脈血流阻斷 90 分鐘之後，再重新恢復血流。整個過程以儀器監控老鼠的心跳和血壓，並以熱墊維持 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 之直腸溫度

3.4. 針刺百會穴試驗

3.4.1. 試驗 A：慢性腦血管低灌注模式動物進行八臂迷宮試驗

依前述方法建立慢性腦血管低灌注模式動物以進行下列實驗。

將老鼠隨機分為三組，每組三隻如下：(A)偽組：露出總頸動脈之後不進行結紮，手術後每週做一次八臂迷宮測試，連續 4 週。(B)對照組：將兩側總頸動脈結紮，手術後每週做一次八臂迷宮測試，連續 4 週。(C)針刺組：與對照組相同之外，術後針刺百會穴 20 分鐘，每週針刺三次，連續 4 週。

3.4.2. 實驗 B：缺血再灌流損傷模式動物進行八臂迷宮試驗

依前述方法建立缺血再灌流損傷模式動物以進行下列實驗。

將老鼠隨機分為三組，每組三隻如下：(A)偽組：露出總頸動脈以及右側中大腦動脈之後不進行結紮，手術後每週做一次八臂迷宮測試，連續 4 週。(B)對照組：將兩側總頸動脈以及右側中大腦動脈結紮 90 分鐘，手術後每週做一次八臂迷宮測試，連續 4 週。(C)針刺組：與對照組相同之外，術後針刺百會穴 20 分鐘，每週針刺三次，連續 4 週。

3.4.3. Dopamine 之測量

將實驗 A 及實驗 B 之實驗動物完成第四次八臂迷宮測試之後，腹腔注射水合氯醛(chloral hydrate, 400 mg/kg)使動物麻醉，然後用生理食鹽水注入心臟。最後取出腦，立即將腦分為右側大腦皮質與海馬體。腦組織加入 PBS，然後以超音波均質化。將均質物離心(12000 rpm, 4°C, 5 分鐘)之後，取上清液存於-80°C 冰箱備用。

以酵素免疫分析法 (Enzyme-linked immunoassay, ELISA) 分析 dopamine 的含量(Tecan, Sunrise Absorbance Reader, France; 450 nm)。

3.4.4. 實驗 C：測量缺血再灌流損傷模式動物大腦梗塞面積的大小

依前述方法建立缺血再灌流損傷模式動物以進行下列實驗。

將老鼠隨機分為三組如下：(A)偽組(每組三隻)：露出總頸動脈以及 right middle cerebral artery 之後血流不阻斷。(B)對照組(每組四隻)：將兩側總頸動脈以及 right middle cerebral artery 結紮 90 分鐘之後再灌注。(C)針刺組(每組四隻)：與對照組相同之外，術後針刺百會穴 20 分鐘，每週針刺三次，連續 4 週。

3.4.5. 神經狀態之評估

在實驗 C，灌流後 24 小時，請未知分組狀況之評估者評估神經狀態。神經狀態是根據 Bederson 等人⁽²⁸⁵⁾所發表的評估方法，大鼠的神經狀態根據神經缺損的程度劃分為 Grade 0-3 如下：

Grade 0：從鼠尾抓起大鼠，離地大約 1 公尺，大鼠兩前肢朝向地板伸展，它的兩側前肢沒有神經上的缺陷。

Grade 1：大鼠有任何程度的前肢屈，但沒有其它的不正常。

Grade 2：抓起大鼠的尾巴使它的爪抓緊鐵籠，然後從大鼠肩膀的後面輕輕的側壓有一慣性的阻力減少朝向它的麻痺側。

Grade 3：除了 Grade 2 所描述的外，大鼠朝向它的麻痺側繞圈。

3.4.6. 腦梗塞大小之測量

在實驗 C，灌流後 4 週，以腹腔注射水合氯醛(chloral hydrate, 400 mg/kg)使動物麻醉，然後用剪刀從腹腔至胸腔剪開，並在右心房剪一小孔，然後自左心室快速灌流生理食鹽水及 4 % paraformaldehyde，清洗腦組織中之血液後取腦。將腦取出放入一個塑膠做成的模型中，以冠狀面切成厚度 2mm 的連續切片。將切片置於 TTC(2% 2,3,5-triphenyl-tetrazolium chloride)溶液，保存在 37°C 的恆溫箱中並避光，經 15 分鐘染色後，腦梗塞區則因萎縮而流失，而非梗塞區為紫紅色，再以 10%福馬林溶液固定後，取各組腦置於濾紙上，吸乾固定液，微距照相，由攝像管輸入圖像處理系統。調焦距，定光源亮度使圖像清晰，固定攝像管位置，測量腦表面的萎縮區域，應用 OPTICA IMAGINE 電腦圖像處理及分析系統(Image- Pro Lito Version 3.0, Media Cybernetics, USA).計算每張切片右腦萎縮所流失的體積，之後計算出右測腦萎縮體積和左側正常腦體積間之比率。腦面積的計算是選取從前額葉算起的前六片。

3.5. 口服三七浸膏試驗

3.5.1. 三七的置備

本研究的三七由港香蘭藥廠股份有限公司製作(台南)。以 10 公升的純水萃取兩次 1 公斤的三七。將萃取液過濾之後，濃縮成 1 公斤的糊狀物。粗三七與糊狀物的比率為 4.76:1。以 HPLC 鑑定糊狀物之

ginsenoside Rb1 and Rg1 (Extrasynthese, France)。HPLC 包含一個馬達 (waters 510, Millipore, U.S.A.)、UV spectrophotometric detector (waters 486, Millipore, U.S.A.)、RP- 18 Gp column (Mightysil, 5 μ m, 150 \times 4.6 mm)，移動相為 acetonitrile- H₂O (28:72)，流速 1.0 ml/min，波長 203nm。

3.5.2. 實驗動物

自樂斯科購入體重 150- 200 公克的 SD 大鼠。動物飼養於中國醫藥大學動物中心。飼養條件為濕度 55 \pm 5%、溫度 22 \pm 2 °C 以及 12 小時白天/黑夜的環境。實驗步驟依照實驗動物保護法進行。

3.5.3. 八臂迷宮試驗與實驗動物之選擇

在阻斷總頸動脈與右側中大腦動脈之前，將大鼠分別放入八臂迷宮 (Columbus instruments 02242- KP- 02, USA)內任其自由活動使其熟悉環境，連續 3 天，每天 30 分鐘。測試開始之前，將八臂迷宮 A, C, E 以及 G 閘門打開。誘餌置於 A, C, E 以及 G 臂末端，B, D, F, 以及 H 閘門關閉。選擇方法；誘餌置於 B, D, F 以及 H 臂末端。最後每隻大鼠個別放入迷宮中。如果大鼠在三分鐘之內發現誘餌，則通過迷宮試驗並停止測試。此時大鼠發現誘餌的時間同時記錄在電腦中。大鼠在 2 天內重複通過測試者則選為實驗動物。

3.5.4. 腦梗塞動物模式之建立

腹腔注射 chloral hydrate (400 mg/kg)將大鼠麻醉。成仰臥姿勢。沿頸部中線切開露出總頸動脈。以直徑 0.1 mm 的塑膠線和直徑 0.2mm 塑膠管做成繩套，分別套在兩側頸總動脈。另外，用手術刀從大鼠右側大腿近端將皮膚切開，剝離肌肉使露出股動脈，然後插入 PE- 50 導管，並將導管另一端連接於動脈血壓計上 (BP- 2, Columbus, USA)，監測血壓。上述步驟完成後，使老鼠俯臥，頭部用立體定位儀固定，進行顳骨切開術。自兩耳中線將頭皮切開 1.5 公分，分離部分顳肌使露出顳骨，顳骨露出之後，做一個 3- 5 mm 骨窗輕撐開右側顳肌，可清楚看到橫過嗅束向上走行的中大腦動脈。以外科用針將尼龍繩(8- 0)以單套活結綁住

近嗅束上緣的中大腦動脈(right middle cerebral artery)。當總頸動脈血流被塑膠繩組斷時，雷射都普勒之灌注值從 900 降到 200，接著又阻斷右側中大腦動脈(right middle cerebral artery)，雷射都普勒之灌注值從 200 降到 50。總頸動脈以及右側中大腦動脈血流阻斷 90 分鐘之後，再灌注四週。整個過程以儀器監控老鼠的心跳和血壓，並以熱墊維持 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 之直腸溫度。

大鼠隨機分為三組，每組 6 隻如下：A)偽組：總頸動脈以及右側中大腦動脈露出，但不阻斷血流。術後每隻大鼠每週進行八臂迷宮試驗，為期四週。B)對照組：總頸動脈以及右側中大腦動脈血流阻斷 90 分鐘隨後再灌注四週。術後每隻大鼠每週進行八臂迷宮試驗，為期四週。C)三七組：除了術後每週口服三天三七(0.5 g/kg)，為期四週，其餘與對照組同。

3.5.5. 神經狀態之評估

灌注後 24 小時，請未知分組狀況之評估者評估神經狀態。神經狀態是根據 Bederson 等人所發表的評估方法，大鼠的神經狀態根據神經缺損的程度劃分為 Grade 0- 3 如下：

Grade 0: 從鼠尾抓起大鼠，離地大約 1 公尺，大鼠兩前肢朝向地板伸展，它的兩側前肢沒有神經上的缺陷。

Grade 1：大鼠有任何程度的前肢屈，但沒有其它的不正常。

Grade 2：抓起大鼠的尾巴使它的爪抓緊鐵籠，然後從大鼠肩膀的後面輕輕的側壓有一慣性的阻力減少朝向它的麻痺側。

Grade 3：除了 Grade 2 所描述的外，大鼠朝向它的麻痺側繞圈。

3.5.6. 免疫染色

在再灌注四週之後，大鼠已經完成四次八臂迷宮測試，在麻醉狀態之下將固定液(4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)注

入左心室。腦移除之後以 4% paraformaldehyde 固定三天，然後放入含蔗糖之磷酸鹽緩衝液(30% w/v)1 至 2 天。腦以 OCT(optimal cutting temperature)包埋之後切成 20 μm 之切片供免疫染色。計數免疫反應細胞的數目(ED1 (1:500; Serotec Ltd.), GFAP (1:200; Oncogene, Cambridge, MA, to BDNF (1:1000; Chemicon International), NF- κ B (1:250; Santa Cruz Biotechnology, Inc.), β - secretase (1:250 CHEMICON International, Inc.)。免疫染色的步驟參照謝慶良等人之報告⁽⁷⁾。

3.6. 統計分析

資料以 mean \pm SD 表示。以單因子變方分析(ANOVA)並採用 Scheffe's 事後檢定。p < 0.05 代表差異顯著。卡方檢驗用來比較通過八臂迷宮試驗的百分比。 p < 0.05 代表差異顯著。



第四章 結果

4.1. 針刺百會穴試驗之結果

4.1.1 針刺對慢性腦血管低灌注大鼠八臂迷宮試驗之影響

慢性腦血管低灌注動物成功通過四次八臂迷宮試驗之百分比分別為：偽組 $92.7 \pm 14.4\%$ ，對照組 $58.3 \pm 38.2\%$ ，針刺組 $42.7 \pm 14.4\%$ ，各組之間無明顯差異($p > 0.05$ ，圖 4.1.)。

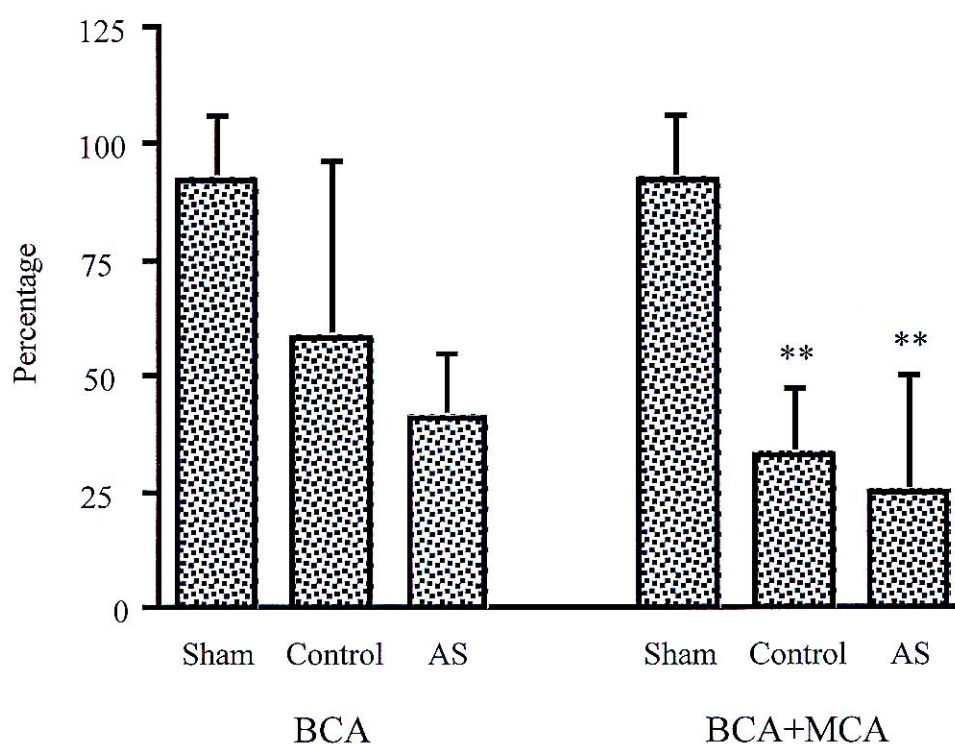


圖 4.1. 慢性低灌注及缺血再灌流大鼠八臂迷宮試驗成功百分比比較。 BCA：雙側總頸動脈結紮，慢性低灌注組； BCA+MCA：雙側總頸動脈及右中大腦動脈阻斷九十分再灌流組； Sham：偽組； Control：對照組； AS：針刺組； ** $P < 0.01$ 和偽組比較。

4.1.2. 針刺對慢性腦血管低灌注大鼠腦中 dopamine 含量之影響

針刺組大鼠皮質 dopamine 的含量為 7.3 ± 1.5 pg/g，比對照組 (2.0 ± 1.0)

pg/g)及偽組(5.7±2.1 pg/g)多(兩者 p 值皆小於 0.05;圖 4.2.)。對照組 dopamine 的含量比偽組少 (p < 0.05; 圖 4.2.)。

針刺組大腦海馬迴 dopamine 的含量為 8.0±1.0 pg/g，比對照組(4.3±1.5)及偽組(5.7±2.1 pg/g)多(兩者 p 值皆小於 0.05;圖 4.2.)。對照組 dopamine 的含量比偽組少 (p < 0.05; 圖 4.2.)。

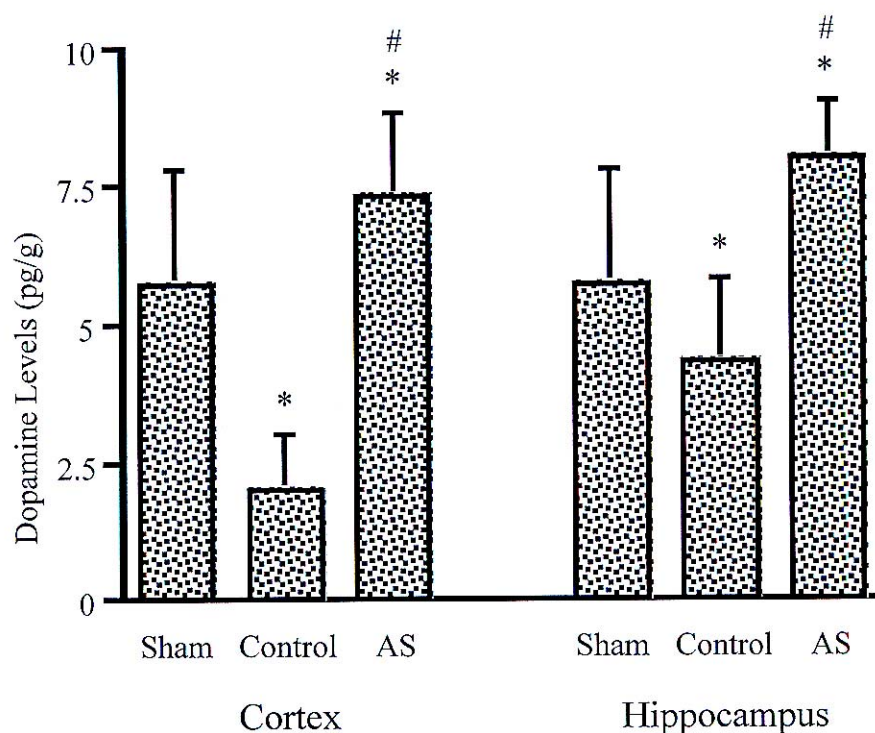


圖 4.2. 針刺百會穴對大腦慢性低灌注大鼠大腦中 dopamine 之作用。

Cortex: 大腦皮質; Hippocampus: 海馬; Sham: 偽組; Control: 對照組; AS: 針刺組。P < 0.05 和偽組比較; # < 0.05 和對照組比較。

4.1.3. 針刺對缺血再灌注損傷大鼠八臂迷宮試驗之影響

缺血再灌注損傷大鼠成功通過四次八臂迷宮試驗之百分比分別為: 偽組 92.7±14.4%，比對照組(33.3±14.4%)及針刺組(25.0±25%)大(兩者 p 值皆小於 0.01，圖 4.1.)。

4.1.4. 針刺對缺血再灌注損傷大鼠腦中 dopamine 含量之影響

針刺組大腦皮質 dopamine 的含量為 7.3 ± 2.1 pg/g，比對照組(2.0 ± 1.0)及偽組(5.7 ± 1.5 pg/g)多(兩者 p 值皆小於 0.05;圖 4.3.)。對照組 dopamine 的含量比偽組少 ($p < 0.05$; 圖 4.3.)。

偽組大腦海馬迴 dopamine 的含量為 4.0 ± 2.6 pg/g，對照組 4.3 ± 3.2 pg/g 及偽組 6.7 ± 2.5 pg/g，各組之間差異不顯著($p > 0.05$; 圖 4.3.)。

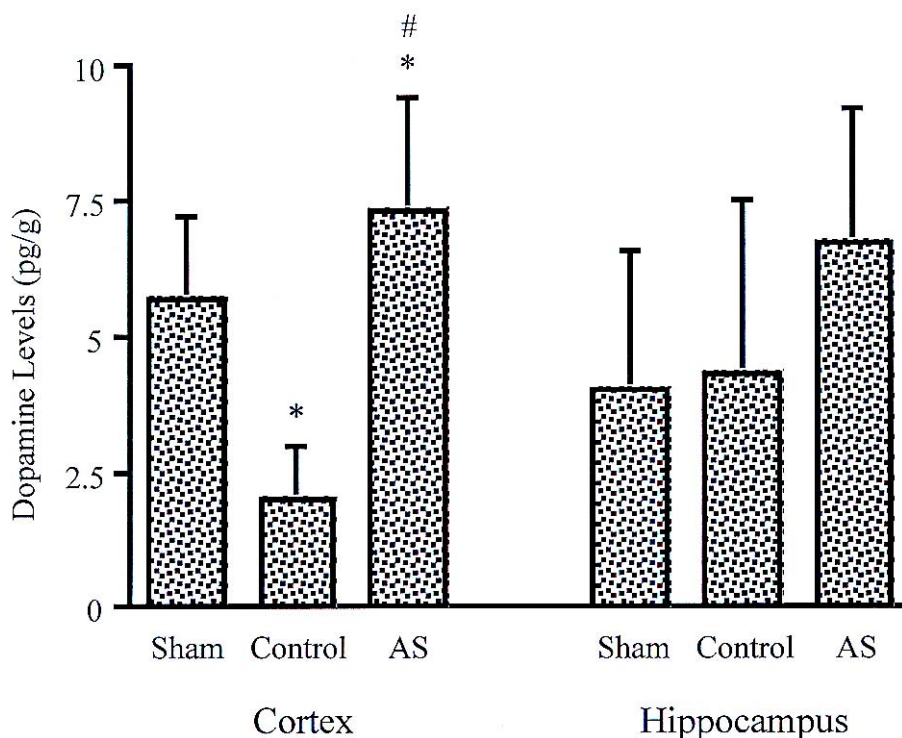


圖 4.3. 針刺百會穴對大腦缺血再灌流大鼠大腦中 dopamine 之作用。

Cortex: 大腦皮質; Hippocampus: 海馬; Sham: 偽組; Control: 對照組; AS: 針刺組。* $P < 0.05$ 和偽組比較; # < 0.05 和對照組比較。

4.1.5. 針刺對缺血再灌流損傷對神經損傷指數之影響

偽組缺血再灌流之後 24 小時之神經損傷指數為 0.0 ± 0.0 ，比對照組(3.0 ± 0.0)及針刺組(3.0 ± 0.0)低(兩者 p 值皆小於 0.01;圖 4.4.)。對照組(3.0 ± 0.0)與針刺組(3.0 ± 0.0) 之神經損傷指數相似(兩者 p 值皆大於 0.05;

圖 4.4.) 。

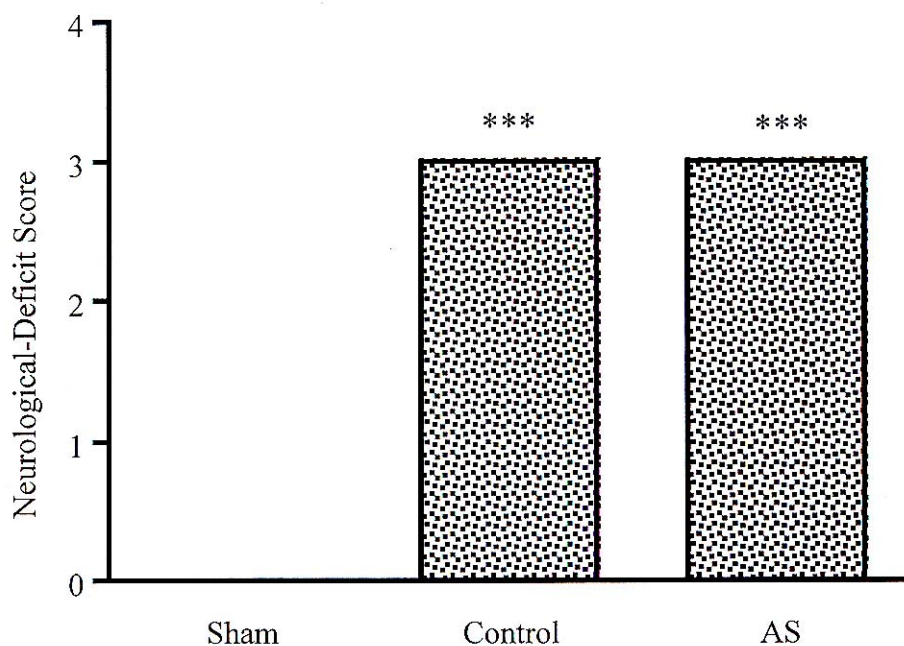


圖 4.4.: 缺血再灌流損傷大鼠神經損傷指數。Sham: 偽組; Control: 對照組; AS: 針刺組。*** $P < 0.001$ 和偽組比較。

4.1.6. 針刺對缺血再灌流損傷造成腦梗塞之影響

對照組右至左半球區域之百分比為 $68.0 \pm 5.6\%$ ，低於偽組 $100.1 \pm 0.4\%$ 以及針刺組 $92.6 \pm 3.6\%$ (兩者 p 值皆小於 0.001; 圖 5, 6)

偽組和針刺組右至左半球區域之百分比相似 ($p > 0.05$; 圖 5, 6)。

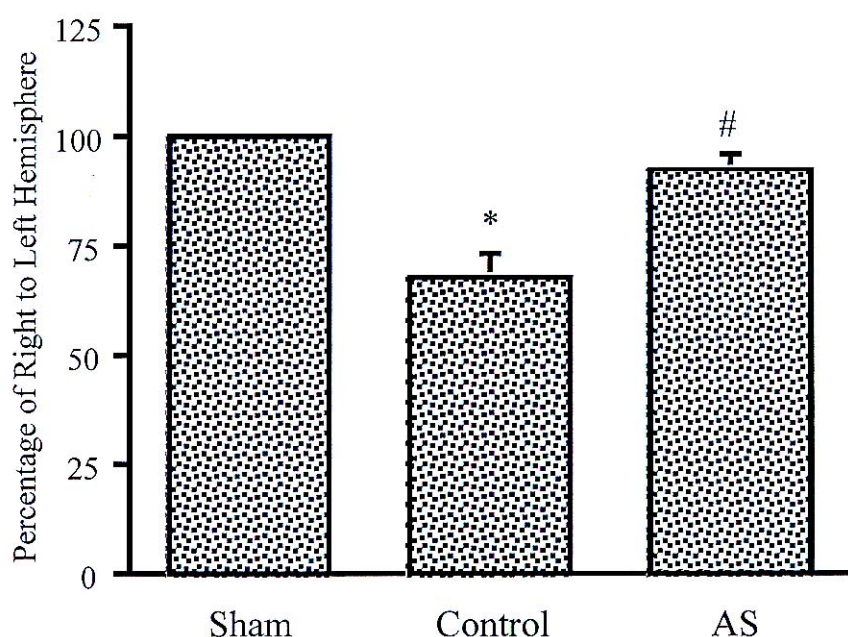


圖 5.5.：針刺百會穴對大腦缺血再灌流損傷大鼠大腦梗塞面積百分比之影響。Sham：偽組； Control：對照組； AS：針刺組。* P<0.001 和偽組比較； # P<0.001 和對照組比較。



圖 5.6.：針刺百會穴對大腦缺血再灌流損傷大鼠大腦梗塞面積影響之腦組織切片染色結果。腦組織切片以 2% 2,3,5-triphenyl-tetrazolium chloride 染色。 Sham：偽組； Control：對照組； AS：針刺組。 S1~S6：自額葉起第 1~6 片腦組織切片。

4.2. 口服三七浸膏試驗之結果

4.2.1. 三七對慢性腦血管低灌注大鼠八臂迷宮試驗之影響

慢性腦血管低灌注動物成功通過四次八臂迷宮試驗之百分比分別為：偽組 $0.83 \pm 0.13\%$ ，對照組 $0.21 \pm 0.19\%$ ($p < 0.01$)，三七組 $0.63 \pm 0.14\%$ ($p < 0.05$)，三七組大鼠成功通過臂迷宮試驗之百分比高於對照組 ($p < 0.01$)。

4.2.2. 再灌注 24 小時後，腦缺血再灌注損傷的神經狀態

再灌注 24 小時後，偽組神經狀態評分為 0.0 ± 0.0 ，對照組 2.3 ± 0.8 ，三七組 2.0 ± 0.6 ($p < 0.001$; 圖 4.7.)。在對照組大鼠和三七組之間沒有顯著性差異 ($p > 0.05$; 圖 4.7.)。

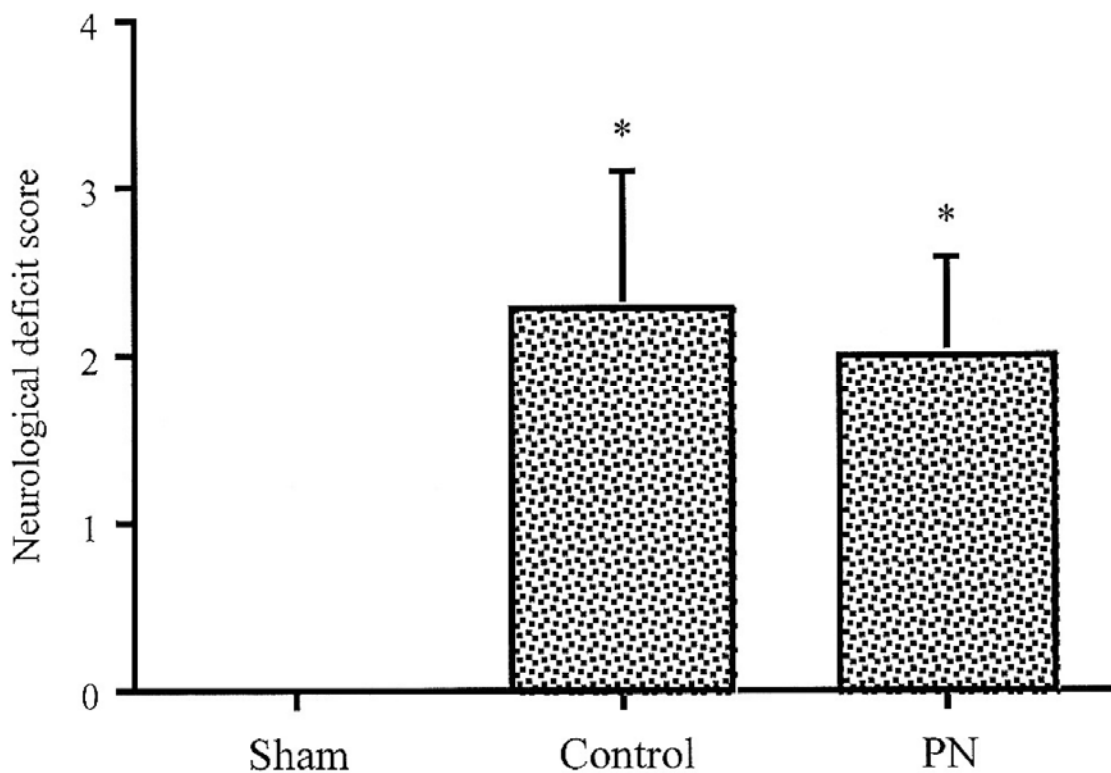


圖 5.7.：口服三七浸膏對缺血再灌注損傷大鼠神經損傷指數之影響

Sham：偽組； Control：對照組； AS：針刺組。*** $P < 0.001$
和偽組比較。

4.2.3. 三七對缺血性損傷大鼠再灌注後 4 週免疫反應細胞的影響

偽組 ED1 免疫活性細胞為 2.4 ± 2.8 ，對照組為 208.8 ± 29.7 ，三七組 310.6 ± 53.9 ($p < 0.001$ ；表 4.1；圖 4.8.)。

偽組 BDNF 免疫活性細胞為 2.4 ± 2.3 ，對照組為 220.8 ± 34.2 ，三七組 312.2 ± 87.7 ($p < 0.001$ ；表 4.1；圖 4.8.)。三七組 BDNF 免疫活性細胞數目明顯多於對照組 ($p < 0.05$ ；表 4.1；圖 4.8.)。

偽組 β -secretase 免疫活性細胞為 1.8 ± 2.1 ，對照組為 156.2 ± 37.7 ($p < 0.01$ ；表 4.1；圖 4.8.)，三七組 311.6 ± 118.4 ($p < 0.001$ ；表一；圖 4.8.)。三七組 β -secretase 免疫活性細胞數目明顯多於對照組 ($p < 0.05$ ；表 4.1；圖 4.8.)。

偽組 GFAP 免疫活性細胞為 1.3 ± 1.9 ，對照組為 153.1 ± 48.3 ($p < 0.01$ ；表 4.1；圖 4.8.)，三七組 192.8 ± 93.8 ($p < 0.001$ ；表 4.1；圖 4.8.)。三七組 GFAP 免疫活性細胞數目與對照組無顯著差別 ($p > 0.05$ ；表一；圖 4.8.)。

偽組 NF- κ B 免疫活性細胞為 0.9 ± 1.5 ，對照組為 213.9 ± 88.4 ($p < 0.01$ ；表一；圖 4.8.)，三七組 131.2 ± 63.9 ($p < 0.001$ ；表一；圖 4.8.)。三七組 NF- κ B 免疫活性細胞數目與對照組無顯著差別 ($p > 0.05$ ；表一；圖 4.8.)。

	Sham	Control	PN
ED1	2.4 ± 2.8	208.8 ± 29.7**	310.6 ± 53.9**##
BDNF	2.4 ± 2.3	220.8 ± 34.2**	312.2 ± 87.7**#
β-secretase	1.8 ± 2.1	156.2 ± 37.7*	311.6 ± 118.4**#
GFAP	1.3 ± 1.9	153.1 ± 48.3*	192.8 ± 93.8**
NF-κB	0.9 ± 1.5	213.9 ± 88.4*	131.2 ± 63.9*

表一：大腦梗塞大鼠口服三七浸膏試驗 ED1, BDNF, β -secretase GFAP 及 NF- κ B 免疫活性細胞數目表。Sham: 偽組; Control: 對照組; PN: 三七組。* P<0.01, ** P<0.001 和偽組比較; # P<0.05, ## P<0.01 和對照組比較。



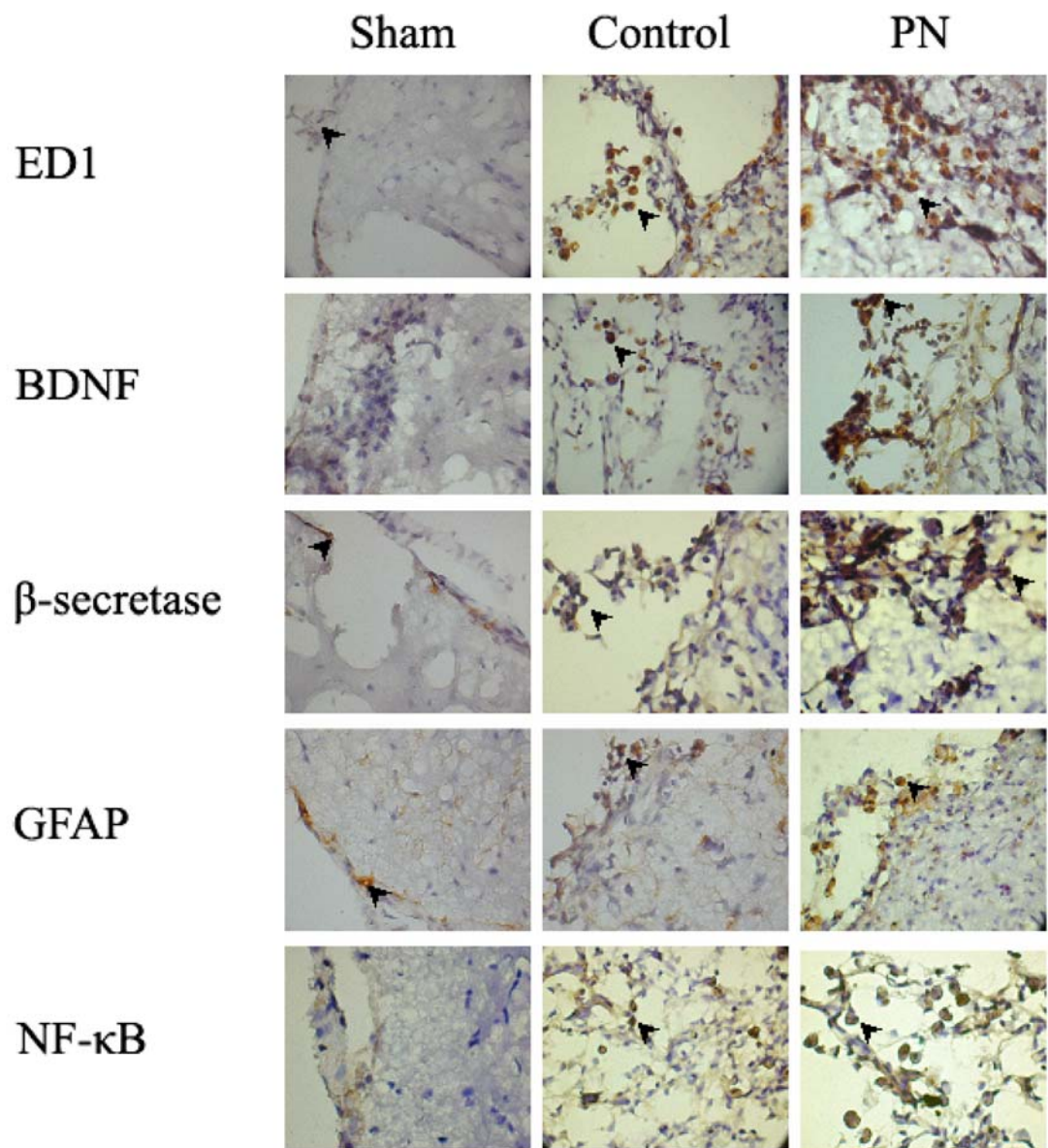


圖 5.8.: ED1, BDNF, β -secretase GFAP 及 NF- κ B 免疫活性細胞染色圖。

Sham：偽組； Control：對照組； PN：三七組

第五章 討論

八臂迷宮測試是評估認知和記憶功能的一個敏感的測試^(4, 8)。本針刺百會穴研究顯示慢性腦血管低灌注動物成功通過四次八臂迷宮試驗之百分比在各組之間無明顯差異。缺血再灌注損傷大鼠中，偽組完全成功通過四次八臂迷宮試驗之百分比比未針刺的對照組或針刺組高。這些結果顯示針刺百會穴四週之後，無法改善缺血再灌注損傷大鼠之認知與記憶缺損。本研究也證實缺血再灌注損傷大鼠之認知與記憶缺損的發展比慢性腦血管低灌注快。我們先前的研究已知將雙側頸總動脈以及 right middle cerebral artery 阻斷 90 分鐘然後再灌注 24 小時會引起腦梗塞⁽⁵⁻⁷⁾。此外，本研究結果與人類中風之後三個月內造成的痴呆相似⁽¹⁾。本研究結果也支持 Sopala and Danysz (2001) 之論點⁽⁴⁾，當大鼠雙側總頸動脈之永久性結紮，造成腦血管低灌注的前 16 個月，並未發現認知缺損。

我們的結果顯示針刺百會穴會四週之後，會使慢性腦血管低灌注大鼠海馬回以及大腦皮質 dopamine 的量增加，缺血再灌注損傷大鼠右側大腦皮質 dopamine 的量也增加。Dopamine 在腦中的不同區域包括前額葉的皮質、hippocampus and striatum 對於調節突處的適應性扮演關鍵性的角色，並且調節記憶的過程⁽⁹⁾。MCAo 大鼠 striatal 受損造成感覺運動以及認知功能的退化已知與 Dopamine receptor system 有關⁽¹⁰⁾。此外，D-amphetamine 與 Levodopa 已知能促進人類的學習⁽²⁸⁶⁾。再者，中風經由多巴胺神經末端受損造成神經功能缺損⁽²⁸⁷⁾。已知針刺能刺激 tyrosine kinase receptor B (trkB) 的表現，它能減輕由 6-hydroxydopamine 引起的巴金森氏症疾病模式中 nigrostriatal dopaminergic system 之神經死亡⁽¹¹⁾。本研究針刺百會穴會四週之後，會使海馬回以及大腦皮質 dopamine 的量增加，但並未增加成功通過八臂迷宮試驗之百分比。這可能是因為 dopamine 可能經由調節 acetylcholine 來參與記憶的表現⁽²⁸⁸⁾。阿滋海默症疾病具有記憶、行為以及認知漸進惡化之特徵，在人類已知 acetylcholine 缺陷也參與其中⁽²⁸⁹⁾。

我們的結果也指出針刺百會穴四週之後，右至左半球區域有較佳之

百分比，顯示針刺刺激之神經保護能減少腦梗塞之後腦萎縮之程度。我們的結果顯示再灌流 24 小時之後，針刺組與對照組的神經狀態之評估指數相似。這些結果與 Xiong et al.、Wang et al.相似^(13, 14)，他們是先以電針刺激百會穴，減少 MCAo rats 腦梗塞體積。已經有報告指出針刺能抑制腦缺血大鼠之 apoptosis⁽²⁹⁰⁾，並且電針增加 superoxide dismutase (SOD) 以及 glutathione peroxidase (GPx)，因此減少脂質過氧化的範圍⁽²⁹¹⁾ 與 malondialdehyde 的含量⁽²⁹²⁾。

總之，針刺百會穴會四週之後，會使慢性腦血管低灌注大鼠以及缺血再灌流損傷大鼠腦中 dopamine 的量增加。針刺也減少腦梗塞後的腦萎縮，顯示針刺有保護腦部的作用。針刺百會穴四週之後不能改善認知以及記憶缺損。

在三七的研究中，偽組大鼠通過迷宮測試的百分比大於對照組和三七組。本研究以阻斷雙側頸總動脈和右中腦血流 90 分鐘，再灌注 4 週之後，成功建立學習和記憶功能障礙的動物模型。這種學習和記憶功能障礙是類似人類中風後癡呆⁽¹⁾，三七組大鼠通過迷宮測試的百分比大於對照組，顯示三七治療能減輕缺血再灌注損傷大鼠的學習和記憶功能障礙。此外，我們的研究結果也說明，三七組和對照組在再灌注後 24 小時有相似的神經功能缺損評分。

在三七的研究中，三七組的 ED1 和 BDNF 陽性細胞數均大於對照組，表示三七能增加大鼠腦損傷慢性期中小膠質細胞活化的數量。

炎症反應前的細胞因子如腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、白細胞介素-1 β (IL-1 β) 主要是來自活化的小膠質細胞^(7, 19, 293)，因此，小膠質細胞的激活可能反映腦組織損傷的嚴重程度。局灶性腦缺血之損傷組織碎片 4 週後被活化的小膠質細胞完全清除⁽²¹⁾。

動脈內注射小膠質細胞可以防止腦源性神經營養因子降低，減少缺血引起的神經細胞死亡⁽²⁹⁴⁾。Nicergoline 可能藉由提高小膠質細胞的腦源性神經營養因子的生成，抑制神經細胞死亡⁽²⁹⁵⁾。我們的研究結果顯

示，大鼠的腦缺血再灌流損傷後四週，三七能增加活化的小膠質細胞和腦源性神經營養因子。

三七已經被證實能抑制 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 的產生⁽²⁹⁶⁾。

已知阿爾茨海默氏症患者的腦源性神經營養因子 BDNF 減少，因此，它被認為有助於改善神經萎縮⁽²⁹⁷⁾，並且在缺血後復原扮演重要角色⁽²⁹⁸⁾。我們的結果顯示三七能增加 β -secretase 免疫活性細胞，能反映上述結果。 β -澱粉樣肽 (A β) 參與阿爾茨海默氏症老年斑的形成。已知 β -secretase 能切割 β -分泌澱粉樣前體蛋白 (APP)，形成 β -澱粉樣肽 (A β)⁽²⁹⁹⁾。Wen 等人發現大鼠缺血半球的 β -secretase 活性增加，他們認為雙側卵巢切除大鼠大腦中動脈閉塞型的中風後老年癡呆症的高發生率與 β -secretase 有關⁽³⁰⁰⁾。最近的一項研究發現，血小板 β -secretase 的活性與 mini-精神狀態檢查無關⁽³⁰¹⁾；Nistor 等人進一步認為 β -secretase 的活性，可能是提高降解和清除 A β 的代償性反應⁽²⁵⁾。

GFAP 是一個成熟的星形膠質細胞的特異性標誌物⁽³⁰²⁾。由星形膠質細胞 GFAP 的表現，已被證明是在大腦中動脈閉塞大鼠神經膠質癭痕形成的一個主要因素⁽²⁰⁾。此外，星形膠質細胞活化，可提高腦缺血大鼠的功能恢復⁽³⁰³⁾。

NF- κ B 參與正常神經元的信號轉導⁽³⁰⁴⁾，並已被證明是一個在小鼠大腦中動脈閉塞⁽²²⁾的指標。本研究顯示三七處理四周後並未改變腦缺血再灌流損傷大鼠 GFAP 及 NF- κ B 免疫細胞活性，相關的研究有待進一步探討。

總之，三七可以減輕慢性腦缺血再灌注損傷大鼠腦梗塞引起的學習和記憶功能的降低。三七也增加活化的小膠質細胞和腦源性神經營養因子的含量。我們認為三七的效果，至少有一部分，與被活化的小膠質細胞增加腦源性神經營養因子密切相關。三七對於星形膠質細胞、NF- κ B 和 β -secretase 的免疫反應細胞的影響，有待進一步研究。

第六章 結論

本試驗是以針刺百會穴及口服三七浸膏兩種中醫藥治療方法研究對慢性低灌注及缺血再灌注兩種大鼠大腦損傷模式動物的療效，我們以八臂迷宮試驗大鼠之學習記憶功能；以 Bederson 神經缺損指數評估神經缺損程度；以測量大腦皮質、海馬部位中 dopamine 值和以 TTC 染色顯現大腦萎縮程度和以細胞免疫染色測量 ED1, BDNF, β -secretase GFAP 及 NF- κ B 等三種方法測量大腦實質變化。

於針刺百會穴試驗中，針刺大鼠百會穴會四週之後，會使慢性腦血管低灌注大鼠以及缺血再灌注損傷大鼠腦中 dopamine 的量增加。針刺也減少腦梗塞後的腦萎縮，顯示針刺有保護腦部的作用。針刺百會穴四週之後不能改善認知以及記憶缺損。

於口服三七浸膏試驗中，三七可以減輕慢性腦缺血再灌注損傷大鼠腦梗塞引起的學習和記憶功能的降低。三七也增加活化的小膠質細胞和腦源性神經營養因子的含量。我們認為三七的效果，至少有一部分，與被活化的小膠質細胞增加腦源性神經營養因子密切相關。三七對於星形膠質細胞、NF- κ B 和 β -secretase 的免疫反應細胞的影響，有待進一步研究

中醫藥治療是為我中華五千年文化中精采的一部分，針刺百會穴及口服三七中藥僅為其中治療腦損傷的兩種方法，其他眾多方法也是值得我等去深入探討研究，以達到中醫藥科學化，並將中醫藥發揚光大。

參考文獻

1. Hénon H, Durieu I, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001;57:1216-1222.
2. Pappas BA, de la Torre JC, Davidson CM, Keyes MT, Fortin T. Chronic reduction of cerebral blood flow in the adult rat: late-emerging CA1 cell loss and memory dysfunction. *Brain Research*. 1996;708:50-58.
3. Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, Anayama H, Miyamoto M. Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. *Neuroscience*. 1997;79:1039-1050.
4. Sopala M, Danysz W. Chronic cerebral hypoperfusion in the rat enhances age-related deficits in spatial memory. *Journal of Neural Transmission*. 2001;108:1445-1456.
5. Lao CJ, Lin JG, Kuo JS, Chao PD, Cheng CY, Tang NY, Hsieh CL. Microglia, apoptosis and Interleukin-1 β expression in the effect of *Sophora Japonica* L. on cerebral infarct induced by ischemia-reperfusion in rats. *Am J Chin Med*. 2005;33:425-438.
6. Hsieh CL, Liao ET, Chiang SY, Lao CJ, Tang NY, Hsieh CT, Lin JG. Effect of Rhizoma Corydalis on focal cerebral infarct in ischemia-reperfusion injured rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2001;22:1143-1148.
7. Hsieh CL, Cheng CY, Tsai TH, Lin IH, Liu CH, Chiang SY, Lin JG, Lao CJ, Tang NY. *Paeonol* reduced cerebral infarction involving the superoxide anion and microglia activation in ischemia-reperfusion injured rats. *J Ethnopharmacol*. 2006;106:208-215.
8. Paganelli RA, Benetolli A, Lima KCM, Cestari-Junior LA, Filho LAF, Milani H. A novel version of the 8-arm radial maze: effects of cerebral ischemia on learning and memory. *J Neurosci Methods*. 2004;132:9-18.
9. Jay TM. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and

- memory mechanisms. *Progress in Neurobiology*. 2003;69:375-390.
10. Borlongan CV, Cahill DW, Sanberg PR. Locomotor and passive avoidance deficits following occlusion of the middle cerebral artery. *Physiology & Behavior*. 1995;58:909-917.
 11. Park HJ, Lim S, Joo WS, Yin CS, Lee HS, Lee HJ, Seo JC, Leem K, Son YS, Kim YJ, Kim CJ, Kim YS, Chung JH. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model. *Experimental Neurology*. 2003;180:92-97.
 12. Wang SJ, Omori N, Jin F, Li G, Zhang WR, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K. Potentiation of Akt and suppression of caspase-9 activations by electroacupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurosci. Letters*. 2002;331:115-118.
 13. Xiong L, Lu Z, Hou L, Zheng H, Zhu Z, Wang Q, Chen S. Pretreatment with repeated electroacupuncture attenuates transient focal cerebral ischemic injury in rats. *Chin Med J*. 2003;116:108-111.
 14. Wang Q, Xiong L, Chen S, Liu Y, Zhu X. Rapid tolerance to focal cerebral ischemia in rats is induced by preconditioning with electroacupuncture: window of protection and the role of adenosine. *Neuroscience Letters*. 2005;381:158-162.
 15. Dos Santos JG Jr, Tabosa A, do Monte FH, Blanco MM, de Oliveira Freire A, Mello LE. Electroacupuncture prevents cognitive deficits in pilocarpine-epileptic rats. *Neurosci Lett*. 2005;384(3):234-238.
 16. Xu QF, Fang XL, Chen DF. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from *Panax notoginseng* in rats. *J Ethnopharmacol*. 2003;84:187-192.
 17. Zhao GR, Xiang ZJ, Ye TX, Yuan YJ, Guo ZX. Antioxidant activities of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng*. *Food Chemistry*. 2006;99:767-774.
 18. Kato H, Kogure K, Liu XH, Araki T, Itoyama Y. Progressive expression

- of immunomolecules on activated microglia and invading leukocytes following focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res.* 1996; 734(1-2):203-212.
19. Zhang Z, Chopp M, Powers C. Temporal profile of microglial response following transient (2h) middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 1997;744(2):189-198.
 20. Yasuda Y, Tateishi N, Shimoda T, Satoh S, Ogitani E, Fujita S. Relationship between S100 β and GFAP expression in astrocytes during infarction and glial scar formation after mild transient ischemia. *Brain Res.* 2004;1021(1):20-31.
 21. Stoll G, Jander S, Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Prog Neurobiol.* 1998;56(2):149-171.
 22. Duckworth EAM, Butler T, Collier L, Collier S, Pennypacker KR. NF- κ B protects neurons from ischemic injury after middle cerebral artery occlusion in mice. *Brain Res.* 2006;1088(1):167-175.
 23. Mémet S. NF- κ B functions in the nervous system: from development to disease. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(9):1180-1195.
 24. Zhang Y, Pardridge WM. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006;1111(1):227-229.
 25. Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, Kawas C, Leverenz J, Doran E, Lott IT, Hill M, Head E. Alpha-and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28(10):1493-1506.
 26. 王盛閣：對中風的併證與治療體會。內蒙古中醫藥 1994; 4: 17-18.
 27. 陳世鈞、潘銘：中風臨證辨治探析。甘肅中醫 1994; 7(5): 11-12.
 28. 黃其美：缺血性腦中風的中醫辨治。新中醫 1994; 12: 49-50.
 29. 林昭庚：中西醫病名對照大辭典。國立中國醫藥研究所 2004; pp. 1223.
 31. 黃維三：針灸科學，國立編譯館，台北 1993; pp. 9-11.

32. Man P, Chen C. Mechanism of acupuncture anesthesia. The two-gate control theory. *Dis Nerv Syst.* 1972;33:730-735.
33. Han JS. The endogenous analgesia system. *Sheng Li Ko Hsueh Chin Chan.* 1981;12(2):104-112.
34. Ying CB, Ping PX. Correlation of pain threshold and level of β -endorphin-like immunoreactive substance in human CSF during electroacupuncture analgesia. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1984;36(2):183-187.
35. Zhu JM, He XP, Cao XD. Changes of releases of P-endorphin-like immunoreactive substance and noradrenaline in rabbit's preoptic area during acupuncture analgesia. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1990;42(2):188-193.
36. Yuan H, Han JS. Electroacupuncture accelerates the biogenesis of central enkephalins in the rat. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1985;37(3):265-273.
37. Han JS, Fei H, Zhou ZF. Met-Enkephalin-Arg-Phe-like immunoreactive substances mediate electroacupuncture analgesia in the periaqueductal gray of the rabbit. *Brain Res.* 1984;322:289-296.
38. Jin WQ, Zhou ZF, Han JS. Inhibition of enkephalins degradation in nucleus accumbens leads to potentiation of acupuncture and morphine analgesia. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1985;37(4):377-382.
39. Xie CW, Zhang WG, Hong XJ, Han JS. Relation between the content of central met-enkephalin and the analgesic effect of electroacupuncture in rats. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1984;36(2):192-197.
40. Han JS, Xie GX. Dynorphin: Important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain.* 1984;18:367-376.
41. Cheng RSS, Pomeranz B. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and nonendorphin system. *Life Sci.* 1979;25:1957-1962.

42. Lin Y. Acupuncture treatment for insomnia and acupuncture analgesia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;49:119-120.
43. Bing Z, Villanueva , Bars DL. Acupuncture and diffuse noxious inhibitory control: Naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience.* 1990;37:809-818.
44. He L, Dong WQ, Wang M. Effects of ion trophoretic etorphin and naloxone, and electroacupuncture on nociceptive responses from thalamic neurones in rabbits. *Pain.* 1991;44:89-95.
45. Han JS. acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci.* 2003;26(1); 17-22.
46. Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: Another cross-tolerance study. *Behavior. Brain Res.* 1992;47: 143-149.
47. Sun SL, Han JS. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different types of opioid receptors at spinal level: A cross-tolerance study. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1989;41(4): 416-420.
48. Chen XH, Han JS. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15Hz electroacupuncture analgesia. *Eur J Pharmacol.* 1992;211:203-210.
49. 韓濟生：針刺鎮痛原理，上海科技教育出版社，上海1999; pp. 114.
50. Qian ZN, Gu ZL, Pan JX. Effects of acupuncture analgesia on the monoamine transmitters levels in the striata and spinal cord in rats. *Chen Tzu Yen Chiu.* 1985;3:199-201.
51. Zhu S, Shi P, Liu Z, Jiang J. Autoradiographic visualization on the role of central 3H-5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia. *Chen Tzu Yen Chiu.* 1990;4:269-273.
52. Sun F, Xu M, Xu S. Effects of microinjections of naloxone and pchloroamphatamine into rabbit central grey on acupuncture analgesia. *Acta Phytophysiol Sinica.* 1982;34(2):173-178.

53. Xu DY, Zhou ZF, Han JS. Amygdaloid serotonin and endogenous opioid substances (OLS) are important for mediating electroacupuncture analgesia and morphine analgesia in the rabbit. *Acta Phytophysiol Sinica*. 1985;37(2):162-171.
54. Liu X, Zhang SX, Zhu B, Chen ZR. Effects of noxious stimulation and electroacupuncture on raphe-spinal neurons in nucleus raphe magnus of rats. *Acta Phytophysiol Sinica*. 1984;36(4):349-357.
55. Tsai HY, Chen YF, Lin JG. Effect of electroacupuncture on the serotonergic neurons in rat central nervous system. *J Pharmacol*. 1988; 41(2):123-126.
56. Tsai HY, Lin JG, Inoki R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Japan Journal of Pharmacology*. 1989;49:181-185.
57. Tsai HY, Chen YF, Lin JG, Chen CF. Effects of electroacupuncture analgesia on the central monoaminergic neurons. *Chin Pharma J*. 1994;46:207-218.
58. Chang FC, Tsai HY, Yu MC, Yi PL, Lin JG. Central serotonergic system mediates analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoint. *J Biomed Sci*. 2004;11(2):179-185.
59. Wu P, Cao Y, Wu J. Effects of moxa-cone moxibustion at Guanyuan on erythrocytic immunity and its regulative function in tumor-bearing mice. *J Trad Chin Med*. 2001;21(1):68-71.
60. Qiu X, Chen K, Tong L, Shu X, Lu X, Wen H, Deng C. Effects of moxibustion at shenque (CV 8) on serum IL-12 level and NK cell activities in mice with transplanted tumor. *J Tradit Chin Med*. 2004; 24(1):56-58.
61. Wu B. Effect of acupuncture on the regulation of cell-mediated immunity in the patients with malignant tumors. *Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial. Chen Tzu Yen Chiu Acupuncture*

- Research. 1995;20(3):67-71.
62. Ya F, Chen S, Liu W. Effects of electro-acupuncture on immune function after chemotherapy in 28 cases. *J Trad Chin Med*. 2002; 22(1):21-23.
 63. Liu J, Yu RC, Tang WJ. Influence of combined therapy of guben yiliu III, moxibustion and chemotherapy on immune function and blood coagulation mechanism in patients with mid-late stage malignant tumor. *Chin J Integ Trad & West Med*. 2002;22(2):104-106.
 64. Filshie J, Penn K, Ashley S, Davis CL. Acupuncture for the relief of cancer-related breathlessness. *Palliative Medicine*. 1996;10(2):145-150.
 65. Alimi D, Rubino C, Pichard-Leandri E, Femand-Brule S, Dubreuil-Lemaire ML, Hill C. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clinical Oncology*. 2003;21(22):4120-4126.
 66. Samuels N. Acupuncture for cancer patients: why not? *Harefuah*. 2002;141(7):608-610, 666.
 67. Johnstone PA, Polston GR, Niemtow RC, Martin PJ. Integration of acupuncture into the oncology clinic. *Palliative Medicine*. 2002;16(3):235-239.
 68. Johnstone PA, Niemtow RC, Riffenburgh RH. Acupuncture for xerostomia: clinical update. *Cancer*. 2002; 94(4):1151-1156.
 69. Bardychev MS, Guseva LI, Zubova ND. Acupuncture in edema of the extremities following radiation or combination therapy of cancer of the breast and uterus. *Voprosy Onkologii*. 1988;34(3):319-22.
 70. Shen J, Wenger N, Glaspy J, Hays RD, Albert PS, Choi C, Shekelle PG. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy -induced emesis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(21):2755-2761.
 71. 標準針灸穴位圖冊：中國中醫研究院針灸研究所編著，將門文物出

- 版有限公司，台北 1996; pp. 32-33.
72. 邱茂良：針灸學，上海科學技術出版社，上海 1984; pp. 121.
 73. 黃維三：針灸科學，正中書局，台北 1997; pp. 395-396.
 74. 黃三元：針灸經穴釋義寶典，八德教育文化出版社，台北 1988; pp. 320-321.
 75. 林昭庚：新針灸大成，中國醫藥學院針灸研究中心，台中 2001; pp. 692.
 76. Greenamyre JT, Porter RH. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 8):S7-13.
 77. 許能貴、馬勤耘、侯思偉：電針對局灶性腦缺血大鼠興奮性氨基酸含量的影響。中國針灸 1999; 19(7): 431-432.
 78. 角建瓴、賴新生、張家維：電針對局部腦缺血大鼠再灌流後四種氨基酸含量的影響。針刺研究 2003; 28(3): 170-172.
 79. 郭景春、程介士：電針對腦缺血大鼠紋狀體細胞外興奮性氨基酸水準的影響。上海針灸雜誌 2000; 19(1): 37-39.
 80. 許能貴、馬勤耘、侯思偉：電針對局灶性腦缺血大鼠興奮性氨基酸含量的影響。中國針灸 1999; 19(7): 431-432.
 81. 張天生、楊露、胡榮、喬秀蘭、楊馨、劉旭光：不同時程電針對大鼠大腦中動脈阻塞再灌注區腦組織興奮性氨基酸含量的影響。針刺研究 2007; 32(4): 234-236.
 82. 賈寶輝、李志剛、時宇靜、費宇彤、張慧敏、圖婭：電針對慢性應激模型大鼠行為學及HPA 軸相關激素的影響。針刺研究 2004; 29(12): 252-257.
 83. 汪平：腦損害與谷氨酸的相關性研究進展。國外醫學·物理學與康復分冊 1999; 19(3): 111-114.
 84. 史榕苻、秦麗娜、吳茜、王遠征、圖婭：電針對慢性應激模型大鼠行為學及海馬谷氨酸含量影響的研究。北京中醫藥大學學報 2007; 30(3): 177-180.
 85. Wang TT, Yuan Y, Kang Y, Yuan WL, Zhang HT, Wu LY, Feng ZT. Effects of acupuncture on the expression of glial cell line-derived

- neurotrophic factor (GDNF) and basic fibroblast growth factor (FGF-2/bFGF) in the left sixth lumbar dorsal root ganglion following removal of adjacent dorsal root ganglia. *Neurosci Lett.* 2005;382(3):236-241.
86. 任秀君、馬惠芳、王曉寧、洪銀珠、施昱丞、圖姪：電針對高血脂合併腦缺血大鼠血脂及神經生長因數影響的實驗研究。針刺研究 2007; 32(1): 24-28.
87. 陶文劍、文紹敦、王玲玲：電針結合藥物治療對慢性應激抑鬱模型大鼠海馬 CA1、CA3 區 BDNF 的影響。青海醫學院學報 2007; 28(2): 100-102.
88. 易瑋、許能貴、汪愷斌、余世鋒、徐振華、賴新生：電針對局灶性腦缺血大鼠缺血區皮層神經生長因數表達的影響。廣州中醫藥大學學報 2006; 23(1): 35-38.
89. Liang XB, Luo Y, Liu XY, Lu J, Li FQ, Wang Q, Wang XM, Han JS. Electro-acupuncture improves behavior and upregulates GDNF mRNA in MFB transected rats. *Neuroreport.* 2003;14(8):1177-1181.
90. 劉振寰、潘佩光、祁巖超、趙勇、柴鐵劬、唐純志、王琴玉、楊君軍、林錦泉：電針對新生鼠缺氧缺血腦組織神經細胞凋亡及神經生長因數蛋白表達的影響。中國臨床康復 2006; 10(23): 114-118.
91. 陸利、白麗敏、洪慶濤：電針血清促進 BDNF 分泌增強腦保護作用。河北中醫藥學報 2007; 22(1): 26-27.
92. 唐勇、余曙光、羅松、韓婷、尹海燕：電針對老年性癡呆大鼠膽鹼能神經元損傷的保護作用。中西醫結合學報 2006; 4(4): 374-377.
93. Wang RG, Zhu XZ. Expression of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in mice cerebral cortex after permanent focal cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(5):405-411.
94. Baldauf K, Reymann KG. Influence of EGF/bFGF treatment on proliferation, early neurogenesis and infarct volume after transient focal ischemia. *Brain Res.* 2005;1056(2):158-167.

95. 韓肖華、黃曉琳、郭鐵成、喻瀾：電針對腦缺血大鼠鹼性成纖維細胞生長因子和血管生成素及其受體表達的影響。中華物理醫學與康復雜誌 2006; 28(9): 581-583.
96. 施昱丞、任秀君、洪銀珠、圖婭：電針幹預後高血脂合併腦缺血大鼠腦源性神經營養因子及鹼性成纖維細胞生長因子含量的變化。中國臨床康復 2006; 10(43): 162-165.
97. Wang SJ, Omori N, Li F, Jin G, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K. Functional improvement by electro-acupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurol Res.* 2003;25(5):516-621.
98. 張迪、張潔玉、劉丹：電針“百會”、“風府”穴對學習記憶障礙大鼠模型的認知行為及腦內生長抑素的影響。中醫藥信息 2007; 24(1): 52-53. 99. Beitz E, Schultz JE. The mammalian aquaporin water channel family: A promising new drug target. *Curr Med Chem.* 1999;6(6):457-467.
100. 李曉賓、董瑞國：AQP4 與腦水腫研究進展。神經疾病與精神衛生 2005; 5(1): 77-79.
101. 彭擁軍、周飛、顧靖、楊茹、楊永清、程介士、郭景春：電針對局灶性腦缺血再灌注大鼠水通道蛋白-4的調節作用。針刺研究 2007; 32(2): 83-87.
102. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke.* 1990;21(7):1086-1090.
103. 劉旭光、張天生、唐勇、趙紀嵐、周奇志、崔莉、黃英華：不同時程電針對大鼠大腦中動脈閉塞再灌注區腦組織 SOD 活性和 MDA 含量的影響。成都中醫藥大學學報 2007; 30(3): 30-31.
104. 程為平、馬莉、陳伊、原田俊英、孫士紅、張洋、趙立剛、梅晨健、王利春、朱崇霞、張霽、王慶武：針刺百會、大椎對擬血管性癱瘓大鼠腦內自由基代謝的研究。世界中西醫結合雜誌 2007; 2(9): 511-513.

105. 李刃、李忠仁、沈梅紅、牛文民、林旭明：電針對腦缺血大鼠血清 GSH、GSH-Px 影響的研究。上海針灸雜誌 2006; 25(9): 40-41.
106. 楊曉波、口鎖堂、鄭魁山：溫通針法對血管性癱瘓大鼠腦組織 SOD、MDA 及 AChE 的影響。針刺研究 2007; 32(3): 170-173.
107. 穆艷雲、李忠仁、牛文民、沈梅紅：電針對局灶性腦缺血再灌注大鼠紋狀體線粒體 ATP 酶與總體抗氧化能力的影響。上海針灸雜誌 2007; 26(1): 42-44.
108. 鐘淑波、李忠仁、王次霞、陳伯英：電針對暫時性腦缺血大鼠線粒體功能損傷的保護作用。針刺研究 2006; 31(6): 337-341.
109. Schaller B , Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24(4):351-371.
110. 曾芳、趙紀嵐、周奇志、唐勇、尹海燕、余曙光：電針對老年性癱瘓模型大鼠海馬線粒體酶活性的影響。中國老年學雜誌 2006; 26(1): 68-70.
111. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, Peng TI, Jones DP, Wang X. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. Science. 1997;275(5303):1129-1132.
112. 李忠仁、崔龍、沈梅紅、項曉人：電針對腦紋狀體缺血性神經元細胞凋亡及基因表達的調整。中國臨床康復 2006; 10(7): 105-107.
113. 唐偉、王威、孫忠人、張力：針刺預處理全腦缺血大鼠海馬CA1區 Bcl-2 mRNA的表達。中國中醫基礎醫學雜誌 2007; 13(2): 156-158.
114. 徐開屏、孫鳳豔：線粒體釋放的促凋亡蛋白和細胞凋亡。中國神經科學雜誌 2002; 18(4): 732-735.
115. 馬惠芳、任秀君、王小寧、施昱承、圖婭：針刺對高血脂合併腦缺血大鼠海馬區 Bcl-2、Bax 蛋白表達的影響。針刺研究 2006; 31(4): 212- 215.
116. 郁潔、章薇、郭衛軍、嚴潔、易受鄉：電針人中穴對大腦中動脈阻塞大鼠腦神經細胞凋亡及其相關基因表達的干預。中國臨床康復 2006; 10(31): 90- 92.

117. 張迪、孫麗英：電針“百會風府”穴對學習記憶障礙大鼠細胞凋亡的影響。遼寧中醫雜誌 2007; 34(7): 1006-1008.
118. 李常法、趙駐軍、李亞、高偉：針刺組穴對腦缺血大鼠腦細胞凋亡相關蛋白表達研究。針灸臨床雜誌 2006; 22(7): 57-58.
119. 張強、李宛青、劉華：氦氖鐳射對阿爾茨海默病模型大鼠腦組織 MAP2 和 bcl-2 表達的影響。新鄉醫學院學報 2007; 24(1): 15-18.
120. Tompkins MM, Basgall EJ, Zamrini E, Hill WD. Apoptotic-like changes in Lewy-body-associated disorders and normal aging in substantia nigral neurons. *Am J Pathol.* 1997;150(1):119-131.
121. 王倩、唐純志、陳興華、楊軍君、冼志紅：針刺對帕金森病模型大鼠黑質多巴胺能神經元凋亡的影響。中國中醫基礎醫學雜誌 2007; 13(8): 621-622.
122. 姜桂美、賈超、賴新生：針刺對阿爾茨海默病模型大鼠神經細胞凋亡的影響。上海針灸雜誌 2006; 25(12): 33-36.
123. 李敏、張正、徐國峰、賴新生：電針對血管性癱瘓大鼠腦細胞凋亡和血紅素氧化酶的影響。江蘇中醫藥 2006; 27(4): 46-48.
124. Richie JP Jr, Skowronski L, Abraham P, Leutzinger Y. Blood glutathione concentrations in a large-scale human study. *Clin Chem.* 1996;42(1):64-70.
125. 林旭明、李忠仁、沈梅紅、牛文民、李刃：電針對腦缺血大鼠血清一氧化氮及一氧化氮合成酶影響的研究。針灸臨床雜誌 2007; 23(1): 46-48.
126. 戰翰升、王小菊、簡志宏、趙斌杰：大鼠創傷性腦水腫一氧化氮及其合成酶的變化。中國危重病急救醫學 1999; 11: 622- 623.
127. Dawson VL, Dawson TM, Bartley DA, Uhl GR, Snyder SH. Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. *J Neurosci.* 1993;13(6):2651-2661.
128. 王漢旻、黃懷鈞、王鳳霞：一氧化氮合酶抑制劑對缺血性海馬神經元凋亡的抑制作用。中國危重病急救醫學 2000; 12: 284-286.

129. 楊華鋒、楊喜民、王曉峰、李栓德、李曉林：經穴輸氧對大鼠顱腦損傷後一氧化氮合酶活性的影響。中國中西醫結合急救雜誌 2006; 13(6): 342-344.
130. 賴新生、黃泳：血管性癱瘓的針灸治療和實驗研究近況。廣州中醫藥大學學報 2006; 23(1): 81.
131. 于露丹、焦立新、薛守祥、劉愉、王穎、張健、王麗雪、李曉春、單立業：新生兒缺氧缺血性腦病與內源性一氧化碳、神經元烯醇化酶的關係。中國醫刊 2004; 39(6): 354.
132. 張姝娟：內源性一氧化碳在神經系統中的作用。國外醫學兒科學分冊 2001; 28(5): 264.
133. 閔兵、許能貴、唐純志、何利雷、紹瑛：電針對血管性癱瘓大鼠學習記憶能力的改善作用及其機理探討。廣州中醫藥大學學報 2007; 24(3): 215-218.
134. 莫飛智、李建強、雷立屏、陳朝暉、賴新生、張家維：電針與氫化麥角碱對血管性癱瘓大鼠乙醯膽鹼酯酶的作用。中國老年學雜誌 2001; 21(2): 119-121.
135. 唐明、楊秀麗、王莉、李曉昱：針刺對血管性癱瘓大鼠行為及腦內神經遞質的影響。世界中西醫結合雜誌 2007; 2(6): 338-340.
136. 李宛青、陳雪梅、任秀花、劉華：氦氖鐳射穴位照射對阿爾茨海默病模型大鼠腦組織五羧色胺能神經元的影響。鄭州大學學報(醫學版) 2007; 42(1): 44-47.
137. 王倩、陳興華、唐純志、楊君軍、冼志紅：針刺對帕金森模型大鼠紋狀體多巴胺及代謝產物含量影響的實驗研究。新中醫 2006; 38(6): 92-93.
138. Young AR, Touzani O, Derlon JM, Sette G, MacKenzie ET, Baron JC. Early reperfusion in the anesthetized baboon reduces brain damage following middle cerebral artery occlusion: a quantitative analysis of infarction volume. Stroke. 1997;28(3):632-637; discussion 637-638.
139. 項潔、沈霞、程廉濤：大鼠腦缺血不同時間再灌注腦損傷的實驗研究。徐州醫學院學報 2004; 24(30): 223-224.

140. 張忱、李剛、徐亞、程蘭英：大鼠局灶性腦缺血再灌注模型的再灌注時間窗。中日友好醫院學報 2000; 14(5): 25.
141. 王軍、雷新強、範軍銘、王玉升、陳國華：針刺不同側肢穴位對急性局灶性腦缺血模型大鼠的影響。中國針灸 1999; (12): 751.
142. 吳海科、譚峰、顧衛、萬賽英、王金良、丁德權、黃濤、孫景波：電針對高血壓大鼠腦缺血後再灌注不同時間點腦細胞損傷的幹預作用。中國臨床康復 2006; 10(35): 81-83.
143. 張天生、楊慎峭、喬秀蘭、吳巧鳳、張新星、劉旭光：不同時程電針對大鼠MCAO再灌注區梗塞面積及病理形態的影響。中華中醫藥學刊2007; 25(8): 1610-1612.
144. 楊曉波、口鎖堂、楊曉彬、鄭魁山：溫通針法對血管性癱瘓大鼠行為學及腦組織病理變化的影響。針刺研究 2007; 32(1): 29-33.
145. 劉喆、賴新生：電針對SD大鼠MCAO模型神經功能缺損及腦梗塞體積的影響。中國中醫基礎醫學雜誌 2006; 12(6): 454-456.
146. 李鐵浪、嚴潔、常小榮、沈菁：電針不同穴組對急性腦缺血大鼠行為學評分和腦梗死體積的影響。中醫藥導報 2007; 13(2): 5-8.
147. 牛文民、李忠仁、沈梅紅、穆艷雲：電針對大鼠局灶性腦缺血再灌注大腦皮層超微結構形態學損傷的保護作用。上海針灸雜誌 2006; 25(2): 34-36.
148. 羅世傑、白學斌、苗晉、鄧春雷、田志麗、蘇保寧、宋啟勞、張卉、苗琦：益智合劑及針刺百會影響幼齡大鼠智力、海馬超微結構及NO含量的實驗研究。四川中醫 2006; 24(1): 23-24.
149. 閔兵、何利雷、許能貴、唐瑜、唐純志、邵瑛：電針影響血管性癱瘓大鼠學習記憶和海馬CA3區Gray I型突觸超微結構的變化。中國臨床康復 2006; 10(39): 42-45.
150. 王黎、賴新生：血管性癱瘓大鼠海馬白細胞介素-1 β 、腫瘤壞死因子- α 含量變化及電針對其幹預的研究針刺研究 2007; 32(1): 34-37.
151. 徐穎、張志雄、沈蓉、王星禹、李雲：電針對記憶障礙大鼠行為學及海馬細胞因數的影響。針刺研究 2007; 32(2): 88-92.

152. 王爽驥、楊麗敏、徐放、張瑞：頭部電針刺激對全腦缺血再灌注大鼠腦組織 IL-1 β 產生水平的影響。中醫藥學報 2006; 34(6): 41-42.
153. 張振強、劉麗娟、李建會：電針幹預腦缺血再灌注大鼠梗死體積及腦內白細胞介素 1 β 蛋白表達的變化。中國臨床康復 2006; 10(43): 153-155.
154. Zhang Z, Chopp M, Powers C. Temporal profile of microglial response following transient (2 h) middle cerebral artery occlusion. Brain Res. 1997;744(2):189-198.
155. Luo Ming-jun, Cheng Ling, Xu Li, Liu Sheng-hong: Effect of electroacupuncture Shuigou and Baihui on activation of microglia in brain of ischemia-reperfusion rats. Chin J Clin Rehabil. 2006;10(11):180-182.
156. 楊文清、王琦、王俊卿、郭克鋒：針刺改善慢性全腦缺血缺氧性大鼠認知功能的機理。中國康復 2007; 22(4): 225-227.
157. Rabin O, Chang MC, Grange E, Bell J, Rapoport SI, Deutsch J, Purdon AD. Selective acceleration of arachidonic acid reincorporation into brain membrane phospholipid following transient ischemia in awake gerbil. J Neurochem. 1998;70(1):325-334.
158. 何利雷、閔兵、羅任、邵瑛、唐純志：電針對血管性癡呆大鼠學習記憶能力及血漿 TXB₂ 和 6-keto-PGF₁(α)含量的影響上海針灸雜誌 2007; 26(4): 44-46.
159. 景向紅、蔡虹、石宏、陳淑莉、逯波、晉志高：針刺對糖尿病合併腦缺血再灌注大鼠學習記憶行為的影響。針刺研究 2007; 32(2): 105-110.
160. Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. Ann Neurol. 2002;52(6):802-813.
161. Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. Stroke. 2005;36(8):1790-1795.

162. 劉喆、賴新生：電針對局灶性腦缺血成年大鼠內源性神經幹細胞增殖的影響。中國康復醫學雜誌 2007; 22(3): 218-224. 163. Klee CB, Ren H, Wang X. Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin. J Biol Chem. 1998;273(22):13367-13370.
164. 湯穎、蘇志強、趙艷、王德生、潘欣榮、曹緒正：大鼠局灶腦缺血後鈣調神經磷酸酶活性和含量變化。中風與神經疾病雜誌 2003; 20(1): 44-46.
165. 駱靜、魏群：阿爾茨海默病藥物治療的新靶點鈣調神經磷酸酶。中國藥理學與毒理學雜誌 2004; 18(1): 71-74.
166. 口鎖堂、口維敏、楊曉波、鄭俊江、鄭魁山：溫通針法對血管性癱瘓大鼠腦鈣調神經磷酸酶和自由基的影響。江西中醫學院學報 2006; 18(5): 53-55.
167. 劉桂萍、張偉宏、牛建鋼、吳愛群：氬氬鐳射穴位照射對缺血缺氧性腦損傷新生大鼠行為學的影響。中國臨床康復 2006; 10(22): 101-103.
168. Kamme F, Campbell K, Wieloch T. Biphasic expression of the fos and jun families of transcription factors following transient forebrain ischaemia in the rat. Effect of hypothermia. Eur J Neurosci. 1995;7(10):2007-2016.
169. 孫忠人、唐偉、王威、範越：針刺預處理誘導全腦缺血大鼠海馬CA1區即刻早期基因 c-fos mRNA 及其蛋白的表達。中國臨床康復 2006; 10(19): 125-127.
170. 李鐵浪、嚴潔、鄧常青、沈菁、胡蓉、王靈：電針不同穴組對急性腦缺血大鼠腦組織 NPY 及其基因表達的影響。湖南中醫藥大學學報 2006; 26(2): 43-45.
171. 唐偉、孫忠人、張力、王威、王卓爾、白鷹：針刺預處理全腦缺血大鼠海馬CA1區B細胞淋巴瘤2mRNA的表達。中國臨床康復 2006; 10(11): 123-125.
172. 楊定榮、閻文強：針刺治療卒中後抑鬱癥療效觀察。中國中醫藥信息雜誌 2007; 14(7): 75-76.

173. 路月霞、賈進輝、張振偉：針藥結合治療腦梗塞後抑鬱 68 例。陝西中醫 2007; 28(10): 1382-1383.
174. 趙立剛、馬莉、李亞傑、程為平、吳茜、鄭祖艷、梅晨健、李崖雪、孫士紅：針刺百會、大椎治療老年性癡呆的療效觀察針灸臨床雜誌 2007; 23(9): 42-43.
175. 周志明：電針治療與藥物治療腦卒中後抑鬱的對照研究。中國醫藥導報 2007; 4(16); 23, 128. 176. 陳榮、殷群、路亞娥：益智醒腦湯配合針灸治療痰瘀閉阻型老年癡呆癥 58 例。陝西中醫 2007; 28(6): 670-671.
177. 陳少仁、高紅濤、茹永剛、姬鋒養、王峰、黎敏燕、潘曉蓉：針刺百會、內關穴治療血管性癡呆的臨床療效觀察。四川中醫 2007; 25(3): 98-100.
178. 貢瑾、曹智剛：頭部穴區經皮神經功能電刺激治療腦卒中後抑鬱。實用醫學雜誌 2006; 22(19): 2256-2257.
179. 李常法、趙駐軍：通腑醒神活血組穴法治療缺血性腦中風偏癱 40 例。陝西中醫 2006; 27(11): 1416-1417.
180. 賴新生、黃泳、唐純志、楊君軍：針刺百會水溝神門對血管性癡呆患者大腦皮層葡萄糖代謝的影響。中國中醫基礎醫學雜誌 2006; 31(1): 54-57.
181. 宋豐軍、楊迎民、陳柄、鄭士立：電針治療腦卒中伴認知功能障礙 68 例觀察。中國臨床康復 2006; 10(27): 44-47.
182. 李彬、楊麗娟：針刺治療血管性癡呆的療效觀察。北京中醫 2006; 25(6): 365-366.
183. 賴新生、黃泳：百會、水溝、神門影響血管性癡呆患者認知功能的比較研究。針刺研究 2006; 31(1): 54-57.
184. 盧曉欣、林葆城、王成海、洪新如、陳新民、王永午： β -內啡肽在新生鼠缺氧缺血性腦損傷中的作用。中國應用生理學雜誌 1994; 10(1): 45.
185. 丁建江、張磊：頭穴透刺治療腦梗塞及對血漿中 β -內啡肽含量的影響。時珍國醫國藥 2007; 18(10): 2535-2536.

186. 張登部、殷鏡海：艾灸對中風偏癱患者腦血流圖影響的觀察。雲南中醫雜誌 1986; 7(1): 21.
187. 高紅梅、李亞傑、郭壯麗：補腦通脈膠囊及針刺百會等穴對28例血管性癡呆患者內皮素的影響。中國中醫藥資訊 2001; 19(3): 59.
188. 任秦有、趙寧俠、郭瑞林、李娟：艾灸百會穴對大腦後動脈血流速度的影響。浙江中醫學院學報 2004; 28(3): 48-49.
189. 趙寧俠、郭瑞林、任秦有、李娟：艾灸健康人百會穴對大腦中動脈血流速度的影響。中國針灸 2003; 23(11): 679-680.
190. 納木恒：內關穴臨床應用。內蒙古醫學院學報 2004; 26(12): 289-290.
191. 付平、賈建平、朱江、黃建軍：針刺內關穴對機體不同功能狀態下fMRI 腦功能成像的影響。中國針灸 2005; 25(11): 784-786.
192. 姬鋒養、高紅濤、王鋒、熊芳麗：針灸百會、內關穴治療老年性癡呆。甘肅中醫 2007; 20(7): 14-15.
193. 葛起雪、武炎：針刺加口服氟西汀治療急性腦梗塞後抑鬱障礙 30例。陝西中醫 2007; 28(6): 720-723.
194. 李斌、張紅星、李家康：補腎活血針刺法治療缺血性中風的臨床研究。湖北中醫雜誌 2007; 29(6): 20-21.
195. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr. Hemostatic markers in acute stroke. Stroke. 1989;20(5):592-597.
196. 賀光輝、袁小絹、於丕先：腦梗死患者檢測纖維蛋白原的臨床意義。山東醫藥 2004; 44(1): 3191.
197. 牛世芹、高春錦：高壓氧對急性腦梗死患者血漿D2二聚體含量的影響。中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌 2004; 11(2): 911.
198. 張海燕、祝仰全、王偉林、魏茂元：血漿纖維蛋白原檢測在腦梗塞、冠心病和肺心病的臨床分析。中國血液流變學雜誌 2001; 11(1): 761.
199. 丁昀、吳緒平、黃偉、羅惠平、劉玲：針刺對急性腦梗死患者血漿D-二聚體和纖維蛋白原含量的影響。湖北中醫學院學報 2007; 9(2): 13-15.

200. 賀軍、申鵬飛：針刺治療卒中後抑鬱癥臨床療效研究。針刺研究 2007; 32(1): 58-61.
201. 李世昌、盛杭甲：針刺治療中風偏癱臨床觀察。醫藥世界 2006; 11: 108-109.
202. 蒙樹煜、程守強、張輝、任靈紅、張娟、張新君、薛塞峰：“醒腦開竅”針法治療腦梗死療效觀察。中國中西醫結合急救雜誌 2006; 13(5): 306-308.
203. 黃泳、賴新生：針刺百會水溝神門影響血管性癡呆患者腦區血流量的觀察。中華中醫藥雜誌 2006; 21(8): 462-464.
204. 公維軍、劉寶華：針刺腦梗死患者頭穴以 TCD 觀察腦血流速度變化。針灸臨床雜誌 2006; 22(6): 47-48.
205. 張紅星、周利、張唐法：頭針治療腦卒中對相關血生化指標的影響。中國臨床康復 2006; 10(19): 9-11.
206. 龐勇、李雁、鄒卓成、林軍、何列濤、劉運珠：益腎調督針法對腦梗塞恢復期細胞因數的影響。陝西中醫 2006; 27(2): 213-214.
207. 陳靜、黃泳、王升旭、李求實、梁永就、郭勇寧：針刺百會水溝神門影響血管性癡呆患者 18FDG PET 腦功能成像 10 例臨床分析。南方醫科大學學報 2006; 26(5): 610-612.
208. 羅桂環：歷史上對“三七”的辨異過程。中醫藥學報 1994; 2: 7-9.
209. 張繼、趙朝偉、趙睿：三七的藥理作用研究進展。中國藥業 2003; 12(11): 76-77.
210. 王正坤、孔繁林：滇產三七的抗凝血作用及其檢測方法初步探討。中藥材 1983; 3:24.
211. 王平、顧振綸：三七對血液系統作用的研究進展。中國野生植物資源 2000; 19(1): 15-18.
212. 徐皓亮，季勇，饒曼人：三七皂甙 Rg₁ 對大鼠實驗性血栓形成，血小板聚集率及血小板內游離鈣水平的影響。中國藥理學與毒理學雜誌 1998; 12(1): 40-42.
213. 徐皓亮、劉宛斌、饒曼人：參三七皂甙 Rg₁ 對實驗性血栓形成的影響及其機制探討。藥學學報 1997; 32(7): 502-505.

214. 鄒丹、喬海靈、全宏勛、胡群員、馬新峰：三七皂甙對輻射所致小鼠骨髓抑制的對抗作用。中華放射醫學與防護雜誌 2000; 20(6): 413-415.
215. 蓋云、高瑞蘭、牛泱平、金錦海、史亦謙：三七總皂甙對免疫介導性再生障礙性貧血小鼠造血祖細胞的增殖作用。中國中西醫結合雜誌 2003; 23(9): 680-683.
216. 錢煦岱，高瑞蘭，馬珂，金錦梅：三七皂甙對人骨髓 CD34⁺造血干/祖細胞的增殖分化作用。中國實驗血液學雜誌 2003; 11(2): 120-123.
217. 鄭茵紅、高瑞蘭、朱大元、錢煦岱、牛泱平：三七總皂甙及其單體對人骨髓造血祖細胞增殖作用的研究。中國中西醫結合急救雜誌 2003; 10(3): 135-137.
218. 高瑞蘭、徐衛紅、陳小紅、錢煦岱、吳超群：三七皂甙對造血細胞 AP-1 家族轉錄調控蛋白 NF-E2, c-jun 和 c-fos 的誘導作用。中國實驗血液學雜誌 2004; 12(1): 16-19.
219. 高瑞蘭、徐衛紅、林筱潔、陳小紅、吳超群：三七皂甙對造血細胞 GATA-1 和 GATA-2 轉錄調控蛋白的誘導作用。中華血液學雜誌 2004; 25(5): 281-284.
220. 丁志建：三七在臨床上的新用途略。中醫藥學刊 1994; 6: 17.
221. Han JA, Hu WY. Progress in the study on protective effect of saponins Panax notoginseng on ischemic brain damage Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996;16(8):506-507.
222. 何蔚、朱遵平：三七總皂甙大鼠腦缺血再灌注損傷血清 L-8 的影響。放射免疫學雜誌 2002; 15(5): 267.
223. 司銀楚、李巾偉、朱培純、張麗娟：三七總皂甙對腦出血大鼠前腦興奮性氨基酸受體 NR1 表達的作用。中國藥科大學學報 2005; 36(4): 350-353.
224. 司銀楚、李巾偉、朱培純、張麗娟：三七總皂甙對腦出血大鼠前腦興奮性氨基酸受體 NR2A 和 NR2B 表達的作用。中國藥理學通報 2005; 21(10): 1280.

225. 司銀楚、李巾偉、朱培純、張麗娟：三七總皂甙對腦出血大鼠前腦興奮性氨基酸受體 GluR2 表達的作用。解剖學雜誌 2005; 28(5): 535-551.
226. 馬麗焱、韓靜、肖培根：三七總皂甙對動物腦缺血性損傷的保護作用。中國實驗動物學報 1997; 5(2): 98-102.
227. 王光義、陳睿、陳斌：中藥三七對急性局灶性腦缺血大鼠 Nestin 和 BDNF 表達的影響。四川中醫 2007; 25(10): 14-16.
228. 楊克紅、葛樹星、許冰瑩、閔俊嶺、吳蘭鷗：三七皂苷 Rg₁ 對大鼠腦缺血再灌注損傷中 BDNF mRNA 含量的影響。中藥材 2007; 30(3): 313-316.
229. 閔俊嶺、王雲波、張華獻、楊克紅、盧姍姍、吳蘭鷗：三七皂苷 Rg₁ 對腦缺血再灌注損傷的保護作用。2007; 22(2): 160-162.
230. Arai S, Kinouchi H, Akabane A, Owada Y, Kamii H, Kawase M, Yoshimoto T. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor trk B mRNA following middle cerebral artery occlusion in rat. *Neurosci Lett.* 1996;211(1):57-60.
231. Kokaia Z, Zhao Q, Kokaia M, Elmér E, Metsis M, Smith ML, Siesjö BK, Lindvall O. Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage. *Exp Neurol.* 1995;136(1):73-88.
232. Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* 1993;16(6):233-240.
233. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995;270(5236):593-598.
234. 詹合琴、楊錦南、吳藍鷗、閔俊嶺：三七皂苷 Rg₁ 對腦缺血後海馬 CA1 和 CA3 區 BDNF 蛋白的幹預。中成藥 2006; 28(5): 739-741.
235. 詹合琴、尹志奎、翟成凱、吳藍鷗：三七皂苷 Rg₁ 對腦缺血後大腦皮質和海馬 BDNF 蛋白的影響。山東醫藥 2006; 46(5): 9-10.
236. 吳蘭鷗、詹合琴、閔俊嶺、蔡文鋒、吳進平、楊克紅：三七皂苷

- Rg₁ 對大鼠腦缺血再灌注損傷海馬部位保護作用機制的研究。天然產物研究與開發 2006; 18: 219-224.
237. 吳蘭鷗、詹合琴、閔俊嶺、蔡文鋒、吳進平、楊克紅：三七皂苷 Rg₁ 對大鼠腦缺血-再灌注損傷的保護作用及機制探討。中草藥 2006; 37(2): 229-233.
238. Borner C, Monney L. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine? Cell Death Differ. 1999;6(6):497-507.
239. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. Science. 1998;281(5381):1312-1316.
240. Morita-Fujimura Y, Fujimura M, Kawase M, Murakami K, Kim GW, Chan PH. Inhibition of interleukin-1beta converting enzyme family proteases (caspases) reduces cold injury-induced brain trauma and DNA fragmentation in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 1999;19(6):634-642.
241. Barinaga M. Stroke-damaged neurons may commit cellular suicide. Science. 1998;281(5381):1302-1303.
242. 李花、鄧常清、陳北陽、陳瑞芬、張淑萍、梁燕：三七總皂苷對大鼠腦缺血再灌注後 Caspase 表達的影響。中國藥理學通報 2006; 22(2): 189-193.
243. Yakovlev AG, Knobloch SM, Fan L, Fox GB, Goodnight R, Faden AI. Activation of CPP32-like caspases contributes to neuronal apoptosis and neurological dysfunction after traumatic brain injury. J Neurosci. 1997;17(19):7415-7424.
244. Velier JJ, Ellison JA, Kikly KK, Spera PA, Barone FC, Feuerstein GZ. Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat. J Neurosci. 1999;19(14):5932-5941.
245. Beer R, Franz G, Krajewski S, Pike BR, Hayes RL, Reed JC, Wang KK, Klimmer C, Schmutzhard E, Poewe W, Kampfl A. Temporal and spatial profile of caspase 8 expression and proteolysis after experimental traumatic brain injury. J Neurochem. 2001;78(4):862-873.

246. 張利軍、白宇、侯鬱青、陸蘊菊、張曦華：三七三醇皂苷對局灶腦缺血再灌注大鼠腦梗死體積及 caspase-3 表達的影響。中醫藥導報 2007;13(9):68-70.
247. 唐映紅、張淑萍、梁燕、鄧常清：三七總皂苷對大鼠腦缺血再灌注後白細胞介素-1 β 和其相關因子及半胱氨酸天冬氨酸特異性蛋白酶表達的影響。中西醫結合學報 2007; 5(3): 328-332.
248. 張峰、李曉紅：大鼠局灶性腦缺血再灌注後腫瘤壞死因子表達的變化及三七總皂苷的作用研究。中西醫結合心腦血管病雜誌 2007; 5(7): 597-599.
249. Dessen A. Structure and mechanism of human cytosolic phospholipase A(2). Biochim Biophys Acta. 2000;1488(1-2):40-47.
250. 程清洲、戴冀斌、譚政：大鼠缺血再灌注後海馬區cPLA2、Caspase-3 的分佈。卒中與神經疾病雜誌 2002; 9(5): 281-284.
251. 王東吉、武凡：三七皂甙單體 Rb_1 對大鼠腦缺血再灌注時腦細胞凋亡及 cPLA_2 蛋白表達的影響。中國康復醫學雜誌 2007; 22(5): 414-417.
252. 顧萍、張勇、高飛、鄧曉宣、姚娟、朱國慶、丁新生：三七總皂甙對大鼠腦出血模型中神經細胞凋亡、Bcl-2 表達的影響。中國臨床醫學 2006; 13(4): 527-529.
253. 周勇、嚴國鋒、張健、顧德官：三七總皂甙對腦缺血模型動物的作用。實驗動物與比較醫學 2007; 27(2): 133-136.
254. 畢國榮、佺劍非、海虹、周慧傑、張賀敏、張輝：三七總皂甙對大鼠局灶性腦缺血再灌注後大腦皮質及海馬內腎上腺髓質素的影響。解剖科學進展 2007; 13(2): 97-103.
255. 陳健文、邱燦華、藍秀健、馬仁強、賴文珊、周小石、劉培慶：三七三醇皂苷對局灶性腦缺血再灌注大鼠血漿前列環素和血栓素 A_2 水準的影響。深圳中西醫結合雜誌 2007; 17(4): 204-207.
256. 劉宗超、周官恩、趙克建、饒明俐：三七三醇皂苷對大鼠腦缺血/再灌注腦損傷保護作用的實驗研究。中風與神經疾病雜誌 2007; 24(1): 38-40.

257. 蔣祁桂、劉賽林：血塞通對腦缺血再灌注損傷大鼠神經細胞凋亡影響的研究。山西中醫 2007; 23(1): 68-69.
258. Larive LL, Carhuapoma JR. Perihematoma brain metabolism and edema: thus far, an elusive piece of a complex puzzle. J Neurol Sci. 2004 ;224(1-2):1-2.
259. Castillo J, Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J, Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2002;58(4):624-629.
260. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA, Aronowski J. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. Stroke. 1999;30(11):2472-2477; discussion 2477-2478.
261. 顧萍、張勇、高飛、朱國慶、丁新生：三七總皂甙對腦出血大鼠血腫周圍核轉錄因子 κ B 表達的影響。江蘇醫藥 2006; 32(10): 941-943.
262. 蒙蘭青、黃瑞雅、祝成亮、韋世革、李雪斌、黃建敏：三七總皂甙對腦出血後大鼠腦水腫及水通道蛋白-4 表達的影響。中華老年心腦血管病雜誌 2007; 9(1): 53-56.
263. 徐立新、何繪敏：新生大鼠缺氧缺血性腦病腦組織內脂質過氧化改變及丹參保護作用探討。新生兒科雜誌 2000; 15(2): 63- 65.
264. 何武、曾祥發、陸暉、王恰如、張永全：丹參、三七、紅花對腦出血後腦含水量及 SOD、MDA 作用的對比研究。山西中醫學院學報 2006; 7(4): 20-22.
265. 王恰如、何武、李倩茗、李炳、曾祥發、陸暉、張永全：丹參、三七、紅花對腦出血後腦水腫作用的對比研究。血栓與止血學 2006; 12(3): 105-107.
266. 鐘振國、屈澤強、鮑運平、王乃平、張鳳芬、張雯艷：三七總皂苷對老年性癡呆大鼠空間探索學習記憶力的影響。北京中醫藥大學學報 2006; 29(1): 34-37.
267. 王傑松、張俊虎、胡慧淵、李勉珊、劉昌葉：三七總皂苷和復方丹參注射液治療腦梗死的 Meta 分析。中國醫院藥學雜誌 2006; 26(3):

- 317-319.
268. Yamagami S, Tamura M, Hayashi M, Endo N, Tanabe H, Katsuura Y, Komoriya K. Differential production of MCP-1 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the ischemic brain after transient focal ischemia in rats. *J Leukoc Biol.* 1999;65(6):744-749.
269. Losy J, Zaremba J. Monocyte chemoattractant protein-1 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32(11):2695-2696.
270. 王蘋、於君、周慶博、謝兆宏、畢建忠、王曉雲、劉震、孫琳、王萍：三七皂甙對急性腦梗塞患者血漿和腦脊液 MCP-1、ET 含量的影響。山東大學學報(醫學版) 2006; 44(5): 455-458.
271. 張奕文、牛建平、宋葉華：三七總皂甙對急性腦梗死患者血漿溶血磷脂酸的影響。臨床叢萃 2006; 21(21): 1572.
272. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol.* 2000;156(3):965-976.
273. 劉力、張慧英、唐曉梅：急性腦梗死患者血漿神經肽Y的動態變化及臨床意義。中華神經醫學雜誌 2003; 2(5): 356-357.
274. 王蘋、周慶博、畢建忠、謝兆宏、劉震、來超、孫昭輝、趙敬傑：急性腦梗死患者血漿 VEGF、NPY 含量的變化及三七皂甙對其影響。中國老年學雜誌 2007; 3: 253-255.
275. 呂志軍、梁緒國：三七總皂甙對血管內皮細胞凋亡及凋亡調控基因的影響。中西醫結合心腦血管病雜誌 2005; 3(11): 975-977.
276. 周艷華、張少校、劉嘉俊：三七總皂甙治療急性期腦出血的療效觀察。中西醫結合心腦血管病雜誌 2007; 5(1): 69-70.
277. 劉川、王淳、劉平、馮芹：三七三醇皂甙治療腦梗塞 116 例療效分析。成都中醫藥大學學報 2007; 30(1): 6-7.
278. Berger RP, Beers SR, Richichi R, Wiesman D, Adelson PD. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain

- injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(12):1793-1801.
279. 艾文兵、陳玉宏、楊啟建：三七總皂苷對急性重型顱腦損傷患者血清NSE和MBP含量的影響。中國實用神經疾病雜誌 2007; 10(2): 1-3.
280. 蔡鴻、李玫、瞿浩、塗麗萍、陳嵐、陳揚：三七總皂苷對急性腦梗死患者單核細胞CD14及TLR4的影響。現代中西醫結合雜誌 2007; 16(8): 1011-1021.
281. 韋世革、蒙蘭青、黃瑞雅、李雪斌、黃建敏：三七總皂甙對腦出血患者血清神經元特異性烯醇化酶含量及功能恢復的影響。中國中西醫結合雜誌 2007; 27(2): 159-162.
282. 孫玉琴、楊文波：三七總皂苷聯合長春西汀治療腦梗死。四川中醫 2007; 25(3): 62.
283. 李艷傑：血塞通注射液治療短暫性腦缺血發作的療效觀察。中西醫結合心腦血管病雜誌 2007; 5(7): 625-626.
284. 韋羨萍、黃春、曾祥發、羅漢民：總皂甙對急性腦梗死患者血清C反應蛋白水準的影響。福建中醫藥 2007; 38(3): 4-6.
285. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17:472-476.
286. Breitenstein C, Korsukewitz C, Flöel A, Kretschmar T, Diederich K, Knecht S. Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2552-2564.
287. Weinberger J. The role of dopamine in cerebral ischemic damage: a review of studies with Gerald Cohen. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2002;8: 413-416.
288. Umegaki H, Munoz J, Meyer RC, Spangler EL, Yoshimura J, Ikari H, Iguchi A, Ingram DK. Involvement of dopamine D2 receptors in complex maze learning and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats. *Neuroscience*. 2001; 103: 27-33.
289. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of

- cortical cholinergic innervation. *Science*.1983; 219: 1184-1190.
290. Jang MH, Shin MC, Lee TH, Lim BV, Shin MS, Min BI, Kim H, Cho S, Kim EH, Kim CJ. Acupuncture suppresses ischemia-induced increase in c-Fos expression and apoptosis in the hippocampal CA1 region in gerbils. *Neurosci. Lett.* 2003;347: 5-8.
291. Siu FK, Lo SC, Leung MC. Effectiveness of multiple pre-ischemia electro-acupuncture on attenuating lipid peroxidation induced by cerebral ischemia in adult rats. *Life Sci.* 2004;75: 1323-1332.
292. Siu FK, Lo SC, Leung MC. Electroacupuncture reduces the extent of lipid peroxidation by increasing superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in ischemic-reperfused rat brains. *Neurosci. Lett.* 2004;354: 158-162.
293. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav. Immun.* 2007;21: 47-59.
294. Hayashi Y, Tomimatsu Y, Suzuki H, Yamada J, Wu Z, Yao H, Kagamiishi Y, Tateishi N, Sawada M, Nakanishi H. The intra-arterial injection of microglia protects hippocampal CA1 neurons against global ischemia-induced functional deficits in rats. *Neuroscience.* 2006; 142: 87-96.
295. Mizuno T, Kuno R, Nit A, Nabeshima T, Zhang G, Kawanokuchi J, Wang J, Jin S, Takeuchi H, Suzumura A. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. *Brain Res.* 2005;1066: 78-85.
296. Rhule A, Navarro S, Smith JR, Shepherd DM. Panax notoginseng attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators in RAW264.7 cells. *J. Ethnopharmacol.* 2006;106: 121-128.
297. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RLM, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease.

- Brain Res. Mol. Brain Res. 1997;49: 71-81.
298. Zhao LR, Risedal A, Wojcik A, Hejzlar J, Johansson BB, Kokaia Z. Enriched environment influences brain-derived neurotrophic factor levels in rat forebrain after focal stroke. *Neurosci. Lett.* 2001;305: 169-172.
299. Skovronsky DM, Lee VM. β -secretase revealed: starting gate for race to novel therapies for Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000;21: 161-163.
300. Wen Y, Onyewuchi O, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Increased β -secretase activity and expression in rats following transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 2004;1009: 1-8.
301. Johnston JA, Liu WW, Coulson DT, Todd S, Murphy S, Brennan S, Foy CJ, Craig D, Irvine GB, Passmore AP. Platelet β -secretase activity is increased in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2008; 29: 661-668.
302. Ceresér KM, Frey BN, Bernardes FB, Costa SC, Andreazza AC, Feier G, Souza D, Tramontina F, Gonçalves CA, Kapczinski F, Quevedo J. Glial fibrillary acidic protein expression after electroconvulsive shocks in rat brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30: 663-667.
303. Briones TL, Woods J, Wadowska M, Rogozinska M, Nguyen M. Astrocytic changes in the hippocampus and functional recovery after cerebral ischemia are facilitated by rehabilitation training. *Behav. Brain Res.* 2006;171: 17-25.
304. Hang CH, Chen G, Shi JX, Zhang X, Li JS. Cortical expression of nuclear factor κ B after human brain contusion. *Brain Res.* 1109: 14-21, 2006.

**Effect of Chinese Medicine on Learning-memory
Disturbance Induced by Cerebral Ischemia in
Sprague-Dawley Rats : Acupuncture at Baihui and
Accepting Chinese Herb Panax notoginseng Burk**

Advisor: Jaung-Geng Lin

Co- advisor: Ching-Liang Hsieh

Graduate student: Chin-Min Chuang

*Graduate Institute of Chinese Medical Science
China Medical University, Taichung, Taiwan*

Abstract

The Baihui acupoint has three Yang and five convergences; it is needed in order to activate spirit and resuscitate the brain in Traditional Chinese Medicine. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effect of acupuncture stimulation at the Baihui acupoint on cognitive and memory functions. A chronic cerebral hypoperfusion animal model was established by permanent ligation of both common carotid arteries; a cerebral infarct animal model was established by blocking the blood flow of both common carotid arteries and the right middle cerebral artery for 90 min followed by reperfusion in Sprague-Dawley (SD) rats. The Baihui acupoint was stimulated for 20 min in three days per week for four weeks. The cognitive and memory functions were evaluated by measuring how successful rates were able to negotiate an eight-arm radial maze test; the

test was performed after operation once a week for four weeks. Finally, the rats were sacrificed and their brains were removed; the dopamine levels in brain tissue were measured and the percentage of right to left hemisphere area was calculated. Panax Notoginseng Burk (PN) has been reported to improve blood circulation, as well as learning and memory functions. The purpose of the present study was to investigate the effect of PN on learning and memory functions in chronic cerebral infarct rats. A cerebral infarct animal model was established by blocking the blood flow of both common carotid arteries and right middle cerebral artery for 90 min followed by reperfusion for four weeks. PN (0.5 g/kg) was administered orally three days per week for four weeks, whereas the control group provided bait and water only. The learning and memory functions were estimated by measuring how successful rates were able to negotiate an eight-arm radial maze test; the test was performed after operation once a week for four weeks. Finally, the rats were sacrificed and their brains were removed. The brains were sectioned and analyzed for ED1, glial fibrillary acid protein (GFAP), nuclear factor- κ B, and brain derivative neurotrophin factor (BDNF) and β -secretase immunostaining. The results indicated that acupuncture stimulation (AS) did not increase the success rate of performing the 8-arm radial maze in chronic cerebral hypoperfusion and cerebral ischemia-reperfusion injured rat models. AS increased dopamine levels in the right cerebral cortex and hippocampus in the chronic cerebral hypoperfusion rats, and increased dopamine levels of the cerebral cortex in the cerebral ischemia-reperfusion injured rat's models. The neurological deficit score was similar between control and AS groups 24 hours after reperfusion, whereas the AS group comprised of ischemia-reperfusion injured rats had a greater percentage of right to left hemisphere area than the control group. Cerebral infarct rats given PN were able to successfully navigate the 8-arm radial maze test four weeks after cerebral infarction. PN also increased ED1, BDNF and β -secretase immunoreactive cells, but did not increase GFAP and NF- κ B

immunoreactive cells. PN attenuated the reduction in learning and memory functions induced by cerebral infarction in cerebral ischemia-reperfusion injured rats; it also increased the amount of activated microglia and BDNF. These data suggest that the effect of PN, at least in part, is closely related to the increase in BDNF that was generated by activated microglia. The effect that PN has on astrocytes, NF- κ B and β -secretase immunoreactive cells requires further study. In conclusion, AS at the Baihui acupoint for 4 weeks increased dopamine levels in the brain tissue of chronic cerebral hypoperfusion rats and of cerebral ischemia-reperfusion injured rats. The AS also reduced brain atrophy after cerebral infarct, suggesting that AS at the Baihui acupoint acts as neuroprotector. However, regular stimulation at the Baihui acupoint enhances cognition and memory functions need further study.

Keywords: Acupuncture; Baihui acupoint; Panax Notoginseng Burk; Chronic cerebral hypoperfusion; Ischemia-reperfusion injured; Eight-arm radial maze test

