



中藥促進週邊血幹細胞增生的實驗研究

A study of chinese medicine enhancing a mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells (CD34⁺)

¹何秀琴 ²李鴻 ³李政育 ⁴馬辛一

1.何合安中醫診所院長 2.前中央研究院分生所研究員

3.育生中醫診所院長 4.三軍總醫院神經外科部主任

中華民國中西結合神經醫學

摘要

目的：

神經幹細胞具備的多分化能力的生物學特性，將其植入腦組織後易於存活，因而使其成為治療慢性中風、神經退化等相關疾病的寄望。如果能發現直接誘導神經幹細胞增殖和分化的藥物，神經相關疾病和神經損傷得以自我修復將成為現實。

目前研究指出：G-CSF 顆粒球生長激素，能刺激骨髓啟動細胞增殖和分化，並能有效動員骨髓內的幹細胞（CD34⁺）到周邊血液中，進而到腦中風病灶處進行修補受傷組織，此外研究已經證實將具有中風模式大鼠本身的周邊血幹細胞（CD34⁺）注入到腦部神經受損的部位後，有助於改善中風的嚴重程度。中醫補氣、補血、補腎陽方藥，對於組織具修復作用，臨床也驗證：對周邊神經的修復和功能恢復具良好的療效，但其作用機制與誘導幹細胞的增生的相關性，需進一步實驗研究證明。本實驗將以中醫理論為指導，以中醫臨床為基礎，研究補氣補血補腎陽方藥（IV、V），是否能誘導正常人本身的周邊血幹細胞（CD34⁺）表現量提高，希望未來在參與中風、神經退化性及其他危急重症上能加強其貢獻。

材料與方法：

本實驗基於安全考慮，以自願者先服藥物（IV）為期兩周後第一次抽血，然後改為服食藥物（V）為期兩周後第二次抽血，之後再換回服食藥物（IV）為期兩周後第三次抽血，再改為服食藥物（V）為期兩周後第四次抽血，總共為期八周。之後利用 Flow cytometry 儀器進行周邊血液淋巴球 CD34⁺marker 分析。



結果：

實驗結果，由圖 1.(A) 發現徐×奎與易×祖在第二次與第四次的抽血〔服食藥物 (V) 期間〕，本身周邊血液中 CD34⁺ 的表現量均有被明顯提高，但是在第一次與第三次抽血 (服食藥物 (IV) 期間) 的 CD34⁺ 的表現量卻沒有明顯上升的趨勢。在圖 1.(B) 的結果，是將圖 1.(A) 各組資料，除以未服食中藥方劑前的周邊血液內 CD34⁺ marker 的表現量，結果發現各組的周邊血液內 CD34⁺ marker 的表現量，均高於未服食中藥方劑前的表現量，但以服食藥物 (V) 的效果最好。由以上結果推論，藥物 (V) 具有能力明顯提高本身周邊血液中幹細胞 (CD34⁺) 表現量的能力。

結論：

目前臨床上以顆粒性白血球生成激素 (Filgrastim, G-CSF) 刺激生成幹細胞，用於治療腦中風，已進入臨床試驗。但 G-CSF 藥物在使用上有許多限制及副作用，本實驗的結果顯示出藥 (V)，具有明顯提高正常的自願者，體內周邊血液中幹細胞 (CD34⁺) 表現量的能力。由本研究及回顧先前相關的文獻發現：中醫補氣、補血、補陽方藥，能誘導神經細胞增生，藉由口服中藥，確實提升周邊血液幹細胞 (CD34⁺) 的表現，相較於骨髓捐贈與週邊血幹細胞收集，中藥誘導週邊血幹細胞增生具有安全而有效的優勢。此初步結果提供正面且具療效的治療方向，值得中西醫學界共同合作，進一步全國性及國際性，大規模的基礎及臨床實症病例研究，為中風、神經退化性及其他危急重症等相關疾病，確實提供客觀依據且具療效的前景。

關鍵字： 周邊血液幹細胞 (CD34⁺) 顆粒性白血球生成激素 (Filgrastim, G-CSF)

【前言】

隨著生物科技的發展，許多過去不可能發生的事，如今因為科學的日新月異而成為事實，但也因此而衍生出許多問題。器官移植、生殖科技、遺傳學、基因學、基因工程、基因治療、幹細胞研究等，創造許多醫療奇蹟；但有限的資源要應付無限的需求，生命終點的延長，常引發許多兩難的情況。

養生抗衰老、延年益壽，自古以來就是人類追求的目標。養生抗衰老、延年益壽，牽涉到組織、器官、細胞的修復與再生，幹細胞在此過程中扮演重要的角色。我們臨床發現補益氣血，健脾和胃，補腎等藥物，對腦神經細胞具有一定修復作用。中醫補氣、補血、補腎陽方藥，對於組織具修復作用，臨床也驗證：



對周邊神經的修復和功能恢復具良好的療效，但其作用機制與誘導幹細胞的增生的相關性，需進一步實驗研究證明；希望未來在參與養生抗衰老、延年益壽，中風、神經退化性等危急重症上能加強其貢獻。

【國內外研究情況簡介】

1. 臺灣林欣榮、徐偉成、李鴻教授等慢性中風幹細胞療法研究 (Granulocyte colony-stimulated factor activated CD34⁺ stem cells therapy in chronic stroke patients)，運用 G-CSF 誘發骨髓產生幹細胞 CD34⁺，並動員至週邊血中，由週邊血分離出周邊血幹細胞 (CD34⁺)，將分離出之數百萬至上億顆的周邊血幹細胞，利用腦部立體定位之技術植入腦內，使其受損的神經快速修復，並改善其神經症狀，已進入臨床試驗。
2. 施子弼，補益類中藥及其方劑對於人體幹細胞的系統分析研究 (臺北醫學大學細胞及分子生物研究所 2006)。以系統分子醫學的角度，應用藥物基因體醫學的分析，探討中醫補益類方劑在癌症治療過程中，對人體組織幹原細胞受損的保護及修復之藥理，並藉此建立中醫補益類方劑，對人體組織幹原細胞基因體表達影響的資訊。
3. 王振忠等，胚胎神經幹細胞在出血性腦卒中大鼠腦內移植的實驗研究 (溫州醫學院附屬第一醫院神經外科 浙江 溫州 325000) 研究顯示，神經幹細胞植入出血性腦卒中大鼠腦內後，能夠存活並分化為神經元和星狀膠質細胞，促進大鼠的神經功能改善，以神經幹細胞移植用於治療中風提供一個美好前景，值得進一步深入研究。
4. 譚洪玲等，十全大補湯對血虛證小鼠骨髓細胞 CD34 抗原表達的影響 (軍事醫學科學院放射醫學研究所，北京100850) 結果與結論表明：十全大補湯可促進血虛小鼠骨髓中幹祖細胞增生，增加 CD34 抗原分子的表達，為十全大補湯治療血虛證提供了依據。
5. 韓梅等，神經退行性或損傷性疾病防治的新觀點——幹細胞藥物 (北京師範大學·化學學院·放射性藥物教育部重點實驗室·資源學院，北京 100088) 運用藥物調節自身神經幹細胞的增殖與定向分化潛能，以重建受損的功能細胞，恢復其生物學功能，既解決成體神經幹細胞的來源困難，和胚胎幹細胞的倫理困惑問題，也避免細胞移植的免疫排斥和手術後遺症問題。為細胞萎縮退化或損傷性疾病的防治，提供新的觀點和思路。
6. 陳業農等，腦絡欣通對局灶腦缺血再灌注大鼠神經幹細胞及相關調節因子影響的實驗研究 (中國中醫急症 2008/10 第 17 卷第 10 期) 結論表明：經過腦絡欣



通及其拆方（益氣方、活血方）干預後，可使內源性神經幹細胞的增殖明顯增加，相關調節因子BDNF、EGF的表達也發生不同的變化；腦絡欣通在促進神經幹細胞的增殖（7d）、促進 BDNF（3、7d）、EGF（7d）表達的效應上優於其拆方（益氣方、活血方）。

【研究目的】

中醫補氣、補血、補腎陽方藥，對於組織具修復作用；臨床驗證，對周邊神經的修復和功能恢復具良好的療效，其作用機制與誘導幹細胞的增生的相關性需進一步實驗研究證明。本實驗將研究中醫補氣、補血、補腎陽方藥，誘導周邊血幹細胞增殖作用，並利用 Flow cytometry 儀器進行細胞 CD34⁺ marker 分析，觀察中醫補益方藥，誘導神經幹細胞增生情形，明確中醫藥治療的作用機理，指導臨床用藥。

【材料、方法】

實驗材料

1. 自願者來源

全部自願者均來源於育生中醫診所，經三軍總醫院人體實驗審查委員會審查通過。

1.1 中藥方劑之製備及給藥方式

藥物（IV）組成含當歸…等

藥物（V）：藥物（IV）加味

以上全部藥材全部由育生中醫診所提供。煎煮方法：以上藥物加水 750ml 煎煮濃縮，每劑 300ml，每日一劑，分三次服。

自願者先服食藥物（IV），為期兩周後第一次抽血，然後改為服食第二方藥物（V），為期兩周後第二次抽血，之後再換回服食藥物（IV），為期兩周後第三次抽血，在改為服食藥物（V），為期兩周後第四次抽血，總共四次抽血，為期八周。

2. 實驗方法

2.1 周邊血液幹細胞 PBSC（Peripheral Blood Stem Cell）收集

2.2 利用 Flow cytometry 儀器進行細胞 CD34⁺ marker 分析

2.2.1 Cell suspension 的製備：

- 1) 在每一管子中加入 100 ul 全血，每管的白血球細胞濃度約調成 2



×106

- 2) 留一管當做 no-stain 的 sample，再加入 human IgG1 PE negative control 抗體於 negative control 管，及 human CD34 monoclonal antibodies 5ul 於反應試管中，4°C 下避光反應，染 20 分。
- 3) 抗體染完後，加入 lysis buffer solution 3ml，室溫避光反應 10min，至 RBC 完全 lysis，以 PBS 清洗三次，1500 rpm 5min。
- 4) 再分別加入 human IgG1 PE negative control 抗體，于 negative control 管；及 human CD34 monoclonal antibodies 5ul 於反應試管中，4°C 下避光反應，染 20 分。
- 5) 抗體染完後，加入 lysis buffer solution 3ml，室溫避光反應 10min，至 RBC 完全 lysis，以 PBS 清洗三次，1500 rpm 5min。
- 6) 以含 2mM EDTA、0.5% BSA PBS solution，製成單一細胞懸浮液。

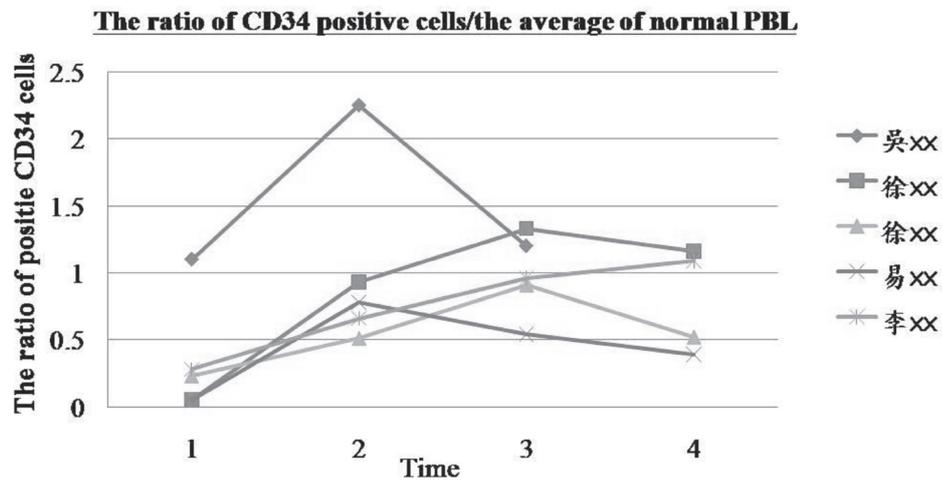
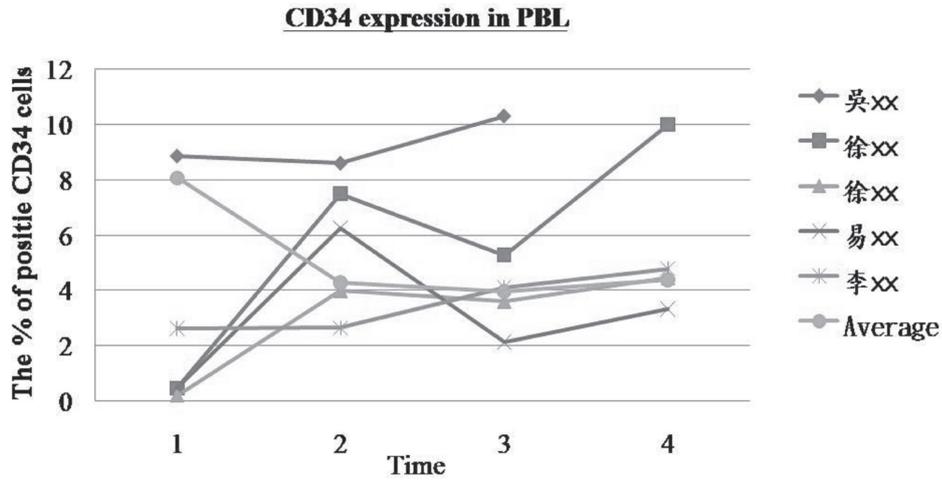
2.2.2 細胞分析：

利用 Flow cytometry 儀器，進行 CD34 marker 分析，並利用其 CELLQUEST 程式軟體，定量出各種結合上螢光的抗原細胞含量百分比。

3. 結果

由圖 1.(A) 結果發現徐××，與易××在第二次與第四次的抽血〔服食藥物 (V) 期間〕，本身周邊血液中 CD34⁺ 的表現量，均有被明顯提高，但是在第一次與第三次抽血〔服食藥物 (IV) 期間〕的 CD34⁺ 的表現量，卻沒有明顯上升的趨勢。在圖 1.(B) 的結果是，將圖 1.(A) 各組資料，除以未服食中藥方劑前的周邊血液內 CD34⁺ marker 的表現量，結果發現各組的周邊血液內 CD34⁺ marker 的表現量，均高於未服食中藥方劑前的表現量，但以服食藥物 (V) 的效果最好。由以上結果推論，藥物 (V) 具有能力明顯提高本身周邊血液中 CD34⁺ 的表現量。

圖 1. 實驗 (二) 五位自願者經由服食藥物 (IV)，以及藥物 (V) 後，本身的周邊血幹細胞 (CD34⁺) 的表現量。自願者先服食藥物 (IV) 為期兩周後第一次抽血，然後改為服食藥物 (V) 為期兩周後第二次抽血，之後再換回服食藥物 (IV) 為期兩周後第三次抽血，在改為服食藥物 (V) 為期兩周後第四次抽血，總共為期八周。利用 Flow cytometry 儀器進行細胞 CD34 marker 分析。(A) 自願者周邊血液內 CD34⁺ marker 的表現量。(B) 將 (A) 圖各組資料除以未服食中藥方劑前的周邊血液中 CD34⁺ marker 的表現量。



【結論】

幹細胞具有高度自我更新的能力的特性，在某些疾病，如急、慢性白血病，慢性腦中風等的治療，成爲令人期待的前景。目前研究運用 G-CSF 誘發骨髓產生幹細胞CD34⁺，並分泌至週邊血中，由周邊血分離出周邊血幹細胞（CD34⁺），利用腦部立體定位之技術，將分離出之數百萬至上億顆的周邊血幹細胞（CD34⁺），植入腦內治療慢性中風，神經功能獲得顯著改善，已進入臨床試驗階段。但G-CSF藥物在使用上有許多限制及副作用，由本實驗結果得知藥物（V），具有能力明顯提高正常的自願者，體內周邊血液細胞球中幹細胞（CD34⁺）的表現量。

中藥誘導週邊血幹細胞增生，但其表現量提高是否足以治療腦中風，其原理與台灣林欣榮研究團隊利用 G-CSF 驅使造血幹細胞（HSCs）往大腦缺血處移動，並配合皮下注射的自體周邊血液幹細胞（CD34⁺），共同增進神經可塑性與血管生成，治療中風的原理相似，仍需再進一步研究觀察。



由本臨床治療研究及回顧先前相關的研究文獻發現，藉由口服中藥，確實提升周邊血液幹細胞（CD34⁺）的表現，相較於骨髓捐贈與週邊血幹細胞收集，中藥誘導週邊血幹細胞增生具有安全而有效的優勢。此初步結果提供正面且具療效的治療方向，值得中西醫學界共同合作，進一步全國性及國際性，大規模的基礎及臨床實症病例研究，治療中風前景可期。

【分析討論】

一、選方的理論依據、實際意義

細胞傷害，常發生在缺血、感染或化學性因素。細胞傷害在某個程度是可逆轉的，若刺激持續存在或是太嚴重，就會出現不可逆傷害，甚則細胞死亡，導致組織器官功能喪失。組織修復含有再生和纖維化兩個過程，再生（regeneration）是受傷細胞被同樣形態細胞取代。無論是再生和纖維化，都幾乎經由相關的機制：細胞遷移（migration）、繁殖、分化及細胞-基質交互作用。

組織幹細胞能夠產生大量各類型分化細胞系，主要依賴細胞內程序（intrinsic cell programming），和微環境的信號（microenvironmental signals）的誘導。骨髓造血誘導微環境包括骨髓神經成分、微血管系統、纖維及基質。基質細胞（stromal cell）則是造血微環境中的重要成分，包括有網狀細胞、成纖維細胞、血竇內皮細胞、巨噬細胞、脂肪細胞等。骨髓基質細胞不僅起支持作用，並且分泌體液因子，調控造血細胞的增殖與分化。細胞因子對特定系列的細胞、不同的細胞系列、有多系分化潛能的細胞，都能發揮重要作用，如紅血球生成素（EPO）對紅細胞，GM-CSF 對粒細胞和巨噬細胞，G-CSF 對粒細胞。大量的細胞因子在細胞更新（renewal）、增殖（proliferation）、生存（survival）、分化（differentiation）互相形成輔助或協同作用。CD34⁺細胞在正常及腫瘤性的小血管內皮中都有表達，是一種與新生小血管相關的抗原，其在血管內皮中的作用機制尚不清楚，但由於其在新生血管內皮中表達，遠大於非新生血管內皮，提示其作用可能與血管生成有關。

臨床驗證補氣、補血、補腎陽方藥，對於組織具修復作用。氣、血、津、液、精，是構成人體，和維持人體生命活動的最基本物質。脾胃能為氣、血、津、液、精的化生，提供必要的精微物質。藥理學研究指出補氣健脾方藥，能補充造血原料、興奮骨髓造血功能；養血方藥能補養營血、舒暢血氣、調和血脈，補血、活血；促進造血幹細胞增殖，增加造血物質吸收，補充豐富的造血物質。先天之精氣源於父母生殖之精，是形成胚胎的原始物質；中醫理論指出，先天之精藏於腎，為腎中精氣的主要組成部分，含促進人體生殖、生長、發育的原始物質，補腎陽方藥能促進骨髓造血幹細胞增殖。



人體以陽爲本，氣、血、津、液、精的化生、運行，有賴陽氣的溫煦，推動氣化、固攝，以維持生命活動的正常運作；關係人體健康的盛衰，主導修復和存亡。養生治病，無不以扶陽爲本；補氣、補血、補腎陽方藥，能扶脾、腎陽氣、溫暖脾胃、命門，補虛損，填精補血，促進再生與修復。

二、神經細胞再生與腦中風的關係

幹細胞 (Stem cells) 是一群尚未完全分化的細胞，具有分裂增殖爲另一個與本身完全相同的細胞，以及分化成爲各種特定功能的體細胞的特性。幹細胞在生命體，由胚胎發育到成熟個體的過程中，即使發育成熟之後，一般認爲仍然普遍存在於生命體中，擔負著個體的各個組織及器官的細胞更新、受傷修復等重任。

在不同的成體幹細胞中，造血幹細胞 (hematopoietic stem cells, HSC) 及間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 存在於骨髓 (Bone marrow)、嬰兒臍帶血，以及成人周邊血液中。

過去認爲腦神經細胞不具再生能力。很多動物實驗，運用各種不同種類的幹細胞，例如骨髓細胞、骨髓間質細胞、臍帶血幹細胞、臍帶間質細胞等，分別採取頸動脈注射、周邊靜脈注射、或腦部立體定位植入等路徑，將幹細胞送入中風鼠腦中，結果指出每一種方法，都能使中風鼠的神經功能，出現相當程度的改善。由於幹細胞可分化爲不同細胞的可塑性，使幹細胞更具有實用價值，譬如造血幹細胞，除了可分化爲成熟的血球細胞，亦可分化爲神經細胞和肝臟細胞。

許多缺血性腦中風的研究，著重在具有神經保護作用的藥物，試圖拯救缺氧的神經細胞，促使其存活，進而增進神經功能的恢復，但是仍有其困難度存在，有待突破，因而促使研究者繼續尋找其他的治療方向。目前已知受傷的組織，會釋放出吸引幹細胞歸巢 (Stem cell homing) 的訊息，誘導幹細胞進入，並群聚於受傷的區域，進而分化成相關的細胞。腦中風病患在接受幹細胞治療後，幹細胞或許會在受傷的大腦部位，大量分化爲神經細胞和神經膠狀細胞，取代已死亡的細胞功能，提升病患的神經功能，這個想法促成了，腦中風後幹細胞治療的研究〔5〕。臺灣林欣榮等在《慢性中風幹細胞療法研究》中，運用 G-CSF 誘發骨髓產生幹細胞 CD34⁺，並分泌至週邊血中，再經由周邊血分離出周邊血幹細胞，最後利用腦部立體定位之技術，將分離出之數百萬至上億顆的周邊血幹細胞，植入腦內中風病灶區附近之部位，病人神經症狀改善結果相當令人滿意，已進入臨床試驗階段。

目前研究發現，人體週邊血液中，有微量之造血幹細胞，但數量不足以提供移植所需之造血幹細胞數量。如果透過連續注射白血球生長激素 (G-CSF)，就可以將骨髓內之造血幹細胞驅至人體週邊血中，再經由血液分離的技術，就可取得所需之週邊造血幹細胞，供臨床治療使用。週邊血造血幹細胞，最常應用於血液



或免疫系統受到破壞之疾病，如各種急性、慢性、淋巴性、骨髓性等血癌，和骨髓造血幹細胞缺陷疾病（包括再生不良性貧血或重度免疫不全）；另外，造血細胞功能或酵素相關之基因缺陷疾病，如地中海型貧血、大理石症、高雪氏，症也可施行骨髓移植治療；事實上，很多固態腫瘤及自體免疫疾病，也越來越多以骨髓移植來治療。

三、中藥誘導週邊血幹細胞的優勢

比較骨髓捐贈與週邊血幹細胞收集，週邊血幹細胞的安全性較高，且疼痛不適恢復較快，無麻醉相關危險性，且目前並無證據顯示注射白血球生長激素，會增加或減少捐贈者癌症發生率，或早期骨髓再生衰竭。G-CSF 藥物在使用上，有許多限制及副作用，G-CSF 誘發骨髓產生幹細胞的過程中，可能出現注射部位疼痛、骨頭疼痛、血小板數量比正常值低、胸部肋骨左下方的疼痛，此部位的疼痛有可能是脾臟腫脹或出血，這是注射白血球生長激素之後，可能的嚴重副作用；懷孕或哺乳中，白血球生長激素可能影響胎兒發育，所以正在懷孕或哺乳中的女性捐贈者，不能接受白血球生長激素的注射。其他較常出現的症狀，包括頭痛、肌肉酸痛、發抖、噁心、嘔吐、盜汗及失眠等。類似過敏反應如：心跳加速、暈眩、呼吸急促、皮膚發癢或起疹子。本研究，基於安全性考慮，是給一般正常的自願者服食藥物（IV）與藥物（V）來進行實驗。由結果得知藥物（V），具有明顯提高正常自願者，體內周邊血液中幹細胞（CD34⁺）的表現量。由本臨床治療研究，及回顧先前相關的研究文獻發現，藉由口服中藥，確實提升周邊血液幹細胞（CD34⁺）的表現，相較於骨髓捐贈與週邊血幹細胞收集，中藥誘導週邊血幹細胞增生，具有安全而有效的優勢。此初步結果提供正面且具療效的治療方向，值得中西醫學界共同合作，進一步全國性及國際性，大規模的基礎及臨床實症病例研究，使其治療中風前景可期。

【參考文獻】

- [1] 徐軍主編.中風患者家庭康復第一版.臺灣，金盾出版社. 2002.
- [2] 陳長青主編.腦血管病自我防治第一版.臺灣，金盾出版社. 2002.
- [3] 呂哲，蔡永敏.中風防治300問第一版.臺灣，中國中醫藥出版社. 1998.
- [4] 方志男，西醫治療急慢性腦中風最新療法與對中醫藥的啓示.臺灣,中醫藥研究論叢. 2008.
- [5] 徐偉成，王孝榮，林欣榮. 腦中風的幹細胞治療策略.臺灣，中國醫訊. 2008.
Adams, H.P., Jr., Brott, T.G., Furlan, A.J., Gomez, C.R., Grotta, J., Helgason, C.M., Kwiatkowski, T., Lyden, P.D., Marler, J.R., Torner, J., et al. (1996). Guidelines for



- Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27, 1711-1718.
- [6] Aoyagi, A., Saito, H., Abe, K., and Nishiyama, N. (1998). Early impairment and late recovery of synaptic transmission in the rat dentate gyrus following transient forebrain ischemia in vivo. *Brain Res* 799, 130-137.
- [7] Aronowski, J., Samways, E., Strong, R., Rhoades, H.M., and Grotta, J.C. (1996). An alternative method for the quantitation of neuronal damage after experimental middle cerebral artery occlusion in rats: analysis of behavioral deficit. *J Cereb Blood Flow Metab* 16, 705-713.
- [8] Bednar, M.M., and Gross, C.E. (1999). Antiplatelet therapy in acute cerebral ischemia. *Stroke* 30, 887-893.
- [9] Bowen, J., and Yaste, C. (1994). Effect of a stroke protocol on hospital costs of stroke patients. *Neurology* 44, 1961-1964.
- [10] Chen, J., Nagayama, T., Jin, K., Stetler, R.A., Zhu, R.L., Graham, S.H., and Simon, R.P. (1998). Induction of caspase-3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia. *J Neurosci* 18, 4914-4928.
- [11] Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricq, H., and Balentine, J.D. (1986). A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke* 17, 738-743.
- [12] De Ryck, M., Van Reempts, J., Duytschaever, H., Van Deuren, B., and Clincke, G. (1992). Neocortical localization of tactile/proprioceptive limb placing reactions in the rat. *Brain Res* 573, 44-60.
- [13] Dittmar, M., Spruss, T., Schuierer, G., and Horn, M. (2003). External carotid artery territory ischemia impairs outcome in the endovascular filament model of middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 34, 2252-2257.
- [14] Gillardon, F., Bottiger, B., Schmitz, B., Zimmermann, M., and Hossmann, K.A. (1997). Activation of CPP-32 protease in hippocampal neurons following ischemia and epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* 50, 16-22.
- [15] Jeng, J.S., Lee, T.K., Chang, Y.C., Huang, Z.S., Ng, S.K., Chen, R.C., and Yip, P.K. (1998). Subtypes and case-fatality rates of stroke: a hospital-based stroke registry in Taiwan(SCAN-IV). *J Neurol Sci* 156, 220-226.
- [16] Jia, R.Z., Jiang, L., and Qiao, L.X. (2005). [Study on effect of radix astragali on



- injury of cerebral cortex in neonatal rats after hypoxia/ischemia brain damage]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 25, 54-57.
- [17] Kao, T.K., Ou, Y.C., Kuo, J.S., Chen, W.Y., Liao, S.L., Wu, C.W., Chen, C.J., Ling, N.N., Zhang, Y.H., and Peng, W.H. (2006). Neuroprotection by tetramethylpyrazine against ischemic brain injury in rats. *Neurochem Int* 48, 166-176.
- [18] Lai, S.M., Duncan, P.W., and Keighley, J. (1998). Prediction of functional outcome after stroke: comparison of the Orpington Prognostic Scale and the NIH Stroke Scale. *Stroke* 29, 1838-1842.
- [19] Lu, G., Wu, Y., Mak, Y.T., Wai, S.M., Feng, Z.T., Rudd, J.A., and Yew, D.T. (2006). Molecular evidence of the neuroprotective effect of Ginkgo biloba (EGb761) using bax/bcl-2 ratio after brain ischemia in senescence-accelerated mice, strain prone-8. *Brain Res* 1090, 23-28.
- [20] Onal, M.Z., and Fisher, M. (1997). Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. *Eur Neurol* 38, 141-154.
- [21] Sopala, M., Frankiewicz, T., Parsons, C., and Danysz, W. (2000). Middle cerebral artery occlusion produces secondary, remote impairment in hippocampal plasticity of rats - involvement of N-methyl-D-aspartate receptors? *Neurosci Lett* 281, 143-146.
- [22] Sun, X.F., Wang, W., Wang, D.Q., and Du, G.Y. (2004). [Research progress of neuroprotective mechanisms of *Gastrodia elata* and its preparation]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 29, 292-295.
- [23] Tamura, A., Graham, D.I., McCulloch, J., and Teasdale, G.M. (1981). Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1, 53-60.
- [24] Yang, J.W., Ouyang, J.P., Liao, W.J., Tian, J., Liu, Y.M., Wei, L., Wang, B.H., and Li, K. (2005). The effects of Chinese herb *Angelica* in focal cerebral ischemia injury in the rat. *Clin Hemorheol Microcirc* 32, 209-215.
- [25] 曾崧元總編輯. *Robbins病理學疾病的基礎*, 6/e. 臺灣, 臺北 合記書局. P.2-28, 50-78, 89-111, 113-116, 113-137, 493-518, 1294-1299, 1306-1314.
- [26] 吳進安編著. *基礎神經學*, 2/e. 臺灣, 臺北 合記書局. 2004. P.185-190, 193-206, 209-217, 235-239.
- [27] 劉湘梅、關尚勇編著. *基礎神經病理學* 臺灣, 臺北 合記書局. 1993. P.1-28, 28-29, 31-46.
- [28] 哈里遜內科學, 15/e. 臺灣, 臺北 合記書局. 2006. P.846-855.



- [29] 孫怡、楊任民主編. 實用中西醫結合神經病學. 人民衛生出版社. 2000 P.6-92,198-202,233-260,241-242.
- [30] Lindsay等著. 圖解神經醫學及神經外科學, 2/e. 臺灣, 臺北 合記書局. 2004 P.267-273.
- [31] 印會河、張伯訥主編. 中醫基礎學理論. 臺灣, 臺北知音出版社. 2003. P.75-79.88-91.94-106.
- [32] 劉伯驥著. 中國醫學史. 華岡出版部.
- [33] 中藥藥理及運用. 臺灣, 臺北啓業書局. P12-22.29-35.49-56.
- [34] 張天鈞主編 台大內科主治醫師合著. 台大內科學5/e. 臺灣, 臺北橘井文化. 2007. P.2-18.
- [35] 孫孝洪編著. 中醫治療學原理. 臺灣, 臺北. 知音出版社. 1992. P337-366.367-384.385-408.
- [36] 馬光亞著. 臺北臨床三十年續集. 臺灣. 臺北. 世界書局. 1987. P.35-56.
- [37] 廣州中醫藥大學博士學位論文 郭祥筠. 電針百會、大椎對全腦缺血-再灌注腦損傷大鼠干預作用機制的研究. 2008. P.3-5.
- [38] 魯兆麟 陳大舜主編 中國協和醫科大學出版社. 2005. P.1-24.
- [39] 達萬民 裴雪濤主編 人民衛生出版社. 2000 P.1-12,30-90.
- [40] 蔡紫峰, 楊卓. 腦缺血損傷的研究進展. 繼續醫學教育, 2004, 18(4):53.
- [41] 王曉磊. 缺血性腦血管病的治療現狀. 實用醫技雜誌. 2008, 15(30):4511-4512.
- [42] 蔣紅燕, 鄭紹成, 白 菊. 缺血性腦卒中的治療進展. 醫學綜述. 2009, 15(18):2771-2774.
- [43] 張蘇明, 梅愛農. 缺血性腦血管病的神經保護治療研究進展. 醫學新知雜誌. 2005, 15(3):8-10.
- [44] 張 強. 缺血性腦血管病抗血小板治療的現狀與進展. 醫學綜述. 2006, 12(9):536-538
- [45] 王巍巍. 缺血性腦血管病的治療進展. 吉林醫學. 2006, 27(6):578-579.
- [46] 呂立舫. 缺血性腦血管病的藥物治療. 荷澤醫學專科學校學報. 2009, 21(2):68-70.
- [47] 先雄斌. 缺血性腦血管病的研究進展. 海南醫學. 2008, 19(1):131-133.
- [48] 楊洪春. 中西醫結合治療缺血性腦血管病的臨床體會. 中國醫藥指南. 2009, 7(9):77-78.
- [49] 柏樹令, 趙 丹. CD34抗原的生物學特性及其臨床應用. 解剖科學進展. 2005, 11(1): 54~56, 60
- [50] Cornelissen JJ, Vander Hdt B, Petersen EJ, et al. A randomized multicenter comparison of CD34 + 2 selected progenitor cells from blood vs from bone marrow in recipients of HLA2 identical allogeneic transplants for hematological



malignancies [J]. *Exp Hematol*,2003, 31(10):855-864.

[51] Vogle W, Behringer D, Scheduling S, et al. Ex vivo expansion of CD34 + peripheral blood progenitor cells: implications for the expansion of contaminating epithelial tumor cells[J]. *Blood*, 1996, 88(7):2707-2713.

[52] Brugger W, Heimfeld S, Berenson RJ, et al. Reconstitution of hematopoiesis after high-dose chemotherapy by autologous progenitor cells generated ex vivo [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(5):283-287.

【致謝】

要完成美好的事務，過程中總是充滿考驗，我盡力而為。

論文能順利完成，要感謝陳燕芬小姐的居間聯繫，更要感謝許多人的協助、支持和鼓勵。特別是張豔教授、林欣榮教授及蔣永孝教授，前中央研究院分生所研究員李鴻教授，三總神經外科部主任馬辛一，與腦血管神經科張成富主任及其實驗室同事、國立宜蘭大學陳怡伶老師和其研究助理國榮。更以此論文獻給多年來一直給我指導與教誨的恩師李政育教授，我永遠敬愛、感恩的中醫啓蒙恩師朱士宗教授、馬光亞教授。