

中國藥材配合禁忌之研究 (I)

臺灣產藜蘆與苦參對於中樞神經系統 相互作用之藥理學研究

謝明村、林文川、蔡輝彥、陳介甫

第一章 緒 言

中國藥材運用之極致，在於複雜方劑之高度運用，而其基本理論，有單行、相須、相使、相畏、相惡、相反、相殺之說，即所謂藥之七情。蓋由來於悠久歲月經驗之累積，尤以相反一項，無論醫師處方、或執業藥局，均視為最注重之基本知識。綜合古來文獻，所謂十八反，自一般的概念言之，均指為絕對的不能配合使用，然試作深入檢討，相反藥物中，其作用之機轉，未必皆同，亦非完全產生毒性而致人於死。故必須各別加以究明，以求印證古說。

神農本草經集注七卷，其序錄之陶弘景注中⁽¹⁾，指出相反藥 18 種（按實際為 19 種），唐之新修本草⁽²⁾，後蜀之重廣英公本草⁽³⁾均因襲之。累見於宋王懷隱之太平聖惠方⁽⁴⁾及後世諸方書。金張從正之儒門事親⁽⁵⁾有十八反歌訣，明繆希雍炮炙大法⁽⁶⁾十八反歌已有增補。及民國王心一著新醫本草又有所增加*1。儒門事親⁽⁵⁾「諸參辛芍叛藜蘆」之句。所謂諸參，指人參、丹參、沙參、玄參、苦參。李時珍本草綱目⁽⁷⁾，去玄參而舉紫參，實出誤記。

十八反之研究，由於所包括之藥材多達 19 種乃至 25 種，其相反作用，包括運用化學及藥理學等方法，始得以一一究明，非短期間內所能畢其事功。本研究乃就臺灣所產之藜蘆與苦參二藥材，運用藥理學方法，以闡明其相互作用之機轉。藜蘆 (*Veratri formosani Rhizoma*) 為百合科 (*Liliaceae*) 植物 *Veratrum formosanum* LOEBEN 之根莖。苦參 (*Sophorae Radix*) 為豆科 (*Leguminosae*) 植物 *Sophora flavescens* AIRON 之根，均屬本經正品。前者由著者等親自由合歡山區採得；後者（苦參）以產量不豐，經採得標本後，自台中市全壽堂中藥店購得藥材，經與所採標本比較鑑定，確認由來於同一植物後，作為研究材料。復以中藥方劑，概用煎劑者多，因而抽取其水溶性成分，進行藥理學實驗。以小白鼠及大白鼠為實驗動物，除分別測藜蘆及苦參之 LD 50 外，並試驗二者對於中樞神經之相互作用，且進而檢討其可能作用的情形。

第二章 總 論

藜蘆爲本經下品⁽⁸⁾，並記其性味曰：「味辛。寒。」別錄曰⁽⁹⁾：「苦。微寒。有毒。」由於作用激烈，方劑中少用。本草經集注之七情條下，列有相反之藥凡七：細辛、芍藥、人參、丹參、沙參、玄參、苦參。

苦參爲本經中品⁽¹⁰⁾，並記其性味曰：「味苦。寒。」別錄曰⁽¹¹⁾：「無毒。」

考集注本草藜蘆係引雷公藥對⁽⁸⁾之文曰：「反細辛、芍藥、五參。」苦參係引雷公藥對⁽¹⁰⁾之文曰：「反藜蘆。」由於藜蘆及苦參之中外生藥學及藥理學文獻，二者之來源、成分、藥理方面，已有若干研究報告；加以二者於臺灣地區均有出產，材料之入手與既有文獻頗豐，可資參考之處頗多，易於着手，故選用此二藥，進行其藥理學研究，其有關本草及現代藥學文獻經整理如次：

第一節 藥之七情與十八反之概念

神農本草經序錄曰⁽¹²⁾：「藥有陰陽配合，子母兄弟，根莖花實，草石骨肉，有單行者；有相須者；有相使者；有相畏者；有相惡者；有相反者；有相殺者。凡此七情，合和時視之，當用相須相使者良；勿用相惡相反者。若有毒宜制，可用相畏相殺者，不爾勿合用也。」

後蜀韓保昇⁽³⁾：重廣英公本草就本經 365 品藥統計其七情曰：

- 「單行者凡 71 種。
- 相須者凡 12 種。
- 相使者凡 90 種。
- 相畏者凡 78 種。
- 相惡者凡 60 種。
- 相反者凡 18 種。
- 相殺者凡 36 種。」

明李時珍本草綱目⁽¹³⁾就七情加以詮釋曰：「藥有七情。單行者，單方不用輔也。相須者，同類不可離也。如人參甘草；黃栢知母之類。相使者，我之佐使也。相畏者，受彼之制也。相惡者，奪我之能也。相反者，兩不相合也。相殺者，制彼之毒也。」

考十八反歌訣，可歸納爲下列三種：(1)金張從正儒門事親⁽⁵⁾：「本草明言十八反，半樓貝欵及攻烏，藻戟遂芫俱戰草，諸參辛芍叛藜蘆。」(2)明繆希雍炮炙大法⁽⁶⁾：「本草明言十八反，逐一從頭說與君，人參、芍藥與沙參，細辛、元參與紫參，苦參、丹參並前藥，一見藜蘆便殺人，白及、白欵並半夏、枳椇、貝母五般真，莫見烏頭與烏喙，逢之一反疾如神，大戟、芫花並海藻，甘遂以上反甘草，若還吐蟲用翻腸，尋常犯之都不好，蜜蠟莫與葱相賭，石決明休見雲母，藜蘆莫使酒來浸，人若犯之都是苦。」(3)民國 33 年，遼北開源縣名醫王心一：新醫本草：「本草明言十八反，半樓貝欵及攻烏，藻戟遂芫俱戰草，諸參辛芍叛藜蘆。蜜蠟莫與葱相見，石決明休見雲母，更有藜蘆甞酒，人若犯之命立殞，若還吐蟲用翻腸，有病當之方無苦。」

由上述歌訣，可見歷代相反歌訣，其品目有遞增之趨勢，為清理其遞增之原因，茲就歷代諸家本草之序錄及序例等總論部分所著錄之相反事項，一一予以考較其錯綜複雜情形，以期究明其淵源，茲錄其始末如下：

(1) 陶弘景：神農本草經集注，卷第一 序錄 頁14 七情項下（1972 日本森立之復古輯本⁽¹⁾），將相反各藥一一疏出如下：

草藥上部

甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻。

人參反藜蘆。

細辛反藜蘆。

沙參反藜蘆。

丹參反藜蘆。

草藥中部

芍藥反藜蘆。

貝母反烏頭。

栝樓反烏頭。

玄參反藜蘆。

苦參反藜蘆。

海藻反甘草。

草藥下部

甘遂反甘草。

芫花反甘草。

藜蘆反細辛、芍藥、五參。

烏頭烏喙反半夏、栝樓、貝母、白欬、白及。

半夏反烏頭。

白欬反烏頭。

(2) 唐、蘇敬等奉敕撰：新修本草 序例 卷下第二 頁76（日本岡西爲人博士1940復原⁽²⁾，1964，1978刊行本），將相反各藥疏出如下：

草上

黃精反昌蒲。

甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻。

人參反藜蘆。

細辛反藜蘆。

草中

芍藥反藜蘆。

貝母反烏頭。

栝樓反烏頭。

丹參反藜蘆。

玄參反藜蘆。

沙參反藜蘆。

苦參反藜蘆。

海藻反藜蘆。

草下

甘遂反甘草。

大戟反甘草。

芫花反甘草。

烏頭烏喙反半夏、栝樓、貝母、白飲、白及。

半夏反烏頭。

藜蘆反細辛、芍藥、五參。

白飲反烏頭。

(3)重修政和經史證類備用本草 卷二 序例下 頁 73 (金泰和甲子下己酉 [1249] 晦明軒本之復影本)⁽¹⁴⁾，將相反各藥疏出如下：

草藥上部

甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻。

人參反藜蘆。

細辛反藜蘆。

沙參反藜蘆。

丹參反藜蘆。

草藥中部

芍藥反藜蘆。

貝母反烏頭。

栝樓反烏頭。

玄參反藜蘆。

苦參反藜蘆。

海藻反甘草。

草藥下部

甘遂反甘草。

芫花反甘草。

大戟反甘草，臣禹錫等謹按藥性論云反芫花、海藻。

藜蘆反細辛、芍藥、五參。

烏頭烏喙反半夏、栝樓、貝母、白飲、白及。

半夏反烏頭。

白及臣禹錫等謹按蜀本云反烏頭。

白斂反烏頭。

(4)明、李時珍：本草綱目⁽¹⁵⁾ 卷二 序例下 頁 62 「相反諸藥」：凡三十六種：

甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻。

大戟反芫花、海藻。

烏頭反貝母、栝樓、半夏、白蘇、白芨。

藜蘆反人參、沙參、丹參、玄參、苦參、細辛、芍藥、狸肉。

河豚反煤炰、荊芥、防風、菊花、桔梗、甘草、烏頭、附子。

蜜反生葱。

森氏集注本草：沙參⁽¹⁶⁾、丹參⁽¹⁷⁾本係中品藥，此處列於草藥上部。大戟反甘草正文中本有⁽¹⁸⁾，而此處漏列。正文與序錄皆無白及反烏頭，然卻有烏頭反白及之記事。

岡西爲人博士復原之新修本草；黃精反昌蒲係出誤記。沙參⁽¹⁹⁾、丹參⁽²⁰⁾屬草上之品，此處列於草中。大戟反甘草此處已增補。唯正文與序例仍無白及反烏頭之記事，然有烏頭反白及之文。

重修政和本草：沙參、丹參正文與本欄均列爲上品。大戟反甘草，此處已有增補。並有嘉祐引藥性論所述反芫花、海藻之記載，正文亦有此記事。但考芫花⁽²¹⁾、海藻⁽²²⁾項下均無反大戟之記事。嘉祐引蜀本云白及反烏頭，於此處可見。芫花正文移於木部下品，此處則仍列草藥下部⁽²¹⁾。

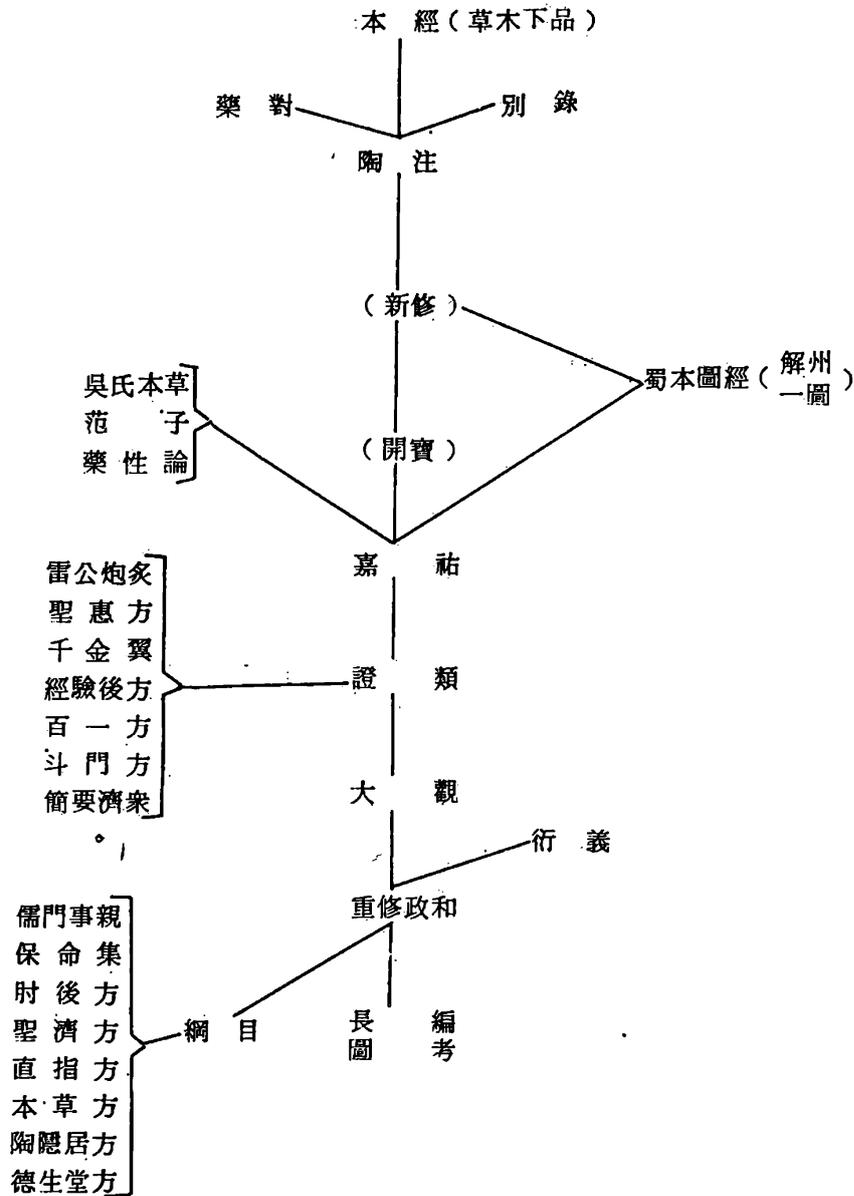
綱目增加「藜蘆反狸肉」；「河豚反煤炰、荊芥、防風、菊花、桔梗、甘草、烏頭、附子」及「蜜反生葱」，即增加 12 項。計與舊文 22 項，合計 34 項，時珍謂「凡三十六種」，係出誤記。上述新增 12 項，爲前代本草所未記，爲特值注意之點。時珍所增者，「狸」之狸肉項下雖記有「反藜蘆」⁽²³⁾，惟藜蘆項下則無反狸肉之記事。「河豚」⁽²⁴⁾條，時珍曰：「煮忌煤炰落中。與荊芥、菊花、桔梗、甘草、附子、烏頭相反。」考煤炰乃指煤煙，並非藥品，煮河豚時忌煤煙落於中耳，並非相反。復考荊芥⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾等六條項下原文，並無反河豚之記事。又序例下相反諸藥項下，復浮出防風一則，亦屬架空虛構。至於蜜反生葱一則，見綱目「蜂蜜」⁽³¹⁾條「氣味」目引孫思邈之說曰：「不可與生葱、蒿苣同食，令人利下。」又「葱」之「葱莖白」⁽³²⁾項下復引思邈之說曰：「生葱同蜜食，作下痢；燒葱同蜜食，雍氣殺人。」時珍所記蜜反生葱之說，蓋由來於此。

第二節 諸參辛芍判藜蘆之概說

所謂「諸參」見本經草部上品「沙參」⁽¹⁶⁾條，陶注曰：「此沙參并人參是謂五參。其形不盡相類，而主療頗同，故皆有參名。又有紫參，正品牡蒙，在中品。」可見陶氏所指，於五參之外又有中品之牡蒙，即紫參也。至綱目⁽³³⁾「沙參」條，時珍引仲弘景之說曰：「此與人參、玄參、丹參、苦參，是爲五參。其形不盡相類，而主療頗同，故皆有參名，又有紫參，乃牡蒙也。」然又於「藜蘆」⁽⁷⁾根條之「氣味」目，引仲藥對之文曰：「反細辛、芍藥、人參、沙參、紫參、丹參、苦參。」去玄參而用紫參，前後矛盾，可見出於誤記。至繆希雍炮炙大法⁽⁶⁾之「十八反歌」則並列上述六參矣。按理本草所謂五參，當指人參、沙參、玄參、丹參、苦參。另加細辛、芍藥均與藜蘆相反是也。

第三節 藜蘆之本草考察

藜蘆之本草系統圖



一、藥名

藜蘆爲本經草部下品⁽⁸⁾、別錄⁽⁹⁾、陶注⁽⁸⁾、新修⁽³⁴⁾、蜀本圖經⁽³⁵⁾、嘉祐⁽³⁶⁾、圖經⁽³⁷⁾、行義⁽³⁸⁾、證類⁽³⁹⁾、綱目⁽⁷⁾、圖考長編⁽⁴⁰⁾，以及圖考⁽⁴¹⁾等歷代諸家本草皆有著錄。綱目⁽⁷⁾之釋名曰：「黑色曰藜，其蘆有黑皮裹之，故名。」

至於藜蘆之別名，本經曰：「一名葱苒。」別錄曰：「一名葱莢，一名山葱。」嘉祐引吳氏本草：「藜蘆一名葱莢，一名豐蘆，一名蕙莢。」圖經：「今用者名葱白藜蘆。」均州土俗亦呼爲鹿葱。」「今萱草亦謂之鹿葱，其類全別，主療亦不同耳。」綱目曰：「根際似葱，俗葱管藜蘆是矣。北人

謂之葱葱，南人謂之鹿葱。」

二、形態、種類、產地

關於藜蘆之形態，陶注曰：「根下極似葱而多毛。」嘉祐引蜀本圖經（按即新修圖經）云：「葉似鬱金、秦艽、蕘荷等，根若龍膽，莖下多毛。」圖經本草曰：「葉青似初出櫻心，又似車前，莖似葱白，青紫色，高五六寸，上有黑皮裹莖似櫻皮，其花肉紅色，根似馬腸根，長四五寸許，黃白色。」綱目引吳氏曰：「大葉小根相連。」

藜蘆之種類，圖經曰：「此有二種，一種水藜蘆，莖葉大同，只是生在近水溪澗石上，根鬚百餘，莖不中入藥用；今用者名葱白藜蘆、根鬚甚少，只是三二十莖，生高山者佳，均州土俗亦呼爲鹿葱。」

關於其產地，以嘉祐所引范子計然 即吳越時范蠡所指「藜蘆出河東，黃白者善。」爲最早，即今山西省地。至魏晉時期之別錄曰：「生太山山谷。」指山東省泰山爲古來之名產地。至南北朝時，陶注曰：「今近道處處有。」嘉祐引蜀本圖經曰：「今所在山谷皆有。」蓋已逐漸普及成爲各地熟知之物矣。至圖經本草則綜述其產地曰：「藜蘆生泰山山谷，今陝西山南東西州郡皆有之。遼州、均州、解州者尤佳。」指出湖北省長江以北，漢水以西，陝西省終南山以南，河南省北嶺以南，四川省劍閣以東，大江以南之地，所謂山南東道與山南西道各州郡之廣大地區皆有出產。而以遼州（今山西省遼縣）、均州（今湖北省襄陽縣）、解州（今山西省解縣）三地所產者爲最佳。

三、性味、藥能

關於藜蘆之性味，本經曰：「味辛。寒。」別錄曰：「苦。微寒。有毒。」嘉祐引吳氏本草曰：「神農雷公：辛。有毒。歧伯：鹹。有毒。李氏：大毒。大寒。扁鵲：「苦有毒。」藥對曰：「黃連爲之使。反細辛、芍藥、五參、惡大黃。」均指爲毒物。

關於藜蘆之藥能，本經曰：「主蠱毒、欬逆、洩痢、腸澼、頭瘍、疥癢惡瘡、殺諸蟲毒、去死肌。」

別錄曰：「療噦逆、喉痺不通、鼻中息肉，馬刀爛瘡。」

嘉祐引藥性論曰：「藜蘆。使。有大毒。能主上氣，去積年膿血，泄痢，治惡風，瘡疥，癬頭禿。殺虫。」

圖經曰：「此藥大吐上膈風涎，開風癩病，小兒嘔痢，用錢七一字，則惡吐人。又用通項，令人嚏。而古經本草云療嘔逆，其效未詳。」

衍義曰：「藜蘆爲末細調，治馬疥痒。」

綱目曰：「噦逆用吐藥，亦反胃，用吐法去痰積之義。吐藥不一，常山吐癩痰，瓜丁吐熱痰，烏附尖吐溼痰，萊菔子吐氣痰，藜蘆則吐風痰者也。按張子和儒門事親云：一婦病風癩，自六七年得驚風後，每一二年一作，至五七年五七作，三十歲至四十歲則日作，或甚一日十餘作，遂昏癡健忘，求死而已。值歲大饑，采百草食，於野中見草若葱狀，采歸蒸熟飽食，至五更忽覺心中不安，吐涎如膠，連日不止，約一二斗，汗出如洗，甚昏困，三日後遂輕健，病去食進，百脈皆和。以所食葱訪人，

乃蔥蒨苗也，卽本草藜蘆是矣。圖經言能吐風病，此亦得吐法耳。我朝荆和王妃劉氏，年七十，病中風不省人事，牙關緊閉，群醫束手。先考太醫吏目月池翁診視，藥不能入，自午至子，不獲已，打去一齒，濃煎藜蘆湯灌之。少頃，噫氣一聲，遂吐痰而甦，調理而安，藥弗瞑眩，厥疾弗瘳，誠然。」

綜上述，藜蘆之毒性極高，主要爲外用殺蟲，並作爲催吐劑。

四、修治、方用

藜蘆之修治只有下列二則，陶注曰：「用之剔取根，微炙之。」雷公炮炙論曰：「凡採得去頭，用糯米泔汁煮之，從巳至未，曬乾用。」

關於方用，證類所引六方：

- ① 聖惠方 1：治身而黑痣。
- ② 千金翼 1：治牙齒蟲痛。
- ③ 經驗方 1：治中風不語。
- ④ 百一方 1：治黃疸。
- ⑤ 斗門方 1：治疥癬。
- ⑥ 簡要濟衆 1：治中風不省人事。

綱目所引蓋舊六新十三，舊六如同證類所引，新十三實爲新十二，茲摘錄新十二於下：

- ① 經驗方：治諸風痰飲。
- ② 聖惠方：治諸風頭痛。
- ③ 保命集：治久瘡痰多。
- ④ 飲食肘後：痰瘡積瘡。
- ⑤ 肘後：胸中結聚。
- ⑥ 聖濟方：鼻中瘡肉。
- ⑦ 肘後方：白禿蟲瘡。
- ⑧ 直指方：頭生蟻虱。
- ⑨ 本事方：頭風白屑。
- ⑩ 聖濟錄：反花惡瘡。
- ⑪ 陶隱居方：羊疽瘡癢。
- ⑫ 德生堂方：治誤吞水蛭。

第四節 藜蘆之生藥學文獻考察

藜蘆屬植物之種類極多，在美洲主要的爲 *Veratrum viride* (綠藜蘆)，在歐洲主要的爲 *V. album* (白藜蘆)，在日本的主要的爲 *V. grandiflorum* (山藜蘆)，在中國大陸上主要的爲 *V. nigrum* (黑藜蘆)，而 *V. formosanum* (臺灣藜蘆) 爲臺灣固有種，分布於臺灣全境海拔 2500～3570m，向陽草原地帶。

依據中國藥材學對黑藜蘆之根橫切面組織學上之描述爲：①表皮爲一系列細胞，木栓化；②根被的

細胞壁皺縮，扁平形；③皮層佔根的極大部分、薄壁細胞中，含有草酸鈣針晶束及澱粉粒，內皮層細胞呈類方形，側壁及內壁木栓化增厚，外壁薄而皺縮；④中柱部維管束輻射型，髓部較小，細胞壁木化，不含澱粉粒。

關於其成分⁽⁵²⁾，Veratrum alkaloid一詞係指由 *Veratrum* 所抽得之 alkaloids，*Veratrum* 包含下列 *Veratrum*，*Zygadenus*，*Schoenocaulon* 三屬。*Veratrum alkaloid* 主要具有 steroid 結構，而在環中含有二級或三級 N。主要可分成 *Jerveratrum alkaloids* 及 *Ceveratrum alkaloids* 二大類。*Jerveratrum alkaloid* 之結構與 cholesterol 相似，含二級 N，以 free alkaline 或與一分子 D-glucose 結合成 glycoalkaloids 而存在。*Ceveratrum alkaloids* 為 tertiary amine，在植物中與各種 alicyclic or aromatic organic acid 結合，以 ester form 存在。其中 *Zygadenine*，*Veracevine* 皆為 monoester，而 *germine*，*protoverine* 為 polyesters 可分為下列各類，並列舉其代表性化合物。

Jerveratrum alkaloids: *veratramine*，*jervine*。

Glycosidic alkaloids of the *jerveratrum* group: *Veratrosine*，*pseudojervine*。

Ceveratrum alkaloids: *Zygadenine*，*Veracevine*，*cevine*，*germine*，*protoverine*。

Esters of *Zygadenine*: *Zygacine*，*angeloylzygadenine*，*vanilloylzygadenine*，
veratroylzygadenine。

Esters of *veracevine*: *cevaccine*，*cevadine*，*vanilloylveracevine*，*veratridine*。

Esters of *germine*: *germitetrine*，*germitrine*，*neogermitrine*，*germerine*，*germidine*，
protoveratridine。

esters of *protoverine*: *protoveratrine A*，*protoveratrine B*。

另外 *veriloid* 係指由 *V. viride* 所抽得之生物鹼混合物。*Veratrine* 亦為一混合物，主要含有 *cevadine*，*veratridine*。

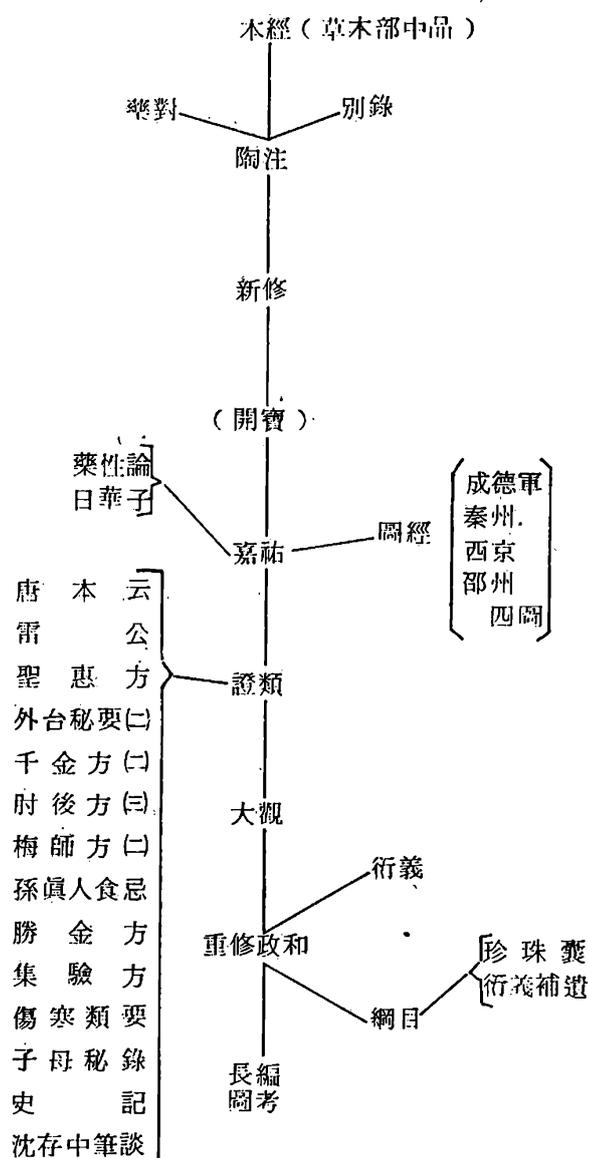
第五節 藜蘆之藥理學文獻考察

1867年 von Bezold⁽⁵²⁾發現 *veratrine* 可以造成反射性降壓，使心跳減慢之記事開其端緒，迄今有關 *Veratrum alkaloids* 之藥理學文獻日趨豐富，新近報告繼續推出。由於 *Veratrum alkaloid* 對易興奮細胞皆有作用，因此藥理作用相當廣泛，諸如降壓、催吐、神經傳達物質之釋出等。其中較重要之文獻有 *Krayer, O. et al 1946*⁽⁵³⁾，*Benforado, J.M. 1967*⁽⁵²⁾，*Minchin, M. C. 1980*⁽⁵⁴⁾。

至於臺灣藜蘆有關文獻有 *Hsieh, M.T., Lin, W.C. et al 1980*⁽⁵⁵⁾。其水粗提取物之降壓作用具有 *Bezold-Jarisch reflex* 之效應。

第六節 苦參之本草考察

苦參之本草系統圖



一、藥名

苦參爲本經⁽¹⁰⁾ 草木部中品，別錄⁽¹¹⁾、陶注⁽¹⁰⁾、新修⁽⁴²⁾、嘉祐⁽⁴³⁾、圖經⁽⁴⁴⁾、衍義⁽⁴⁵⁾、證類⁽⁴⁶⁾、綱目⁽⁴⁷⁾、圖考長編⁽⁴⁸⁾、以及圖考⁽⁴⁹⁾等歷代諸家本草均有著錄。至於苦參之別名，本經曰：「一名水槐、一名苦藟。」別錄曰：「一名地槐、一名菟槐、一名驕槐、一名白莖、一名虎麻、一名岑莖、一名祿白、一名陵郎。」新修將虎麻寫成虎林，岑莖寫成祿莖，陵郎寫成陵郎。而重修政和將陵郎寫成陵郎。綱目另有別名曰：「苦骨、野槐。」

綱目之「釋名」曰：「苦以味名。參以功名。槐以葉形名也。苦識與菜部苦藟同名異物。」弘景曰：「葉極似槐樹故有槐名。」圖經曰：「葉碎青色極似槐葉故有水槐名曰。」至於其他名稱未見有加以注釋者。

二、形態、產地

關於苦參之形態，陶注曰：「葉極似槐樹，故有槐名，花黃，子作莢。」圖經曰：「其根黃色，長五七寸許，兩指^指細。三五莖並生，苗高三四尺已來。葉碎青色極似槐葉，故有水槐名。春生冬凋，其花黃白，七月結實如小豆子，河北生者無花子。」綱目曰：「七八月結角如蘿蔔子，角內有二三粒，如小豆而堅。」綜如上述，大體上可以認定為豆科植物。

關於苦參之產地，別錄曰：「生汝南山谷及田野。」即今河南省地。至南北朝時，陶注曰：「今出近道，處處有。」蓋已逐漸普及成為各地熟知之物矣。

三、性味、藥能

關於苦參之性味：本經曰：「味苦。寒。」別錄曰：「無毒。」藥對曰：「玄參為之使、惡貝母、漏蘆、菟絲、反藜蘆。」綱目曰：「伏汞。制雌黃焰消。」

關於苦參之藥能：本經曰：「主心腹結氣、癥瘕積聚、黃疸、溺有餘瀝、逐水、除癰腫，補中明目，止淚。」

別錄曰：「養肝膽氣，安五臟，定志益精，利九竅，除伏熱，腸癖，止渴醒酒，小便黃赤，療惡瘡下部^腫，平胃氣，令人嗜食，輕身。」

陶注曰：「患介者，一兩服亦除，蓋能殺蟲。」

新修曰：「久服輕身不老，明目，有驗。」

嘉祐引藥性論曰：「苦參能治熱毒風，皮膚煩躁，生瘡，赤癩眉脫；主除大熱，嗜唾，治腹中冷痛，中惡腹痛，除體悶，治心腹積聚。」

嘉祐引日華子曰：「殺疔蟲，炒帶煙出為末，飯飲下，治腸風，瀉血，并熱痢，其法用苦參五斤切以好酒三斗，漬三十日，每飲一合，日三，常服不絕，若覺痺，即差。取根皮末服之，亦良。」

衍義曰：「苦參，有朝士苦腰重，久坐旅拒，十餘步然後能行。有一將佐謂朝士曰；見公日逐以藥措齒，得無用苦參否？曰：始以病齒，用苦參已數年。此病由苦參入齒，其氣味傷腎，故使人腰重。後有太常少卿舒昭亮用苦參措齒，歲久亦病腰，自後悉不用，腰疾皆愈。此皆方書舊不載者。有人病遍身風熱細^瘡，痺痛不可忍，連胸、頸、臍、腹及近隱皆然，涎痰亦多，夜不得睡。以苦參末一兩，皂角二兩，水一升，揉濾取汁，銀石器熬成膏，和苦參為丸，如梧桐子大。食後溫水後二十至三十九，次日便愈。」

證類引新修之別抄本曰：「治^酸，療惡蟲。」

綱目曰：「炒存性，米飲服，治腸風，瀉血，并熱痢。」

由上觀之，苦參主要用於解熱、鎮痛、殺蟲、治疹。但久服有引發腰重之副作用。

四、修治、方用

關於苦參之修治，別錄曰：「三月、八月、十月採根暴乾。」陶注曰：「酒漬，飲之多差。」新修曰：「以十月收其實，餌如槐子法，久服，輕身不老，明目、有驗。」圖經曰：「五月、六月、八

月、十月採根暴乾用。」證類引雷公炮炙論曰：「凡使不計多少，先預用糯米濃泔汁，浸一宿，上有腥穢氣，並在水面上浮，並須重重淘過，即蒸，從巳至申出，曬乾，細剉用之。」

關於苦參之方用，證類所引計有：

1. 聖惠方：治傷寒。
2. 外臺秘要二：一治傷寒結胸，一治小兒身熱。
3. 千金方二：一治狂邪發惡，一治飲食中毒。
4. 肘後方三：一治穀疸食勞，一治時氣垂死者，一治卒心痛。
5. 梅師方二：一治飲食中毒，一治傷寒。
6. 孫真人食忌：治中惡心痛。
7. 勝金方：治時疾熱病，狂言，心躁。
8. 集驗方：治毒熱足腫疼。
9. 傷寒類要方：治瘟氣病欲死。
10. 子母秘錄方：小腹熱痛。
11. 太倉公方：治齩齒。
12. 沈存中筆談：久用苦參，致腰重。

綱目所引稱舊 9 新 19，然出入頗大，茲摘錄如下：

1. 千金方：熱病狂邪。
2. 外臺秘要二：一治傷寒結胸，一治小兒身熱。
3. 肘後方四：一治穀疸食勞，一治上下諸瘰，一治鼠瘦惡瘡，一治中惡心痛。
4. 集驗方：毒熱足腫。
5. 保壽堂方：夢遺食減。
6. 子母秘錄：小腹熱痛。
7. 梅師方：飲食中毒。
8. 仁存堂方：血痢不止。
9. 醫方摘要：大腸脫肛。
10. 普濟方二：一治齒縫出血，一治鼻瘡膿臭。
11. 御藥院方：肺熱生瘡。
12. 和劑局方：腎存風毒。
13. 直指方：下部漏瘡。
14. 備急方：瘰癧結核。
15. 衛生寶鑑：湯火傷灼。
16. 積德堂方：赤白帶下。
17. 蘇頌：治大風癩疾。
18. 衍義：遍身風疹。
19. 太倉公方：治齩齒風痛。

20.時珍：治產後露風。

21.金匱要略：妊娠難下。

第七節 苦參之生藥學文獻考察

關於苦參之生藥學研究，最早見於藤田直市⁵⁰博士於1953年就 *Sophorae angustifolia* 之根予以剖檢，並繪製組織圖。

苦參之成分，據顏焜熒博士常用中藥之藥理一書指出，主要含有 alkaloids 及 flavonoids 其中以 matrine-alkaloid 為主。所含之 alkaloids 可分為下列三型：

matrine 型：d-matrine, d-oxymatrine, d-sophoranol, l-sophocarpine, l-sophoramine, sparteine 型：l-amagyrine, l-baptifoline.

cytisine 型：l-N-methyl cytisine.

至於所含之 flavonoids 有 isoanhydroicaritin, nor-anhydroicaritin isoxanthohumol 及 xanthohumol。

第八節 苦參之藥理學文獻考察

依最近文獻：苦參煎劑在試管中，高濃度 (1:100) 對結核桿菌有抑制作用。煎劑 (8%)，水浸劑 (1:3) 於體外對若干皮膚真菌有不同程度之抑制作用。醇浸膏在體外尚有抗滴蟲作用，其強度弱於黃連，而接近蛇床子。

Matrine-alkaloid 之主要藥理作用，依石坂友太郎氏⁵¹ (1903) 報告指出：matrine 對於中樞神經系具麻痺的作用，先大腦被麻痺，漸次使癱瘓中樞興奮引起強度痙攣，終至於橫膈膜及呼吸運動神經末稍麻痺停止呼吸而致死。對於溫血動物，施以少量靜脈注射則因刺激延髓之血管運動中樞，而使血壓上升，脈搏弛緩、不整，但瞬間即可恢復；大量時則因血管運動中樞麻痺，致使血壓下降，呼吸停止。

第三章 實驗之部

第一節 實驗材料之製備

臺灣藜蘆 (VFR) 根莖陰乾後，研成粗粉，取 100 公克置於圓底燒瓶內加蒸餾水 2 公升，於 60°C 水浴中加熱 12 小時，傾出上清液，抽取直至上清液無色為止。收集抽出液，於 60°C 減壓濃縮至呈黏稠狀，再分散於蒸發皿中，置於烘箱內在 60°C 定溫下烘乾，然後研成細粉。100 公克生藥抽得 45 公克粉末，抽取率為 45%。於乾燥器中保存備用，臨用時取出粉末以生理食鹽水溶解，離心取其上清液，投與時以生理食鹽水稀釋至適當濃度。

苦參 (SR) 根陰乾後粗切，其製備方法與臺灣藜蘆相同，100 公克生藥抽得 14 公克粉末，抽取率為 14%。臨用時取出粉末以生理食鹽水溶解，離心取其上清液，投與時以生理食鹽水稀釋至適當濃度。

本實驗所使用之動物，小白鼠為 ICR 係 Swiss webester，大白鼠為 Sprague-Dawley。

第二節 實驗方法

一、急性毒性試驗及中毒現象之觀察

本實驗使用體重 20 ~ 25 公克雄性小白鼠，依 Litchfield and Wilcoxon 方法⁽⁵⁶⁾，測定藥物由腹腔及尾靜脈給予後，臺灣藜蘆 (VFR) 在 24 小時內；苦參 (SR) 在 72 小時內，可使實驗動物一半死亡之劑量及 95% 可信限，以作為以下各實驗用藥劑量之指標，並觀察其中毒症狀。

二、苦參與藜蘆併用時對一半致死劑量之影響

本實驗使用體重 20 ~ 25 公克之雄性小白鼠，先投與苦參 120mg/kg S.C. 15 分鐘後，再由腹腔及尾靜脈給予不同劑量之臺灣藜蘆，依上述方法，測定苦參與藜蘆併用時，在 24 小時內，可使實驗動物一半死亡之劑量及其 95% 可信限。並觀察其中毒症狀。

三、苦參與藜蘆併用對作嘔症狀發作時間及導致死亡時間之影響

使用體重 20 ~ 25 公克雄性小白鼠，先投與苦參 120mg/kg S.C.，15 分鐘後，再給予臺灣藜蘆 500mg/kg i.p.，記錄其引起作嘔症狀之發作時間及導致死亡之時間，與臺灣藜蘆單獨投與所引起作嘔症狀發作及導致死亡之時間為對照組比較之。

四、苦參與藜蘆併用對作嘔症狀發作次數之影響

使用體重 20 ~ 25 公克雄性小白鼠，苦參 30, 60mg/kg 與臺灣藜蘆 15, 30, 45mg/kg 分別同時併用，由尾靜脈注射，測定其引起作嘔症狀發作之次數，與臺灣藜蘆單獨投與所引起作嘔症狀之發

作次數作為對照組比較之。

五、苦參與藜蘆併用時對自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」(MK-Animex)，以體重約 20 公克雄性小白鼠，每群 5 隻，臺灣藜蘆 15, 30, 60mg/kg；苦參 60, 120mg/kg 分別於上午 8 時及下午 1 時由頸部皮下注射，投藥後 10 分鐘開始連續 5 小時記錄觀察。對照組係以生理食鹽水作皮下注射。

又苦參 120mg/kg 與臺灣藜蘆 30mg/kg 於上午 8 時同時皮下注射，投藥後 10 分鐘開始連續 5 小時記錄觀察，而檢討其對運動量之影響。

六、苦參與藜蘆併用對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響

本項實驗所使用於改變腦內單胺系統之物質的劑量及時間分別為：DL- α -Methyl-p-tyrosine methylester (α -MT) 100mg/kg i.p.，2 小時前處理。Dexamphetamine sulfate (d-AMPH) 0.5mg/kg S.C.，同時投與。5-Hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) 50mg/kg i.p.，同時給予。DL-P-Chlorophenylalanine (PCPA) 200mg/kg i.p.，(溶於 0.5% CMC)，24 小時前處置。Pargyline hydrochloride 50mg/kg i.p.，1 小時前處置。Reserpine 5mg/kg i.p. (以少許醋酸助溶)，20 小時前處置。以上物質之配製，除特別註明外，皆溶解於生理食鹽水。

臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 單獨給予，及臺灣藜蘆 30mg/kg 與苦參 120mg/kg 同時投與(S.C.)，和上述物質分別併用，依前述(方法五)測定其自發運動量。

七、苦參與藜蘆併用對大白鼠腦內單胺濃度之影響

本項實驗使用體重 250-260 公克雄性大白鼠，每組 6 隻。臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 苦參 120mg/kg S.C. 各別投與，及臺灣藜蘆 30mg/kg 與苦參 120mg/kg 同時併用(S.C.)，各別在上午十點至十點半間皮下注射，注射後 30 分鐘及 4 小時，斷頭，取出全腦，將此腦組織在冰粒中保持冷凍，使用 homogenizer 研勻之。單胺及其代謝物之濃度係使用高速液態層析儀(HPLC Model 440 waters) 檢出器 U.V. 280nm; U-Bondapark phenyl column) 測定之。分離溶出物面積係使用 Data Model 730 型記錄之。

第三節 實驗結果

一、急性毒性試驗及中毒症狀之觀察

小白鼠經腹腔及尾靜脈注射，給藥後測定臺灣藜蘆 (VFR) 在 24 小時內，苦參 (SR) 在 72 小時內，使實驗動物一半死亡之劑量 (LD50) 及其 95% 可信限如表 1 所示。

Table 1. LD50 and 95% confidence limits of VFR and SR in mice.

| Drugs | Route | LD50 | (95% confidence limits) |
|-------|-------|------------|-------------------------|
| VFR | i.p. | 325mg/kg | (276.0-382.0) |
| | i.v. | 100mg/kg | (62.0-161.3) |
| SR | i.p. | 1,200mg/kg | (744.0-1,935.5) |
| | i.v. | 600mg/kg | (486-741) |

中毒症狀之觀察

小白鼠由腹腔及尾靜脈注射臺灣藜蘆後，活動性減低，及產生作嘔症狀 (retching movement) ——即以小白鼠嘴張開，嘴部向下，頸部向上突之動作，及吐出粘液為指標，如圖 1 所示。以尾靜脈注射時初期可見小白鼠有較明顯之頭部震顫現象，且有的呈現暫時性的休克。大劑量時，呼吸困難、發紺，最後死亡。

(1)小白鼠由腹腔及尾靜脈注射苦參後，活動性減低，踣距於一隅，最後抑鬱而死。尾靜脈注射大劑量時，可見嘴巴張開，噴出泡沫的現象。

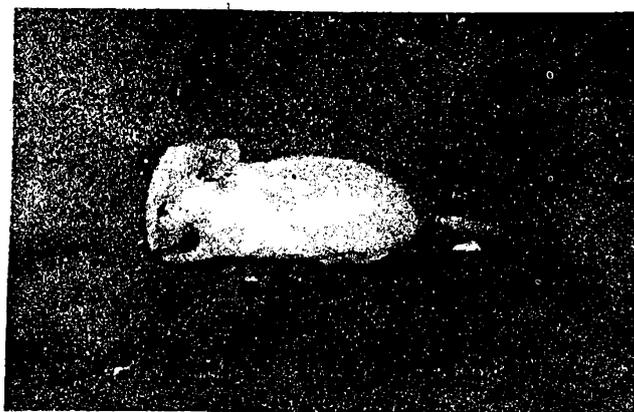


Fig. 1. The retching movement syndrome induced by VFR in the mouse.

二、苦參與藜蘆併用時對一半致死劑量之影響

如圖 2 所示，小白鼠先投與苦參 120mg/kg S.C. 15 分鐘後，再由腹腔及尾靜脈給予臺灣藜蘆，在 24 小時內可使實驗動物一半死亡之劑量及 95% 可信限降低。其中毒症狀無顯著現象產生，唯作嘔症狀之發作有增強之現象。

三、苦參與藜蘆併用時對作嘔症狀發作時間及導致死亡時間之影響

苦參 120mg/kg S.C. 15 分鐘後，再給予臺灣藜蘆 500mg/kg S.C.。如表 2 所示，臺灣藜蘆單獨投與所引起之作嘔症狀發作時間及導致死亡時間，由於與苦參作用而呈現顯著縮短。

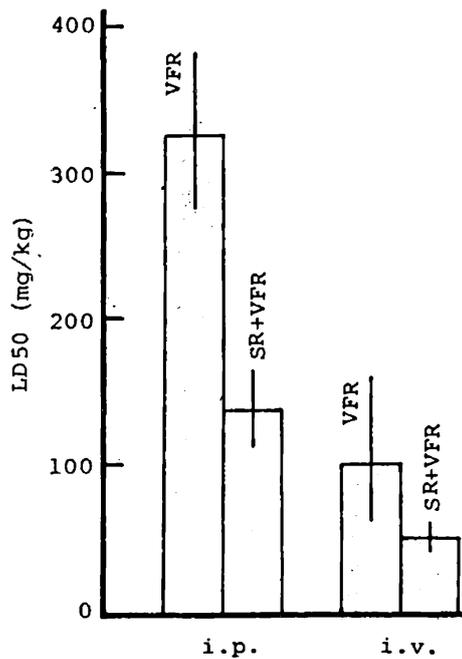


Fig. 2. The influence of SR on the LD50 of VFR. All mice were treated with SR 120mg/kg S.C. 15 minutes before administrating VFR. Vertical bars represent the LD50 and 95% confidence limits.

Table. 2. The influences of SR on the onset of retching macement and the time of fatality of VFR in mice.

| Drugs | onset of retching movement (min.) | time of fatality (min.) | No. of animals |
|--------|-----------------------------------|-------------------------|----------------|
| VFR | 2.45±0.96 | 12.62±1.34 | 8 |
| SR+VFR | 1.79±0.09*** | 4.37±0.71*** | 9 |

Mice were treated with SR 120mg/kg S.C. 15 minutes before administrating VFR 500mg/kg S.C. ***P<0.001 compared with VFR 500mg/kg S.C.

四、苦參與藜蘆併用對作嘔症狀發作次數之影響

臺灣藜蘆靜脈注射所引起作嘔症狀發作之次數，隨劑量之增加而增加，以給藥後 5 分鐘內發作之次數最多，其消失之時間亦隨劑量之不同有所差別：15mg/kg 於 10 分鐘後消失，30mg/kg 於 20 分鐘後消失，45mg/kg 可延長至 25 分鐘，如圖 3 所示。

苦參 60mg/kg 分別與臺灣藜蘆 15, 30mg/kg 同時併用 (i.v.)，對臺灣藜蘆所引起作嘔症狀發作之次數有增加作用，尤以與臺灣藜蘆 15mg/kg 同時併用較為顯著，於前 5 分鐘就有增加作用，並可延長至 15 分鐘。與臺灣藜蘆 30mg/kg 同時併用時，只在第 10 及 15 分鐘有增加現象。苦參 30mg/kg 與臺灣藜蘆 15mg/kg 及苦參 60mg/kg 與臺灣藜蘆 45mg/kg 同時併用時 (i.v.)，苦參對臺灣藜蘆所引出作嘔症狀發作之次數並無影響，如圖 4 所示。

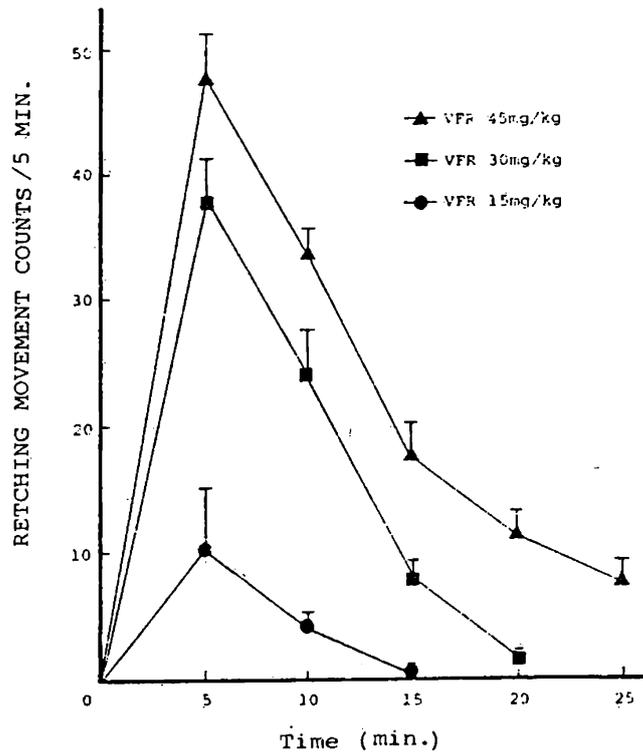


Fig. 3. The effects of VFR on the retching movement in mice. Drugs were administered by the intravenous injection. Vertical bars show mean \pm S.E. (n=12)

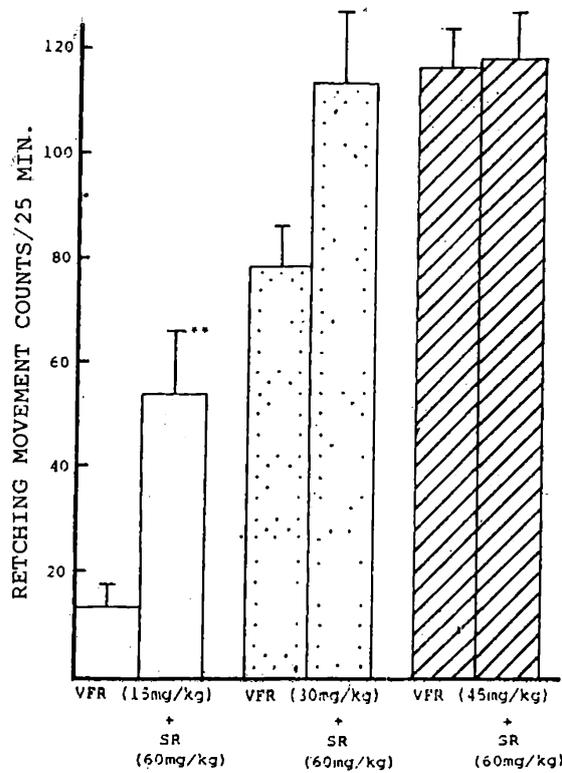


Fig. 4. The influence of SR on the retching movement induced by VFR. Vertical bars are shown the means \pm S.E. (n=12). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with each control group, respectively.

五、苦參與藜蘆併用時對自發運動量之影響

如圖 5 所示，臺灣藜蘆 15mg/kg S.C. 單獨投與之自發運動量初期無變化，於 240 及 300 分鐘時呈現增高之傾向。30mg/kg S.C. 於 60 分鐘時之運動量有減少現象，於 240、300 分鐘時，有增加之傾向。60mg/kg S.C. 自發運動量數於 60 分鐘時有更減低之傾向，於 240 及 300 分鐘時呈現更顯著之運動量增加。

如圖 6 所示，苦參 60, 120mg/kg S.C. 單獨投與之自發運動量僅於 60 分鐘時有減少之傾向，其他與對照組比較之，在統計上無顯著之意義。

如圖 7 所示，臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 單獨組於 60 分鐘時所呈現之運動量減少現象，由於與苦參 120mg/kg S.C. 併用而呈現統計學上有意義之減少，且其單獨組於 240 分鐘所呈現之運動量增加現象，亦由於苦參 120mg/kg 併用而呈現統計學上有意義之增加。

六、苦參與藜蘆併用對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響

由使用 Animex 裝置，臺灣藜蘆與苦參併用，對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響，其結果如表 3 所示。

1. 由 α -methyl-p-tyrosine (α -MT) 所引起之運動量，當與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C.；及與臺灣藜蘆 30mg/kg 和苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.)，不受影響。

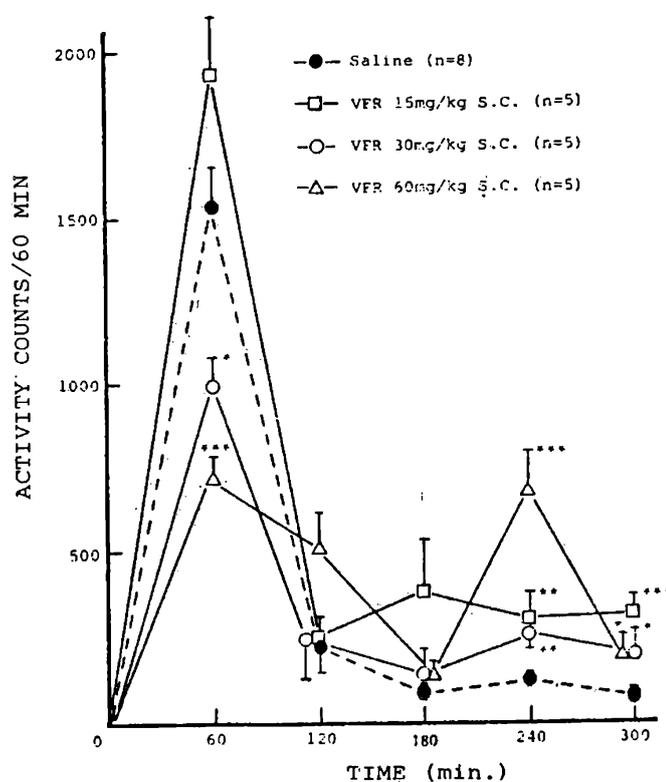


Fig. 5. Effect of VFS on the locomotor activity in mice. Vertical bars represent means \pm S.E. * P < 0.005, ** P < 0.01, *** P < 0.001 compared with control group at same period.

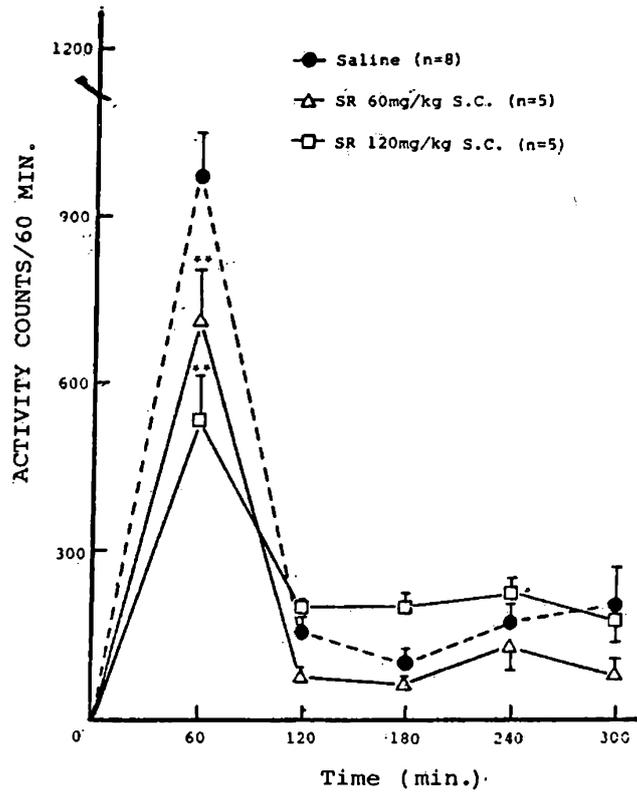


Fig. 6. Effect of SR on the locomotor activity in mice. Vertical bars represent means±S.E. **P<0.01 compared with control group at the same period.

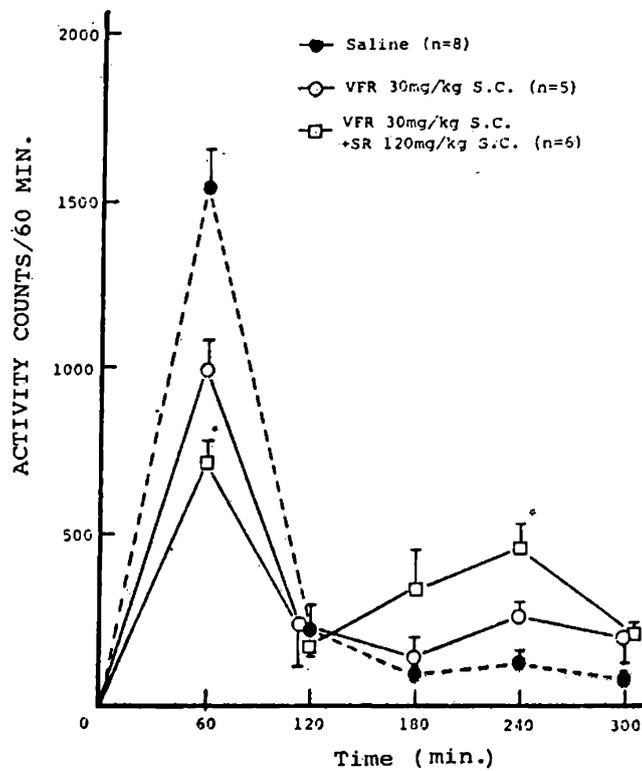


Fig. 7. The influence of SR on the locomotor activity induced by VFR in mice. Vertical bars represent the means±S.E. *P<0.05 compared with VFR group at the same period.

2. 由 dexamphetamine (d-AMPH) 所引起之運動量，當與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 併用時不受影響，但當臺灣藜蘆 30mg/kg 與苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.)，則 d-AMPH 所引起之運動量被抑制。

3. 由 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) 所引起之運動量，當與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 併用時不受影響，但當與臺灣藜蘆 30mg/kg 和苦參 120mg/kg 同時併用時，則 5-HTP 之運動量被抑制。

4. 由 p-Chlorophenylalanine (PCPA) 所引起之運動量，與臺灣藜蘆併用時，則 PCPA 之運動量被抑制。當與臺灣藜蘆 30mg/kg 和苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.)，PCPA 之運動量更顯著的被抑制。

5. 由 pargyline 所引起之運動量，與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 併用時，pargyline 之運動量被抑制。當與臺灣藜蘆 30mg/kg 和苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.)，pargyline 之運動量更顯著的被抑制。(120 分鐘時，pargyline 單獨組運動量為 744.2 ± 123.36 ，pargyline+VFR 運動量為 374.6 ± 99.36 $P < 0.5$ ，pargyline+VFR+SR 運動量為 62.4 ± 4.65 $P < 0.001$)。

6. 由 reserpine 所引起之運動量，與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 併用時，reserpine 之運動量不受影響，但當與 VFR 30mg/kg 和苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.)，則 reserpine 之運動量被抑制。

七、苦參與藜蘆併用對大白鼠腦內單胺之影響

如圖 8 所示，臺灣藜蘆 30mg/kg S.C.，苦參 120mg/kg S.C. 於投藥後 30 分鐘，對於大白鼠腦內 Dopamine (DA)，Serotonin (5-HT)，Nonepinephrine (NA) 濃度無變化。但可使 DA 之代謝物 Homovanillic acid (HVA) 及 5-HT 之代謝物 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 濃度呈現顯著之增加。當臺灣藜蘆 30mg/kg 與苦參 120mg/kg 同時合併給藥時 (S.C.)，其對 DA，5-HT，NA 濃度亦無影響，但可使 HVA，5-HIAA 的濃度呈現顯著之增加。

如圖 9 所示，臺灣藜蘆 30mg/kg S.C.，苦參 120mg/kg S.C. 於投藥後 4 小時，對大白鼠腦內 DA，NA，HVA，5-HIAA 的濃度無變化，但可使 5-HT 的濃度減低。當臺灣藜蘆 30mg/kg 與苦參 120mg/kg 同時併用時 (S.C.) 對 DA，NA，HVA，5-HIAA 的濃度亦無影響，5-HT 的濃度雖有減少現象，但與臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 單獨組比較並無統計學上的意義。

Table. 3. Effect of various drugs on the locomotor activity produced by VFR and SR+VFR in mice.

| Treatment [†] | NO. of group | 1hr activity (mean±S.E.) | Probability ^{††} |
|------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|
| α -MT (control) | 5 | 623±150.36 | |
| α -MT+VFR | 5 | 271.8±72.93 | N.S. |
| α -MT+SR+VFR | 5 | 309.4±30.07 | N.S. |
| d-AMPH (control) | 5 | 1815±192.6 | |
| d-AMPH+VFR | 5 | 1392.8±100.18 | N.S. |
| d-AMPH+SR+VFR | 5 | 955.4±148.12 | P<0.05 |
| 5-HTP (control) | 5 | 877±78.63 | |
| 5-HTP+VFR | 5 | 585.4±104.46 | N.S. |
| 5-HTP+SR+VFR | 5 | 457.4±32.34 | P<0.01 |
| PCPA (control) | 5 | 2739±247.75 | |
| PCPA+VFR | 5 | 1727.6±269.93 | P<0.05 |
| PCPA+SR+VFR | 5 | 547.4±37.63 | P<0.01 |
| pargyline (control) | 5 | 1054.6±255.59 | |
| pargyline+VFR | 5 | 308±72.43 | P<0.05 |
| pargyline+SR+VFR | 5 | 269±51.75 | P<0.05 |
| reserpine (control) | 5 | 1350±200.32 | |
| reserpine+VFR | 5 | 628.6±117.27 | N.S. |
| reserpine+SR+VFR | 5 | 405.4±71.86 | P<0.05 |

[†] Different groups of mice were pretreated (or simultaneously treated) with drugs, then they received either VFR 30mg/kg S.C. or VFR 30mg/kg S.C.+SR 120mg/kg S.C.. The drugs were: α -MT (100mg/kg i.p., 2hr before), d-AMPH (0.5mg/kg S.C., simultaneously), 5-HTP (50mg/kg i.p., simultaneously), PCPA (200mg/kg i.p., 24hr before), Pargyline (50mg/kg S.C., 1hr before), reserpine (5mg/kg i.p., 20hr before).

^{††} Probability was calculated according to students' "t"-test. The statistic significance (P) is shown that each drug combined with VFR or VFR+SR was compared with control group of each drug, respectively.

N.S. denotes "non-significant".

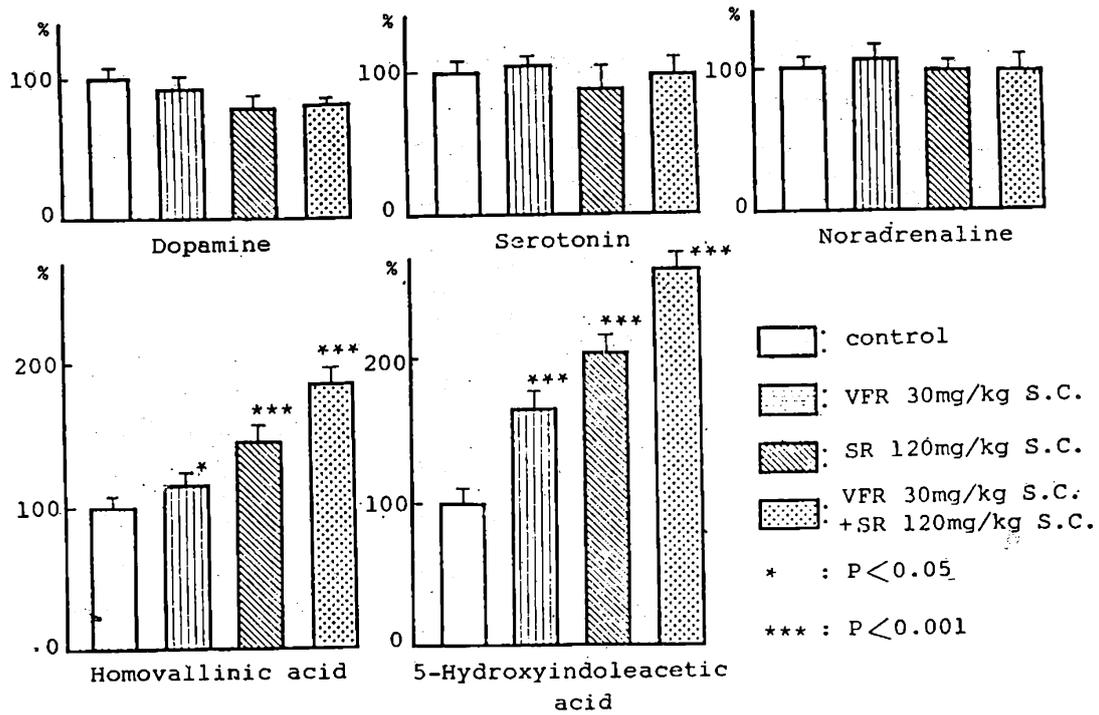


Fig. 8. Effects of VFR, SR, and VFR+SR on whole brain monoamine levels of rats. Rats were decapitated 30 minutes after administration of VFR, SR alone or VFR+SR simultaneously. Each column is shown the increased percentage of monoamines or its metabolites (control group is considered as 100%). Each bar represents the mean±S.E. of each group (n=6).

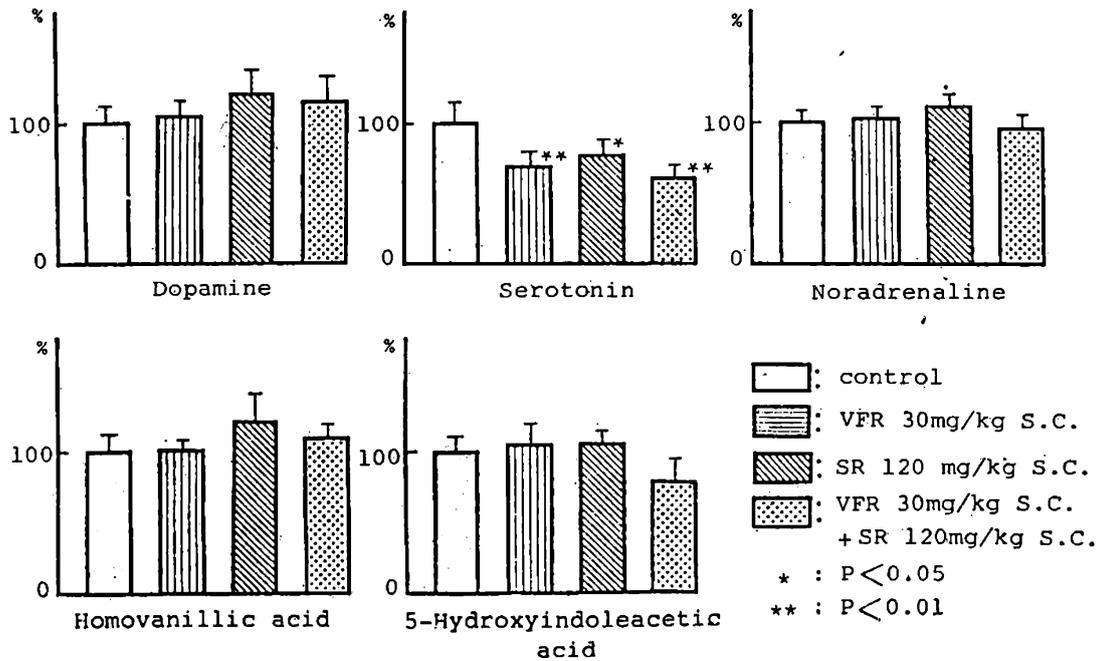


Fig. 9. Effects of VFR, SR and VFR+SR on whole brain monoamine levels of rats. Rats were decapitated 4 hours after administration of VFR, SR alone or monoamines or its metabolites (control group is considered as 100%). Each bar represents the mean±S.E. of each group (n=6).

第四節 討 論

本研究乃就臺灣所產之藜蘆與苦參二藥材，運用藥理學方法，以闡明其對於中樞神經系統相互作用之機轉。首先測定對小白鼠之半致死劑量，臺灣藜蘆與苦參係使用乾燥之水粗提取物，臨用時以生理食鹽水配製，經離心，僅取上清液部分供實驗。若不計溶解問題，依原生藥重量及粗抽出物重量之比例，將 LD₅₀ 之劑量換算成相當原生藥之重量，則臺灣藜蘆腹腔給藥及尾靜脈給藥之 LD₅₀ 分別為 722.2mg/kg 及 222mg/kg。而苦參腹腔給藥及尾靜脈給藥之 LD₅₀，分別為 8.57gm/kg 及 4.28gm/kg。由上可知臺灣藜蘆之毒性極強，而苦參之毒性較為緩和。

小白鼠先投與苦參 120mg/kg S.C.（此為苦參腹腔給藥 LD₅₀ 的十分之一劑量），15 分鐘後再給予臺灣藜蘆，則苦參可以顯著的使臺灣藜蘆腹腔給藥之 LD₅₀ 降低，然對臺灣藜蘆尾靜脈給藥之 LD₅₀ 影響較小；二者 LD₅₀ 之 95% 可信限上下限有互相重疊之情形，此可能因臺灣藜蘆靜脈給藥時，作用相當快以致不易顯出。

在中毒症狀之觀察，當臺灣藜蘆以尾靜脈注射時，有些小白鼠會有短暫性休克出現，此可能與注射之速度，及臺灣藜蘆本身具強降壓作用有關⁽⁵⁵⁾。又小白鼠給予臺灣藜蘆會有流涎的情形發生，偶而有左右擺頭的症狀；當尾靜脈注射大劑量時有的初期會有頭部震顫的症狀出現，這種症狀與 Serotonin⁽⁵⁷⁾ 是否有某種程度的關係，有待進一步求證。

小白鼠先投與苦參 120mg/kg S.C.，15 分鐘後再給予高劑量之臺灣藜蘆 500mg/kg S.C.，則臺灣藜蘆所引起作嘔症狀發作及導致死亡之時間，呈現顯著縮短現象。由以上結果顯示臺灣藜蘆及苦參之間有相互作用的存在，且苦參可以加強臺灣藜蘆的毒性。

又於中毒症狀之觀察時，發現苦參對臺灣藜蘆之作嘔症狀有加強作用。以作嘔症狀為指標——即小白鼠嘴巴向下，頸部向上突，及嘴巴往前張開，計數其自給藥後開始發作至消失時總共發生的次數。當臺灣藜蘆分別投與 15, 30, 45mg/kg i.v. 時，作嘔症狀發作次數隨著劑量增高而增加。苦參與臺灣藜蘆合併使用時由尾靜脈給藥，苦參可以增加臺灣藜蘆單獨組之發作次數，其中以苦參 60mg/kg 臺灣藜蘆 15mg/kg 合併使用的增加作用最顯著，苦參 60mg/kg 亦可以使臺灣藜蘆 30mg/kg 的發作次數增加。但苦參 30mg/kg 與臺灣藜蘆 15mg/kg 及苦參 60mg/kg 與臺灣藜蘆 45mg/kg 併用並無加強作用。故苦參與臺灣藜蘆併用所引起作嘔症狀發作次數之增加作用，可能與二者劑量比有關。

(52)(59)(58)

藜蘆生物鹼所引起的嘔吐作用，被認為是經由 nodose ganglion(或其附近)反射而造成的，與 apomorphine 之作用於 dopamine receptor 者有所不同⁽⁶⁰⁾。它雖不能被 atropine, dimenhydrinate⁽⁶¹⁾，及 phenothiazine derivatives⁽⁶²⁾ 所拮抗，但 veriloid 對於狗所引起嘔吐的 ED₅₀ 却能被 Rauwiloid 所提高⁽⁶³⁾。Rauwiloid 係由 *Rauwolfia serpentina* 抽出的 fat-soluble fraction，其作用與 reserpine 相似，亦具降壓作用。*Rauwolfia serpentina* 所含的生物鹼能使腦中貯存的 catecholamine 及 serotonin 排空，當腦中單胺排空時，能提高藜蘆生物鹼致嘔的 ED₅₀，是故腦中單胺系統與藜蘆生物鹼的致嘔作用可能有關，此關係有待進一步加以探討。苦參所含最主要的生物鹼為 matrine，其對於中樞神經具有麻痺作用，然無致嘔之作用⁽⁵¹⁾。本實

驗在中毒症狀觀察時，發現苦參於高劑量下能使小白鼠嘴巴往前張開，甚至有流涎的情形，惟並無臺灣藜蘆那樣明顯的作嘔症狀，此症狀或為 *matrine* 以外之成分所造成。苦參能加強臺灣藜蘆對於腦內單胺系統之作用，因此其對於作嘔症狀之增強作用，可能與此因素有關係。

藜蘆生物鹼中，其 tertiary alkalines 如 *cevine*, *veracevine*, *germine* 會有反射興奮性增加現象，如使動物有跳躍的情形發生；而其 secondary amine *veratramine* 及其 glycoside *veratrosine* 則會有產生震顫及痙攣，此作用可被 *mephenesin* 及 *ether* 對抗掉。其 ester alkaloid 如 *protoveratrine A and B*, *veratridine*, *germitetrine B* 等會引起作嘔症狀，對於中樞無興奮之作用⁽⁶⁴⁾。臺灣藜蘆對於小白鼠之自發運動量，於 60 分鐘時，15mg/kg S.C. 無影響，而 30, 60mg/kg 有作嘔症狀出現，且呈抑制作用，此抑制作用被認為非真正的抑制作用，乃是由於藜蘆生物鹼對心臟——呼吸及週邊骨骼肌作用的結果⁽⁶⁴⁾。然而臺灣藜蘆給藥後 30 分鐘對於大白鼠腦內 DA 的代謝物 HVA，及 5-HT 的代謝物 5-HIAA 有顯著的增加現象，因此臺灣藜蘆 30, 60mg/kg S.C. 於 60 分鐘的抑制作用似可能與中樞神經系統有關；又臺灣藜蘆 15, 30, 60mg/kg 各別於 240, 300 分鐘時，小白鼠自發運動量有上升現象，且其對大白鼠腦內單胺之測定於 240 分鐘時顯示 5-HT 有減少之情形，故此運動量之上升亦可能與中樞神經系統有關。苦參 120mg/kg 與臺灣藜蘆 30mg/kg 同時併用時，皮下注射，其運動量比臺灣藜蘆單獨組於 60 分鐘時之增加現象呈現更有意義之增加；且腦內單胺濃度之測定結果顯示於 30 分鐘時苦參 120mg/kg S.C. 可以加強臺灣藜蘆 30mg/kg S.C. 使 HVA, 5-HIAA 濃度增加的情形。

藜蘆生物鹼可以使易興奮細胞的興奮性增加，延長其 negative after-potential，而使細胞膜再興奮，單一刺激時造成 repetitive discharge。此乃因藜蘆生物鹼可增加膜對鈉的通透性，而造成去極化作用⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁶⁵⁾。藜蘆生物鹼對神經的去極化作用，可使各種神經傳達物質釋出⁽⁵⁴⁾⁽⁶⁶⁾。第一個被證實的是 *veratridine*, *protoveratrine* 可使經切斷迷走神經的腎上腺髓質及阿託品處理過的狗，增加 catecholamine 之釋放，因此在大劑量下可造成血壓上升⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾。*veratridine* 可使 striatal synaptosomes 之 endogenous, exogenous 之 dopamine 釋出，此作用可由 superfusing fluid 中移去 Ca^{+2} 而部分被抑制⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾。Hypothalamus 所製備之 synaptosome 可因 *veratridine* 之作用，而增強 noradrenaline, 5-hydroxytryptamine 之釋出，此作用也需要 Ca^{+2} 的存在⁽⁶⁷⁾，另外尚可使多種神經傳達物質釋出。本實驗對於大白鼠腦內單胺之測定，30 分鐘時對 DA, NA, 5-HT 之濃度無影響，但卻可使 DA 之代謝物 HVA, 5-HT 之代謝物 5-HIAA 增加，於 4 小時可使 5-HT 之濃度減少，此結果顯示臺灣藜蘆可能具有使神經細胞膜去極化作用而使神經傳達物質釋出。至於苦參也有相同之情形，其可能之原因有待進一步證明。而此作用當二者合併使用時呈現加強現象。

α -methyl-p-tyrosine (α -MT): 係 tyrosine hydroxylase 抑制劑，能阻斷 catecholamine 之合成，而使小白鼠之自發運動量減少⁽⁶⁹⁾。*dexamphetamine* 係釋放 catecholamine⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾ 而使自發運動量增加。此二者與臺灣藜蘆併用時，運動量雖有被抑制的傾向，但統計上無意義，顯示臺灣藜蘆對 catecholamine 系統影響不大。但當與臺灣藜蘆及苦參同時合併使用時，雖然對 α -MT 之運動量無影響（可能是 α -MT 本身運動量太低之緣故），但卻能抑制 *dexamphetamine* 之運動量，此顯

示苦參能加強臺灣藜蘆對抗 catecholamine 之作用。

腦內 serotonin 與 catecholamine 之間存在某種關係，serotonin 可以影響 catecholamine 的各種行爲⁽⁷¹⁾，當投與 p-Chlorophenylalanine (PCPA)——為 tryptophan hydroxylase 抑制劑，使腦內 5-HT 水平降低⁽⁷²⁾，反可引起 catecholamine arousal 而使自發運動增加⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾，而此種作用可因投與 5-HT 或 5-HT 之前驅物質 5-hydroxytryptophan (5-HTP) 所反轉。臺灣藜蘆可以對抗因 PCPA 所造成 catecholamine arousal 之運動量增加，且此種作用可因臺灣藜蘆與苦參併用而使運動量更降低。臺灣藜蘆可以增強因投與 5-HT 前驅物質 5-HTP 所引起運動量減少的作用，且此作用可因臺灣藜蘆與苦參同時合併使用，而使運動量更為減少。

許多報告指出 MAO 抑制劑能加強 amphetamine 運動量增加的作用⁽⁷⁷⁾，然而 pargyline 於 1 小時前處置，可使腦內 5-HT 的量顯著上升，對 DA, NA 的量無影響，以致使運動量下降⁽⁷⁵⁾。臺灣藜蘆對 pargyline 的運動量有抑制作用，顯示其能加強 pargyline 因 5-HT 含量增高所導致的運動量下降。當苦參與臺灣藜蘆同時合併使用時，能使運動量更為降低，此顯示苦參可以加強臺灣藜蘆對 5-HT 的作用。

reserpine 可使腦內 catecholamine 及 5-HT 排空，而產生抑制作用，與臺灣藜蘆合併使用時，雖能使 reserpine 之運動量降低，但統談上並無意義。但當苦參與臺灣藜蘆同時合併使用時，可使運動量顯著的下降，顯示苦參與臺灣藜蘆同時合併使用時，可以加強 reserpine 使腦內單胺排空而產生的抑制作用。

綜合上述，臺灣藜蘆單獨投與可以使由 PCPA, Pargyline 所引起的運動量呈現下降；臺灣藜蘆與苦參同時併用，可以使由 dexamphetamine, PCPA, 5-HTP, pargyline 所引起的運動量呈現更顯著的下降。本實驗顯示臺灣藜蘆與苦參併用時，可以增強臺灣藜蘆對抗 catecholamine，及協同 5-HT 之作用。

第四章 結 論

本研究以臺灣所產相反藥藜蘆與苦參，探討二者之毒性，及在中樞神經系統相互作用的情形，獲致如下結果：

1. 臺灣藜蘆水抽出物對於 ICR 系小白鼠 (Swiss webster) 之 LD₅₀ 及 95% 可信限，得到由腹腔注射時為 325mg/kg (276.0-382.0mg/kg)；由尾靜脈注射時為 100mg/kg (62.0-161.3mg/kg) 之結果。苦參水抽出物對於 ICR 系小白鼠之 LD₅₀ 及 95% 可信限，得到由腹腔注射時為 1,200mg/kg (744.0-1935.5mg/kg)，由尾靜脈注射時為 600mg/kg (486-741mg/kg) 之結果。

2. 臺灣藜蘆與苦參之水抽出物併用時，對於 ICR 系小白鼠，先以苦參 120mg/kg 皮下注射，15 分鐘後再投與臺灣藜蘆，其 LD₅₀ 及 95% 可信限，得到由腹腔注射時為 137mg/kg (113.16-165.85 mg/kg)；由尾靜脈注射時為 50mg/kg (41-60.97mg/kg) 之結果。可證苦參可使臺灣藜蘆之 LD₅₀ 顯著降低。

3. 苦參 120mg/kg 皮下注射前處置，可使臺灣藜蘆 500mg/kg (s.c.) 對於小白鼠引起作嘔症狀

(retching movement) 之發作時間及導致死亡之時間顯著縮短。

4. 苦參 60mg/kg 與臺灣藜蘆 15, 30mg/kg 同時併用，由小白鼠尾靜脈注射時，可使臺灣藜蘆作嘔症狀之發作次數顯著增加。

5. 臺灣藜蘆 30mg/kg (S.C.) 單獨投與所呈現之運動量，於 60 分鐘有減少之現象，而於 240 分鐘有增加之現象。與苦參 120mg/kg (S.C.) 同時併用時，比原來在 60 分鐘時之減少現象呈現更有意義之減少；而在 240 分鐘之增加現象，則呈現更有意義之增加。

6. 臺灣藜蘆 30mg/kg (S.C.) 與影響中樞神經單胺系統之釋放、合成、代謝之 dexamphetamine 0.5mg/kg S.C. (同時給與)、5-HTP 50mg/kg i.p. (同時給與)、PCPA 200mg/kg i.p. (24 小時前處置)、pargyline 50mg/kg i.p. (1 小時前處置)、reserpine 5mg/kg i.p. (20 小時前處置) 等物質同時併用時所產生之運動量呈微弱之抑制現象，由於與苦參 120mg/kg (S.C.) 併用者，呈現更顯著之抑制作用。

7. 臺灣藜蘆 30mg/kg (S.C.) 單獨組於 30 分鐘，對於腦內單胺 NA, DA 及 5-HT 濃度無變化，但對於其代謝物 HVA 及 5-HIAA 濃度呈現增加現象。與苦參 120mg/kg (S.C.) 同時併用時，於 30 分鐘，對於腦內單胺濃度亦無影響；但對於其代謝物 HVA 及 5-HIAA 濃度則呈現更顯著之增加作用。

由於上述之結果獲悉，苦參對於臺灣藜蘆毒性之增強，作嘔症狀發作次數之增加，運動量之變化，及腦內單胺代謝物濃度之增加，顯示統計學上之意義。本研究推定臺灣藜蘆與苦參併用時，對於中樞神經系統顯示其具相互之作用，故昔中醫藥文獻將藜蘆與苦參列於十八反之內，當不無意義。

參 考 文 獻

1. 南北朝，陶弘景：集注神農本草經（小島尚真、森立之重輯），卷 1，13-17，1972，橫田書店。
2. 唐，蘇敬等：新修本草（岡西爲人復原），卷 2，序例，76-95，1964，國立中國醫藥研究所。
3. 民國，那琦：本草學，107，1974，南天書局。
4. 宋，王懷隱：太平聖惠方，卷 2，藥相反。
5. 金，張從正：儒門事親，卷 14。

- 6.明，繆希雍：炮炙大法，用藥凡例。
- 7.明，李時珍：本草綱目，卷17，草部，毒草類，16/47，673，1976，國立中國醫藥研究所。
- 8.同(1)，卷5，草木下品，60/130，86。
- 9.魏晉：名醫別錄（那琦、謝文全重輯），卷2，草木部下品，65/127，112，1977，中國醫藥學院中國藥學研究所。
- 10.同(1)，卷4，草木中品，30/88，64。
- 11.同(9)，卷2，草木部中品，31/87，77。
- 12.同(1)，卷1，3。
- 13.同(7)，卷1，序例上，24。
- 14.宋、唐慎微等：重修政和經史證類備用本草（金泰和甲子下己酉[1249]晦明軒之復影本），卷2，序例下，73，1976南天書局。
- 15.同(7)，卷2，序例下，62。
- 16.同(1)，卷4，草木中品，29/88，64。
- 17.同(1)，卷4，草木中品，22/88，62。
- 18.同(1)，卷5，草木下品，9/130，78。
- 19.同(2)，卷7，草木部上品之下，10/38，177。
- 20.同(2)，卷7，草木部上品之下，11/38，178。
- 21.同(14)，卷14，木部下品，73/97，360。
- 22.同(14)，卷9，草部中品之下，7/78，221。
- 23.同(7)，卷51，獸之二，24/38，1572。
- 24.同(7)，卷44，鱗之四，14/37，1381-1382。
- 25.同(7)，卷14，草之三，芳草類，50/56，532。
- 26.同(7)，卷15，草之四，陸草類，1/53，541。
- 27.同(7)，卷12，草之一，山草類，6/31，415。
- 28.同(7)，卷12，草之一，山草類，1/31，400。
- 29.同(7)，卷17，草之六，毒草類，18/47，674。
- 30.同(7)，卷17，草之六，毒草類，22/47，684。
- 31.同(7)，卷39，蟲之一，卵生類，1/23，1260。
- 32.同(7)，卷26，菜之一，葷辛類，3/32，904。
- 33.同(7)，卷12，草之一，山草類，4/31，412。
- 34.同(2)，卷10，草部下品之上，11/35，240。
- 35.五代，韓保昇：重廣英公本草，見重修政和經史證類備用本草所引，同(9)。
- 36.宋，掌禹錫等撰：嘉祐補注本草，見重修政和經史證類備用本草所引，同(9)。
- 37.宋，蘇頌：本草圖經，見重修政和經史證類備用本草所引，同(9)。
- 38.宋，寇宗奭：本草衍義，見重修政和經史證類備用本草所引，同(9)。

- 39.同(10)，卷10，草部下品之上，15/62，251。
- 40.清、吳其濬：植物名實圖考長編，卷14，毒草，18/49，1975，世界書局。
- 41.清、吳其濬：植物名實圖考，卷24，毒草類，5/33，1974，世界書局。
- 42.同(2)，卷8，草部中品之上，15/37，205。 42同(2)，卷8，草部中
- 43.宋，掌禹錫等：嘉祐補注本草，見重修政和經史證類備用本草所引，同(40)。
- 44.宋，蘇頌：本草圖經，見重修政和經史證類備用本草所引，同(40)。
- 45.宋，寇宗奭：本草衍義，見重修政和經史證類備用本草所引，同(40)。
- 46.同(10)，卷8，草部中品之上，7/62，198。
- 47.同(7)，卷13，草之二，山草類，12/40，465。
- 48.同(40)，卷6，山草，36/53，364。
- 49.同(41)，卷8，山草，5/59，175。
- 50.藤田直市：日本藥學雜誌，43，闕版10，1923。
- 51.石坂友太郎：漢藥苦參，成分[マトリン]，生理的作用二就テ，東京醫學誌，17：460-495，1903。
52. Benforado, J.M.: The veratrum alkaloids. In, *Physiological pharmacology*. Vol. 4, The Nervous system-Part D: Autonomic Nervour System Drugs. (Root, W.S., and Hofmann, F.G., eds) Academic Press, Inc., New York, 331-398, 1967.
53. Kraye, O., and Acheson, G.H.: The pharmacology of the veratrum alkaloids *Physiol. Rev.* 26: 383-446, 1946.
54. Minchin, M.C.: Veratrum alkaloids as transmitter-releasing agents. *J. Neurosci. Method.* 2: 111-121, 1981.
55. Hsieh, M.T., and Lin, W.C.: Pharmacological studies on the central nervous system of *Veratrum formosanum* LOESEN. *Chian Medical College Annual Bulletin.* 12: 111-120, 1981.
56. Litchfield, J.T., and Wilcoxon, F.: A simplifield methods of evaluating dose-effect experiment. *J. Pharmac. Exptl. Ther.* 96: 99-113, 1949.
57. Hess, S.M., and Doepfner, W.: Behavioral effects and brain amine content in rats. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* 134: 89-99, 1961.
58. Borison, H.L., and Fairbanks, V.F.: Mechanism of veratrum-induced emesis in the cat. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 105: 317-325, 1952.
59. Borison, H.L., and Sampson, S.R.: The vagal body: receptor site for emetic action of veratrum alkaloids? *Federation Proc.* 20: 169, 1961.
60. Kraye, O.: Veratrum alkaloid. In, *Pharmacology in Medicine.* (Drill, V.A.) McGRAW-HILL Book Company, Inc, New York, 515-524, 1958.
61. Swiss, E.D.: The emetic properties of veratrum derivatives. *J. Pharmacol.*

- Exptl. Therap. 104: 76-86, 1952.
- 62 Brand, E.D., Harris, T.D., Borison, H.L., and Goodman, L.S.: The antiemetic activity of 10-(γ -dimethylaminopropyl)-2-Chlorophenothiazine ((chlorpromazine) in dog and cat. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 110: 86-92, 1954.
 - 63 Gourzis, J.T.: Influence of Rauwiloid, an alkaloidal extract of Rauwolfia serpentina, on veratrum-induced emesis in dogs. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 113: 24, 1955.
 - 64 Tanaka, K.: Studies on veratrum alkaloids. XX. Actions of veratrum alkaloids upon the central nervous system of mice. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 113: 89-99, 1955.
 - 65 Ohta, M., Narahashi, T., and Keeler, R.F.: Effects of veratrum alkaloids on membrane potential and conductance of squid and crayfish giant axons. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 184: 143-154, 1973.
 - 66 Levi, G., Gallo, V., and Raiteri, M.: A reevaluation of veratridine as a tool for studying the depolarization-induced release of neurotransmitters from nerve endings. Neurochem. Res. 5:281-295, 1980.
 - 67 Mulder, A.H., Van den Berg, W.B., and Stoof, J.C.: Calcium-dependent release of radiolabeled catecholamine and serotonin from rat brain synaptosomes in a superfusion system. Brain. Res. 99: 419-424, 1975.
 - 68 Patrick, R.L., and Barchas, J.D.: Dopamine synthesis in rat brain striatal synaptosomes. I. Correlations between veratridine-induced synthesis stimulation and endogenous dopamine release. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 197: 87-96, 1976.
 - 69 Dominic, J.A., and Moore, K.E.: Acute effects of α -methyltyrosine on brain catecholamine levels and on spontaneous and amphetamine-stimulated motor activity in mice. Arch. int. Pharmacodyn. 178: 166-176, 1969.
 - 70 Costa, E., Groppetti, A., and Naimzada, M.K.: Effects of amphetamine on the turnover rate of brain catecholamines and motor activity. Br. J. Pharmac. 44: 742-751, 1972.
 - 71 Pycock, C.T., Horton, R.W., and Carter, C.J.: Interactions of 5-Hydroxytryptamine and γ -Aminobutyric acid with Dopamine. In, Advance in Biochemical Psychopharmacology. Vol. 19, Dopamine: (Roberts, P.J. and Woodruff, G.N.) Raven Press, New York, 323-341, 1978.
 - 72 Koe, B.K., and Weissman, A.: pChlorophenylalanine: a-specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 154: 95-104, 1966.

- 73 Mabry, P.D., and Campbell, B.A.: Serotonergic inhibition of catecholamine-induced behavioral arousal. *Brain. Res.* 49: 381-391, 1973.
- 74 Segal, D.S.: Differential effects of para-chlorophenylalanine on amphetamine-induced locomotion and stereotype. *Brain. Res.* 116: 267-276, 1976.
- 75 Breese, G.R., Cooper, B.R., and Mueller, R.A.: Evidence for involvement of 5-hydroxytryptamine in the action of amphetamine. *Br. J. Pharmac.* 52: 307-314, 1974.
- 76 Costall, B., Naylor, K.T., Marsden, C.D., and Pycock, C.J.: Serotonergic modulation of the dopamine response from the nucleus accumbens. *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 523-526, 1976.
- 77 Lew, C., Iversen, S.D., and Iversen, L.L.: Effects of imipramine, desipramine and monoamine oxidase inhibitors on the metabolism and psychomotor stimulant action of d-amphetamine in mice. *Eur. J. Pharmac.* 14: 351-395, 1971.