

# 蟬蛻對於中樞神經系統之藥理學研究

謝明村 彭文煌 蔡輝彥 葉豐次

中國醫藥學院 中國藥學研究所

## 緒 言

我國正邁向已開發國家，社會結構隨之變遷，人們生活節奏加速，常常處於緊張與焦慮之中，無怪乎失眠常為門診病人訴苦之一，臨床上雖無失眠病患的統計資料，但從每年國內大量進口鎮靜劑之資料，顯見焦慮，失眠的病患與日俱增的趨勢。目前臨床上常用之鎮靜劑，因其有許多副作用，故尋求一理想之鎮靜藥物，乃為刻不容緩的事。

蟬蛻始錄於名醫別錄，在中醫臨床上常用於治療小兒驚癇夜啼，小兒渾身壯熱<sup>(1)</sup>，因此本研究即以中樞神經興奮劑：picrotoxin, pentylenetetrazole, strychnine 誘發痙攣，來探討蟬蛻之抗痙攣作用；以hexobarbital 誘發小鼠睡眠，來探討蟬蛻之鎮靜作用；以1% carrageenin 誘發高熱，來探討蟬蛻之解熱作用，並以 atropine, phentolamine, dl-propranolol, p-chlorophenylalanine, 5-hydroxytryptophan 來探討蟬蛻之解熱機轉。又蟬蛻之藥用部位有依本草綱目言須去翅足者，有未去翅足使用全隻者<sup>(2)</sup>，用法不一。因此本研究將蟬蛻以全隻，蟬身及蟬蛻頭足等三部份，分別以水及乙醇抽取，探討其對中樞神經系統之藥理學研究。

## 實驗材料與方法

### 實驗材料

#### 一、蟬蛻之藥材經鑑定來源為：

蟬科 Cicadidae 昆蟲黑蚱 *Cryptotympana atrata* (F<sub>ABRICIUS</sub>) 及其同屬昆蟲羽蟲化後的蛻殼。  
。簡稱 C.A.。

## 二、實驗材料之製備：

實驗材料為(1)蟬蛻全隻，(2)蟬身，(3)蟬蛻頭足等三種，分別稱重，以適量的蒸餾水為溶媒，在40℃水浴上迴流萃取4小時，抽取3次，收集抽取液，以真空減壓濃縮機濃縮成膏狀，傾入蒸發皿，置於40℃烘箱內乾燥至完全除去溶媒，得到：(1)蟬蛻全隻水粗抽取物（以下簡稱CAww），(2)蟬身水粗抽取物（以下簡稱CAwb），(3)蟬蛻頭足水粗抽取物（以下簡稱CAwh）。

另以乙醇為溶媒，依同法得到：(4)蟬蛻全隻乙醇粗抽取物（以下簡稱CAaw），(5)蟬身乙醇粗抽取物（以下簡稱CAab），(6)蟬蛻頭足乙醇粗抽取物（以下簡稱CAah）。

## 三、實驗試藥

Pentylentetrazole, Strychnine nitrate, Picrotoxin,  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine methyl ester HCl( $\alpha$ -MT), Atropine sulfate, Phentolamine, DL-propranolol, P-Chlorophenylalanine(p-CPA), 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)（以上均為Sigma），Hexobarbital（日本東京化成工業），Levo-dopa（日本協和發酵），Benserazide(Goffman-LaRoche)。

## 四、實驗用動物：

本研究所使用的動物有下列兩種：

- (1)ICR 雄性小鼠 18~25 公克。
- (2)Sprague-Dawley 雄性大鼠 180~250 公克。

## 實驗方法

### 一、急性毒性試驗：

本實驗使用小鼠，每組10隻，將CAww, CAwb, CAwh;CAaw, CAab, CAah, 分別經口服及腹腔注射投藥，連續觀察72小時，記錄中毒死亡情形，依Litchfield和Wilcoxon氏方法<sup>(3)</sup>，求得使實驗動物一半死亡的劑量及其95%可信度。

### 二、對中樞神經興奮劑所引起痙攣之影響：

蟬蛻各粗抽取物同以0.5 g/kg劑量給予小鼠（給藥量10 ml/kg），口服30分鐘後，再分別給中樞神經興奮劑：strychnine（2 ml/kg, i.p.）,picrotoxin（10 ml/kg, s.c.）觀察記錄誘發小鼠陣發性痙攣（clonic seizure）的時間及由陣發性痙攣至強直性痙攣（tonic seizure）的時間（即死亡的時間），對照組給normal saline。

### 三、對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響：

蟬蛻各粗提取物同以 0.5 g/kg 劑量給予小鼠，口服 30 分鐘後，腹腔注射 hexobarbital(100mg/kg)，誘發睡眠。觀察記錄從注射 hexobarbital 至小鼠之正向反射(righting reflex)消失時間(onset)，及從正向反射消失至恢復的時間(sleeping time)。

### 四、對體溫降下作用之影響：

本實驗選用大鼠，投藥前之直腸溫度在 37.3 – 38.3°C 之範圍內者選作為實驗之用，實驗期間絕食絕水，實驗在 22°C ± 1°C 室溫下操作。

- (1) 正常體溫組：將各提取物同以 0.5g/kg 劑量口服給予，30 分鐘後開始測肛溫，每隔 1 小時再測一次肛溫，共計 5 次，對照組給 normal saline。每組 6 隻，實驗時間從上午九時三十分至下午二時。
- (2) Carrageenin 誘發高溫組：一組以 1% carrageenin 2.0ml (大腿骨內側，S.C) 誘導高溫<sup>(5)</sup>，每小時測一次肛溫，連續測 11 小時；另一組則於 carrageenine 誘導高溫時第 7 個小時給蟬蛻全隻水提取物 0.5g/kg(p.o.)，每隔一小時測一次肛溫，連續測 4 小時，並記錄其肛溫變化，對照組給 normal saline。每組 6 隻，實驗時間從上午 8 時至下午 7 時。
- (3) 蟬蛻對於能改變大鼠肛溫物質之影響：蟬蛻全隻水提取物 (0.5gm/kg, p.o.) 一小時前給藥；(2) Phentolamine(1 mg/kg, i.p.) 一小時前給藥；(3) DL-propranolol (5 mg/kg, i.p.) 一小時前給藥，(4) p-CPA (300mg/kg, i.p.) 72 小時前給藥；(5) 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) 3 小時前給藥，(6) Control(normal saline)。

### 五、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 Activity Meter Model SE, Muromachi Kikai CO., Ltd. Japan)，敏感度定為 35μA，以期能完全記錄小鼠之各種活動行為，包括走動，站立，整飭，嗤鼻等。蟬蛻各提取物以不同劑量分別於上午七時三十分，九時三十分及下午二時三十分口服給藥，投藥 30 分鐘後將小鼠放入測定裝置，5 分鐘後開始記錄，每 20 分鐘記一次，連續記錄 2 小時，每群 5 隻，對照組給 normal saline。

## 六、對改變腦內 catecholaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響：

將蟬蛻全隻水抽取物以 0.5g/kg 之劑量口服給予大鼠，30 分鐘前給藥，並與下述物質分別併用，將大鼠移入運動量測定裝置，待 5 分鐘後開始記錄，每隔 20 分鐘記錄一次，連續記錄 2 小時。

本實驗所使用於改變腦內單胺系統物質的劑量及時間分別為： $\alpha$ -MT (100mg/kg, i.p.)2 小時前給藥，benserazide(100 mg/kg, i.p.)80 分鐘前給藥加 L-dopa (300 mg/kg, i.p.)50 分鐘前給藥。

## 七、對改變腦內 serotonergic system 之物質所引起自發運動量之影響：

將蟬蛻全隻水抽取物以 0.5 g/kg 之劑量口服給于大鼠，給藥 30 分鐘後與下述物質分別併用，將大白鼠移入運動量測定裝置，待 5 分鐘後開始記錄，每隔 20 分鐘記錄一次，連續記錄 2 小時。

本實驗所使用於改變腦內 serotonergic system 之物質的劑量及時間分別為： $(5-HTP)$ (50 mg/kg, i.p.)同時給藥。 $p-CPA$  (200 mg/kg, i.p.)24 小時前給藥。

## 八、統計學分析：

本實驗所有結果的數據，均以 Unpair Student's t-test 方法統計，分析其間差異的顯著性，凡 P 值小於 0.05 時，則認為差異有統計意義。

# 實 驗 結 果

## 一、急性毒性試驗：

小鼠經口服或腹腔給藥後使動物在 72 小時內一半死亡之劑量(LD<sub>50</sub>)及其 95% 可信度，結果如表一所示。

中毒症狀之觀察，小鼠經口服給與蟬蛻水或乙醇粗抽取物 10 gm/kg, 經觀察 72 小時均未見死亡，當以腹腔注射時，活動性減低，呼吸急促，最後痙攣而死。

Table 1. Acute toxicity of C.A. water or ethanol extracts in mice,

Drug	Route of administration		
	P.O.		I.P.
	LD <sub>50</sub> (g/kg)	LD50(g/kg)	95Confidencelimits
CAww	>10	0.2	0.1~0.3
CAwb	>10	0.3	0.2~0.8
CAwh	>10	0.2	0.2~0.3
CAaw	>10	2.1	1.2~3.5
CAab	>10	1.5	1.1~2.1
CAah	>10	1.4	0.8~2.6

CAww : 蟬蛻全隻水抽取物。

CAwb : 蟬身水抽取物。

CAwh : 蟬蛻頭足水抽取物。

CAaw : 蟬蛻全隻乙醇抽取物。

CAab : 蟬身乙醇抽取物。

CAah : 蟬蛻頭足乙醇抽取物。

## 二、對中樞神經興奮所引起痙攣之影響：

蟬蛻各部粗提取物對中樞神經興奮劑引起痙攣之影響，如表二所示。

蟬蛻全隻水提取物 (0.5g/kg, p.o) 能延長由 picrotoxin 及 Strychnine 產生強直性痙攣的時間 (P < 0.05)，其餘各部份則無影響，但對 pentylenetetrazol 之作用無影響。

**Table 2. Effects of C.A. water or ethanol extracts on the picrotoxin and strychnine induced convulsion in mice.**

Dose	Drug (g/kg, p.o.)	Picrotoxin		Strychnine	
		C.C.(min.)	T.C.(min.)	C.C.(min.)	T.C.(min.)
Control		5.3±0.1	2.8±0.2	2.7±0.1	0.4±0.04
CAww	0.5	5.8±0.4	3.6±0.2 *	3.2±0.2	0.7±0.1 *
CAwh	0.5	5.4±0.2	3.2±0.2	2.7±0.2	0.5±0.1
CAwb	0.5	5.2±0.2	2.8±0.5	2.6±0.1	0.4±0.03
CAaw	0.5	5.4±0.3	3.0±0.2	3.1±0.5	0.4±0.03
CAah	0.5	5.6±0.2	2.8±0.2	2.6±0.2	0.4±0.1
CAab	0.5	5.7±0.3	3.8±0.3	2.7±0.1	0.8±0.5

Each value represents the mean ± S.E. obtained from 6 mice.

C.C.: onset of clonic convulsion.

T.C.: from time of C.C. to tonic convulsion.

\*: P < 0.05

### 三、對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響：

蟬蛻全隻水提取物能縮短由 hexobarbital 誘發睡眠的發作時間( $P < 0.001$ )，能延長其睡眠時間( $P < 0.01$ )。蟬蛻全隻乙醇提取物能縮短由 hexobarbital 誘發睡眠的發作時間( $P < 0.001$ )。

**Table 3. Effects of C.A. water or ethanol extracts on hexobarbital induced hypnosis in mice.**

Drug	Dose(g/kg) P. O.	No. of animal	Onset(min.)	Sleeping time(min.)
Control	—	6	5.7±0.2	25.4±1.2
CAww	0.5	6	3.7±0.3 * * *	33.88±2.2 * *
CAwh	0.5	6	5.0±0.5	27.7±2.7
CAwb	0.5	6	4.5±0.6	28.0±3.6
CAaw	0.5	6	3.6±0.4 * * *	24.9±3.8
CAah	0.5	6	5.2±0.6	25.1±2.5
CAab	0.5	6	4.9±0.5	28.9±2.1

Each value represents the mean ± S.E. obtained from 6 mice.

Onset: time from drug injection to disappearance of righting reflex.

Sleeping time: time from onset to appearance of righting reflex.

\*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$

#### 四、對體溫降下作用之影響：

蟬蛻各粗提取物對大鼠正常體溫之影響，如表四所示。僅蟬蛻全隻水提取物（0.5g/kg, p.o.）於90分鐘，對大鼠正常體溫有降下作用，其他粗提取物則無影響，但蟬蛻頭足乙醇提取物（0.5g/kg）於30及150分鐘，反而對大鼠正常體溫有上升作用。

**Table 4. The hypothermic effects of C.A. water or ethanol extracts (0.5 g / kg, P.O.) in rats.**

Drug	$\Delta Tr(^{\circ}C)$				
	30	90	150	210	270(min.)
Control	0.00 $\pm$ 0.1	0.02 $\pm$ 0.1	-0.02 $\pm$ 0.1	0.00 $\pm$ 0.1	0.00 $\pm$ 0.1
CAww	0.08 $\pm$ 0.1	-0.3 $\pm$ 0.1** ↓	-0.18 $\pm$ 0.1	-0.22 $\pm$ 0.1	-0.18 $\pm$ 0.1
CAwh	-0.13 $\pm$ 0.1	-0.13 $\pm$ 0.1	0.03 $\pm$ 0.1	-0.05 $\pm$ 0.1	0.08 $\pm$ 0.1
CAwb	-0.10 $\pm$ 0.2	-0.05 $\pm$ 0.1	-0.12 $\pm$ 0.1	-0.2 $\pm$ 0.1	0.00 $\pm$ 0.1
CAaw	0.23 $\pm$ 0.2	0.22 $\pm$ 0.1	0.08 $\pm$ 0.2	0.02 $\pm$ 0.2	0.00 $\pm$ 0.3
CAah	0.27 $\pm$ 0.1* ↑	0.27 $\pm$ 0.1	0.37 $\pm$ 0.1* ↑	0.30 $\pm$ 0.1	0.28 $\pm$ 0.1
CAab	0.02 $\pm$ 0.1	0.14 $\pm$ 0.1	-0.10 $\pm$ 0.1	0.12 $\pm$ 0.1	0.16 $\pm$ 0.2

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. obtained from 6 rats.

$\Delta Tr$ : The average change in rectal temperature occurring during the 30, 90, 150, 210, 270 mins. after administration of C.A. extracts minus the average change in rectal temperature prior to the administration. Significant difference compared with corresponding control group, #:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$

蟬蛻全隻水提取物對大鼠以 carrageenin 誘發高溫之影響，如圖一所示。蟬蛻全隻水提取物(0.5g/kg, p.o.)可降低由 carrageenin 所引起之升溫作用。

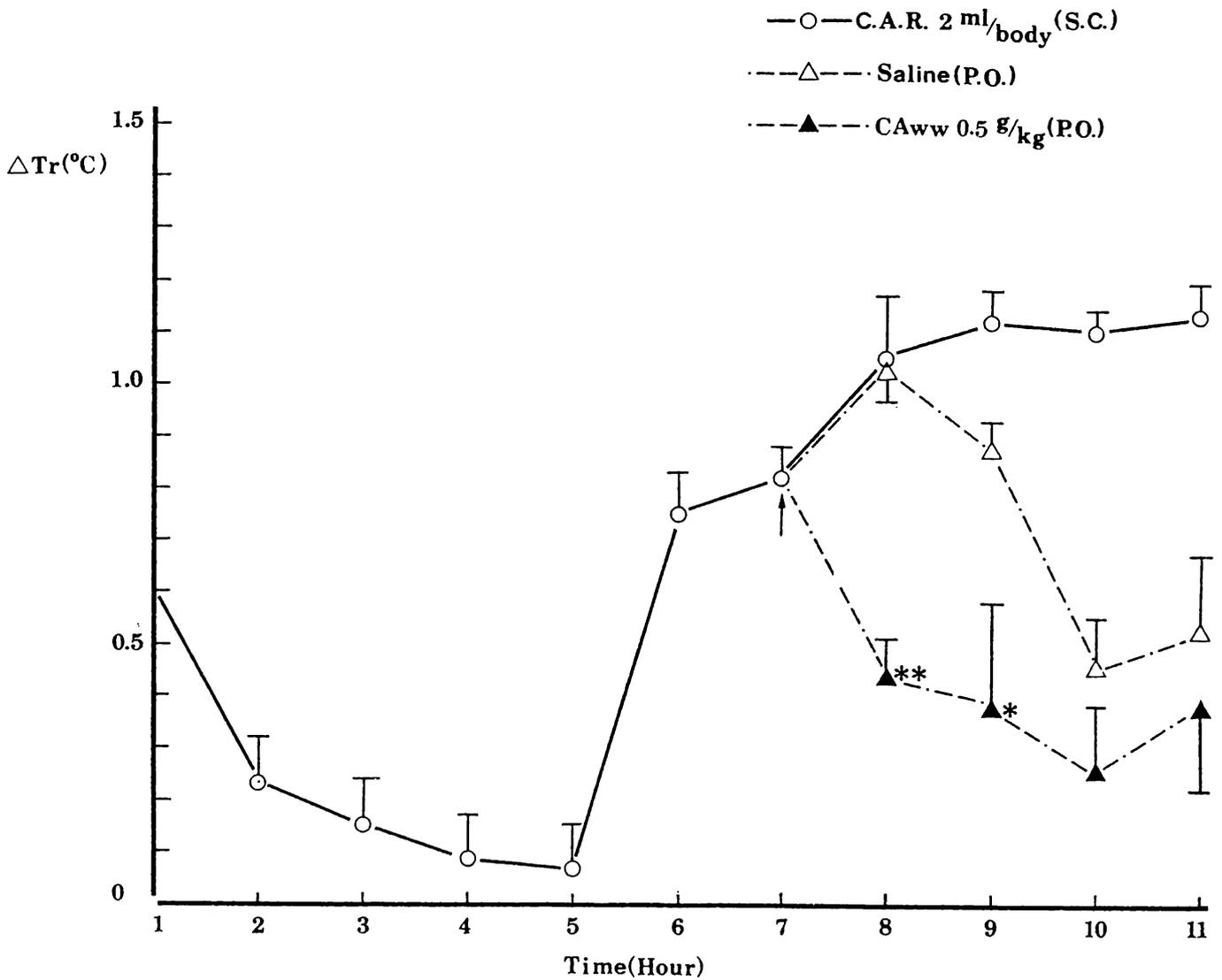


Fig 1. Hyperthermic Patterns of Carrageenin and Hypothermic effect of water extract of the whole *Cryptotympana atrata* (CAww) in Carrageenin induced Febrile Rats.

\* :  $P < 0.05$ , \*\*\*:  $P < 0.001$  v.s. Saline using one way ANOVA.

C.A.R : Carrageenin

如表五所示，蟬蛻全隻水抽取物於 90 分鐘之降溫作用會被 5-HTP (50 mg/kg) 所增強，且蟬蛻全隻水抽取物亦會增強 5-HTP 之降溫作用，但會被 p-CPA 所拮抗。

**Table 5. Effects of atropine, phenotolamine, propranolol, p-CPA and 5-HTP treatment on the hypothermia induced by water extracts of the whole *Cryptotympana atrata* (CAww, 0.5g kg, p.o.) in rats at  $22 \pm 10^\circ\text{C}$  ambient temperature,**

Treatment	Maximal changes in rectal temperature $\Delta\text{Tr}(\text{C})$
1. 0.9% Saline (i.p.) + CAww	$-0.3 \pm 0.04$
2. Atropine Sulfate(i.p.) + CAww	$-0.2 \pm 0.2$
3. Phentolamine(i.p.) + CAww	$-0.3 \pm 0.2$
4. DL-propranolol(i.p.) + CAww	$-0.2 \pm 0.1$
5. p-CPA(i.p.) + CAww	$0.2 \pm 0.04^{***}(\text{a})$
6. 5-HTP	$-0.5 \pm 0.1$
7. 5-HTP(i.p.) + CAww	$-1.20 \pm 0.2^{**}(\text{a})$

(b)

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. obtained from 6 rats.

a : Significant difference compared with the control group (saline + CAww group),

\*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$  (Student's t-test).

b: Significant difference compared with the 5-HTP group,

\* :  $P < 0.05$  (Student's t-test).

## 五、對自發運動量之影響

蟬蛻抽取物除蟬蛻頭足乙醇抽取物外，其它各抽取物對小鼠之自發運動量均有抑制作用，其中以蟬蛻全隻水抽取物的抑制作用最強，隨著劑量之增大其抑制作用增強。

Table 6. Effects of C.A. water or ethanol extracts on locomotor activity of mice.

Drug	Time(mins.)					
	20	40	60	80	100	120
Control	1353.0 ±40.5	479.0 ±33.4	259.3 ±31.8	176.5 ±13.6	77.8 ±22.7	102.5 ±3.2
CAab 0.5	1158.3 ±106.3	271.3 ±63.6 *	154.7 ±22.2 *	91.8 ±17.3 * *	53.5 ±11.8	98.5 ±27.4
CAah 0.5	±1485.2 ±277.7	673.3 ±115.9	209.3 ±68.0	171.2 ±86.2	220.7 ±72.1	125.2 ±36.7
CAaw 0.5	685.2 ±55.2 * * *	280.7 ±46.9 * *	146.3 ±25.2 *	59.5 ±5.5 * * *	61.8 ±8.7	92.8 ±3.2
CAwb 0.5	792.3 ±98.4 * * *	260.7 ±39.9 * *	151.7 ±33.7 *	68.2 ±11.3 * * *	61.0 ±11.6	92.2 ±12.6
CAwh 0.5	1101.5 ±175.8	280.3 ±46.1 * *	168.7 ±39.6	115.8 ±27.0	65.0 ±7.5	101.3 ±12.3
CAww 0.1	1090.5 ±200.7	331.3 ±38.3 *	166.0 ±19.7 *	106.5 ±15.5 * *	72.3 ±4.5	94.8 ±7.1
0.25	595.7 ±56.7 * * *	115.0 ±15.2 * * *	85.12 ±19.0 * * *	80.12 ±8.9 * * *	66.3 ±9.2	98.8 ±5.3
0.5	995.0 ±54.2 * * *	269.8 ±42.7 * *	151.0 ±7.1 * *	66.6 ±14.8 * * *	53.5 ±13.1	92.3 ±3.6

Each value represents the mean ± S.E. obtained from 6 mice.

\*, P<0.05, \*\*, P<0.01, \*\*\*, P<0.001

六、對改變腦內 catecholaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響：

(1)如表七所示，由  $\alpha$ -MT(100 mg/kg, i.p.)單獨 2 小時前處置所引起的運動量與對照組比較，自發運動量顯著的減少( $P < 0.001$ )。其運動量減少現象，當與蟬蛻全隻水抽取物 0.5g/kg 並用後，於 20 分鐘時對  $\alpha$ -MT 所引起的運動量更減少( $P < 0.05$ )。

(2)如表七所示，由 L-dopa(300 mg/kg, i.p.)50 分鐘前處置加 benserazide(100 mg/kg, i.p.)80 分鐘前處置，所引起之運動量與對照組比較，自發運動量顯著的增加( $P < 0.001$ )。其運動量增加現象，當與蟬蛻全隻水抽取物 0.5g/kg 併用後，於 100~120 分鐘能拮抗上述運動量興奮現象( $P < 0.05$ )。

**Table 7. Effects of water extracts of the whole *Cryptotympana atrata* (CAww, 0.5g/kg, p.o) on the changes of Locomotor activity induced by  $\alpha$ -MT, L-Dopa plus Benserazide in rate.**

Drug	20	40	60	80	100	120(min.)
Control	279.3 ±17.0	91.7 ±12.5	74.3 ±11.2	103.0 ±16.1	72.5 ±25.7	65.0 ±5.9
$\alpha$ -MT	192.3 ±15.6	48.5 ±9.6	38.0 ±4.8	35.8 ±5.0	40.8 ±8.7	44.0 ±8.2
$\alpha$ -MT +CAww	10.8 ±26.0* (a)	34.3 ±12.9	39.2 ±11.8	48.3 ±10.4	34.3 ±6.9	46.7 ±6.4
L-Dopa + Benserazide	892.7 ±10.8	757.3 ±18.4	662.0 ±33.6	526.5 ±26.9	418.5 ±46.0	377.5 ±33.8
L-Dopa + Benserazide +CAww	852.2 ±22.4	715.2± 17.9	601.3 ±42.4	540.8 ±33.2	312.5 ±35.5* (b)	254.5 ±31.4* (b)

Each value represents the mean ± S.E. obtained from 6 mice.

a:Significant difference compared with the  $\alpha$ -MT group,

\*: $P < 0.05$ (Student's t-test).

b:Significant difference compared with the L-dopa + benserazide group,

<\*: $P < 0.05$ (Student's t-test).

## 七、對改變腦內 serotonergic system 之物質所引起自發運動量之影響：

(1)如表八所示，由5-HTP(50 mg/kg,i.p.)前處置所引起之自發運動量與對照組比較，自發運動量顯著的減少( $P < 0.001$ )。其運動量減少現象，當與蟬蛻水抽全隻 0.5g/kg 並用後，於120分鐘對5-HTP之運動量有更抑制作用( $P < 0.05$ )。

(2)如表八所示，由PCPA(200 mg/kg, i.p.)前處置與對照組比較，自發運動量顯著的增加( $P < 0.01$ )。其運動量增加現象，當與蟬蛻水抽全隻 0.5g/kg 並用後，於20~60分鐘能拮抗上述運動量增加現象( $P < 0.001$ )。

**Table 8. Effects of water extracts of the whole *Cryptotympana atrata* (CAww, 0.5g/kg, p.o.) on the changes of Locomotor Activity induced by (5-HTP), p-CPA in rats.**

	20	40	60	80	100	120(min.)
Control	279.3± 17.0	91.7± 12.5	74.3± 11.2	103.0± 161.1	72.5± 25.7	65.0± 5.9
5-HTP	164.0± 13.0	64.8± 12.6	19.3± 3.6	12.0± 2.2	11.7± 0.9	50.7 ±5.9
5-HTP +CAww	147.0± 7.4	65.5± 8.9	19.8± 3.8	18.8± 4.7	13.8± 4.2	31.5 ±5.6*(a)
p-CPA	425.5± 16.0	189.8± 14.5	103.0± 7.0	97.7± 8.5	112.5± 8.8	115.2± 10.0
p-CPA +CAww	159.7± 10.3***(b)	89.3± 10.1***(b)	49.3± 2.6***(b)	83.8± 6.9	92.7± 2.2	105.2 ±5.6

Each value represents the mean±S.E. obtained from 6 mice.

a : Significant difference compared with the 5-HTP group, \*:  $P < 0.05$  (Student's t-test).

b : Significant difference compared with p-CPA group, \*\*\* :  $P < 0.001$

## 討 論

蟬蛻始錄於名醫別錄，在中醫臨床上用於治療小兒驚癇夜啼，渾身壯熱，蟬蛻之藥用部位，自名醫別錄迄重修政和本草均未明載其修治，而本草綱目言須去翅足，且目前中醫使用蟬蛻時有依綱目所載用去翅足者，但亦有使用全隻者，藥用部位不一。因此本研究將蟬蛻以全隻，蟬身及頭足等三部份，分別以水及乙醇抽取，一方面探討其對中樞神經系統之作用，另一方面探討修治與藥效之關係。

本實驗首先使用小白鼠來探討蟬蛻粗提取物之 $LD_{50}$ 及其95%可信度。本實驗結果，蟬蛻各部份粗提取物口服之 $LD_{50}$ 均大於10 g/kg， $ED_{50}$ 為0.068 g/kg，其T.I(therapeutic Index)為148.15，顯示口服的毒性甚低。

為探討蟬蛻粗提取物之抗痙攣作用，本實驗以化學藥物引起小白鼠痙攣為指標，評估其抗痙攣的效果。蟬蛻各部位粗提取物對pentylenetetrazol。所引起之痙攣無影響；但蟬蛻全隻水提取物可延長由picrotoxin或strychnine所引起之痙攣死亡時間，因picrotoxin為GABA之阻斷劑，作用於腦幹，可阻斷突觸前的抑制作用以誘發痙攣<sup>(4)</sup>。而strychnine係glycine之特異性拮抗劑，作用於脊髓，阻斷突觸後之抑制作用以誘發痙攣<sup>(4)</sup>。由以上結果顯示蟬蛻全隻水提取物的抗痙攣作用，是否與腦幹增強GABA的抑制作用及脊髓增強glycine的抑制作用有關，又探討蟬蛻粗提取物之鎮靜作用，其蟬蛻全隻水抽及乙醇提取物能顯著的縮短hexobarbital誘發睡眠發作的時間，尤以蟬蛻全隻水提取物並能延長其睡眠時間，與本草之「蟬蛻主小兒驚癇夜啼」鎮靜功效相吻合，其鎮靜作用到底是抑制中樞或抑制肝臟對hexobarbital之代謝，均有待進一步研究。

由實驗結果顯示，蟬蛻全隻水提取物具有解熱作用，本研究探討其解熱機轉發現，蟬蛻全隻水提取物能降低大白鼠由carrageenin所誘發之高熱，根據許氏等人的報告<sup>(5)</sup>指出，carrageenin可使prostaglandin濃度增加而使大白鼠體溫升高，因此，蟬蛻全隻水提取物降低carrageenin之升溫作用，可能與減低prostaglandin濃度有關。又由本實驗結果，蟬蛻全隻水提取物能降低大白鼠正常體溫，5-hydroxytryptophan能增強其降溫作用，但會被p-chlorophenylalanine所拮抗，依林茂村教授的研究報告<sup>(6)</sup>指出腦部serotonergic及adrenergic pathwys的完整性，是prostaglandin誘發高熱所必需，且prostaglandin  $E_1$  產生高熱與下視丘前葉有關<sup>(7)</sup>。且增加大鼠腦內serotonin濃度會引起肛溫下降<sup>(8)</sup>。故蟬蛻之解熱機轉，可能與增加腦內serotonin的濃度有關。

本實驗探討蟬蛻水及乙醇粗提取物對小鼠自發運動量的影響，由實驗結果顯示，蟬蛻全隻水提取物對小鼠自發運動量的抑制作用最強，且會隨著劑量之加大而增強。因此，本實驗併用一些改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量變化之影響，來闡明蟬蛻全隻水提取物之鎮靜機轉。

爲進一步探討蟬蛻全隻水提取物是否與腦中樞catecholaminergic system 有關，故併用 catecholaminergic system 之活性增強劑—benserazide 加 L-dopa，或活性抑制劑— $\alpha$ -methyl-p-tyrosine( $\alpha$ -MT)，來探討蟬蛻全隻水提取物對其所引起自發運動量變化之影響。首先 benserazide 爲 catecholamine 合成途徑中 dopa decarboxylase 抑制劑，能阻斷 dopa 脫去 carboxyl group，以阻止 dopa 之分解。又因 dopamine 不易通過血腦障壁(Blood-Brain-Barrier)，但其前驅物 L-dopa，則易通過血腦障壁，進入腦部後再轉成 dopamine，而增強 catecholaminergic system 的活性，故 benserazide 併用 L-dopa 時會增加 L-dopa 進入腦部的濃度而增強 catecholaminergic system 之活性，而顯著的誘發運動量增加並會誘發攻擊性行爲 (aggressive behaviors)<sup>(9)</sup>；當蟬蛻全隻水提取物與 L-dopa 加 benserazide 併用，其所誘發的自發運動量興奮作用，即被蟬蛻全隻水提取物所抑制，同時蟬蛻全隻水提取物對 benserazide 加 L-dopa 所誘發攻擊性行爲 (aggressive behaviors) 也有抑制現象。其次， $\alpha$ -MT 乃 catecholamine 合成途徑中 tyrosine hydroxylase 的抑制劑， $\alpha$ -MT 能阻斷 tyrosine 轉化爲 dopa 而干擾 catecholamine (DA, NE) 之合成，會減低 catecholaminergic system 之活性，而使大鼠自發運動量減少<sup>(10)</sup>。蟬蛻全隻水提取物能增強  $\alpha$ -MT 對運動量之抑制作用。由以上結果顯示蟬蛻全隻水提取物具有降低中樞 catecholaminergic system 之活性，同時又具有 anti-aggressive behaviors 作用。

再探討蟬蛻全隻水提取物是否與 serotonergic system 有關，因腦內 serotonin 與 catecholamine 之間有某種關係存在，serotonin 可影響 catecholamine 所引起的各種行爲<sup>(11)</sup>。故併用 serotonergic system 之活性抑制劑—p-chlorophenylalanine (p-CPA) 或活性增強劑—5-hydroxytryptophan，來探討蟬蛻全隻水提取物對其所引起自發運動量變化之影響。p-CPA 乃 serotonin 合成途徑中 tryptophan hydroxylase 的抑制劑，當投予 p-CPA 會使腦內 serotonin 濃度降低<sup>(12)</sup>，反而引起 catecholamine 增加而使自發運動量增加<sup>(12)(13)(14)</sup>，這種作用可因投予 serotonin 之前驅物質 5-hydroxytryptophan (5-HTP) 所反轉，5-HTP 乃 serotonin 之前驅物質，能提高中樞 serotonin 的含量，使自發運動量減少<sup>(15)</sup>。蟬蛻全隻水提取物可顯著拮抗 p-CPA 所造成 catecholamine 增加之運動量增加。蟬蛻全隻水提取物可加強投予 5-HTP 所引起運動量減少的作用。由以上結果顯示蟬蛻全隻水提取物與中樞 serotonergic system 有顯著影響。

綜合上述，蟬蛻具有抗痙攣，鎮靜，解熱等作用，且以蟬蛻水粗提取物的作用強於乙醇粗提取物。其抗痙攣作用與增強腦幹 GABA 及脊髓 glycine 的抑制作用有關；其鎮靜作用則與抑制 catecholaminergic system 及增強 serotonergic system 的活性有關；至於其解熱機轉，則可能與增加腦中 serotonin 的濃度有關。而其作用於腦中那一部位及

解熱是否是抑制熱產生或增加熱散失，則有待進一步研究。

## 謝 辭

本論文在兩年的研究過程，謝教授文全，陳教授忠川、邱技正年永的諄諄教誨。國立陽明醫學院藥理學研究所陳所長慶鏗、本所助教劉淑鈴小姐、研究助理陳麗櫻小姐、技術員馬潮篤先生在實驗上的協助，謹此一併致最高之謝忱。

## 參 考 文 獻

1. 民國·那琦·謝文全：重輯名醫別錄，蟲獸部上品，P.151～152，1977 中國醫藥學院·中國藥學研究所
2. 明·李時珍；本草綱目，卷41，蟲部化生類，1305～1306，1976，國立中國醫藥學院·中國藥學研究所
3. Litchfield, J. T. ;Wilcoxon, F. :A Simplified methods of elevating dose effect experient. *J. Pharmacol. Exp.Ther.* 96, 99～113,1949.
4. Johnston, G. A. R. : Neuropharmacology of amino acid inhibitory transmitters. In. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed.(Gilman, A. G. ; Goodman, AL. S. and Gilman, A.,eds) Macmillan Publishing Co. ,Inc. New York,582 – 585,1985.
5. Kyo, Y – N, Murata, R. ,Hikichi N. and Niwa, H. :Antipyretic effect of aspirin –phenacetin preparation and their plasma concentrations in febrile rats. *YAKUZAIGAKU*, 41(1), 27 – 40(1981).
6. Lin, M. T. HEffects of brain monoamine depletions on thermoregulation in rabbits.
7. Feldberg, W. and Saxena, P. N. :Further studies on prostaglandin E1 fever in cats. *J. Physiol.* 219:739～745, 1971.
8. Lin, M. T. ,Chow,C. F. ,Chern,Y. F. and Wu, K. M. :Elevating serotonin levels in brain with 5 –hydroxytryptophan produces hypothermia in rats. *Pflugers Arch.* 337, 245 – 249, 1978.
9. Shibuya, T. ;Takhashi, N. :Pharmacological studies of 1 –dopa and dopa decarboxylase inhibitor especially effect on central nervous system combination of 1 –dopa and benserazide HCl. *Tokyo Ika Daigaku Zasshi*, 35,

715~730, 1977.

10. Widerlov, E. and Lewander, T. :Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine; Time- and dose-response relationships. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 304:111~123, 1978.
11. Pycock, C. T. ,Horton, R. W. ,and Carter, C. J. :Interactions of 5-hydroxytryptamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid with dopamine. In, *Advance in Biochemical Psychopharmacology.* 19:323~341, 1978.
12. Mabry, P. D. ,and Campbell, B. A. :Serotonergic inhibition of catecholamine-induced behavioral arousal. *Brain Res.* 49:381~391, 1973.
13. Segal, D. S. :Differential effects of P-chlorophenylalanine on amphetamine-induced locomotion and stereotype. *Brain Res.* 116:267~276, 1976.
14. Fibiger, H. C. and Campbell, B. A. :The effect of P-chlorophenyl-alanine of spontaneous locomotor activity in the rat. *Neuropharmacology* 10:25~32, 1971.
15. Everett, G. M. :Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinephine and serotonin in mice. *Adv. Biochem. Psycho-pharmacol.* 10,261~262, 1974.

# EFFECTS OF CHAN TUEI ( 蟬蛻 ) ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Ming-Tsuen Hsieh, Wen-Huang Pung  
Huei-Yann Tsai and Feng-Tzu Yeh

*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences  
China Medical College*

## ABSTRACT

Chan-Tuei was originally described in Ming-Ioryi-Pieh-Lu ( 名醫別錄 ). It was believed to have anticonvulsive, sedative, and hypothermic effects. By the use of CNS stimulants, hexobarbital and 1% carrageenin, were studied. By the use of atropine, phentolamine, dl-propranolol, p-chlorophenylalanine and 5-hydroxytryptophan, the mechanism of antipyretic action of Chan-Tuei was investigated. The preparations of Chan-Tuei recorded in the ancient Chinese medical books were in differences, e.g.: the whole body, the body and the head-foot. therefore, we study its behavioral pharmacology. Our results are shown as following:

1. The whole of the water-extracted Chan-Tuei (CAww) has anticonvulsive, sedative, hypothermic effects and decrease the carrageenin-induced hyperthermic effect.
2. Ther CAww showed hypothermic effect. This hypothermic effect can be potentiated by 5-hydroxytryptophan and antagonized by p-chlorophenylalanine. These facts showed that the hypothermic effect of CAww may be involved in central serotonergic activity.
3. The CAww enhanced the hypomotility induced by  $\alpha$ -MT and 5-HTP, and reduced the locomotor stimulation produced by levo-dopa plus benserazide and PCPA. These facts show that the CAww had effects on central catecholaminergic and serotonergic activity.

From above findings, it could be concluded that the sedative and hypothermic mechanism of Chan-Tuei may be involved in central decreased catecholaminergic and increased serotonergic activity.