

歸脾湯鎮靜安神作用之藥理學研究

謝明村

中國醫藥學院 中國藥學研究所

中文摘要

歸脾湯首載於宋·嚴用和之濟生方，主「思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡」，方由白朮、茯苓、黃耆、酸棗仁、龍眼肉、人參、木香、甘草、生薑及大棗等十味藥組成。但至明·薛立齋校註之校註婦人良方，其方劑組成除上述十味藥外，另加入當歸及遠志二味藥，而主治更為廣泛，治「脾經失血少寐，發熱盜汗，健忘怔忡，驚悸不寐，嗜臥少食，血虛發熱，肢體作痛」，故於近代臨床運用及研究報告上，對於歸脾湯多偏重在心血管及血液系統，如心律不整、血小板減少性紫斑及再生不良性貧血等研究；而在嚴用和創方之本意，因心脾勞傷而致神智受損、健忘怔忡方面之治療上，則漸被忽略。因此本研究之目的，擬以自發運動量及避暗學習反應(one-trial inhibitory step-through passive avoidance)來探討濟生方組歸脾湯及校註婦人方組歸脾湯，於一次給藥及二週長期給藥時，在鎮靜及改善學習記憶障礙之作用，並闡述其作用機轉。獲致之結論如下：

濟生方組、校註婦人良方組、當歸加遠志組，均具鎮靜作用，且以校註婦人良方組之作用最爲顯著；而此作用與肌肉鬆弛無關。且其鎮靜作用之機轉，可能與降低中樞 catecholaminergic system 之活性及增強中樞 serotonergic system 之活性有關。又每天一次連續給藥二週之興奮作用，可能與提昇腦內 dopaminergic system 之活性及降低腦內 serotonergic system 之活性有關。

至於改善學習記憶障礙之作用機轉，可能與中樞 dopaminergic system、cholinergic system、serotonergic system 三系統間之調節有關，而其中又可能以增強 dopaminergic system 及 cholinergic system 之活性較爲重要。

綜合以上結果，顯示宋·嚴用和濟生方內之歸脾湯，於明·薛立齋之校註婦人良方中加入當歸及遠志二藥，在鎮靜及改善學習記憶障礙之作用上，可能具協同之作用；因此校註婦人良方收載之歸脾湯，確具鎮靜及改善學習記憶障礙之作用，而非僅對心血管及血液系統之作用。

緒 言

現今之社會由於競爭激烈，工作繁忙，造成人們情緒緊張、精神狀態不穩，更導致了心神不寧及失眠焦慮等患者之激增；而失眠焦慮等常直接或間接影響人體的健康，進而降低工作效率，這些問題不僅是當代醫學之難題，亦是現今社會問題之一環。因此在臨床之治療處置上，常用藥物如Barbiturates、Benzodiazepines等，治療上頗具效果，但仍具嚴重之副作用，如思睡、疲倦、反應遲鈍、依賴性、耐藥性和蓄積作用等⁽¹⁾，甚者造成進行性之健忘症(anterograde amnesia)，如常用之鎮靜安眠藥Diazepam(Valium)，不論於實驗動物上^{(2)、(3)、(4)}或臨床上⁽⁵⁾，均有學習記憶障礙之報告；增加了阿耳滋海默氏病Alzheimer's disease及老年痴呆症(senile dementia of Alzheimer's type, SDAT)之發生比率，而增添了更多的社會問題。因此尋找治療失眠症並對學習記憶有所助益之理想藥物實為目前刻不容緩的工作，著者因此進行本研究，藉以找出可治療失眠症且具促進學習記憶之中藥方劑。

著者從中醫治療健忘怔忡方劑中選用主治「思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡」之歸脾湯進行研究，歸脾湯首載於宋·嚴用和之濟生方，方由白朮、茯苓、酸棗仁、龍眼肉、人參、木香、甘草、生薑及大棗等十味藥所組成⁽⁶⁾；但今之歸脾湯製劑，均沿自明·薛立齋校註之校註婦人良方，其方劑組成除上述之十味藥外，另加入當歸及遠志二味藥，且主治則更為廣泛，治「脾經失血少寐，發熱盜汗，健忘怔忡，驚悸不寐，嗜臥少食，血虛發熱，肢體作痛」等⁽⁷⁾；加入當歸及遠志之目的，依方劑釋義，旨在治血虛⁽⁸⁾及心脾不能攝血而致之吐血、衄血或下血等症⁽⁹⁾；因此在後代醫藥學家將其歸類為補血、理血劑，而於近代臨床運用及研究報告上，亦多偏重心血管及血液系統，如心律不整、血小板減少性紫斑及再生不良性貧血等^{(10)、(11)}；但在嚴用和創方之本意，因心脾勞傷而致神智受損、健忘怔忡方面之治療上，則漸被忽略。因此本研究目的之一，擬探討歸脾湯校註婦人良方組在鎮靜及改善學習記憶障礙之作用，並與濟生方組比較之。

又關於歸脾湯之近代研究報告中，在1987年王克勤等人曾報告指出歸脾湯有延緩衰老和防治老年性記憶障礙之作用⁽¹²⁾，但未闡述其作用機轉。因此本研究目的之二，擬以避暗學習反應(one-trial inhibitory step-through passive avoidance)來闡述歸脾湯改善學習記憶障礙之作用機轉。

實驗之部

一 實驗材料

一、實驗藥材

本實驗所用之藥材經鑑定，其基原為：

白 朮	<u>Atractylodes macrocephala</u> K _{OIDZ.} (Compositae)
茯 神	<u>Pachyma helen</u> R _{OMPHIUS} (Polyporaceae)
黃 耆	<u>Astragalus membranaceus</u> (F _{ISCH.}) B _{GE.} (Leguminosae)
人 參	<u>Panax ginseng</u> C.A. M _{EYER} (Araliaceae)
木 香	<u>Sauaaurea lappa</u> C _{LARKE} (Compositae)
生 薑	<u>Zingiber officinale</u> R _{OSE} (Zingiberaceae)
大 棗	<u>Zizyphus jujuba</u> M _{ILL.} (Rhamnaceae)
當 歸	<u>Angelica sinensis</u> (O _{LIVER}) D _{IELS} (Umbelliferae)
遠 志	<u>Polygala tenuifolia</u> W _{ILLDENOW} (Polygalaceae)
炙甘草	<u>Glycyrrhiza uralensis</u> F _{ISCHER} et Dc, (Leguminosae)
酸棗仁	<u>Zizyphus jujuba</u> M _{ILL.} var. spinosus HU (Rhamnaceae)
龍眼肉	<u>Euphoria longan</u> (L _{OUR.}) S _{TEUD.} (Sapindaceae)

二、實驗藥材之製備

本實驗所用之藥材係按醫方類聚所錄濟生方之歸脾湯(Gui-Pi-Tang, GPT)⁽⁶⁾簡稱為A組及校註婦人良方所載之歸脾湯⁽⁷⁾簡稱為B組，當歸、遠志簡稱為C組；其各組之組成方味及劑量比例如下：

1. A組 (濟生方)： 白朮：茯神：黃耆：酸棗仁：龍眼肉：人參：木香：生薑：大棗：炙甘草，依4：4：4：4：4：2：2：2：1：1比例配合。

2. B組 (校註婦人良方)： 白朮：茯神：黃耆：酸棗仁：龍眼肉：人參：木香：生薑：大棗：炙甘草：當歸：遠志，依4：4：4：4：4：4：4：2：2：1：1：4：4比例配合。

3. C組 (當歸、遠志): 按校註婦人良方中所加之當歸及遠志之比例 (1:1)。

將各組之組成藥材按上述之組成比例稱量混合，先以50%乙醇浸潤之，後在50℃下迴流抽取四~五次，每次約四小時，合併抽取液，於50℃下進行減壓濃縮，並於烘箱中乾燥之。

三、實驗試劑

1. α -Methyl-p-tyrosine methyl ester hydrochloride(α -MT), Reserpine(RSP) 溶於glacial acetic acid, Apomorphine(APO) 溶於ascorbic acid, Haloperidol(HAL) 溶於lactic acid, 5-Hydroxytryptophan(5-HTP), Scopolamine hydrobromide (SCOP), dl-p-Chlorophenylalanine(PCPA) 溶於0.3% carboxymethylcellulose(CMC), p-Chloroamphetamine hydrochloride (PCA), Cycloheximide(CYC), 上均購自Sigma。
2. Hexobarbital sodium (日本東京化成工業株式會社), Levo-dopa (日本協和發酵), Benserazide (Hoffman-La Roche), 上均溶於0.5% CMC。

四、實驗動物

本研究所使用之動物有兩種：

1. ICR 系雄性小鼠，體重 18~25 公克。
2. Sprague-Dawley 系雄性大鼠，體重 180~240 公克(自發運動量實驗用)及 300~400 公克(避暗學習反應實驗用)。

二 實驗方法

一、對Hexobarbital誘發睡眠時間之影響

ICR 雄性小鼠以口服給予不同劑量之A組、B組及C組的粗抽取物(0.1、1.0g/kg, p.o.) 60分鐘後，腹腔注射hexobarbital(100mg/kg, i.p.)，誘發睡眠。觀察並記錄從注射hexobarbital後至小鼠正向反射(righting reflex)消失之時間(onset)及從正向反射消失至恢復之時間(sleeping time, duration)。對照組給予vehicle。

二、對小鼠肌肉鬆弛之影響

以懸垂法(Traction test)試驗，使用直徑1mm的鐵絲，繫於高30cm之鐵柱上，將小鼠前肢掛於鐵絲上，在5秒內能至少一側後肢鉤上鐵絲者，供做本實驗。經口服給予雄性小鼠不同劑量(0.1、1.0g/kg, p.o.)之各實驗組(A組、B組及C組)的粗抽取物後，每間隔30分鐘測試一次，共測四次(120分鐘)，記錄後肢鉤上鐵絲所需之時間。對照組給予vehicle。

三、對大鼠自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」(ANIMEX Auto activity Meter Model MK-110, Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，敏感度設定為Sensitivity 1=450、Sensitivity 2=350，記錄大鼠經口服給予不同劑量之A組、B組及C組的粗抽取物後之各種活動行為的變化(包括走動、站立、整飾及啣鼻等)。使用體重180~240gm之雄性大鼠，每組6隻。實驗分一次給藥組及二週長期給藥組，均經口服分別給予各組之粗抽物(A組、B組及C組，0.1、1.0g/kg)；一次給藥組，於口服55分後放入此裝置內適應5分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄2小時。連續給藥組(每天一次)，分別於連續給藥一週及二週之最後一次口服給藥後55分鐘，放入此裝置內適應5分鐘，再觀察並連續記錄2小時⁽⁴⁵⁾。對照組均給予vehicle。

四、對改變腦內Catecholaminergic system之物質所引起自發運動量之影響

實驗分一次給藥組及二週長期給藥組，均取1.0g/kg之B組進行之。一次給藥組，於1小時前口服給予，再與下述物質分別併用，依前法(方法三)，于測定前5分鐘將大鼠移入裝置適應，待5分鐘後開始記錄，觀察並連續記錄2小時。二週長期給藥組(每天一次)，依前法(方法三)，於最後一次口服給藥時，與下述物質分別併用，再于測定前5分鐘將大鼠移入裝置適應，待5分鐘後開始觀察並連續記錄2小時。對照組均給予vehicle。

本實驗所使用於改變腦內 catecholaminergic system 物質之劑量及時間分別為： α -MT(50mg/kg, i.p.) 2小時前處置⁽¹⁶⁾，Reserpine (0.5mg/kg, i.p.) 18小時前處置⁽¹⁷⁾；L-dopa(200 mg/kg, i.p., 50分鐘前給藥)加上 Benserazide(50mg/kg, i.p., 80分鐘前給藥)，兩者均需於使用前新鮮配製⁽¹⁸⁾，Haloperidol(0.01mg/kg, i.p.) 30分鐘前給藥⁽¹⁹⁾，Apomorphine(0.5mg/kg, s.c.) 20分鐘前給藥⁽²⁰⁾。

五、對改變腦內 Serotonergic system 之物質所引起自發運動量之影響

實驗分一次給藥組及二週長期給藥組，均取 1.0g/kg 之 B 組進行之。一次給藥組，於 1 小時前口服給予，再與下述物質分別併用，依前法(方法三)，于測定前 5 分鐘將大鼠移入裝置適應，待 5 分鐘後開始記錄，觀察並連續記錄 2 小時。二週長期給藥組(每天一次)，依前法(方法三)，於最後一次口服給藥時，與下述物質分別併用，再于測定前 5 分鐘將大鼠移入裝置適應，待 5 分鐘後開始觀察並連續記錄 2 小時。對照組均給予 vehicle。

本實驗所用於改變腦內 serotonergic system 物質之劑量及時間分別為：5-HTP(50mg/kg, i.p.) 5 分鐘前給藥⁽²¹⁾；PCPA(200mg/kg, i.p.) 21 小時前給藥⁽²²⁾。

六、對大鼠避暗學習反應之影響

本實驗是使用「條件反應測定裝置」(Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，此裝置分成兩部份：實驗箱(Shuttle Box)係為一經中間閘門分隔為相同大小二室(48×20×30cm)的箱子及其控制器(MCU-101 Controller, Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)；在實驗裝置處置上，於相同大小二室之其中一室上方置一 20W 之電燈泡，將相同大小二室區分為明暗二室，中以閘門控制；而於實驗步驟上，先將大鼠置入明室，同時開啓閘門，以大鼠在 90 秒內進入暗室者，供做本實驗。

訓練期：將篩選過之大鼠，置入明室，同時開啓閘門，待大鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流(1mA, 2sec)，待電刺激後 5 秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠。

測定期：於訓練後24小時，再將大鼠置入明室，同時並開啓閘門，記錄大鼠在明室之滯留時間(step-through latency, STL)。當於明室之滯留時間大於5分鐘(300秒)時，則稱大鼠之學習記憶能力正常⁽²³⁾。

七、對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

實驗分一次給藥及二週長期給藥組。一次給藥之各組(A組、B組及C組)，分別於訓練前1小時口服給予不同之劑量(0.1、1.0g/kg)，再與下述誘發學習障礙物質併用，依前法(方法六)，將大鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。二週長期給藥(每天一次)之各組，則分別於最後一次口服給藥後1小時進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，依前法(方法六)，將大鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質。而空白對照組則給予vehicle。

本實驗所使用於誘發大鼠學習記憶障礙物質之劑量及時間分別為：Scopolamine(1mg/kg, i.p.)於訓練前30分鐘給藥⁽¹⁾，PCA(2.5mg/kg, i.p.)於訓練前30分鐘給藥⁽²⁴⁾，Cycloheximide(2.5mg/kg, s.c.)於訓練後立刻給藥⁽²⁵⁾。

八、統計學分析

本實驗所得之數據，均以one-way ANOVA法，統計並分析其間差異之顯著性，凡P值小於0.05以下時，則認為有統計意義。

三 實驗結果

一、對Hexobarbital誘發睡眠時間之影響

如表1所示，對於hexobarbital所誘發之睡眠開始時間(onset)，各組於各劑量下均無顯著影響；而對於hexobarbital所誘發之睡眠持續時間(duration)，A組及B組在1.0g/kg下，均有顯著之延長作用，且以B組之延長作用更為顯著；但C組在0.1g/kg下，則對hexobarbital誘發之睡眠持續時間有顯著之縮短作用。

Table 1. Effect of extracts of GPT on the hexobarbital-induced hypnosis in mice.

Drugs	Dose (g/kg) p.o.	Onset (min.)	Sleeping time (min.)
Control		3.5±0.1	41.3±1.6
A	0.1	3.05±0.1	43.9±0.9
	1.0	3.8±0.05	56.9±3.0 **
B	0.1	3.9±0.2	50.6±1.2 *
	1.0	3.35±0.1	69.8±4.2 **
C	0.1	3.7±0.1	27.5±0.9 **
	1.0	3.4±0.3	51.8±2.4 *

A: 濟生方
B: 校註婦人良方
C: 當歸加遠志

mean±S.E. (n=6)

Onset : time from drug injection to righting reflex disappearance .

Sleeping time : time from onset to righting reflex recovery .

* p<0.05, **p<0.01, as compared with control group (ANOVA for repeated measure followed by Duncan's multiple range test)

二、對小鼠肌肉鬆弛之影響

如表 2 所示，由懸垂試驗 (Traction test) 得知 A 組、B 組及 C 組之各劑量下，均無肌肉鬆弛作用。

Table 2. Effect of extracts of GPT on traction performance in mice.

Drugs	Dose (g/kg) p.o.	No. of mice treated	No. of mice which fell within 5 seconds after drug administration			
			30	60	90	120 (min.)
Control		10	0	0	0	0
A	0.1	10	1	1	2	0
	1.0	10	1	1	1	0
B	0.1	10	2	1	1	0
	1.0	10	0	1	1	0
C	0.1	10	1	0	0	0
	1.0	10	3	0	0	0

A: 濟生方
B: 校註婦人良方
C: 當歸加遠志

三、對大鼠自發運動量之影響

如圖1(A)所示之一次給藥組中，BASE組及BASE+A組在1.0g/kg下，對大鼠之自發運動量均有顯著之抑制作用，且以BASE+A組之抑制作用更為顯著；但A組在0.1g/kg下，對大鼠之自發運動量則有顯著的興奮作用。而在連續給藥組中，如圖1(B)所示，於1.0 g/kg劑量下之各組，對大鼠之自發運動量隨給藥時間之增長，其作用由抑制性見漸轉為興奮性，且以給藥二週之BASE+A組的興奮作用最強。

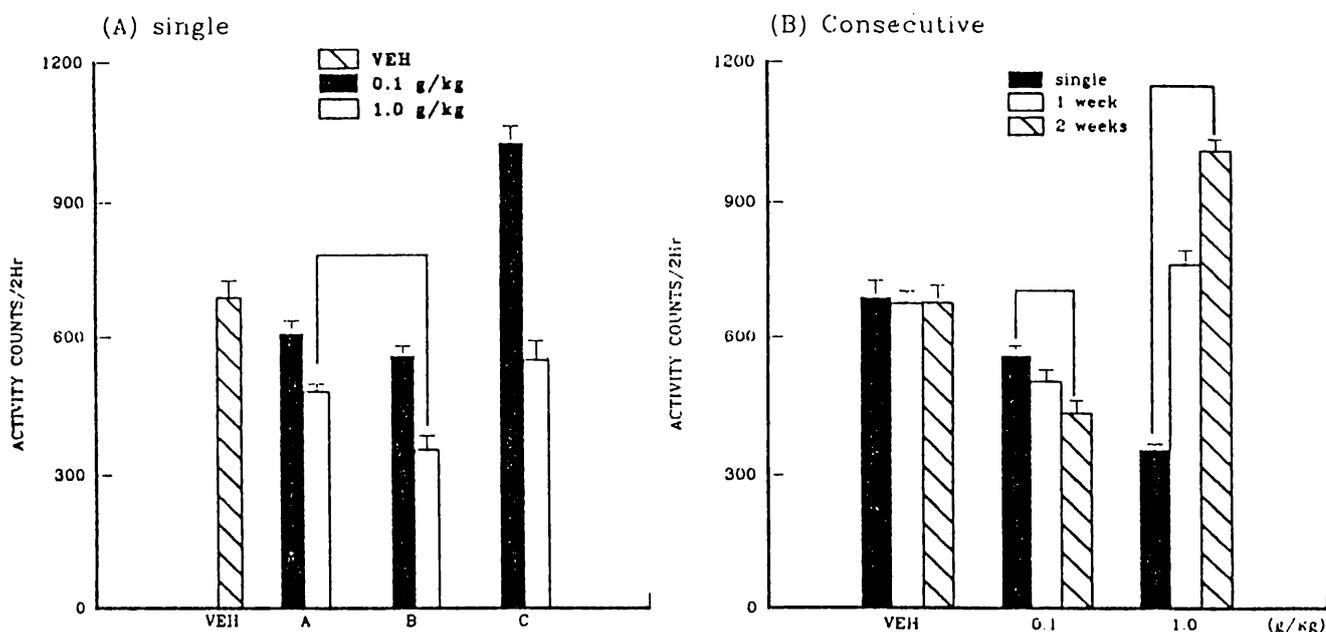


Fig1. Effect of extracts of GPT on locomotor activity in rats.

(A). The activity was measured 1 hr after single administration.

(B). The activity was measured 1 hr after the last dosage of repetitive-treatment of 0.1 g/kg or 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

A: 濟生方

B: 校註婦人良方

C: 當歸加遠志

n = 6, *p<0.05, **p<0.01, as compared with control group (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

四、對改變腦內 Catecholaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響

(1).如圖 2(A)所示，L-dopa併用 Benserazide，可使運動量顯著增加。但當與一次給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，能拮抗上述運動量興奮現象 ($p < 0.01$)。

如圖 2(B)所示，L-dopa併用 Benserazide，可使運動量顯著增加。但當與二週長期給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，能增強上述運動量興奮現象 ($p < 0.01$)。

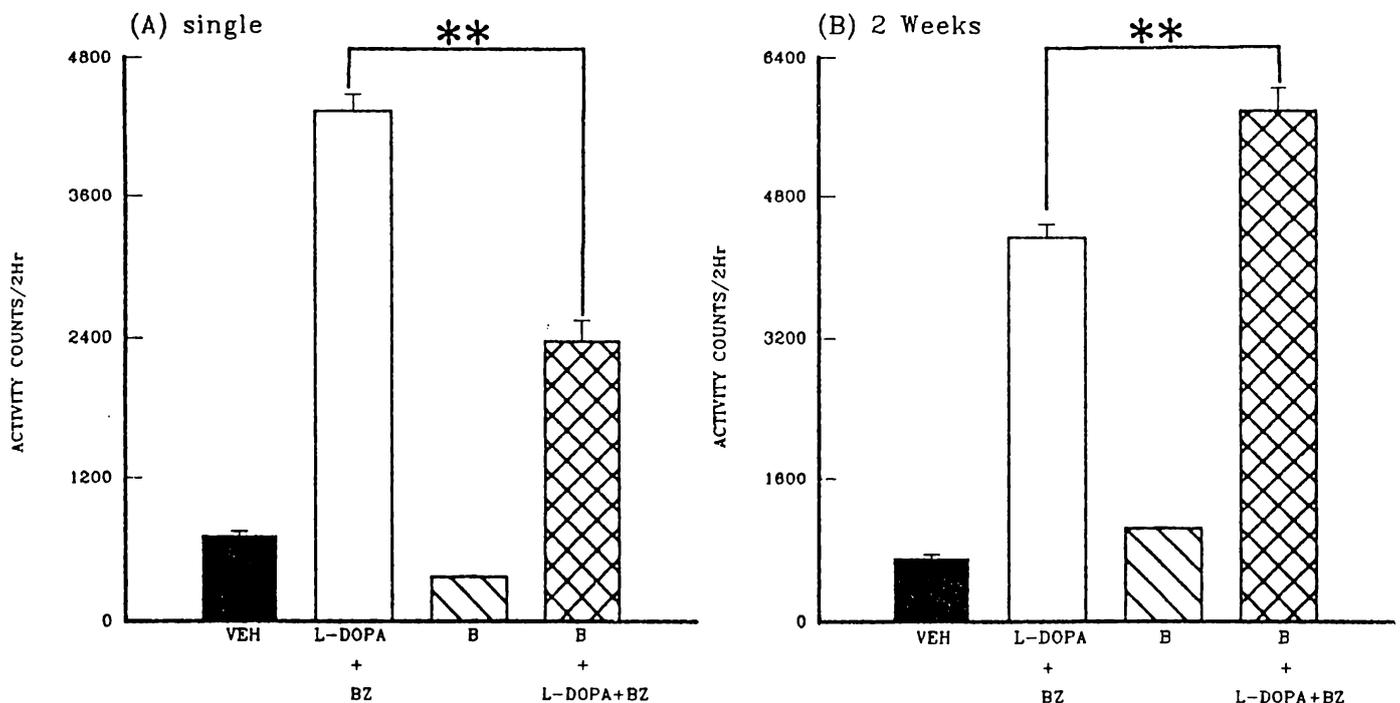


Fig 2. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by L-dopa+benserazide in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

L-DOPA+BZ = 200 mg/kg L-dopa 50 min prior to testing plus 50 mg/kg benserazide 80 min prior to testing.

B / L-DOPA+BZ = L-dopa+ benserazide plus 1.0 g/kg B.

$n = 6$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with L-dopa+benserazide (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test).

(2).如圖 3(A)所示，Apomorphine 單獨給藥，可使運動量顯著增加。但當與一次給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，能拮抗上述運動量興奮現象 ($p < 0.01$)。

如圖 3(B)所示，Apomorphine 單獨給藥，可使運動量顯著增加。當與二週長期給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，能增強上述運動量興奮現象 ($p < 0.01$)。

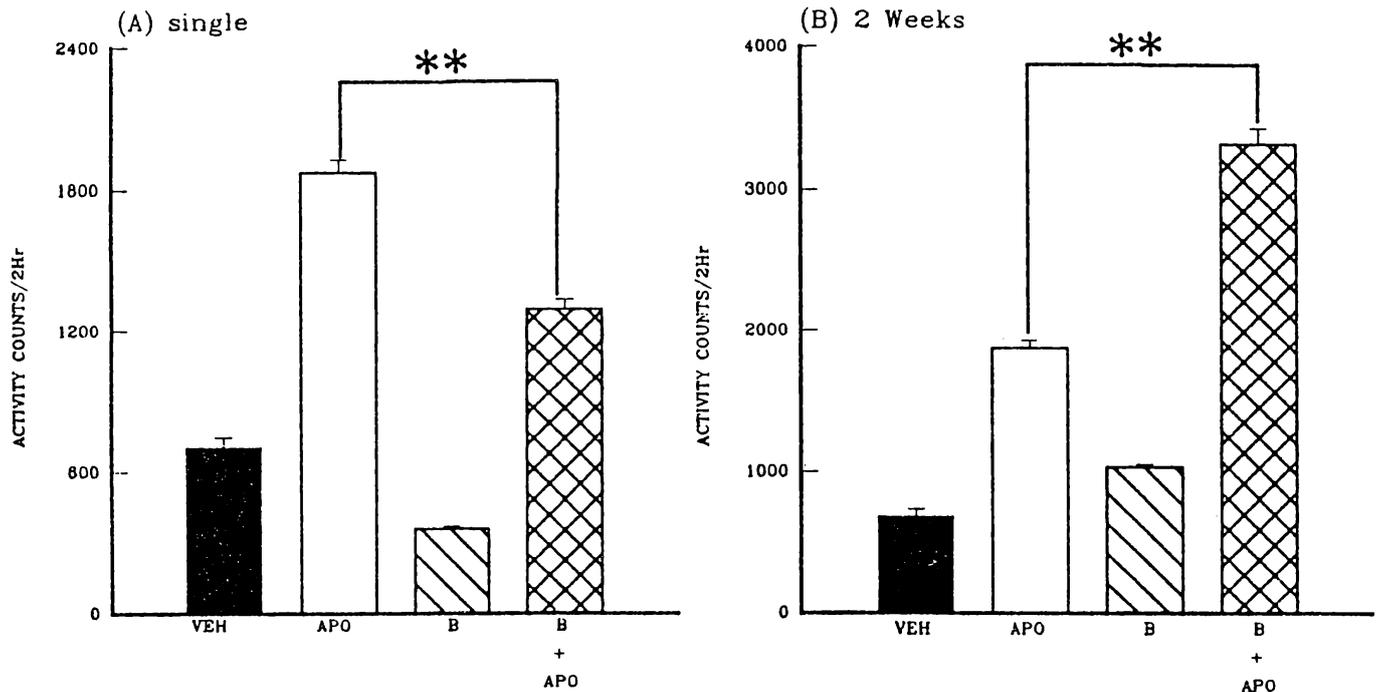


Fig 3. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by apomorphine in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

APO = 0.5 mg/kg apomorphine 20 min prior to testing

B / APO = apomorphine plus 1.0 g/kg B.

n = 6, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with Apomorphine (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(3).如圖4(A)所示，Haloperidol單獨給藥，可使自發運動量減少。當與一次給藥之1.0g/kg的B組併用後，可使運動量之降低現象更為顯著($p<0.01$)。

如圖4(B)所示，Haloperidol單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與二週長期給藥之1.0g/kg的B組併用後，能拮抗上述之運動量抑制現象($p<0.01$)。

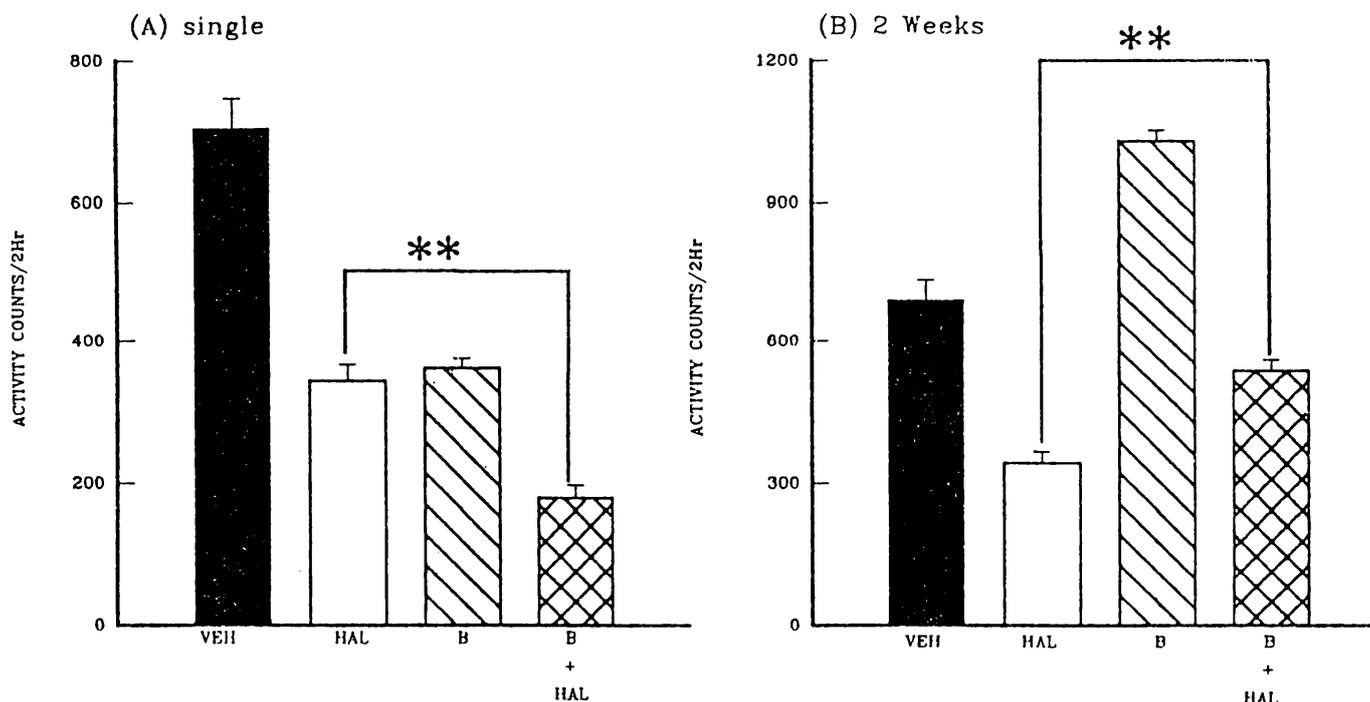


Fig 4. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by haloperidol in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

HAL = 0.01 mg/kg haloperidol 30 min prior to testing

B / HAL = haloperidol plus 1.0 g/kg B.

n = 6, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, as compared with Haloperidol (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(4).如圖 5(A)所示， α -MT 單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與一次給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，可使運動量之降低現象更為顯著 ($p < 0.01$)。

如圖 5(B)所示， α -MT 單獨給藥，可使自發運動量減少。當與二週長期給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，對上述之運動量抑制現象並無顯著差異。

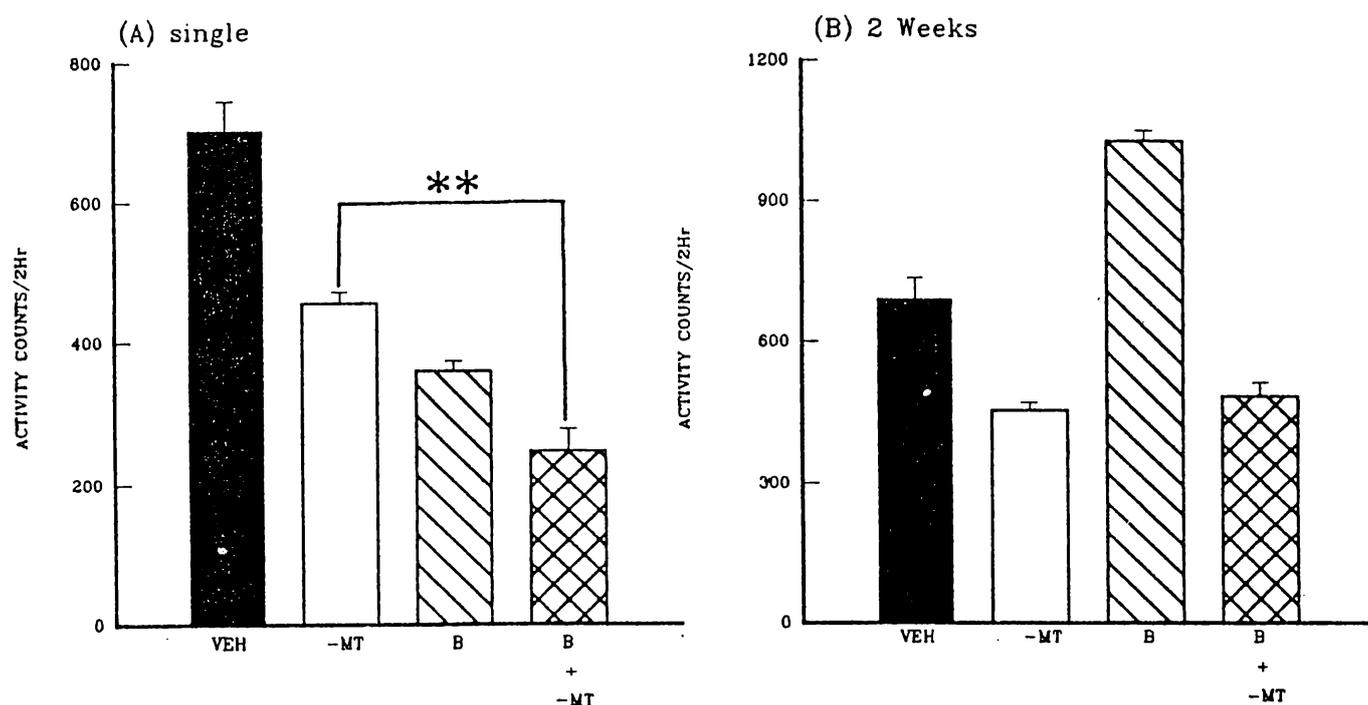


Fig 5. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by α -MT in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

α -MT = 100 mg/kg α -methyl-p-tyrosine 2 hr prior to testing

B / α -MT = α -methyl-p-tyrosine plus 1.0 g/kg B

n = 6, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with α -MT (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(5).如圖 6(A)所示，Reserpine 單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與一次給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，可使運動量之降低現象更為顯著 ($p < 0.01$)。

如圖 6(B)所示，Reserpine 單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與二週長期給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，對上述之運動量抑制現象並無顯著差異。

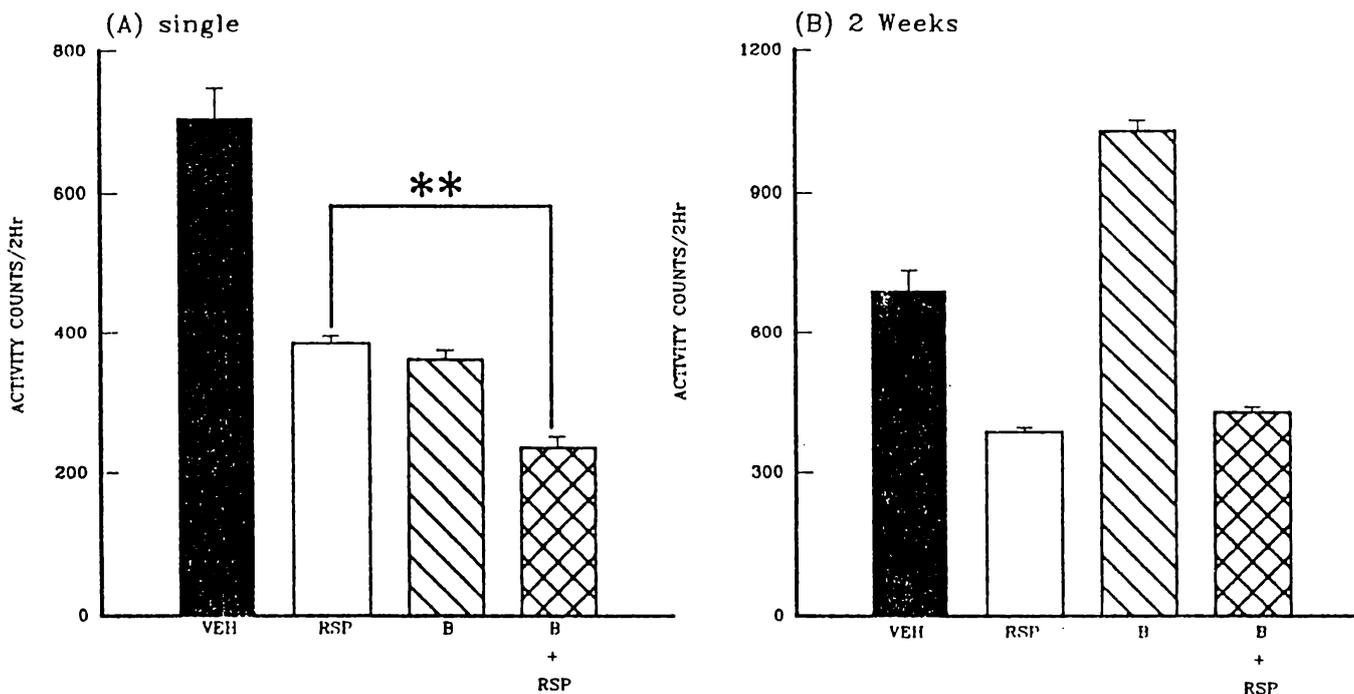


Fig 6. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by reserpine in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

RSP = 0.01 mg/kg reserpine 18 hr prior to testing.

B / RSP = reserpine plus 1.0 g/kg B.

n = 6, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with Reserpine (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

五、對改變腦內 Serotonergic system 之物質所引起自發運動量之影響

(1).如圖 7(A)所示，5-HTP 單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與一次給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，可使運動量之降低現象更為顯著 ($p < 0.01$)。

如圖 7(B)所示，5-HTP 單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與二週長期給藥之 1.0g/kg 的 B 組併用後，顯著拮抗上述之運動量抑制現象 ($p < 0.05$)。

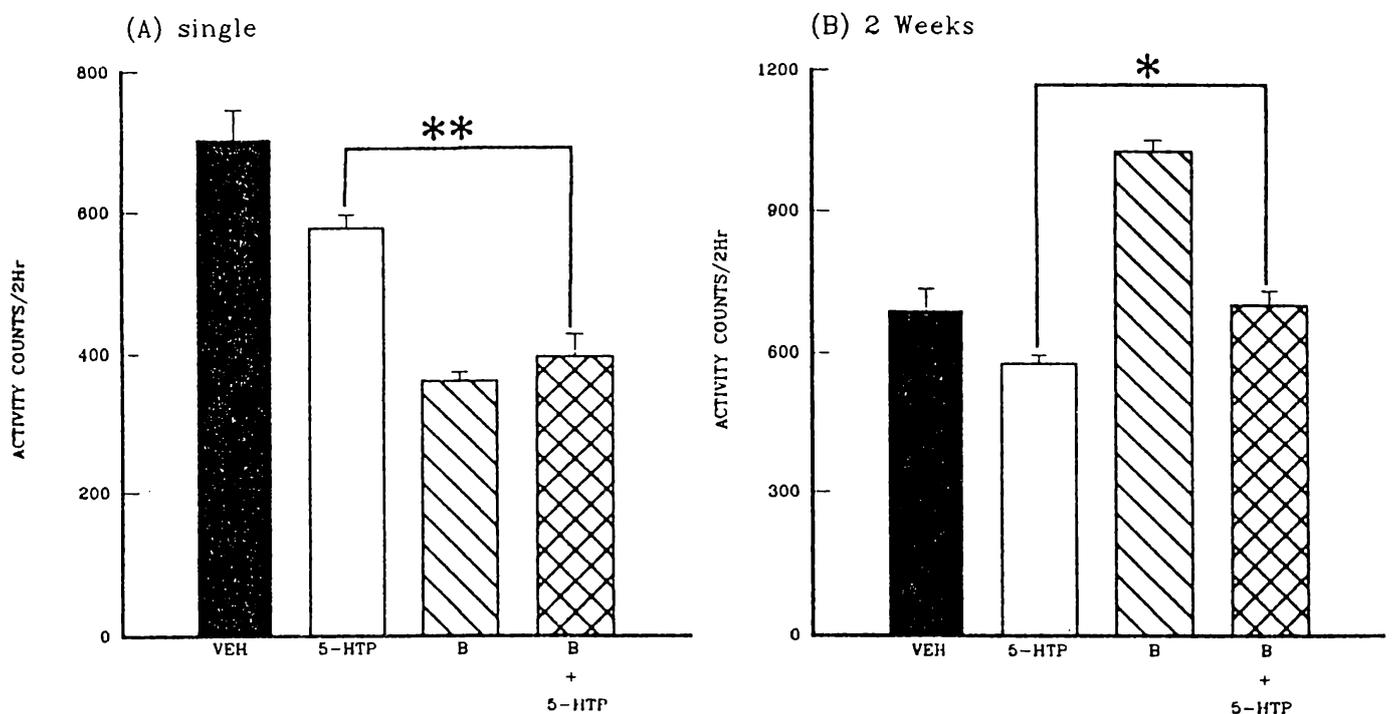


Fig 7. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by 5-HTP in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg BASE+A.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

5-HTP = 50 mg/kg 5-hydroxytryptophan 5 min prior to testing.

B / 5-HTP = 5-hydroxytryptophan plus 1.0 g/kg B.

n = 6, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with 5-HTP (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(2).如圖 8(A)所示，PCPA單獨給藥，可使運動量顯著增加。但當與一次給藥之 1.0g/kg的 B組併用後，能拮抗上述運動量興奮現象($p<0.01$)。

如圖 8(B)所示，PCPA單獨給藥，可使運動量顯著增加。當與二週期給藥之 1.0g/kg的 B組併用後，能增強上述運動量興奮現象($p<0.01$)。

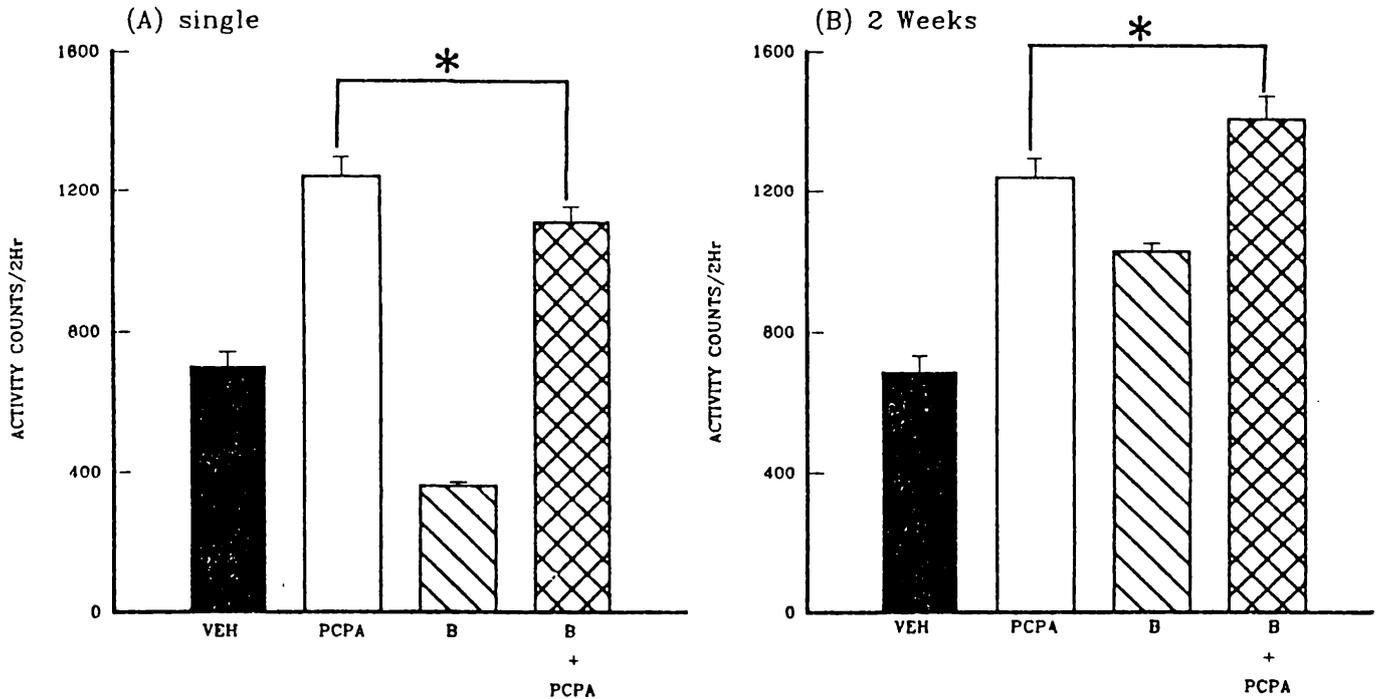


Fig 8. Effect of extracts of B on changes in locomotor activity produced by PCPA in rats.

(A). The activity was measured 1 hour after single administration of 1.0 g/kg B.

(B). The activity was measured 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg B.

VEH = vehicle control

B: 校註婦人良方

PCPA = 200 mg/kg p-chlorophenylalanine 21 hr prior to testing

B / PCPA = p-chlorophenylalanine plus 1.0 g/kg B.

n = 6, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, as compared with PCPA (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

六、對大鼠避暗學習反應之影響

各劑量下(0.1、1.0g/kg)之A組、B組及C組，在一次給藥及二週長期給藥上，對正常大鼠於「條件反應測定裝置」中之避暗學習記憶情形均無顯著差異。

七、對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

(1).如圖9(A)所示，Scopolamine給藥後，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥中，1.0g/kg之B組及0.1g/kg之C組，對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象均有顯著之改善作用($p<0.01$)。

如圖9(B)所示，Scopolamine給藥後，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於二週長期給藥中，各組於1.0g/kg劑量下，對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象有極顯著之改善作用($p<0.01$)，且以B組之改善作用更為顯著。

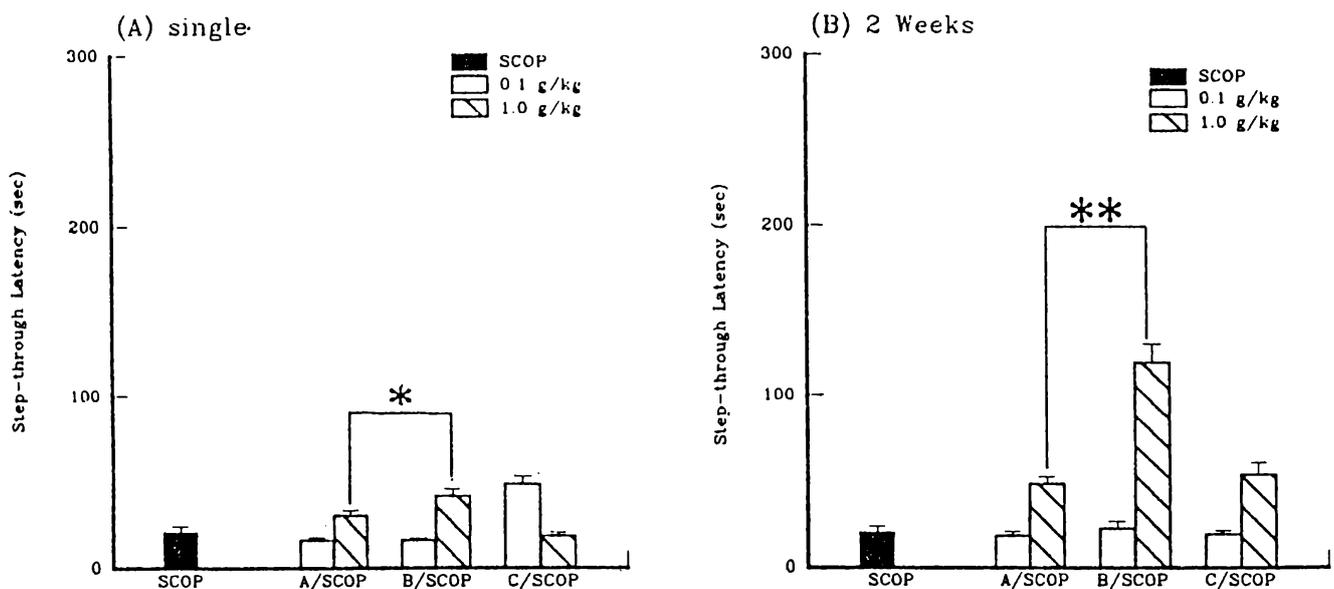


Fig 9. Effect of extracts of GPT on scopolamine-induced impairment of inhibitory passive avoidance in rats.

(A). The rats was trained 1 hour after single administration.

(B). The rats was trained 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration.

VEH = vehicle control

A: 濟生方

B: 校註婦人良方

C: 當歸加遠志

SCOP = 1.0 mg/kg scopolamine HBr 30 min prior to inhibitory avoidance training

n = 6, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, as compared with scopolamine(ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(2).如圖 10(A)所示，PCA 給藥後，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥中，1.0g/kg之B組，對PCA誘發之明室滯留時間縮短現象有改善作用($p<0.05$)。

如圖 10(B)所示，PCA 給藥後，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於二週長期給藥中，A組及B組於1.0g/kg劑量下，對PCA誘發之明室滯留時間縮短現象有極顯著之改善作用($p<0.01$)，且以B組之改善作用更為顯著。

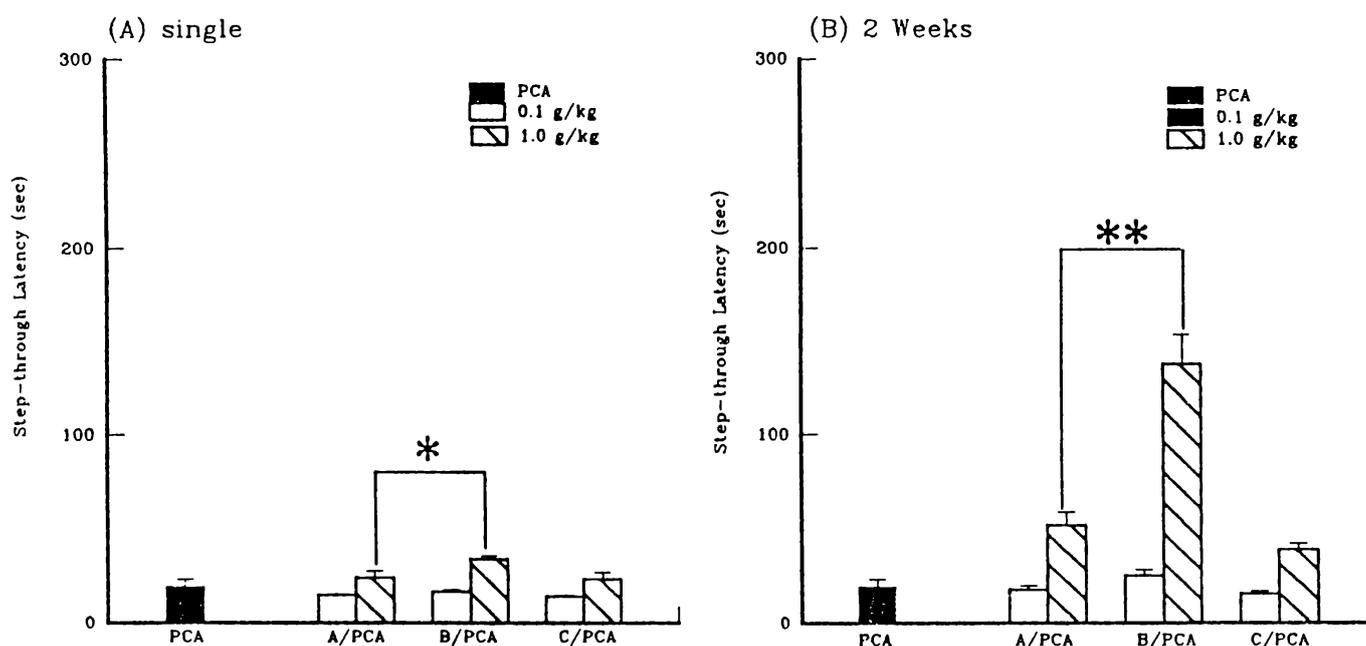


Fig 10. Effect of extracts of GPT on PCA-induced impairment of inhibitory passive avoidance in rats.

(A). The rats was trained 1 hour after single administration.

(B). The rats was trained 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration.

VEH = vehicle control

A: 濟生方

B: 校註婦人良方

C: 當歸加遠志

PCA = 2.5 mg/kg p-chloroamphetamine HCl 30 min prior to inhibitory avoidance training
 $n = 6$, $*p<0.05$, $p<0.01$, as compared with PCA (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

(3).如圖 11(A)所示，Cycloheximide 訓練後立刻給藥，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥，1.0g/kg 之 A 組、B 組及 0.1g/kg 之 C 組，對 cycloheximide 誘發之明室滯留時間縮短現象有顯著之改善作用 ($p < 0.01$)。

如圖 11(B)所示，Cycloheximide 訓練後立刻給藥，可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於二週長期給藥，各組對 cycloheximide 誘發之明室滯留時間縮短現象均有極顯著之改善作用 ($p < 0.01$)，且以 B 組之改善作用更為顯著。

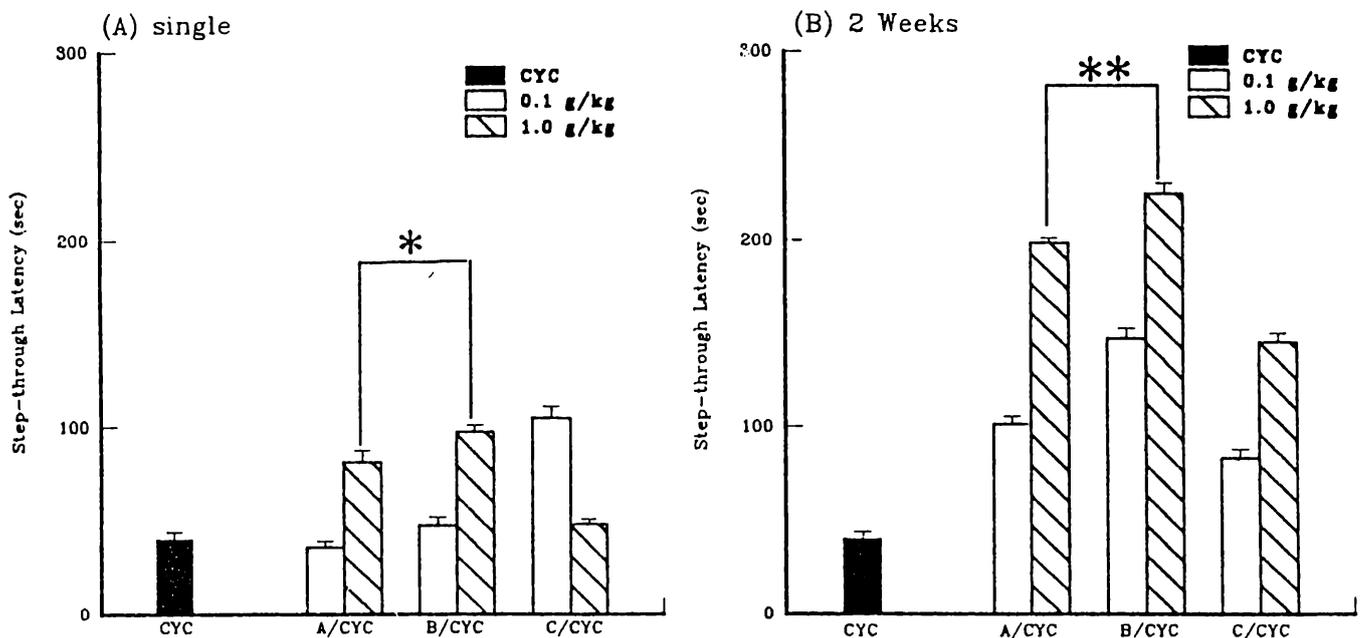


Fig 11. Effect of extracts of GPT on cycloheximide-induced impairment of inhibitory passive avoidance in rats.

(A). The rats was trained 1 hour after single administration.

(B). The rats was trained 1 hour after the last dose of 2-week consecutive administration

VEH = vehicle control

A: 濟生方

B: 校註婦人良方

C: 當歸加遠志

CYC = 2.5 mg/kg cycloheximide immediately after inhibitory avoidance training

n = 6, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with cycloheximide (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

討 論

歸脾湯組成及主治之考察，自原典濟生方之記載迄今，大致可分成兩類：(1)濟生方組：由白朮、茯苓、黃耆、人參、木香、酸棗仁、龍眼肉、甘草、生薑及大棗等十味藥組成，主「思慮過制，勞傷心脾，怔忡健忘」⁽⁶⁾，屬鎮靜安神類方劑；(2)校註婦人良方組：由上述十味藥及當歸、遠志等十二味藥所組成，主「脾經失血少寐，發熱盜汗，健忘怔忡，驚悸不寐，嗜臥少食，血虛發熱，肢體作痛，．．」等⁽⁷⁾，屬補血理血類方劑。在現代藥理上，歸脾湯各組成藥材如人參、黃耆具鎮靜及改善學習記憶之作用，而茯苓、酸棗仁、當歸、遠志、生薑及大棗等亦具鎮靜作用；且歸脾湯之校註婦人良方組，根據王克勤等之研究報告顯示，具防治衰老、延緩老年記憶障礙及抗氧化之作用。但其鎮靜與改善學習記憶障礙之作用機轉，及兩類歸脾湯組成主治上之關係，至今尚未見有報告，故進行本研究。

於探討歸脾湯之鎮靜作用上，本研究發現一次給藥之校註婦人良方組能顯著地延長Hexobarbital誘發之睡眠時間，且作用較濟生方組為強；其次在歸脾湯對大鼠自發運動量的影響，研究亦顯示校註婦人良方組在一次給藥時，對大鼠自發運動量之抑制作用較濟生方顯著，且隨劑量增加而增強；但當給藥時間增長，在較低劑量(0.1g/kg)下，對大鼠自發運動量之抑制作用漸強，而在較高劑量(1.0g/kg)下，則作用由抑制漸轉為興奮，且均以給藥二週之作用最為顯著，因此歸脾湯校註婦人良方組可能具雙向性調節作用。而鎮靜作用之可能因素有二，一係肌肉鬆弛所致，一係中樞抑制所致；因此更進一步探討小鼠協調運動與肌肉鬆弛作用，得知歸脾湯各組均不具肌肉鬆弛作用。由此可知歸脾湯各組的鎮靜作用並非肌肉鬆弛所致，且均以校註婦人良方組最為顯著，因此探討其作用機轉。

近幾十年來，動物行為與中樞神經傳遞物質如norepinephrine、dopamine、serotonin等之關係，已被廣泛地研究及討論；因此取作用最為顯著之校註婦人良方組，經併用一些能改變中樞神經傳遞物質而

引起自發運動量變化之物質，以闡述其鎮靜作用之機轉。

首先探討歸脾湯校註婦人良方組是否與腦中樞 catecholaminergic system 有關，故併用 catecholaminergic system 之活性增強劑—L-dopa 加 benserazide、Apomorphine，或活性抑制劑—Haloperidol、 α -methyl-p-tyrosine(α -MT)，藉以闡述歸脾湯校註婦人良方組對大鼠自發運動量之影響。L-dopa 為 dopamine 之前驅物，極易通過腦血管障壁(Blood-Brain-Barrier)，而 dopamine 則不易通過腦血管障壁，故使用 L-dopa；但因 L-dopa 又易受周邊 dopa decarboxylase 之作用脫去 carboxyl group，使 L-dopa 進入腦中之量降低，而 benserazide 為 catecholamine 合成途徑中 dopa decarboxylase 之抑制劑，故於 L-dopa 併用 benserazide 時，可增加 L-dopa 進入腦內之濃度，而增強中樞 catecholaminergic system 之活性，使自發運動量明顯地增加⁽⁶⁷⁾；當歸脾湯校註婦人良方組與 L-dopa 加 benserazide 併用，於一次給藥後，對 L-dopa 所誘發之自發運動量興奮作用有顯著之抑制現象；但當二週長期給藥後，對 L-dopa 所誘發之自發運動量興奮作用則有顯著之增強現象。Apomorphine 為 DA 之致效劑，可使自發運動量明顯地增加⁽⁶⁷⁾；但當歸脾湯校註婦人良方組與 Apomorphine 併用，於一次給藥後，對 Apomorphine 所誘發之自發運動量興奮作用有顯著之抑制現象；而於二週長期給藥後，對 Apomorphine 所誘發之自發運動量興奮作用則有顯著之增強現象。其次，Haloperidol 為 DA 之抑制劑，可使自發運動量明顯地降低⁽⁶⁹⁾；但當歸脾湯校註婦人良方組與 Haloperidol 併用，於一次給藥後，對 Haloperidol 所誘發之自發運動量抑制作用有顯著之增強現象；當二週長期給藥後，對 Haloperidol 所誘發之自發運動量抑制作用則有顯著之拮抗現象。 α -MT 為 catecholamine 合成途徑中 tyrosine hydroxylase 之抑制劑， α -MT 能阻斷 tyrosine 轉化為 dopa 而干擾 catecholamine(DA、NE)之合成，降低 catecholaminergic system 活性，使大鼠自發運動量減少⁽⁶⁶⁾。但當歸脾湯校註婦人良方組與 α -MT 併用，於一次給藥後，對 α -MT 所誘發之自發運動量抑制作用有顯著增強現象；但當二週長期給藥後

，對 α -MT 所誘發之自發運動量抑制作用則無明顯差異。Reserpine 可使腦內儲存之單 (如 catecholamine、serotonin) 排空，而產生自發運動量抑制作用⁽¹⁷⁾；但當歸脾湯校註婦人良方組與 reserpine 併用，於一次給藥後，對 reserpine 所誘發之自發運動量抑制作用有顯著之增強現象；但當二週長期給藥後，對 reserpine 所誘發之自發運動量抑制作用則無明顯之差異。

其次再探討歸脾湯校註婦人良方組是否與腦中樞 serotonergic system 有關，故併用 serotonergic system 之活性增強劑—dl-p-chlorophenylalanine(PCPA)，或活性抑制劑—5-hydroxytryptophan (5-HTP)，藉以闡述歸脾湯校註婦人良方組對大鼠自發運動量之影響。PCPA 為 serotonin 合成途徑中 tryptophan hydroxylase 之抑制劑，當投與 PCPA 後，不僅使腦內 serotonin 濃度降低⁽²⁵⁾，且會引起 catecholamine 增加而使自發運動量明顯地增加^{(22)、(26)}，而此作用可為 serotonin 之前驅物 5-HTP 所反轉；5-HTP 為 serotonin 之前驅物，能提高中樞 serotonin 的含量，使自發運動量減少⁽²¹⁾。但當歸脾湯校註婦人良方組與 PCPA 併用，於一次給藥後，對 PCPA 所誘發之自發運動量興奮作用有顯著之抑制現象；而於二週長期給藥後，對 PCPA 所誘發之自發運動量興奮作用則略有增強現象。其次，當歸脾湯校註婦人良方組與 5-HTP 併用，於一次給藥後，對 5-HTP 所誘發之自發運動量抑制作用有顯著之增強現象；但當二週長期給藥後，對 5-HTP 所誘發之自發運動量抑制作用則略有拮抗之現象。

由以上之結果顯示，歸脾湯校註婦人良方組與中樞神經傳遞物質的關係，於一次給藥時，具降低中樞 catecholaminergic system 之活性及增強中樞 serotonergic system 之活性；而於二週長期給藥時，則具提昇 catecholaminergic system 之活性及降低 serotonergic system 之活性。

近幾十年來在病理、生理及生化藥理之研究，指出中樞神經傳遞物質如 dopamine、acetylcholine、serotonin 等與記憶損害性疾病如 Alzheimer's disease(AD)、Senile dementia(SD) 等均有密切之關係

，故併用與中樞神經傳遞物相關之誘發記憶障礙物質如 scopolamine、PCA等，藉以闡述兩類歸脾湯對改善學習記憶障礙之作用及其可能之機轉。Scopolamine為 cholinergic muscarinic receptor之抑制劑，當投與 scopolamine後，可使腦內 cortex、hippocampus、striatum等區域之 acetylcholine的濃度減少，降低 cholinergic system之活性，造成學習記憶障礙^{(13)、(57)}；但當歸脾湯與 scopolamine併用，於一次給藥後，對 scopolamine誘發之學習記憶障礙現象，以校註婦人良方組及較小劑量下之當歸加遠志組的改善情形最佳；而於二週長期給藥後，對 scopolamine誘發之學習記憶障礙現象，其改善情形更為顯著，且以校註婦人良方組為最佳。其次，PCA為 serotonin釋出之促進劑，於給藥後 10~30分鐘，使中樞 cortex、spinal cord、hippocampus區之突觸前神經元 serotonin儲存區內的 serotonin大量地釋出，致使 cortex、hippocampus區之 5-HT₂ receptors活化，造成學習記憶障礙之作用^{(49)、(48)}，而在上述區域之 5HT₂ receptors對 acetylcholine之釋出具極強之抑制作用⁽⁴⁹⁾，另根據研究報告亦指出 serotonergic system對學習記憶之影響次於 cholinergic system⁽³⁰⁾，因此 PCA之學習記憶損害作用，可能間接經由 cholinergic system；當歸脾湯與 PCA併用，於一次給藥後，對 PCA誘發之學習記憶障礙現象，以校註婦人良方組及較小劑量下之當歸加遠志組的改善情形最佳；而於二週長期給藥後，對 PCA誘發之學習記憶障礙現象，其改善情形則更為顯著，且以校註婦人良方組為最佳。另在記憶之鞏固及長期記憶之形成上，蛋白質合成為一必需之因素，因此蛋白質合成抑制劑如 cycloheximide(CYC)、anisomycin(ANI)、puromycin(PURO)等均能造成記憶損害現象⁽⁴⁴⁾，故併用蛋白質合成抑制劑 CYC，而根據研究報告指出，CYC對記憶鞏固之阻礙作用，可能為 cholinergic neurons與 5-HT₂ receptors之聯結作用⁽⁴⁴⁾；當歸脾湯與 CYC併用，於一次給藥後，對 CYC誘發之記憶損害現象，以校註婦人良方組及較小劑量下之當歸加遠志組的改善情形最佳；而於二週長期給藥後，對 CYC誘發之記憶損害現象，其改善情形則更為顯著，且以校註婦人良方組為最佳。

由以上之結果顯示，在避暗學習反應，對scopolamine、PCA、CYC等所誘發之學習記憶障礙現象的改善情形，均以二週長期給藥之各組的改善作用較為顯著，且以歸脾湯校註婦人良方組最佳；因此其作用機轉，於一次給藥時，可能因增強中樞hippocampus、cortex等區之cholinergic system的活性所致；但在二週長期給藥，校註婦人良方組改善學習記憶障礙之作用，可能因直接作用於中樞cholinergic system，及間接經由抑制中樞serotonergic system活性，增加acetylcholine釋出，而造成cortex、hippocampus等區之cholinergic system活性增強所致；另根據Memo M.氏等之研究報告，scopolamine誘發學習記憶障礙作用，可能與抑制中樞hippocampus、frontal cortex區dopamine之回轉率有關(turnover rate)⁽³²⁾，及本研究於自發運動量測定中發現，在二週長期給藥時，其運動量興奮作用與增強中樞dopaminergic system之活性有關，因此校註婦人良方組防治學習記憶障礙之作用，亦可能因增強中樞dopaminergic system之活性的關係。

綜合以上結果，顯示宋·嚴用和濟生方內之歸脾湯，於明·薛立齋之校註婦人良方中加入當歸及遠志二藥，不論在鎮靜及改善學習記憶障礙之作用上，均較濟生方記載之歸脾湯為佳，但其效果則因服用時間及服用劑量而有不同；在單一劑量上，對記憶減退並無明顯改善，但鎮靜作用則隨劑量加大而增強；而當連續給藥二週時，對記憶減退之改善作用漸增，且隨劑量加大而增強，但鎮靜作用則以較低劑量較佳，此情形可做為歸脾湯在臨床使用之參考。至於其鎮靜作用之機轉，可能與降低中樞catecholaminergic system之活性及增強中樞serotonergic system之活性有關；而於改善學習記憶障礙之作用機轉，則可能與中樞dopaminergic system、cholinergic system、serotonergic system三系統間之調節有關，而其中又以增強dopaminergic system及cholinergic system之活性較為重要。因此校註婦人良方組對於失眠症及阿耳滋海默氏症(Alzheimer's disease)之記憶減退情形，均具防治之作用，且較濟生方為佳，而非今日歸

脾湯使用上之偏重於心血管及血液系統；至於其鎮靜及改善學習記憶障礙作用之進一步機轉，則有待更深入之探討。

參考文獻

1. Rall T.W.: Hypnotic and Sedatives: ethanol. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S. and Taylor P.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed., Macmillan Publishing Co., Inc. New York, pp345~382, 1990
2. Decker M. W., Tran T. and McGaugh J. L.: A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on acquisition and retention of inhibitory avoidance in mice
Psychopharmacology 100: 515~521 1990
3. Arolfo M. P. and Brioni J. D.: Diazepam impairs place learning in the Morris water maze Behav. Neural Biol. 55: 131~136 1991
4. Brioni J.D. and Arolfo M.P.: Diazepam impairs retention of spatial information without affection retrieval or cue learning Pharmacol. Biochem. Behav. 41: 1~5 1991
5. Ghoneim M.M., Hinrichs J.V. and Mewaldt S.P.: Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: I. Learning and memory Psychopharmacology 82: 291~295 1984
6. 金禮蒙等編：醫方類聚，卷59，5702，1978，中華世界資料供應出版社，臺北臺灣
7. 宋·陳自明撰，明·薛立齋註：校註婦人良方，卷24，瘡瘍門，婦人結核方論第四，28~29，1977，旋風出版社印行，臺北臺灣
8. 清·吳儀洛：成方切用，理血門，45~46，1976，旋風出版社印行，臺北臺灣
9. 民國·蔡陸仙：中國醫藥匯海(二十一)，方劑部(三)，934~935，1978，新文豐出版公司印行，臺北臺灣
10. 謝遠明、馬興民、孫平川：中藥方劑近代研究及 荔 崙 A422~

429, 1989, 陝西科學技術出版社

11. 吳斌、李秀芝、柯建杏：以歸脾湯為主治療慢性 0 坪 8 僚 p 板減少性紫癍 35 例療效觀察 實用中西醫結合雜誌 3(1)：38~39 1990
12. 王克勤等：國外醫學中醫中藥分冊 9(6)：13 1987
13. Elrod K. and Buccafusco J.J.: An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols Pharmacol. Biochem. Behav. 29 : 15~21 1988
14. Beninger R.J.: Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning Brain Res. Bull. 23 : 365~371 1989
15. Hsieh M.T.: The involvement of monoaminergic and GABAergic system in locomotor inhibitor produced by clobazam and diazepam in rats Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 7(5) : 227~234 1982
16. Widerlov E. and Lewander T.: Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rats brain after α -methyl-p-tyrosine: Time- and dose-response relationships Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 304 : 111~123 1978a
17. Crofton K.M., Boncek V.M. and Macphail R.C.: Evidence for monoaminergic involvement in triadimefon-induced hyperactivity Psychopharmacology 97 : 326~330 1989
18. Shibuya T. and Takhashi N.: Pharmacological studies of L-dopa and dopa decarboxylase inhibitor especially effect on central nervous system combination of L-dopa and benserazide HCl Tokyo Ika Daigaku Zasshi 35 : 715~730 1977
19. Wadenberg M.L. and Ablenius S.: Effects of raclopride

- and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats: A comparison of potency, efficacy and time-course of action
Arzneimittel-Forschung. 41(7): 692~695 1991
20. Montanaro N., Vaccheri A., Dall'Olio R. and Gandolfi O.
: Time course of rat motility response to apomorphine:
A simple model for studying preferential blockade of brain dopamine receptors mediating sedation
Psychopharmacology 81: 214~219 1983
21. Everett G.M.: Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinephrine and serotonin in mice
Advance in Biochem. Psychopharmacol. 10: 261~262 1974
22. Fibiger H. and Campbell B.A.: The effect of p-chlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity in the rat
Neuropharmacology 10: 25~32 1971
23. Worms P., Gueudet C., P'erio A. and Soubri'e P.: Systemic injection of pirenzepine induces a deficit in passive avoidance learning in rats
Psychopharmacology 98: 286~288 1989
24. Ogren S.O.: Central serotonin neurons in avoidance learning: Interaction with noradrenaline and dopamine neurons
Pharmacol. Biochem. Behav. 23: 107~123 1985
25. Koe B.K. and Weissman A.: p-Chlorophenylalanine: A specific depletor of brain serotonin
J. Pharmac. Exp. Ther. 154(3): 499~516 1966
26. Segal D.S.: Differential effects of p-chlorophenylalanine on amphetamine-induced locomotion and stereotype
Brain Res. 116: 267~276 1976
27. Toide K.: Effects of aniracetam on one-trial passive avoidance tests and cholinergic neurons in discrete brain

- regions of rats Arch. Int. Pharmacodyn. 298 : 25~37 1989
- 28.Ogren S.E. : Serotonin receptor involvement in the avoidance learning deficit caused by p-chloroamphetamine-induced serotonin release Acta Physiol. Scand. 126 : 449~462 1986
- 29.Robinson S.E. : Effect of specific serotonergic lesions on cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum Life Sci. 32 : 345~353 1983
- 30.Altman H.J., Stone W.S. and Ogren S.O. : Evidence for a possible function interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval Behav. Neural Biol. 48 : 49~62 1987
- 31.Nabeshima T., Itoh K., Kawashima K. and Kameyama T. : Effects of 5-HT₂ receptor antagonist on cycloheximide-induced amnesia in mice Pharmacol.Biochem. Behav. 32 : 787~790 1989
- 32.Memo M., Missale C., Trivelli L. and Spano P.F. : Acute scopolamine treatment decreases dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex Eur. J. Pharmacol. 149 : 367~370 1988

SUMMARY

EFFECTS OF GUI-PI-TANG ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND PASSIVE AVOIDANCE LEARNING IN RATS

by Ming-Tsuen Hsieh

*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences
China Medical College*

Gui-Pi-Tang was originally described in *Ji-Sheng-Fang*. It was mainly used for palpitation, amnesia and insomnia. Until *Annotated Women's formulary*, its compositions in addition the compositions in *Ji-Sheng-Fang* were supplemented Radix Angelicae Sinesis and Radix Polygala; but used for aplastic anemia and arrhythmia. So, we separated materials into three portions. Group A is a formula described in *Ji-Sheng-Fang*. Group B is a formula described in *Annotated Women's formulary*. Group C consisted of Radix Angelicae Sinesis and Radix Polygala. The purpose of our present study is to compare effects of Group A with effects of Group B on locomotor activity and passive avoidance in rats, and to investigate the mechanism of its action on the central nervous system.

Both of Group A and Group B not only prolonged the duration of sleeping time induced by hexobarbital but also produced a significant decrease in locomotor activity. However neither Group A nor Group B showed any muscle relaxant effect. Therefore, both of Group A and Group B had sedative effect. Group B had stronger effect than Group A. 1.0 g/kg Group B administered consecutively for 2 weeks, it increased significantly locomotor activity in rats.

In single administration of 1.0 g/kg Group B, it reduced hypermotility induced by l-dopa plus benserazide, apomorphine and PCPA, and also potentiated hypomotility induced by haloperidol, α -MT, reserpine and 5-HTP. However, in 2-week consecutive administration of 1.0 g/kg Group B, it potentiated hypermotility induced by l-dopa plus benserazide, apomorphine and PCPA, and also reduced hypomotility induced by haloperidol and 5-HTP.

In 2-week consecutive administration of all of the three groups, they improved the impairment of learning and memory induced by scopolamine, PCA and cycloheximide on passive avoidance. Group B had stronger effect than Group A. According to these results, the sedative mechanism of Group B might be due to the decrease in central catecholaminergic activity and the increase in central serotonergic activity. However, the stimulation and the improvement of learning and memory of Group B might be due to the increase in central cholinergic, dopaminergic activity, and the decrease in central serotonergic activity.