

# 定志丸鎮靜作用之藥理學研究

謝明村

中國醫藥學院 中國藥學研究所

## 摘 要

定志丸最早著錄於備急千金要方，係由人參、茯苓、遠志、石菖蒲四味方藥所組成，雖歷經各朝各代方劑上的不同配伍及釋義，但大抵上仍以本方為基本組成，作為治療因心氣不足所致的驚悸恍惚，失眠不安等症狀。然定志丸之方劑藥理作用迄今並未見有報告，故本實驗乃採 50% 乙醇抽取物，分別以君藥、臣使藥、千金方及和劑局方藥四種方劑組成原則，來探討方中各藥物於不同拆方下，對中樞神經系統的影響，藉以找出有關鎮靜安神之方劑組成意義。本研究之目的，乃以抗痙攣、鎮靜安眠及自發運動量來探討定志丸千金方組及其它各藥材組之藥理作用，並闡明其作用機轉。獲致之結論如下：

定志丸之 B、C、D 各組不僅能延長 hexobarbital 所誘發之睡眠時間，亦能造成自發運動量的降低，特別是定志丸千金方組。此外，定志丸各藥材組（除人參外）對由 strychnine 或 pentylenetetrazol 所誘發的陣發性痙攣時間 (onset time) 及強直性痙攣之時間 (duration time) 有延長之現象，其中以定志丸千金方組延長作用最為顯著。而人參組乃呈小劑量興奮而大劑量抑制之劑量關係。在自發運動量的測驗中，採定志丸千金方組 (0.5gm/kg) 來探討定志丸鎮靜作用之機轉。結果顯示其可減弱由 L-dopa plus benserazide, PCPA 所誘發之運動量興奮 (hypermotility) 及加強由  $\alpha$ -MT, reser-

pine, 5-HTP 及 Baclofen 所誘發之運動量抑制 (hypomotility) 。

綜合以上之研究結果，顯示唐·孫思邈千金方內之定志丸與宋·陳昭遇和劑局方之定志丸，二者在鎮靜及抗痙攣之效果，以前者千金方所載之定志丸為佳。藉由劑量依存性 (Dose dependenc)，其鎮靜作用乃隨著劑量的加大而增強，由於千金方組對肌肉鬆弛無影響，故其鎮靜作用可能是因中樞神經系統受抑制之故。至於其作用機轉，可能與降低中樞 Catecholaminergic system 之活性、加強中樞 Serotonergic system 及 GABAergic system 之活性有關。

## Abstract

### STUDIES ON THE SEDATIVE EFFECTS OF TING-CHIH-WAN

by Ming-Tsuen Hsieh , Wen-Huang Peng , Fu-Yu Chueh ,

Shu-Ling Liu , Chun-Chieh Chu

*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College*

TING-CHIH-WAN was originally described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. It is made up of Radix Ginseng, Poria, Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei. Until *Prescriptions People's Welfare Pharmacy* it's compositions in addition the compositions in TING-CHIH-WAN were supplemented cinnabaris. The combination of TING-CHIH-WAN is widely used in nourishing heart ,calming mental state, and keeping heart-fire and Kidney-water in balance ; mainly for cases attributire to insufficiency of heart-energy and imbalance between heart-fire and kidney-water, which are manifested as dreamfulness, timidness, palpitation and insomnia.

The study of prescription is a science of explaining and studying the compatibility of ingredients in a prescription. Reasonable combination of the drugs not only can strengthen the action of the drugs and diminish their adverse effect, also can produce somewhat new therapeutic effect. So, we separated the TCW into four groups. Group A is consisted of Radix Ginseng, Group B is consisted of Poria, Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei. Group C is a formula described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. Group D is a formula described in *Prescriptions People's Welfare Pharmacy*. The purpose of our present study is to compare and explain the compability of ingredients by behavioral pharmacologic methods, and to investigate the sedative mechanism of TCW.

All of Group B、C、D not only prolonged the duration of sleeping time induced by hexobarbital, but also produced a significant decrease in locomotor activity. Group C has better sedative effect than Group A and B. However Group A produces the the sedative effect at the higher doseage. On the other hand, Group B、C、D significant prolonged the time of tonic convulsion induced by strychnine or pentylenetetrazol, Group C has the better anticonvulsive effect. All of Group A、B、C、D showed no muscle relaxant effect, we can definite that the mechanism is related to the central nervous system.

In oral administration of 0.5g /kg Group C, it reduced hypermoilities produced by l-dopa plus benserazide and PCPA, and potentiated hypomotilities produced by  $\alpha$ -MT, reserpine, 5-HTP and baclofen. According to the above results, we believe that the sedative mechnism of TING-CHIH-WAN might be involved in the decrease in central catecholaminergic activity and the increase in central serotonergic activity and GABAergic activities.

# 材料與方法

## 一、實驗藥材

本實驗所用之藥材經生藥學鑑定，其基原為：

- 人參 為五加科植物人參 *Panax ginseng* C.A. MEYER 的乾燥根。  
遠志 為遠志科草本植物遠志 *Polygala tenuifolia* WILLDENOW 的乾燥根。  
茯苓 為多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (schw) Wolf 帶細松根的菌核。  
石菖蒲 為天南星科草本植物石菖蒲 *Acorus gramineus* Soland 的根基。  
硃砂 為天然硫化汞礦石辰砂 *Cinnabaris*。

## 二、實驗藥材之製備

本實驗所用之藥材係按宋代〈和劑局方〉所載之定志丸。以方中之人參為君藥(A組)，遠志、茯苓、石菖蒲為臣佐(B組)，人參、遠志、茯苓、石菖蒲為〈千金方〉所載之原方(C組)，C組加硃砂為使作為D組。組成方味及劑量比例如下：

- (1)A組(人參)。
- (2)B組:定志丸各藥材(石菖蒲:遠志:茯苓=2:2:3)。
- (3)C組:不含硃砂定志丸(石菖蒲:遠志:茯苓:人參=2:2:3:3)。
- (4)D組:含硃砂定志丸(石菖蒲:遠志:茯苓:人參:硃砂=2:2:3:3:1)。

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°C下迴流抽取四~五次，每次約四小時，合併抽取液，於50°C下進行減壓濃縮並於烘箱中乾燥之。

## 三、實驗方法

### (1)急性毒性試驗：

本實驗使用體重18-25 g之ICR雄性小鼠，將定志丸粗萃取物以不同劑量經由口服或腹腔注射投藥，連續觀察72小時，記錄中毒死亡情形，依Litchfield and Wicoxon氏方法<sup>(44)</sup>，求得使實驗動物一半死亡之劑量及其95%可信度。

### (2)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30 cm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(0.05, 0.1 0.5 g/kg, p.o.)之各實驗

組(A組、B組、C組及D組)粗萃取物後，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。

### (3)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、C組及D組的粗抽取物(0.05, 0.1, 0.5 g/kg, p.o.) 60分鐘後，腹腔注射hexobarbital (100 mg/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。

### (4)對中樞神經興奮劑引起的痙攣之影響

定志丸各粗萃取物(A組、B組、C組、D組)以0.05, 0.1, 0.5 g/kg p.o. 的劑量口服給于ICR 雄性小鼠，於給藥 60 分鐘後，再給各種中樞神經興奮劑：strychnine (2 mg/kg i.p.)<sup>(45)(46)</sup>，picrotoxin (10 mg/kg s.c.)<sup>(47)(48)</sup>，pentylentetrazol (120 mg/kg i.p.)<sup>(49)(50)</sup>，觀察記錄誘發小鼠陣發性痙攣(clonic seizure)的時間及陣發性痙攣(tonic seizure)的時間(即死亡的時間)。對照組給vehicle。

### (5)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、C組及D組的粗抽取物後之各種活動行為的變化(包括走動、站立、整飾及嗤鼻等)。使用體重180-240gm之雄性大鼠，每組6隻。於口服55分鐘後放入裝置內適應5分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄2小時。(每隔20分鐘記錄一次count number)，實驗時間為上午八時至下午六時<sup>(51)</sup>。對照組均給予vehicle。

### (6)對改變腦內catecholaminergic system之物質所引起自發運動量之影響

本實驗乃採取定志丸之C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)進行之。於1小時前口服給予，再與下述物質分別併用，依前法(方法5)，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。實驗時間為上午八時至下午六時。對照組給予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： $\alpha$ -methyl-p-tyrosine methyl ester HCl (50 mg/kg, i.p.) 2小時前處置<sup>(52)</sup>，reserpine(0.5 mg/kg, i.p.) 18小時前處置<sup>(53)</sup>；l-dopa(200 mg/kg, i.p.)，

50分鐘前給藥)加上benserazide(50 mg/kg, i.p., 80分鐘前給藥), 兩者均需於使用前新鮮配製<sup>(54)(55)</sup>。

#### (7)對改變腦內Serotonergic system之物質所引起自發運動量之影響

本實驗乃採取定志丸之C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)進行之。於1小時前口服給予, 再與下述物質分別併用, 依前法(方法5), 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。實驗時間為上午八時至下午六時。對照組給予vehicle。

本實驗所用於改變腦內serotonergic system物質之劑量及時間分別 5-hydroxytryptophan(5-HTP, 50 mg/kg, i.p.) 5分鐘前給藥<sup>(56)</sup>; dl-p-chlorophen-ylalanine(PCPA, 200 mg/kg, i.p.) 24小時前給藥<sup>(57)</sup>。

#### (8)對改變腦內 GABAergic system 之物質所引起自發運動量之影響

本實驗乃採取定志丸之C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)進行之。於1小時前口服給予, 再與下述物質分別併用, 依前法(方法5), 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。實驗時間為上午八時至下午六時。對照組給予vehicle。

本實驗所用於改變腦內 GABAergic system 物質之劑量及時間為: baclofen(0.5 mg/kg, i.p.) 10分鐘前給藥<sup>(58)(59)</sup>

#### (9)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。

### 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 g。
2. Sprague-Dawley 系雄性大鼠, 體重 190~240 g (自發運動量實驗用)。

### 五、實驗試劑

1. Hexobarbital sodium溶于0.5% CMC, strychnine、picrotoxin及pentylene-tetrazole皆溶于蒸餾水。
2. Levo-dopa (日本協和發酵)、Benserazide (Hoffman-La Roche)、 $\alpha$ -Methyl

-p-tyrosine methyl ester hydrochloride皆以0.5% CMC配製。reserpine(RSP)乃先溶于少量glacial acetic acid,再以蒸餾水稀釋至所需濃度。

3.5-Hydroxytryptophan(5-HTP)溶于蒸餾水,dl-p-Chlorophenylalanine(PCPA)溶于0.5%CMC,baclofen溶于蒸餾水。

4.上述之Levo-dopa,Benserazide及picrotoxin皆需新鮮配製。

## 實 驗 結 果

### 一、急性毒性試驗

小白鼠經口服定志丸(TCW)粗萃取物A組 20 g/kg, B、C、D 各組 10 g/kg, 觀察 72小時均未死亡,但呈現活動量的減少。另經由腹腔注射給藥後使小白鼠在 72 小時內一半死亡劑量(LD<sub>50</sub>)及其95%可信度,如Table 1 所示,此時除了活動量明顯減少外,數分鐘後呈現步履不穩、心跳加快、震顫、呼吸窘促等現象,於死亡前有劇烈跳動。一般中毒均在2-3小時內。

Table 1. Acute toxicity of TCW extracts in mice.

DRUGS	ROUTE	LD <sub>50</sub> (g/kg)(95%Confidence)
Group A	P.O.	>20
	I.P.	>10
Group B	P.O.	>10
	I.P.	0.68 (0.32-1.43)
Group C	P.O.	>10
	I.P.	0.84 (0.37-1.91)
Group D	P.O.	>10
	I.P.	0.60 (0.27-1.32)

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

## 二、對小鼠肌肉鬆弛之影響

如Table 2 所示,由懸垂試驗(Traction test)可得知A組、B組、C組及D組之各劑量(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)下,均無肌肉鬆弛作用。

Table 2 .Effect of extracts of TCW 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(mins)
Control		6	0	0	0	0
Group A	0.05	6	0	1	2	2
	0.1	6	1	1	1	0
	0.5	6	1	0	2	0
Group B	0.05	6	1	0	3	0
	0.1	6	2	0	2	1
	0.5	6	0	0	0	0
Group C	0.05	6	0	0	2	2
	0.1	6	0	1	0	0
	0.5	6	0	1	1	1
Group D	0.05	6	0	1	1	0
	0.1	6	1	1	0	0
	0.5	6	0	0	0	0

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

### 三、對Hexobarbital誘發睡眠時間之影響

如Table 6 所示，對於hexobarbital所誘發之睡眠開始時間(onset)，A組予小劑量(0.05 g/kg)下有延長作用，B、C、D各組于大劑量(0.5 g/kg)下則為縮短作用；而對於Hexobarbital所誘發之睡眠持續時間(duration)，B、C及D組在各劑量(0.05,0.1,0.5 g/kg)皆有顯著之延長作用，且以C組(0.5 g/kg)之延長作用更為顯著；A組只有在大劑量(0.5 g/kg)下有明顯延長作用，但在0.05, 0.1 g/kg之劑量下則無顯著影響。

Table 3. Effect of extracts of TING-CHIH-WAN on the hexobarbital-induced hypnosis in mice

Drugs	Dose(g/kg) p.o.	Onset (min.)	Sleeping time (min.)
Control		3.65±0.15	49.03±1.78
Group A	0.05	4.46±0.32**	39.23±2.34*
Group B	0.05	3.12±0.14	64.14±6.15*
Group C	0.05	3.11±0.20	60.27±3.23*
Group D	0.05	3.11±0.30	63.01±5.70*
Group A	0.1	3.76±0.28	48.22±3.62
Group B	0.1	3.28±0.18	67.41±3.90**
Group C	0.1	3.44±0.17	73.41±6.45**
Group D	0.1	3.40±0.16	66.25±7.35**
Group A	0.5	3.83±0.17	68.38±3.32** ##
Group B	0.5	2.97±0.19*	71.83±4.10** #
Group C	0.5	2.75±0.08**	86.06±2.53**
Group D	0.5	2.95±0.31*	63.89±3.21*

A組：人參

B組：遠志、茯苓、石菖蒲

C組：人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組：人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

Onset: time from drug injection to righting reflex disappearance.

Sleeping time: time from onset to righting reflex recovery.

n=6. \*p<0.05. \*\*p<0.01, as compared with control group

#p<0.05. ##p<0.01, as compared with C group

(ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

### 四、對中樞神經興奮劑引起的痙攣之影響

定志丸之A組對三種中樞神經興奮劑(strychnine、picrotoxin、pentylentetrazol)引起的痙攣于小劑量(0.05 g/kg)下有協同作用，如Table

4、Table 5及Table 6所示。

定志丸之B組對picrotoxin及pentylenetetrazol 皆無影響,但大劑量(0.5 g/kg)下對strychnine所誘發的痙攣現象,有延長其痙攣的發作時間。如Table 4所示。

定志丸之C組除了對picrotoxin無影響外,對strychnine及pentylenetetrazol 所誘發的痙攣現象,于大劑量(0.5 g/kg)下有拮抗作用。分別是延長strychnine所引起的發作時間和延長pentylenetetrazol 所產生的強直性痙攣時間。如Table 4及Table 5所示。

定志丸之D組對picrotoxin及pentylenetetrazole皆無影響,但大劑量(0.5 g/kg)下對strychnine所誘發的痙攣現象,有延長其痙攣的發作時間和強直性痙攣時間。如Table 4所示。

Table 4. Effect of TING-CHIH-WAN extracts on the strychnine induced convulsion in mice .

Drugs	Dose(g/kg)	C.C.(min.)	T.C.(min.)	D/N
Control		1.30±0.05	0.28±0.01	6/6
Group A	0.05	1.32±0.03	0.19±0.01**	6/6
Group B	0.05	1.32±0.04	0.24±0.01	6/6
Group C	0.05	1.19±0.07	0.27±0.01	6/6
Group D	0.05	1.39±0.04	0.27±0.01	6/6
Group A	0.1	1.42±0.02	0.22±0.01	6/6
Group B	0.1	1.43±0.04	0.28±0.02	6/6
Group C	0.1	1.38±0.05	0.31±0.01	6/6
Group D	0.1	1.58±0.10*	0.32±0.03	6/6
Group A	0.5	1.67±0.16**	0.25±0.01	6/6
Group B	0.5	1.89±0.07**	0.28±0.01	6/6
Group C	0.5	1.97±0.21**	0.26±0.02	6/6
Group D	0.5	1.75±0.19**	0.40±0.04**	6/6

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

C.C. : onset of clonic convulsion

T.C. : time of C.C. to tonic convulsion (death).

D/N : No. of death /No. of animal tested.

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

Table 5 Effect of TING-CHIH-WAN extracts on the picrotoxin induced convulsion in mice

Drugs	dose(g/kg)	C.C.(min.)	T.C.(min.)	D/N
Control		6.80±0.17	4.64±0.34	6/6
Group A	0.05	5.87±0.24*	3.01±0.40**	6/6
Group B	0.05	6.24±0.30	4.82±0.28	6/6
Group C	0.05	5.99±0.36	4.46±0.22	6/6
Group D	0.05	6.12±0.19	4.80±0.26	6/6
Group A	0.1	5.91±0.32	3.70±0.42	6/6
Group B	0.1	6.29±0.19	4.93±0.13	6/6
Group C	0.1	6.13±0.23	4.44±0.28	6/6
Group D	0.1	6.42±0.31	4.53±0.24	6/6
Group A	0.5	6.67±0.44	4.50±0.39	6/6
Group B	0.5	6.62±0.44	4.57±0.24	6/6
Group C	0.5	6.03±0.19	4.38±0.25	6/6
Group D	0.5	6.66±0.55	4.47±0.38	6/6

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

C.C. : onset of clonic convulsion

T.C. : time of C.C. to tonic convulsion (death).

D/N : No. of death /No. of animal tested.

n=6. \*p&lt;0.05. \*\*p&lt;0.01. as compared with control group (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

Table 6 Effect of TING-CHIH-WAN extracts on the pentylenetetrazol induced convulsion in mice.

Drugs	Dose(g/kg)	C.C.(min.)	T.C.(min.)	D/N
Control		1.03±0.05	6.16±0.18	
Group A	0.05	1.02±0.06	4.79±0.25*	6/6
Group B	0.05	1.05±0.03	6.10±0.17	6/6
Group C	0.05	1.04±0.06	5.85±0.30	6/6
Group D	0.05	1.04±0.04	5.79±0.24	6/6
Group A	0.1	1.06±0.07	5.12±1.17	6/6
Group B	0.1	1.06±0.05	6.18±0.39	6/6
Group C	0.1	1.02±0.04	6.14±0.18	6/6
Group D	0.1	0.99±0.06	5.99±0.41	6/6
Group A	0.5	1.06±0.09	5.65±1.17	6/6
Group B	0.5	1.19±0.04	6.27±0.46	6/6
Group C	0.5	1.17±0.26	9.56±0.76**	6/6
Group D	0.5	1.07±0.10	6.26±0.50	6/6

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

C.C. : onset of clonic convulsion

T.C. : time of C.C. to tonic convulsion (death).

D/N : No. of death /No. of animal tested.

n=6. \*p&lt;0.05. \*\*p&lt;0.01. as compared with control group (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

### 五、對大鼠自發運動量之影響

如Table 7 所示,口服投予 A組小劑量(0.05 g/kg)下,前 20、40、60分鐘內皆有明顯的興奮現象;A組各劑量下于 60分鐘後對大鼠之自發運動量均有顯著之抑制作用,且以大劑量(0.5 g/kg)下更為顯著。

B組、C組及D組口服給予各劑量,于前 20分鐘內及 60分鐘後對大鼠之自發運動量皆有抑制作用,其中小劑量(0.05 g/kg)以 B組及D組較為顯著,大劑量(0.5 g/kg)以 C組較為顯著。

Table 7 Effect of extracts of TCW on locomotor activity in rats

DOSE /TIME	Drugs	20	40	60	80	100	120
	Control	158±15	48±8	51±7.0	90±13	86±15	57±3
0.05	Group A	203±25	105±11**	119±9**	66±3**	79±10	49±5
0.05	Group B	116±9**	51±7	64±9	61±7**	60±7	38±5*
0.05	Group C	112±18*	91±9**	36±6	62±6**	52±8*	49±4
0.05	Group D	107±14**	55±6	63±3	45±2**	61±8	53±5
0.1	Group A	173±5	68±4	53±3	57±4**	73±4	49±4
0.1	Group B	104±6*	60±4	38±3	56±4**	54±5*	41±3
0.1	Group C	102±3*	55±5	37±3	58±3**	51±3*	51±4
0.1	Group D	110±8*	56±3	51±3	53±4**	71±5	59±3
0.5	Group A	117±13*	43±5	57±4	55±6**	52±4*	47±4
0.5	Group B	102±7*	57±4	44±5	32±3**	43±6**	40±4
0.5	Group C	80±6**	58±6	53±6	28±3**	43±4**	41±5
0.5	Group D	102±18*	55±7	29±7	36±6**	89±12	43±4

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

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

(1) 如 Fig1 所示，l-dopa(200 mg/kg，i.p.) 50 分鐘前處置，加上 benserazide (50 mg/kg，i.p.) 80分鐘前處置，可使運動量顯著增加。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後，皆能拮抗上述運動量興奮現象。其中以口服 0.5 g/kg于前 100分鐘所產生的抑制作用( $p < 0.01$ )最為明顯。

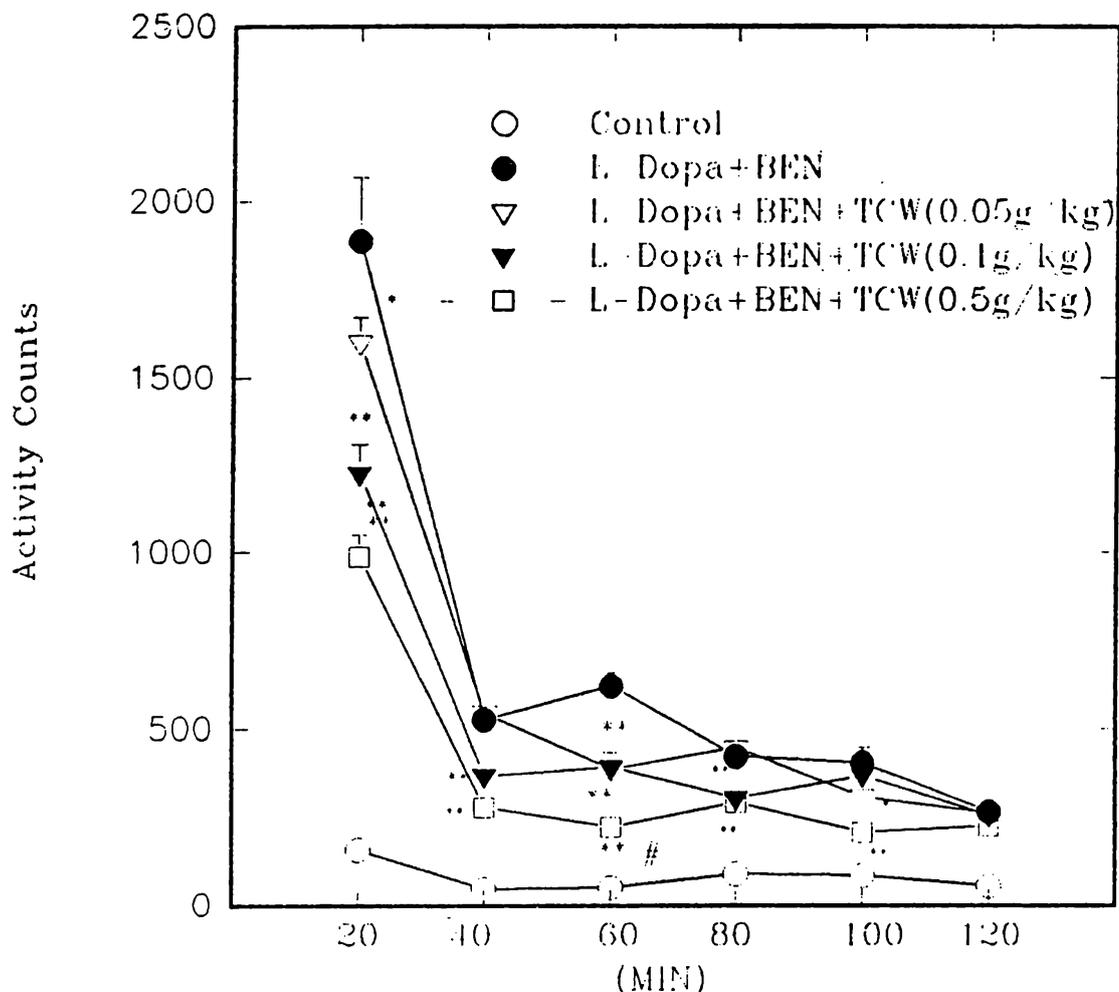


Fig 1 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by L-dopa plus Benserazide in rats.

A組: 人參

B組: 遠志、茯苓、石菖蒲

C組: 人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組: 人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

(2)如Fig2 所示,  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine(100 mg/kg, i.p.) 2小時前單獨給藥, 可使自發運動量減少。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後三者皆可使運動量之降低現象更爲顯著。其中以口服 0.5 g/kg于前 80 分鐘及 120 分鐘所產生之協同抑制作用較爲明顯( $p < 0.01$ )。

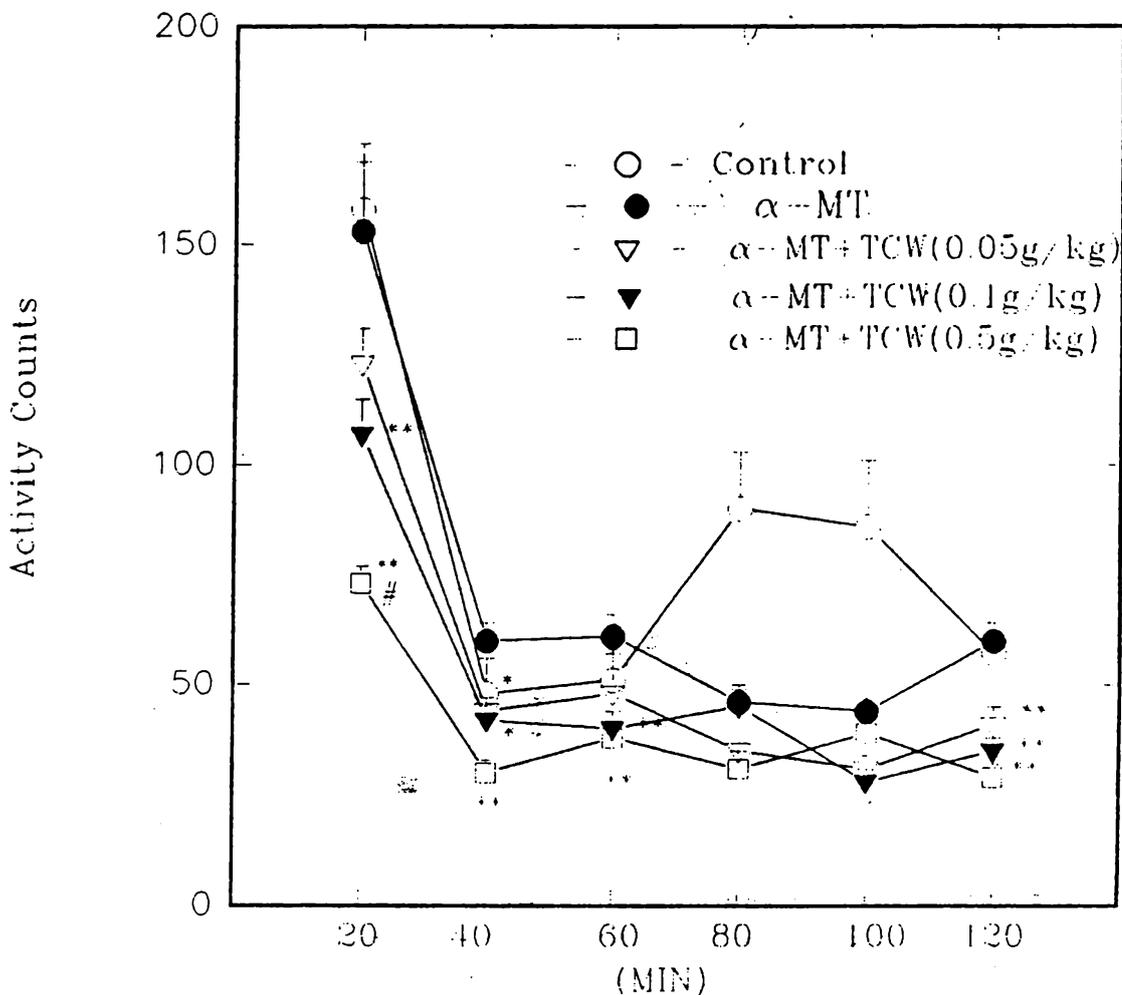


Fig 2 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by  $\alpha$ -MT in rats.

A組: 人參

B組: 遠志、茯苓、石菖蒲

C組: 人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組: 人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALIN(P.O.)

Mean ± S.E.

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

(3).如Fig3 所示，Reserpine(0.5 mg/kg，i.p.) 18小時前單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後，三者于前 20分鐘內皆可使運動量明顯降低，且以口服 0.5 g/kg最爲顯著(P<0.01)；小劑量(0.05, 0.1 g/kg)分別于100分鐘及120分鐘有拮抗 RSP之抑制作用。

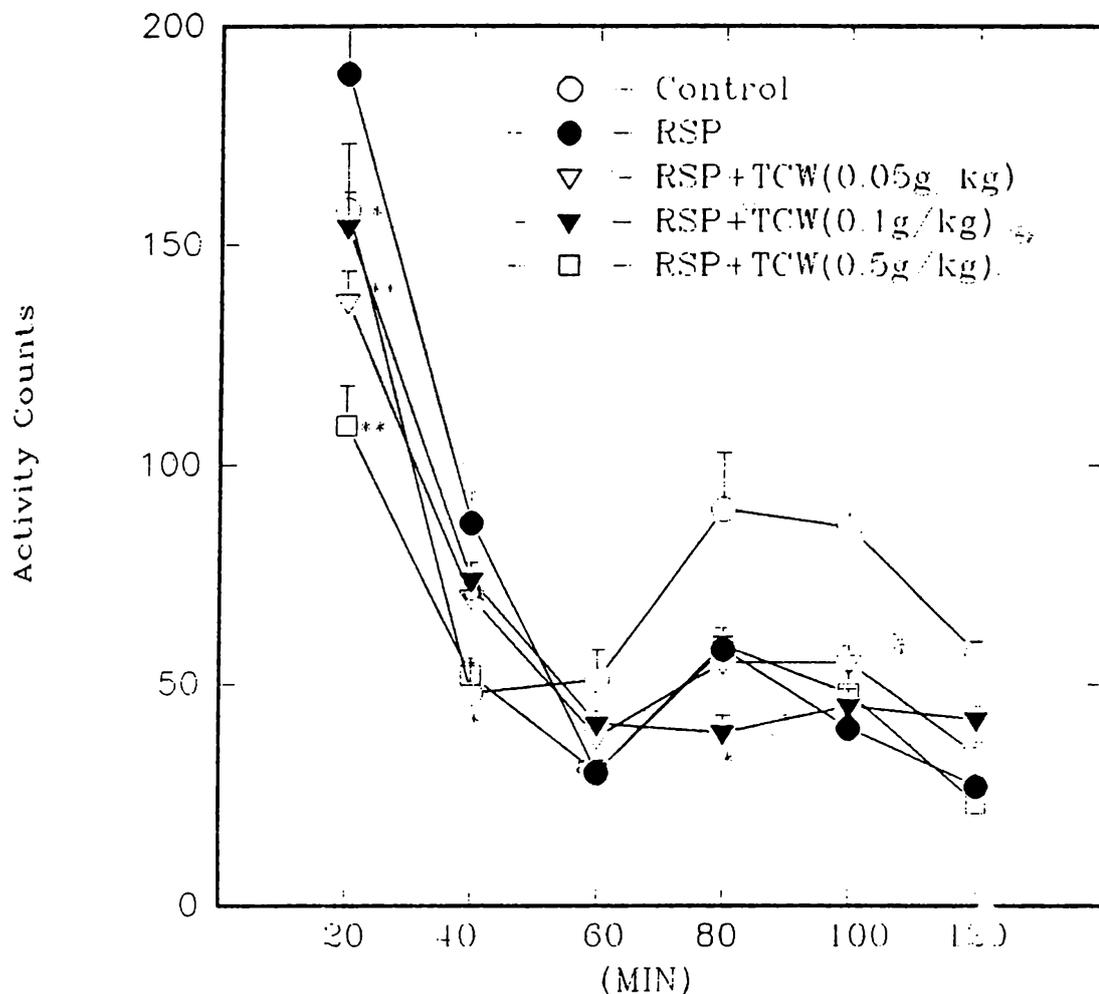


Fig 3 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by Reserpine in rats.

A組：人參

B組：遠志、茯苓、石菖蒲

C組：人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組：人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mcan±S.E.

n=6. \*p<0.05, \*\*p<0.01, as compared with control group (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range 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Fig4 所示，5-hydroxytryptophan(5-HTP，50 mg/kg，i.p.)30分鐘前單獨給藥，可使自發運動量減少。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後，三者皆有協同運動量降低之作用。其中以大劑量(0.5 g/kg)併用後，80、120分鐘所產生的抑制作用最為顯著( $p < 0.01$ )。

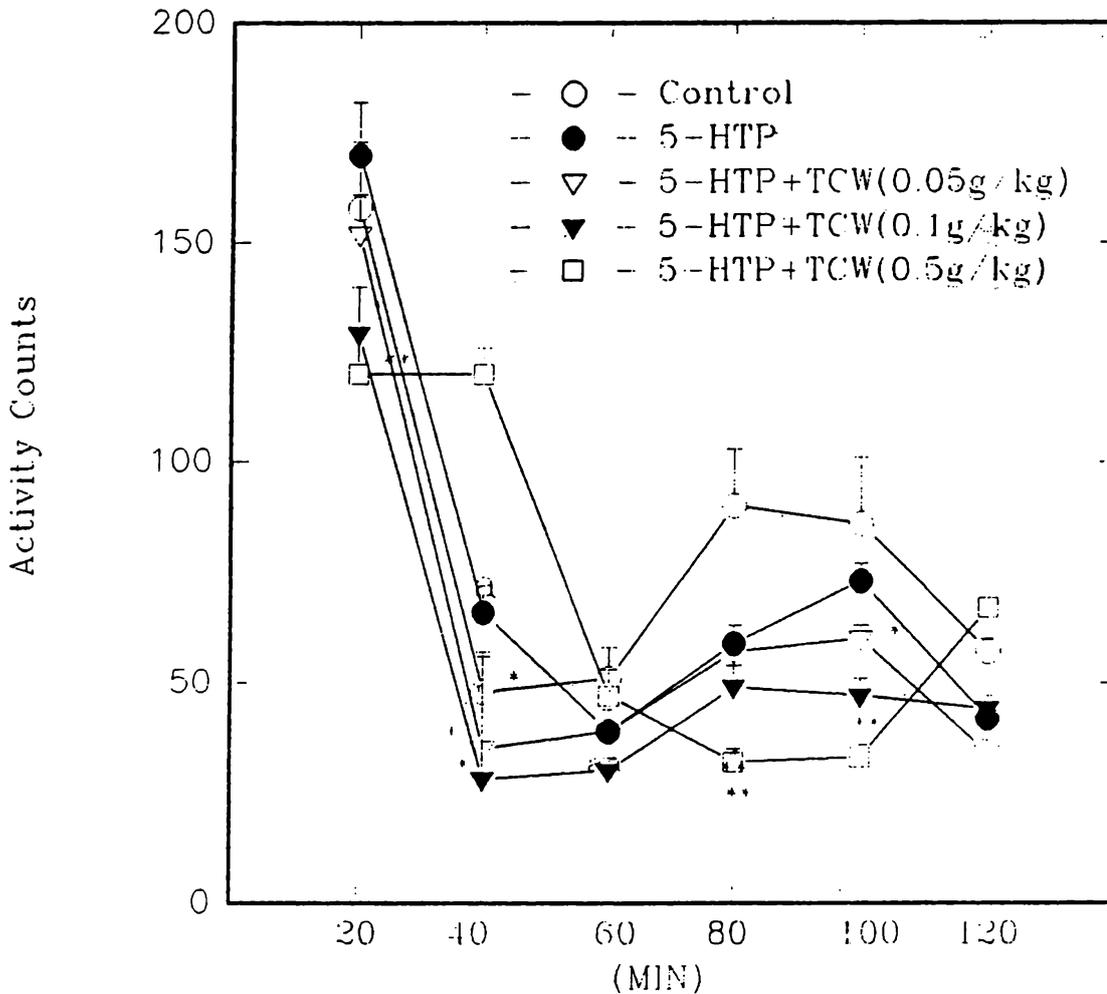


Fig 4 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by 5-HTP in rates.

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

(2)如Fig5 所示,dl-p-chlorophenylalanine(PCPA, 200 mg/kg, i.p.) 24小時前單獨給藥,可使運動量顯著增加。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後,三者中以小劑量(0.05 g/kg)于40分鐘有些許的拮抗作用;小劑量(0.1 g/kg)于40、60分鐘有明顯的拮抗作用( $p < 0.01$ );大劑量(0.5 g/kg)于前80分鐘皆能顯著的拮抗運動量之興奮現象( $p < 0.01$ )。

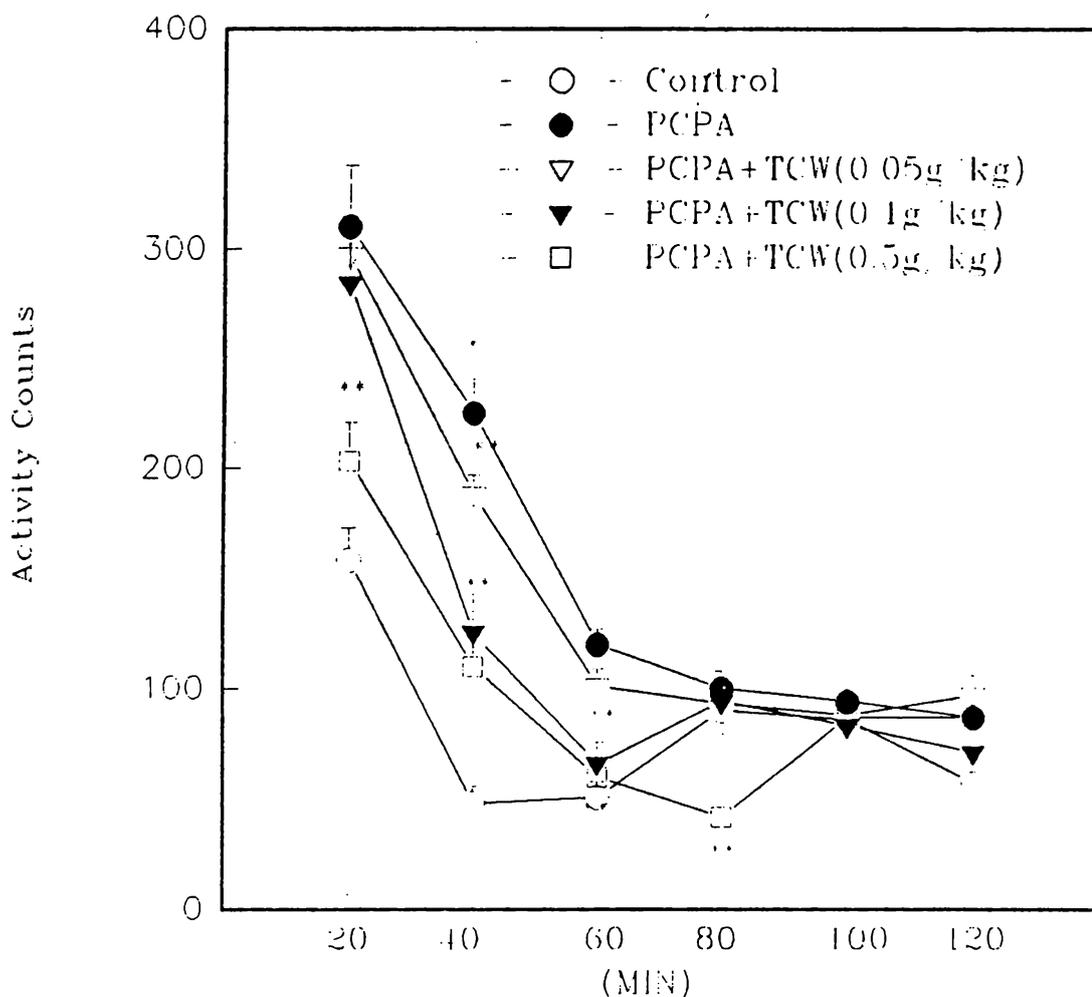


Fig 5 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by PCPA in rats.

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

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

如Fig6 所示,Baclofen(0.5 mg/kg,ip.)10分鐘前單獨給藥,可使自發運動量明顯降低。但當與一次給藥之定志丸C組(0.05, 0.1, 0.5 g/kg)併用後,小劑量(0.05 g/kg)于前40分鐘有顯著協同抑制的作用,但卻于60及80分鐘呈些許拮抗抑制的作用；小劑量(0.1g/kg)則于前60分鐘及100分鐘有協同抑制之作用；大劑量(0.5 g/kg)于120分鐘內皆呈顯著的加強抑制效果。

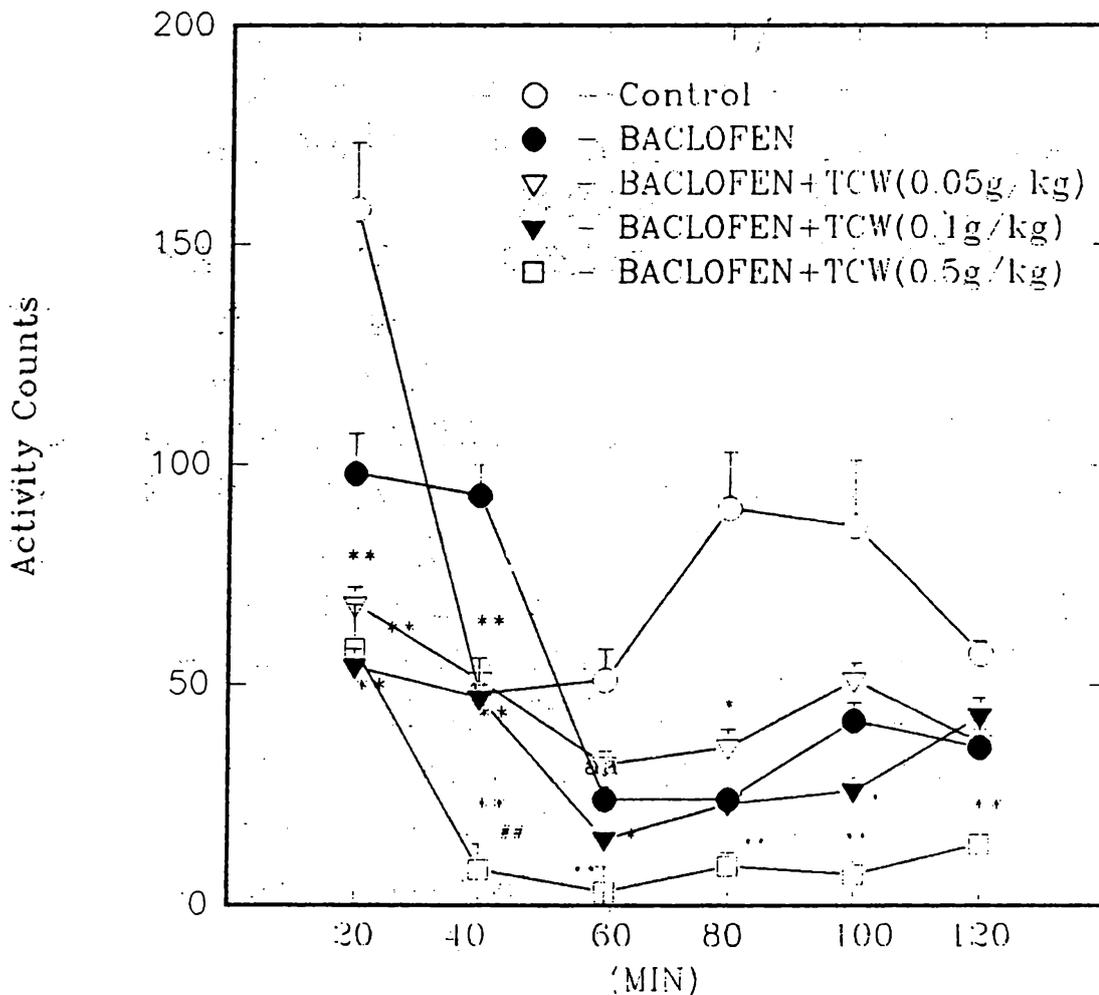


Fig 6 Effects of TCW Extracts on changes in Locomotor Activity produced by Baclofen in rats.

A組:人參

B組:遠志、茯苓、石菖蒲

C組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲(千金方)

D組:人參、遠志、茯苓、石菖蒲、硃砂(和劑局方)

Control= SALINE(P.O.)

Mean±S.E.

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

## 討 論

定志丸的組成及主治,自原典備急千金方所載,人參、茯苓、遠志、石菖蒲四味方藥雖歷經各朝各代方劑上的不同配伍及釋義,但大抵上仍以本方組成藥材,作為治療因心氣不足所致的驚悸恍惚、失眠不安等症狀<sup>(60)</sup>。在現代藥理學上,定志丸各組成藥材如人參、遠志有鎮靜及抗驚攣作用;茯苓、硃砂具有鎮靜之作用;石菖蒲具鎮靜及芳香開竅之興奮作用,但定志丸之方劑藥理作用迄今未見有報告,故本實驗乃採 50%乙醇提取物,分別以君藥、臣使藥、君臣佐藥及君臣佐使藥四種方劑組成原則,來探討方中各藥物於不同拆方及併方下,對中樞神經系統的影響,藉以找出有關鎮靜安神之方劑組成意義。藉由中藥方劑學上的組合原則,或許可更確切地提供臨床上治療失眠的參考依據。

本實驗乃採 50%乙醇抽取, A 組藥材(人參)產率約為 18.3%, B 組藥材(遠志、茯苓、石菖蒲)產率約為 19.6%, C 組藥材(人參、遠志、茯苓、石菖蒲)產率約為 19.3%, 至於 D 組藥材則是取 C 組藥材於口服前加入一定比例之硃砂予以研磨均勻。從急性毒性試驗結果可得知定志丸粗提取物經口服均未具毒性( $LD_{50} > 10 \text{ g/kg}$ ), 但經腹腔注射後的  $LD_{50}$  則分別是 A 組藥  $> 10 \text{ g/kg}$ 、B 組藥為  $0.68 \text{ g/kg}$ (約相當於生藥材 3.5 克)、C 組藥為  $0.84 \text{ g/kg}$ (約相當於生藥材 4.4 克)及 D 組藥為  $0.68 \text{ g/kg}$ (約相當於生藥材 3.1 克)。由於上述各組藥材皆為神農本草經列名上品之藥, 故其不同方劑的組成, 其毒性差異性並不大, 但明顯的已大於其各藥的單獨使用毒性。從 Hexobarbital 誘發睡眠時間之實驗中, 得知 A 組藥(人參)於小劑量( $0.05 \text{ g/kg}$ )下有明顯地拮抗 Hexobarbital 的睡眠作用, 大劑量( $0.59 \text{ g/kg}$ )下才有協同鎮靜之效果, 至於 B、C、D 各組則以 C 組藥(人參、遠志、茯苓、石菖蒲)鎮靜效果最顯著, 特別是在較大劑量( $0.5 \text{ g/kg}$ )下。因此, 我們可証實此原方(千金方)的方劑配伍原則在鎮靜效果有其組成意義。至於小劑量( $0.05$ 、 $0.1 \text{ g/kg}$ ), 人參的作用偏向於興奮, 故並無與 B、D 組藥材有明顯地差異。另外 B 組乃採臣佐藥為主, 故於大劑量下與君藥(人參)無協同效果, 而 D 組藥材其君藥(人參)可能因硃砂的加入, 相對地所佔比例減少而略減其主藥的鎮靜效果。由於 hexobarbital 乃是對網狀活動系統(RAS)中之神經細胞及其細胞間的突觸(Synapse)具有選擇性的抑制作用, 特別是突觸前膜(pre-synaptic membrane), 故使大腦皮質(cortex)之電活動性(electric activity)大大減低。近年來, 亦有人提出巴比妥鹽可抑制酵素性磷酸化反應(enzymatic phosphorylation reaction), 故間接影響中樞神經系統之正常代謝<sup>(61)</sup>。本方劑定志丸在肌肉鬆弛之懸垂法試驗中, 各組藥材于各劑量下( $0.05$ 、 $0.1$ 、 $0.5 \text{ g/kg}$ )均無肌肉鬆弛作用。故我們研究本方劑的鎮靜作用, 應朝中樞神經系統的抑制作用著手。由以上結果顯示, 定志丸(千金方)的鎮靜作用可能與影響中樞神經

傳遞物質(transmitter)之釋放；或造成中樞神經系統中三磷酸腺苷(ATP)之利用減少，間接導效神經纖維氧化作用降低及活動減少之故。

由現代藥理學之鎮靜作用結果顯示，可初步了解定志丸各藥材組之間的差異性。傳統方劑上的配伍原則，經常是以石菖蒲—遠志、茯苓—遠志為搭配。前者暢心益志、怯痰開竅，後者寧心安神、交通心腎，兩者合併(茯苓、遠志、石菖蒲)，最宜用於痰氣上衝、心竅不開所致的神志不清、驚悸失眠等症<sup>(62)-(66)</sup>。由實驗結果顯示，臣佐藥的確扮演了協同鎮靜安神之療效。其中以人參為首之千金方組的療效最為顯著，特別是因心氣虛所致的心神不寧、驚悸失眠等諸症<sup>(18)(67)</sup>。目前研究報告指出，人參有加強大腦皮質的興奮和抑制過程(雙相性調節)，其劑量依存性乃從小劑量興奮至大劑量抑制，故符合本實驗定志丸千金方組于大劑量下與臣佐藥有相當程度的加成效果<sup>(26)(68)(69)</sup>。至於 D 組中所添加的硃砂，並無法增強千金方組的鎮靜作用，反而抑制了人參(君藥)所主導的鎮靜效果。硃砂的藥理學研究，目前仍無法證明能有效降低大腦中樞神經興奮性<sup>(71)</sup>，傳統上硃砂被歸納為治療肝鬱化火、滯痰濁等所致之實證<sup>(70)(72)</sup>，千金方組各藥材則主治陰血不足、心脾兩虛之虛症，故以硃砂為衣之方劑配伍，或許因藥物性能迥異於千金方組之各藥材，故反而使定志丸藥效不升反降。

在中樞神經興奮劑誘發痙攣的實驗中，strychnine 作用在脊髓，主要是對 Renshaw Cell(inhibitory interneuron) 之釋放抑制傳遞媒(inhibitory mediator)有阻斷或減少，如glycine，亦即對突觸後抑制具有選擇性之阻斷作用故會造成痙攣產生<sup>(45)(46)(73)</sup>；picrotoxin 其作用部位在腦幹，主要是可阻斷突觸前抑制(presynaptic inhibition)的作用，又因其可被  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)所拮抗而抵消，故為 GABA-A 之拮抗劑<sup>(45)(74)</sup>；pentylentetrazol 對突觸後抑制或突觸前抑制均無阻斷作用，而是直接興奮突觸而造痙攣現象<sup>(50)(75)(76)</sup>。當給予小劑量(0.05 g/kg)之定志丸 A 組藥材(人參)，對上述三種中樞神經興奮劑均有協同之作用，其作用機轉可能是協同阻斷突觸前抑制，如GABA之傳遞作用或直接作用於運動神經細胞(motor neuron)，加強其不反應期(refractory period)之縮短，促條件反射的強度，而加速其痙攣時間。大劑量(0.5g/kg)下的四種藥材對picrotoxin均無影響，顯示以君藥(人參)為主導的定志丸之抗痙攣之作用機轉，其無法競爭性抑制GABA的轉胺酶(gamma-transaminase)，較可能的機轉是直接作用於運動神經原，進而使其不反應期延長；或是拮抗脊髓上之Renshaw cell所造成inhibitory mediator的減少現象。此實驗結果與現代藥理學報告中，人參具有對抗strychnine及pentylentetrazol之痙攣現象相符<sup>(27)(38)</sup>。本實驗中以定志丸千金方組(C組)對抗痙攣作用較為顯著。然若以除去人參(君藥)或多加一味硃砂(使藥)之配伍方式

則明顯地無法拮抗由pentylenetetrazol所誘導的痙攣現象<sup>(63)(69)(73)(77)</sup>。現代藥理學研究中,人參、遠志及石菖蒲皆有對抗pentylenetetrazol所誘導之驚厥現象故以人參、茯苓、遠志、石菖蒲為一單位模式,其療效上已達一定程度的加成效果。至於伴以硃砂之定志丸和劑局方組(D組)則可能是藥性上的抵消作用之故至於其進一步的藥理機轉,則有待更深入之探討。

由於定志丸無論在鎮靜或抗痙攣上,有相當程度的藥理作用,故試以現代行為藥理學方法,探討與中樞神經傳遞物質(neurotransmitter),如norepinephrine、dopamine、serotonin及GABA等之關係,以闡明定志丸之可能的作用機轉。本實驗乃採取作用最為顯著的定志丸千金方組(C組)與下列能改變腦內單胺系統的物質併用,藉由自發運動量的變化(包括sympathetic symptom、aggressive behaviors及stereotyped movement)<sup>(78)</sup>,以探討定志丸之鎮靜作用與中樞神經傳遞物質之相關性。

首先探討定志丸千金方組與腦中樞catecholaminergic system之關係,故併用catecholaminergic system之活性增強劑—levodopa加benserazide、及活性抑制劑— $\alpha$ -methyl-p-tyrosine( $\alpha$ -MT)、reserpine(RSP),藉以闡述定志丸千金方組對大鼠自發運動量之影響。因dopamine不易通過腦血管障壁(Blood-Brain-Barrier),故必須由末梢投予dopamine的前驅物levodopa。因其易越過BBB,而在腦中會受到Dopa-decarboxylase之作用,轉變為Dopamine。若併用dopa decarboxylase inhibitors—benserazide,能在末梢抑制l-dopa之decarboxylation,而使l-dopa之作用持續並且加強<sup>(79)(80)</sup>。當定志丸千金方組與l-dopa加benserazide併用後,有明顯的降低l-dopa加benserazide所誘發的自發運動量興奮作用。 $\alpha$ -MT為tyrosine hydroxylase的抑制劑,本品可與tyrosine競爭tyrosine hydroxylase,使tyrosine無法轉化為dopa,使腦內及交感神經系統之catecholamine(dopamine及norepinephrine)耗竭,因此大鼠自發運動量降低<sup>(81)-(83)</sup>。當定志丸千金方組與 $\alpha$ -MT併用後,能顯著地協同增強 $\alpha$ -MT對運動量的抑制作用。又reserpine可使腦中及末梢神經內儲存的norepinephrine、dopamine及serotonin排空使自發運動量降低<sup>(53)</sup>,當定志丸千金方組與reserpine併用後,略能增強對運動量抑制作用。由以上結果顯示定志丸千金方組與降低中樞catecholaminergic system之活性有關。

其次探討定志丸千金方組與腦中樞serotonergic system之關係,故併用serotonergic system之活性抑制劑—5-hydroxytryptophan(5-HTP),或活性增強劑—dl-p-chlorophenylalanine(PCPA),藉以闡述定志丸千金方組對大鼠自發運動量之影響。5-HTP乃serotonin的前驅物質,能提高中樞serotonin的含量,使自發運動量降低<sup>(56)</sup>。當定志丸千金方組與5-HTP併用,能

對5-HTP所誘發之大鼠自發運動量抑制作用有協同效果。PCPA為serotonin合成途徑中tryptophan hydroxylase之抑制劑,本身除了使serotonin濃度降低外,亦會造成catecholamine增加而使自發運動量顯著地增加,然而此可為serotonin之前驅物5-HTP所反轉<sup>(84)(85)</sup>。但當定志丸千金方組與PCPA併用可顯著拮抗PCPA所誘發的自發運動量興奮作用。

最後再探討定志丸千金方組與腦中樞GABAergic system之關係,故併用GABA之促進劑—baclofen併用,藉以闡述定志丸千金方組對大鼠自發運動量之影響。在中樞神經系統中,GABA為glutamic acid經decarboxylation而在腦組織內產生,為大腦皮質(cerebral cortex)內之抑制性傳遞物質<sup>(58)(59)(61)(74)</sup>。GABA receptor可分為GABA-A與GABA-B receptor,GABA-A receptors主要是抗焦慮、抗痙攣及心臟血管的調節,如picrotoxin。而GABA-B receptors則與抗憂鬱、抗痙攣及鎮靜作用有關,如Baclofen。由於Baclofen為GABA-B receptor之致效劑,故可使大白鼠之自發運動量降低<sup>(45)(58)</sup>。當定志丸千金方組與Baclofen併用後,明顯地協同baclofen所誘發的運動量降低作用。由於抗痙攣的實驗中,定志丸千金方組對picrotoxin所誘發的痙攣並無明顯改善,故顯示定志丸之鎮靜作用與GABA-B receptor較有關連。

綜合以上之研究結果,顯示唐·孫思邈千金方內之定志丸與宋·陳昭遇和劑局方之定志丸,二者在鎮靜及抗痙攣之效果,以前者千金方所載之定志丸為佳。藉由劑量依存性(dose dependence),其鎮靜作用乃隨著劑量的加大而增強,由於千金方組對肌肉鬆弛無明顯影響,故其鎮靜作用係因中樞神經系統受抑制之故<sup>(86)</sup>。至於其作用機轉,可能與降低中樞catecholaminergic system之活性、加強中樞serotonergic system之活性及協同中樞GABAergic system之活性有關。

## 參 考 文 獻

- (1)洪祖培,林克明:睡眠及其障礙 p142-4 水牛出版社 1988
- (2) Rall T.W. : Hypnotic and Sedatives : ethanol. In : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed.(Gilman A.G. , Rall T.W. , Nies A.S. and Taylor P.) Macmillan Publishing Co. , Inc. New York , 1990 : 345~382

- (3) 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 1990 100 : 515~521.
- (4) Arolfo M. P. and Brioni J. D. : Diazepam impairs place learning in the Morris water maze Behav. Neural Biol. 1991 55 : 131~136
- (5) Brioni J.D. and Arolfo M.P. : Diazepam impairs retention of spatial information without affection retrieval or cue learning Pharmacol. Biochem. Behav. 1991 41 : 1~5
- (6) Ghoneim M.M. , Hinrichs J.V. and Mewaldt S.P. : Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam : I. Learning and memory Psychopharmacology 1984 82 : 291~295
- (7) 洪祖培, 林克明: 睡眠及其障礙 p165-8 水牛出版社 1988
- (8) 洪祖培, 林克明: 睡眠及其障礙 p180 水牛出版社 1988
- (9) 冷方南: 中國基本中成藥 : P252-3 人民衛生出版社 1988
- (10) 宋·曹孝忠等: 聖濟總錄 : 卷43 p823 人民衛生出版社 1982
- (11) 唐.王燾 : 外臺秘要 : 卷15 (上) p402 國立中國醫藥研究所 1976
- (12) 江克明, 包明惠: 簡明方劑辭典 : p676 上海科學技術出版社 1989
- (13) 唐.孫思邈: 備急千金要方 : 卷14 p265 國立中國醫藥研究所 1980
- (14) 傅景華: 古代驗方大全 : P122 中醫古籍出版社 1990
- (15) 唐.孫思邈: 千金翼方 : 卷16 p187-8 國立中國醫藥研究所 1990
- (16) 清.沈芊綠: 沈氏尊生書 : 卷6 p152 自由出版社 1961
- (17) 清.吳儀洛 : 成方切用 : P425 旋風出版社 1976
- (18) 歐明: 實用中醫處方手冊 : P236 旺文出版社 1988
- (19) 宋·陳昭遇, 王懷隱: 太平惠民和劑局方 : P88 商務印書館 1971
- (20) 明·龔廷賢: 壽世保元 : P304-5 宏業書局 1986

- (21) 薛永成: 增補萬病回春: P232-3 大中國圖書公司 1990
- (22) 謝觀: 中國醫學大辭典(上卷): P1511 商務印書館 1970
- (23) 宋.楊士瀛: 新刊仁齋直指(中): 卷11 p516 新文豐出版公司 1982
- (24) 楊蘊祥, 劉翠榮: 古今名方: P334-5 河南科學技術出版社 1983
- (25) 孫孝洪: 中醫治療學原理: :P316-7 四川科學技術出版社 1992
- (26) 高本釗: 新編中藥大辭典: 上冊 p32 新文豐出版公司 1985
- (27) 劉福文: 彩色本草備要: P20-1 立得出版社 1987
- (28) 顏正華: 中藥學: p733-4 知音出版社 1991
- (29) 劉接寶: 彩色科學中藥大典: 第三冊 P231 立得出版社 1982
- (30) 明.李時珍: 本草綱目: 卷37, 木部寓木類 P1224-5 國立中國醫藥研究所 1976
- (31) 劉接寶: 彩色科學中藥大典: 第二冊 P66- 7 立得出版社 1982
- (32) 劉接寶: 彩色科學中藥大典: 第四冊 P44-5 立得出版社 1982
- (33) 王大觀: 本草經義疏(上品): P51 人民衛生出版社 1990
- (34) 顏焜熒: 常用中藥之炮製 p24 南天書局 1986
- (35) 中國醫學科學院藥物研究所: 中藥志(第一冊): P525-531 人民衛生出版社 1979
- (36) 龔正華: 臨床實用中藥學: p528-530 知音出版社 1991
- (37) 劉接寶: 中藥實際應用: p528 立德出版社 1984
- (38) 王本祥: 人參藥理學研究的新進展: 藥學學報 15(5):312-320 1980
- (39) 中藥大辭典(三): P3182-3188 昭人出版社 1981
- (40) 顏焜熒: 常用中藥之炮製 p66-7 南天書局 1986
- (41) 中國方藥學: p762 啓業書局 1987
- (42) 王大觀: 本草經義疏(上品): P5-6 人民衛生出版社 1990

- (43) 中藥毒理學 :P190-1
- (44) Litchfield, J.T.; Wilcoxon, F.:A Simplified methods of evaluating dose effect experiment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96,99-113, 1949
- (45) Johnston, G.A.R.:Neuropharmacology of amino and inhibitory transmitters. In, *The Pharmacological Basis of therapeutics*, 6th ed. (Gilman A.G.; Goodman, L.S.; Gilman, A., eds) Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 586-587, 1980
- (46) 許永堅:藥理學(上冊):260-5 合記出版社 1987
- (47) Harvey S.C.:Neuropharmacology of amine and inhibitory transmitters. In. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 6th ed. (Gilman A.G. , Goodman L.S. and Gilman A. eds) Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1980;582-585
- (48) Tanaka K. :Studies on veratrum alkaloids.X X.Action of vertrum alkaloids upon the central nervous system of mice.,*J.Pharmacol. Exptl. Therap.* 1952;104:76-86
- (49) Esplin , D.W. ,and Curto, E.M.:Effect of trimethadione and pentylenetetrazol. In:*The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 6th ed. (Gilman A.G.,Goodman L.S. and Gilman A.eds) Macmillan Publishing Co., Inc. New York , 1980; 588
- (50) Velasco; Francisco; Velasco, M.; Romo, R.:Push-pull perfusion of Pentylenetetrazol in the brian stem of encephale sole cats,*Electroencephalogrclin, Neurophysiol.* 56(5), 521-527, 1983 (B.A.77(7). 53493).
- (51) 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.* 1982 7(5) : 227~234
- (52) Widerlov E. and Lewander T. : Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rats brain after  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine : Time- and dose-response relationships *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1978a 304 : 111~123
- (53) Crofton K.M. , Boncek V.M. and Macphail R.C. : Evidence for monoaminergic involvement in triadimefon-induced hyperactivity *Psychopharmacology* 1989 97 : 326-330

- (54) 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 1977 35 : 715~730
- (55) 林松洲 :應用藥理學: p157 豪峰出版社 1992
- (56) Everett G.M. : Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinephrine and serotonin in mice Advance in Biochem. Psychopharmacol. 1974 10 : 261~262
- (57) Fibiger H. and Campbell B.A. : The effect of parachlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity in the rat Neuropharmacology 1971 10 : 25~32
- (58) Hill D.R. ; Bowery N.G.: 3-H-baclofen and 3-H-GABA bind to biculline-insensitive GABA-B site in rat brain. Nature. 1981 ; 290:149-152.
- (59) 蘇淑惠:延胡索活性成份 palmatine 對於大鼠自發運動量與腦內 monoamine 濃度之影響 p38 1990
- (60) 中藥臨床應用: p261-2 啓業書局 1988
- (61) 許永堅:藥理學(上冊):p129-130 合記出版社 1987
- (62) 李世滄:臨床常用中藥方劑手冊:p 274-5 1991
- (63) 孫孝洪:中醫治療學原理: :P296 ,四川科學技術出版社 1992
- (64) 顏正華:中藥學 : p332-4 知音出版社 1991
- (65) 顏正華:中藥學 : p674-6 知音出版社 1991
- (66) 中國醫學科學院藥物研究所:中藥志(第一冊) :P308-310 人民衛生出版社 1979
- (67) 顏正華:中藥學 : p664 知音出版社 1991
- (68) 中藥藥理及運用 : p12-14 啓業書局印行 1986
- (69) 張福泉等:人參的研究及栽培:p222-4 淑馨出版社 1989
- (70) 顏正華:中藥學 : p665-6 知音出版社 1991

- (71) 孫孝洪:中醫治療學原理: :P309 ,四川科學技術出版社 1992
- (72) 劉接寶:彩色科學中藥大典: 第四冊 P18-21 立得出版社 1982
- (73) 孫孝洪:中醫治療學原理: :P302-3 四川科學技術出版社 1992
- (74) 孫孝洪:中醫治療學原理: :P325 四川科學技術出版社 1992
- (75) 中藥藥理及運用 : p182-4 啓業書局印行 1986
- (76) 孫孝洪:中醫治療學原理: :P309 ,四川科學技術出版社 1992
- (77) 劉接寶:中藥實際應用:p536-7 立德出版社 1984
- (78) 許博厚:酸棗仁湯對於中樞神經系之藥理作用研究 p21 1984
- (79) Przegalin, E.; Kleinrok, z.:An analysis of dopa-induced locomotion or stimulation in mice with inhibited extra cerebral decarboxylase. *Psychopharmacol.* 23, 279-285, 1972
- (80) 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
- (81) Spector S.,Sjoerdsma A. and Udenfriend S. :Blockade of endogenous norepinepherine synthesis by -methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase *J. Pharmac. Exp. Ther.* 147:86-95 1965
- (82) Thornburg J.E.;Moore K.E.: Relative importance of dopaminergic and noradrenergic neuronal system for the stimulation of locomotor activity induced by amphetamine and other drugs.*Neuropharmacology*, 1973; 12: 853-866
- (83) Moore, K.E.; Dominic, J.A.:Tyrosine hydroxylase inhibitors. *Fed. proc.* 30, 859-870, 1971
- (84) Segal D.S. : Differential effects of p-chlorophenylalanine on amphetamine-induced locomotion and stereotype *Brain Res.* 1976 116 : 267~276
- (85) Mabry P.D. and Campbell B.A.:Serotonergic Inhibition of Catecholamine-induced Locomotion and Stereotype.*Brain Res.* 1973; 49: 381-391
- (86) 吳啓瑞:歸脾湯鎮靜安神作用之藥理學研究:p41 1992