

補中益氣湯對單向抑制性被動避暗 學習反應之影響

謝明村

中國醫藥學院 中國藥學研究所

摘 要

補中益氣湯始載於元·李東垣之脾胃論，係由黃耆、人參、柴胡、升麻、白朮、炙甘草、陳皮、當歸八味方藥所組成，主治脾胃氣虛、中氣下陷者。在現代的臨床藥理研究報告中指出補中益氣湯具有鎮靜作用，然其機轉並未見有探討；另外日本山本的研究報告指出補中益氣湯治療健忘及老年痴呆也有效。據初步研究，本方一次給藥顯示有鎮靜作用，連續給藥一週則顯示有興奮作用。因此本研究之目的除了探討本方一次給藥之鎮靜作用機轉及連續給藥一週之興奮作用機轉之外，亦探討其是否能改善學習記憶。另外本研究依君臣佐使藥性之不同將補中益氣湯分為三組，比較其方劑組成之意義，以促進中醫藥之科學化。獲致結果如下：

一次給藥組之 A、B、C 三組在大劑量時皆明顯延長由 hexobarbital 所誘發之睡眠時間；連續給藥組之三組在大劑量時皆明顯縮短睡眠時間。連續給藥組之 C 組大劑量時對 scopolamine 給藥後之 step-through latency (STL) 有明顯延長作用，而 A、B、C 三組對 cycloheximide 給藥後之 STL 有明顯延長作用。在自發運動量的試驗中，採用 C 組 (1.0g/kg) 來探討其鎮靜作用機轉，結果顯示一次給藥後可降低由 apomorphine、PCPA 所誘發之運動量興奮作用，加強由 α -MT、5-HTP haloperidol 所誘發之運動量抑制

作用；連續給藥後可加強由 apomorphine、PCPA 所誘發之運動量興奮作用，拮抗由 α -MT、5-HTP、haloperidol 所誘發之運動量抑制作用。

綜合以上之研究結果，顯示元·李東垣脾胃論之補中益氣湯在一次給藥（大劑量）後具有鎮靜作用，連續給藥（大劑量）後具有興奮作用。全方（C組）在大劑量連續給藥後對於記憶之獲得、鞏固有明顯之改善，顯示其改善學習記憶障礙之作用機轉可能與增強中樞 cholinergic system 及 protein synthesis 之活性有關，而 A、B 組則可能與增強 protein synthesis 之活性有關。此外，全方（C組）之鎮靜作用機轉可能與降低中樞 catecholaminergic system 之活性、增強 serotonergic system 之活性有關；而全方（C組）之興奮作用機轉可能與增強中樞 catecholaminergic system 之活性、降低 serotonergic system 之活性有關。

前 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，因此導致了罹患心神不寧及失眠焦慮等患者之激增。在臨床上多使用西藥 Barbiturates 或 Benzodiazepines 治療，但此類藥物常令患者發生思睡、疲倦、耐藥性、反應遲鈍、蓄積及進行性健忘症⁽¹⁾、學習記憶障礙⁽²⁾⁽³⁾等嚴重副作用，更使得阿耳滋海默氏症(Alzheimer's disease)及老年癡呆症(senile dementia of Alzheimer's type, SDAT)之發生比率增加，增添了更多的社會問題。故尋找治療失眠症且不影響學習記憶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不影響學習記憶之中藥方劑，而從中藥典籍中選用主治“脾胃氣虛、中氣下陷者”之補中益氣湯進行研究。補中益氣湯首載於元·李東垣之脾胃論，係由黃耆、人參、升麻、柴胡、白朮、陳皮、當歸、炙甘草等八味藥所組成。現代藥理學實驗對補中益氣湯多偏重於胃腸機能之實驗研究，雖有報告指出補中益氣湯具有鎮靜作用且日本山本的研究報告指出補中益氣湯治療健忘及老年性癡呆症也有效，然其機轉皆未見有探討。故著者擬以現代行爲藥理學相關實驗方法，如 hexobarbital 誘發睡眠時間、自發運動量與避暗學習反應等試驗，來探討其鎮靜及改善學習記憶障礙方面之藥理作用及其作用機轉。

實驗依君臣佐使藥之作用，將補中益氣湯分爲三組以比較其方劑組成之意義，促進中醫藥之科學化。(1)升陽益氣組(即 A 組):黃耆、人參、升麻、

柴胡。(2)健脾和中組(即 B 組):白朮、陳皮、炙甘草、當歸。(3)補中益氣湯組(即 C 組):黃耆、人參、升麻、柴胡、白朮、陳皮、炙甘草、當歸。本研究冀能自我國傳統醫藥寶庫中篩選出治療失眠症與促進學習記憶能力之中藥方劑，並藉現代行為藥理實驗方法予以探討、研究其對中樞神經系統的作用。

材料與方法

一、實驗藥材：

補中益氣湯各藥材來源為：

1. 黃耆：為豆科(Leguminosae)植物黃耆*Astragalus membranaceus* (FISCH.) BGE 的乾燥根。
2. 人參：為五加科(Araliaceae)植物人參*Panax ginseng* C.A. MEYER 的乾燥根。
3. 當歸：為繖形科(Umbelliferae)植物當歸*Angelica sinensis* (OLIVER) DIELS. 的乾燥根。
4. 白朮：為菊科(Compositae)植物白朮*Atractylodes macrocephala* KOIDZ. 的乾燥根莖。
5. 甘草：為豆科(Leguminosae)植物甘草*Glycyrrhiza ulensis* FISCHER et Dc. 的乾燥根及根莖。
6. 陳皮：為芸香科植物橘*Citrus reticulata* BLANCO. 的乾燥成熟果皮。
7. 升麻：為毛茛科(Ranunculaceae)植物大三葉升麻*Cimicifuga heracleifolia* KOM. 的乾燥根莖。
8. 柴胡：為繖形科植物柴胡*Bupleurum chinense* Dc. 的乾燥根。

本實驗將補中益氣湯分成下列三組及其比率如下：

(1)升陽益氣組：黃耆：人參：升麻：柴胡 = 5：3：3：3

(2)健脾和中組：白朮：陳皮：炙甘草：當歸 = 3：2：5：1

(3)補中益氣湯組：黃耆：人參：升麻：柴胡：白朮：陳皮：

炙甘草：當歸 = 5：3：3：3：3：2：5：1

將上述三組藥材分別依比率配製後，再以水抽取→濃縮→乾燥，即得各組之粗提取物。

二、實驗試藥：

Hexobarbital，Scopolamine HBr，Cycloheximide (Sigma)，
Haoperidol，5-hydroxytryptophan(5-HTP)，Apomorphine，
dl-p-chlorophenylalanine(PCPA)， α -methyl-p-tyrosine methyl
ester HCl(α -MT)

三、實驗動物：

(1) ICR系雄性小鼠，體重18~25公克。

(2) Spraque-Dawley系雄性大鼠，體重180-250公克。

四、實驗步驟：

(一)對Hexobarbital誘發的睡眠時間之影響：

補中益氣湯三組藥材粗提取物分爺以不同劑量口服給藥，實驗分一次給藥組及一週連續給藥組，一次給藥組於口服一小時後(一週連續給藥組則每天給藥一次連續給一週，於第八天給藥60分鐘後)，腹腔注射Hexobarbital (100 mg/kg)，誘發睡眠，觀察記錄從注射Hexobarbital 後至小白鼠之正向反射(righting reflex)消失時間(onset)及從正向反射消失至恢復的時間(sleeping time, duration)。對照組給saline。

(二)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 (MK-ANIMEX Activity Meter Model SE, Muromachi Kikai Co., Ltd. Japan), 敏感度定為 $35 \mu A$, 記錄大鼠經口服給予補中益氣湯三組藥材粗提取物後之各種活動行為變化 (包括走動、站立、整飭、啣鼻等)。實驗分一次給藥組及一週連續給藥組, 一次給藥組於口服不同劑量之補中益氣湯三組藥材粗提取物55分鐘後(一週連續給藥組則每天給藥一次, 連續給一週, 於第八天給藥55分鐘後), 放入測定裝置內適應5分鐘再開始記錄, 觀察並連續記錄 2小時, 每組 6隻。實驗從上午八時至下午六時。對照組給saline。

(三)對改變腦中樞神經傳遞物質所引起自發運動量之影響：

同方法二, 實驗分一次給藥組及一週連續給藥組, 一週給藥組於口服不同劑量之補中益氣湯三組藥材粗提取物55分鐘後(一週連續給藥組則每天給藥一次, 連續給藥一週, 於第八天給藥55分鐘後), 再與下述物質分別併用, 于測定前5分鐘將大鼠放入測定裝置內適應5分鐘再開始記錄, 觀察並連續記錄2小時, 每組6隻。實驗從上午八時至下午六時。對照組給saline。

本實驗所使用於改變腦內monoaminergic system物質之劑量及時間分別為:
 α -MT(50 mg/kg, i.p.)2小時前給藥, apomorphine(0.3 mg/kg, s.c.)10分鐘前給藥, haloperidol(0.01 mg/kg, i.p.)30分鐘前給藥, 5-HTP(50 mg/kg, i.p.)5分鐘前給藥, PCPA(200 mg/kg, i.p.)21小時前給藥。

(四)對大鼠單向性被動避暗學習反應：

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，中以門閘控制；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⁽¹³⁾。

(五) 對誘發單向抑制性被動避暗學習反應障礙物質之影響：

實驗分一次給藥組及一週連續給藥組，一次給藥組則將補中益氣湯三組藥材粗提取物於訓練前1小時以不同劑量口服給予，再與下述誘發學習障礙物質併用，依前法(方法四)，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。一週連續給藥組則每天分別給補中益氣湯三組藥材粗提取物一次，連續給一週，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(方法三)，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saline。

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 HBr(1mg/kg，i.p.)於訓練前30分鐘給藥⁽¹⁴⁾(膽鹼接受器組斷劑)，cycloheximide (2.5mg/kg，s.c.)於訓練後立刻給藥⁽¹⁵⁾(蛋白質生合成抑制劑)。

(六) 熱板法⁽¹⁶⁾：

本試驗之目的為探討藥物對避暗學習反應有影響是否與痛閾的提升有關(17)。本試驗使用體重18-25公克之ICR雄性小鼠，將小鼠放置於實驗箱的定溫板上(55±0.5°C)，外罩以透明壓克力圓筒。實驗前，首先測出給藥前之反應時間(reaction time)，經5分鐘後，再測之，二次反應時間差在5秒以內者篩選做此項實驗。

(七) 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。

實 驗 結 果

一、急性毒性試驗

如 Table 1.所示，小白鼠不論經由口服或腹腔給予補中益氣湯(Pu-Chng-I-Chi-Tang, PCT)各組萃取物，雖可見其活動量明顯增加，但其LD50均大於10 g/kg，故顯示補中益氣湯各組萃取物之毒性極小甚或無毒性。

Table 1. Acute toxicity of PCT extracts in mice.

Drugs	Routes	LD50 (g/kg)
Group A	P.O.	>10
	I.P.	>10
Group B	P.O.	>10
	I.P.	>10
Group C	P.O.	>10
	I.P.	>10

(1) A組君臣藥(升陽益氣粗)：黃耆、人參、升麻、柴胡

(2) B組佐使藥(健脾和中組)：白朮、陳皮、當歸、甘草

(3) C組補中益氣湯組：黃耆、人參、升麻、柴胡、白朮、陳皮、當歸、甘草

二、對Hexobarbital所誘發睡眠時間之影響

如 Table 2.所示，對Hexobarbital所誘發之睡眠時間，一次給藥實驗組中C組(1.0 g/kg)之onset時間縮短，在小劑量(0.1 g/kg)下三組之sleeping time均有縮短現象，在大劑量(1.0 g/kg)下三組之 sleeping time 均有顯著延長現象。連續給藥實驗組在小劑量(0.1 g/kg)下A組對onset時間無影響，其餘二組有延長onset時間之作用。在大劑量(1.0 g/kg)下三組對onset時間有明顯延長現象；而三組對sleeping time有明顯縮短現象。

Table 2. Effect of PCT extracts on the Hexobarbital-induced hypnosis in mice.

Drugs	Dose(g/kg)P.O.	Onset(min)	Sleeping time (min)
Single			
Control		4.2±0.1	47.8±0.6
Group A	0.1	4.3±0.2	40.1±0.1*
	1.0	4.0±0.4	57.2±0.2**
Group B	0.1	4.2±0.3	40.0±0.1*
	1.0	4.1±0.1	55.2±0.3**
Group C	0.1	4.0±0.2	40.3±0.1*
	1.0	3.8±0.1*	60.6±0.3**
One week			
Control		4.3±0.3	43.8±0.6
Group A	0.1	4.2±0.2	46.9±0.1
	1.0	6.2±0.3**	26.6±0.2**
Group B	0.1	4.1±0.3*	46.4±0.2
	1.0	6.3±0.2**	26.9±0.2**
Group C	0.1	4.1±0.2*	49.3±0.4
	1.0	6.4±0.1**	27.4±0.3**

(1)A組君臣藥(升陽益氣粗): 黃耆、人參、升麻、柴胡

(2)B組佐使藥(健脾和中組): 白朮、陳皮、當歸、甘草

(3)C組補中益氣湯組: 黃耆、人參、升麻、柴胡、白朮、陳皮、當歸、甘草

Values are expressed as mean±SEM for six rats.

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang

Onset: time from drug injection to righting reflex disappear.

Sleeping time: time from onset to righting reflex recovery.

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

三、鎮痛試驗

如 Table 3.所示，各組萃取物在小劑量(0.1 g/kg)下均無鎮痛作用，而在大劑量(1.0 g/kg)下，一次給藥實驗中，A組在給藥60分鐘、B組在給藥30及60分鐘、C組在給藥30，60及90分鐘均有鎮痛作用。連續給藥實驗中，A、B及C三組均無鎮痛作用。

Table 3. Analgesic effect of PCT extracts in mice.

Drugs	Dose(g/kg)P.O.	30 min	60 min	90 min
Single				
Control		-10.6±4.3	-33.5±6.7	-22.6±4.1
Group A	0.1	-14.9±8.5	-33.9±10	-28.0±4.7
	1.0	-1.9±6.5	-10.7±5.3	-8.1±6.2
Group B	0.1	-13.0±11.4	-22.0±15.3	-29.6±12.6
	1.0	-2.38±2.7*	-9.8±4.2*	-23.9±5.9
Goup C	0.1	-13.2±7.8	-14.3±10.5	-36.3±8.1
	1.0	-44.5±1.6*	-55.2±3.9*	-55.9±2.4**
One week				
Control		-12.9±6.5	-19.3±3.7	-22.6±5.7
Group A	0.1	-37.2±9.1	-27.0±10.3	-59.3±10.5
	1.0	-11.8±2.5	-11.2±5.7	-17.3±6.3
Group B	0.1	-7.0±6.1	-15.0±7.0	-37.6±5.1
	1.0	-24.8±8.0	-7.7±4.7	-26.7±9.0
Group C	0.1	-29.2±7.2	-21.8±5.6	-40.3±5.2
	1.0	-10.0±3.2	25.3± 3.6	-35.3±1.2

Values are expressed as mean±SEM for six rats.

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang

Time of postadministration - Time of Preadministration

Mean=————— X 100%

Time of Preadministration

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

四、對誘發單向抑制性被動避暗學習反應障礙物質之影響

如 Table 4. 所示，一次給藥實驗中，在較大劑量下，A、B及C三組對 scopolamine 誘發之 step-through latencies (STL) 均有明顯延長作用。連續給藥實驗中，在較大劑量下，A及B組對 scopolamine 誘發之 step-through latencies (STL) 均有明顯縮短作用；而C組則有延長作用。

Table 4. Effect of PCT extracts on scopolamine-induced impairment of inhibitory passive avoidance in rats.

Drugs	Dose(g/kg)P.O.	Step-through latencies (sec)
Single		
Control		>300
Scopolamine		6.8±0.5
Group A	0.1	7.4±0.5
	1.0	12.4±0.6**
Group B	0.1	8.3±2.0
	1.0	10.5±0.6**
Group C	0.1	8.4±1.3
	1.0	11.1±0.4**
One week		
Control		>300
Scopolamine		17.2±0.3
Group A	0.1	16.5±0.4
	1.0	11.4±1.1**
Group B	0.1	16.9±0.1
	1.0	10.7±0.8**
Group C	0.1	16.5±0.2
	1.0	183.6±9.6**

Values are expressed as mean±SEM for six rats.

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang

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

如 Table 5. 所示，一次給藥實驗中，在較大劑量下，A、B及C三組對 cycloheximide 誘發之 step-through latencies (STL) 均無影響。連續給藥實驗中，在較大劑量下，A、B及C三組對 cycloheximide 誘發之 STL 均有明顯延長作用。

Table 5. Effect of PCT extracts on cycloheximide-induced impairment of inhibitory passive avoidance in rats.

Drugs	Dose(g/kg)P.O.	Step-through latencies (sec)
Single		
Control		>300
Cycloheximide		10.9±0.2
Group A	0.1	11.1±0.3
	1.0	10.5±0.4
Group B	0.1	11.0±0.3
	1.0	12.2±1.0
Group C	0.1	12.8±0.7
	1.0	11.5±0.3
One week		
Control		>300
Cycloheximide		13.2±0.6
Group A	0.1	12.8±0.5
	1.0	51.7±0.4**
Group B	0.1	12.6±0.7
	1.0	29.6±0.8**
Group C	0.1	16.5±0.2
	1.0	66.6±1.1**

Values are expressed as mean±SEM for six rats.

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang

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

五、補中益氣湯粗提取物對自發運動量之影響

如圖一所示，以補中益氣湯 C 組(1.0 g/kg)一次口服給予大鼠後，可使大鼠之自發運動量顯著降低($p < 0.01$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day, p.o.)連續給予大鼠一週後，卻使大鼠之自發運動量顯著增加($p < 0.01$)。

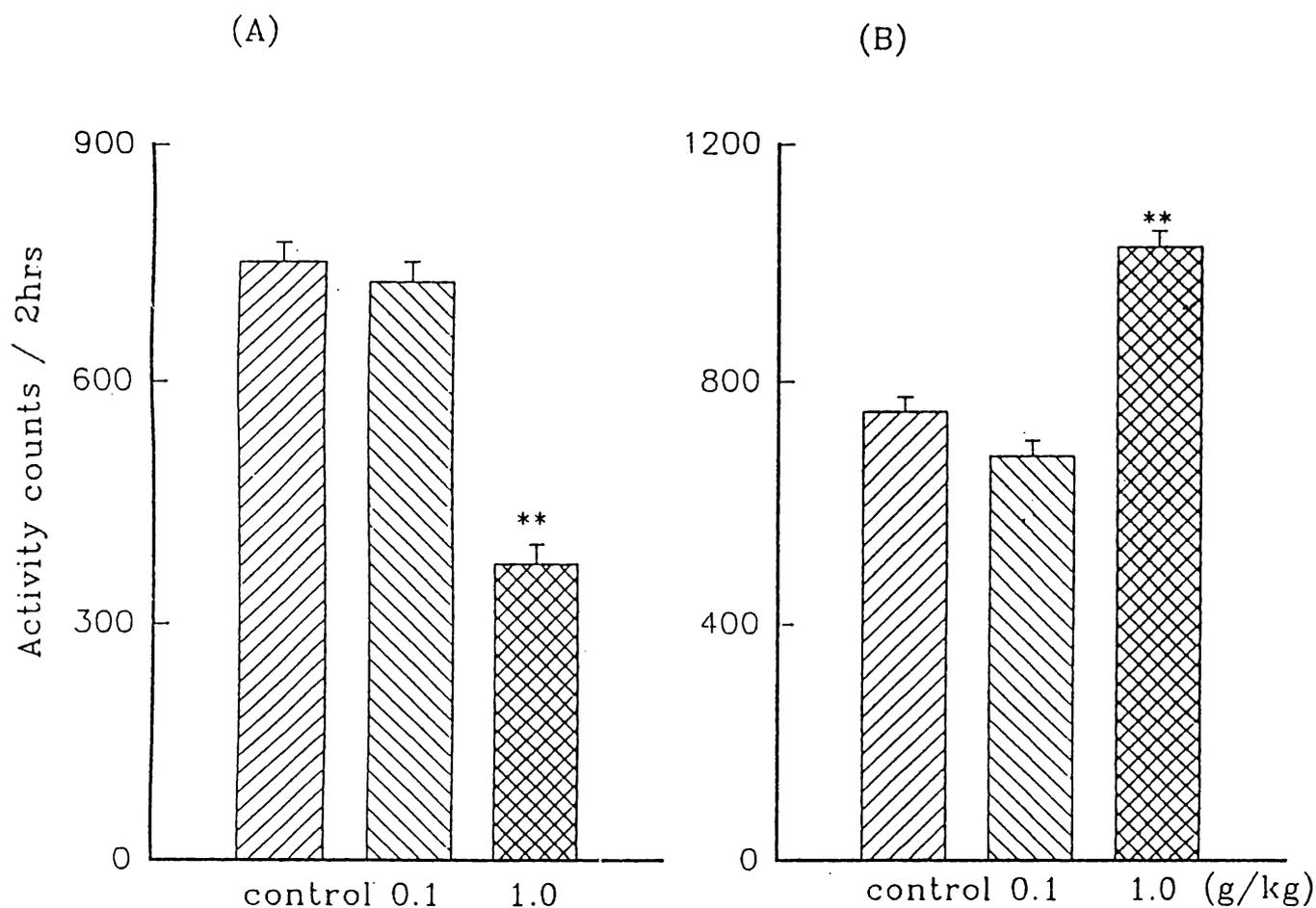


Fig.1. Effect of PCT on locomotor activity in rats.

(A) The activity was measured 1 hr after single dose of PCT.

(B) The activity was measured 1 hr after the last dose of 1-week consecutive administration of PCT.

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang.

* $p < 0.01$ as compared with the control group .N=6 (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test)

六、補中益氣湯粗提取物對改變腦內之物質所引起自發運動量之影響

(1)如圖二所示，單獨給予 α -MT(50 mg/kg, i.p.)後，可降低大鼠之自發運動量。當補中益氣湯(1.0 g/kg, p.o.)併用 α -MT後，可使大鼠之自發運動量降低($p < 0.05$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day, p.o.)連續給予大鼠一週後，再併用 α -MT，卻能拮抗上述大鼠運動量降低之現象($p < 0.01$)。

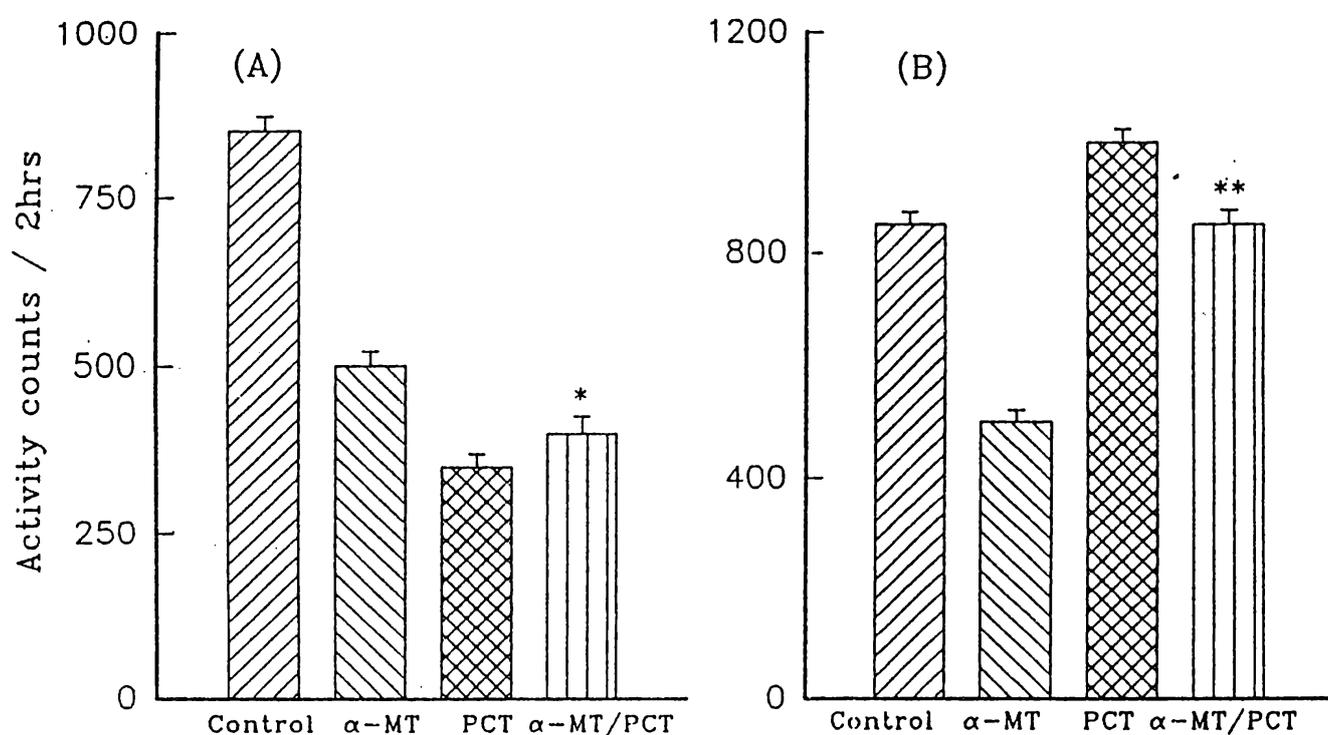


Fig. 2. Effect of PCT on the changes in locomotor activity induced by α -MT in rats.

(A) The activity was measured 1 hr after single dose of 1.0 g/kg PCT.

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

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

(2)如圖三所示，單獨給予 apomorphine(0.3 mg/kg，s.c.)後，可增加大鼠之自發運動量。當補中益氣湯(1.0 g/kg，p.o.)併用後，可拮抗上述大鼠運動量增加之現象($p < 0.05$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day，p.o.)連續給予大鼠一週後，再併用 apomorphine，卻能增強上述大鼠運動量增加之現象($p < 0.01$)。

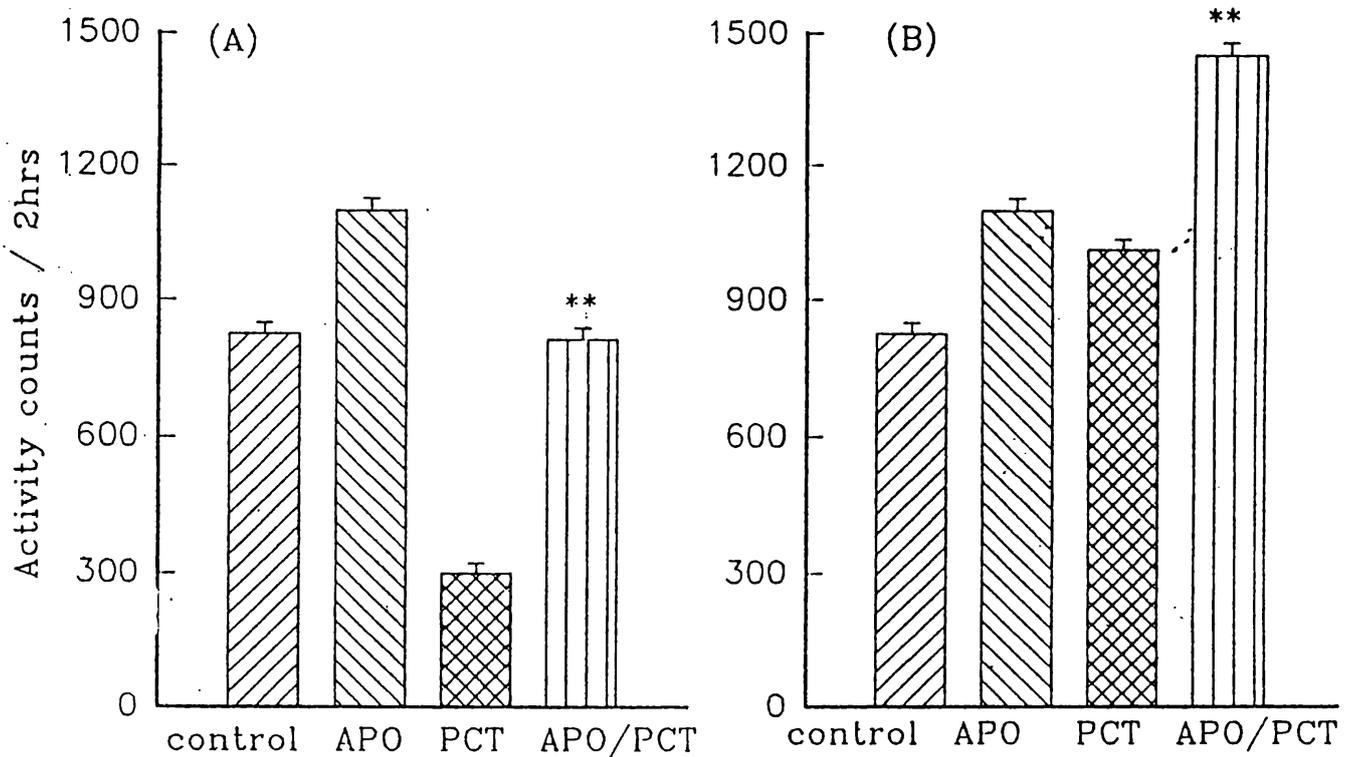


Fig. 3. Effect of PCT on the changes in locomotor activity induced by apomorphine in rats.

(A) The activity was measured 1 hr after single dose of 1.0 g/kg PCT.

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

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang.

** $p < 0.01$ as compared with APO. group (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple ranges test)

(3) 如圖四所示，單獨給予 haloperidol(0.01 mg/kg , i.p.)後，可降低大鼠之自發運動量。當補中益氣湯(1.0 g/kg , p.o.)併用 haloperidol 後，可使大鼠之自發運動量降低($p < 0.01$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day , p.o.)連續給予一週後，再併用 haloperidol，卻能拮抗上述大鼠運動量降低之現象($p < 0.01$)。

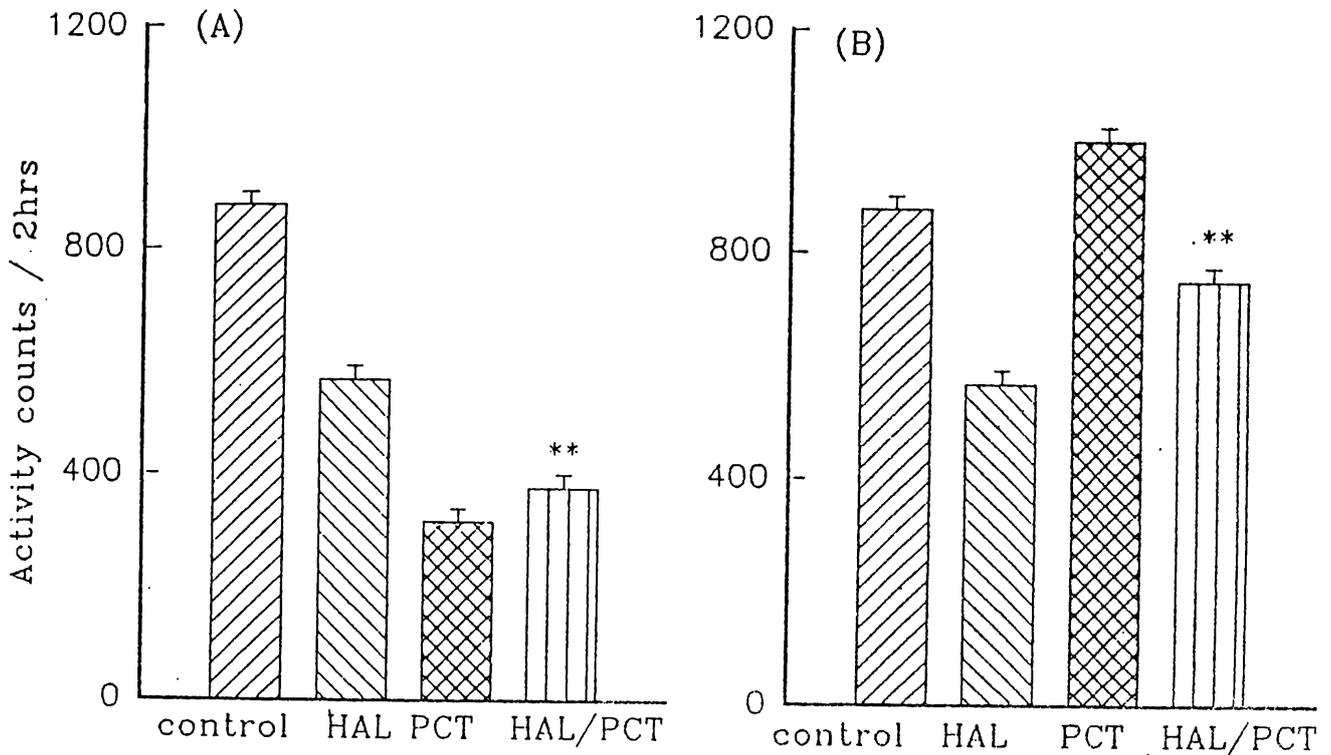


Fig. 4. Effect of PCT on the changes in locomotor activity induced by haloperidol in rats.

(A) The activity was measured 1 hr after single dose of 1.0 g/kg PCT.

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

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang.

** $p < 0.01$ as compared with HAL. group. $N=6$. (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple ranges test)

(4)如圖五所示，單獨給予 5-HTP(50 mg/kg , i.p.)可降低大鼠之自發運動量。當補中益氣湯(1.0 g/kg , p.o.)併用 5-HTP 後，可使大鼠之自發運動量降低($p<0.01$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day , p.o.)連續給予一週後，再併用 5-HTP，卻能拮抗上大鼠運動量降低之現象($p<0.01$)。

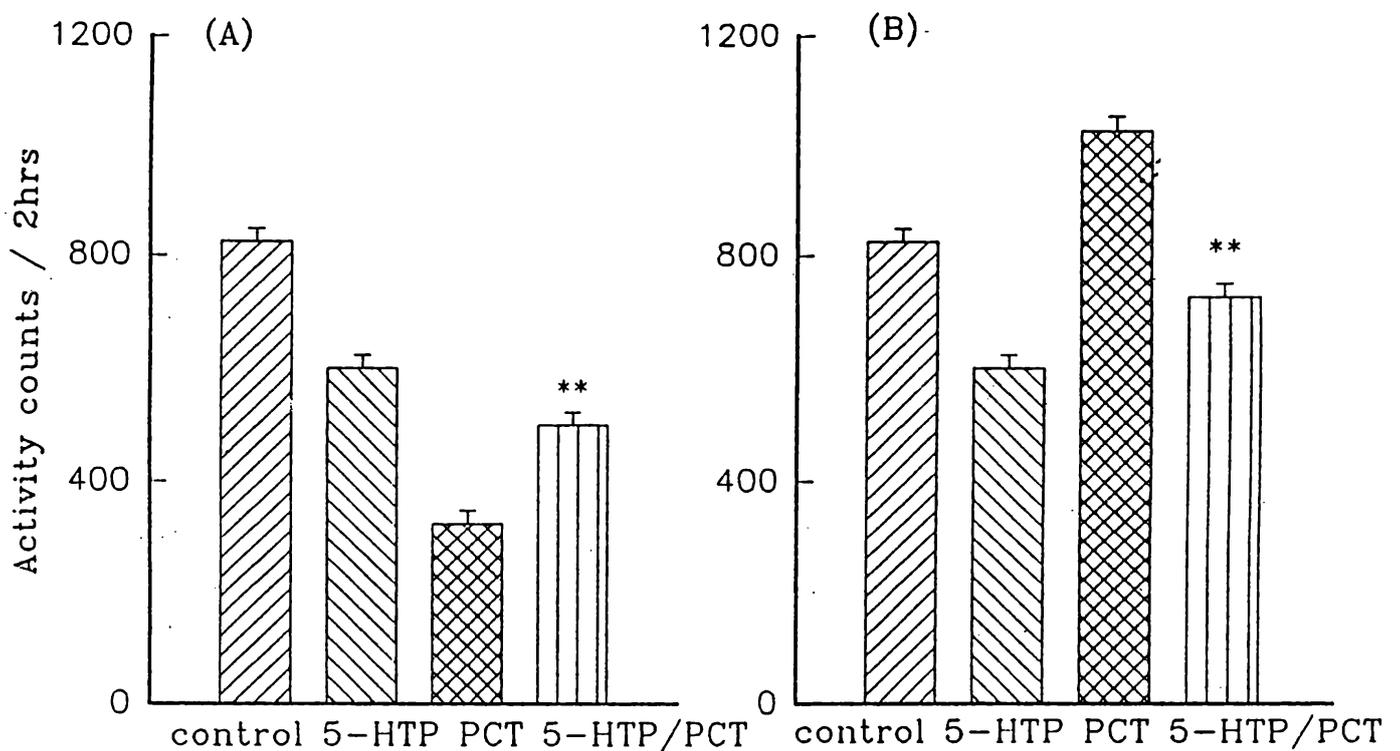


Fig.5. Effect of PCT on the changes in locomotor activity induced by 5-HTP in rats.

(A) The activity was measured 1 hr after single dose of 1.0 g/kg PCT.

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

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang.

- ** $p<0.01$ compared with 5-HTP group. N=6. (ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple ranges test)

(5)如圖六所示，單獨給予 PCPA(200 mg/kg , i.p.)可增加大鼠之自發運動量。當補中益氣湯(1.0 g/kg , p.o.)併用 PCPA 後，可拮抗上述自發運動量增加之現象($p < 0.01$)；然補中益氣湯(1.0 g/kg/day , p.o.)連續給予一週後，再併用 PCPA，卻能增強上述大鼠運動量增加之現象($p < 0.01$)。

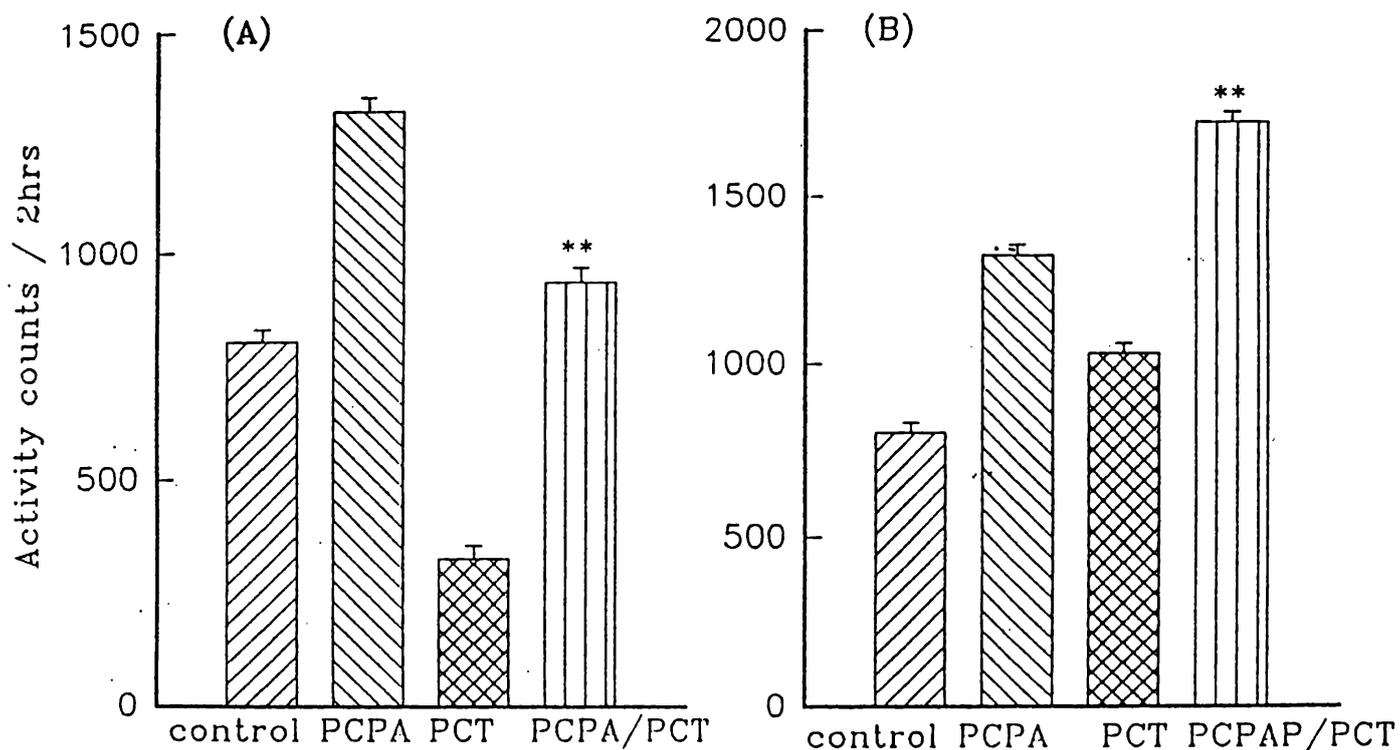


Fig.6. Effect of PCT on the changes in locomotor activity induced by PCPA in rats.

(A)The activity was measured 1 hr after single dose of 1.0 g/kg PCT.

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

PCT: Pu-Chung-I-Chi-Tang.

** $p < 0.01$ compared with PCPA group. N=6.(ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple ranges test)

討 論

在現代的臨床藥理研究報告中指出，補中益氣湯具有鎮靜作用；根據初步研究，補中益氣湯一次給藥顯示有鎮靜作用，連續給藥一週顯示有興奮作用。為探討補中益氣湯是否具有鎮靜作用，本研究以hexobarbital誘發睡眠時間及測定大鼠之自發運動量來探討補中益氣湯之鎮靜作用，結果顯示一次給予較高劑量(1.0 g/kg)時以C組可顯著延長hexobarbital誘發之睡眠時間；而連續一週給藥後，三組皆可顯著縮短hexobarbital誘發之睡眠時間。又在補中益氣湯(C組，1.0 g/kg)對大鼠自發運動量之影響的研究結果顯示，一次給藥後能顯著降低大鼠之自發運動量；而連續給藥一週後，則可顯著增加大鼠之自發運動量。綜合以上結果顯示，補中益氣湯一次給藥具有鎮靜作用，連續一週給藥具有興奮作用。

中樞神經傳遞物質如norepinephrine、dopamine、serotonin等與動物行為之關係，在近幾十年來已被廣泛地研究及討論。補中益氣湯C組(1.0 g/kg)於一次及連續一週給藥後，分別具有鎮靜及興奮作用，故取此劑量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，藉以闡述補中益氣湯之鎮靜及興奮作用機轉。首先探討補中益氣湯與中樞catecholaminergic system之關係，併用apomorphine、haloperidol、 α -methyl-p-tyrosine(α -MT)，以探討補中益氣湯之鎮靜及興奮機轉。Apomorphine為dopamine接受器之致效劑，可使大鼠自發運動量明顯增加⁽¹⁸⁾。當補中益氣湯與apomorphine併用，於一次給藥後，能顯著抑制apomorphine所誘發之自發運動量興奮作用；於連續一週給藥後，則能明顯增加apomorphine所誘發之自發運動量興奮作用。Haloperidol為接受器之拮抗劑，可使大鼠自發運動量明顯降低⁽¹⁹⁾。當補中益氣湯與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明顯增強現象；於連續給藥一週後，對haloperidol所誘發

之自發運動量抑制作用有顯著之拮抗現象。 α -MT爲tyrosine hydroxylase，能阻斷 tyrosine 轉化 dopa 爲而干擾 catecholamines(norepinephrine、dopamine)之生合成，使大鼠自發運動量減少⁽²⁰⁾。當補中益氣湯與 α -MT 併用，於一次給藥後，能顯著增加 α -MT 所誘發之自發運動量抑制現象；於連續一週給藥後，能拮抗 α -MT 所誘發之自發運動量抑制現象。由以上結果顯示，補中益氣湯(C組)一次給藥之鎮靜作用機轉，可能與減弱 catecholaminergic system 之活性有關；而連續一週給藥之興奮作用機轉，則可能與增強 catecholaminergic system 之活性有關。

其次爲探討補中益氣湯(C組，1.0 g/kg)與中樞 serotonergic system 之關係，故併用 5-hydroxytryptophan(5-HTP)、dl-p-chlorophenylalanine (PCPA)。5-HTP 爲 serotonin 之前驅物，能提高中樞之 serotonin 含量，使自發運動量減少⁽²¹⁾。當補中益氣湯與 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增強現象；於連續一週給藥後，對 5-HTP 所誘發之自發運動量抑制作用則有拮抗現象。PCPA 爲 serotonin 合成途徑中 tryptophan hydroxylase 之抑制劑⁽²²⁾。當補中益氣湯與 PCPA 併用，於一次給藥後，能顯著抑制 PCPA 所誘發之自發運動量興奮作用；於連續一週給藥後，則能顯著增強 PCPA 所誘發之自發運動量興奮作用。由以上結果顯示，補中益氣湯一次給藥之鎮靜作用，可能與增強中樞 serotonergic system 之活性有關，而連續一週給藥之興奮作用，可能與減弱 serotonergic system 之活性有關。

爲探討補中益氣湯是否具有改善學習記憶之作用，本研究以避暗學習反應法來探討補中益氣湯提取物對 scopolamine、cycloheximide 所誘發學習記憶障礙之影響。Scopolamine 爲 cholinergic muscarinic receptor 之抑制劑。當投予 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，且其影響主要在學習記憶獲得階段⁽²³⁾。在記憶之鞏固及長期記憶之形成上，蛋白質合成爲一必需之因素，本研究用cycloheximide(蛋白質合成抑制劑)造成記憶損害現象⁽²⁴⁾。當補中益氣湯與scopolamine併用後，一次給藥組各組在較大劑量下有明顯改善scopolamine所誘發之學習記憶障礙；但對cycloheximide所誘發之學習記憶障礙均無改善。連續給藥組之C組(1.0 g/kg)對scopolamine、cycloheximide所誘發之學習記憶障礙有明顯改善，A組及B組(1.0 g/kg)對cycloheximide所誘發之學習記憶障礙亦有明顯改善。又根據鎮痛實驗得知，一次給藥組各組具鎮痛作用，顯示出一次給藥組各組之改善學習記憶障礙可能是因其具有鎮痛作用所引起；而連續給藥組各組均無鎮痛作用，顯示出連續給藥組各組對scopolamine、cycloheximide所誘發之學習記憶障礙可能是因其改善學習記憶能力所致。

綜合以上結果顯示，補中益氣湯全方(C組)在大劑量(1.0 g/kg)一次給藥後，有鎮痛作用，其機轉可能與降低catecholaminergic system之活性及增強中樞serotonergic system之活性有關；而連續一週給藥後，具有增加大鼠自發運動量及改善學習記憶障礙之作用，其作用機轉可能與增強catecholaminergic system、cholinergic system及protein synthesis之活性及降低中樞serotonergic system之活性有關。此外，A組及B組對於增強protein synthesis之活性亦不容忽視，經由本研究之探討，可爲補中益氣湯在臨床上的使用提供了新的建議與依據。

參考文獻

1. 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 , pp.345~382 , 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.* 1991 55 : 131~136.
 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. 元·李東垣著，清·吳勉學校詮：東垣十種醫書，脾胃論卷中，2頁，五洲出版社，台北台灣，1984.
 7. 沈自尹：中醫基礎理論研究進展，中醫雜誌 23 : 73 , 1982.
 8. 馮庚端：脾陽虛患者胃形態和運動功能的觀察分析，中醫雜誌 21 : 32 , 1980.
 9. 朱自平等：中成藥研究 12 : 36 , 1982.
 10. 王汝俊等：中藥藥理與臨床 4 : 16 , 1988.
 11. 鄧文隆：中醫方劑的藥理與應用，682-705頁。重慶出版社，大陸四川1990.
 12. 山本岩：漢方研究 11 : 2 , 1982.
 13. 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.
14. 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.
 15. Ogren S.O. : Central serotonin neurons in avoidance learning : Interaction with noradrenaline and dopamine neurons
Pharmacol. Biochem. Behav. 23 : 107~123, 1985.
 16. Woolfe G, MacDonald A.O.: The elevation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol) J Pharmacol Exp Ther 120:52-57, 1944.
 17. Voigt J.P. and Morgenstern: Comparative effects of carbamazepine, phentoin, diazepam and clonazepam on inhibitory avoidance learning in mice. 108:131-135, 1992.
 18. Montanaro N , Vaccheri A , Dall'Olio R , Gandolfi O: Time course of rat motility response to apomorphine: A simple model for studying preferential blockade of brain dopamine receptors mediating sedation. Psychopharmacology 1983;81:214-19.
 19. Wadenber ML , Ablenius S: Effect of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned behavior in rats: A comparison of potency , efficacy and time-course of action. Arzneimittel-Forschung 1991;41:692-95.
 20. Spector S , Sjoerdsma A , Udenfriend S: Blocked of endogenous norepinephrine synthesis by α -methyl-tyrosine , an inhibitor of tyrosine hydroxylase. J.Pharmacol.Exp.Ther.1965;147:86-95.
 21. Everett GM: Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine , serotonin , norepinephrine in mice. Adv.Biochem,Psychopharmacol. 1974;10:261-2.
 22. Koe BK , Weissman A:p-Chlorophenylalanine: A specific depletor of brain

serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1966;154(3);499-516.

23. Worms P , Gueudet C , P'erio A , Soubri'e: Systemic injection of pirenzepine induces a deficit in passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology* 1989;98:286-8

24. Beninger R.J.: Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning *Brain Res. Bull.* 23:365-371 1989