

天王補心丹對大白鼠單向被動迴避學習反應之影響

Effects of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang on the One-trial Inhibitory Step-through Passive Avoidance in Rats

謝 明 村

中國醫藥學院

中文摘要

天王補心丹主治「思慮過度，心血不足，怔忡健忘，心口多汗，大便或秘或溏，口舌生瘡等證」，方由人參、元參、丹參、茯苓、酸棗仁、遠志、柏子仁、天門冬、麥門冬、生地黃、桔梗、當歸及五味子等十三味藥所組成；方中以生地、玄參、麥冬及天冬滋陰制火為君；人參及當歸補益氣血為臣；棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子養血斂心、鎮心安神為佐；桔梗載藥入心為使。心者，君子之官也，神明出焉，思慮過度，耗其心血，則神明傷而成心勞，故怔忡健忘。因此本研究將天王補心湯分為君藥組（生地、玄參、麥冬及天冬）、臣藥組（人參及當歸）、佐藥組（棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子）、使藥組（桔梗）及全方組等五組，擬以單向被動迴避反應（one-trial passive avoidance）及自發運動量來探討天王補心丹對scopolamine及cycloheximide所誘發之學習記憶障礙之作用及天王補心丹方劑組成與主

治間之關連性。

一次給藥之天王補心丹各組，對scopolamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙，僅天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組具改善作用，且以水粗抽組較佳；至於對大鼠自發運動量，天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組具降低大鼠自發運動量之作用，但對電痛閾值則各組均不影響。一週連續給藥之天王補心丹各組在大劑量時，對scopolamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用，其中以天王補心丹全方組之水粗抽組較為明顯；其次在自發運動量的試驗，水粗抽組具增加大鼠自發運動量之作用，但對電痛閾值則不影響。最後，全方組之水粗抽組改善cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之作用，可被scopolamine及8-OHDPAT所拮抗，為ritanserine所增強。

綜合研究結果，顯示天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組，在一次給藥後，具改善學習記憶作用，且以水粗抽者較佳，而其改善學習記憶部份因鎮靜之作用所致；一週連續給藥後，各組在大劑量下對於學習獲得及記憶鞏固障礙均有明顯之改善作用。而其改善學習記憶障礙之作用機轉可能與增強中樞 cholinergic system之活性及protein synthesis、降低serotonergic system之活性有關。

關鍵詞：天王補心丹，學習記憶，scopolamine，cycloheximide

ABSTRACT

In this study, we divided the Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang (abbr. as TWP) into five groups: (1) Chun was consisted of Rehmanniae Radix, Schrophulariae Radix, Ophiopogonis Tuber and Asparagi Radix. (2) Chen was consisted of Ginseng Radix and Angelicae Sinensis Radix. (3) Tso was consisted of Zizyphi Semen, Thujae Orientalis Semen, Salivae Miltiorrhizae Radix, Hoelen,

Polygalae Radix and Schizandrae Fructus. (4) Shih was consisted of Platycodi Radix. (5) TWP was consisted of the above four groups. We attempted to investigate the effect of five groups on scopolamine-induced and cycloheximide-induced amnesia in passive avoidance task and locomotor activity in rats.

After acute treatment, only TWP extracted with water or 95 % ethanol could improved the scopolamine-induced acquisition impairment and cycloheximide-induced consolidation deficit, and the former was better than the latter. After one-week consecutive treatment, five groups could improved the scopolamine-induced acquisition impairment and cycloheximide-induced consolidation deficit, and TWP extracted with water was better than the others. Whereas, TWP extracted with water decreased the locomotor activity after acute treatment and increased the locomotor activity after one-week consecutive treatment in rats. But five groups did not change the threshold of vocalization with electric foot-shock in rats. Furthermore, the memory improvement of TWP on the cycloheximide-induced storage impairment was antagonized by scopolamine and 8-OHDPAT, and was potentiated by ritanserin.

These results are shown that TWP produce memory improvement in acute treatment, partially due to possess sedative effect. The learning and memory improvement effect of TWP after one-week consecutive treatment may be due to the increase in cholinergic activity and protein synthesis, and the decrease in serotonergic activity.

Key word: Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang; Learning and memory;
scopolamine; cycloheximide

前 言

現今之社會已由農業社會逐漸轉型為工業社會，國民平均所得逐年提高，使我國邁入已開發國家之林，國民注重環境衛生及醫療保健，生活品質改善，平均壽命顯著提高，因而導致社會年齡層老化，自1900年代以來，人類的壽命一直在戲劇性的增加中，今天，已有更多的人可以活過80歲，此種社會結構漸趨老化的現象，已使得老年疾病的防治與研究日漸重要，如老年痴呆症、糖尿病等，老年痴呆症則為其中最重要的一環。

老年痴呆症是一種廣泛性腦機能障礙，對人的記憶、人格、行為和情緒均有影響，有報告指出，65歲以上，每20人中有1人；80歲以上，每5人中有1人會被老年痴呆症所困擾，因此探討老年痴呆症之防治，實為當今醫藥界刻不容緩之工作。

學習記憶與腦內神經傳遞物質之關係，於1970年至1994年之藥理、生理、生化等之研究，綜合其研究結果指出記憶之形成，大致可分成三個階段，即學習獲取(acquisition)、記憶鞏固(consolidation)及記憶再現(retrieval)；而按記憶之形成時間及持續時間，又可將其分為短期記憶(short-term memory)、中期記憶(intermediate-term memory)及長期記憶(long-term memory)三個時期⁽¹⁾。經幾十年來在生化及電生理之研究指出，於學習獲取及短期記憶形成時，中樞hippocampus及amygdala之地位頗為重要，且以hippocampus CA1區之LTP(long-term potentiation)更為重要⁽²⁾。

自1971年Deutsh J.A.之研究報告指出，於學習後，cholinergic突觸後之細胞膜對acetylcholine之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象⁽³⁾；由此確立了cholinergic system在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究cholinergic system之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑arecoline及前驅物choline、lecithin均可增強學習記憶，而其抑制劑scopolamine則有阻礙學習記憶之作用⁽⁴⁾；在學習記憶形成

階段及記憶時期之影響，於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段^{(5)、(6)}。至於長期記憶方面，其致效劑具增強長期記憶之作用⁽⁷⁾。

其次，中樞cholinergic system之分佈區域甚廣，但對學習記憶之主要影響區域係basal forbrain cholinergic system，而該系統又分成三條支配路徑：由medial septal(MS)及vertical nucleus of diagonal band支配之hippocampus、由horizontal nucleus of diagonal band支配之visual cortex及entorhinal cortex、由nucleus basalis magnocellularis(NBM)支配之frontal cortex及basolateral amygdala，以ibotenic acid損害basal forbrain cholinergic system各區與學習記憶實驗如passive avoidance、active avoidance、Y-maze、Morris water maze、radial maze之研究中，指出當MS或NBM區受到損害時，對各類學習記憶均會造成阻礙⁽⁸⁻¹⁰⁾。由以上之結果可知，中樞MS-hippocampus cholinergic system及NBM-basolateral amygdala cholinergic system，在學習記憶形成過程中均扮演極重要之角色。

痴呆症患者知覺正常，但由於不明原因引起腦部損傷，造成進行性的記憶力減退，其主要特徵是常忘記最近發生的事情，日常生活之活動量下降。目前臨床上對於老年痴呆症之治療，大多採對症療法，主要以修復受損傷之腦組織及提高腦代謝活性為目的。然這些腦代謝賦活劑(如calcium hopantenate, amantadine)使用高劑量或長期服用時，會有失眠現象及不安及謔語惡化等不良副作用產生⁽¹¹⁾，因此尋找對學習記憶有所助益且副作用少之理想藥物，以改善老年痴呆症患者記憶力的減退，實為目前刻不容緩的工作。

中醫方劑為我國古聖先賢臨床經驗的累積，陶弘景之傷寒論最早有方劑之記載，至明李時珍之本草綱目總共收載萬餘方，為我國豐富的醫療資源寶庫。中醫對於老年痴呆症之臨床用藥上多以補氣寧神為主，主以促進腦部血液流通，防止或減少腦動脈硬化及腦血栓形成，然對於其藥理機轉則大多未見有探討。著者因此進行本研究，擬從我國豐富的方劑寶庫中找出具有促進學習記憶之中藥方劑。

著者從中醫補養方劑中選用主治「思慮過度，心血不足，怔忡健忘

，心口多汗，大便或秘或溏，口舌生瘡等證」之天王補心丹進行研究，心（中醫所言之心即現今所說之腦）也者，君子之官也，神明出焉，思慮過度，耗其心血，則神明傷而成心勞，故怔忡健忘也。本方因終南宣律師課誦勞心，夢天王授以此方故名，主以滋心陰、養心血、補心氣及安心神為主，方由人參、元參、丹參、茯苓、酸棗仁、遠志、柏子仁、天門冬、麥門冬、生地黃、桔梗、當歸及五味子等十三味藥所組成⁽¹²⁾，硃砂為衣；方中以生地、玄參、麥冬及天冬滋陰制火為君；人參及當歸補益氣血為臣；棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子及硃砂養血斂心、鎮心安神為佐；桔梗載藥入心為使，因此本研究將天王補心湯分為君藥（生地、玄參、麥冬及天冬）組；臣藥（人參及當歸）組；佐藥（棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子及硃砂）組；使藥（桔梗）組及全方組等五組，擬以自發運動量及單嚐試被動迴避反應（one-trial inhibitory step-through passive avoidance）來探討天王補心丹對scopolamine及cycloheximide所誘發之學習記憶障礙之作用及天王補心丹方劑組成與主治間之關連性。

材料與方法

一、實驗藥材之製備

本實驗所用之天王補心湯藥材，經邱年永技術員鑑定，確定其基原如下：

1. 人參：五加科植物人參 *Panax ginseng* C.A. MEYER 的乾燥根。
2. 生地：玄參科植物地黃 *Rehmannia glutinosa* (GAERTN.) LIBOSCH. 的乾燥塊根。
3. 玄參：玄參科植物玄參 *Schrophularia ningpoensis* HEMSLE. 的乾燥根。
4. 麥門冬：百合科植物沿階草 *Ophiopogon japonicus* (THUNB.) Ker-Gaw. 的乾燥塊根。
5. 天門冬：百合科植物天門冬 *Astragalus cochinchinensis* (LOUR.)

MERR.的乾燥塊根。

- 6.當歸：傘形科植物當歸*Angelica sinensis* (OLIV.) DIELS.的乾燥塊根。
- 7.酸棗仁：鼠李科植物酸棗*Zizyphus spinosis* Hu的乾燥成熟種子。
- 8.柏子仁：柏科植物側柏*Biota orientalis* ENDL.的乾燥成熟種子。
- 9.丹參：唇形科植物丹參*Salvia miltiorrhiza* Bge.的乾燥塊根。
- 10.茯苓：多孔菌科植物茯苓菌*Poria cocos* (SCHW.) WOLF.的乾燥菌核。
- 11.遠志：遠志科植物細葉遠志*Polygala tenuifolia* WILLD.的乾燥根。
- 12.五味子：木蘭科植物北五味子*Schizandra chinensis* BAILL.的乾燥成熟果實。
- 13.桔梗：桔梗科植物桔梗*Platycodon grandiflorum* (JACQ.) A. DC.的乾燥根。

本研究依中醫方劑組成原理將上述藥材分爲以下五組：

- 1.君藥組：生地、玄參、麥冬及天冬，比例依序爲8：1：2：2。
- 2.臣藥組：人參及當歸，比例依序爲1：2。
- 3.佐藥組：棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子，比例依序爲2：2：1：1：1：2。
- 4.使藥組：桔梗，比例爲1。
- 5.全方組：生地、玄參、麥冬、天冬、人參、當歸、棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子及桔梗，比例依序爲8：1：2：2：1：2：2：2：1：1：1：2：1。

將上述各組實驗藥材以水或95%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，經減壓濃縮乾燥後，即得各組藥材粗萃取物。

二、實驗動物

本研究所使用之動物爲：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)

。

三、實驗方法

1. 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」(1-Opto-Varimex-3 Animal Activity Meter, USA)，記錄大鼠經口服給予不同劑量之天王補心湯五組藥材粗萃取物後之各種活動行為的變化 (包括垂直、水平走動，站立，及移動總距離等)。使用雄性大鼠，每組6隻。實驗分一次給藥組及一週長期給藥組，一次給藥組，於口服給藥55分鐘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，於連續給藥一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⁽¹³⁾。對照組均給予 vehicle。

2. 對大鼠電痛閾值之影響：

將大鼠置於「條件反應測定裝置」之儀器中，依序以列之電流 (0.6、0.7、0.8、0.9、1.0 mA) 進行2秒鐘電刺激，並以15秒鐘依序提昇電流強度⁽¹⁴⁾，實驗分一次給藥組及一週長期給藥組，經口服給予雄性小鼠不同劑量之各組抽組後60分鐘，將大鼠置於儀器中，記錄大鼠跳躍或叫聲時之電流強度。每組8隻。對照組給予 vehicle。

3. 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10分鐘(600秒)時，則稱大鼠之學習記憶能力正常⁽¹⁵⁾。

4. 對scopolamine誘發避暗學習反應障礙物質之影響：

實驗分一次給藥組及一週長期給藥組。一次給藥之各組萃取物，分別於訓練前60分鐘以不同劑量口服給予，再與誘發學習障礙物質Scopolamine HBr(1mg/kg, i.p.)於訓練前90分鐘給藥⁽¹⁶⁾併用，依前法，將大鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，再將大鼠置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。一週長期給藥之各組萃取物，則於最後一次口服給藥60分鐘進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，依前法，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。

5. 對cycloheximide誘發避暗學習反應障礙物質之影響：

實驗分一次給藥組及一週長期給藥組。一次給藥之各組萃取物，分別於訓練前60分鐘以不同劑量口服給予，再與誘發學習障礙物質Cycloheximide (1.5mg/kg, i.p.)於訓練後立刻給藥⁽¹⁷⁾併用，依前法，將大鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，再將大鼠置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。一週長期給藥之各組萃取物，則於最後一次口服給藥60分鐘進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，依前法，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。

本實驗所使用於探討大鼠學習記憶物質之劑量及時間為：
scopolamine(0.3 mg/kg, i.p.)於訓練後立刻給藥(18)；8-OH-DPAT
(0.025 mg/kg, s.c.)於訓練後立刻給藥⁽¹⁸⁾；ritanserin(0.25 mg/kg
, i.p.)於訓練後立刻給藥⁽¹⁸⁾。

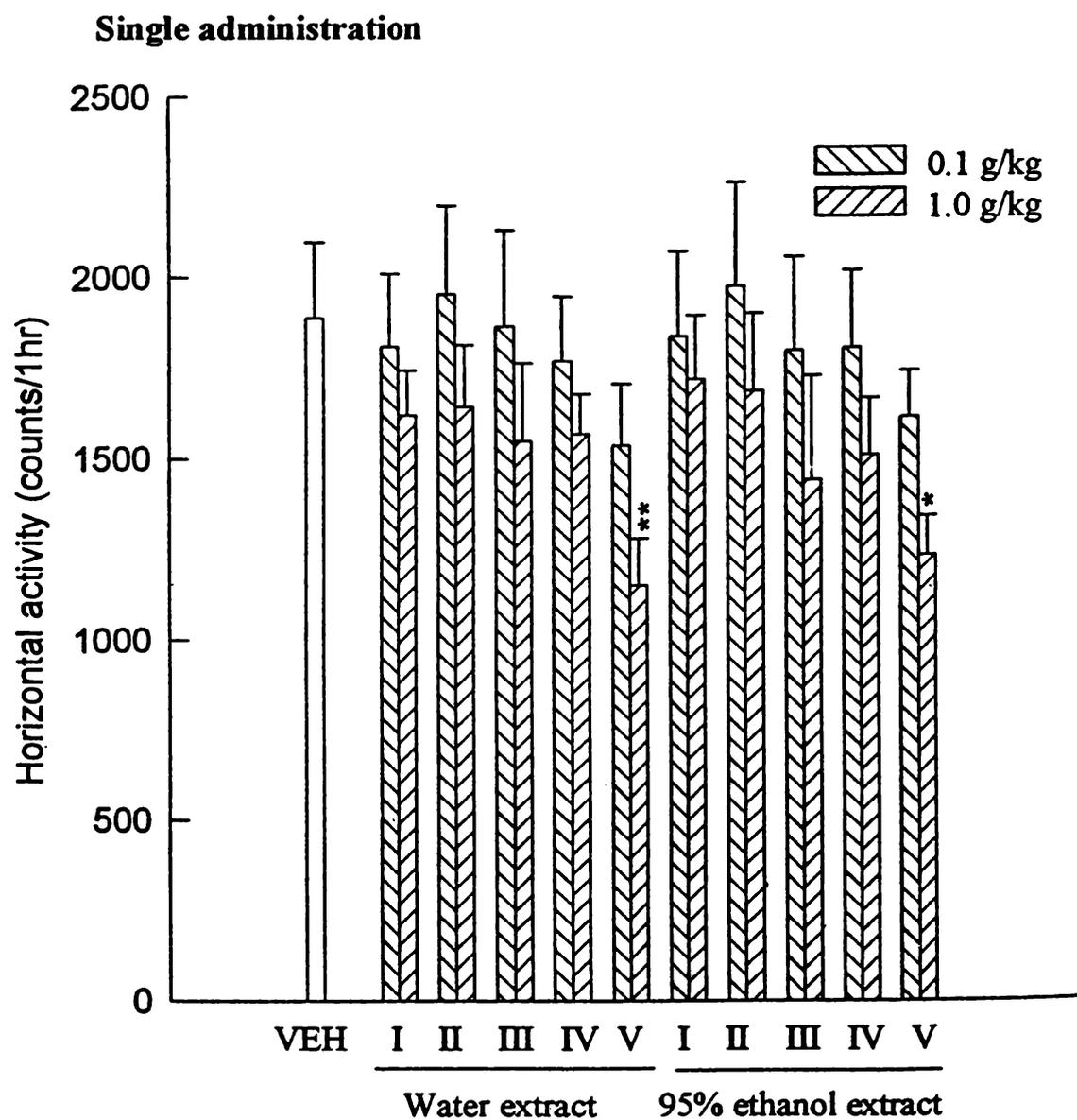
6. 統計學分析：

本實驗所得之數據，自發運動量實驗，均以one-way ANOVA分析其變異數，再以Duncan's multiple range test檢定，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。而於單嚐試被動迴避反應實驗，則以non-parameter統計，並以Kruskal-Wallis單因子變異數分析檢定其間差異之顯著性，凡 P值小於0.05以下時，則認為有統計意義。

結 果

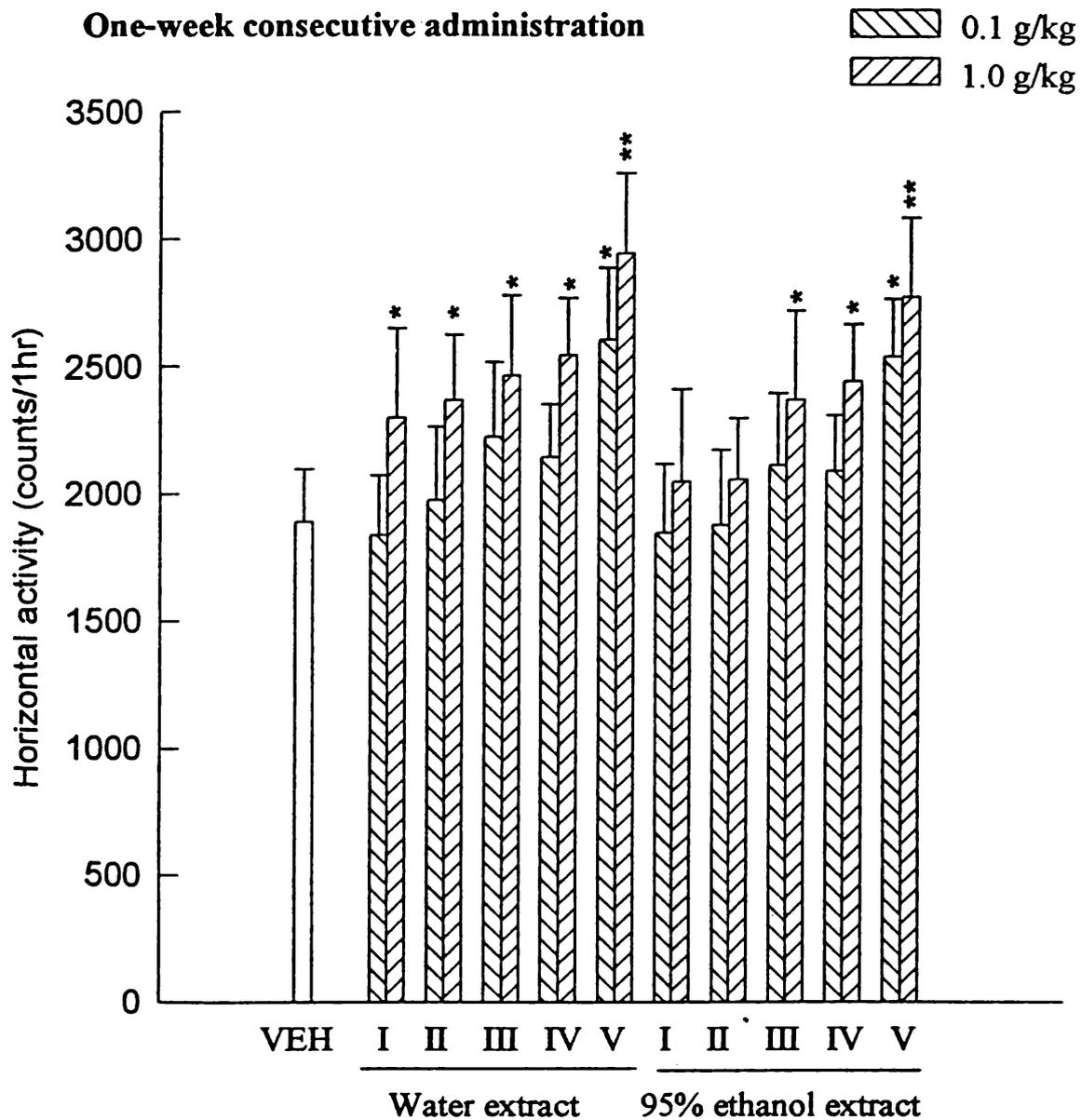
一、對大鼠自發運動量之影響

如圖一所示，天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一次給藥後，僅天王補心湯全方之水抽組及酒精抽組，於1.0 g/kg之劑量下，可降低大鼠之自發運動量，且以全方水抽組之作用最佳。



圖一、一次給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對大鼠自發運動量之影響。I：君藥組、II：臣藥組、III：佐藥組、IV：使藥組、V：全方組。Data are represented as mean \pm S.E.M of six rats. ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test. ** $p < 0.01$, as compared with the VEH group.

如圖二所示，天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一週長期給藥後，於 1.0 g/kg 之劑量下，均可增加大鼠之自發運動量，其中以全方水抽組之作用最佳。



圖二、一週長期給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對大鼠自發運動量之影響
 I: 君藥組、II: 臣藥組、III: 佐藥組、IV: 使藥組、V: 全方組. Data are represented as mean \pm S.E.M of six rats. ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with the VEH group.

二、對大鼠電痛閾值之影響：

如表一所示，控制組之電痛閾值為 0.88 ± 0.01 ，天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一次給藥後，並不影響之電痛閾值。

表一、一次給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對電痛閾值之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	Jump / Vocalization Threshold (mA)
Control		0.88 ± 0.01
君藥水抽組	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.89 ± 0.01
臣藥水抽組	0.1	0.88 ± 0.01
	1.0	0.86 ± 0.01
佐藥水抽組	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.01
使藥水抽組	0.1	0.89 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
全方水抽組	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.02
Control		0.88 ± 0.01
君藥酒精抽組	0.1	0.88 ± 0.02
	1.0	0.86 ± 0.02
臣藥酒精抽組	0.1	0.87 ± 0.02
	1.0	0.86 ± 0.01
佐藥酒精抽組	0.1	0.89 ± 0.03
	1.0	0.86 ± 0.02
使藥酒精抽組	0.1	0.87 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
全方酒精抽組	0.1	0.89 ± 0.04
	1.0	0.86 ± 0.02

All data are described as mean \pm S.E.. N=8

如表二所示，控制組之電痛閾值為 0.88 ± 0.01 ，天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一週長期給藥後，並不影響之電痛閾值。

表二、一週長期給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對電痛閾值之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	Jump / Vocalization Threshold (mA)
Control		0.88 ± 0.01
君藥水抽組	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.89 ± 0.01
臣藥水抽組	0.1	0.88 ± 0.01
	1.0	0.86 ± 0.01
佐藥水抽組	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.01
使藥水抽組	0.1	0.89 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
全方水抽組	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.02
Control		0.88 ± 0.01
君藥酒精抽組	0.1	0.86 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.02
臣藥酒精抽組	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.86 ± 0.01
佐藥酒精抽組	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.01
使藥酒精抽組	0.1	0.89 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
全方酒精抽組	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.02

All data are described as mean \pm S.E.. N=8

三、對scopolamine誘發避暗學習反應障礙物質之影響：

如表三所示，scopolamine (1 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；當天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一次給藥後，僅天王補心湯全方之水抽組及酒精抽組，可延長scopolamine所誘發大鼠在明室之滯留時間，且以全方水抽組之作用最佳。

表三、一次給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對scopolamine誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	明室滯留時間 (sec)
Control		>300
Scopolamine		10.8±2.5
君藥水抽組	0.1	12.4±1.5
	1.0	19.4±2.6
臣藥水抽組	0.1	16.3±2.0
	1.0	21.5±1.8
佐藥水抽組	0.1	12.8±2.6
	1.0	16.5±2.3
使藥水抽組	0.1	9.8±2.0
	1.0	12.7±2.5
全方水抽組	0.1	25.7±2.3
	1.0	46.4±4.2**
Control		>300
Scopolamine		10.8±2.5
君藥酒精抽組	0.1	11.8±2.3
	1.0	16.7±3.5
臣藥酒精抽組	0.1	14.6±2.7
	1.0	18.8±2.1
佐藥酒精抽組	0.1	10.9±3.1
	1.0	15.4±2.8
使藥酒精抽組	0.1	8.5±2.4
	1.0	11.4±3.4
全方酒精抽組	0.1	19.7±4.2
	1.0	32.7±5.6*

Values are expressed as mean ± SEM for 12 rats.

*p < 0.05, compared with scopolamine group (Mann-Whitney U-test).

如表四所示，scopolamine (1 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；當天王補心湯各水抽組及酒精抽組於每天一次連續一週長期給藥後，各組均可延長scopolamine所誘發大鼠在明室之滯留時間，且以天王補心湯全方之水抽組及酒精抽組較佳，其中又以全方水抽組之作用最佳。

表四、一週長期給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對scopolamine誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	明室滯留時間 (sec)
Control		>300
Scopolamine		15.4±3.3
君藥水抽組	0.1	48.3±5.4*
	1.0	67.6±9.1**
臣藥水抽組	0.1	57.2±8.5**
	1.0	87.4±12.7**
佐藥水抽組	0.1	43.7±7.8*
	1.0	73.8±8.4**
使藥水抽組	0.1	19.8±4.3
	1.0	27.3±6.4
全方水抽組	0.1	78.6±5.1**
	1.0	184.7±17.8***
Control		>300
Scopolamine		15.4±3.3
君藥酒精抽組	0.1	37.6±4.8*
	1.0	50.7±7.3**
臣藥酒精抽組	0.1	46.2±9.2*
	1.0	76.4±14.3**
佐藥酒精抽組	0.1	32.7±6.5*
	1.0	68.5±7.5**
使藥酒精抽組	0.1	15.3±5.7
	1.0	20.9±8.9
全方酒精抽組	0.1	67.2±6.8**
	1.0	147.6±15.4***

Values are expressed as mean±SEM for 12 rats.

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, compared with scopolamine group (Mann-Whitney U-test).

四、對cycloheximide誘發避暗學習反應障礙物質之影響：

如表五所示，cycloheximide (1.5 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；當天王補心湯各水抽組及酒精抽組於一次給藥後，僅天王補心湯全方之水抽組及酒精抽組，可延長cycloheximide所誘發大鼠在明室之滯留時間，且以全方水抽組之作用最佳。

表五、一次給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對cycloheximide誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	明室滯留時間 (sec)
Control		>300
Cycloheximide		12.9±3.2
君藥水抽組	0.1	14.1±4.1
	1.0	19.6±4.5
臣藥水抽組	0.1	18.4±3.8
	1.0	23.4±5.2
佐藥水抽組	0.1	15.3±3.6
	1.0	20.8±6.3
使藥水抽組	0.1	11.7±2.6
	1.0	14.7±4.5
全方水抽組	0.1	29.7±6.4
	1.0	50.8±8.7**
Control		>300
Cycloheximide		12.9±3.2
君藥酒精抽組	0.1	13.4±3.7
	1.0	17.2±3.8
臣藥酒精抽組	0.1	16.8±4.5
	1.0	21.9±5.7
佐藥酒精抽組	0.1	12.5±2.7
	1.0	18.4±5.6
使藥酒精抽組	0.1	11.3±3.4
	1.0	15.6±4.1
全方酒精抽組	0.1	25.7±5.8
	1.0	42.9±7.4*

Values are expressed as mean±SEM for 12 rats.

*p < 0.05, **p < 0.01, compared with cycloheximide group (Mann-Whitney U-test).

如表六所示，cycloheximide (1.5 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；當天王補心湯各水抽組及酒精抽組於每天一次連續一週長期給藥後，各組均可延長cycloheximide所誘發大鼠在明室之滯留時間，且以天王補心湯全方之水抽組及酒精抽組較佳，其中又以全方水抽組之作用最佳。

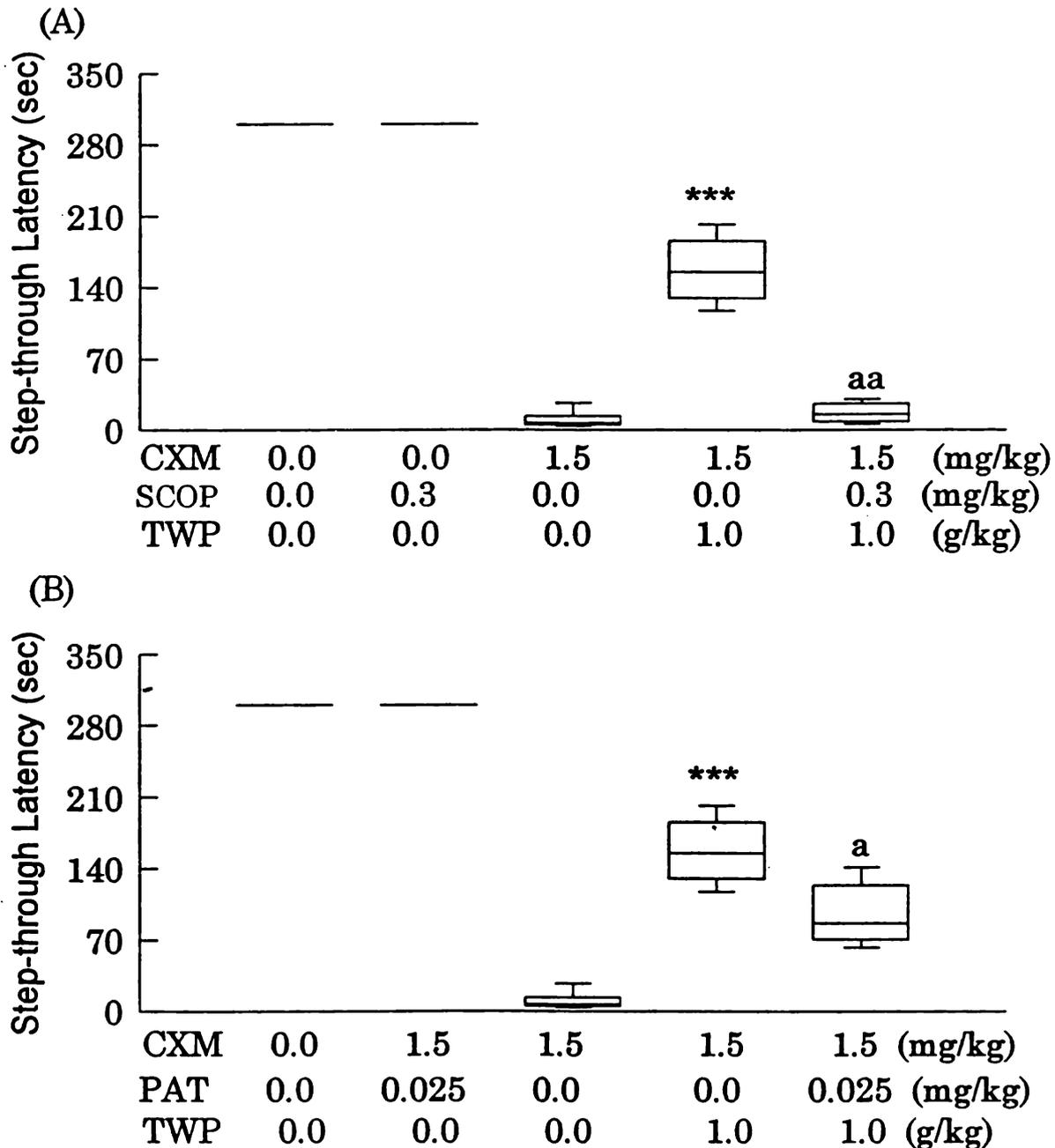
表六、一週長期給藥之天王補心湯各水抽組及酒精抽組對cycloheximide誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙之影響

組別	口服劑量 (g/kg)	明室滯留時間 (sec)
Control		>300
Cycloheximide		12.8±2.6
君藥水抽組	0.1	35.7±4.2*
	1.0	52.4±5.2**
臣藥水抽組	0.1	48.9±6.8*
	1.0	72.4±9.7**
佐藥水抽組	0.1	38.2±5.1*
	1.0	66.6±8.1**
使藥水抽組	0.1	11.7±2.6
	1.0	14.7±4.5
全方水抽組	0.1	75.8±5.7**
	1.0	162.7±15.9****
Control		>300
Cycloheximide		12.8±2.6
君藥酒精抽組	0.1	28.9±6.6
	1.0	47.6±4.5*
臣藥酒精抽組	0.1	36.7±5.8*
	1.0	60.8±7.9**
佐藥酒精抽組	0.1	27.4±6.3
	1.0	54.9±7.2**
使藥酒精抽組	0.1	14.6±3.8
	1.0	19.8±5.7
全方酒精抽組	0.1	57.4±6.7**
	1.0	127.8±14.9****

Values are expressed as mean ± SEM for 12 rats.

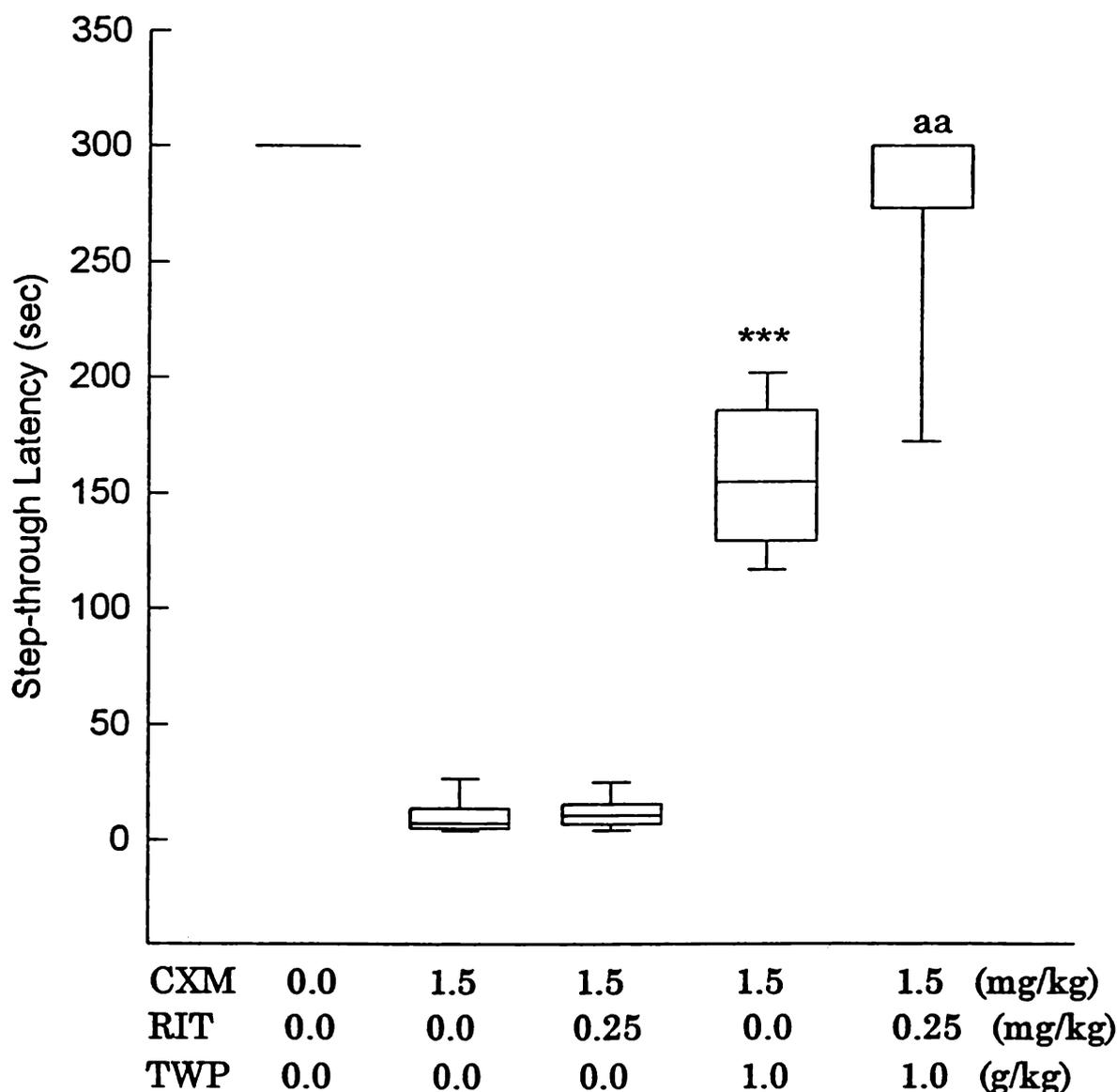
*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, compared with cycloheximide group (Mann-Whitney U-test).

如圖三所示，cycloheximide (1.5 mg/kg, s.c.) 於訓練後立刻給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；天王補心湯全方水抽組於1.0 g/kg，可延長cycloheximide所誘發大鼠在明室之滯留時間，此作用可被scopolamine (0.3 mg/kg, i.p.) 及8-OH-DPAT (0.025mg/kg, i.p.) 訓練後立刻給藥所拮抗。



圖三、Scopolamine (SCOP) 及 8-OH-DPAT (PAT) 對一週長期給藥後天王補心湯全方水抽組 (TWP) 改善 cycloheximide (CXM) 誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙作用之影響。Each column and figures are the medians and range of 12-18 rats. *** $p < 0.001$ compared with cycloheximide group. aa $p < 0.01$ compared with CXM in combination with TWP group.

如圖四所示，cycloheximide (1.5 mg/kg, s.c.) 於訓練後立刻給藥，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成大鼠避暗學習反應障礙；天王補心湯全方水抽組於1.0 g/kg，可延長cycloheximide所誘發大鼠在明室之滯留時間，此作用可被ritanserin (0.25mg/kg, i.p.) 訓練後立刻給藥所增強。



圖四、Ritanserin (RIN) 對一週長期給藥後天王補心湯全方水抽組 (TWP) 改善 cycloheximide (CXM) 誘發大鼠單向抑制性被動避暗學習反應障礙作用之影響。Each column and figures are the medians and range of 12-18 rats. *** $p < 0.001$ compared with cycloheximide group. aa $p < 0.01$ compared with CXM in combination with TWP group.

討 論

就中醫所言『心』也者，君子之官也，神明出焉，思慮過度，耗其心血，則神明傷而成心勞，故怔忡健忘也；相較於現今，即西醫所說之腦。天王補心丹屬中醫之補養方劑，本方因終南宣律師課誦勞心，夢天王授以此方故名，主以滋心陰、養心血、補心氣及安心神為主，主治「思慮過度，心血不足，怔忡健忘，心口多汗，大便或秘或溏，口舌生瘡等證」，方由人參、元參、丹參、茯苓、酸棗仁、遠志、柏子仁、天門冬、麥門冬、生地黃、桔梗、當歸及五味子等十三味藥所組成⁽¹²⁾；方中以生地、玄參、麥冬及天冬滋陰制火為君，人參及當歸補益氣血為臣，棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子及硃砂養血斂心、鎮心安神為佐；桔梗載藥入心為使。因此，本研究將天王補心湯分為君藥(生地、玄參、麥冬及天冬)組，臣藥(人參及當歸)組，佐藥(棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子及硃砂)組，使藥(桔梗)組及全方組等五組，來探討天王補心丹方劑組成與主治間之關連性。

學習記憶與腦內神經傳遞物質之關係，於1970年至1994年之藥理、生理、生化等之研究，綜合其研究結果指出記憶之形成，大致可分成三個階段，即學習獲取(acquisition)、記憶鞏固(consolidation)及記憶再現(retrieval)⁽¹⁾。自1971年 Deutsh J.A.之研究報告指出，於學習後，cholinergic突觸後之細胞膜對acetylcholine之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象⁽³⁾；由此確立了cholinergic system在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究cholinergic system之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑arecoline及前驅物choline、lecithin均可增強學習記憶，而其抑制劑scopolamine則有阻礙學習記憶之作用⁽⁴⁾；在學習記憶形成階段及記憶時期之影響，於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段^{(5)、(6)}。一次給藥之天王補心丹各組，對scopolamine誘發之學習獲得障礙，僅天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組具改善作用，且以水粗抽組較佳；一週連續給藥之天王補

心丹各組在大劑量時，對scopolamine誘發之學習獲得障礙均具改善作用，其中以天王補心丹全方組之水粗抽組較為明顯。

其次，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、anisomycin、puromycin等均能造成記憶鞏固損害現象，故使用蛋白質合成抑制劑cycloheximide誘發記憶鞏固障礙⁽¹⁷⁾。一次給藥之天王補心丹各組，對cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙，僅天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組具改善作用，且以水粗抽組較佳；一週連續給藥之天王補心丹各組在大劑量時，對cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用，其中以全方之水粗抽組較為明顯。據研究報告指出，cycloheximide對記憶鞏固之阻礙作用，可能為cholinergic neurons與5-HT₂ receptor之聯結作用⁽¹⁸⁾；另5-HT_{1A} receptor之致效劑8-OH-DPAT可誘發學習記憶障礙，因此繼續探討天王補心丹全方之水粗抽組改善cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之作用機轉。發現全方之水粗抽組改善cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之作用，可被scopolamine及8-OHDA所拮抗，為ritanserin所增強。由以上之結果顯示，其作用機轉可能因直接增強中樞cholinergic system及降低中樞serotonergic system活性。

最後，因在單向被動迴避學習反應中，大鼠之行爲如運動量、痛覺等均會影響大鼠之操作及實驗結果之評估，故繼續進行大鼠自發運動量及電痛閾值之實驗。在大鼠自發運動量上，一次給藥後天王補心丹全方之水粗抽組及95%酒精粗抽組具降低大鼠自發運動量之作用，顯示天王補心丹全方之水粗抽組及95%酒精粗抽組改善學習記憶障礙之作用，部份可能因天王補心丹全方之鎮靜作用所致；至於一週連續給藥後天王補心丹全方之水粗抽組及95%酒精粗抽組具增加大鼠自發運動量之作用。至於在電痛閾值實驗上，天王補心丹全方之水粗抽組及95%酒精粗抽組一次給藥或一週連續給藥對電痛閾值均不影響。

綜合研究結果，顯示天王補心丹全方組之水粗抽組及95%酒精粗抽組，在一次給藥後，具改善學習記憶作用，且以水粗抽者較佳，而其改善學習記憶部份因鎮靜之作用所致；一週連續給藥後，各組在大劑量下

對於學習獲得及記憶鞏固障礙均有明顯之改善作用。而其改善學習記憶障礙之作用機轉可能與增強中樞 cholinergic system之活性及 protein synthesis、降低serotonergic system之活性有關。其次，在衛生署經費補助下，從事一系列方劑對於學習記憶之影響：歸脾湯針對記憶鞏固之作用較佳，適用於各種原因之癡呆症，特別是血循環不良而致之記憶鞏固不佳者⁽¹⁹⁾。而補中益氣湯針對學習獲得之作用較佳，適用於阿耳滋海默氏症，特別是胃腸吸收不良而致之虛弱、注憶力差、學習能力不佳者⁽²⁰⁾。天王補心丹則對學習獲得障礙及記憶鞏固均佳。而上述之結果仍有待將來臨床評估，以便印證與運用。

結論與建議

- 一、天王補心丹以生地、玄參、麥冬及天冬為君，人參及當歸為臣，棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子為佐；桔梗為使。本研究發現在改善scopolamine及cycloheximide誘發學習記憶障礙之作用上，均以全方組之效果較佳，顯示天王補心丹確有其組方之意義存在。
- 二、天王補心丹全方改善scopolamine及cycloheximide誘發學習記憶障礙之作用，均以水抽取之效果較佳。
- 三、天王補心丹改善scopolamine及cycloheximide誘發學習記憶障礙之作用，一週連續給藥之效果較一次給藥為佳。
- 四、天王補心丹全方，在一次給藥，具改善學習記憶作用，而此部份與鎮靜作用有關。
- 五、天王補心丹全方，一週連續給藥，明顯改善學習獲得及記憶鞏固障礙。而其改善學習記憶障礙之作用機轉可能與增強中樞cholinergic system之活性及 protein synthesis、降低serotonergic system之活性有關。
- 六、天王補心丹組方確有其實質之意義存在，全方以水抽取效果較佳；口服後，一次給藥具鎮靜作用；一週連續給藥明顯改善學習獲得及

記憶鞏固障礙，顯示可用於失眠及防治學習記憶障礙、老年癡呆症。其作用機轉可能與增強中樞cholinergic system之活性及protein synthesis、降低serotonergic system之活性有關。

七、在衛生署經費補助下，從事一系列方劑對於學習記憶之影響歸脾湯針對記憶鞏固之作用較佳，適用於各種原因之癡呆症，特別是血循環不良而致之記憶鞏固不佳者。而補中益氣湯針對學習獲得之作用較佳，適用於阿耳滋海默氏症，特別是胃腸吸收不良而致之虛弱、記憶力差、學習能力不佳者。天王補心丹則對學習獲得障礙及記憶鞏固均佳。

參考文獻

1. Rosenzweig M, Bennett EL: Modulation of memory: Basic processes and modulatory influences in the stages of memory formation. In: Lynch G, Mcgaugh JL, Weinberger NM, eds. Neurobiology of learning and memory, New York, Guilford publishing, 1984: 263-89.
2. Graham RB: Memory: The physiological basis of long-term memory. In: Physiological psychology. California, Wadworth publishing Co., 1990: 614-31.
3. Deutsh JA: The cholinergic synapse and the site of memory. Science 1971; 174: 788-94.
4. Elrod K, Buccafusco JJ: An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29: 15-21.
5. Drachman DA, Leavitt J: Human memory and the cholinergic system. Arch Neurol 1974; 30: 113-21.
6. Sprits AM: Mechanisms of memory disturbance during stages of memory acquisition and fixation. Neurosci Behav Physiol

1989

7. Flood JF, Landry DW, Jarvik ME: Cholinergic receptor interactions and their effects on long-term memory processing. *Brain Res* 1981; 215: 177-85.
8. Tomlison BE, Irving D, Blessed G: Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1981; 49: 419-28.
9. Kesner RP: Reevaluation of the contribution of basal forebrain cholinergic system to memory. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 609-16.
10. Robinson SE: Effect of specific serotonergic lesions on cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum. *Life Sci* 1983; 32: 345-353.
11. Preston J, Johnson J: *Clinical Psychopharmacology made Radiculosly Simple*. Miami, MedMaster, Inc., 1992; 128-41.
12. 清·汪昂：醫方集解，台中，昭人出版社，1988，13-4。
13. Itoh T, Murai S, Yoshida Y, Asito H, Ching HC: Effects of methamphetamine and morphine on the vertical and horizontal motor activities in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 27: 139-97.
14. Ichihara K, Nabeshima T, Kameyama T: Opposite effects induced by low and high doses of apomorphine on single-trial passive avoidance learning in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30: 107-13.
15. Worms P, Gueudet C, P'erio A, Soubri'e P: Systemic injection of pirenzepine induces a deficit in passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology* 1989; 98: 286-8.
16. Decker MW, Tran T, McGaugh JL: A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on acquisition and retention of

- inhibitory avoidance in mice. *Psychopharmacology* 1990; 100: 515-21.
17. Davis HP, Squire LR: Protein synthesis and memory: A review. *Psychol Bull* 1984; 96: 518-59.
 18. Nabeshima T, Itoh K, Kawashima K, Kameyama T: Effects of 5-HT₂ receptor antagonist on cycloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32: 787-90.
 19. Hsieh MT, Wu CR, Tsai HY, Peng WH, Hsieh CC: Effects of Gui-Pi-Tang on passive avoidance learning in rats. *Chin Med Coll J* 1994; 3(1): 15-24.
 20. 謝明村、孫樂珊、彭文煌：補中益氣湯對單向抑制性被動避暗學習反應之影響。八十四年度行政院衛生署科技發展研究報告。