

天王補心丹對大白鼠被動迴避學習反應之影響

謝明村¹ 吳啓瑞¹ 劉淑鈴¹ 關甫仔¹ 洪啓賦²

中國醫藥學院¹ 中國藥學研究所
² 仁愛綜合醫院

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。因此，本研究將天王補心丹分為君、臣、佐、使及全方等五組，以被動迴避反應及自發運動量來探討天王補心丹對 scopolamine 及 cycloheximide 所誘發學習記憶障礙之作用及方劑組成與主治間之關連性。一次給藥，對 scopolamine 誘發學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙，僅全方組具改善作用；至於對大白鼠自發運動量，全方組具降低大白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，對 scopolamine 誘發學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙均具改善作用，其中以全方組較為明顯；其次在自發運動量，全方組具增加大白鼠自發運動量之作用，但對電痛閾值則不影響。最後，全方組改善 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，一次給藥具改善學習記憶作用，而其作用部份因鎮靜之作用所致；一週連續給藥對學習獲得及記憶鞏固障礙均有明顯之改善作用，而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。

關鍵詞：天王補心丹，被動迴避學習反應，scopolamine，cycloheximide

前言

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。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

通信人：謝明村

通訊處：中國醫藥學院 中國藥學研究所

台中市北區學士路91號

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，如：ergoloid mesylate⁽¹⁾。然這些腦代謝賦活劑於高劑量或長期服用時，會有失眠、不安及謔語惡化、心跳緩慢及姿態性低血壓等不良副作用產生⁽²⁾。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。

學習記憶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)⁽³⁾。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⁽⁴⁾；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⁽⁵⁾；且於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段⁽⁶⁻⁷⁾。其次，在記憶鞏固及長期記憶之形成上，蛋白質合成爲一必需之因素⁽⁸⁾；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⁽⁹⁾。

中醫方劑爲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，爲我國豐富的醫療資源寶庫。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、補心氣及安心神爲主，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⁽¹⁰⁾。按方義組成之釋義，方係以生地、玄參、麥冬及天冬滋陰制火爲君，人參及當歸補益氣血爲臣，棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子養血斂心、鎮心安神爲佐，桔梗載藥入心爲使⁽¹¹⁾。因此，本研究將天王補心丹分爲君、臣、佐、使及全方等五組，擬以自發運動量及被動迴避反應（passive avoidance task）來探討天王補心丹對 scopolamine 及 cycloheximide 所誘發學習記憶障礙之作用及方劑組成與主治間之關連性。

材料與方法

一、實驗藥材

- 本實驗所用之藥材，經鑑定，其基原爲：
- 人參：Panax ginseng C.A. MEYER (Araliaceae)
 - 生地：Rehmannia glutinosa (GAERTN.) LIBOSCH. (Scrophulariaceae)
 - 玄參：Schrophularia ningpoensis HEM SL. (Scrophulariaceae)
 - 麥門冬：Ophiopogon japonicus (THUNB.) Ker-Gaw. (Liliaceae)
 - 天門冬：Astragalus cochinchinensis (LOU R.) MERR. (Liliaceae)
 - 當歸：Angelica sinensis (OLIV.) DIEL S. (Umbelliferae)
 - 酸棗仁：Zizyphus spinosis Hu (Rhamnaceae)
 - 柏子仁：Biota orientalis ENDL. (Cupressaceae)
 - 丹參：Salvia miotiorrhiza Bge. (Labiatae)
 - 茯苓：Poria cocos (SCHW.) WOLF. (Polyporaceae)
 - 遠志：Polygala tenuifolia WILLD. (Polygalaceae)
 - 五味子：Schizandra chinensis BAILL. (Magnoliaceae)
 - 桔梗：Platycodon grandiflorum (JACQ.) A. DC. (Campanulaceae)

二、實驗藥材之製備

本實驗依中醫方劑君、臣、佐、使之組成原理⁽¹¹⁾，將上述藥材分爲五組，其組成方味及比例如下：

1. 君藥組 (Group I)：生地、玄參、麥冬及天冬，依序爲 8：1：2：2。
2. 臣藥組 (Group II)：人參及當歸，依序爲 1：2。
3. 佐藥組 (Group III)：棗仁、柏子仁、丹參、茯苓、遠志、五味子，依序爲 2：2：1：1：1：2。
4. 使藥組 (Group IV)：桔梗。

5. 全方組 (Group V) : 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，依序為 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 4 ~ 5 次，每次約 4 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。

三、實驗試藥

Scopolamine hydrobromide (SCOP)，cycloheximide (CXM) 均以 normal saline 溶解配製，8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin hydrobromide (8-OH-DPAT) 以 0.5 % ascorbic acid 之 normal saline 溶液配製，上述藥物皆購自 Sigma。Ritanserin (RIT) 以 0.1% lactic acid 溶解配製，購自 RBI。

四、實驗動物

本實驗所使用之動物為 Sprague-Dawley 系雄性大白鼠，體重 200 ~ 250 公克。

五、對大白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 × 30 cm) 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，先將大白鼠置入明室，同時開啓閘門，以大白鼠在 90 秒內進入暗室者，供做本實驗。

訓練期：將篩選過之大白鼠，置入明室，同時開啓閘門，待大白鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流 (1 mA，2 sec)，待電刺激後 5 秒，自暗室取出大白鼠，歸回飼養籠。測定期：於訓練後 24 小時，再將大白鼠置入明室，同時並開啓閘門，記錄大白鼠在明

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，則稱大白鼠之學習記憶能力正常⁽¹²⁾。

六、對藥物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，分別於訓練前 60 分鐘以不同劑量口服給予；一週長期給藥之各組，則於最後一次口服給藥 60 分鐘進行訓練，再與下述之誘發學習記憶障礙物質併用，依前法，將大白鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待 24 小時後，將大白鼠再次置入明室，進行測定，記錄大白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。

誘發學習障礙：Scopolamine HBr (1 mg / kg，i.p.)，於訓練前 30 分鐘給藥⁽⁶⁾。

誘發記憶障礙：Cycloheximide (1.5 mg / kg，i.p.)，於訓練後立刻給藥⁽⁹⁾。

七、改善 cycloheximide 誘發被動迴避學習反應障礙之作用機轉

一週長期給藥之全方水抽組，於最後一次口服給藥 60 分鐘進行訓練，依前法，將大白鼠放入明室，於進行訓練後，再與誘發學習障礙物質 Cycloheximide (1.5 mg / kg，i.p.) 於訓練後立刻給藥⁽⁹⁾併用，另並與下述之藥物併用後，歸回飼養籠；待 24 小時後，將大白鼠再次置入明室，進行測定，記錄大白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白鼠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⁽¹³⁾；8-OH-DPAT (0.025 mg / kg，i.p.) 於訓練後立刻給藥⁽¹⁴⁾；ritanserin (0.25 mg / kg，i.p.) 於訓練後立刻給藥⁽¹⁵⁾。

八、對大白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)，記錄大白鼠經口服給予不同劑

量之天王補心丹五組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）。使用雄性大白鼠，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⁽¹⁶⁾。對照組均給予 vehicle。

九、對大白鼠電痛閾值之影響

將大白鼠置於「條件反應測定裝置」之儀器中，依序以下列之電流（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⁽¹⁷⁾，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後 60 分鐘，將大白鼠置於儀器中，記錄大白鼠跳躍或叫聲時之電流強度。每組 8 隻。對照組給予 vehicle。

十、統計學分析

本實驗所得之數據，自發運動量及電痛閾值實驗，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 scopolamine 誘發被動迴避學習反應障礙之影響

如 Table 1 所示，scopolamine（1 mg/kg，i.p.）於訓練前 30 分鐘給藥，可縮短大白鼠在明室之滯留時間；於一次給藥後，僅 Group V_{H₂O} 及 Group V_{EtOH} 可延長 scopolamine 所誘發大白鼠在明室之滯留時間，且以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

Table 1. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after single administration on scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in rats.

Groups	Dose (g/kg)	Step-through latency (sec)
Control		> 300
Scopolamine		10.8 ± 2.5
Group I _{H₂O}	0.1	12.4 ± 2.5
	1.0	19.4 ± 2.6
Group II _{H₂O}	0.1	16.3 ± 2.0
	1.0	21.5 ± 1.8
Group III _{H₂O}	0.1	12.8 ± 2.6
	1.0	16.5 ± 2.3
Group IV _{H₂O}	0.1	9.8 ± 2.0
	1.0	12.7 ± 2.5
Group V _{H₂O}	0.1	25.7 ± 2.3
	1.0	46.4 ± 4.2**
Control		> 300
Scopolamine		10.8 ± 2.5
Group I _{EtOH}	0.1	11.8 ± 2.3
	1.0	16.7 ± 3.5
Group II _{EtOH}	0.1	14.6 ± 2.7
	1.0	18.8 ± 2.1
Group III _{EtOH}	0.1	10.9 ± 3.1
	1.0	15.4 ± 2.8
Group IV _{EtOH}	0.1	8.5 ± 2.4
	1.0	11.4 ± 3.4
Group V _{EtOH}	0.1	19.7 ± 4.2
	1.0	32.7 ± 5.6*

Values are expressed as mean ± S.E.M. for 12 rats.

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

如表 2 所示，scopolamine（1 mg/kg，i.p.）於訓練前 30 分鐘給藥，可縮短大白鼠在明室之滯留時間；於每天一次連續一週長期給藥後，各組均可延長 scopolamine 所誘發大白鼠在明室之滯留時間，以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

二、對 cycloheximide 誘發被動迴避學習反應障礙之影響

如 Table 3 所示，cycloheximide（1.5 mg/kg，s.c.）於訓練後立刻給藥，可縮短大白鼠在明室之滯留時間；於一次給藥後，僅 Group V_{H₂O} 及 Group V_{EtOH} 可延長 cycloheximide 所誘發大白鼠在明室之滯留時間，且以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

如 Table 4 所示，cycloheximide (1.5 mg/kg , s.c.) 於訓練後立刻給藥，可縮短大白鼠在明室之滯留時間；於每天一次連續一週長期給藥後，各組均可延長 cycloheximide 所誘發大白鼠在明室之滯留時間，且以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

三、對大白鼠自發運動量之影響

如 Fig. 1 所示，於一次給藥後，僅 Group V_{H₂O} 及 Group V_{EtOH} 於 1.0 g/kg 之劑量下，可降低大白鼠之自發運動量，且以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

如 Fig. 2 所示，Group V_{H₂O} 及 Group

Table 2. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after one-week consecutive administration on scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in rats.

Groups	Dose (g/kg)	Step-through latency (sec)
Control		> 300
Scopolamine		15.4 ± 3.3
Group I _{H₂O}	0.1	48.3 ± 5.4*
	1.0	67.6 ± 9.1**
Group II _{H₂O}	0.1	57.2 ± 8.5**
	1.0	87.4 ± 12.7**
Group III _{H₂O}	0.1	43.7 ± 7.8*
	1.0	73.8 ± 8.4**
Group IV _{H₂O}	0.1	19.8 ± 4.3
	1.0	27.3 ± 6.4
Group V _{H₂O}	0.1	78.6 ± 5.1**
	1.0	184.7 ± 17.8***
Control		> 300
Scopolamine		15.4 ± 3.3
Group I _{EtOH}	0.1	37.6 ± 4.8*
	1.0	50.7 ± 7.3**
Group II _{EtOH}	0.1	46.2 ± 9.2*
	1.0	76.4 ± 14.3**
Group III _{EtOH}	0.1	32.7 ± 6.5*
	1.0	68.5 ± 7.5**
Group IV _{EtOH}	0.1	15.3 ± 5.7
	1.0	20.9 ± 8.9
Group V _{EtOH}	0.1	67.2 ± 6.8**
	1.0	147.6 ± 15.4***

Values are expressed as mean ± S.E.M. for 12 rats.

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

V_{EtOH} 於一週長期給藥後，於 1.0 g/kg 之劑量下，均可增加大白鼠之自發運動量，其中以 Group V_{H₂O} 之作用最佳。

四、對大白鼠電痛閾值之影響

如 Table 5 所示，控制組之電痛閾值為 0.88 ± 0.01，各組於一次給藥後，並不影響之電痛閾值。

如 Table 6 所示，控制組之電痛閾值為 0.88 ± 0.01，天王補心丹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。

五、改善 cycloheximide 誘發被動迴避學習反應障礙之作用機轉

如 Fig. 3 所示，Group V_{H₂O} 可延長 cyclo-

Table 3. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after single administration on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats.

Groups	Dose (g/kg)	Step-through latency (sec)
Control		> 300
Cycloheximide		12.9 ± 3.2
Group I _{H₂O}	0.1	14.1 ± 4.1
	1.0	19.6 ± 4.5
Group II _{H₂O}	0.1	18.4 ± 3.8
	1.0	23.4 ± 5.2
Group III _{H₂O}	0.1	15.3 ± 3.6
	1.0	20.8 ± 6.3
Group IV _{H₂O}	0.1	11.7 ± 2.6
	1.0	14.7 ± 4.5
Group V _{H₂O}	0.1	29.7 ± 6.4
	1.0	50.8 ± 8.7**
Control		> 300
Cycloheximide		12.9 ± 3.2
Group I _{EtOH}	0.1	13.4 ± 3.7
	1.0	17.2 ± 3.8
Group II _{EtOH}	0.1	16.8 ± 4.5
	1.0	21.9 ± 5.7
Group III _{EtOH}	0.1	12.5 ± 2.7
	1.0	18.4 ± 5.6
Group IV _{EtOH}	0.1	11.3 ± 3.4
	1.0	15.6 ± 4.1
Group V _{EtOH}	0.1	25.7 ± 5.8
	1.0	42.9 ± 7.4*

Values are expressed as mean ± S.E.M. for 12 rats.

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

Table 4. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after one-week consecutive administration on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats.

Groups	Dose (g/kg)	Step-through latency (sec)
Control		> 300
Cycloheximide		12.8 ± 2.6
Group I _{H₂O}	0.1	35.7 ± 4.2*
	1.0	52.4 ± 5.2**
Group II _{H₂O}	0.1	48.9 ± 6.8*
	1.0	72.4 ± 9.7**
Group III _{H₂O}	0.1	38.2 ± 5.1*
	1.0	66.6 ± 8.1**
Group IV _{H₂O}	0.1	11.7 ± 2.6
	1.0	14.7 ± 4.5
Group V _{H₂O}	0.1	75.8 ± 5.7**
	1.0	162.7 ± 15.9***
Control		> 300
Cycloheximide		12.8 ± 2.6
Group I _{EtOH}	0.1	28.9 ± 6.6
	1.0	47.6 ± 4.5*
Group II _{EtOH}	0.1	36.7 ± 5.8*
	1.0	60.8 ± 7.9**
Group III _{EtOH}	0.1	27.4 ± 6.3
	1.0	54.9 ± 7.2**
Group IV _{EtOH}	0.1	14.6 ± 3.8
	1.0	19.8 ± 5.7
Group V _{EtOH}	0.1	57.4 ± 6.7**
	1.0	127.8 ± 14.9***

Values are expressed as mean ± S.E.M. for 12 rats.

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

heximide 所誘發大白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 (0.025 mg/kg, i.p.) 所拮抗。

如 Fig. 4 所示，Group V_{H₂O} 可延長 cycloheximide 所誘發大白鼠在明室之滯留時間，此作用可被 ritanserin (0.25 mg/kg, i.p.) 訓練後立刻給藥所增強。

討論

痴呆症患者之主要特徵是進行性的記憶力減退，常忘記最近發生的事情，而其日常生活

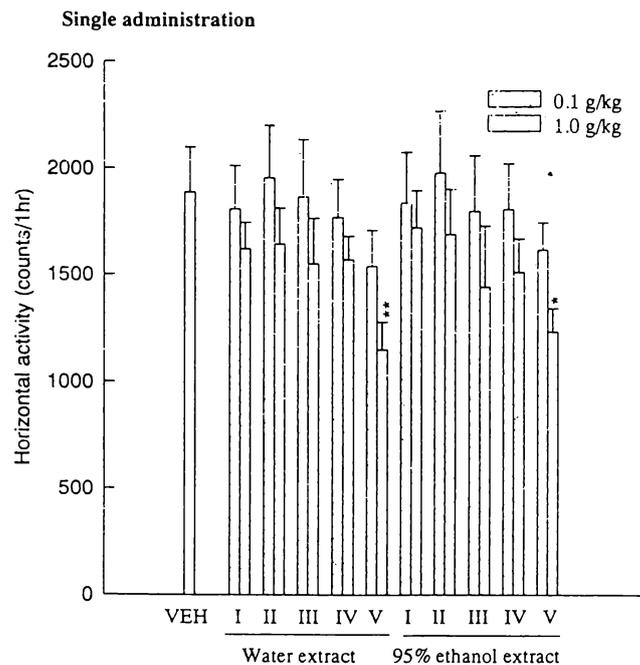


Fig. 1. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after single administration on locomotor activity in rats. Data are represented as mean ± S.E.M of six rats. ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with the VEH group.

之活動量亦明顯下降。在近期之研究報告中，以確立了 cholinergic system 在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色⁽¹⁸⁾。在研究 cholinergic system 之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，即發現其致效劑 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⁽⁵⁾；而其影響主要在學習獲取階段⁽⁶⁻⁷⁾。一次給藥之各組，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；而在一週連續給藥後，各組在大劑量 (1.0 g/kg) 下，對 scopolamine 誘發之學習獲得障礙之改善作用明顯較一次給藥顯著，其中亦以天王補心丹全方組之水粗抽組最佳。其次，在記憶鞏固過程上，蛋白質合成為一必需之因素；cycloheximide 為蛋白質合成抑制劑，主要經由阻斷 mRNA 之轉錄，以抑制蛋白質之合成，造成記

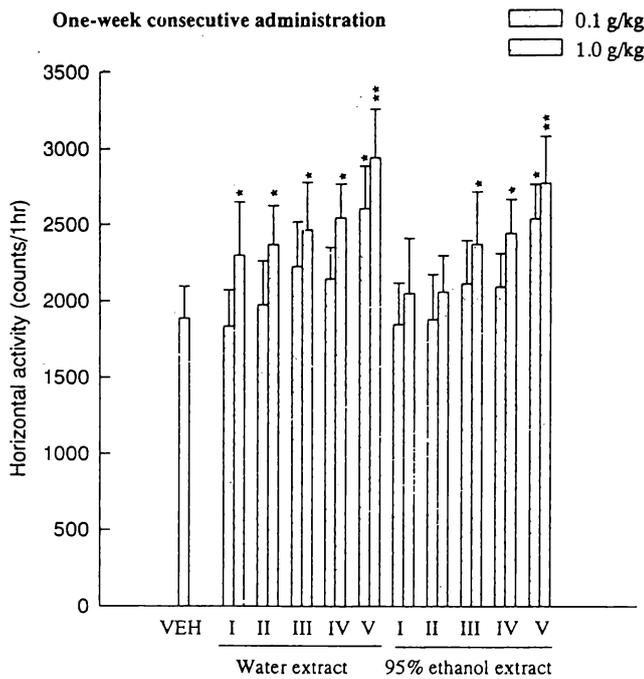


Fig. 2. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after one-week consecutive administration on locomotor activity in rats. Data are represented as mean \pm S.E.M of six rats. ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, as compared with the VEH group.

憶鞏固之障礙 (8-9)。一次給藥之各組，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；而在一週連續給藥後，各組在大劑量 (1.0 g/kg) 下，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。由以上之結果得知，天王補心丹全方確具組方之意義，君、臣、佐各組均具改善之作用，按其組成君藥中生地、天冬、麥冬均具抗衰老之作用，而臣藥中人參已證實具增強智能之作用，至於佐藥中如遠志、棗仁等均具中樞神經系統之作用，並由我們的結果顯示君臣佐三組間確具協同之作用，因此其改善作用均以全方組為佳；但使藥桔梗現代之藥理研究則僅證實其具抗黑色素生成及鎮咳祛痰之作用，故於一次或長期給藥均無改善之作用；另全方之主要成份

Table. 5. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after single administration on vocalization threshold with electric footshock in rats.

Group	Dose(g/kg)	Jump/Vocalization Threshold (mA)
Control	-	0.88 \pm 0.01
Group I _{H₂O}	0.1	0.87 \pm 0.01
	1.0	0.89 \pm 0.01
Group II _{H₂O}	0.1	0.88 \pm 0.01
	1.0	0.86 \pm 0.01
Group III _{H₂O}	0.1	0.86 \pm 0.01
	1.0	0.88 \pm 0.01
Group IV _{H₂O}	0.1	0.89 \pm 0.02
	1.0	0.88 \pm 0.01
Group V _{H₂O}	0.1	0.87 \pm 0.01
	1.0	0.88 \pm 0.02
Control	-	0.88 \pm 0.01
Group I _{EtOH}	0.1	0.88 \pm 0.02
	1.0	0.86 \pm 0.02
Group II _{EtOH}	0.1	0.87 \pm 0.02
	1.0	0.86 \pm 0.01
Group III _{EtOH}	0.1	0.89 \pm 0.03
	1.0	0.86 \pm 0.02
Group IV _{EtOH}	0.1	0.87 \pm 0.02
	1.0	0.88 \pm 0.01
Group V _{EtOH}	0.1	0.89 \pm 0.04
	1.0	0.86 \pm 0.02

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

應係水溶性。

在被動迴避學習反應中，大白鼠之行為如運動量、痛覺等均會影響大白鼠在被動迴避學習反應中之操作及實驗結果之評估，故繼續進行大白鼠自發運動量及電痛閾值之實驗。在大白鼠自發運動量上，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白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，此鎮靜作用之結果與先前之報告相同 (19)；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白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。綜合以上結果，天王補心丹全方在一週連續給藥

Table 6. Effects of various groups of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang after one-week consecutive administration on vocalization threshold with electric footshock in rats.

Group	Dose(g/kg)	Jump/Vocalization Threshold (mA)
Control		0.88 ± 0.01
Group I _{H₂O}	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.89 ± 0.01
Group II _{H₂O}	0.1	0.88 ± 0.01
	1.0	0.86 ± 0.01
Group III _{H₂O}	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.01
Group IV _{H₂O}	0.1	0.89 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
Group V _{H₂O}	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.02
Control		0.88 ± 0.01
Group I _{EtOH}	0.1	0.86 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.02
Group II _{EtOH}	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.86 ± 0.01
Group III _{EtOH}	0.1	0.86 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.01
Group IV _{EtOH}	0.1	0.89 ± 0.02
	1.0	0.88 ± 0.01
Group V _{EtOH}	0.1	0.87 ± 0.01
	1.0	0.88 ± 0.02

All data are described as mean ± S.E.M. N=8

後，改善藥物誘發學習記憶障礙之作用，主要應與學習記憶之過程，但在其他非記憶過程之動物行為如：運動活性，應亦有所影響。

最後，根據 Nabeshima 等之研究報告指出，cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，可能係降低 cholinergic system 之活性及經由 5-HT₂ receptor 增加 serotonergic system 之活性所致⁽¹⁵⁾；而在神經生化之研究中，亦指出腦部 septum 區之 serotonergic neurons 支配 hippocampus 區 cholinergic neurons 之作用⁽²⁰⁾；當 serotonergic neurons 活化時，hippocampus 區 cholinergic neurons 之 acetylcholine 釋出明顯減少⁽²¹⁾。另外在行為之研究中，亦指出 cholinergic 拮抗劑可阻斷 serotonergic 拮抗劑之作用及增強 serotonergic 致效劑之作用⁽¹⁴⁾。本研究顯示 5-HT₂ receptor 拮抗劑 ritanserin 可增強全方水粗抽組改善 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，而 cholinergic 拮抗劑

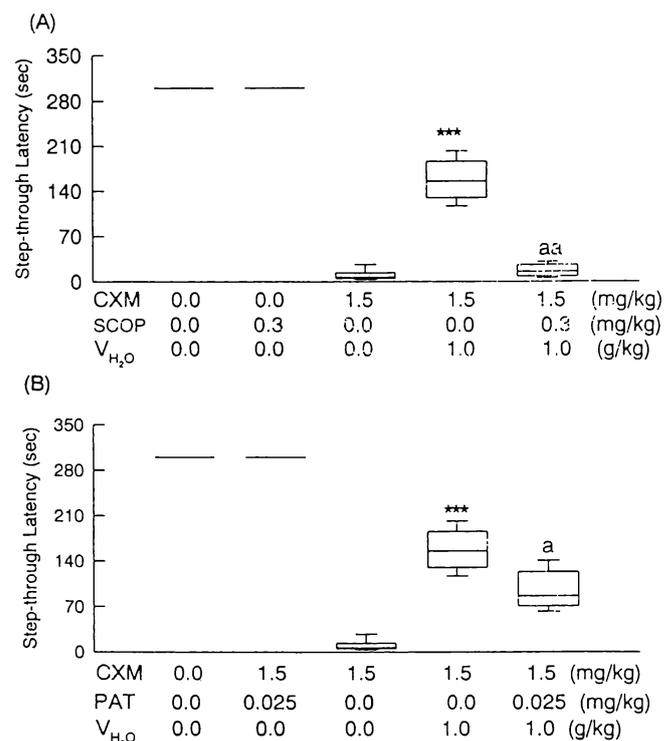


Fig. 3. Effects of scopolamine (SCOP) and 8-OH-DPAT (PAT) on the Group V_{H₂O}-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. *** p < 0.001 compared with CXM group. aa p < 0.01 compared with CXM in combination with Group V_{H₂O}.

scopolamine 則可拮抗此作用。另在近期之研究中，亦明確指出 5-HT_{1A} receptor 在學習獲得及記憶鞏固過程上，均扮演重要角色；5-HT_{1A} receptor 之致效劑 8-OH-DPAT 可誘發學習記憶障礙⁽²²⁾。本研究發現全方之水粗抽組改善 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，亦可被 8-OH-DPAT 所拮抗。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；亦可能如 Nabeshima 等之研究係經作用於腦部 septum 區之 serotonergic neurons，降低 serotonin 之釋出，以使其支配區域如 hippocampus 或 amygdala 區 cholinergic neurons 之 acetylcholine 釋出增加而達改善學習記憶之作用。

綜合研究結果，顯示天王補心丹全方確具

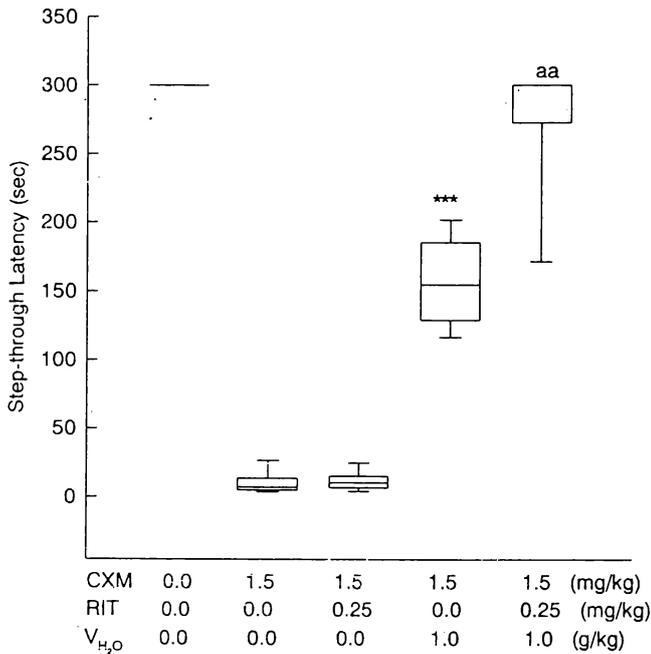


Fig. 4. Effects of ritanserin (RIT) on the Group V_{H₂O}-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. *** p<0.001 compared with CXM group. aa p<0.01 compared with CXM in combination with Group V_{H₂O}.

組方之意義，且以水煎煮後之效果較佳。在一次給藥後，天王補心丹具改善學習記憶作用，而此作用部份係因鎮靜作用所致。但在一週連續給藥後，天王補心丹則對學習獲得及記憶鞏固等記憶形成過程產生改善之作用；而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。

謝辭

本研究承行政院衛生署研究計畫 (DOH85-CM-045) 之經費補助，謹此誌謝。

參考文獻

1. Moos WH, Davis RE, Schwarz RD, Gamzu ER: Cognition activators. *Med Res Rev* 1988; 8:353-91.

2. Preston J, Johnson J: *Clinical Psychopharmacology made Radiculously Simple*. Miami, MedMaster, Inc., 1992; pp.128-41.

3. Rosenzweig M, Bennett EL: Modulation of memory: Basic processes and modulatory influences in the stages of memory formation. In: *Neurobiology of learning and memory*, edited by Lynch G, Mcgaugh JL, Weinberger NM, New York, Guilford publishing, 1984; pp.263-89.

4. Deutsh JA: The cholinergic synapse and the site of memory. *Science* 1971;174: 788-94.

5. Drachman DA, Leavitt J: Human memory and the cholinergic system. *Arch Neurol* 1974;30: 113-21.

6. 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.

7. Sprits AM: Mechanisms of memory disturbance during stages of memory acquisition and fixation. *Neurosci Behav Physiol* 1989;19:387-92.

8. Chapouthier G: Protein synthesis and memory. In: *The physiological basis of memory*, edited by Deutsch JA, Academic Press, Inc., New York, 1983; pp.1-47.

9. Davis HP, Squire LR: Protein synthesis and memory: A review. *Psychol Bull* 1984;96:518-59.

10. 清·汪昂：醫方集解，台中，昭人出版社，1988，13-4。

11. 貴陽中醫學院：方劑學，貴州，貴州出版社，1989，178-9。

12. 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.

13. Yamazaki N, Shintani M, Saji Y, Nagawa Y: Interaction with cholinergic drugs in reversal of cycloheximide-induced amnesia by thyrotropin-releasing hormone and in analog DN-1417 in mice. *Jpn J Psychopharmacol* 1983;3:127-36.

14. Riekkinen P Jr: 5-HT_{1A} and muscarinic

- acetylcholine receptors jointly regulate inhibitory avoidance behavior. *Eur J Pharmacol* 1994;262:77-90.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Blokland, A: Acetylcholine: a neurotransmitter for learning, memory? *Brain Res Rev* 1996;21:285-300.
19. 林宗旦、謝明村、莊清堯、王昭昀：天王補心丹鎮靜作用及成分之研究。中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文，1985；pp.1-30。
20. Steinbusch, HWM: Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. In: *Handbook of chemical neuroanatomy*, edited by Bjorklund A, Hokfelt T, Kuhar MJ, Elsevier, Amsterdam, 1984; vol. 3, pp. 68-125.
21. Maura G, Fedele E, Raiteri M: Acetylcholine release from hippocampal slices is modulated by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 1989;165:173-9.
22. Mendelson SD, Quartermain D, Francisco T, Shemer A: 5-HT_{1A} receptor agonists induce anterograde impairment of passive avoidance response in mice through a postsynaptic mechanism, *Eur J Pharmacol* 1993;236:177-82.

Effects of Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang on the Passive Avoidance Task in Rats

Ming-Tsuen Hsieh¹ Chi-Rei Wu¹ Shu-Ling Liu¹ Fu-Yu Chueh¹ Chi-Fu Hung²

¹*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College*

²*Municipal Jen-Ai Hospital*

In this study, we divided the Tien-Wang-Pu-Hsin-Dang (abbr. as TWP) into five groups: (I) Chun was consisted of Rehmanniae Radix, Schrophulariae Radix, Ophiopogonis Tuber and Asparagi Radix. (II) Chen was consisted of Ginseng Radix and Angelicae Sinensis Radix. (III) Tso was consisted of Zizyphi Semen, Thujae Orientalis Semen, Salivae Miltiorrhizae Radix, Hoelen, Polygalae Radix and Schizandrae Fructus. (IV) Shih was consisted of Platycodi Radix. (V) TWP was consisted of the above four groups. We attempted to investigate the effect of five groups on scopolamine-induced and cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response and locomotor activity in rats.

After acute treatment, only V_{H_2O} and V_{EtOH} could improved the scopolamine-induced and cycloheximide-induced deficit, and the former was better than the latter. After one-week consecutive treatment, five groups could improved the scopolamine-induced and cycloheximide-induced deficit, and V_{H_2O} was better than the others. Whereas, V_{H_2O} 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 V_{H_2O} on the cycloheximide-induced deficit 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; Passive avoidance task; scopolamine; cycloheximide