

安神丸對於大鼠行為藥理學之研究

謝明村 彭文煌 謝佳璋

中國醫藥學院 中國藥學研究所

摘 要

本研究進行硃砂安神丸之動物行為藥理學篩選，包括鎮靜、抗痙攣及肌肉鬆弛作用。本研究分三組探討其鎮靜效果，一組為傳統方劑含有硃砂、黃連、酒生地黃、酒當歸及炙甘草之硃砂安神丸，其次為去硃砂後之安神丸組成，三為水飛硃砂，比較其藥理作用，以了解去硃砂之安神丸組成是否仍有鎮靜作用，再以植物化學的方法進行成分萃取，以便追蹤其主要作用成分及其作用機轉。

研究結果顯示，安神丸、硃砂安神丸可延長 hexobarbital 所誘發之睡眠時間，以安神丸的作用最強，安神丸及水飛硃砂具抗痙攣作用，硃砂安神丸具肌肉鬆弛作用，安神丸、硃砂安神丸及水飛硃砂對大鼠的自發運量均有抑制作用，綜合以上結果發現，以安神丸的鎮靜效果最強。安神丸各層分離物對 hexobarbital 所誘發之睡眠時間均有延長作用，以安神丸正丁醇層分離物的抽取率高，安神丸正丁醇層與 berberine 標準品均能抑制由 l-dopa + benserazide 所誘發之運動量興奮作用，且能增強 α -MT 所誘發之運動量抑制作用，且正丁醇層分離物的抑制作用較 berberine 的抑制作用強。正丁醇層分離物可降低大鼠大腦皮質中 norepinephrine (NE)、dopamine 及腦幹中 NE 的含量，並可增加大鼠大腦皮質中 vanillylmandelic acid (VMA)、homovanillic acid 及腦幹中 VMA 的含量。

由以上結果顯示，安神丸正丁醇層分離物之鎮靜作用與降低腦內 catecholaminergic system 的活性有關。而其鎮靜作用較 berberine 之鎮靜作用強，是否與 berberine 的溶解度增加有關，或另含其它鎮靜成分，則有待進一步研究。

關鍵詞：安神丸、行為藥理

前 言

安神丸，始載於金·李東垣著之東垣十種醫書，主要由水飛硃砂(研末水飛)，黃連，炙甘草，生地黃，當歸等所組成，具有清心火，鎮心神，養心陰之功用，主治心火上炎，灼傷陰血所致的心神煩亂，失眠多夢，驚悸怔忡，胸中煩熱，舌紅，脈細數者，臨床上常應用於

神經衰弱見有心悸失眠，神志恍惚屬心火偏盛者，中醫方劑對於安神丸之闡述甚明，而安神丸之現代藥理學研究尚缺如，且因硃砂有毒，不宜多服，每次用量不宜超過 2 克，且不能久服，連續服用不宜超過一星期⁽¹⁾，獨用多用，會令人呆悶⁽²⁾。

本研究擬以藥理學的方法，探討比較(一)水飛硃砂(二)硃砂安神丸(內含硃砂)，及(三)安神丸(不含硃砂)之鎮靜作用，鎮靜作用最強者，再

以植物化學方法進行成分抽取，得到正己烷層(n-hexane層)、氯仿層(chloroform層)、乙酸乙酯層(ethylacetate層)、正丁醇層(nbutanol層)及水層，發現鎮靜作用最強者，繼續探討其鎮靜作用機轉，並將各層與安神丸各組成藥物的主要成分標準品(berberine, coptisine, glycyrrhizic acid, liquiritin, catapol, campesterol)作TLC比對，以找出其間的相關性。

材料及方法

一、實驗試藥

1. α -Methyl-p-tyrosine methyl ester HCl(α -MT), 5-Hydroxytryptohan(5-HTP), dl-p-Chlorophenylalanine (PCPA, 溶於CMC), Norepinephrine HCl(NE), Dopamine HCl(DA), 5-Hydroxytryptamine HCl(5-HT), Vanillylmandelic acid (VMA), Homovanillic acid (HVA), 5-Hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA), Baclofen, Muscimol, 皆購自Sigma公司。
2. Levo-dopa(日本協和發酵, 溶於CMC), Benserazide(Hoffman-La Roche)。
3. Methanol, Hydrochloride, Chloroform, n-Butanol, n-Heptane, EDTA, Acetic acid, 皆購自Merck公司。

二、實驗動物

本研究所使用動物為：

Sprague-Dawley系雄性大鼠，體重200~250公克(自發運動量實驗用)及250~300公克(腦內單胺濃度測定用)。

三、安神丸、硃砂安神丸及水飛硃砂的製備：

將黃連、酒生地黃、酒當歸、炙甘草依原方比率3:1:1:1稱取，研為細末，以50%酒精抽取四小時，減壓濃縮，連續數次後混合乾燥之，得安神丸粗提取物(以下簡稱TP)，實驗時溶於生理食鹽水中。

將安神丸粗提取物再加水飛硃砂2份，得硃砂安神丸粗提取物(以下簡稱GTP)。實驗時溶於生理食鹽水中。

另外，以水飛硃砂(以下簡稱GISA)為一組。實驗時懸浮於0.5% CMC溶液中。

四、急性毒性試驗：

本實驗使用ICR系小鼠，每組10隻，將安神丸，硃砂安神丸及水飛硃砂，分別經口服及腹腔注射投藥，連續觀察72小時，記錄中毒死亡情形，依Litchfield和Wilcoxon氏方法⁽³⁾，求得使實驗動物一半死亡的劑量及其95%可信度。對照組給saline。

五、對中樞神經興奮劑所引起痙攣之影響：

安神丸，硃砂安神丸及水飛硃砂各粗提取物同以1.0 g/kg劑量給予小鼠(給藥量10 ml/kg)，口服一小時後，再分別給中樞神經興奮劑：strychnine (2 mg/kg, i.p.)，picrotoxin (10 mg/kg, s.c.)，pentyletetrazole (120 mg/kg, i.p.)觀察記錄誘發小白鼠陣發性痙攣(clonic seizure)的時間及由陣發性痙攣至強直性痙攣(tonic seizure)的時間(即死亡時間)，對照組給saline。

六、對Hexobarbital所誘發睡眠時間之影響：

安神丸，硃砂神丸及硃砂各粗提取物同以1.0 g/kg劑量給予小鼠，口服一小時後腹腔注射hexobarbital(100 mg/kg, i.p.)誘發睡眠。觀察記錄從注射hexobarbital至小鼠之正向反射(righting reflex)消失時間(onset)，及從正向反射消失至恢復的時間(sleeping time)。

七、對自發運動量之影響：

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 μ A，以期能完全記錄大鼠之各種活動行為，包括走動，站立，整筋，嗤鼻等。安神丸，硃砂安神丸及硃砂各粗提取物同以0.5, 1.0 g/kg劑量分別於上午七時三十分，九時三十分及下午二時三十分口服給藥，投藥一小時後將大鼠放入測定裝置，5分鐘後開始記錄，每20分鐘記錄一次，連續記錄2小時，每群5隻，對照組給saline。

八、安神丸各分層粗萃取物製備：

以50%酒精抽取的安神丸粗萃取物，再分散懸浮於水中，而後再以不同溶媒：n-hexane、chloroform、n-butanol作連續分層分離(如圖一)，連水層共得四個分層。以TLC薄層層析法作展開鑑定(溶媒為Toluene: MeOH: Acetic acid = 3:15:2)，發現n-butanol層含有berberine。臨用時，各層抽出物分別以生理食鹽水加少許Tween 80製備。

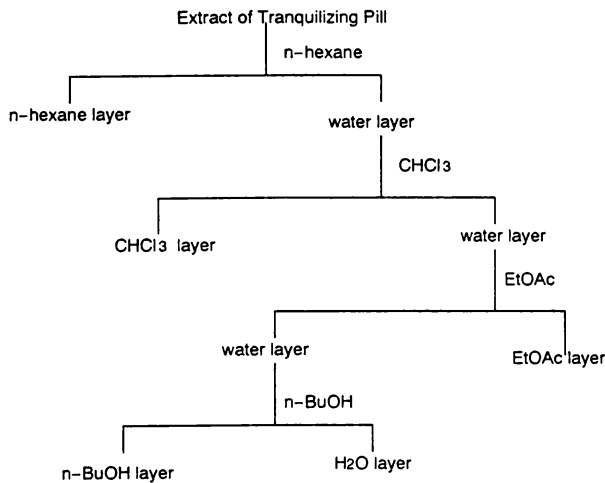


Fig 1. Flow chart of extractive separation of Tranquilizing Pill.

九、安神各層分離物對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響：

安神丸各層分離物同以 0.5, 1.0 g/kg 劑量給予小鼠，口服一小時後腹腔注射 hexobarbital(100 mg/kg, i.p.)誘發睡眠。觀察記錄從注射 hexobarbital 至小鼠之正向反射(righting reflex)消失時間(onset)，及從正向反射消失至恢復的時間(sleeping time)。

十、對改變腦內 catecholaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響⁽⁴⁾：

取不同劑量之安神丸正丁醇層分離物(TPB)一小時前口服給予大鼠，再與下述物質分別併用：L-dopa(200 mg/kg, i.p.)50 分鐘前給藥 + benserazide(50 mg/kg, i.p.)80 分鐘前給藥⁽⁵⁾； α -MT(50 mg/kg, i.p.)2 小時前給藥⁽⁶⁾，於測定前 5 分鐘將大鼠置入自發運動量測定裝置(MK-ANIMEX)測其自發運動量之改變，並記錄之。

十一、對改變腦內 serotonergic system 之物質所引起自發運動量之影響⁽⁷⁾：

取 0.5 g/kg 劑量之安神丸正丁醇層分離物(TPb)，一小時前口服給予大鼠，再與下述物質分別併用：5-HTP(50 mg/kg, i.p.)50 分鐘前給藥⁽⁸⁾；PCPA(200 mg/kg, i.p.)24 小時給藥⁽⁹⁾，記錄其運動量變化之數量。

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

取 0.5 g/kg 劑量之安神丸正丁醇層分離物(TPb)，一小時前口服給予大鼠，再與下述物質分別併用：baclofen(0.5 mg/kg, i.p.)⁽¹⁰⁾，muscimol(0.5 mg/kg, i.p.)⁽¹¹⁾併用，記錄其運

動量變化之數量。

十三、對大鼠腦內單胺及其代謝物濃度之影響⁽¹²⁾⁽¹³⁾：

本實驗使用體重 250~300 公克雄性大鼠，每組 6 隻，經口服給予安神丸正丁醇層分離物一小時後，將大鼠斷頭，取出全腦，取出皮質及腦幹，分別置於碎冰中，分離抽取，在 5 ml 0.01N HCl 與 500 μ l 0.1 M EDTA 下以均質機研勻之，加入 4 g NaCl，並以 12 ml n-butanol 抽取，經振盪離心後，取得 n-butanol 層，再加入 17 ml n-heptane 與 400 μ l 0.025 N 酸性溶液振盪之，則單胺移入酸性水溶液層。上述餘留 n-heptane 層續以 200 μ l 0.2 M Tris-HCl 鹼性緩衝溶液(PH8.5)振盪抽取並離心，可得單胺代謝物。對照組給 saline。以上分離所得腦內單胺(NE, DA, 5-HT)及其代謝物(HAV, VAM, 5-HIAA)，以外標法測定之。使用高速液相層析儀(HPLC model 440, Solvent delivery system M45)(Waters Associates)及檢出器(Electrochemical Detectors LC-4B Bioanalytical system Inc.)測定之。分離所用 column 為 Lichrospher 100 (RP-18 endcapped, 4mm \times 125mm)(E. Merck 50734)，移動相為加有 PIC B7 (Waters Associates)之 methanol/water (測定單胺濃度時為 7:93，測定代謝物濃度時為 2:98)，其流速為 2.0ml/min。分離溶出物面積係使用 Data module M746 (Waters)型記錄之。

十四、統計學分析：

本實驗所有結果的數據，均以 Unpair Student's t-test 或 ANOVA 及 Duncan's multiple range test 方法統計，分析其間差異的顯著性，凡 P 值小於 0.05 時，則認為差異有統計意義。

結 果

一、急性毒性試驗：

小鼠經口服或腹腔給藥後使動物在 72 小時內一半死亡之劑量(LD₅₀)及其 95% 可信度，結果如表一所示。

中毒症狀之觀察，小鼠經口服給與安神丸及硃砂，或腹腔注射硃砂經觀察 72 小時均未見死亡，當以腹腔注射安神丸、硃砂安神丸，或口給服予硃砂安神丸時，活動性減低，呼吸急促，最後痙攣而死。

Table 1. Acute toxicity of TP, GISA and GTP extracts in mice.

Drug	Route of administration		
	P.O.		I.P.
	LD ₅₀ (g/kg)	LD ₅₀ (g/kg)	95% Confidence limits
TP	> 10	0.33	0.21 - 0.53
GISA	> 10	>10	∅
GTP	> 10	0.24	0.14 - 0.41

TP: 安神丸

GISA: 水飛礞砂

GTP: 礞砂安神丸

二、對中樞神經興奮劑所引起痙攣之影響：

安神丸，礞砂安神丸及礞砂各粗提取物對中樞神經興奮劑引起痙攣之影響，如表二所示。

水飛礞砂(1.0 g/kg, p.o.)能縮短由strychn-

ine產生的強直性痙攣時間；安神丸各粗提取物對picrotoxin及pentylene-tetrazole所誘發之痙攣作用則無影響。

Table 2. Effects of TP, GISA and GTP extracts on the picrotoxin, strychnine and pentylene-tetrazole induced convulsion in mice.

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Picrotoxin		Strychnine		Pentylene-tetrazole	
		C.C.	T.C. (min.)	C.C.	T.C. (min.)	C.C.	T.C. (min.)
Control	---	7.2±0.5	5.8±0.8	2.7±0.2	0.3±0.1	0.7±0.04	7.4±1.3
TP	1.0	6.5±0.3	6.1±0.5	2.6±0.2	0.2±0.02	0.8±0.1	5.2±1.1
GISA	1.0	6.8±0.4	5.6±0.3	2.6±0.1	0.5±0.01*	0.6±0.06	6.0±1.1
GTP	1.0	6.9±0.4	5.5±0.4	3.1±0.3	0.2±0.04	0.6±0.04	5.0±1.2

Each value represents the mean ±SE obtained from 6 mice. C.C.: onset of clonic convulsion. T.C.: from time of C.C. to tonic convulsion. *: P < 0.05 as compared with control group by student's t-test.

三、對hexobarbital所誘發睡眠時間之影響：

對hexobarbital所誘發睡眠時間之影響，如表三所示。1.0 g/kg安神丸(p<0.001)及礞砂安神丸

(p<0.01)能延長由hexobarbital所誘發之睡眠時間。且以安神丸對hexobarbital所誘發之睡眠時間的作用較強。

Table 3. Effects of TP, GISA and GTP extracts on hexobarbital induced hypnosis in mice.

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Onset (min.)	Sleeping time (min.)
Control	--	4.3±0.2	21.8±0.6
TP	1.0	4.8±0.2	44.0±1.4***
GISA	1.0	4.5±0.2	24.8±3.1
GTP	1.0	4.3±0.2	35.9±1.7**

Each value represents the mean ±SE obtained from 6 mice.

Onset: time from drug injection to disappearance of righting reflex. Sleeping time: time from onset to appearance of righting reflex. ** P < 0.01, *** P < 0.001 as compared with control group by student's t-test.

四、對自發運動量之影響

安神丸各粗提取物對於大鼠自發運動量之影響，如圖二所示。安神丸及硃砂安神丸各粗提取物對

之自發運動量均有抑制作用。且隨著劑量之增大其抑制作用增強。

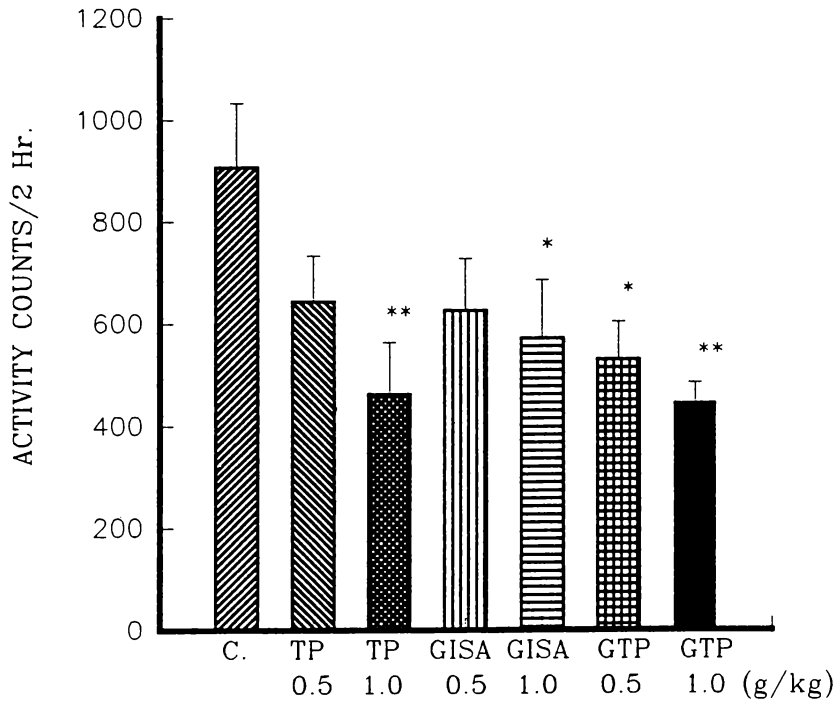


Fig 2. Effect of the combination of tranquilizing pill on the locomotor activity in rats.

C=control group.

TP=tranquilizing pill.

GISA=Cinnabaris.

GTP=GISA + TP.

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

五、對小白鼠肌肉鬆弛之影響：

安神丸各粗提取物對於以懸垂法所誘發小鼠肌肉鬆弛作用之影響，如表四所示。硃砂安神丸粗抽

取物有肌肉鬆弛作用，安神丸及水飛硃砂則無肌肉鬆弛作用。

Table 4. Effect of TP, GISA and GTP extracts on traction performance in mice.

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	No. of mice treated	No. of mice which fell within 5 seconds after drug administration				
			30	60	90	120	150 (min.)
Control	---	6	0	0	0	0	0
TP	1.0	6	1	1	2	2	1
GISA	1.0	6	0	1	0	0	1
GTP	1.0	6	2	4*	3*	3*	0

* significantly compared with normal distribution.

六、安神丸 n-butanol 層萃取物對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響：

對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響，如表五所示。0.5, 1.0 g/kg 之安神丸

各層分離物均能縮短由 hexobarbital 誘發睡眠的發作時間。1.0 g/kg 之安神丸氯仿層、乙酸乙酯層及正丁醇層能延長由 hexobarbital 所誘發之睡眠時間 ($p < 0.001$)。

Table 5. Effects of water, chloroform, ethylacetate and n-butanol fraction of TP extract on hexobarbital induced hypnosis in mice.

Group	Dose (g/kg, p.o.)	Onset (min.)	Sleeping time (min.)
Control	---	4.7±0.4	20.2±2.4
H ₂ O	0.5	3.8±0.2*	19.5±2.6
H ₂ O	1.0	3.7±0.4***	22.3±0.9
CHCl ₃	0.5	3.6±0.3***	25.0±2.5
CHCl ₃	1.0	3.2±0.3***	46.8±3.3***
EtOAc	0.5	3.4±0.5***	20.5±3.6
EtOAc	1.0	2.9±0.1***	34.1±4.2***
BuOH	0.5	3.4±0.2***	26.6±4.0
BuOH	1.0	3.2±0.2***	43.3±4.4***

Each value represents the mean ± SE obtained from 6 mice. Onset: time from drug injection to disappearance of righting reflex. Sleeping time: time from onset to appearance of righting reflex. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 as compared with control group by student's t-test.

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

(1) 如圖 3A 所示，L-dopa (200 mg/kg, i.p.) 加 benserazide (50 mg/kg, i.p.)，引起之自發運動量增加現象及 aggressive behavior，可被安神丸正丁醇層分離物 (0.5 g/kg, p.o.) 及 berberine (0.5 g/kg, p.o.) 所抑制 ($p < 0.01$)。當與 berberine (0.5 g/kg, p.o.) 併用後，其自發運動量亦顯著的降低 ($p < 0.05$)。然以安神丸正丁醇

層分離物的抑制作用較強。

(2) 如圖 3B 所示， α -MT (50 mg/kg i.p.) 單獨給藥，其自發運動量並無顯著降低，當與安神丸正丁醇層分離物 (0.5 g/kg, p.o.) 併用後，其自發運動量則顯著的降低 ($p < 0.01$)。當與 berberine (0.5 g/kg, p.o.) 併用後，其自發運動量亦顯著的降低 ($p < 0.05$)。然以安神丸正丁醇層分離物的抑制作用較強。

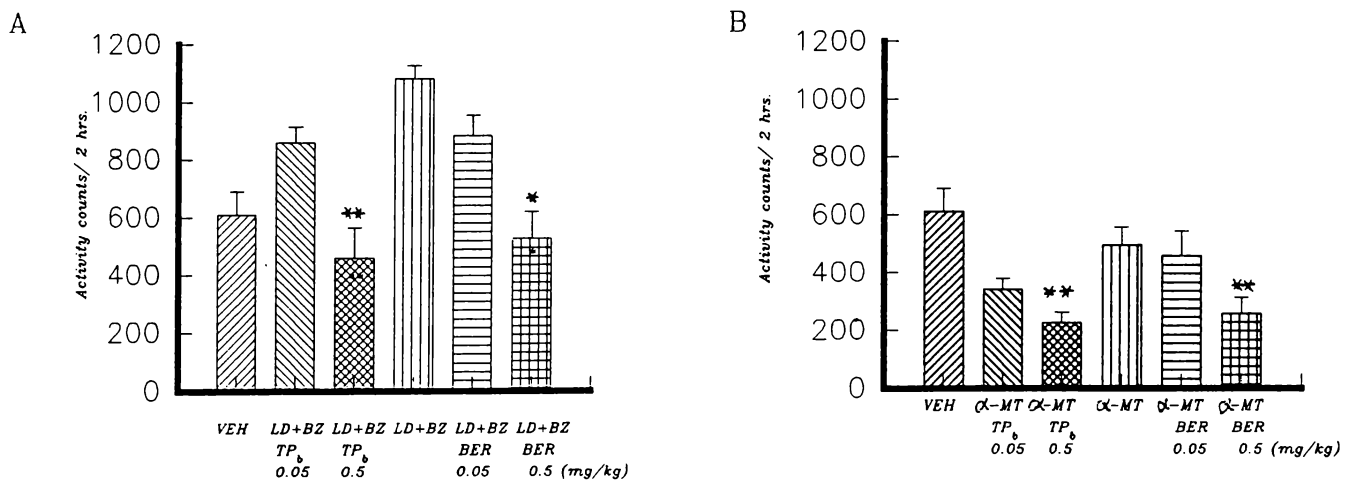


Fig 3. Effects of TP₆ and BER on the locomotor activity produced by α -MT, LD+BZ in rats. VEH=vehicle control.

TP₆ = n-butanol fraction of tranquilizing pill 60 mins prior to testing.

α -MT = 50 mg / kg α -methyl-p-tyrosine 2 hr prior to testing.

LD+BZ = 200 mg / kg l-dopa 50 mins prior to testing plus 50 mg / kg benserazide 80 mins prior to testing.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ significantly compared with LD+BZ or α -MT groups by ANOVA for repeated measures followed by Duncan's multiple range test ($n = 6$).

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

(1) 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) 單獨給藥可使自發運動量顯著減少，與安神丸正丁醇層分離物或 berberine (0.5 mg/kg, p.o.) 併用後，均不影響其運動量降低現象。

(2) PCPA (200 mg/kg, i.p.) 單獨給藥時，可引起自發運動量增加，當與安神丸正丁醇層分離物或 berberine (0.5 g/kg, p.o.) 併用後，對此自發運動量增加現象均無影響。

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

Baclofen (0.5 mg/kg, i.p.) 單獨給藥其自

發運動量減少；與安神丸正丁醇層分離物或 berberine (0.5 g/kg, p.o.) 併用後，其自發運動量均無顯著的降低。

Muscimol (0.5 mg/kg, i.p.) 單獨給藥其自發運動量減少；與安神丸正丁醇層分離物 (0.5 g/kg, p.o.) 或 berberine 併用後，其自發運動量均無顯著的降低。

十、腦內單胺及其代謝物濃度之測定：

如圖 4 所示，安神丸正丁醇層分離物 (0.5 g/kg) 口服 1 小時後，可顯著降低大鼠大腦皮質中 NE 與 DA 及腦幹中 NE 之濃度，增加大腦皮質中 VMA 和 HVA 及腦幹中 VMA 之濃度。

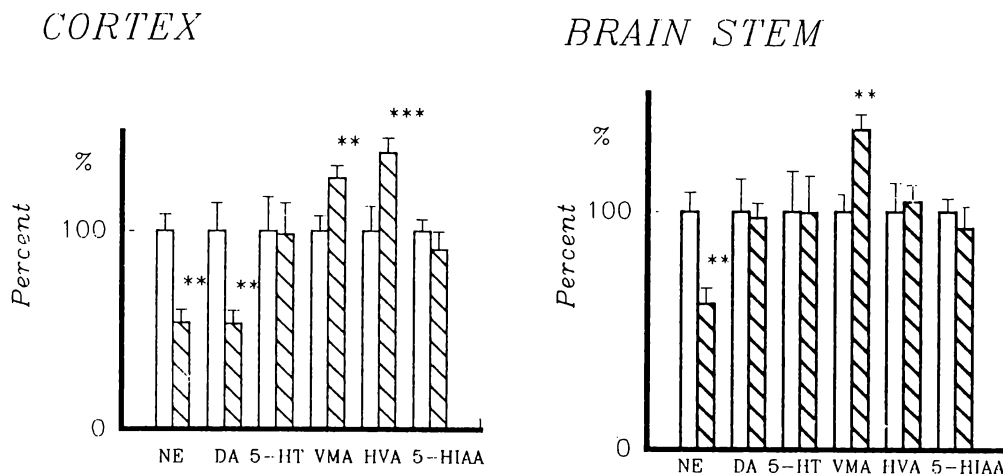


Fig 4. The effect of *n*-butanol fraction of tranquilizing pill (TP_b) on the concentration of monoamines and its metabolites in selected brain region. The bar in each panel, from left to right, indicated control (□) or TP_b-treated group (▨). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, as compared with control group by student's *t*-test.

討 論

本實驗首先使用小白鼠來探討安神丸各粗抽取物之 LD₅₀ 及其 95% 可信度。本實驗結果，安神丸粗抽取物及硃砂口服之 LD₅₀ 均大於 10 g/kg，顯示口服的毒性甚低。然硃砂長期口服給藥則具有毒性⁽¹⁴⁾。由此顯示，硃砂之臨床使用仍應遵古訓：「不宜多服、久服」為宜。

為探討安神丸各粗抽取物之抗痙攣作用，本實驗以化學藥物引起小白鼠痙攣為指標，評估其抗痙攣的效果。安神丸各粗抽取物對 pentylenetetrazole 及 picrotoxin 所引起之痙攣無影響；但水飛硃砂可延長由 strychnine 所引起之痙攣死亡時間，而 strychnine 係 glycine 之特異性拮抗劑，作用於脊髓，阻斷突觸後之抑制作用以誘發痙攣⁽¹⁵⁾，由以上結果顯示硃

砂的抗痙攣作用，是否與脊髓增強 glycine 的抑制作用有關，有待進一步研究。

本實驗探討安神丸各粗抽取物之鎮靜作用，安神丸及硃砂安神丸各粗抽取物均能延長其睡眠時間，又探討安神丸各粗抽取物對大鼠自發運動量的影響，安神丸及硃砂安神丸各粗抽取物對大鼠自發運動量均有抑制作用，且會隨著劑量之加大而增強，硃砂安神丸並具有肌肉鬆弛作用，由實驗結果顯示，安神丸及硃砂安神丸各粗抽取物均具有鎮靜作用，而其中以安神丸的鎮靜作用最強，又探討安神丸各層分離物之鎮靜作用，其各層分離物均有鎮靜作用，其中以正丁醇層的鎮靜作用較強且抽取率較高，安神丸以黃連為主藥，其主要成分為 berberine，據文獻記載 berberine 具鎮靜作用⁽¹⁶⁾，又正丁醇層含有 berberine，因此本研究以行為藥理學及生物化學的方法繼續探討安神丸正丁

醇層分離物之鎮靜作用機轉，並與 berberine 作對照比較。

為探討安神丸正丁醇層粗萃取物是否與腦中樞 catecholaminergic system 有關，故併用 catecholaminergic system 之活性增強劑 - benserazide 加 L-dopa，或活性抑制劑 - α -MT，來探討安神丸正丁醇層粗萃取物對其所引起自發運動量變化之影響。首先 benserazide 為 catecholamine 合成途徑中 dopa decarboxylase 抑制劑，能阻斷 dopa 脫去 carboxyl group，以阻止 dopa 之分解。又因 dopamine 不易通過血腦障壁 (Blood-Brain-Barrier)，但其前驅物 L-dopa 則易通過血腦障壁，進入腦部後再轉成 dopamine，而增強 catecholaminergic system 的活性，故 benserazide 併用 L-dopa 時會增加 L-dopa 進入腦部的濃度而增強 catecholaminergic system 之活性，而顯著的誘發運動量增加並會誘發攻擊性行為 (aggressive behaviors)⁽⁶⁾；當安神丸正丁醇層粗萃取物與 L-dopa 加 benserazide 併用，其所誘發的自發運動量興奮作用，即被安神丸正丁醇層粗萃取物所抑制，同時安神丸正丁醇層粗萃取物對 benserazide 加 L-dopa 所誘發攻擊性行為也有抑制現象。其次， α -MT 乃 catecholamine 合成途徑中 tyrosine hydroxylase 的抑制劑， α -MT 能阻斷 tyrosine 轉化為 dopa 而干擾 catecholamine (DA, NE) 之合成，會減低 catecholaminergic system 之活性，而使大白鼠自發運動量減少⁽⁶⁾。安神丸正丁醇層粗萃取物能增強 α -MT 對運動量之抑制作用。由以上結果顯示安神丸正丁醇層粗萃取物具有降低中樞 catecholaminergic system 之活性，同時又具 antiaggressive behaviors 作用。又由安神丸正丁醇層分離物對腦內單胺及其代謝物濃度之影響實驗結果顯示，安神丸正丁醇層可顯著降低皮質中 NE 及 DA 及腦幹中 NE 之濃度，並且明顯的增加皮質中其代謝物 VMA、HVA 及腦幹中 VMA 之濃度；由於 NE 與 DA 在皮質和腦幹為興奮性傳遞物質，因此安神丸正丁醇層分離物抑制中樞 catecholaminergic system 活性及 antiaggressive behavior 之作用，可能與降低腦內 NE 和 DA 濃度並增加其代謝速率有關。

再探討安神丸正丁醇層分離物是否與 serotonergic system 有關，因腦內 seroto-

nin 與 catecholamine 之間有某種關係存在，serotonin 可影響 catecholamine 所引起的各種行為⁽⁷⁾。故併用 serotonergic system 之活性抑制劑 - PCPA 或活性增強劑 - 5-HTP，來探討安神丸正丁醇層分離物對其所引起自發運動量變化之影響。PCPA 乃 serotonin 合成途徑中 tryptophan hydroxylase 的抑制劑，當投予 PCPA 會使腦內 serotonin 濃度降低⁽⁹⁾，反而引起 catecholamine 增加而使自發運動量增加，這種作用可因投予 serotonin 之前驅物質 5-HTP 所反轉，5-HTP 乃 serotonin 之前驅質，能提高中樞 serotonin 的含量，使自發運動量減少⁽⁸⁾。安神丸正丁醇層分離物不能影響 PCPA 所造成 catecholamine 增加之運動量增加。安神丸正丁醇層分離物亦不影響 5-HTP 所引起運動量減少的作用。由以上結果顯示安神丸正丁醇層分離物對中樞 serotonergic system 的活性無影響。

為探討安神丸正丁醇層分離物與腦中樞 GABAergic system 之關係，將安神丸正丁醇層分離物與 baclofen 或 muscimol 併用。在中樞神經系統，GABA receptors 可分為 GABA_A 與 GABA_B receptors，GABA_A receptors 主要與心臟血管的調節、抗焦慮及抗痙攣作用有關；而 GABA_B receptors 則與鎮痛、心血管的調節、抗憂鬱及抗痙攣作用有關⁽¹¹⁾。Baclofen 為 GABA_B receptors 之致效劑⁽¹⁰⁾，可使大鼠自發運動量降低，安神丸正丁醇層分離物與 baclofen 併用後，並不影響 baclofen 所誘發之運動降低現象；Muscimol 為 GABA_A receptors 之致效劑⁽¹¹⁾，安神丸正丁醇層分離物與 muscimol 併用後，並不能影響 muscimol 所誘發之運動量降低作用，顯示安神丸正丁醇層分離物之鎮靜作用與 GABAergic system 無關。

綜合研究結果，安神丸正丁醇層分離物之鎮靜作用機轉可能與抑制中樞 catecholaminergic system 活性之作用有關。而其鎮靜作用較 berberine 之鎮靜作用強，是否與 berberine 的溶解度增加有關，或另含其它鎮靜成分，則有進一步研究。

謝 辭

本論文承蒙國科會經費補助 (NSC79-0420-B039-03, NSC80-0420-B039-03)。謹致謝忱。

參考文獻

1. 歐明：實用中醫處方手冊，旺文出版社，1988；503。
2. 雷公炮製藥性解，大中國圖書公司，1973；3:33。
3. Litchfield JT, Wiloxon F: *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 96: 99-113。
4. Fuxe K, Agnatr L, Bolme P: In: Costa E, Greengand P, eds. Mechanism of action of benzodiazepine. New York: Raven Press, 1975; 45.
5. Shibuya T, Takhashi N: *Tokyo Ika Daigaku Zasshi* 1977; 35: 715-30.
6. Widerlov E, Lewander T: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978; 304: 111-23.
7. Stein L, Wiss CD, Belluzzi J D: In: Costa E, Greengand P, eds. Mechanism of action of benzodiazepine New York: Raven Press, 1975; 29.
8. Pycock CT, Ahorton RW, Carter CJ: In: Pycock C, Ahorton RW, eds. *Advance in Biochemical Psychopharmacology* 1978; 19: 323-41.
9. Segal DS: *Brain Res* 1976; 116: 267-76
10. Agmo A, Giordano M: *Psychopharmacology* 1985; 87: 51-4.
11. Tirelli E, Jodogne C, Perikel JJ: *Developmental Brain Res* 1991; 61: 207-15.
12. Shibuya T, Sato K, Salafsky B: *Int J Clin Pharmacol Ther. Toxicol* 1982; 20: 297-302.
13. Gunther S: *J Neurochem* 1982; 38: 840.
14. 魏文章，*藥學通報* 1984; 19: 666-8.
15. Johnston GAR: In: Gilman AG, Goodman AS, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co Inc. 1985; 582-85.
16. 中藥藥理及運用，啟業書局 1986; 721.
17. Matsumoto RR: *Brain Res Rev* 1989; 14: 203-25.

EFFECTS OF TRANQUILIZING PILL ON THE BEHAVIORAL PHARMACOLOGY IN RATS

Ming-Tsuen Hsieh Wen-Huang Peng Chia-Chang Hsieh

Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College

ABSTRACT

In this study, the sedative, anticonvulsive, muscle relaxant effects of Tranquilizing Pill were evaluated by separating its composition into three portions. One is the traditional formula (GTP) consisted of Cinnabaris, Rhizoma Coptidis, Radix Rehmanniae, Radix Angelicae Sinensis, and Radix Glycyrrhizae Praeparata; the other is excluded the Cinnabaris (TP); the third is the Cinnabaris (GISA). We also investigate the sedative mechanism of the butanol fraction of the TP

All of the preparations of TP, GTP and GISA had sedative effect. The GISA and TP had anticonvulsive effect. The GTP had muscle relaxant effect. The TP had the stronger sedative effects. All of the TP fractions prolonged the hexobarbital-induced sleeping time. Both of n-butanol fraction of TP (TPb) and berberine standard could reduced hypermotility induced by l-dopa plus benserazide. They also potentiated the hypomotility induced by α -methyl-p-tyrosine. TPb had the stronger sedative effect than berberine. TPb significantly decreased the concentration of NE, DA in the cortex and the concentration of NE in the brain stem, and increased the concentration of VMA, HVA in the cortex and the concentration of VMA in the brain stem. From these results, it suggested that the sedative effect of TPb could be involved in the decrease in central catecholaminergic activity in the cortex and brain stem. Whether the sedative effect of TPb was related to the increase in the solubility of berberine or not. We will study in the future.