

# 酸棗仁炮炙對鎮靜作用及其 主成分變化之研究

謝明村 林久乃 黃順爵 張光雄

中國醫藥學院 中國藥學研究所

## 摘 要

酸棗仁始載於神農本草經，列為上品，本草綱目記載「主煩心不得眠」，目前中醫臨床為鎮靜安眠要藥。有關酸棗仁生熟異用之說最早見於證類本草，而現代藥理學實驗、臨床觀察及成分分析證明生、炒棗仁之鎮靜作用並無顯著差異。有關酸棗仁不同炮炙品之鎮靜作用，眾說紛云。因此本研究擬將酸棗仁生、炒、蜜、焦等四種炮炙品，分別以水及乙醇抽提，再探討其藥理作用之差異性，並以高效液相層析法（HPLC），測定各炮炙品中酸棗仁皂苷A（Jujuboside A）之含量。鎮靜實驗結果顯示酸棗仁各種炮炙品，均有明顯鎮靜安眠作用，而醇提取物較水提取物之作用強，且又以“焦棗仁”的效用最強。利用HPLC法分析Jujuboside A之含量，以醇抽取之焦棗仁含量最高，依次為蜜棗仁、炒棗仁、而生棗仁含量最低；此含量變化，可能酸棗仁經炮炙後，破壞其中所含之分解酶，使藥材中的苷類化合物—Jujuboside A得以保存下來之故。另以水抽取之炮炙品均未測得Jujuboside A之成分。這可說明酸棗仁醇粗提取物之鎮靜安眠效用所以強於水粗提取物，且以焦棗仁效用最強的原因。

關鍵詞：酸棗仁湯，鎮靜作用，酸棗仁皂苷A

## 前 言

歷代中醫藥典籍對於同一種藥材之炮炙依藥性之不同均載有不同之炮炙法，如麻黃有出汗用去節，止汗用節之別。酸棗仁有生用治多眠，炒用治不眠之分<sup>(1)</sup>，此種加工之必然性雖在現代文獻上載明，但經現代中藥學者專家許鴻源博士加以探討，指出古代本草書中記載麻黃節為止汗劑，為錯誤觀念，去節的麻煩手續，為無意義的人力浪費<sup>(2)</sup>，許教授又指出酸棗仁生、炒對抑制中樞神經系統的催眠鎮靜效果是相同的<sup>(3)</sup>，徐樹南認為生用、炒用皆可，微炒有利於成分煎出，但黃興文指出酸棗仁久炒

油枯則失去鎮靜作用<sup>(4)</sup>。因此酸棗仁不同之炮炙品對於鎮靜作用之探討，眾說紛云。如今酸棗仁炮炙仍有生棗仁、炒棗仁、焦棗仁之分，臨床上有生用、炒用或生炒混合使用，可見在酸棗仁的用法上見解不一。因此本研究擬以行為藥理學及現代化學的方法來探討藥理與成分作用之關係，即以酸棗仁，生、炒、蜜、焦等四種不同炮炙方法對於小白鼠之鎮靜作用加以探討，並以靈敏度高之高效液相層析法，測定酸棗仁各炮炙品中所含酸棗仁皂苷A（Jujuboside A）之含量，藉以找出鎮靜作用最佳，且酸棗仁皂苷含量較高之炮炙方法，以作為臨床運用上之參考。

## 材料及方法

### 一、藥材處理

#### A. 實驗藥材之製備 (藥理實驗用)

本實驗所用之酸棗仁炮炙品，其炮炙法如下：

1. 生棗仁：將藥材放入竹籬內，沈入清水缸中，則仁浮水面，殼沈水底，將棗仁撈出晾乾。即生棗仁。
2. 炒棗仁：將洗淨之棗仁置鍋內，用文火炒至外皮鼓起，並呈微黃色，(電磁爐設定90℃，炒30分鐘)。即炒棗仁。
3. 蜜棗仁：將洗淨之棗仁置鍋內炒至微焦後(電磁爐設定130℃，炒15分鐘)，再加蜂蜜(用量比為棗仁8g：蜜1g)，炒乾(電磁爐設定50℃，炒15分鐘)。即蜜棗仁。
4. 焦棗仁：將洗淨之棗仁置鍋內，用武火炒至有八成變紅黑色(電磁爐設定210℃，炒30分鐘)。即焦棗仁。

將上述四種炮炙品分別以電動粉碎機打碎以後，再以95%乙醇作溶媒，分次在50℃迴流抽取，合併抽取液，於50℃下進行減壓濃縮成膏狀，再於50℃烘箱乾燥，即得酸棗仁炮炙品之乙醇粗提取物。另依同法以水抽取，即得酸棗仁炮炙品之水粗提取物。

#### B. 酸棗仁檢品之製備 (HPLC分析定量用)

##### 1. 酸棗仁標準品之製備

精稱3.30mg之酸棗仁皂苷A (Jujuboside A) 標準品，置於一個10ml之容量瓶，加入8ml甲醇至超音波振盪使完全溶解，放冷、加入甲醇至10ml混合均勻，再以0.45 $\mu$ m之濾膜過濾，其濃度為0.33mg/ml。

##### 2. 酸棗仁炮炙品之檢品製備

##### ① 酸棗仁各炮炙品(生、炒、蜜、焦)以95%乙醇抽取：

先精確稱酸棗仁各炮炙品2.0g，研碎後置於一個100ml之容量瓶，加入95%乙醇後，置超音波振盪一小時，再以濾紙過濾，收集濾液後於50℃下減壓濃縮呈浸膏狀，加水、用乙醚脫脂，收集水層液，以水飽和正丁醇提取，收集正

丁醇液於50℃下減壓濃縮至乾即得總皂苷，加甲醇使成10ml，以0.45 $\mu$ m濾膜過濾，其濃度為200mg/ml。(Fig 1)

##### ② 酸棗仁各炮炙品(生、炒、蜜、焦)以水抽取：

先精確稱酸棗仁各炮炙品2.0g，研碎後置於一個100ml之容量瓶，加入水後，置超音波振盪一小時，再以濾紙過濾，收集濾液後於50℃以減壓濃縮呈浸膏狀，以下步驟如①。

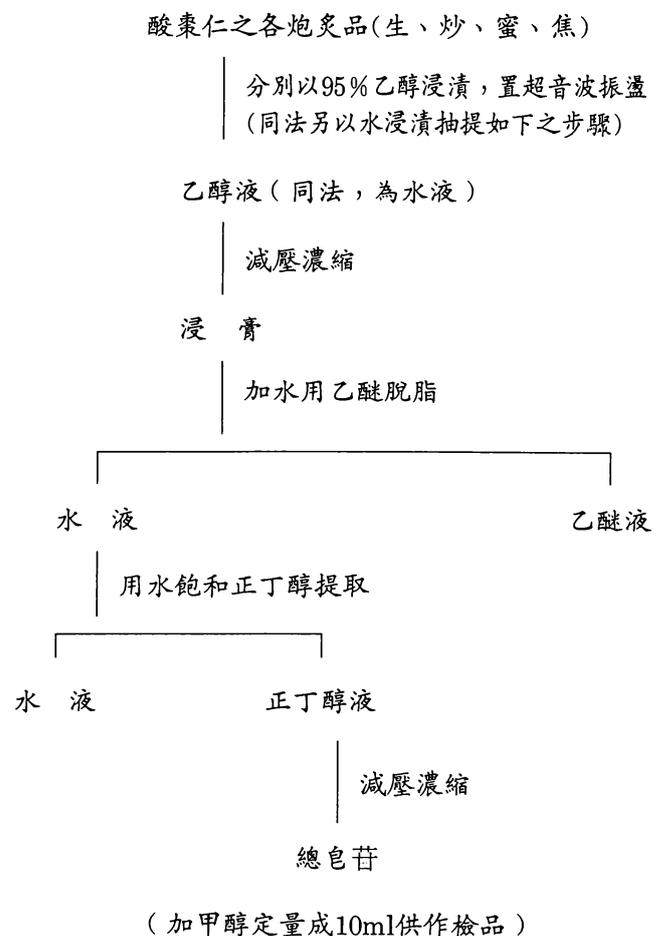


Fig.1 酸棗仁總皂苷之提取流程圖

### 二、實驗試劑

1. Hexobarbital sodium (日本東京化成工業株式會社) 溶於0.5% CMC, Acetic acid。
2. Methanol (Mallinckrodt), Acetonitrile (Mallinckrodt) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Merck), TEA (Triethylamine, 和光特級), Jujuboside A (中國藥品生物製品檢定所)

### 三、實驗儀器

1. 動物運動量測定裝置 (MK-ANIMEX Activity meter Model SE, Muromachi Kikai Co. LTD.)。
2. HPLC PUPM :  
GL Sciences Inc. 576×2 ea. WATERS 600E 4 solvents system
3. UV Detector :  
GL Sciences Inc. 502 U, Waters 490E。
4. Integrator :  
GL Sciences Inc. Chromatocorder 12, WATERS 746 Data Module, Axxiom Chromatography Data System.
5. 純水製造裝置 :  
Millipore之Milli Q Plus

### 四、對Hexobarbital誘發睡眠時間之影響

ICR雄性鼯鼠以口服給予不同劑量之酸棗仁各炮炙品之粗提取物(0.5, 1.5, 3.0, g/kg, p.o.) 30分鐘後, 腹腔注射hexobarbital (70 mg/kg, i.p.), 誘發睡眠。觀察並記錄從注射hexobarbital後至鼯鼠正向反射(righting reflex)消失之時間(onset)及從正向反射消失至恢復之時間(duration)。對照組給予Vehicle (saline)。

### 五、對鼯鼠肌肉鬆弛之影響

以懸垂法(Traction test)試驗, 使用直徑1mm的鐵絲, 繫於高30cm之鐵柱上, 將鼯鼠前肢掛於鐵絲上, 在5秒內能至少一側後肢鉤上鐵絲者, 供做本實驗。經口服給予雄性鼯鼠酸棗仁各炮炙品之粗提取物後, 每隔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 (saline)。

### 六、對鼯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.), 敏感度為35 $\mu$ A以期能完全記錄鼯鼠之各種活動行為, 包括走動、站起、整飭、嗤鼻等。使用體重18-25g雄性鼯鼠6隻, 經口服給酸棗仁各炮炙品之粗提取物(1.5g/kg, p.o.)後25分鐘, 放入此裝置適應5分鐘, 再開始記錄, 觀察並連續記錄2小時。

### 七、高效能液相層析法(HPLC)測定酸棗仁各炮炙檢品中酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)之含量變化

- (1) 本實驗所用之HPLC系統其積分儀條件如下:
  - \*HPLC之分析條件分離管(column): Inertsil 5 ODS-2 (4.6×250mm)
  - \*移動相(mobile phase): 10% methanol in acetonitrile/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.1% TEA in DI water = 38/62 (A:B)
  - \*流速(flow rate): 1.0ml/min
  - \*偵測器(Detector): 紫外線偵測器, 波長固定在203nm
  - \*Press: 138kg/cm<sup>2</sup>
  - \*Retention Time (rt): 12.198min
- (2) 酸棗仁皂苷A (Jujuboside A) 標準曲線之製法:

精確量取酸棗仁皂苷標準品 (Jujuboside A) 3.3mg, 置於100ml之容量瓶中定量, 加入甲醇得Jujuboside A之濃度為0.033 $\mu$ g/ $\mu$ l methanol, 各取10 $\mu$ l, 15 $\mu$ l, 20 $\mu$ l, 注入高效液相層析儀中定量分析, 將分析所得的酸棗仁皂苷A (Jujuboside A) 之波峰面積與酸棗仁皂苷A (Jujuboside A) 的含量之間關係作圖, 可得一校正曲線圖, 作為生藥檢品定量之標準。

### 八、實驗結果之統計分析

本實驗所有結果的數據, 均以單向變異數分析方法(one-way ANOVA)分析其變異數, 再以Duncan's multiple range test檢定其間差異的顯著性。凡P值小於0.05時, 則認為差異有統計意義。

## 結 果

#### 一、對Hexobarbital誘發睡眠時間之影響

如表1所示, 各組炮炙品, 0.5g/kg, 對hexobarbital所誘發之睡眠時間(sleeping time), 均有延長作用, 但僅有焦棗仁之醇提取物(SSe)具有統計學上之意義(p<0.05)。

酸棗仁各炮炙品1.5g/kg對hexobarbital所誘發之睡眠時間(sleeping time)均有顯著之延長作用(p<0.05, p<0.01), 而各炮炙品中以醇提取物之延長作用較水提取物顯著, 且SHe、SSe、SSw三組均有明顯縮短onset之時間(p<0.05)及延長sleeping time之作用(p<0.01)。

酸棗仁各組炮炙品，3.0g/kg，對hexobarbital所誘發之睡眠時間（sleeping time），均有顯著的延長作用（ $P < 0.01$ ），且醇之粗抽取成分較水之粗抽取成分更能延長睡眠時間。而各種炮炙方法中又以焦棗仁之醇提取物（SSe）延長睡眠時間之作用最強。

Table 1. Effects of water or ethanol extracts of Zizyphi Semen on the hexobarbital-induced hypnosis in mice.

Drugs	Dose (g/kg, p.o.)	Onset (min)	Sleeping time (min)
Control	-	4.05±0.14	28.4±2.46
SRe	0.5	3.98±0.24	30.87±3.30
	1.5	3.30±0.24	59.12±0.92**
	3.0	2.77±0.23	63.54±1.62**
SFe	0.5	4.03±0.13	29.33±4.32
	1.5	3.37±0.21	54.58±1.57**
	3.0	3.03±0.11	65.42±3.41**
SHe	0.5	4.06±0.18	30.50±0.29
	1.5	2.28±0.15*	76.43±2.38**
	3.0	3.68±0.25	81.61±5.66**
SSe	0.5	3.66±0.22	37.27±3.36*
	1.5	2.33±0.17*	83.54±4.69**
	3.0	2.92±0.40	85.57±7.66**
SRw	0.5	3.78±0.18	31.33±2.73
	1.5	3.13±0.16	50.90±1.45**
	3.0	3.95±0.20	50.23±4.74**
SFw	0.5	3.75±0.22	29.58±1.89
	1.5	3.22±0.27	49.12±4.09*
	3.0	4.19±0.28	52.54±2.97**
SHw	0.5	4.79±0.33	25.85±0.93
	1.5	3.06±0.21	55.48±0.52**
	3.0	4.29±0.16	66.20±1.89**
SSw	0.5	4.15±0.34	34.95±4.97
	1.5	2.29±0.13*	65.41±5.07**
	3.0	3.59±0.32	75.51±7.16**

Mean±S.E.(n=6)

Onset: time from drug injection to righting reflex disappearance.

Sleeping time: time from onset to righting reflex recovery.

Statistically significant difference: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  as analyzed by oneway ANOVA following by Duncan's multiple range test.

SRe: 生酸棗仁醇提取物 SRw: 生酸棗仁水提取物

SFe: 炒酸棗仁醇提取物 SFw: 炒酸棗仁水提取物

SHe: 蜜酸棗仁醇提取物 SHw: 蜜酸棗仁水提取物

SSe: 焦酸棗仁醇提取物 SSw: 焦酸棗仁水提取物

## 二、對小白鼠協調運動、肌肉鬆弛之影響：

如表二所示，由懸垂試驗(Traction test)得知酸棗仁各炮炙品均不影響小白鼠協調運動及肌肉鬆弛作用。

Table 2. Effects of water or ethanol extracts of Zizyphi Semen on traction performance in mice.

Drugs	Dose (g/kg, p.o.)	No. of mice	No. of mice which fell within 5 seconds after drug treated administration			
			30	60	90(min)	120
Control	3.0	6	0	0	0	0
SRe	3.0	6	1	0	0	0
SFe	3.0	6	0	0	0	0
SHe	3.0	6	0	0	0	0
SSe	3.0	6	0	0	0	0
SRw	3.0	6	0	0	1	0
SFw	3.0	6	0	0	0	0
SHw	3.0	6	0	0	1	0
SSw	3.0	6	0	1	0	0

SRe: 生酸棗仁醇提取物 SRw: 生酸棗仁水提取物

SFe: 炒酸棗仁醇提取物 SFw: 炒酸棗仁水提取物

SHe: 蜜酸棗仁醇提取物 SHw: 蜜酸棗仁水提取物

SSe: 焦酸棗仁醇提取物 SSw: 焦酸棗仁水提取物

## 三、對鼠自發運動量之影響

如Fig2、Fig3所示，酸棗仁炮炙品之醇提取物，及水提取物對小白鼠自發運動量均有抑制作用。口服1.5g/kg於20分鐘時即顯示有抑制現象，且醇抽取組(SRe、SFe、SHe、SSe)較水抽取組(SRw、SFw、SHw、SSw)之抑制作用明顯。口服後20至120分有抑制運動量現象，且以SSe於80分鐘抑制作用最明顯( $P < 0.01$ )。

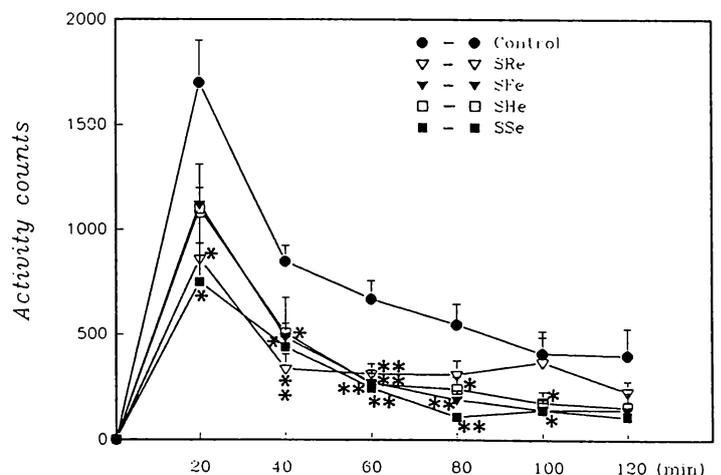


Fig.2 Effects of ethanol extracts of Zizyphi Semen on the locomotor activity in mice.

\*significantly different from control group(\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , Duncan's multiple range test).

SRe: 生酸棗仁醇提取物 SFe: 炒酸棗仁醇提取物

SHe: 蜜酸棗仁醇提取物 SSe: 焦酸棗仁醇提取物

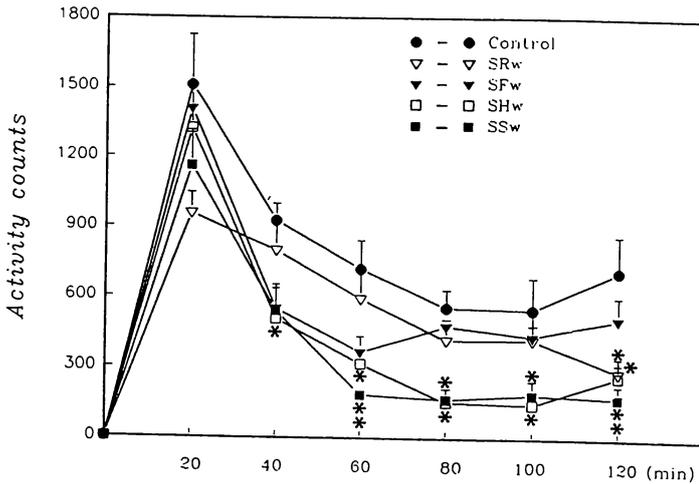


Fig.3 Effects of water extracts of Zizyphi Semen on the locomotor activity in mice.

\*significantly different from control group (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , Duncan's multiple range test).

SRw: 生酸棗仁水抽取物 SFw: 炒酸棗仁水抽取物

SHw: 蜜酸棗仁水抽取物 SSw: 焦酸棗仁水抽取物

#### 四、高效液相層析法(HPLC)測定酸棗仁各炮炙檢品中酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)之含量

##### (1)酸棗仁皂苷之定量法:

利用高效液相層析法,分析酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)之含量,得酸棗仁皂苷A標準品及其炮炙品之層析圖。

由三種已知濃度之酸棗仁皂苷A之標準溶液,注入HPLC後,經Axxiom Chromatography Data System分析所得HPLC層析圖之波峰面積與酸棗仁皂苷A的含量之間關係作圖,經線性迴歸,製得之標準濃度檢量線。

##### (2)酸棗仁及其炮炙品之Jujuboside A含量變化:

酸棗仁各炮炙品之水抽取物經HPLC分析結果,並未測得酸棗仁皂苷A(Jujuboside A),而酸棗仁各炮炙品之醇抽取物經HPLC分析定量結果的Jujuboside A含量之平均值、標準偏差(S.D)及變異係數(C.V)如表三所示,焦棗仁中Jujuboside A之含量明顯高於其它炮炙品,依次為蜜棗仁、炒棗仁、生棗仁。

Table 3.每克酸棗仁所含Jujuboside A之量(mg)

檢品\No	1	2	3	Mean	SD	CV
SRe	8.31	8.31	8.40	8.34	0.0519	0.62%
SFe	13.08	12.97	13.03	13.03	0.0551	0.42%
SHe	15.60	15.79	15.70	15.69	0.0944	0.60%
SSe	25.20	25.04	25.00	25.08	0.1058	0.42%

SRe: 生酸棗仁醇抽取物 SFe: 炒酸棗仁醇抽取物

SHe: 蜜酸棗仁醇抽取物 SSe: 焦酸棗仁醇抽取物

## 討 論

酸棗仁始載於神農本草經,列為上品,主治「心腹寒熱,邪結氣聚,四肢酸疼,濕痺,久服安五臟,輕身延年」。本草綱目記載:「主煩心不得眠」,目前中醫臨床上廣泛用於精神衰弱失眠症,為鎮靜安眠要藥。酸棗仁的炮炙與否(生與熟),其主治功效(治不得眠或嗜眠)自古就有爭議。五代史後唐刊石藥驗云「酸棗仁睡多生使,不得睡炒熟」,為古籍中對酸棗仁生、熟具有不同功效之最早記載,宋圖經又引用「睡多生使,不得睡炒熟」,明本草綱目李時珍曰「其仁甘而潤,故熟用療膽虛不得眠,煩渴虛汗之證。生用療膽熱好眠,皆足厥陰少陽藥也。」但陶弘景謂「味極酸。東人噉之醒睡,與此療不得眠,正反矣。」宋開寶曰「其子肉味酸,食之使不思睡,核中人服之療不得眠。」深師方曰「酸棗並生用療不得眠,豈便以煮湯為熟乎。」由以上典籍記載歸納酸棗仁無論生、熟應有療不得眠之功效,酸棗味酸食之醒睡用來療好眠。而現代藥理學研究中,許鴻源教授曾報告<sup>(3)</sup>酸棗仁無論炮炙與否均具有中樞抑制及催眠作用,且本院陳和昌博士以酸棗仁湯治焦慮及失眠症之研究報告指出,酸棗仁生或炒,在臨床上無差異。

本人曾探討酸棗仁湯對於中樞神經系統的作用,就酸棗仁湯方劑及其各單味藥材分別以藥理學方法進行研究,顯示酸棗仁湯乙醇抽取物有縮短巴比妥藥誘發睡眠時間,並具有用量依存性延長其睡眠時間,口服3.0g/kg延長的鼯鼠誘發睡眠時間幾達二倍,五種單味藥中只有酸棗仁醇抽取物6.0g/kgp.o.有延長作用<sup>(6)</sup>。然而有關於酸棗仁炮炙品對於藥理作用所產生之影響、及其成分變化間之相互關係,至今尚未

見有報告。因此本研究以現代分析化學及行為藥理學的方法，探討其成分與藥理作用之相關性。

本研究之鎮靜安眠實驗中酸棗仁各炮炙品之醇提取物及水提取物均能延長hexobarbital所誘發之睡眠時間，並具有用量依存性延長其睡眠時間，而醇提取物延長睡眠時間之作用較水提取物強，此與酸棗仁之鎮靜成分酸棗仁皂苷(Jujuboside A)主要溶解於醇溶液中有關，各炮炙品口服1.5g/kg即可延長小白鼠誘發睡眠時間達二倍以上，且以焦炙酸棗仁之鎮靜作用最強。

在小白鼠自發運動實驗中，發現口服給予酸棗仁各炮炙品(1.5g/kg)20分鐘後即有運動抑制之情形，其中以醇提取物較明顯，且以焦炮炙品抑制運動量最明顯。此與本所謝氏、許氏<sup>(6)</sup>以及渡邊<sup>(7)</sup>、柴田<sup>(8)</sup>報告酸棗仁醇提取物具強力鎮靜、安神作用的結果一致，也可證實酸棗仁在別錄記載「主煩心不得眠」之效能。本實驗生棗仁與炒棗仁兩種炮炙品，延長睡眠之時間大致相當，此與許鴻源教授<sup>(3)</sup>、張志杰<sup>(9)</sup>報告所指出的酸棗仁生、炒對抑制中樞神經系統的催眠鎮靜效果是相同的說法一致，而與黃文興等報告「久炒油枯，會失去鎮靜作用」<sup>(5)</sup>之說法不同。

在鼯鼠之懸垂試驗(Traction test)中，口服給予酸棗仁各炮炙品(3g/kg)，均無肌肉鬆弛之作用，顯示酸棗仁縮短鼯鼠自發運動量之鎮靜安眠作用與肌肉鬆弛無關。

本所前酸棗仁湯<sup>(6)</sup>及本實驗結果顯示，乙醇提取物具有較強的抗痙攣及鎮靜等中樞抑制作用，前者曾以現代行為藥理學方法，探討其作用機轉。其對於中樞神經的抑制作用，可能與神經傳遞物中catecholaminergic system有關，並具有抗攻擊性(antiaggressive)及馴服(taming)作用。Rastogi報告<sup>(10)</sup>具有抗攻擊性及馴服作用者常具有抗焦慮作用。又Ohwada<sup>(11)</sup>在研究酸棗仁湯對成人睡眠腦波圖(EEG)之影響結果報告，本方對REM期睡眠無顯著改變，此可顯示由酸棗仁湯可誘發近似自然睡眠。此外謝氏、高氏亦曾探討酸棗仁湯對於腦內神經傳遞物質serotonergic system及GABAergic

system的作用，結果顯示酸棗仁湯具有抑制serotonergic system活性的作用，對GABAergic system作用並不明顯。近年來，許多專家學者探討焦慮的形成原因，認為與中樞catecholaminergic和serotonergic兩系統有關；benzodiazepines之具有鎮靜、抗焦慮作用乃是因抑制此兩系統，且benzodiazepines之副作用，如肌肉鬆弛、運動不協調被認為與GABAergic system有關<sup>(12)(13)</sup>，顯示此類藥具有重疊性(overlapping)副作用，而從謝氏等之報告<sup>(6)</sup>，顯示酸棗仁湯與catecholaminergic system和serotonergic system之活性有關，與GABAergic system之關係較小，由此可說明為何酸棗仁湯在臨床上對焦慮解除作用較具專屬性，且無運動不協調、肌肉無力、宿醒、REM反彈等副作用，且酸棗仁湯是藉著抑制邊緣葉系統之dopamine及serotonin的轉換率來產生抗焦慮的作用；而benzodiazepines之焦慮解除作用，據報告與降低midbrainhindbrain處之noradrenaline-serotonin之轉換率有關<sup>(12)(13)</sup>，該實驗之結果顯示酸棗仁湯之作用位置及作用機轉與benzodiazepines有所不同。綜上論述，酸棗仁湯之作用機轉可能與catecholaminergic system及serotonergic system有關，而與GABAergic system之活性較無關，且其作用位置可能位於邊緣葉系統。

根據中藥已知有效成分，研究中藥炮炙前後化學成分的變化，用以闡明中藥炮炙原理，改善炮炙方法是中藥炮炙學之發展趨勢之一。而有關酸棗仁的有效成分，1978年以前國內外有關文獻中均記載為皂苷類，從1978年起，Won Sickwoo對酸棗仁的有效成分進行了一系列研究，認為皂苷類的黃酮類均為酸棗仁鎮靜催眠的有效成分<sup>(14)</sup>據報告指出皂苷類的溶解性常無一定的規律，一般能溶解於水和醇中，有些皂苷也可溶解於氯仿和乙酸乙酯，但難溶於醚和苯，溶解度還受糖分子數目和苷元上極性基團的影響，若糖分子多，苷元上極性基團多，則在水中的溶解度大，反之，在水中的溶解度少。因酒容易溶解酶，所以炮炙輔料常用酒<sup>(15)</sup>。而本研究之抽提皂苷成分流程中，由醇抽得之成分經HPLC分析之結果證明確實含有

Jujuboside A，然由水抽得的成分經HPLC分析結果，並未顯示含有Jujuboside A之成分，因此證明酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)主要溶解在醇提取物中，而溶解在水提取物之部分可能較少，因此更進一步證實鎮靜催眠之主成分“Jujuboside A”是屬於醇溶性。同時也印證了本研究之鎮靜安眠實驗，說明酸棗仁各炮炙品的醇提取物，其延長睡眠時間之作用所以較水提取物強之原因。

酸棗仁屬於種子類藥材，而果實、種子類等藥材之果皮、種皮堅硬，溶劑難以滲入，影響成分的溶解，加熱炮炙後，可使果皮、種皮爆裂，有利於主成分、微量元素及其它成分的溶解出來。本研究以HPLC分析定量的結果，以焦酸棗仁所含酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)之含量最高，其次為蜜棗仁、炒棗仁、生棗仁。證明藥材經過加溫炒炙或加固體輔料炒炙後，由於熱量和輔料對藥材產生不同的影響，藥材的純度、粉碎性、溶解性、保存性、性狀(色、香、味)、均得到改善，具有提高藥材的質量及穩定性的作用<sup>(16)</sup>。含有苷類成分的藥物通常同時含有其專一的分解酶，在一定的溫度和濕度下容易被相應的酶所水解，如槐花由於酶的作用可使芸香苷分解而失去療效，花類藥物中的花色也因酶的作用而變色脫瓣，所以常用烘、曬、炒等方法破壞或抑制酶的活性，這也是一種保證藥物療效的措施<sup>(17)</sup>。本實驗的結果可推論酸棗仁經炮炙後可破壞其中所存在之酶，使藥材中的苷類化合物得以保存下來。

姚景南研究報告指出苷類藥材的炮炙輔料要用酒、蜜，酒能使苷溶解，蜜糖可增加苷元的溶解度，促進吸收，增加療效<sup>(16)</sup>。而本實驗經HPLC分析定量之結果顯示酸棗仁各炮炙品之醇提取物確實含有酸棗仁皂苷A(Jujuboside A)之成分，但各炮炙品之水提取物並未測得Jujuboside A之成分，且蜜炙酸棗仁Jujuboside A之含量較生棗仁及炒棗仁為高，這些結果說明苷類藥材的炮炙輔料須用酒及蜜之說法。

據徐楚江之研究指出，含揮發油的藥材，經加熱炮炙，揮發油顯著減少，炒炭減少約百分之八十，炒焦減少約百分之四十，煨或土炒減少約百分之二十，醋炙、酒炙、鹽炙、蜜炙

、麩炒及米泔水炙等約損失百分之十至百分之十五。而在本實驗中，酸棗仁炮炙品之鎮靜效用不因炮炙溫度的升高而降低，因此其鎮靜之主成分很可能不存於揮發油中。

綜合以上結果，酸棗仁鎮靜之成分，主要溶解在醇抽物中，且以焦炙酸棗仁之鎮靜作用最強，這可能是與酸棗仁經焦炙後，其鎮靜成分Jujuboside A含量增加，且較容易溶解在醇溶液之中有關。至於是否具有其它鎮靜成分，則有待研究。經本研究結果建議酸棗仁炮炙以焦炙法為佳，並可用蜜及酒當炮炙輔料，以促進主成分之溶解，僅此提供中醫臨床用藥之參考。

## 謝 辭

本研究承本學院81年度專題研究計劃(80-48)經費補助及明通化學製藥公司洪乙仁藥師於化學成分之協助，得以順利完成，特此致謝。

## 參考文獻

1. 宋·唐慎微：重修政和經史證類備用本草(金·張存惠重刊)，卷12，木部上品，南天書局，臺北，1976；298。
2. 許鴻源：中藥之炮炙，新醫藥出版社印行，臺北，1980；827。
3. 許鴻源：中藥之炮炙，新醫藥出版社印行，臺北，1980；830。
4. 黃文興：酸棗仁的鎮靜催眠作用，山東醫刊，1957；1：4。
5. Hsieh MT, Chen JC, Hsu PH, Shibuya T: Effects of Suanzaorentang on behavior changes and central monoamines. Proc. Natl. Sci. Council 1986；10：263-8。
6. Watanabe I, Saito H, Takagi K: Pharmacological studies of Zizyphus Seed. J. Pharmacol 1973；23：563-9。
7. 柴田丸，福島正子：酸棗仁之急慢性毒性和鎮靜作用。藥學雜誌，1975；95：465。
8. Rastogi RB, Agarwal RA, Lapierre YD: Effects of acute diazepam and clobazam on spontaneous locomotor activity and central amine metabolism in rats. Eru. J. Pharmacol. 1977；43：91-5。
9. Ohwada S, Ohama N, Shimada T: Effect of

- Suanzaorentang for healthy young adults on sleep EEG. Proc. Symp Wakan-Yaku 1983 ; 16 : 235-9.
- 10.Hsieh MT, Shibuya T, Chen HC : The effects of clobazam and diazepam on central GABAergic system. J Taiwan Pharm. Assoc. 1984 ; 36 : 187-95.
- 11.Fielding S, Hoffman I : Pharmacology of antianxiety drugs with special reference to clobazam. Brit. J. Clin. Pharmacol 1979 ; 7 : 7-15.
- 12.Fuxe K, Agnati L, Bolme P : The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamine neurons, In : Mechanism of action of benzodiazepine, ( Costa E, Greengand P eds. ) Raven Press, New York, 1975 ; 945.
- 13.Stein L, Wise CD, Belluzzi JD : Effect of benzodiazepines on central serotonergic mechanism. In : Mechanism of action of benzodiazepines. ( Costa E, Greengand P eds ) Raven Press, New York, 1975 ; 29-44.
- 14.Won SW, Sam SK : Acylated flavone-C-glycosides from the seeds of Zizyphus jujuba. Phytochemistry 1980 ; 19 : 2791-6.
- 15.徐楚江，葉定江：中藥炮製學，上海科學技術出版社，1985；12。
- 16.許鴻源：國外醫學中醫分冊。1984；5：56。
- 17.姚景南，蕭鑫和：中藥炮製學，廣東科技出版社，1984；16。

# STUDIES ON THE PREPARATIONS OF ZIZYPHI SPINOSI SEMEN ON SEDATION AND THE CHANGES OF ITS BIOACTIVE CONSTITUENTS

Ming-Tsuen Hsieh Chiu-Nai Lin Shun-Chueh Huang  
Kuang-Hsiung Chang

*Institute of Chinese Pharmaceutical Science  
China Medical College*

Suanzaoren ( Zizyphi Spinosi Semen ) is first recorded in the book of Shen-Nung-Pen-Tsao as goods of superior quality to cure coldness and burning of the viscera, gathering of the evil and flocking of spirit, aching of limbs, and paralysis caused by high humidity. When taken long, it pacifies the viscera, making oneself easy to carry along and live longer. Pen-Tsao-Kang-Mu is cited to say to treat vexatious insomnia. At present, it is widely applied clinically to neurasthenia insomnia by Chinese physicians as an important tranquilizer for insomnia. Different uses between raw and prepared Suanzaoren are first observed in the book of Cheng-Lei-Pen-Tsao, but modern pharmacological experiments and clinical observations as well as component analysis prove that there is no evident discrepancy between them in regard with function of tranquilizing to sleep. There are many opinions about this, however. Some believe that both raw and prepared application are workable, with the slightly broiled more beneficial for extracting components excepting that long broiling causes oil to dry up and thus to loss tranquilizing effects. Some hold that its effective tranquilizing components have something to do with ethanol-solubility while others think that they do with water-solubility. As a matter of fact, opinions about tranquilizing effects of differently decocted Suanzaoren are indeed abundant and confusing.

For this study, therefore, four different decocted Suanzaoren are prepared.....raw, fried, preserved in honey and scorched. Each of them is extracted with water as well as ethanol and put to experiment as to its tranquilizing and pain relieving to investigate discrepancy of their pharmacological actions. Content of Jujuboside A contained in each of the prepared in measured by HPLC method.

The results of the experiment of tranquilizing and pain relieving showed that each of the prepared Suanzaoren has evident function of tranquilizing and pain relieving, with ethanol crude extract works stronger than water crude extract, the tranquilizing and pain relieving effect of scorched Suanzaoren being the strongest though its tranquilizing effect has nothing to do with relaxation of muscle. As a result of analysis of content change in Jujuboside A in each of the prepared Suanzaoren with an aid of HPLC method, it is found out that ethanol extracts of scorched Suanzaoren has the highest content, and Suanzaoren preserved in honey ranks second high, while fried Suanzaoren ranks next and raw Suanzaoren comes last. The content change may be caused by destruction of resolved enzyme contained there in after heating of the Suanzaoren, making jujuboside A, a glycoside compound preserved. No element of Jujuboside A is measured among water extracts of Suanzaoren. Obviously, jujuboside A is mainly solved in ethanol solution and rather scarcely solved in water solution, which explains the reason why the effect of tranquilization and sedation effect of Suanzaoren crude ethanol extracts is stronger than that of water extracts and why that of scorched Suanzaoren is the strongest. To put together what have been said above, tranquilizing and pain relieving components of Suanzaoren is mainly solved in ethanol extracts. Therefore, it is suggested that Suanzaoren be better prepared by scorched method. Honey and liquor may be used as side stuffs of the decocted.

**Key words :** Suanzaoren, Sedation, Jujuboside A