

# 厚朴不同炮炙品之藥理學比較研究

謝明村 黃秀華 彭文煌 林穎志 張光雄

中國醫藥學院 中國藥學研究所

## 摘 要

本研究將厚朴各炮炙品(生品、薑浸、薑煮、薑炒焦)，分別以水及 95%乙醇抽取，再以鎮靜、肌肉鬆弛、抗痙攣、抗浮腫等實驗探討各炮炙品藥理作用之差異性，並進一步探討藥理作用最有效炮炙品的作用機轉。最後以高效液相層析法(HPLC)測定厚朴各炮炙品中所含厚朴酚(magnolol)及和厚朴酚(honokiol)之含量，以探討其藥理作用與成分間關係。

實驗結果顯示，厚朴各炮炙品 95%乙醇粗提取物具有延長 hexobarbital 誘發的睡眠時間，抑制大鼠運動量，延長 strychnine 所引起之 clonic convulsion 的時間及 picrotoxin 所引起 tonic convulsion 的時間，對由  $\lambda$ -carrageenan 誘發發炎有抑制作用，且不具肌肉鬆弛作用。其中以生品 95%乙醇粗提取物之藥理作用最強，且能增強由  $\alpha$ -MT、5-HTP、muscimol 所誘發之運動量降低作用，減弱 apomorphine、PCPA 所誘發之運動量興奮作用。又由高效液相層析法(HPLC)中測得厚朴各炮炙品 95%乙醇粗提取物中厚朴酚及和厚朴酚含量，其中以生品含量最高，其次為薑浸、薑煮、薑炒焦，而水提取物則具肌肉鬆弛作用，但並未測得厚朴酚及和厚朴酚之含量。

綜合上述，厚朴各炮炙品 95%乙醇粗提取物具鎮靜，抗痙攣，抗浮腫等作用，其中以上品 95%乙醇粗提取物之藥理作用最顯著，而其鎮靜機轉則可能與抑制 catecholaminergic system 活性及增加 serotonergic system 和 GABAergic system 之活性有關。

**關鍵詞：**厚朴；炮炙；藥理學

## 前 言

中藥是預防和治療疾病的良藥，爲了治癒疾病，必需要有質量合格的中藥，才能發揮應有的防治作用，使病人早日恢復健康。中藥炮炙是中國醫藥學寶庫中一項重要組成部份，有獨特的理論和技術，長期以來對中藥的應用產生極大影響，更是在中醫辨證用藥基礎上所發展形成之一門傳統製藥技術。

聯絡人：謝明村

通訊處：台中市學士路 91 號

電話：(04)2053366 轉 8621 (04)2050273

中藥炮炙在歷代本草中早有記載，更已發展成中醫特色。神農本草經序錄曰：「藥…有毒無毒，陰乾暴乾，採造時月，生熟，土地所出，真偽新陳，並各有法。」即包含藥材炮炙的內容。漢代名醫張仲景所著的金匱玉函經指出：「有須燒、煉、炮炙，生熟有定，順方是福，逆之者殃。」明嘉靖年間，陳嘉謨所著本草蒙荃記載：「凡藥製造，貴在適中，不及則功效難求，太過則氣味反失，……。」由此可知炮炙可改變藥材之藥性及療效。

厚朴為木蘭科(Magnoliaceae)植物厚朴(*Magnolia officinalis* R<sub>EHD</sub>.et W<sub>ILS</sub>.)的根皮，首載於神農本草經，列為中品。依本經記載：「厚朴主治中風傷寒，頭痛，寒熱驚悸，氣血痺，死肌，去三蟲。」中醫臨床用為治療胸腹部脹滿感為主徵之消化器疾患，及以不安、神經症等廣義精神神經疾患<sup>(1)</sup>。對厚朴的炮炙有薑炙、薑棗炙、糯米粥炙、鹽炙、酒炙、土炙、蜜炙、酥炙、醋炙、蝦炙等10餘種方法<sup>(2)</sup>，其炮炙目的，在宋本草衍義說明「味苦，不以薑炙，則棘人喉舌。」元湯液本草云：「如腹脹，用薑制厚朴。」臨床上以薑炙厚朴為主<sup>(3)</sup>，且厚朴和薑汁比例也以10:1效果最好<sup>(4)</sup>。

現代藥理研究顯示厚朴中厚朴酚及和厚朴酚具有中樞抑制<sup>(5)</sup>，抗菌<sup>(6)</sup>等作用，然有關其炮炙品之藥理作用比較至今未見有探討，因此本研究擬針對厚朴各炮炙品之水及95%乙醇粗提取物對鎮靜、肌肉鬆弛、抗痙攣、抗浮腫等藥理作用做比較，並進一步以高效液相層析法，測定厚朴各炮炙品中厚朴酚(magnolol)及和厚朴酚(honokiol)之含量，藉以了解其藥理作用與主要成分含量間之關係，並進一步探討其作用機轉，以作為臨床應用上之參考。

## 材料與方法

### 一、實驗藥材之製備：

本實驗所使用之藥材經鑑定，其基原為木蘭科植物厚朴 *Magnolia officinalis* R<sub>EHD</sub>.et W<sub>ILS</sub>.之乾燥樹皮或根皮。

#### 1. 厚朴之炮炙：

- (1) 生厚朴:將原藥材洗淨，除去表面粗皮，浸水後切為2mm薄片曬乾即可。(以下簡稱MR)
- (2) 10%薑浸厚朴:取厚朴2kg、生薑200g(10:1)。將厚朴泡於生薑汁中浸漬一天，取出飲片，曬乾。(以下簡稱MD)
- (3) 10%薑煮厚朴:取厚朴2kg、生薑200g(10:1)。厚朴加生薑湯予以攪拌後至電磁爐(溫度50°C)中煮至濃縮水乾。(以下簡稱MB)
- (4) 10%薑炒焦厚朴:取厚朴2kg、生薑200g

(10:1)。生薑加水搗為汁與厚朴混拌後，於電磁爐中用武火(210°C)炒至紅色為止。(以下簡稱MS)

#### 2. 厚朴各炮炙品之抽取：

(1) 95%乙醇抽取:厚朴各炮炙品(生品、10%薑浸、10%薑煮、10%薑炒焦)分別以適量95%乙醇作溶媒，分次在50°C迴流抽取、過濾，重覆抽取四次，合併抽取液，於50°C下進行減壓濃縮成膏狀，再於50°C烘箱中乾燥，即分別得到：

- (a) 厚朴生品95%乙醇粗提取物(以下簡稱MRe)。
  - (b) 厚朴薑浸95%乙醇粗提取物(以下簡稱MDe)。
  - (c) 厚朴薑煮95%乙醇粗提取物(以下簡稱MBe)。
  - (d) 厚朴薑炒焦95%乙醇粗提取物(以下簡稱MSe)。
- 併計算其抽取率。

(2) 水抽取:同95%乙醇抽取法，四種不同厚朴炮炙品以水抽取即可分別得：

- (a) 厚朴生品水粗提取物(以下簡稱MRw)。
  - (b) 厚朴薑浸水粗提取物(以下簡稱MDw)。
  - (c) 厚朴薑煮水粗提取物(以下簡稱MBw)。
  - (d) 厚朴薑炒焦水粗提取物(以下簡稱MSw)。
- 並計算其抽取率。

### 二、厚朴檢品之製備(HPLC分析定量用)

#### 1. 厚朴標準品之製備：

精秤5mg之厚朴酚(magnolol)、和厚朴酚(honokiol)標準品，置於一個100ml之容量瓶，加入80ml之Methanol至超音波振盪使完全溶解，放冷，加入Methanol至100ml混合均勻，再以0.45um之濾膜過濾，其濃度為0.05mg/ml。

#### 2. 厚朴各炮炙品(生品、薑浸、薑煮、薑炒焦)95%乙醇製備：

先精秤1.0g之厚朴各炮炙品，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後，再以濾紙過濾，收集濾液後於50°C下減壓濃縮呈浸膏狀，再以正己烷抽取，得水不溶部分加95%乙醇溶解，得乙醇溶液以Pb(OAc)<sub>2</sub>過濾，得濾液，加Methanol使成100ml混合精取10ml之該溶液置於另一個100ml之容量瓶，加入Methanol至100ml混合，離心10min(1200rpm)，以0.45um濾網過濾，其濃度為1.0mg/ml。(抽取流程如圖一所示)

#### 3. 厚朴各炮炙品(生品、薑浸、薑煮、薑炒焦)

水抽取製備:先精秤 1.0g 之厚朴藥材, 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後, 再以濾紙過濾, 收集濾液後於 50°C 下減壓濃縮呈浸膏狀, 以下步驟同 95%乙醇製備。(抽取流程如圖一所示)

### 三、試藥：

1. pentylenetetrazol, strychnine nitrate, Picrotoxin,  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine methyl ester HCl ( $\alpha$ -MT), apomorphine(APO), 5-hydroxytryptophan(5-HTP), dl-p-chlorophenylalanine (PCPA), muscimol (MUS),  $\lambda$ -carrageenan. (sigma).
2. hexobarbital sodium(日本東京化成工業), baclofen(BAC, 日本第一製藥).
3. methanol (Mallinckrodt), n-butanol(E. MERCK).

### 四、實驗動物：

本研究所使用動物有下列兩種:

1. ICR 系雄性小鼠, 體重 20--25 公克
2. Sprague-Dawley 系雄性大鼠, 體重 200--250 公克

### 五、對 hexobarbital 誘發的睡眠時間之影響：

厚朴各炮炙品水和 95%乙醇粗提取物以不同劑量(0.5g/kg, 1.0g/kg)口服給于小鼠, 於給藥 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)<sup>(7)</sup>。對照組給 vehicle。

### 六、對中樞神經興奮劑引起痙攣之影響：

厚朴各炮炙品之水和 95%乙醇粗提取物分別以劑量 1.0 g/kg 口服給于小鼠, 於給藥 60 分鐘後, 再給各種中樞神經興奮劑 strychnine (2 mg/kg, i.p.), picrotoxin (10mg/kg, s.c.), pentylenetetrazol (120 mg/kg, i.p.), 觀察記錄誘發小鼠陣發性痙攣(clonic seizure)的時間及從陣發性痙攣至強直性痙攣(tonic seizure)的時間(即死亡的時間)<sup>(8)</sup>。對照組給 vehicle。

### 七、抗浮腫試驗：

首先將大鼠於右後足跟作記號, 並測量給藥前之體積, 而後口服給予劑量 1.0 g/kg

厚朴各炮炙品之水和 95%乙醇粗提取物, 半小時後於右後足皮下注射致炎物 1% ( $\lambda$ -carrageenan, 誘發足蹠浮腫後, 連續以 plethysmometer 測其排水量, 每 30 分鐘測一次, 連續測六次, 比較對照組及給藥組間之差異<sup>(9)</sup>。比較組給予 vehicle。

$$\text{浮腫率(edema rate)} = \frac{B-A}{A} \times 100\%$$

A : 注射前之排水量

B : 第 n 次後之排水量

### 八、對大鼠自發運動量之影響：

運動量之測定係使用紅外光矩陣式動物行為量測系統(OPTO-VARIMEX Activity Meter; Columbus; USA), 記錄大鼠自發運動行為的變化。大鼠口服給予厚朴各炮炙品之水和 95%乙醇粗提取物 0.5 g/kg、1.0 g/kg 後 55 分鐘後放入此裝置內適應, 待 5 分鐘後開始記錄, 觀察並連續記錄 2 小時, 每組 6 隻。實驗時間為上午八時至下午六時。對照組給 vehicle。

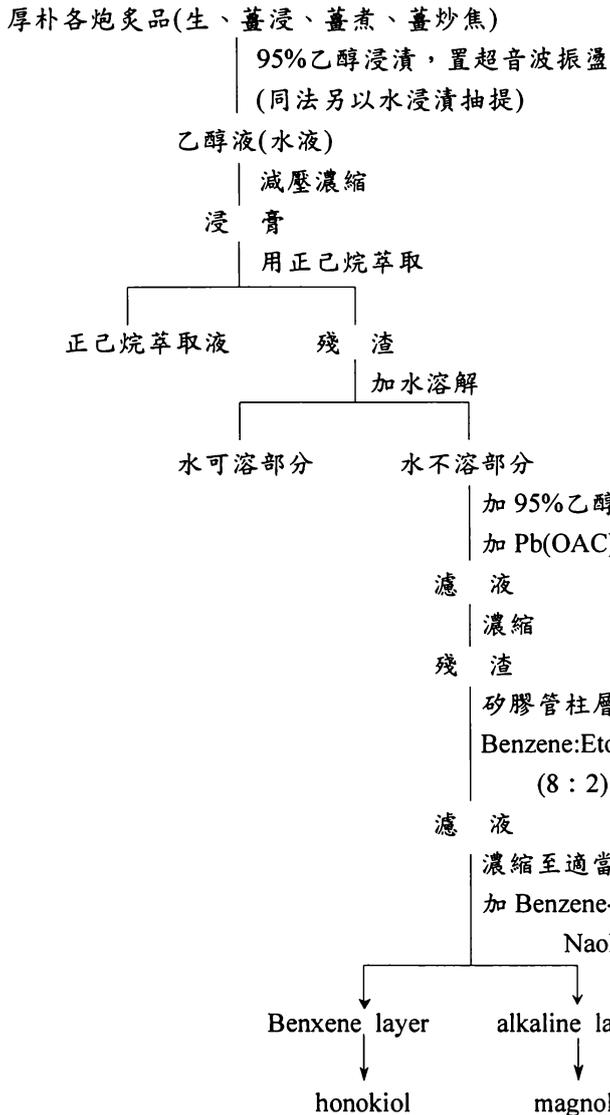
### 九、對改變腦內 catecholaminergic, serotonergic 及 GABAergic 系統之物質所引起自發運動量之影響：

將厚朴生品 95%乙醇粗提取物(1.0 g/kg) 60 分鐘前口服給予, 再與下述物質分別併用, 依前法(方法八), 于測定前 5 分鐘將大鼠移入運動量測定裝置適應, 待 5 分鐘後開始記錄, 觀察並連續記錄 2 小時。對照組給 vehicle。

本實驗所使用於改變腦內 monoaminergic 及 GABAergic 系統物質的劑量及時間分別為: APO(0.3 mg/kg, s.c.)10 分鐘前給于, 需於使用前新鮮配製(10);  $\alpha$ -MT(50 mg/kg, i.p.)2 小時前給藥<sup>(11)</sup>。5-HTP(50 mg/kg, i.p.)30 分鐘前給藥<sup>(12)</sup>。PCPA(200 mg/kg, i.p.)24 小時前給藥<sup>(13)</sup>。muscimol (0.3 mg/kg, i.p.)10 分鐘前給予<sup>(14)</sup>。

### 十、高效能液相層析法(HPLC)測定厚朴各炮炙品中厚朴酚(magnolol)及和厚朴酚(honokiol)之含量變化：

分別精確秤取厚朴標準品及依圖一之流層圖製備之厚朴各炮炙品水抽取或 95%乙醇抽取檢品, 以外標法測定之, 注入高效液相層析儀中分析。每種檢品各檢測三次, 取其



圖一、厚朴酚及和厚朴酚提取流程圖厚朴各炮炙品(生、薑浸、薑煮、薑炒焦)

平均值, 即可測得含量之平均值。實驗所用之 HPLC 系統其檢測器及積分儀分析條件如下:

#### 1. HPLC 系統:

- (1) 分離管(column): Inertsil 5 ODS-2 (4.6 x 250 mm)
- (2) 移動相(mobile phase): Acetonitrile/2% Acetic acid in DI water= 60: 40(A :B)
- (3) 流速(flow rate): 1.0 ml/min
- (4) Pressure: 85 kg/cm<sup>2</sup>

2. 檢測器 (Detector): Waters Associates Model 441

3. 積分儀(Integrator): Waters Associates Model 745

#### 十一、統計學分析:

本實驗所有結果的數據, 均以 oneway-

ANOVA 分析變異數, 再以 Scheffe test 檢定其間差異的顯著性, 凡 p 值小於 0.05 以下時, 則認為有統計意義。

## 結果

### 一、對 hexobarbital 所誘發睡眠時間之影響:

如表一所示, 厚朴各炮炙品之粗提取物在不同劑量(0.5 g/kg, 1.0 g/kg)下, 對 hexobarbital 所誘發之睡眠時間(sleeping time), 以 95% 乙醇提取物具有延長作用。其中以厚朴生品之 95% 乙醇提取物效果最顯著。

### 二、對中樞神經興奮劑引起痙攣之影響:

實驗結果如表二所示, 厚朴各炮炙品中以 95% 乙醇提取物對 Strychnine 的 clonic con-

Table 1 Effects of water or 95% ethanol extracts of Magnolia of ficalis on the hexobarbital-induced hypnosis in mice.

Drug	Dose (g/kg,p.o.)	Onset (min)	Sleeping Time (min)
Control	-	3.71±0.22	42.43±1.71
MRw	0.5	3.80±0.14	46.61±0.90
	1.0	3.91±0.21	52.81±3.22
MDw	0.5	3.85±0.13	36.20±0.92
	1.0	3.87±0.26	47.25±2.46
MBw	0.5	3.92±0.14	38.80±2.51
	1.0	3.90±0.17	30.52±4.25
MSw	0.5	3.79±0.12	27.41±0.92
	1.0	3.41±0.25	37.43±1.02
MRe	0.5	3.63±0.18	87.81±4.90**
	1.0	3.25±0.24	110.80±7.91***
MDe	0.5	3.51±0.12	69.72±3.70*
	1.0	3.78±0.28	87.12±5.11**
MBe	0.5	3.35±0.15	69.91±5.01*
	1.0	3.57±0.21	81.10±3.30**
MSe	0.5	3.32±0.19	54.25±1.71
	1.0	3.58±0.20	65.41±2.01*

Data represented as Mean±S.E.M(n=6)

Onset:righting reflex disappear.

Sleeping time:time of onset to righting reflex recover.

\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001 as compared with the control group ANOVA for repeated measures followed by Scheffe test).

MRw:生厚朴水提取物

MDw:薑浸厚朴水提取物

MBw:薑厚朴水提取物

MSw:薑炒焦厚朴水提取物

MRe:生厚朴水提取物

MDe:薑浸厚朴水提取物

MBe:薑厚朴水提取物

MSe:薑炒焦厚朴水提取物

Table 2 Anticonvulsive effects of water or 95% ethanol extracts of *Magnolia officinalis* in mice

Induced Drugs	Drugs	Dose (g/kg.p.o)	C.C (min)	T.C (min)
Stuychnine	Control	-	2.51±0.02	0.14±0.02
	MRw	1.0	2.54±0.11	0.12±0.11
	MDw	1.0	2.29±0.14	0.11±0.02
	MBw	1.0	2.32±0.05	0.11±0.12
	MSw	1.0	2.35±0.07	0.14±0.04
	MRe	1.0	4.05±0.11***	0.19±0.01
	MDe	1.0	3.32±0.14**	0.12±0.01
	MBe	1.0	2.83±0.12*	0.15±0.01
	MSe	1.0	2.77±0.11*	0.14±0.12
Picrotoxin	Control	-	1.84±0.21	4.63±0.32
	MRw	1.0	1.62±0.13	5.05±0.31
	MDw	1.0	1.97±0.22	5.14±0.23
	MBw	1.0	1.44±0.25	4.41±0.15
	MSw	1.0	1.43±0.28	4.52±0.19
	MRe	1.0	1.75±0.21	7.91±0.62**
	MDe	1.0	1.91±0.22	6.42±0.72*
	MBe	1.0	1.65±0.28	6.38±0.69*
	MSe	1.0	1.40±0.41	6.17±0.60
Pen-tylenetetrazole	Control	-	0.71±0.12	1.83±0.21
	MRw	1.0	0.63±0.15	0.64±0.11
	MDw	1.0	0.78±0.11	1.96±0.25
	MBw	1.0	0.62±0.17	1.43±0.20
	MSw	1.0	0.54±0.26	1.47±0.15
	MRe	1.0	0.62±0.19	1.75±0.18
	MDe	1.0	0.56±0.08	1.99±0.14
	MBe	1.0	0.63±0.12	1.67±0.24
	MSe	1.0	0.71±0.13	1.51±0.05

Data represented as Mean±S.E.M (n=6). C.C.:time to clonic convulsion. T.C:time between onset of clonic convulsion and tonic convulsion. \*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001 as compared with the control group(ANOVA cor repeated measured followed by Scheffe test) Abbreviations are the same as those in Table 1.

vulsion 時間和 Picrotoxin 的 tonic convulsion 的時間均有延長作用，且以生品藥理作用最好。而厚朴各炮炙品之粗提取物對 Pen-tylenetetrazol 引起的痙攣均無影響。

三、抗浮腫實驗：

如表三所示，厚朴各炮炙品 95% 乙醇提取物對於λ-carrageenan 所誘發之浮腫在 150 分鐘後均有抑制作用。

四、對自發運動量之影響：

如圖二-(A)，二-(B)，所示，厚朴以生品、薑浸、薑煮之 95%乙醇抽 1.0g/kg 對大鼠運動量有降低作用。而口服給于 0.5g/kg，只有生品 95%乙醇提取物具有降低作用。

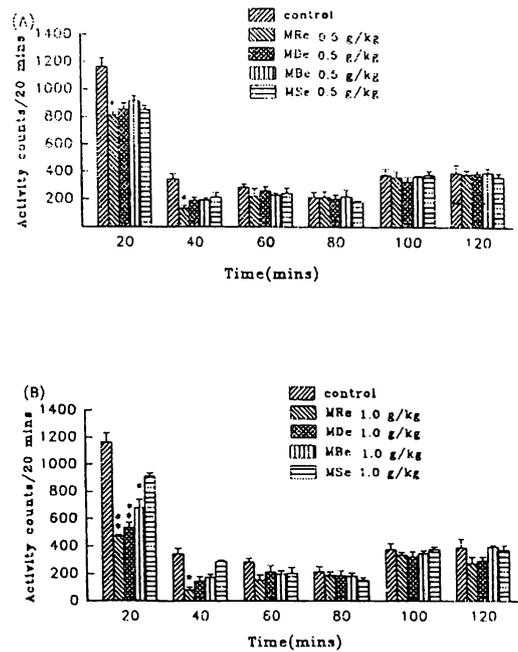
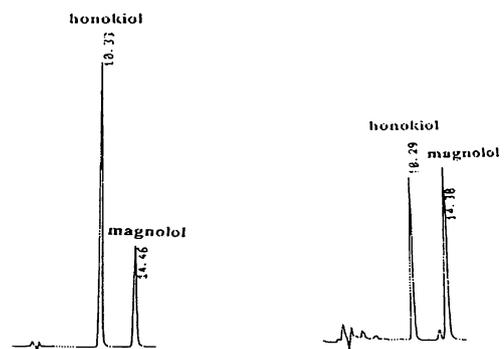


Fig 2. Effect of 95% ethanol extract of *Magnolia officinalis* on the locomotor activity in rats. Data represented as Mean±S.E.M (n=6). \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 as compared with the control group (ANOVA for repeated measures followed by Scheffe test; n=6). Abbreviations are the same as those in Table 2.

五、對改變腦內 catecholaminergic, serotonergic 及 GABAergic 系統之物質所引起自發運動量之影響：

如表四所示，α-MT (50 mg/kg, i.p.)，5-HTP (50 mg/kg, i.p.)及 Muscimol (0.3 mg/kg, i.p.)單獨給藥，可顯著降低大鼠自發運動量，當與厚朴生品 95%乙醇提取物(1.0g/kg)併用後，其運動量降低作用更顯著。Apomorphine (0.3 mg/kg, s.c.)，PCPA (200 mg/kg, i.p.)單獨給藥，可顯著增加大鼠自發運動量，當與厚朴生品 95%乙醇提取物(1.0 g/kg)併用後，可明顯抑制其運動量增加現象。

六、高效液相層析法(HPLC)測定厚朴各炮炙



Magnolol及 Honokiol 標準品溶液之 HPLC層析圖譜 厚朴生品(95%乙醇抽)之HPLC層析圖譜

Table3 Effects of water or 95% ethanol extracts of *Magnolia officinalis* on swelling of Rat Hind Paw induced by  $\lambda$ -carrageenan.

Drugs	Dose (g/kg,p.o)	Swelling degree of response(%)					
		30min	60min	90min	120min	150min	180min
Control	-	31.7±1.52	46.36±2.57	46.69±1.64	58.11±3.18	66.54±3.67	69.45±3.30
MRw	1.0	30.25±3.31	46.31±2.58	40.55±2.14	57.66±2.10	59.19±3.00	68.18±2.16
MDw	1.0	32.89±3.11	38.38±3.14	49.59±1.63	46.76±1.32	69.49±1.12	76.80±3.17
MBw	1.0	39.68±3.18	46.95±4.23	53.16±3.62	67.82±4.22	65.36±5.13	67.94±3.04
MSw	1.0	36.13±1.59	48.99±2.45	53.62±2.66	59.24±0.84	62.03±2.34	63.41±3.94
MRe	1.0	28.07±1.08	37.76±1.79	38.49±2.14	48.37±2.63	27.06±3.14**	30.86±4.33**
MDe	1.0	29.32±2.93	38.19±2.44	40.65±2.32	46.73±3.84	37.14±4.54*	38.94±4.68*
MBe	1.0	30.69±2.29	40.16±2.36	37.70±1.77	54.56±3.28	39.79±1.54*	40.77±1.99*
MSe	1.0	31.95±3.18	46.34±2.82	44.28±3.93	61.42±3.99	40.56±1.19*	50.1±4.08

$$\text{Mean} = \frac{\text{Time of Postadministration} - \text{Time of Preadministration}}{\text{Time of Preadministration}} \times 100\%$$

Data represented as Mean±S.E.M (n = 6).

\*p<0.05, \*\*p<0.01 as compared with the control group(ANOVA for repeated measures followed by Scheffe test; n=6).

Abbreviations are the same as those in Table 1.

Table 4 Effects of MRe on the changes in locomotor activity produced by  $\alpha$ -MT, APO, 5-HTP, PCPA, MUS in rats.

Group	Locomotor activity counts per:					
	20min	40min	60min	80min	100min	120min
Control	1174.3±64.5	348.3±20.6	283.8±12.7	219.3±15.4	374.1±25.8	387.1±38.7
MRe	477.4± 4.6	80.6± 6.5	154.8±26.8	187.1±13.3	335.4±15.3	270.9±32.2
$\alpha$ -MT	200.3± 5.4	167.7± 4.8	154.7±13.5	78.7±5.1	90.3±5.7	34.8±5.6
$\alpha$ -MT	141.9± 5.2	85.6± 9.8	12.6±2.4*	19.3±3.5	27.1±4.8	32.7±4.3
APO	2571.3±73.5	2514.2±76.4	671.4±44.1	282.8±35.3	297.1±10.6	428.3±15.6
APO+MRe	2357.4±56.4	757.1±36.0**	285.7±10.6*	185.7±8.7	328.6±11.4	171.4±10.3
5-HTP	377.3±12.3	240.2±11.4	168.3±20.7	186.7±14.2	142.7±11.4	108.5±9.7
5-HTP+MRe	349.3± 9.1	144.2± 8.9*	153.3±11.6	65.3±5.4*	57.3±6.3	57.3±6.9
PCPA	1275.3±42.5	512.5±18.7	325.4±8.6	180.3±25.0	468.7±18.8	400.2±26.1
PCPA+MRe	887.5±35.0	287.5±18.7*	262.6±7.7	156.2±11.8	300.0±10.4	250.1±18.6
MUS	562.5±26.2	237.5±11.4	200.0±11.5	231.2±18.7	375.0±25.0	156.3±8.6
MUS+MRe	387.5±11.9	231.3±10.2	162.5±14.3	225.0±14.6	337.5±12.5*	75.4±9.2

MRe=1.0g/kg 95% ethanol extract of *Magnolia officinalis* 1 hr prior to testing.

$\alpha$ -MT:50mg/kg  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine 2 hr prior to testing.

APO:0.3mg/kg apomorphine 10 min prior to testing.

5-HTP:50mg/kg 5-hydroxytryptophan 30 min prior to testing.

PCPA=200mg/kg *d*1-*p*-chlorophenylalanine 24 hr prior to testing.

MUS=0.3mg/kg muscimol 10 min prior to testing.

\*P<0.05, \*\*P<0.01 as compared with its combined drug, respectively.

品中厚朴酚(magnolol)、和厚朴酚(honokiol)之含量：

厚朴各炮炙品之水抽取物經 HPLC 分析結果，並未測得厚朴酚(magnolol)、和厚朴酚(honokiol)之含量。而厚朴各炮炙品之 95% 乙醇粗抽取物經 HPLC 定量分析結果，厚朴酚(magnolol)、和厚朴酚(honokiol)含量之平均

值如表五所示，以厚朴生品中厚朴酚(magnolol)及和厚朴酚(honokiol)之含量最高、依次為薑浸、薑煮、薑炒焦。

## 討 論

厚朴始載於神農本草經，列為中品，主

Table 5. Magnolol and Honokiol content in different preparations of *Magnolia officinalis*

	Magnolol(mg/g)	Honokiol(mg/g)
MRe	8.14±0.12	2.78±0.15
MDe	7.23±0.17	2.15±0.10*
MBe	6.03±0.20	1.51±0.11*
MSe	4.62±0.11	1.02±0.10**

Data represented as Meant ±S.E.M(N=3).

\*P<0.05, \*\*P<0.01 as compared with the control group (ANOVA for repeated measures followed by Scheffe test).

治『中風傷寒，頭痛，寒熱驚悸，氣血痺，死肌，去三蟲。』本草綱目亦記載：『厚朴溫中益氣，消痰下氣，療霍亂及腹痛脹滿，胃中冷逆，胸中嘔不止，泄痢淋瀝，除驚，去留熱，心煩滿，厚腸胃。』中醫臨床用於治療胸腹部脹滿感為主徵之消化器疾患，及以不安、神經症等廣義精神神經疾患<sup>(1)</sup>。現代藥理學研究證實厚朴主成分厚朴酚(magnolol)具有中樞抑制<sup>(5)</sup>、抗血小板凝集<sup>(15)</sup>與抗發炎<sup>(16)</sup>等作用。對厚朴炮炙方法有薑炙、薑棗炙、糯米粥炙、鹽炙、土炙、蜜炙、酥炙、醋炙、等 10 餘種方法<sup>(2)</sup>，臨床上以薑炙為主<sup>(3)</sup>。然有關厚朴不同炮炙品對其藥理作用有何影響，至今尚未見有報告。因此本研究擬以現代定量分析化學(HPLC)及行為藥理學方法，來探討厚朴不同炮炙品之成分與藥理作用變化間之關係，並就藥理作用最強者進一步探討其作用機轉。

實驗結果顯示厚朴不同炮炙品之水和 95% 乙醇粗提取物，口服之 LD<sub>50</sub> 均大於 10 g/kg。但於腹腔注射時，厚朴各炮炙品中以生品之毒性最大，炒焦品之毒性最小，且水提取物之毒性大於 95% 乙醇提取物。由此顯示，厚朴所含毒性成分易受溫度破壞，且較易溶於水中（數據未顯示）。

在 hexobarbital 誘發睡眠及運動量實驗中，厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物能延長 hexobarbital 所誘發之睡眠時間，並可降低大鼠之自發運動量，更由肌肉鬆弛試驗(Traction test)中發現厚朴 95% 乙醇粗提取物不具肌肉鬆弛作用（數據未顯示），由此顯示厚朴各炮炙 95% 乙醇粗提取物具有鎮靜作用，而此鎮靜作用與肌肉鬆弛無關，且其中以生品 95% 乙醇粗提取物之鎮靜作用最顯著。然厚朴不同炮炙品之水提取物，則具有肌肉鬆弛作用。

據報告指出，厚朴中分離出一種水溶性生物鹼(厚朴鹼)，具肌肉鬆弛作用<sup>(17)</sup>，故本實驗結果是否為厚朴鹼之作用，有待進一步研究。又由成分分析結果顯示厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物中，測得厚朴酚及和厚朴酚含量以生品最高，其次為薑浸，薑煮，薑炒焦。水層粗提取物則未測得厚朴酚及和厚朴酚。由此顯示厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物具鎮靜作用可能與厚朴酚及和厚朴酚含量變化有關。

本研究為進一步探討厚朴生品 95% 乙醇粗提取物之鎮靜作用與中樞神經傳遞物質(catecholamine, 5-HT, GABA)間之關係，因此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，如λ-MT, apomorphine, 5-HTP, PCPA, muscimol, baclofen，以了解厚朴生品 95% 乙醇粗提取物之鎮靜作用與中樞神經傳遞物質之關聯性。

APO 為 dopamine 接受器之致效劑，可使大鼠自發運動量增加，厚朴生品 95% 乙醇粗提取物對 APO 所誘發之自發運動量興奮作用有抑制作用。λ-MT 為 catecholamine 生合成途徑中 tyrosine hydroxylase 之抑制劑<sup>(18)</sup>，能阻斷 tyrosine 轉化為 dopa<sup>(19)</sup>，干擾 catecholamines (DA、NE)之合成<sup>(20)</sup>，降低 catecholaminergic system 活性，使大鼠自發運動量減少；厚朴生品 95% 乙醇粗提取物對λ-MT 所誘發之自發運動量降低亦有協同作用。由此可知厚朴生品 95% 乙醇粗提取物之鎮靜作用與 catecholaminergic system 抑制有關。

5-HTP 為 serotonin(5-HT)之前驅物質，能增加中樞 serotonin 之量，使自發運動量降低<sup>(21)</sup>，厚朴生品 95% 乙醇粗提取物可增強 5-HTP 誘發的運動量抑制作用。PCPA 乃是 tryptophan hydroxylase 抑制劑，可使腦內 serotonin 濃度降低，使多巴胺神經原去抑制，而使自發運動量增加<sup>(22)</sup>，厚朴生品 95% 乙醇粗提取物可拮抗 PCPA 所誘發的自發運動量興奮現象。顯示厚朴生品 95% 乙醇粗提取物之運動量抑制可能與增強 serotonergic system 之活性有關。

在中樞神經系統 GABA receptors 可分為 GABA<sub>A</sub> receptors 與 GABA<sub>B</sub> receptors<sup>(23)</sup>；GABA<sub>A</sub> receptors 主要與心臟血管的調節、抗焦慮及

成年鼠之抗痙攣作用有關<sup>(24)</sup>，而 GABA<sub>B</sub> receptors 則與鎮痛心臟血管的調節抗憂鬱及幼鼠的抗痙攣作用有關。muscimol 為 GABA<sub>A</sub> receptors 之致效劑，可減低大鼠自發運動量<sup>(14)</sup>。baclofen 為 GABA<sub>B</sub> receptors 之致效劑，可使大鼠之自發運動量降低<sup>(25)</sup>。厚朴生品 95% 乙醇提取物可降低 muscimol 所誘發之自發運動量降低現象，而對 baclofen 誘發之自發運動量降低現象則無作用（數據未顯示）。顯示厚朴生品 95% 乙醇提取物運動量抑制作用與增強 GABAergic system 之活性有關，且其主要可能作用於 GABA<sub>A</sub> receptor。strychnine 及 picrotoxin 為常用之中樞神經興奮劑，strychnine 主要作用於 spinal cord 能阻斷突觸後抑制，為 glycine 拮抗劑<sup>(26)</sup>；picrotoxin 為 GABA 拮抗劑，主要作用於腦幹，可阻斷突觸前抑制<sup>(27)</sup>。厚朴 95% 乙醇粗提取物明顯延長 strychnine 所引起之 clonic convulsion 的時間及延長 picrotoxin 所引起 tonic convulsion 的時間，顯示厚朴 95% 乙醇粗提取物之抗痙攣作用可能與興奮 GABAergic 突觸前抑制作用和興奮 glycine 突觸後抑制作用有關。

在由  $\lambda$ -carrageenan 誘發發炎過程中，1962 年 Winter 等人已先使用 1%  $\lambda$ -carrageenan 注射大鼠足蹠，結果引發足蹠腫脹，並於注射後連續量得 3 小時後浮腫體積。事實上，( $\lambda$ -carrageenan 注入足蹠所引起之浮腫是雙相性反應<sup>(28)</sup>，且隨時間之不同而有不同之媒介物質釋放， $\lambda$ -carrageenan 注射後，前 90 分鐘 histamine 及 serotonin 先行釋放出來，而在 90-150 分鐘時則與 kinins 有關，在 150 分鐘以後則與 prostaglandins 及 leukotrienes 之釋放有關<sup>(29)</sup>。實驗結果顯示厚朴各炮炙品 95% 乙醇提取物對於  $\lambda$ -carrageenan 所誘發之足蹠浮腫於 150 分鐘後具抗浮腫作用，顯示厚朴各炮炙品 95% 乙醇提取物對 prostaglandins 及 leukotriene 之釋放具有抑制作用，且以生品 95% 乙醇粗提取物抑制效果最顯著，其次為薑浸、薑煮、薑炒焦，而水提取物則無效。並由定量實驗中證實，厚朴生品 95% 乙醇粗提取物中厚朴酚及和厚朴酚含量高於其它炮炙品，其次為薑浸、薑煮、薑炒焦，據此推論厚朴具抗浮腫作用可能與厚朴中厚朴酚及和厚朴酚成分含量變化有關。

綜合上述結果顯示，厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物具鎮靜、抗痙攣、抗浮腫作用，且以生品 95% 乙醇提取物作用最強，其次為薑浸、薑煮、薑炒焦。又厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物中，以生品含厚朴酚及和厚朴酚的量較高，其次為薑浸、薑煮、薑炒焦，而水粗提取物則未測得厚朴酚及和厚朴酚，顯示厚朴各炮炙品 95% 乙醇粗提取物之鎮靜、抗痙攣、抗浮腫作用可能與厚朴酚及和厚朴酚含量變化有關。而鎮靜作用之機轉則可能與抑制 catecholaminergic system 活性及增加 serotonergic system 和 GABAergic system 之活性有關。因此本研究結果建議厚朴應使用生品、且以 95% 乙醇抽取為佳，僅此提供作為中醫臨床用藥之參考。

## 謝 辭

本研究承蒙明通化學製藥股份有限公司陳廠長明和惠予貴驗儀器之操作，於此致上十二萬分之謝意。

## 參考文獻

1. 唐冰:厚朴的研究和臨床應用。中國中藥雜誌 1990;15(8):55-57。
2. 張炳鑫:中藥炮炙品古今演變評述，人民衛生出版社，北京 1991;352。
3. 馮敬群;李靜等:厚朴炮炙初探，陝西中醫 1990;11(3):133-134。
4. 虞清、盛景芬:厚朴不同炮制品中厚朴酚與和厚朴酚的高效液相色譜分析，中國中藥雜誌 1992;17(7):404-406。
5. Watanabe K, Watanabe H Goto Y, Yamaguchi M, Yamamoto N, Hagino K Pharmacological properties of magnolol and honpkiol extracted from *Magnolia officinalis*: central depressant effects. *Planta Medica* 1983;49: 103-108.
6. Clark AM, EL-feraly FS, Li WS. Antimicrobial activity of phenolic constituents of *Magnolia grandiflora* L. *J Pharmaceutical Sci* 1981; 70 (8):951-952.
7. 高木敬次郎，小澤光:藥物學實驗，南山堂

- 株式會社，日本 1978;69。
- 8.高木敬次郎，小澤光:藥物學實驗，南山堂株式會社，日本 1978;64-65。
  - 9.Winter CA, Risley EA, and Nuss GW. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Antiinflammatory Assay* 1962; 544-547.
  - 10.Montanaro N, Vaccheri A, Dall' OR, 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: 214-219.
  - 11.Widerlov E, Lewander T. Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine; time- and dose-response relationships. *N-S Arch Pharmacol* 1978; 304:111-123.
  - 12.Pycock CT, Ahorton RW, Carter CJ. Interactions of 5-hydroxytryptamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid with dopamine In: Pycock CT, Ahorton RW (eds), *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978;19:323-324.
  - 13.Fibiger HC, Campbell BA. The effect of parachlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity in rats. *Neuropharmacology* 1971; 10:25-32.
  - 14.Laviola G, Alleva E. Ontogeny of muscimol effects on locomotor activity, habituation and pain reactivity in mice. *Psychopharmacology* 1990; 102: 41-48.
  - 15.Teng CM, Yu SM, Chen CC, Huang YL, Huang TF. EDRF-release and  $Ca^{++}$ -channel blockade by magnolol, an antiplatelet agent isolated from Chinese herb *Magnolia officinalis*, in rat thoracic aorta. *Life Sci* 1990; 47: 1153-1161.
  - 16.Wang JP, Hsu MF, Raung SL, Chen CC, Kuo JS, Teng CM: Antiinflammatory and analgesic effects of magnolol. *N-S Arch Pharmacol* 1992; 346: 707-12.
  - 17.王浴生：中藥藥理與應用，人民衛生出版社，北京 1983;770-774。
  - 18.Spector S, Sjoerdsma A, Vdenfriend S: Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by (-methyl-p-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 147: 86-95.1
  9. Widerlov E, Lewander T: Inhibition of the in Vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rats brain after (-methyl-tyrosine; Time and dose response relationships. *N-S Arch Pharmacol* 1978; 304: 111-23.
  - 20.Thornburg JE, Moore KE Relative importance of dopaminergic and noradrenergic neuronal system for the stimulation of locomotor activity induced by amphetamine and other drugs. *Neuropharmacology* 1973;12: 853- 866.
  - 21.Everett GM. Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinephrine and serotonin in mice. *Adv Biochem Psychopharmacology* 1974; 10: 261-262.
  - 22.Kenneth KB, Weissman A. p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 154(3): 499-516.
  - 23.Matsumoto RR GABA receptors: are cellular difference reflected in function? *Brain Res Rev* 1989; 14: 203-325.
  - 24.Tirelli E, Jodogne C, Perikel JJ. Adult-like biphasic neurobehavioral changes induced by a GABAA agonist in infant and weanling mice. *Dev Brain Res* 1991; 61: 207-215.
  - 25.Arias-Montano JA, Martinez-Fong D, Aceves J. (-aminobutyric acid (GABAs) receptor-mediated inhibition of tyrosine-hydroxylase activity in the striatum of rat. *Neuropharmacology* 1991;30: 1047-1051.
  - 26.Johnston GAR. Neuropharmacology of amino acid inhibitory transmitter. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (Eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th Edn.. Macmillan Publishing Co. Inc. New York, 1985: 582-585.
  - 27.Tanaka K. Studies on veratrum alkaloids. X. X. Actions of veratrum alkaloids upon the central nervous system of mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 113: 89-99.

28. Vinegar R, Schreiber W, Hugo R. Biphasic development of carrageenin edema in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166(1): 961-966.
29. Holsapple MP, Yim GKW. Therapeutic re-

duction of ongoing carrageenin induced inflammation by lipo-oxygenase, but not cyclo-oxygenase inhibitors, *Inflammation* 1984; 8 (3): 223-230.

# Comparative pharmacological studies on the decoctions of *Magnolia officinalis*

Ming-Tsuen Hsieh Hsiu-Hua Huang Wen-Huang Peng  
Ying-Chih Lin Kuang-Hsiung Chang

*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College*

## Abstract

In this study, four different decoctions from *magnolia officinalis*—raw, dipped, boiled and scorched were extracted with water and 95% ethanol separately. We compared the analgesic, muscle relaxation, anticonvulsive and antiinflammatory effects of each decoction. The contents of magnolol and honokiol were also measured by HPLC method. The results showed that the 95% ethanol crude extracts prolonged the sleeping time induced by hexobarbital in mice, clonic convulsion time induced by strychnine and tonic convulsion time induced by picrotoxin, and reduced the locomotor activity in rats, the swelling volume of rat's hind-paw induced by carrageenan. It potentiated the hypomotility produced by (MT, 5-HTP, muscimol). It also reduced the hypermotility produced by apomorphine, PCPA. Among the ethanol crude extract of *magnolia officinalis*, the raw *magnolia officinalis* has the highest contents of magnolol and honokiol, and the dipped *magnolia officinalis* ranks second high, while boiled Hopu ranks next and the scorched *magnolia officinalis* comes last. The water crude extracts had the function of muscle relaxation but can not find the contents of magnolol and honokiol. From these results, it was found that the 95% ethanol crude extracts had analgesic, anticonvulsive and antiinflammatory effects. The hypomotility produced by the 95% ethanol crude extract of raw *magnolia officinalis* might be involved in the inhibition of the catecholaminergic system activities and the increase of the serotonergic and GABAergic activities.

Key words : *Magnoliae cortex* : Preparations : Pharmacology.