

第一章 緒言

隨著社會的高度發展與生活水平的提高，糖尿病已繼腫瘤、意外、腦血管、心臟病之後的第五大疾病，糖尿病之併發症甚多，包括高血壓、心臟病、腦梗塞、神經及視網膜病變等。近幾年研究發現，糖尿病患者之葡萄糖代謝失常，會導致體內高度糖化終端產物（advanced glycation endproducts, AGEs）增加^(1,2)，並造成記憶能力及學習操作障礙之現象，此與老年痴呆症之臨床表徵相同，而老年痴呆症之病因甚多，如：Alzheimer's disease、Parkinson's disease 及糖尿病等。老年痴呆症是一種隨著年齡增長而引起的腦神經退化疾病，屬於廣泛性腦機能障礙，對於人的記憶、人格、行為和情緒均有影響。已知之致病因子及腦內代謝變化，包括：腦血循降低、葡萄糖代謝失常及蛋白質變性，進一步形成 AGEs，形成癡呆症患者之三大組織病理特徵：神經元纖維纏結、老年斑及顆粒性小體。因此，在動物研究上，我們利用 streptozotocin⁽³⁾ 誘導大鼠，造成高血糖、記憶能力及學習操作障礙之模式來模擬此病症。研究發現，學習記憶與腦內葡萄糖代謝的變化有關，體內之 glucose 使用率增加，會使得腦內血醣濃度上升，增加腦內能量之供給，活化腦內神經系統，所以，血糖之多寡應與學習記憶之能力有密切之關聯性⁽⁴⁾。

而中醫學之衰老理論，主在「腎虛」、「脾虛」及「氣血兩虛」；在老年癡呆症之用藥中，亦以益腎溫陽、滋陰補血及健脾益氣等方劑之使用率最頻繁。因此，本研究將六味地黃丸、補中益氣湯、知柏八味丸、歸脾湯等四種中藥補益劑進行水抽取後，以水迷宮來評估其對

streptozotocin 誘發高血糖鼠所造學習障礙之前處理或治療效果，同時亦測定標準葡萄糖耐受性，血中葡萄糖，insulin 及腦內單胺濃度之變化，以其了解上述方劑在 streptozotocin 誘發高血糖鼠學習操作障礙作用與 glucose、insulin 及單胺濃度的關係。

第二章 總論

第一節 補益劑之文獻考查

凡滋補人體氣血陰陽之不足，或可醫治虛證之方劑，稱為補益劑或補養劑⁽⁵⁾。其主要作用為人體全部機能如正常且平衡，人即健康，中醫理論將此種狀況稱「陰陽調和」。陰與陽如失去平衡，及陽過剩或陰不足，可使其發生病態。此種失調有陽實陰虛、陰虛陽實兩種。不足者則補之，過剩者則瀉之，此係失調實之治療原則。對陰不足的補劑稱為補陰劑（肝、腎之虛）；對陽不足的補劑則謂補陽劑（脾、肺、心之虛）。而補益之方法主要有氣虛、血虛、陰虛、陽虛四種。有補氣、補血兩補、補陰、補陽、清暑益氣，陰陽平補、溫中去寒等類別。本論文就補氣之補中益氣湯、補血之歸脾湯、補陰之六味地黃丸及知柏八味丸三類各擇一到二方，予以探討其補益劑之藥理動物實驗，以求其滋補之原理與應用所在。

一、六味地黃丸之文獻考察

（一）六味地黃丸之方劑學考查

六味地黃丸是治療人體陰虛一切疾病之良藥，補益命門真水之專劑。無論小兒，成人凡屬腎肝陰虛者，用之皆可獲效。其在近代廣泛地運用於內、外、婦、兒等多科疾患，尤其對於多種棘手的慢性頑固性或消耗性疾病，用之有恆，猶有殊功。

六味地黃丸出典於宋代醫家錢乙小兒藥證直訣 卷下諸方⁽⁶⁾，其由熟地黃、山茱萸、乾山藥、澤瀉、牡丹皮、白茯苓所組成，全方具有滋補肝腎的功效，主治肝腎陰虛，虛火上炎所致腰膝痠軟，頭目眩暈，耳鳴耳聾，盜汗遺精，或骨蒸潮熱，或手足心熱，或消渴，或虛火牙痛，舌燥喉痛，舌紅苔少，脈細數。紅爐點雪 卷三⁽⁷⁾指出“六味丸古人制以統治痰火諸證，又謂己病未病，並宜服之。此蓋深得病之奧也。何則，痰火之作，始於水虧火熾金傷，絕其生化之源乃爾。觀方中君地黃佐山茱、山藥，使以茯苓、牡丹皮、澤瀉者，則主益水清金敦土之意可知矣。蓋地黃一味為補腎之專品，益水之主味，孰勝此乎。而山藥者，則補脾之藥品。已脾氣實則能運化水穀之精微，輸歸腎臟而充精氣，故有補土益水之功也。而山茱萸、茯苓、丹皮，皆腎經之藥，力助地黃之能。其澤瀉一味，雖曰接引諸品歸腎，然方意實非此也。蓋茯苓、澤瀉皆取其瀉膀胱之邪。古人用補藥，必兼瀉邪。邪去則補藥得力。一避一闔，此乃玄妙。後世不知此理。專一于補。所以久服必致偏勝之害。六味之設，何其神哉”。

茲將六味地黃丸相關之獻整理如下：

朝代	作者	出典	主治	組成
宋	錢乙	小兒藥證直訣 ⁽⁶⁾	腎怯失音，凶開不合，神不足，目中白睛多。	熟地黃八錢、山茱萸、乾山藥各四錢、澤瀉、牡丹皮（去

			皮)、白茯苓各三錢
宋 陳自明	校注婦人良方 ⁽⁷⁾	腎虛發熱，作渴，小便淋祕，痰壅失音，咳嗽吐血，頭目暈眩，眼花耳聾，咽喉燥痛等症	熟地黃八兩、山茱萸、乾山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮（去皮）、白茯苓各三兩
明 程鳳雛	慈幼新書 ⁽⁸⁾	小兒年大，頭縫開解不合，腎氣不足，腦髓空虛。	地黃八兩、山茱萸（去核）、山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮、白茯苓各三兩
明 張潔	仁術便覽 ⁽¹⁰⁾	婦人陰血不足無子，形體瘦弱無力，腎氣久，久新憔悴，寢汗發熱，五臟齊損，遺精便血，消渴淋濁	熟地黃八兩、山茱萸肉、乾山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮（去皮）、白茯苓各三兩
清 汪訥庵	湯頭歌訣 ⁽¹¹⁾	腰酸足軟，足跟痛，小便淋利，遺精夢泄，頭暈目眩，自汗盜汗，亡血，消渴，尺汗虛大	熟地黃八兩、山茱萸、山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮（去皮）、茯苓各三兩
清 顧松園	顧氏醫鏡 ⁽¹³⁾	腎水不足，發熱作渴，氣壅痰咳，頭暈目眩，	熟地黃八兩、山茱萸、乾山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮、白茯

		眼花耳聾。	苓各三兩。若作湯飲，則小其劑
清 喻嘉言	醫門法律 ⁽¹⁴⁾	下焦躁熱，小便澀而數，腎氣虛，久新憔悴，寢汗發熱，五臟齊損，瘦弱虛煩，骨蒸下血，自汗盜汗等症。	懷熟地八兩、山茱萸肉、乾山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮（去皮）、茯苓各三兩
趙賢齊	中醫成方典 ⁽¹⁵⁾	諸虛百損，形體瘦弱，四肢無力，腎氣虛損多睡少食，骨蒸勞熱作渴，腰疼耳鳴，淋漓。	熟地黃八兩、山茱萸、山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮、茯苓各三兩

(二) 六味地黃丸藥理學作用文獻考察

本方主治的陰虛證本質，通過研究已有所闡明，其是一種涉及多系統、器官功能及形態異常的全身性疾病，如已發現患者有腎上腺皮質等內分泌腺的不同程度的退變、萎縮，乃至功能紊亂，交感神經功能偏亢，能量代謝增高，細胞免疫功能低下，血流及微循環異常等，其藥理作用及現代臨床運用如下：

1. 抗腫瘤作用：實驗證明，本方具有抗腫瘤作用，其中對於鼻咽癌有一定之療效⁽¹⁶⁾，而對於甲狀腺腫瘤之改善效果則特別顯著⁽¹⁷⁾。並能對抗氮芥（nitrogen mustards）一些化學放射療法，所產生的副作用有減輕的效果^(18,19,20)；尤其對白血球下降之功效特別明顯⁽²¹⁾。

2. 調節免疫功能作用：對於細胞免疫功能的抑制，在調節免疫系統方面，經證實六味地黃丸可提高細胞免疫功能，具顯著之免疫增強活性^(22,23)。六味地黃丸對於正常或病理狀態下的免疫功能均有不同程度的改善作用，一般認為可能是與免疫細胞的功能活性有關，刺激抗體產生和補體的分泌，並經由預防免疫器官的萎縮和重量的減輕等途徑來發揮其作用⁽¹⁷⁾。

3. 糖尿病防治作用：一般糖尿病患，長期接收胰島素的治療後，會出現耐受性，或造成肝、腎的損傷之副作用，基於這理由，我們使用中醫臨床常用的糖尿病治療有效方，六味地黃丸來加以探討⁽²⁴⁻²⁵⁾，而此方對於血糖方面之調節，是近年來研究的一個重點。在動物實驗中發現本方具有治療糖尿病的功效，且不具副作用⁽²⁶⁾；經

六味地黃湯治療後的糖尿病大鼠，心肌中過氧化脂質明顯降低，表示六味地黃湯有利於防治糖尿病伴隨心肌病的病人⁽²⁷⁾。

4. 抗衰老作用：衰老發生的原因至今尚未完全明瞭，其學說眾多，有衰老體細胞突變說、基因調節說、密碼限制學說、蛋白質變性說、自由基的產生等，而根據自及超氧化歧化（superoxide dismutase；SOD）系統活性有關，而在人體外細胞培養的老化模式來探討六味地黃丸抗衰老機轉，發現本方可以提高細胞之 SOD 及 GSH-Px（glutathione peroxidase）酵素活性，並推論藉由提升 SOD 酵素活性而清除自由基以達抗衰老療效⁽²⁸⁾。

5. 降血脂作用：高脂血症多以頭暈、胸悶、倦怠乏力、舌苔厚膩為主要之臨床表現，屬中醫“濕阻”範疇。現代藥理動物實驗研究證明，六味地黃丸能降低高脂血症鼠血清中膽固醇和甘油三脂的含量⁽²⁹⁾，而實際用於臨床上亦獲得滿意的療效⁽³⁰⁾。

6. 學習記憶障礙改善作用：按本所之研究發現⁽³¹⁾，六味地黃丸能改善藥物所誘發之學習獲得及記憶鞏固等不同形式之記憶障礙作用。

除了上述之外，六味地黃丸尚有保肝之作用⁽³²⁾、降血壓⁽¹⁷⁾、提高精子活動力⁽³³⁾等，雖然此方有如此廣泛於學習與記憶方面之探討卻不多，故就針對這方向來進行本實驗的研究。

二、補中益氣湯之文獻考察

(一) 補中益氣湯之方劑學文獻考查

補中益氣湯出自金元 李東垣之內外傷辨惑論⁽³⁴⁾中，是臨床最常用的方劑之一。方中黃耆大補肺脾元氣，升陽舉陷，益氣固表為主藥，人參、白朮、甘草健脾益氣，輔助黃耆共成補中益氣之功。升麻升舉清陽，柴胡疏達少陽三焦氣機，助黃耆共呈升陽舉陷之效，陳皮利氣醒脾，使補氣而無氣滯之弊，當歸養血調肝，使柴胡疏肝而不損及肝血，全方共奏健脾益氣，升陽舉陷之功。茲將與補中益氣湯相關之獻整理如下：

朝代 作者	出典	主治	組成
金 元	內外傷辨惑論 (34)	飲食勞倦、心火亢甚	黃耆、炙甘草各五分、人參（去蘆）、升麻、柴胡、橘皮、當歸（酒洗）、白朮以上各三分
明 徐春圃	古今醫統大全 (35) 內傷門	治內傷勞役、元氣下陷、發熱、一切內虛、口不知味、四肢無力、倦怠嗜臥、蒸蒸發熱。	黃耆、人參各一錢、升麻、柴胡各兩分、陳皮、炙甘草各五分、當歸、白朮各七分

明 徐春圃	古今醫統大全 (35) 虛損門	治勞倦傷脾、胃氣下陷、發熱不退、飲食無味、四肢無力以動、言語懶發。	黃耆、人參各一錢、升麻、柴胡各兩分、陳皮、炙甘草各五分、當歸、白朮各七分
明 張	景岳全書 ⁽³⁷⁾	治勞倦傷脾、中氣不足、清陽不升、外感不解、體倦食少、寒熱虐痢、氣虛不能攝血等證。	黃耆(炒) 人參、炙甘草、白朮(炒)各錢半、生麻、柴胡各三分、當歸一錢、陳皮五分
明 吳	醫宗粹言 ⁽³⁸⁾	治工作勞力、讀書刻苦、勤政傷神、肌飽失節、此數者俱發熱、頭痛、惡寒、身強體痛。	黃耆(蜜炙) 人參(去蘆)各錢半、當歸(酒洗) 白朮各一錢、升麻、柴胡各五分、陳皮八分、甘草各七分
清 顧	顧氏醫鏡 ⁽³⁹⁾	治勞倦傷脾、中氣不足、惡食滯泄、日漸消瘦。	人參、黃耆、白朮各一錢、甘草、當歸、橘紅各七分、升麻、柴胡各五分
清 沈	沈氏尊生書 ⁽⁴⁰⁾	治內傷氣虛內汗	黃耆、人參、白朮、炙甘草、升麻、柴胡、陳皮、歸身

清 徐	醫書全集 ⁽⁴¹⁾	治陰虛內熱，頭痛口渴，表熱自汗，不任風寒，脈洪大。心煩不安，四肢困倦，懶於言語，無氣以動，動則氣高而喘。	黃耆（炙）人參、雲朮各錢半，炙甘草、升麻、柴胡、陳皮各五分、當歸一錢、加生薑三片、大棗兩枚
清 吳謙	醫宗金鑑 ⁽⁴²⁾	治陰虛內熱，頭痛口渴，表熱自汗，不任風寒，脈洪大。心煩不安，四肢困倦，懶於言語，無氣以動，動則氣高而喘。	黃耆、人參、雲朮、炙甘草、升麻、柴胡、陳皮、當歸、加生薑三片、大棗兩枚
清 李用梓	證治彙補 ⁽⁴⁴⁾	治脾元下陷，精氣不統血而遺精。病後扶元勝邪。	黃耆、人參、白朮、炙甘草、升麻、柴胡、陳皮、當歸
清 林佩琴	類證治裁 ⁽⁴⁵⁾	治勞倦內傷，中氣久虛，精微不化。	人參、甘草各一錢、白朮、陳皮、當歸各五分、升麻、柴胡各三分、黃耆錢半、薑、棗

清 武之望	濟陰綱目 ⁽⁴⁶⁾	治形神勞倦，或飲食失節以致脾為虛損。清氣下陷，發熱頭痛，四肢倦怠，心煩肌瘦，日漸羸弱。	人參、黃耆、白朮各一錢、當歸、陳皮各七分、升麻、柴胡各三分、甘草五分
民 蔡陸先	中國醫藥匯海 ⁽⁴⁷⁾	治勞倦後氣著，或久病後氣逆不通，虛損氣虛。	黃耆、人參、白朮、炙甘草、升麻、柴胡、陳皮、當歸

(二) 補中益氣湯之藥理學文獻考察

近年來有關補中益氣湯之研究報告甚多，茲引述摘錄如下：

1. 對脾胃之影響：(1) 補中益氣湯能延緩小鼠胃排空時間，抑制小腸推進運動，拮抗腎上腺素引起的腸管抑制作用，又可促進小鼠小腸對葡萄糖的吸收，由以上結果顯示，補中益氣湯調理脾胃之功作用可能與增強小腸吸收功能有關⁽⁴⁸⁾。(2) 將補中益氣湯注入大鼠十二指腸內，30 分鐘後胰液蛋白濃度與排出量均明顯增加；但 60 分鐘後消失，由此顯示，補中益氣湯之益氣健脾作用可能與其促進胰分泌有關⁽⁴⁹⁾。

2. 消除疲勞作用：口服給予小鼠補中益氣湯 15 天後，測定游泳前及游泳後血乳酸與血尿素 (BUN) 之變化，發現補中益氣湯可明顯降低運動後血乳酸濃度，提高運動後血尿素恢復之速率。所以補中益氣湯能促進疲勞的消除⁽⁵⁰⁾。

3. 抗癌作用：補中益氣湯具有抗染色體損傷與細胞突變之作用⁽⁵¹⁾。

4. 免疫作用：隨著補中益氣湯臨床應用不斷擴大，對它的研究重點也從消化系統逐漸擴展到免疫科學等多方面⁽⁵²⁾。在實驗動物方面利用 cycloheximide 抑制小白鼠免疫系統，來探討補中益氣湯對單核吞噬細胞、淋巴細胞轉化反應以及溶血素抗體生成的影響，結果發現，補中益氣湯確實對免疫功能低下的小白鼠有調結免疫的功能⁽⁵³⁾。

5. 慢性肝炎：慢性肝炎臨床上可分為許多類型，但有一主要共同點即“脾虛”症狀存在，應用補中益氣湯後，肝功能指數

HBeAg、HBsAg 皆明顯下降，主要症狀消失⁽⁵⁴⁾。

6. 頭痛：應用補中益氣湯治療頭痛時，應具有頭痛病程較長或有其他慢性病史，頭痛多伴有頭暈頭昏、精神不振、乏力，且頭痛隱痛為多，頭痛發作多為間歇性，頭痛多無噁心症狀者，諸此症狀服用補中益氣湯方能改善之⁽⁵⁵⁾。

7. 益智作用：按本所之研究指出⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾，補中益氣湯能改善大鼠學習記憶障礙。

除上述之外補中益氣湯亦能增加精蟲活動力⁽⁵⁸⁾、鎮靜⁽⁵⁹⁾、抗缺氧⁽⁶⁰⁾、治療高血壓⁽⁶¹⁾ 等作用。

就中醫理論而言⁽⁶²⁾，健忘多由心脾不足，腎精虛衰而起。而此乃因脾主血分，腎主精髓，若思慮過度傷及心脾，則陰損耗。房事不節，精虧髓減，則腦失所養，接令人健忘。而補中益氣湯為調理脾胃，升陽益氣之藥，能改善健忘。

三、知柏八味丸之文獻考察

(一) 知柏八味丸之方劑學文獻考察：

明 張介賓之景岳全書⁽⁶³⁾ 載「滋陰八味丸，治陰虛火盛，下焦濕熱等證」，其將六味地黃丸加黃柏三兩，知母三兩，而成滋陰八味丸，即為後代所之知柏八味丸，此為知柏八味丸最早見於典籍者。

宋 錢乙之小兒藥證直訣⁽⁶⁴⁾ 載「地黃圓，治腎怯失音，函開不合，神不足，目中白睛多，面色胱白等」，其中張山雷「箋正」謂「此今所謂六味丸也，方從仲景八味腎氣來，仲景意中，謂小兒陽氣甚盛，因去桂附而創此圓，以為幼科補腎專藥」。

明 秦景明之症因脈治⁽⁶⁵⁾ 載「積熱三消之治， ，若腎之相火下流，而成下消，涼八味丸」。「涼八味丸即六味丸加黃柏、知母」。

湯頭歌訣⁽⁶⁶⁾ 載知柏八味丸，滋陰清火，六味地黃加知母二兩，黃柏二兩。治陰虛火旺，勞熱骨蒸，咽痛，虛煩，盜汗，骨痿，髓枯，尺脈浮大等症。以及其續編⁽⁶⁷⁾「六味丸加知母、黃柏各二兩，名知柏八味丸，治陰虛火旺」。至此知柏八味丸之方名方被確認下來；而其組成劑量也被確定。

其後也有少數名稱被使用，如清 李用梓之證治彙補⁽⁶⁸⁾「下消初起，生地飲子，久則小八味丸」。及清 吳謙之醫宗金鑑刪補名醫方論⁽⁶⁹⁾ 云「六味地黃丸加黃柏、知母、名知柏地黃丸。」或者以其組成為方名，如清 顧松園之顧氏醫鏡⁽⁷⁰⁾ 稱為「六味加知柏湯」及清 程國彭之醫學心悟⁽⁷¹⁾ 稱作「六味地黃丸加知柏」。

其組成劑量由原先滋陰八味丸中加黃柏、知母各三兩至醫方

集解⁽⁷²⁾知柏八味丸中的黃柏、知母各二兩，而被確定延用至今。往後雖有清 張秉成之成方便讀⁽⁷³⁾之知柏八味丸中加黃柏、知母各一兩者，為一加減量變，不必拘泥。至於其功用總括為“治陰虛火旺，相火旺盛，下焦濕熱，骨痿髓枯，下消之症，兩尺脈旺者，為壯水之主以制陽光”。

茲將與知柏八味丸相關之獻整理如下：

朝代 作者	出典	主治	組成
明 張介賓	景岳全書 ⁽⁶³⁾	陰虛火盛、下焦溼熱等證	六味地黃丸（地黃八、山茱萸、山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮、茯苓各三兩）加黃柏三兩、知母三兩
明 張介賓	景岳全書 ⁽⁶³⁾	下消證、小便淋濁如膏兼熱病而有火者。	六味地黃丸（地黃八、山茱萸、山藥各四兩、澤瀉、牡丹皮、茯苓各三兩）加黃柏三兩、知母三兩
清 汪昂	醫方集解 ⁽⁷²⁾	陰虛火動，骨痿髓枯，王冰所謂壯水之主以制陽光也，尺脈旺者宜。	六味地黃丸加黃柏二兩、知母二兩
清 汪詒庵	湯頭歌訣 ⁽⁶⁶⁾	陰虛火旺，勞動	六味地黃丸加黃柏

		骨蒸，咽痛，虛煩，盜汗，骨痿髓枯，尺脈浮大等。	二兩、知母二兩
清 汪昂訂	湯頭歌訣續編 (67)	陰虛火旺	六味地黃丸加黃柏二兩、知母二兩
清 吳謙	醫宗金鑑刪補名醫方論 ⁽⁶⁹⁾	兩尺脈旺，陰虛火動，午熱骨痿，王冰所謂壯水之主以制陽光。	六味地黃丸加黃柏、知母
趙賢齊	中醫成方典 ⁽⁷⁴⁾	下元虛損，心腎不交，腰痛耳鳴，小便頻數，心火不降，腎水不升，不能既濟，而身體瘦弱，精神困倦，往來潮熱，遺精使血，盜汗虛煩，口渴淋濁，少來水虧火	六味地黃丸一斤加知母一兩、知柏一兩

		旺，一切諸虛失 血虛勞等症，並 皆治之。	
--	--	----------------------------	--

(二) 知柏八味丸之藥理作用文獻考察

1. 降血糖作用：知柏八味丸為滋陰降火的傳統名方，主治陰虛火旺證，骨蒸潮熱，手足心熱。此方能改善經由四氧嘧啶(alloxan) 誘發糖尿病小鼠的血糖⁽⁷⁵⁾，並能減少小鼠每日的飲水量⁽⁷⁶⁾，實際上用於治療糖尿病也頗具功效^(77,78)。

2. 性機能障礙：在男性疾病方面，如陽痿、陽強、早洩、遺精、陽縮、血精、不射精、無精子症、精液不液用^(79,80,81)，亦具有其開發的價值。

3. 治療月經失調：在女性方面，對於月經失調者在經後服用知柏八味丸，二週為一個療程，能夠有效的治療經期間出血者達91.5%⁽⁸²⁾，中年後婦女在月經結束後伴隨之更年期症狀包括熱潮紅、情緒不穩、骨質疏鬆、高血壓、
，此方對更年期高血壓亦有治療的效果⁽⁸³⁾。

4. 在服用胺基酸配糖體類(aminoglycoside) 藥物後，可能引發耳毒(ototoxicity) 之副作用，造成耳鳴，影響聽力，最後導致耳聾。但若耳毒症狀早期出現時，服用知柏八味丸就能夠有效治療耳鳴的症狀⁽⁸⁴⁾。

除了上述之作用知柏八味丸尚可用來治療高血壓⁽⁸⁵⁾、病毒性肝炎⁽⁸⁶⁾、習慣性便秘⁽⁸⁷⁾等有肝腎陰虛、陰虛火旺之證者，其功效廣大，唯獨在學習記憶方面缺乏研究，故本實驗依此方面邁進。

四、歸脾湯之文獻考察

(一) 歸脾湯之方劑學文獻考察

歸脾湯始載於宋 嚴用和之濟生方⁽⁸⁸⁾，歷太醫院奇效良方⁽⁸⁹⁾、校註婦人良方⁽⁹⁰⁾、古今醫統大全⁽⁹¹⁾、景岳全書⁽⁹²⁾、本草綱目⁽⁹³⁾、顧氏醫鏡⁽⁹⁴⁾、類證治裁⁽⁹⁵⁾、證治彙補⁽⁹⁶⁾、古今圖書集成醫部全錄⁽⁹⁷⁾、徐靈胎先生醫書全集⁽⁹⁸⁾、醫宗金鑑⁽⁹⁹⁾、成方切用⁽¹⁰⁰⁾、沈氏尊生書⁽¹⁰¹⁾、中國醫藥匯海⁽¹⁰²⁾、中國醫學大辭典⁽¹⁰³⁾等方書中，方劑名稱雖不變，但組成藥材、用量及用法主治卻不盡相同。茲將其相關醫籍文獻略考如下：

朝代 作者	出典	主治	組成
金禮蒙 等	<u>醫方類聚</u> ⁽⁸⁸⁾	思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡	白朮、茯神(去木)、黃耆(去蘆)、龍眼肉、酸棗仁(炒去殼)各一兩，人參、木香(不見火)各半兩、炙甘草二錢半、生薑五片、棗子一枚
明 方賢	<u>太醫院奇效良方</u> ⁽⁸⁹⁾	思慮過度，勞傷心脾，健忘怔忡	白朮、茯神(去皮木)、黃耆(去蘆)、龍眼肉、酸棗仁以上各

			一錢半，人參(去蘆)、木香各一錢，炙甘草(半錢)、生薑五片、紅棗一枚
明 張介賓	景岳全書 ⁽⁹²⁾	思慮傷脾，不能攝血，以致妄行。健忘怔忡，驚悸盜汗，嗜臥少食。大便不調，心脾疼痛，瘡痢鬱結。或因病用藥失宜，剋伐傷脾，以致變證者。	白朮、茯苓、黃耆、人參、棗仁(各二錢)、當歸、遠志(上各一錢)、木香、炙甘草(各五分)、圓眼肉七枚
明 徐春圃	古今醫統大全 ⁽⁹¹⁾	思慮過度，勞傷心脾，健忘怔忡。	白朮、茯神、黃耆(蜜炙)、人參(各一錢)、酸棗仁(泡去皮)八分、木香、甘草(三分)、龍眼肉七枚、燈心二十根
明 李時珍	本草綱目 ⁽⁹³⁾	思慮過度，勞傷心脾，健忘怔忡。虛煩不眠，驚悸自汗。	白朮(碓)、茯神、黃耆(炙)、龍眼肉、棗仁(炒)(上各一兩)、木香(半兩)、炙

			甘草(二錢半)、薑三片、棗一枚
清 顧松園	顧氏醫鏡 ⁽⁹⁴⁾	思慮傷心，健忘怔忡，驚悸不寐。自汗盜汗。勞倦傷脾，肢體疼痛，嗜臥少食。心脾虛疼，大便不調。血無主統，錯經妄行。經期不準，閉絕。	人參、黃耆(蜜炙)、白朮、茯神(各一、二錢)、棗仁(炒)(三、五錢)、當歸(五錢)、炙甘草、遠志(各五分)、木香(三、五分)、圓肉十枚
清 林佩琴	類證治裁 ⁽⁹⁵⁾	心脾兩虛，不能調氣攝血，健忘盜汗，不寐驚悸，食少體倦，心脾作痛。	焦朮、茯神、人參、龍眼、棗仁(上各二錢)、炙耆(錢半)、當歸、遠志(各一錢)、木香、炙甘草(五分)、薑、棗
清 李用粹	證治彙補 ⁽⁹⁶⁾	心脾兩虛，不能調氣攝血，健忘盜汗，不寐驚悸，食少體倦，心脾作痛。	白朮、茯神、人參、桂圓、棗仁(炒)、黃耆(各二錢半)、當歸、遠志(各一錢)、木香、炙甘草(五分)、生薑五片
清 陳夢雷	古今圖書集成醫部全錄 ⁽⁹⁷⁾	思慮過制，勞傷心脾，健忘怔忡。	白朮、茯神、人參、當歸身、黃耆、遠志(各一錢)、龍眼肉十

			箇、棗仁(八分)、木香(四分)、炙甘草(五分)、生薑三片、棗二枚
清 徐靈胎	徐靈胎先生醫書全集 ⁽⁹⁸⁾	思慮傷脾，健忘怔忡，驚悸盜汗，寤而不寐。心脾作痛，嗜臥少食，婦女月經不調。	白朮、人參、茯苓、黃耆、龍眼肉(各二錢半)、當歸、酸棗仁(炒)、遠志(各一錢)、木香、甘草(五分)、薑三片
清 吳謙	醫宗金鑑 ⁽⁹⁹⁾	思慮傷脾，健忘怔忡，驚悸盜汗，寤而不寐。心脾作痛，嗜臥少食，婦女月經不調。	白朮、人參、茯苓、黃耆、龍眼肉(各二錢半)、當歸、酸棗仁(炒)、遠志(各一錢)、木香、甘草(五分)、薑三片
清 吳儀洛	成方切用 ⁽¹⁰⁰⁾	思慮過度，勞傷心脾，健忘怔忡。驚悸盜汗，食少不眠。脾虛不能攝血，致血妄行，婦人經帶。心脾傷痛，嗜臥，肢體作痛，大便不調。	黃耆(蜜炙)、當歸(酒洗)、龍眼肉(各二錢)、白朮(土炒)、棗仁(炒)、人參、茯神(各一錢)、遠志(去妄行，婦人經心)(八分)、木香(磨帶、沖)、炙甘草(各五分)、薑、棗

清 沈金鰲	沈氏尊生書 ⁽¹⁰¹⁾	思慮傷脾，健忘怔忡，驚悸盜汗，寤而不寐。	白朮、人參、茯苓、黃耆、龍眼肉(各二錢)、當歸、酸棗仁(炒)、遠志(各一錢)、木香、甘草(五分)、薑、棗
民國 謝觀	中國醫藥大辭典 ⁽¹⁰³⁾	憂思傷脾，血虛虛熱，食少體倦。脾虛不能攝血，致血妄行，吐下。健忘怔忡，驚悸少寐。心脾作痛，自汗盜汗，肢體腫痛，大便不調。或婦人經候不准，妊娠鬱結傷脾。	白朮(土炒)、白茯苓、當歸身(酒洗)、黃耆(炒)、人參、龍眼肉、棗仁(炒)(二錢)、遠志(去心)(一錢)、青木香、炙甘草(五分)、生薑(三五片)、棗(一、二枚)

(二) 歸脾湯之藥理學作用文獻考察

1. 精神性疾病：運用本方治療神經衰弱，其症狀在服藥後一週明顯減輕⁽¹⁰⁴⁾，在頑固性失眠的治療上使用歸脾湯亦有改善的效果⁽¹⁰⁵⁾。

2. 免疫方面：原發性血小板減少性紫癜，多見於兒童、青少年，尤其以女性青年居多，其發生原因是由於免疫功能受損，而導致血小板數減少，凝血不易，用歸脾湯來治療此症，能使免疫功能恢復，進而使血小板數上升^(106, 107)。

3. 潰瘍方面：在動物實驗中顯示，歸脾湯對壓力與 reserpine 引起之胃潰瘍，都有抑制作用⁽¹⁰⁸⁾，而臨床上用來治療十二指腸潰瘍與 ranitidine 來作正對照組比較，其結果顯示歸脾湯有不錯的效果⁽¹⁰⁹⁾。

4. 貧血：缺鐵性貧血是各種貧血類型中最常見的一種，一般常服用的藥物為硫酸亞鐵製劑，但是會有胃腸道的副作用，我們以歸脾湯來做缺鐵性貧血治療，結果獲得良好的改善⁽¹¹⁰⁾。

5. 視覺疲勞：視疲勞是由多種原因引起的眼不能久視，久視則頭痛、頭暈、眼乾眼澀、thiaminogen、三溴化物來治療，其效果只能緩解症狀。今排除因屈光不正、青光眼、高血壓、腦血管硬化引起的視疲勞，再使用歸脾湯治療之後，比用 thiaminogen、三溴化物來治療得到較好之療效⁽¹¹¹⁾。

6. 治療低血壓、低血糖：低血壓症在婦女出現之頻率較高，其原因並不是非常明確，主要的表現為頭暈或頭痛、眼花、心悸、體倦、精神不振。低血糖症，常在進餐時間延長或工作勞累時發生，

症狀為頭暈、全身軟弱無力、四肢顫抖、出汗、激動。此低血壓、低血糖之症狀用歸脾湯治療均獲得明顯改善⁽¹¹²⁾。

7. 延長小鼠游泳時間、耐缺氧、耐低溫、耐高溫效果顯著：將老鼠尾巴綁重物（約為體重的 1/10）放入水深 23cm 之玻璃缸，紀錄老鼠自放入水面至深入水底 10sec 不能浮出水面的時間，結果劑量愈大小鼠游泳時間愈長，表示耐受力愈好。將小鼠放入廣口瓶，瓶口封緊，紀錄其死亡時間，結果，歸脾湯亦能提高耐缺氧時間。將小鼠放入廣口瓶（廣口瓶之溫度保持在 -5 ± 0.5 ，瓶內與外界空氣流通），紀錄死亡的時間，結果歸脾湯之耐寒能力與人參相近。將小鼠放入廣口瓶（廣口瓶之溫度保持在 42 ± 0.5 ，瓶內與外界空氣流通），觀察並紀錄其死亡時間，實驗結果顯示，歸脾湯顯著的提高老鼠耐高溫的能力⁽¹¹³⁾。

8. 治療戒毒後禁斷現象：吸毒現象在全世界氾濫，戒毒也是一個高難度問題。戒毒後之症狀主要為失眠、厭食、自汗、焦慮、心搏過速、
等 往持續較長時間，影響患者的康復，在使用歸脾湯之後其戒斷現象有明顯的改善⁽¹¹⁴⁾。

9. 益智作用：依據本所之研究⁽¹¹⁵⁾，歸脾湯能改善對於 scopolamine 所誘發之學習記憶障礙。

第二節 糖尿病與學習記憶的相互關係

一、糖尿病分類及病因：

糖尿病分為 type 1 diabetes (胰島素依賴型糖尿病) 與 type 2 diabetes NIDDM (非胰島素依賴型糖尿病) 兩大型⁽¹¹⁶⁾，其發病機制、病理各不相同，分述如下：

(一) 第一型：包括大部分年輕型及少部分成年非肥胖型與老年高血糖者，均屬此型。其病因可能有下列幾點：1. 遺傳因素：易感染基因(HLA 基因)的參與。2. 病毒：經由腮腺炎(mumps)⁽¹¹⁷⁾、coxsackievirus B4⁽¹¹⁸⁾等病毒之感染。3. 藥物或是有毒的化學藥品：如 alloxan⁽¹¹⁹⁾、streptozotocin^(3, 125)破壞 B 細胞。

(二) 第二型：主要發生於成年人，偶而發生於年輕人。其血中胰島素濃度大約正常，但是對於葡萄糖刺激引起之胰島素變化濃度則減少。其病因可能有下列幾點：1. 組織對胰島素的敏感度缺乏。2. B 細胞對葡萄糖敏感度有缺陷。

二、學習與記憶的基本過程

(一) 學習記憶之基本過程可分為獲得(acquisition)、鞏固(consolidation)、再現(retrieval)三個階段。

獲得：將外界信息，由感覺系統傳入腦內，這就是學習階段。

鞏固：將獲得的信息在腦內編碼儲存和保持的階段。

再現：將儲存於腦內的的信息提取出來使之再現於意識的過程，即一般所說的回憶過程。

(二) 學習與記憶的分類：據 Squire 之分類⁽¹²⁰⁾，將學習與記憶分成陳述性記憶 (declarative memory) 與程序性記憶 (procedural memory)。

陳述性記憶：屬於意識系統，比較具體，可以清楚描述。

程序性記憶：沒有意識成分參與，只涉及刺激順序的相互關係，儲存各個事件之間的相互關係，只有通過順序性的操作過程，才能表顯出來。此兩類記憶系統各自獨立，互不干擾，且涉及的神經機制都不相同。

三、糖尿病與學習記憶關係

糖尿病引起一系列代謝紊亂，包括神經併發症、血液病變、心血管疾病、酮酸中毒、腦梗塞、血脂紊亂等，其中最直接影響學習與記憶的因素為血糖的不協調，而血糖與學習記憶息息相關^(4, 121, 122)，在動物模式中以 scopolamine 誘導學習障礙，經投予葡萄糖後，對於學習記憶具有改善作用⁽¹²³⁾。此一機轉可能是由於腦內乙醯膽鹼的合成與釋放有關⁽⁴⁾。血液中循環的血糖關係著大腦的許多機能，在 Alzheimer's disease 的病人上，給予葡萄糖能有效的改善認知的形況⁽¹²⁴⁾。由上述得知，糖尿病由於長期血糖無法正常代謝處於高血糖狀態，會出現認知與智能上的障礙，同時會出現高度糖化終產物⁽²⁾ (advanced glycation endproducts) (AGEs)，並造成記憶能力及學習操作障礙之現象。因此，本實驗利用大白鼠給予 streptozotocin 誘

發高血糖鼠，造成學習記憶障礙之現象，來進行研究。

第三章 實驗材料與方法

第一節 實驗材料

一、補益劑萃取過程

本實驗所用4組補益劑之組成藥材及比例如下：

(一) 六味地黃丸 (LWW)

熟地黃為玄參科植物地黃 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鮮或乾燥塊根。澤瀉為澤瀉科植物澤瀉 *Alisma orientalis* (Sam) Juzep. 的乾燥塊莖。茯苓為多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的乾燥菌核。山茱萸為山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的乾燥成熟果肉。山藥為薯蕷科植物薯蕷 *Dioscorea opposita* Thunb. 的乾燥根莖。丹皮為毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的乾燥根皮。將上述藥材以熟地黃：澤瀉：茯苓：山茱萸：山藥：丹皮=8：3：3：4：4：3 之比例混合。

(二) 補中益氣湯 (PCT)

黃耆為豆科植物莢膜黃耆 *Astragalus membranaceus* Bunge 的乾燥根。人參為五加科植物人參 *Panax ginseng* C.A. Meyer 的乾燥根。白朮為菊科植物白朮 *Atractylodes macrocephala* Koidzumi 的乾燥根莖。炙甘草為豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisher et DC. 的乾燥根和匐莖。當歸為繖形科植物當歸 *Angelica sinensis* Diels 的乾燥根。陳皮為芸香科植物枸橘 *Poncirus trifoliata* Raf. 的未成熟果實。升麻為毛茛科植物升麻 *Cimifuga dahurica* Maxim 的乾燥根莖。柴胡為繖形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* De Candolle 的乾燥根。將上述藥材以黃

耆：人參：白朮：炙甘草：當歸：陳皮：升麻：柴胡=15：6：10：6：10：6：3：3 之比例混合。

(三) 知柏八味丸 (JPW)

熟地黃為玄參科植物地黃 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鮮或乾燥塊根。澤瀉為澤瀉科植物澤瀉 *Alisma orientalis* (Sam) Juzep. 的乾燥塊莖。茯苓為多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的乾燥菌核。山茱萸為山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的乾燥成熟果肉。山藥為薯蕷科植物薯蕷 *Dioscorea opposita* Thunb. 的乾燥根莖。丹皮為毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的乾燥根皮。黃柏為芸香科植物黃柏 *Phellodendron amurense* Ruprecht 之去栓皮的樹皮。將上述藥材以熟地黃：澤瀉：茯苓：山茱萸：山藥：丹皮：知母：黃柏=8：3：3：4：4：3：3：3 之比例混合。

(四) 歸脾湯 (GPT)

白朮為菊科植物白朮 *Atractylodes macrocephala* Koidzumi 的乾燥根莖。黃耆為豆科植物莢膜黃耆 *Astragalus membranaceus* Bunge 的乾燥根。茯神為多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的乾燥菌核。龍眼肉為無患子科植物龍眼 *Euphoria longan* (Lour.) Steud. 的假種皮。酸棗仁為鼠李科植物酸棗 *Zizyphus sativa* Schneid. 的乾燥成熟種子。人參為五加科植物人參 *Panax ginseng* C.A. Meyer 的乾燥根。木香為菊科植物廣木香 *Saussurea lappa* Clarke 的乾燥根。炙甘草為豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisher et DC. 的乾燥根和匍莖。當歸為繖形科植物當歸 *Angelica sinensis* Diels 的乾燥根。炙遠志為遠志科植物遠志 *Polygala tenuifolia* Wild 的乾燥根或抽去木質部的根皮。將上述

藥材以白朮：黃耆：茯苓：龍眼肉：酸棗仁：人參：木香：炙甘草：當歸：炙遠志=3：5：4：3：5：3：2：2：3：2之比例混合。

將上述藥材之組成按比例秤量混合分別是六味地黃丸 4.8 kg, 補中益氣湯 2.95 kg、知柏八味丸 4.65 kg, 歸脾湯 2.5 kg, 依序加入10公升的水, 先浸滯10-20分鐘後, 開始加熱至沸騰, 再改以文火慢慢煎煮(避免有效的精油成分揮花掉)至剩下一半體積, 重複此步驟, 合併兩次水煮後的體積, 濃縮至膏狀再烘乾得到粗抽物, 依次為649 g 696 g 673 g 497 g(抽取率為13.52 %、23.5 %、14.47 %、19.88 %), 在實驗前皆以RO逆滲透水溶解, 新鮮配置, 進行以前處理組及治療組口服給藥。

二、實驗試劑

streptozotocin (STZ)(購自 Aldrich Chem.Co.) 實驗前以 0.9% saline 溶解。 glucose、ortho-phosphoric acid、triethylamine、4-hydro-3-methoxymandelic acid (VMA)、norepinephrine (NE)、dopamine (DA)、dehydroxyphenylacetic acid (DOPAC)、serotonin (5-HT)、5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)(購自 MERCK)、sodium 1-octanesulfonate (購自 TOKYO KASEI CO., LTD)。 ethylenedinitrilotetraacetic acid disodium salt 2-hydrate (購自 FERAK)。 acetonitrile (購自 BDP)。

三、實驗動物

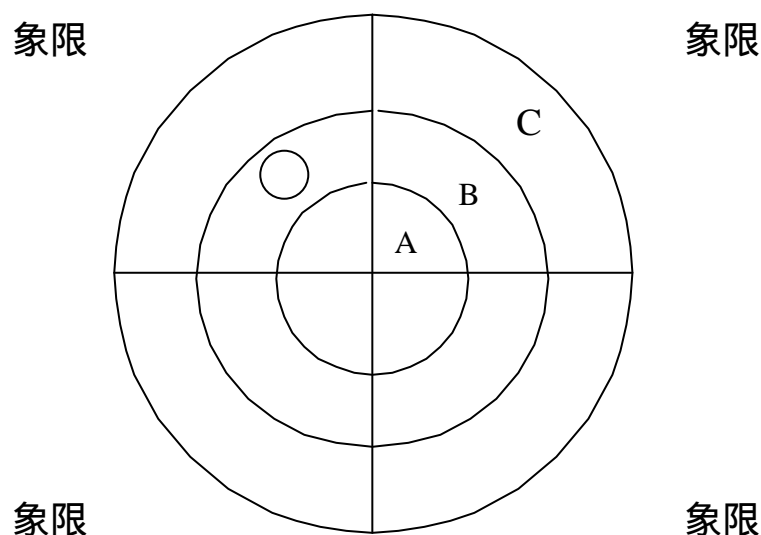
本實驗採用行政院國科會國家實驗動物繁殖及研究中心所提供

之 Sprague-Dawley 雄性大白鼠，體重 250-280 公克，飼養在空調的房間，溫度維持在 23 ± 1 ，燈光控制採 12 小時亮 12 小時暗 (08:00 燈亮、20:00 燈暗)，食物與水不予限制。

四、實驗儀器

1. 水迷宮之設備：由一直徑 160 cm、高 50 cm、壁厚 15 mm 之不銹鋼水池及一個逃逸平台 (直徑 11 cm、高 22 cm，當泳池充滿水時，置於水面下 1 cm 處) 所組成，而且水溫需保持在 23 ± 1 ⁽¹²⁵⁾。水池由電腦劃分為四個象限 (、)、A、B、C 三個環 (自圓心往壁緣依序為 A、B、C 環) 如圖所示 (fig. 1)。

Fig. 1 水迷宮電腦劃分圖



水迷宮實驗所使用之紀錄儀器：Columbus Instruments' VIDEOMEX-V video tracking , Video Camera , Video monitor (COLUMBUS INSTRUMENTS INTERNATIONAL CORPORATION)

實驗所使用之軟體為 Columbus Instruments' Water Maze Program.

2.HPLC 之儀器設備：使用 High performance liquid chromatography (HPLC PM80 ; Bioanalytic system Inc.) 及檢出器 (Electrochemical Detectors LC-4C ; Bioanalytic system Inc.) 測定之。分離所使用之管柱為 Bioanalytic system MF-6026 實驗結果以 Data module M746 型 (Waters) 紀錄器紀錄之。

第二節 實驗方法

一、高血糖鼠之誘導：

首先，將正常之大白鼠在 STZ 誘導前禁食 24 小時(飲水不受限)，由尾靜脈注射 (i.v.) STZ (65 mg/kg)⁽¹²⁶⁾，誘導後即可投予食物。

二、標準口服葡萄糖耐受性測試 (Standard Oral Glucose Tolerance Test)：

首先，將補益劑六味地黃丸、補中益氣湯、知柏八味丸、歸脾湯，四組萃取物，分別以劑量 1 g/kg 加上 Glucose (2 g/kg) 投予正常之老鼠，於 30 min、60 min、90 min、120 min 尾動脈採血，與單獨投予 Glucose 相比較，測其血糖值 (plasma glucose levels) 與胰島素值 (plasma insulin levels)^(127, 128)。

其次，我們將中藥給藥組分為空白對照組、STZ 誘發組、前處理組、治療組，分述如下：

空白對照組：正常之大白鼠直接投予葡萄糖 (2 g/kg) 後，於 30 min、60 min、90 min、120 min，由尾動脈抽血測其血糖值與胰島素值。

STZ 誘發組：用 streptozotocin (65 mg/kg，STZ) 誘發糖尿病而不給於任何中藥。

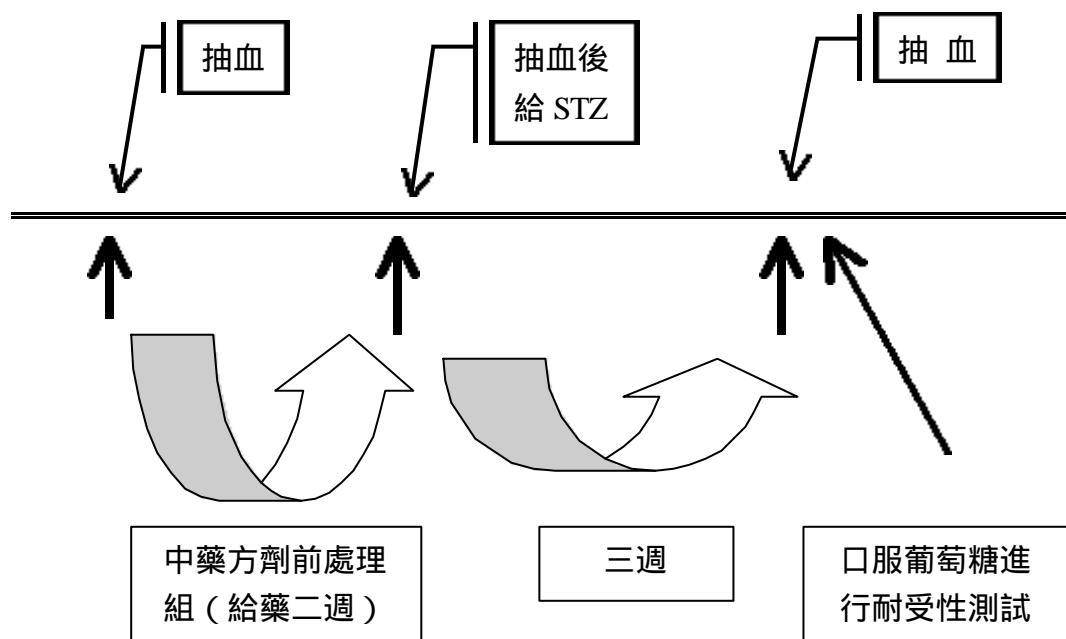
前處理組：持續給予補益劑粗取物 (1 g/kg) 二週後，用 streptozotocin (65 mg/kg，STZ) 誘發糖尿病，經過三週後，進行標準葡萄糖耐受性測試。首先，投予葡萄

糖 (2 g/kg) , 並於 30 min、 60 min、 90 min、 120 min , 由尾動脈抽血測其血糖值與胰島素值。

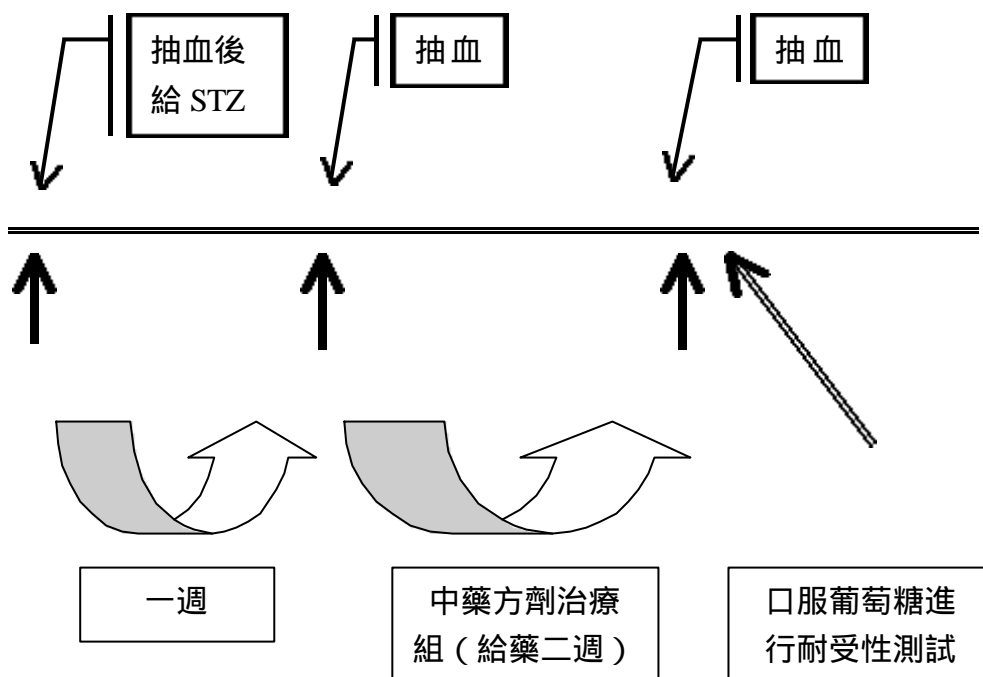
治療組：用 streptozotocin (65 mg/kg , STZ) 誘發糖尿病 , 經過一週後 , 給予補益劑粗取物 (1 g/kg) 二週後 , 開始進行標準葡萄糖耐受性測試。口服葡萄糖 (2 g/kg) 並於 30 min、 60 min、 90 min、 120 min , 由尾動脈抽血測其血糖值與胰島素值。

實驗流程圖如下：

前處理組：



治療組：



三、Morris 水迷宮實驗：

本實驗利用 Morris Water Maze 來進行學習記憶測試^(129, 130)，且於葡萄糖耐受性測試後次日進行，其訓練過程如下：

第一天至第三天前段：將泳池分成四個象限，逃逸平台固定置於第四象限的 B 區，而大鼠依序分別置入四個象限，每天訓練 4 次，每次 2 分鐘；若大鼠於 2 分鐘內即找到逃逸平台，讓大鼠休息 30 秒鐘後，抓出泳池休息 30 秒鐘，再進行下一次之訓練；但若大鼠於 2 分鐘尚未找到逃逸平台，則將大鼠抓到逃逸平台，休息 30 秒鐘後，抓出泳池休息 30 秒鐘，在進行下一次之訓練；共訓練 3 天，此三天稱之為「學習操作」。

第三天後段：於第三天訓練完 2-4 小時後，將逃逸平台自水面下取走，再將大鼠置於第一象限，連續測定 60 秒鐘，記錄大鼠於泳池內游泳之軌跡及於原逃逸平台所花之時間及游泳距離，此階段稱之為「參考記憶 (reference memory)」。

第四天：於第四天再將逃逸平台置入第四象限並使其露出於水面 1 cm，訓練 4 次，稱之為「非空間性記憶 (non-spatial memory)」。

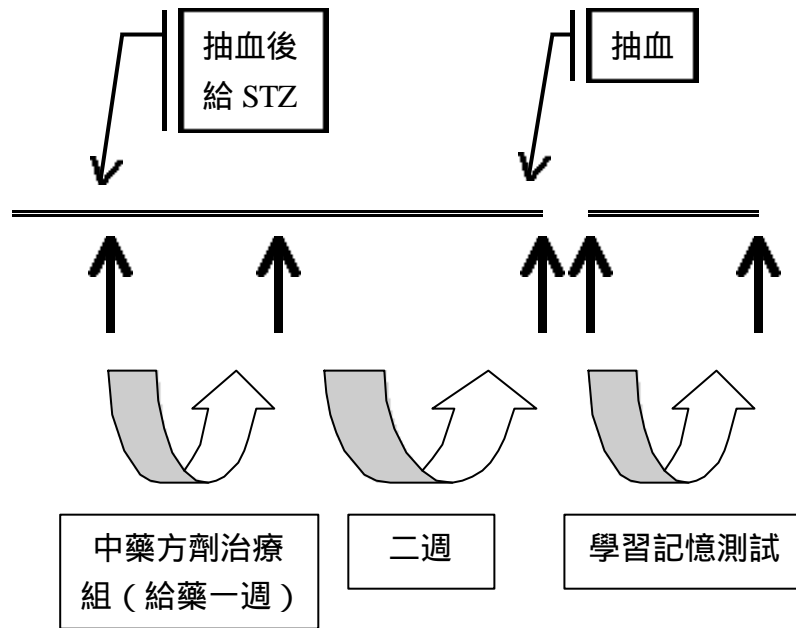
第五天前段：於第五天將逃逸平台置於第二象限，加水使其沈入水面 1 cm，大鼠先置入第一象限，連續測定 120 秒鐘或至大鼠找到逃逸平台，稱之為「再學習 (reacquisition)」。

第五天後段：第五天前段結束後休息 2-4 小時，再將大鼠先置入第三象限，亦連續測定 120 秒鐘或至大鼠找到逃逸平台，此

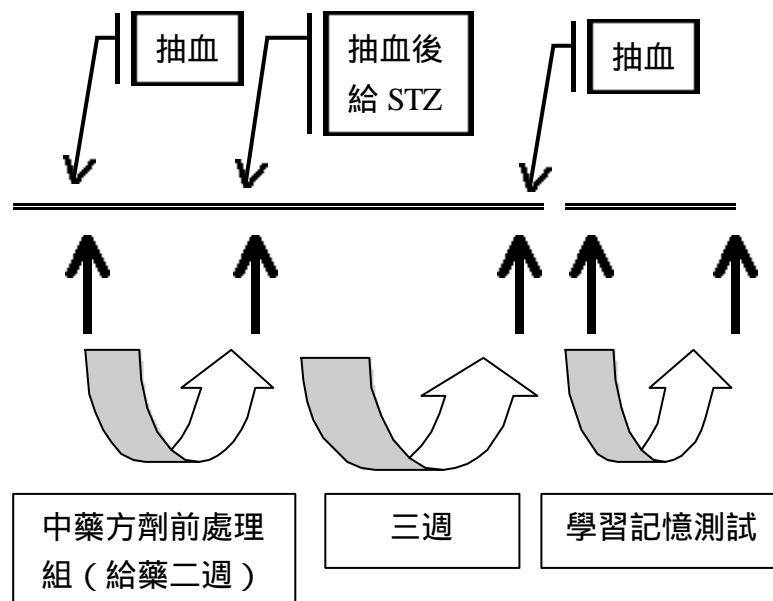
稱之為「記憶再現 (retrieval)」」。所有大鼠游泳之軌跡及實驗資料均由電腦自動記錄。第五天前段與後段總稱為「工作記憶(working memory)」。

實驗流程圖如下：

治療組：



前處理組：



第三節 單胺濃度 (Monoamine) 測試

在水迷宮實驗測試結束之後，為了得知其腦內 monoamine 變化，將老鼠斷頭取腦，取其海馬回 (hippocampus) 與皮質 (cortex)，作進一步分析。

將 cortex 以 0.75 ml 0.1M phosphate buffer (ph = 5) 均質兩次，然後離心 (14000 rpm) 30 min 合併上清液，定量至 1.5 ml；而 hippocampus 以 1 ml 0.1M phosphate buffer(ph = 5)均質，離心(14000 rpm) 30 min，取上清液，定量至 1 ml。取 hippocampus 與 cortex 50 μ l 上清液置於 0.22 μ filter (Ultra-MC Centrifugal Filter units) 離心 (14000 rpm) 4 min，取濾出液，進行 HPLC 試驗。

HPLC 試驗條件：流速設定為 0.6 ml/min，移動相之製備，將 H₂O (950 ml)、acetonitrile (30 ml)、triethylamine (4.4 ml)、ortho-phosphoric acid (2.8 ml)、ethylenedinitrilotetraacetic acid disodium salt 2-hydrate (100 mg)、sodium 1-octanesulfonate (450 mg) 混合均勻定量至 1000 ml，然後過篩 (0.22 μ filter) 即完成製備。ECD (electrochemical detector) 之設定條件，第一氧化電位為 0.05 V，第二氧化電位為 0.75 V，測定範圍為 10 nA。

第四節 數據統計：

(一) 葡萄糖耐受性試驗，所獲得之 data，以 one way ANOVA analysis，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。

(二) 水迷宮空間性學習操作所獲得之 data，以 one -way repeated measures analysis of variance，各組之間以 Dunnet's test 來作分析；若 P 值小於 0.05 以下時，則認為有統計意義；其餘之水迷宮參考記憶暨工作記憶與單胺濃度檢測，所獲得知結果均以 Independent-Sample T Test，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。

第四章 實驗結果

一、標準口服葡萄糖耐受性測試 (Standard Oral Glucose Tolerance Test):

(一) 對正常大鼠口服葡萄糖耐受性之影響:

實驗結果如 Fig.2、Fig.3、Fig.4、Fig.5 所示，六味地黃丸 (LWW) 及補中益氣湯 (PCT) 對於口服葡萄糖後，血糖及血中 insulin 濃度變化與正常組比較，並無顯著差異；而知柏八味丸 (JPW) 及歸脾湯 (GPT)，對口服葡萄糖後 30 分鐘之血糖濃度變化比正常組為高 ($p < 0.001$)，但在血中 insulin 濃度。

(二) 對 streptozotocin (STZ) 誘發高血糖鼠口服葡萄糖耐受性之影響:

當補益劑於 STZ 誘發前連續投予二週 (前處理組)，其結果如 Fig.6、Fig.7、Fig.8、Fig.9 所示，六味地黃丸 (LWW) 及歸脾湯 (GPT) 對於口服葡萄糖後，血糖及血中 insulin 濃度變化與 STZ 誘發組比較，並無變化；補中益氣湯 (PCT) 對口服葡萄糖後 30 分鐘、60 分鐘血糖濃度變化比 STZ 誘發組低 ($p < 0.05$)，但血中 insulin 濃度變化皆比 STZ 誘發組高 ($p < 0.05$)；知柏八味丸 (JPW) 對口服葡萄糖後血糖濃度變化與 STZ 誘發組比較，並無差異，但血中 insulin 濃度變化在口服葡萄糖後 60 分鐘、90 分鐘比 STZ 誘發組高 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.05$)。

當補益劑於 STZ 誘發後一週開始連續投予二週 (治療組), 其結果如 Fig.6、Fig.7、Fig.8、Fig.9 所示, 六味地黃丸 (LWW)、補中益氣湯 (PCT)、知柏八味丸 (JPW) 及歸脾湯 (GPT) 對於口服葡萄糖後血糖變化皆比 STZ 誘發組低 ($p < 0.001$); 而血中 insulin 濃度變化則不一, 六味地黃丸 (LWW) 對口服葡萄糖後 90 分鐘、120 分鐘血中 insulin 濃度變化比 STZ 誘發組高 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.05$), 補中益氣湯 (PCT) 對口服葡萄糖後 60 分鐘血中 insulin 濃度變化比 STZ 誘發組高 ($p < 0.001$), 知柏八味丸 (JPW) 對口服葡萄糖後 60 分鐘、90 分鐘血中 Insulin 濃度變化比 STZ 誘發組高 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.05$), 而歸脾湯 (GPT) 對於口服葡萄糖後血中 insulin 濃度變化與 STZ 誘發組比較, 並無差異。

由上述 Fig.2、Fig.3、Fig.4、Fig.5、Fig.6、Fig.7、Fig.8、Fig.9 的結果得知, 補益劑不會改變正常之老鼠之血糖、胰島素。治療組對於 STZ 所誘導之高血糖鼠在標準葡萄糖耐受性測試中, 對於血糖利用不佳情形有改善作用; 而前處理組的效果並不理想。

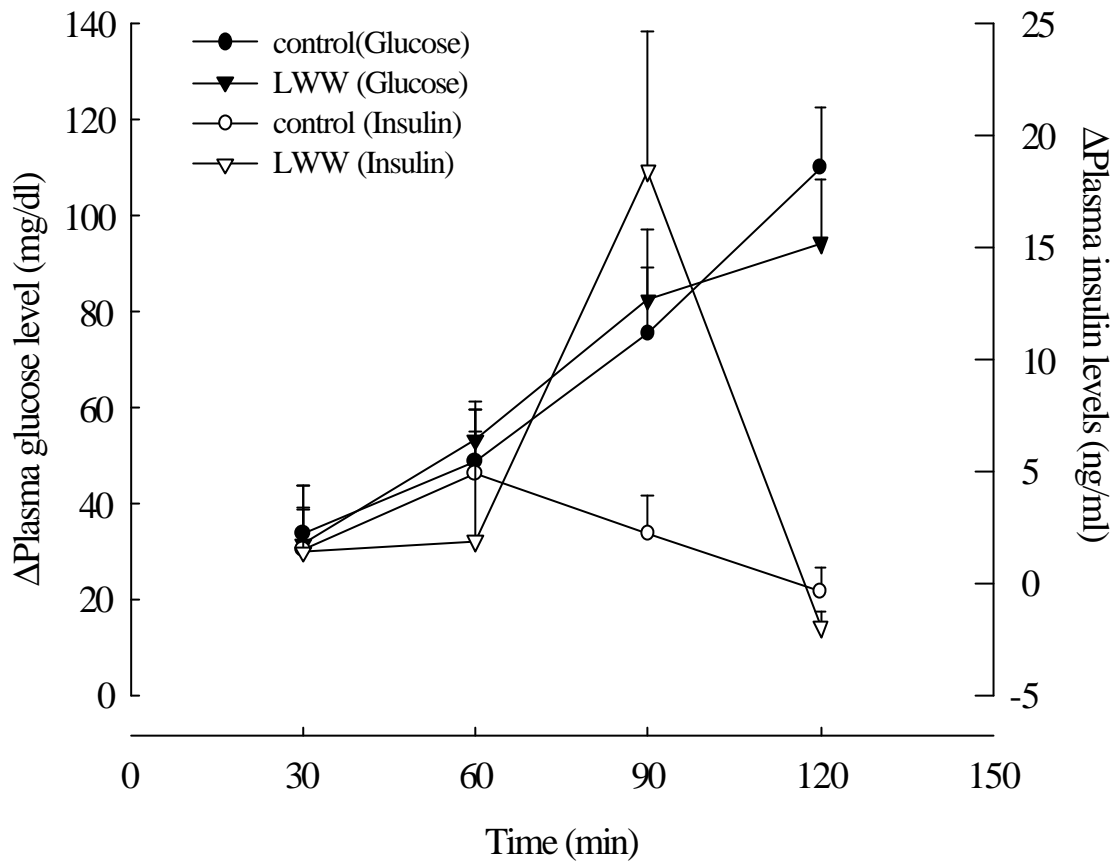


Fig. 2. Plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels of LWW and in standard oral glucose tolerance test.

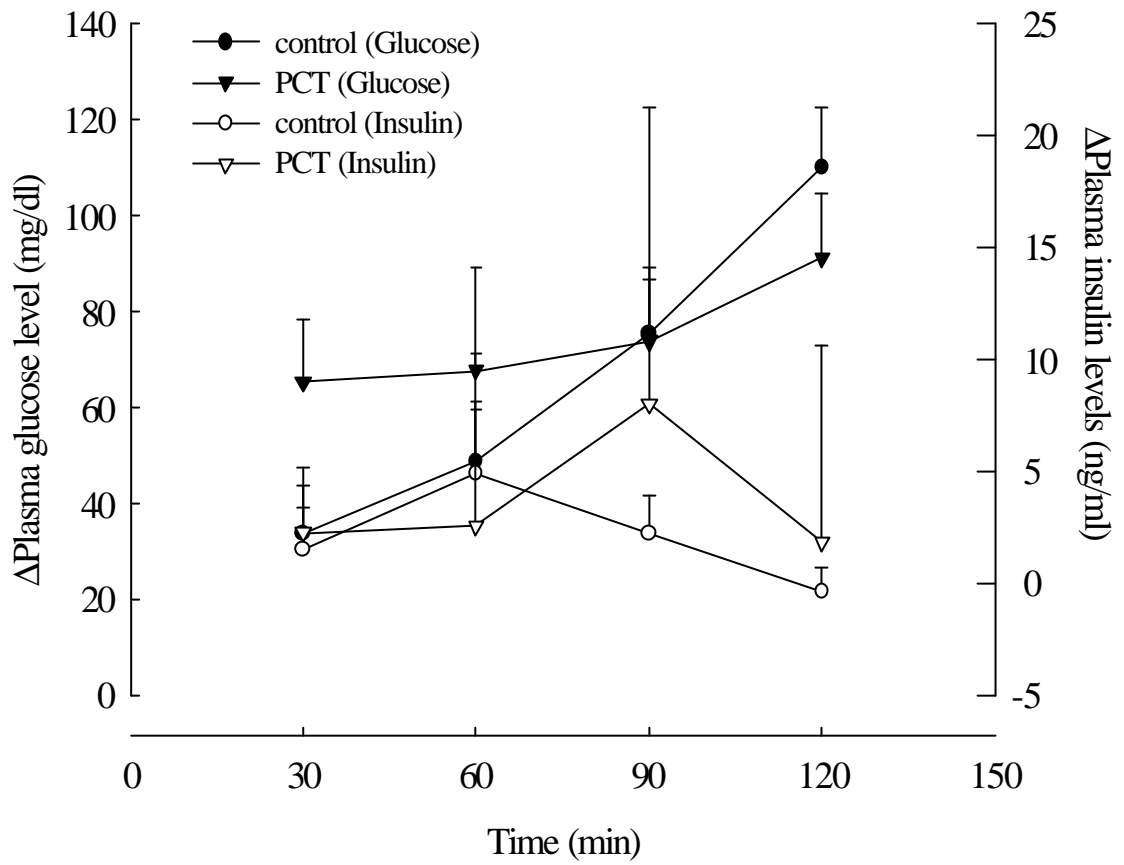


Fig. 3. Plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels of PCT and in standard oral glucose tolerance test.

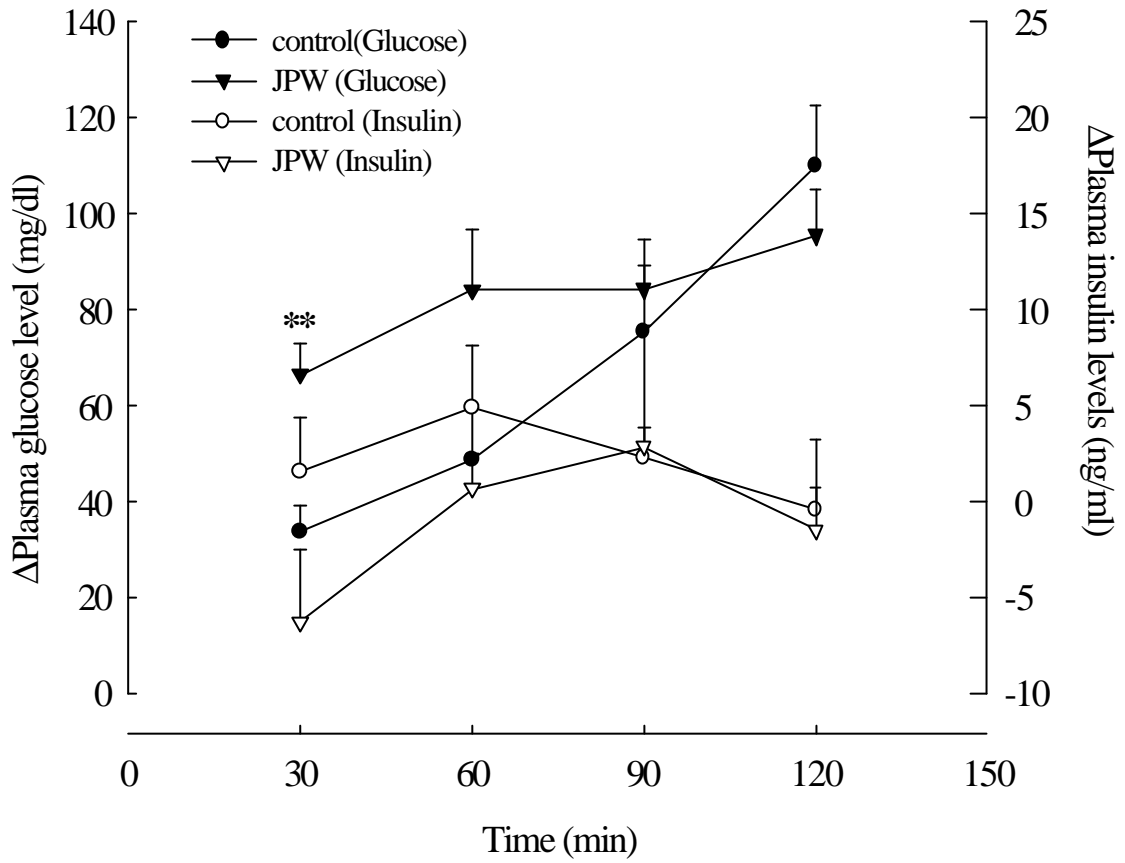


Fig. 4. Plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels of PCT and in standard oral glucose tolerance test. **P < 0.01 , compared with control levels in blood glucose.

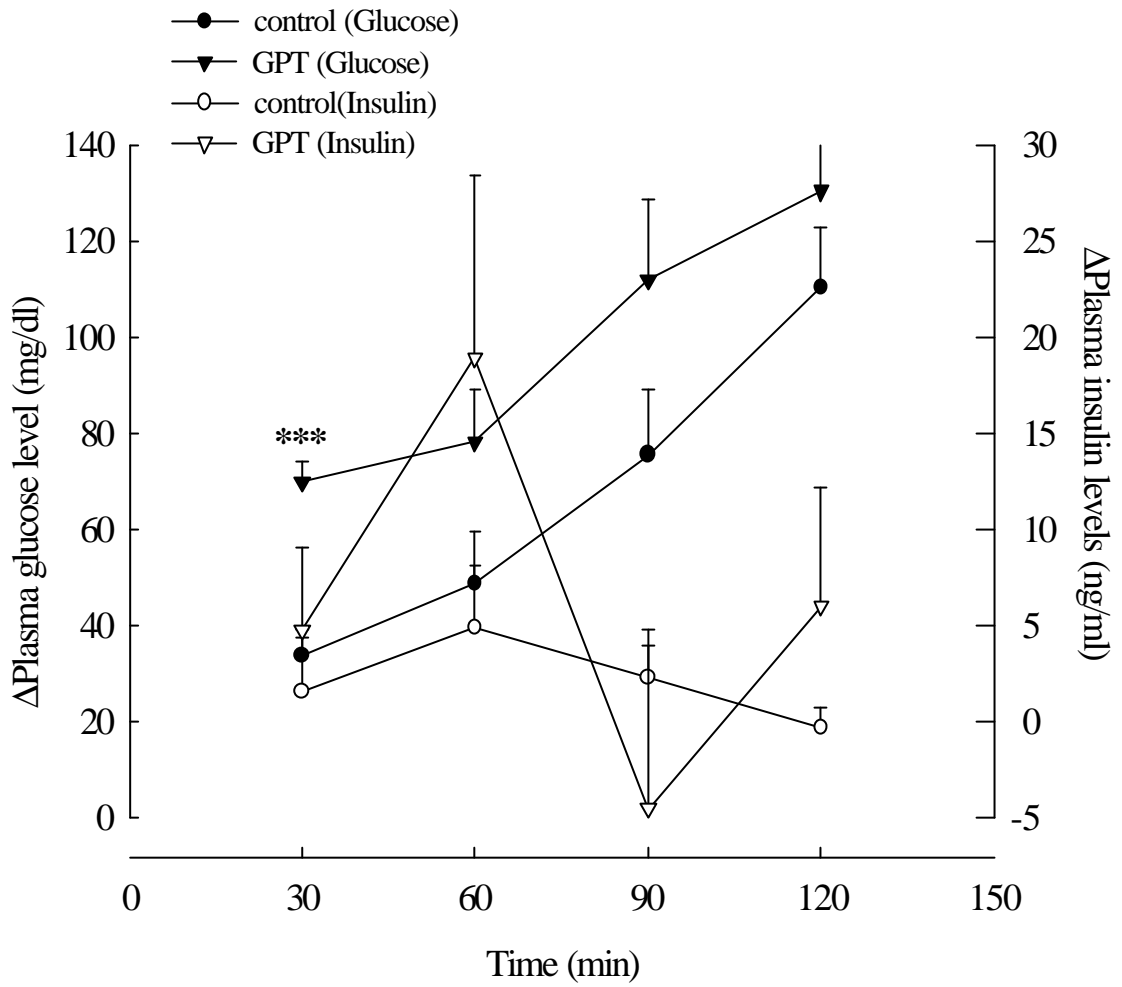


Fig. 5. Plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels of GPT and in standard oral glucose tolerance test. ***P < 0.01 , compared with control levels in blood glucose.

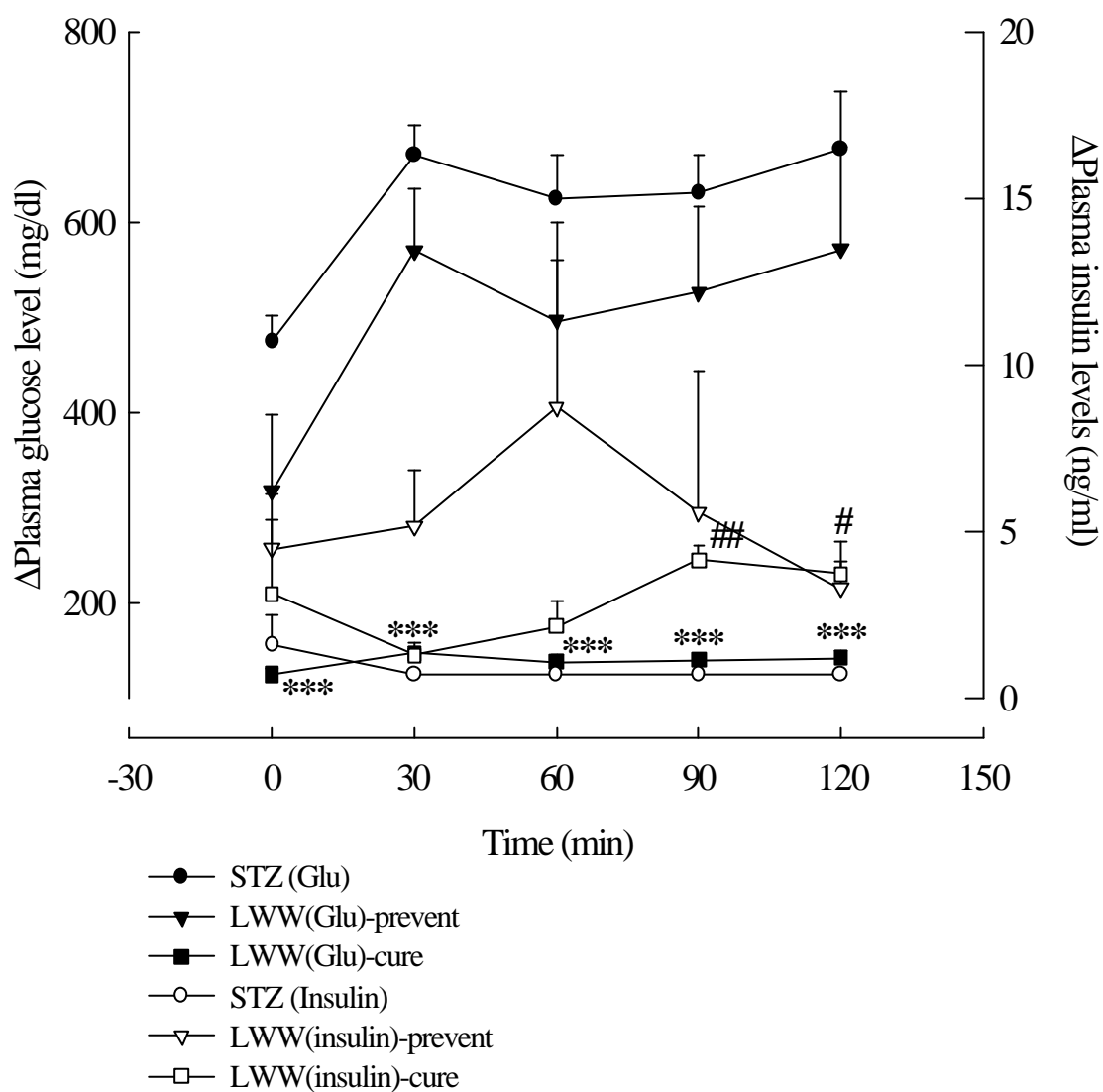


Fig. 6. Preventive and therapeutic effects of LWW on plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels in glucose tolerance test in STZ induced diabetic rats. ***P < 0.001, compared with STZ levels in blood glucose. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ levels in insulin levels.

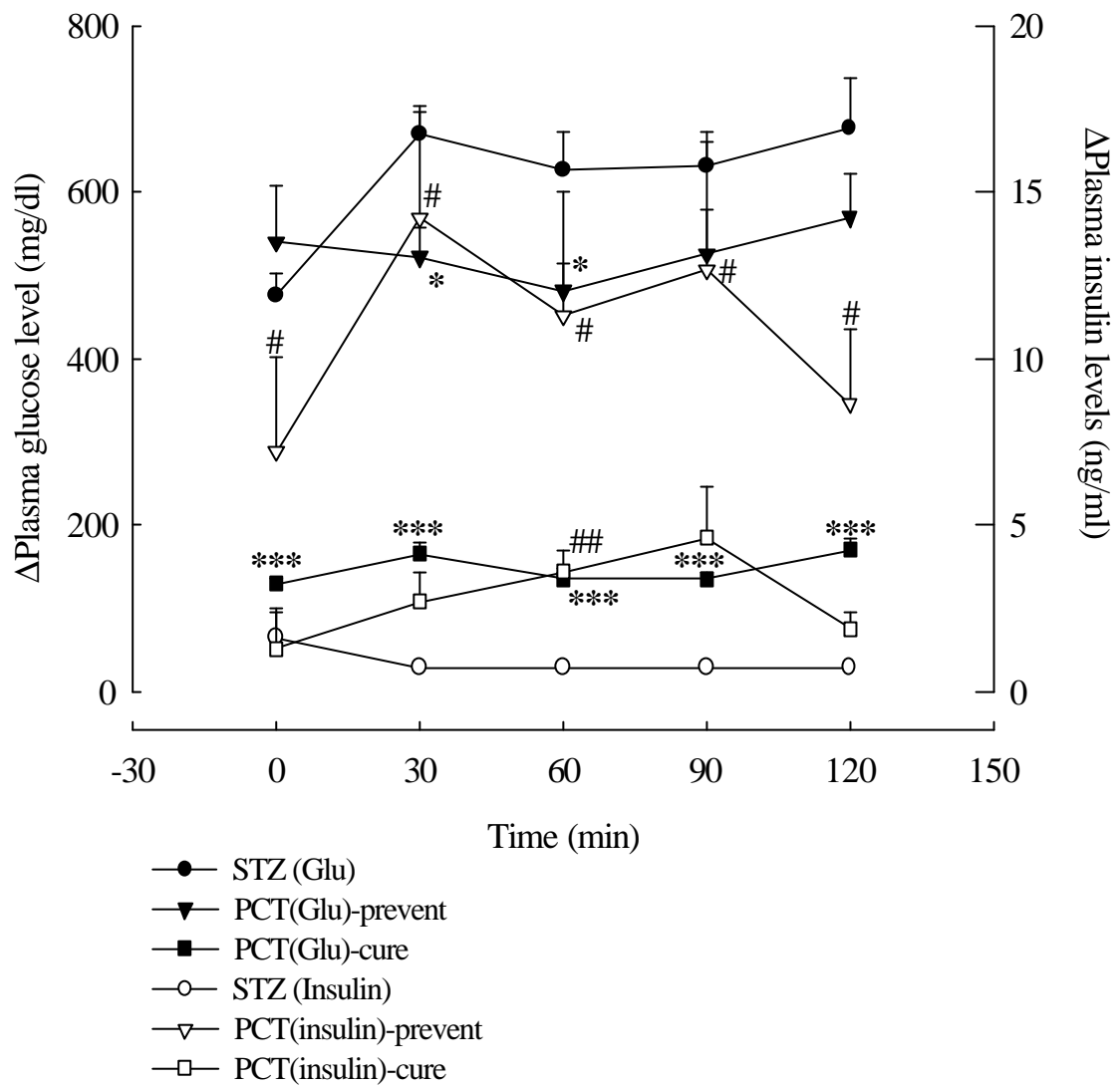


Fig. 7. Preventive and therapeutic effects of PCT on plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels in glucose tolerance test in STZ induced diabetes rats. *** $P < 0.001$, compared with STZ levels in blood glucose. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with STZ levels in insulin levels.

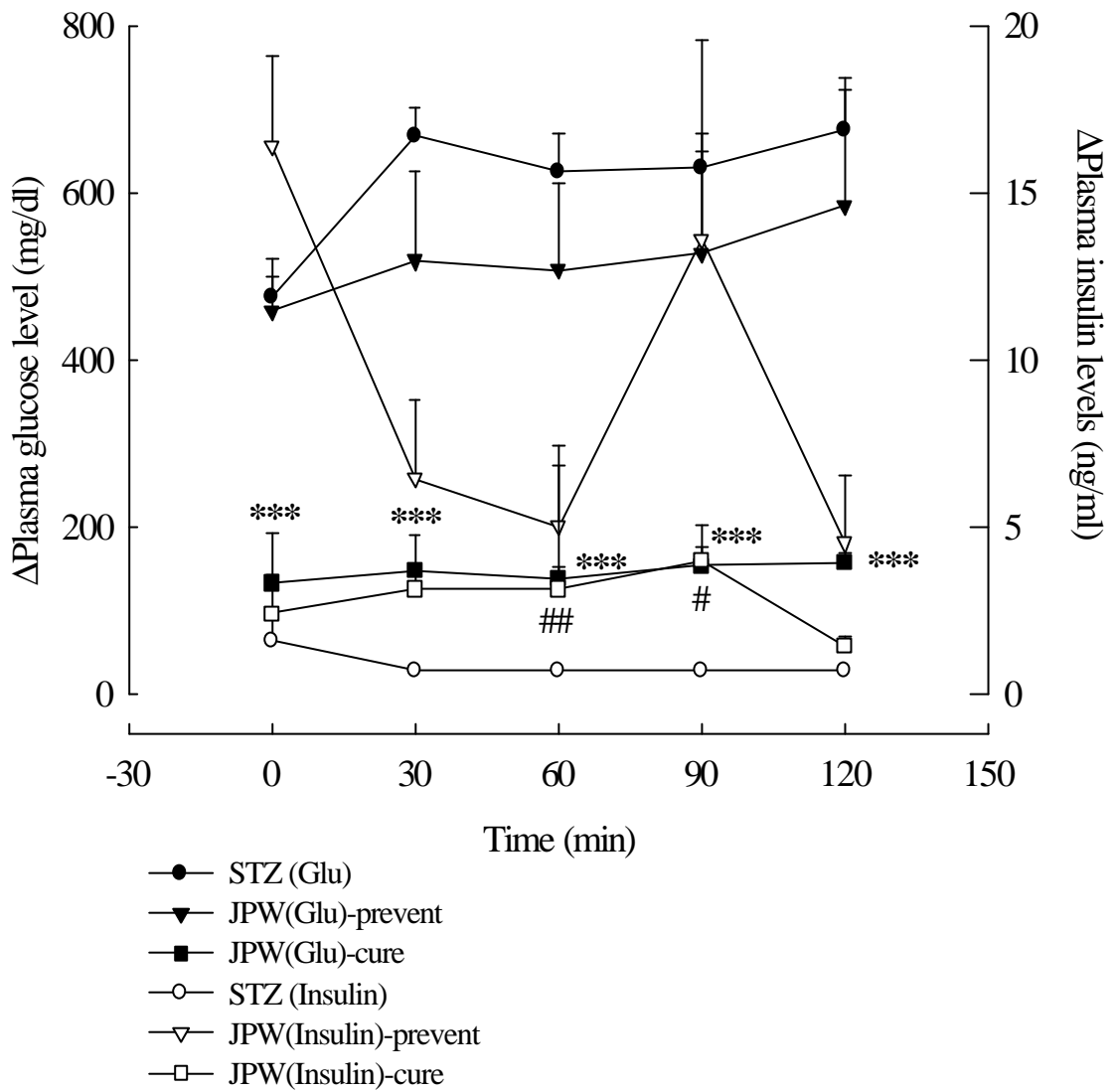


Fig. 8. Preventive and therapeutic effects of JPW on plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels in glucose tolerance test in STZ induced diabetes rats. ***P < 0.001, compared with STZ levels in blood glucose. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ levels in insulin levels.

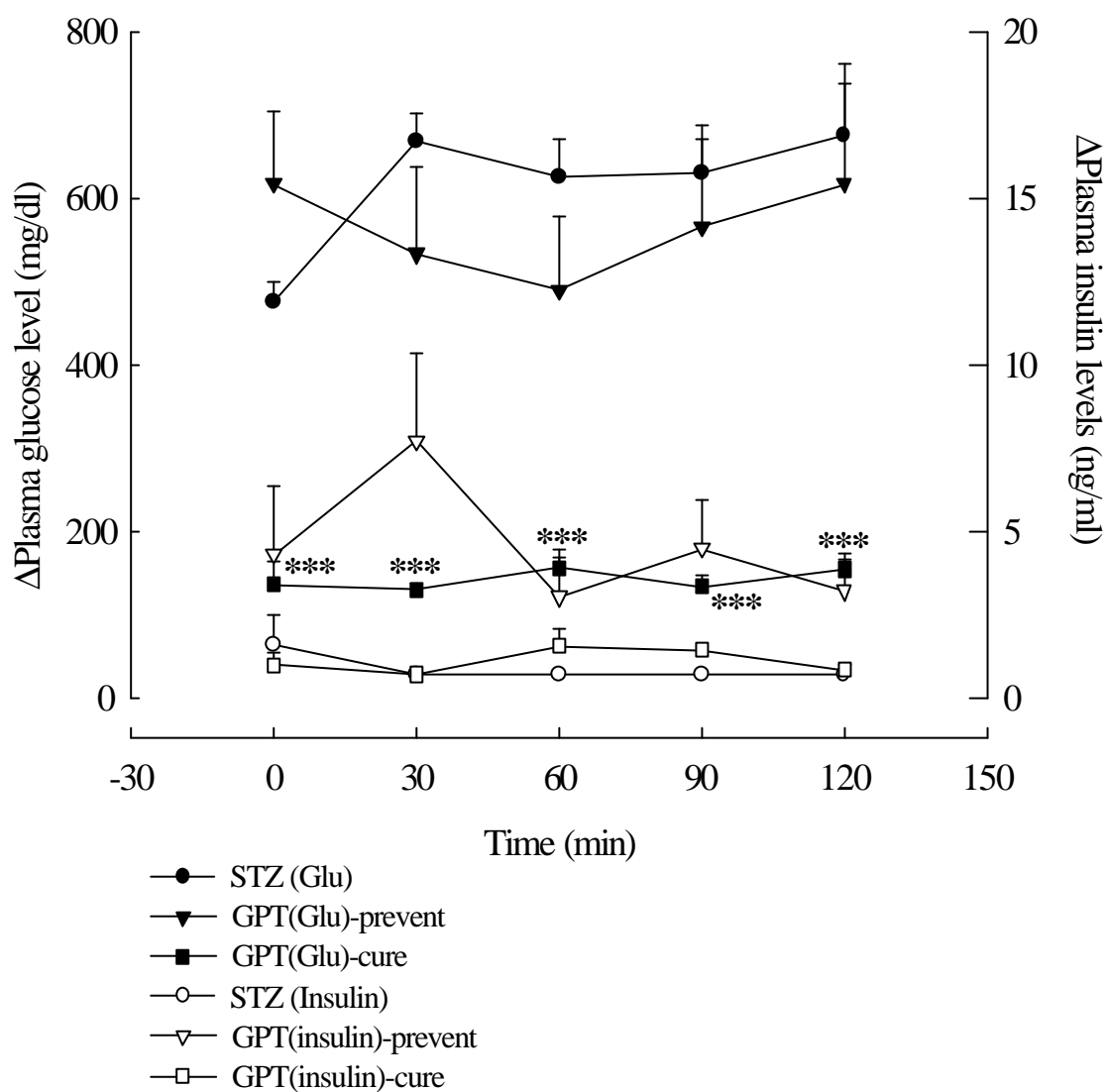


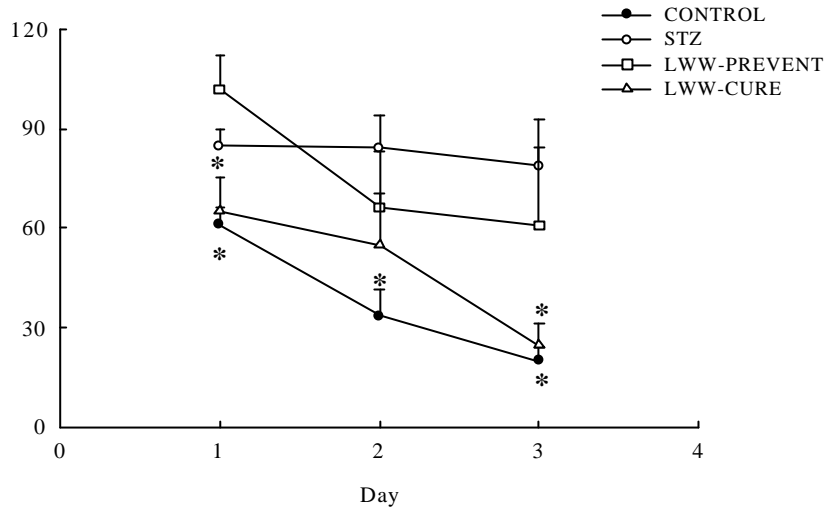
Fig. 9. Preventive and therapeutic effects of GPT on plasma glucose (mg/dl) and insulin (ng/ml) levels in glucose tolerance test in STZ induced diabetes rats. ***P < 0.001, compared with STZ levels in blood glucose.

二、水迷宮 (water maze) 學習記憶測試 :

(一) 補益劑對 streptozotocin (STZ) 誘發高血糖鼠在水迷宮空間性學習操作障礙之影響 :

STZ (65 mg/kg) 於靜脈注射 3 週後可順利誘發大鼠產生高血糖症狀，同時亦會造成大鼠水迷宮空間性學習操作能力發生障礙，如 Fig.10 所示。六味地黃丸 (LWW) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠空間性學習操作障礙之現象，前處理組則無此作用。補中益氣湯 (PCT) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠空間性學習操作障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.11)。知柏八味丸 (JPW) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠空間性學習操作障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.12)。歸脾湯 (GPT) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠空間性學習操作障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.13)。

(A) Time to hidden platform



(B) Length to hidden platform

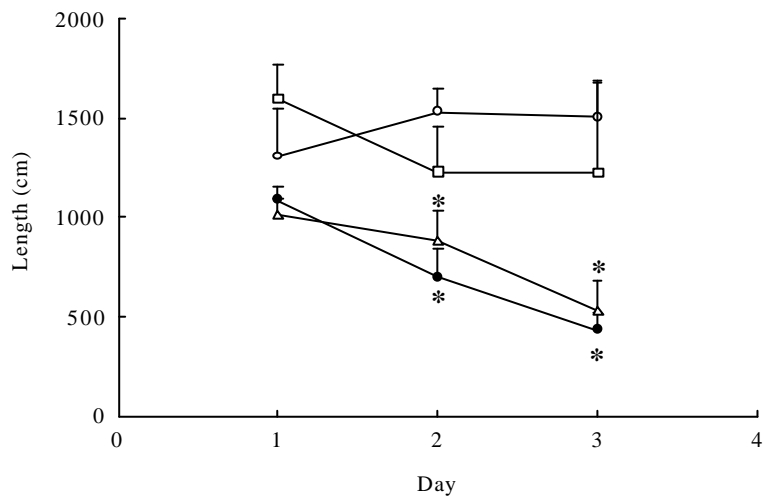
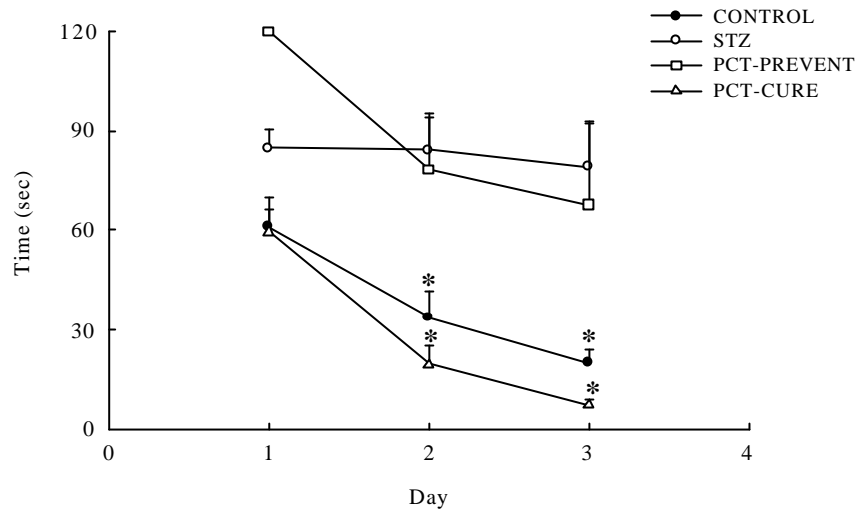


Fig. 10. Effects of LWW on total swimming time and path length of STZ induced diabetes rats on the hidden platform of water maze. LWW -prevent group : Administrated LWW two weeks before induced diabetes. LWW -cure group : Administrated LWW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. Control group : normal rats. *P < 0.05 compared with STZ group.

(A) Time to hidden platform



(B) Length to hidden platform

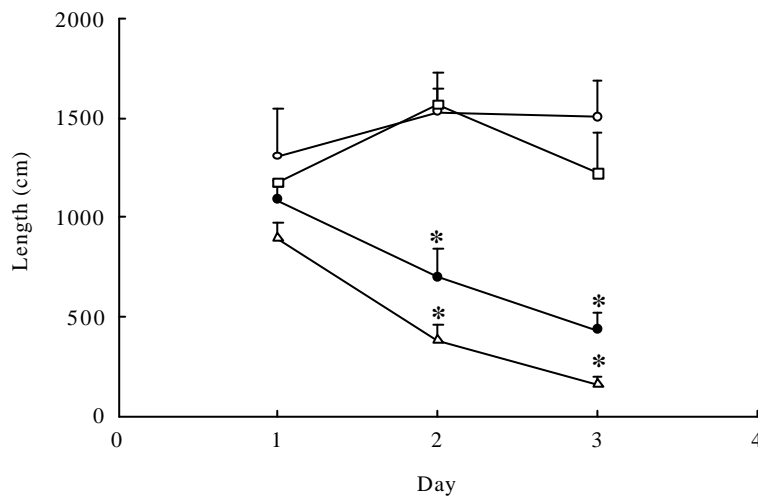
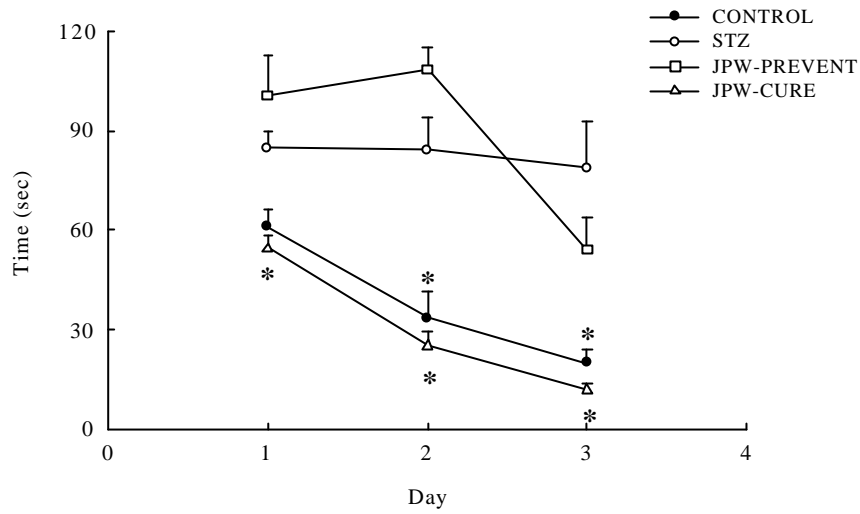


Fig. 11. Effects of PCT on total swimming time and path length of STZ induced diabetes rats on the hidden platform of water maze. PCT -prevent group : Administrated PCT two weeks before induced diabetes. PCT -cure group : Administrated PCT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. Control group : normal rats. *P < 0.05 compared with STZ group.

(A) Time to hidden platform



(B) Length to hidden platform

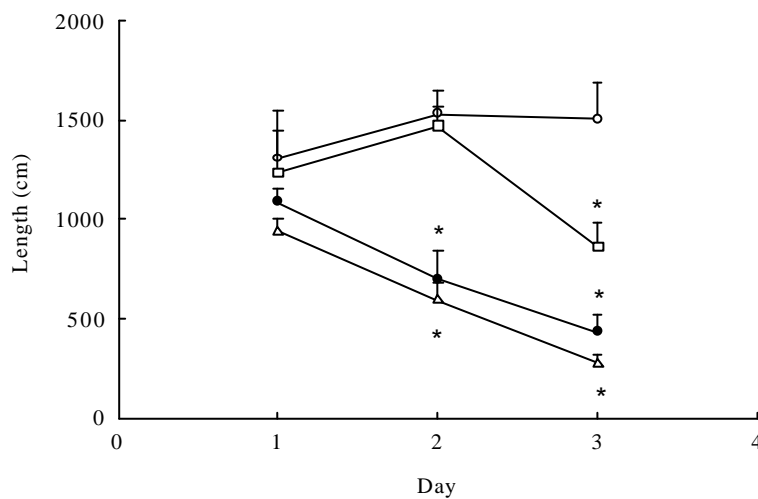
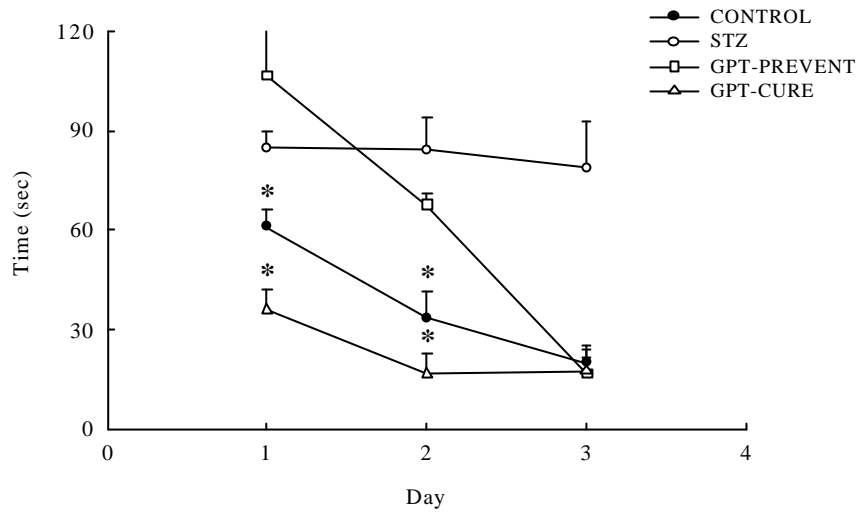


Fig. 12. Effects of JPW on total swimming time and path length of STZ induced diabetes rats on the hidden platform of water maze. JPW -prevent group : Administrated JPW two weeks before induced diabetes. JPW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. Control group : normal rats. *P < 0.05 compared with STZ group.

(A) Time to hidden platform



(B) Length to hidden platform

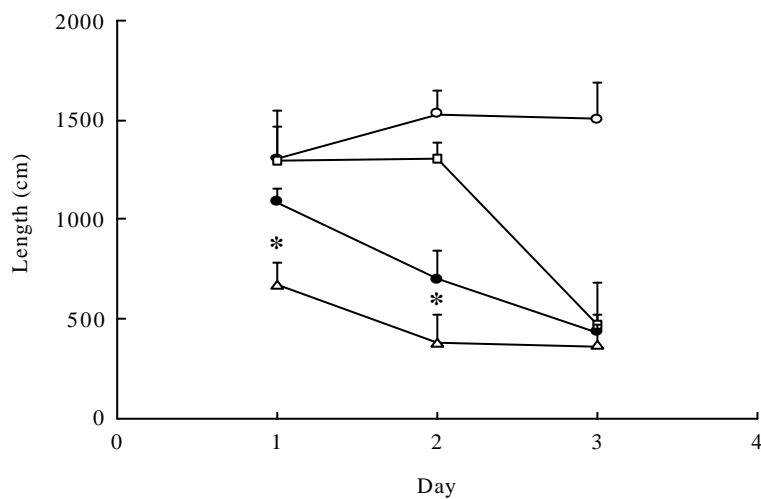


Fig. 13. Effects of GPT on total swimming time and path length of STZ induced diabetes rats on the hidden platform of water maze. GPT -prevent group : Administrated GPT two weeks before induced diabetes. GPT -cure group : Administrated GPT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. Control group : normal rats. *P < 0.05 compared with STZ group.

(二) 補益劑對 STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮參考記憶障礙之影響：

STZ (65 mg/kg) 於靜脈注射 3 週後可順利誘發大鼠順利產生高血糖症狀，同時亦會造成大鼠水迷宮之參考記憶發生障礙，如 Fig.14 所示。六味地黃丸 (LWW) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠參考記憶障礙之現象，前處理組則無此作用。補中益氣湯 (PCT) 不論治療組或前處理組均可改善 STZ 誘發高血糖鼠參考記憶障礙之現象。知柏八味丸 (JPW) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠參考記憶障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.16)。歸脾湯 (GPT) 不論治療組或前處理組均可改善 STZ 誘發高血糖鼠參考記憶障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.17)。

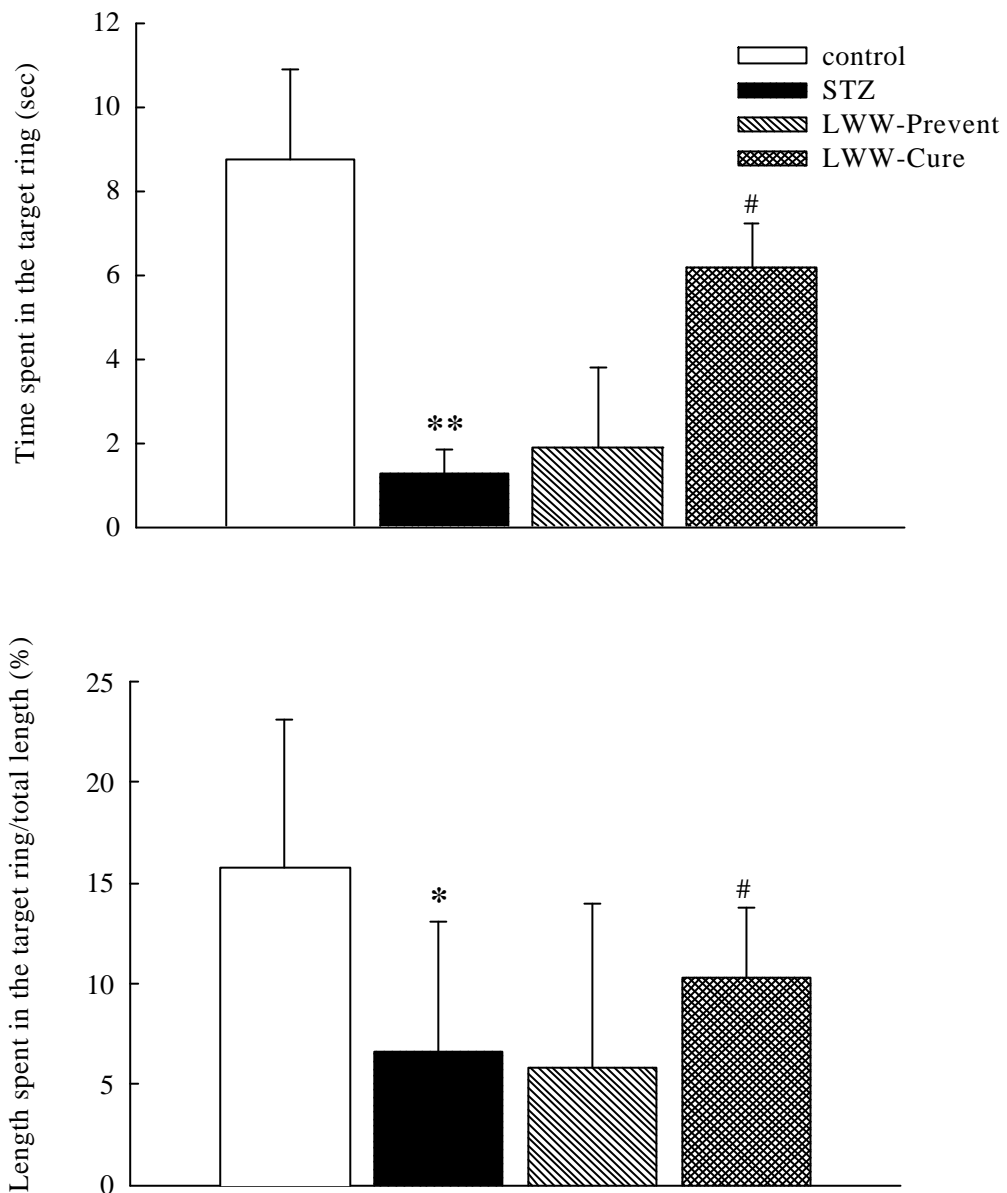


Fig. 14. Total swimming time and path length of control, STZ and LWW (prevent and cure) groups which swam through the target ring in the third day. Control group : normal rats. LWW -prevent group : Administrated LWW two weeks before induced diabetes. LWW -cure group : Administrated LWW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

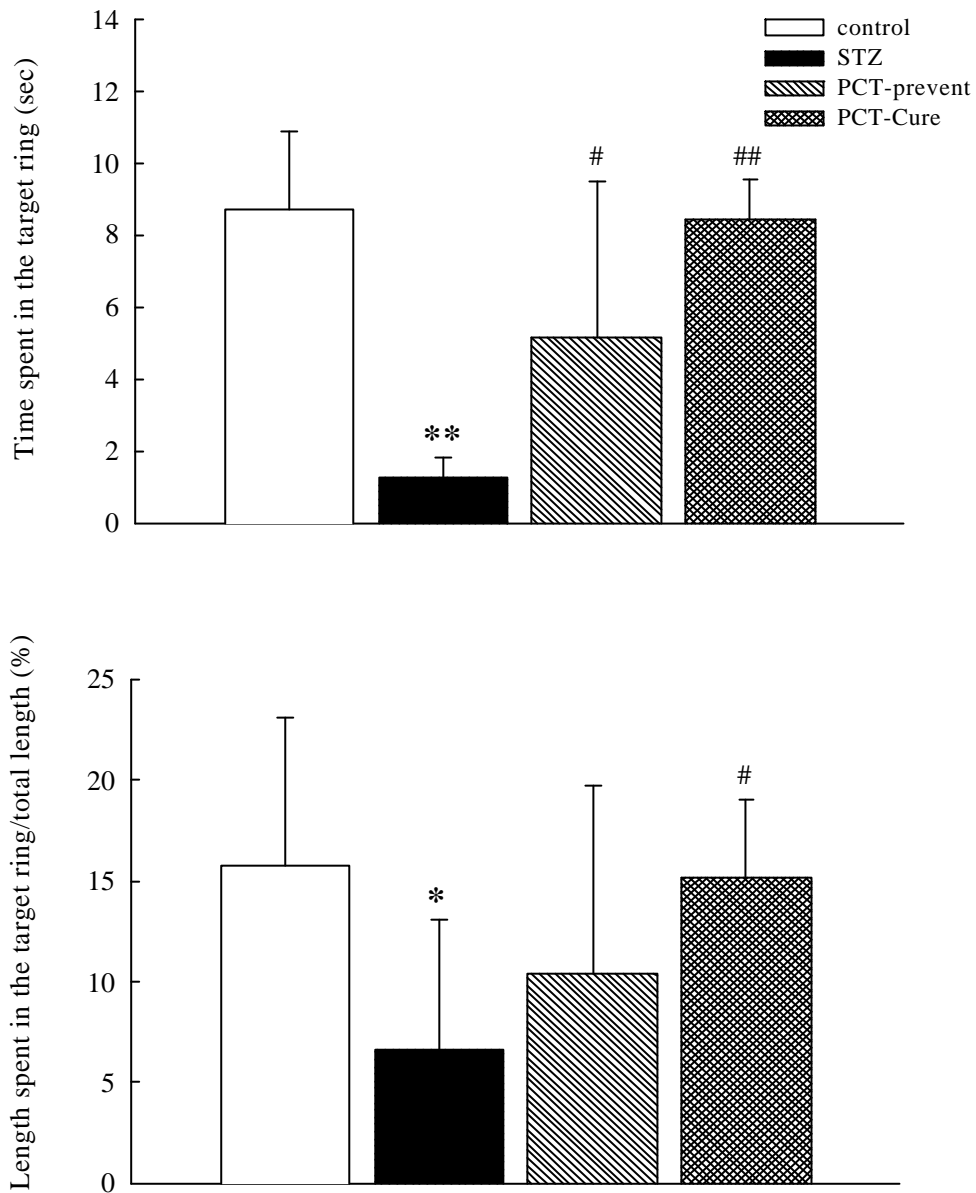


Fig. 15. Total swimming time and path length of control, STZ and PCT (prevent and cure) groups which swam through the target ring in the third day. Control group : normal rats. PCT-prevent group : Administrated PCT two weeks before induced diabetes. PCT -cure group : Administrated PCT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, **P < 0.01, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

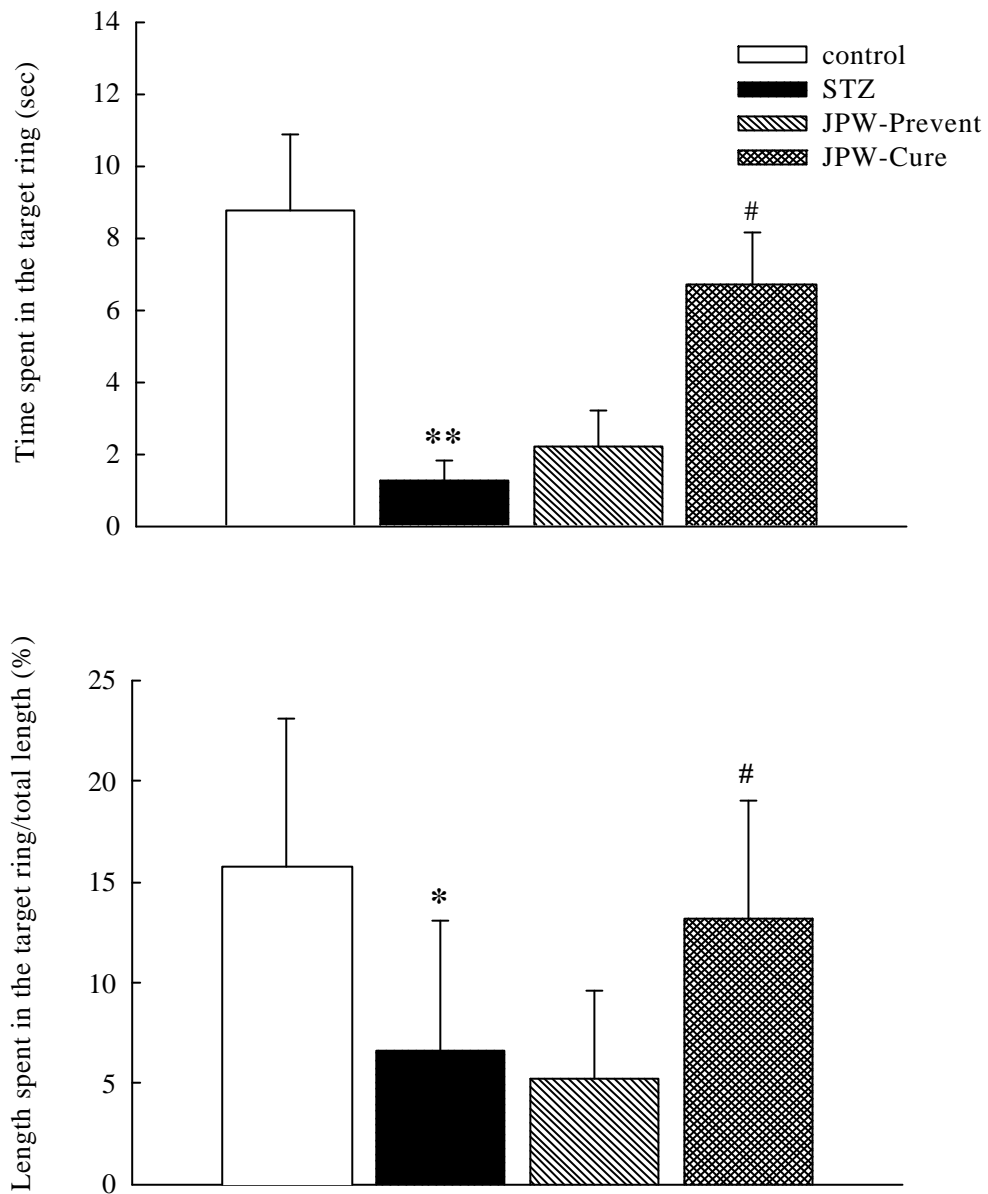


Fig. 16. Total swimming time and path length of control, STZ and JPW (prevent and cure) groups which swam through the target ring in the third day. Control group : normal rats. JPW -prevent group : Administrated JPW two weeks before induced diabetes. JPW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, **P < 0.01, compared with control. #P < 0.05, compared with STZ.

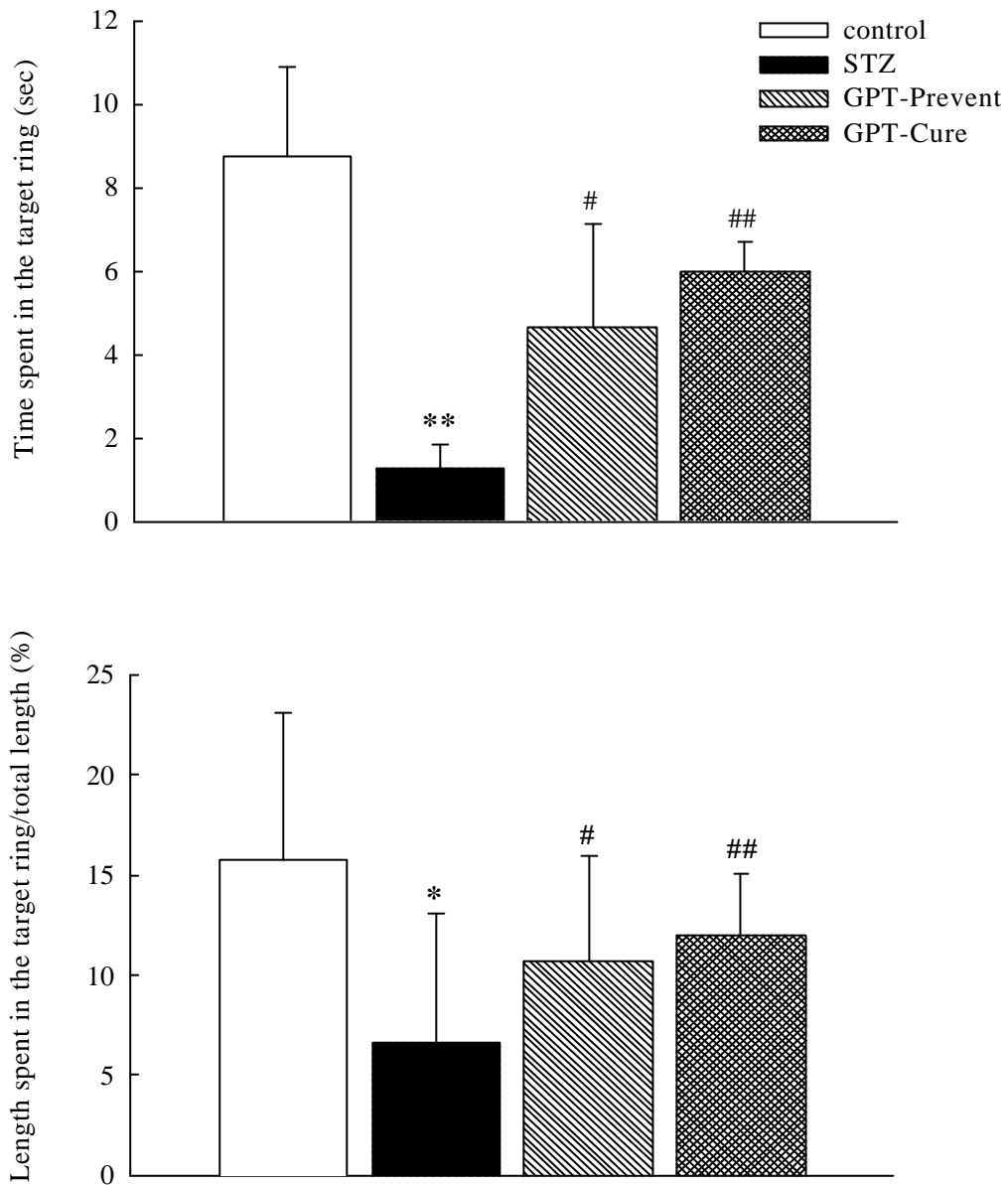


Fig. 17. Total swimming time and path length of control, STZ and GPT (prevent and cure) groups which swam through the target ring in the third day. Control group : normal rats. GPT-prevent group : Administrated GPT two weeks before induced diabetes. GPT-cure group : Administrated GPT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, **P < 0.01, compared with control. #P < 0.05, compared with STZ.

(三) 補益劑對 STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮工作記憶障礙之影響：

STZ (65 mg/kg) 於靜脈注射 3 週後可誘發大鼠產生高血糖症狀，同時亦會造成大鼠水迷宮工作記憶之再學習暨再現過程發生障礙，如 Fig.18 所示。六味地黃丸 (LWW) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶障礙之現象，前處理組則無此作用。補中益氣湯 (PCT) 僅治療組可改善 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶障礙之現象，前處理組則無此作用 (Fig.19)。知柏八味丸 (JPW) 不論前處理組或治療組，均可改善 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶再學習障礙之現象；但僅治療組對 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶再現障礙具改善作用 (Fig.20)。歸脾湯 (GPT) 前處理組僅可改善 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶再學習障礙之現象；而治療組僅可改善 STZ 誘發高血糖鼠工作記憶再現障礙之現象 (Fig.21)。

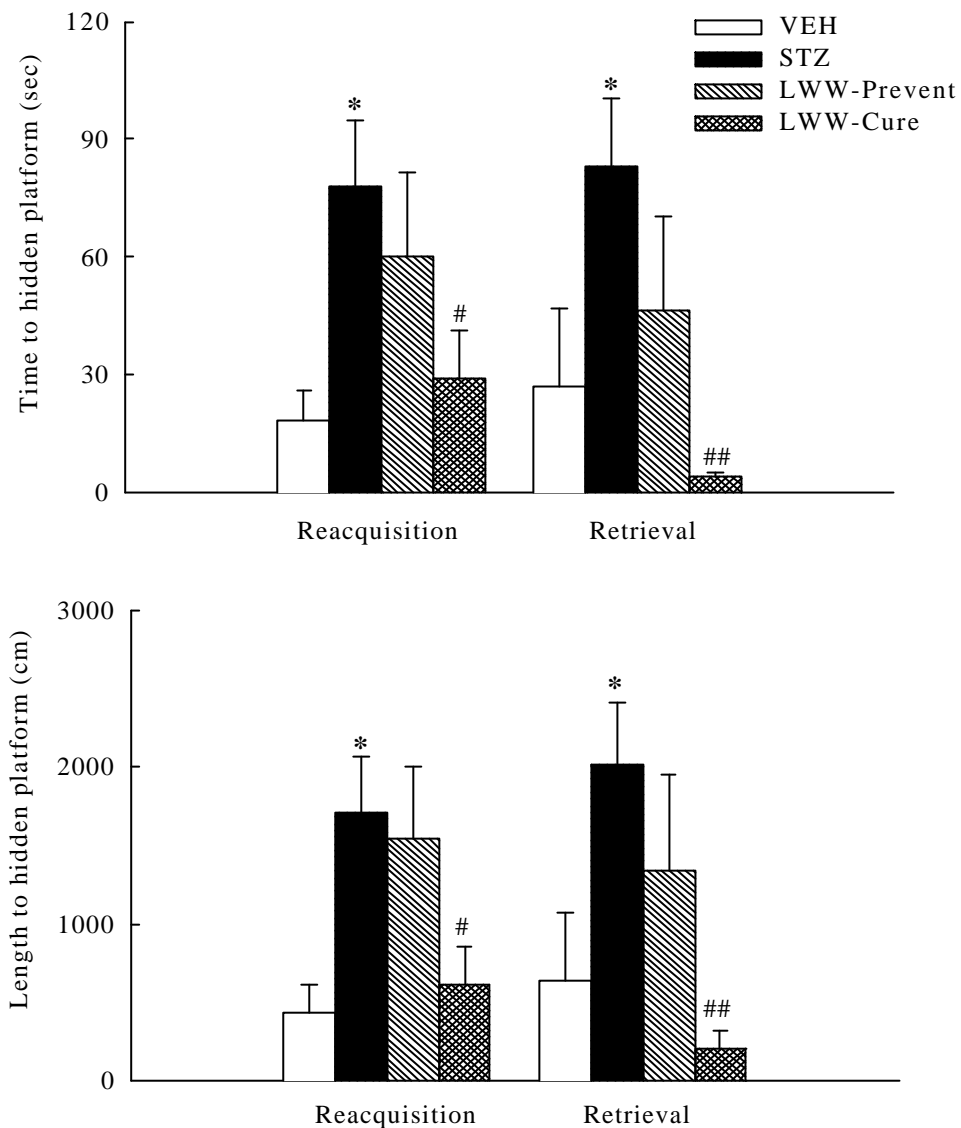


Fig.18. Swimming time and path length of control, STZ and LWW (prevent and cure) groups that swam to the hidden platform during reacquisition and retrieval of water maze. Control group : normal rats. LWW -prevent group : Administrated LWW two weeks before induced diabetes. LWW -cure group : Administrated LWW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

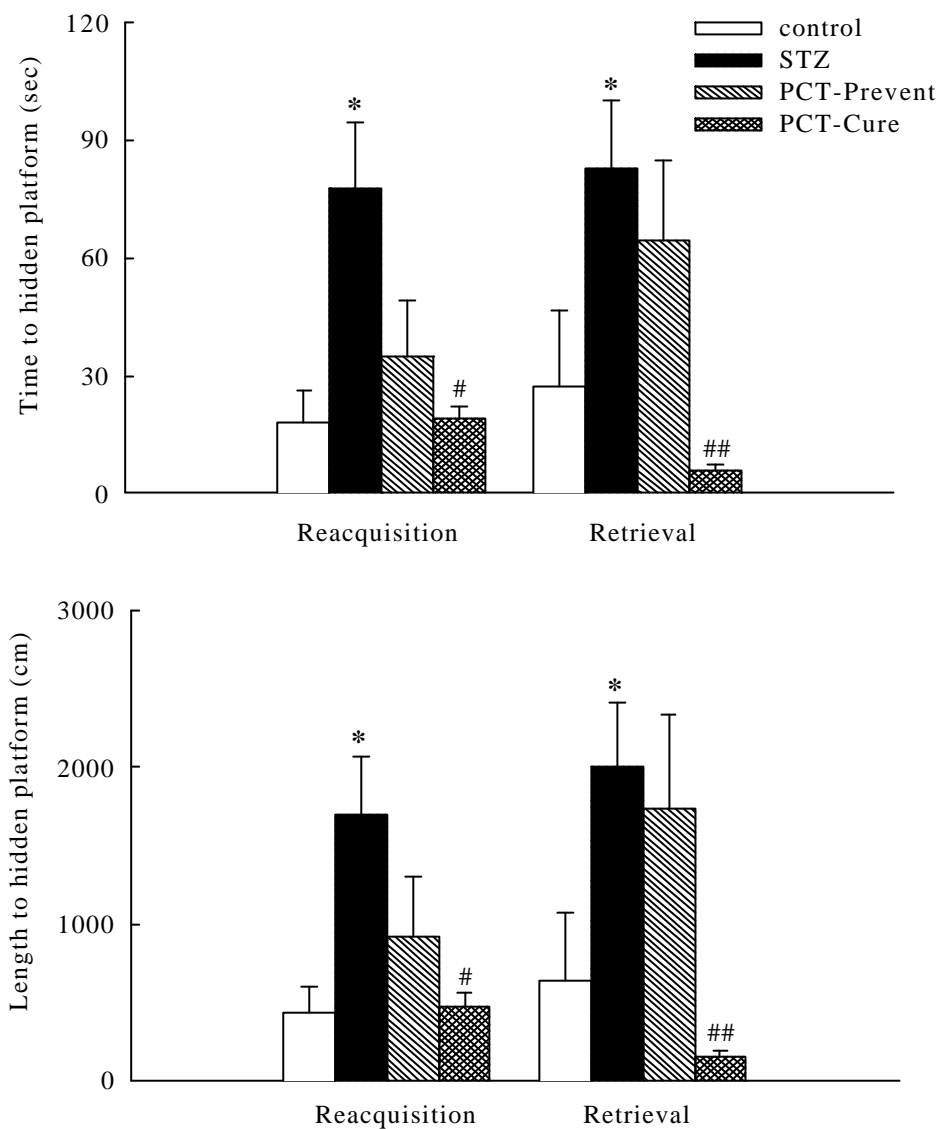


Fig.19. Swimming time and path length of control, STZ and PCT(prevent and cure) groups that swum to the hidden platform during reacquisition and retrieval of water maze. Control group : normal rats. PCT -prevent group : Administrated PCT two weeks before induced diabetes. PCT -cure group : administrated PCT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

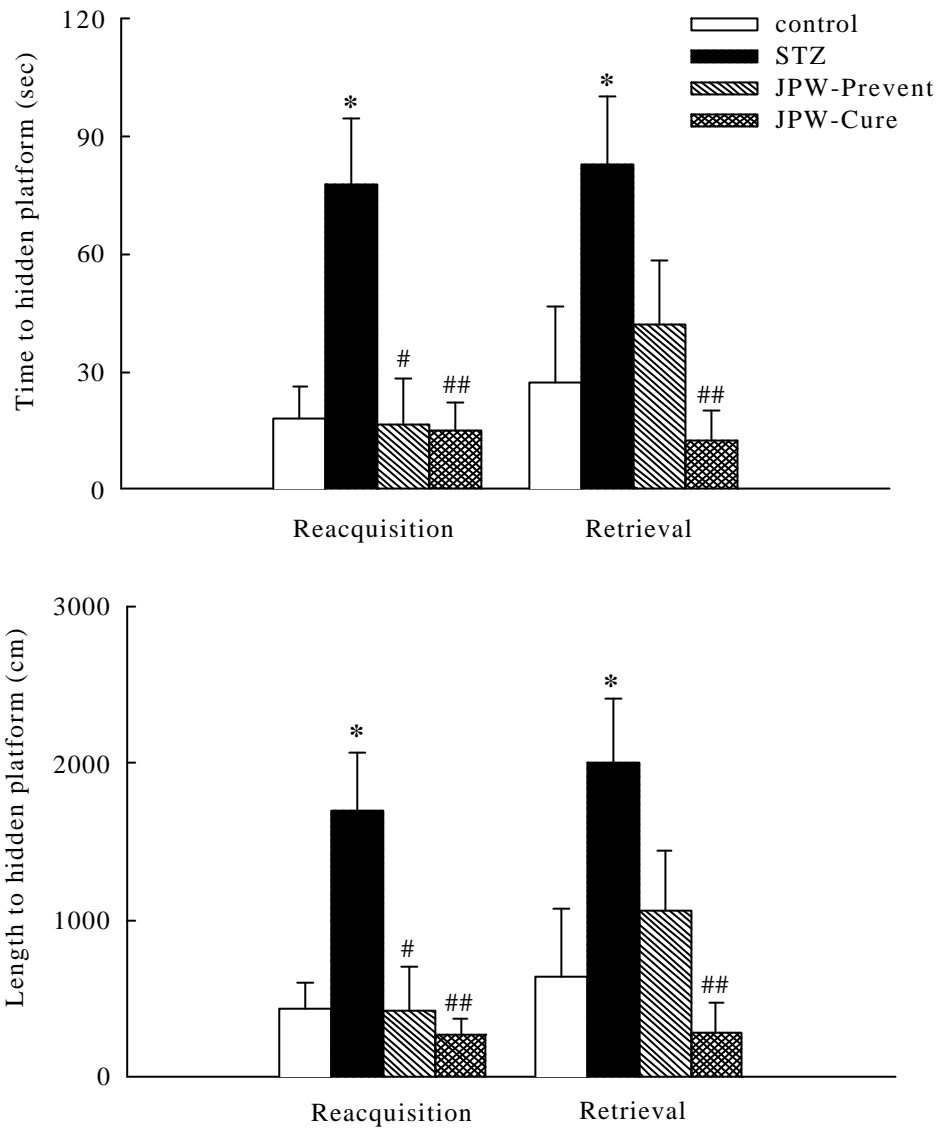


Fig.20. Swimming time and path length of control, STZ and JPW (prevent and cure) groups that swam to the hidden platform during reacquisition and retrieval of water maze. Control group : normal rats. JPW -prevent group : Administrated JPW two weeks before induced diabetes. JPW -cure group : administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

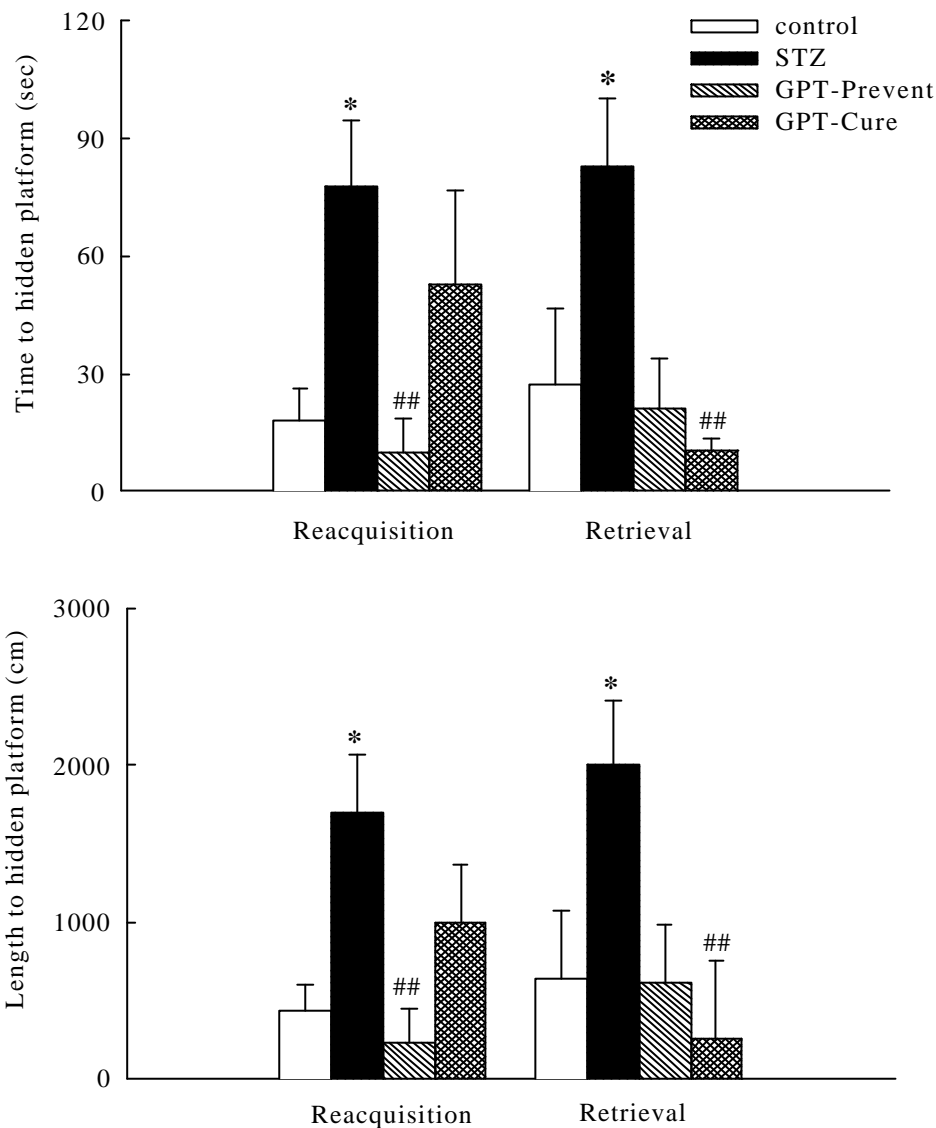
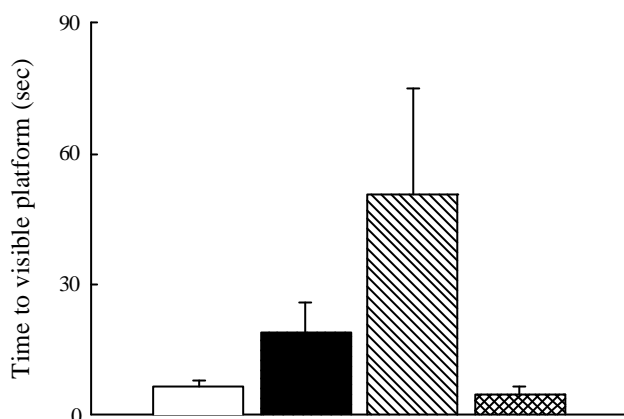


Fig.21. Swimming time and path length of control, STZ and GPT (prevent and cure) groups that swam to the hidden platform during reacquisition and retrieval of water maze. Control group : normal rats. GPT -prevent group : Administrated GPT two weeks before induced diabetes. GPT -cure group : administrated GPT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, compared with STZ.

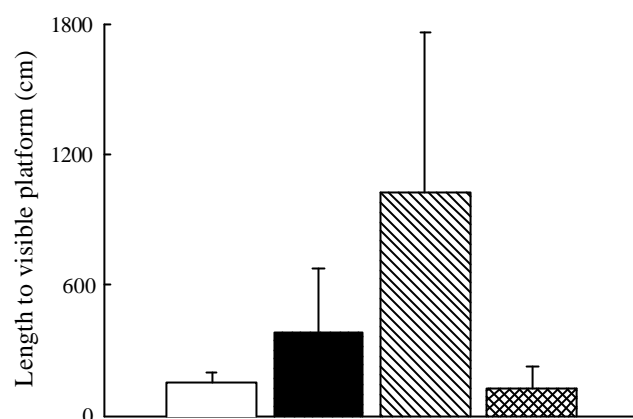
(四) 補益劑對 STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮非空間性游泳操作能力之影響：

STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮尋找可見逃逸平台之游泳時間及游泳距離均較正常大鼠為長，但並無顯著差異；而游泳速度則較正常大鼠慢，但亦無顯著差異 (Fig.22)。六味地黃丸 (LWW) 治療組可使游泳時間及游泳距離縮短，游泳速度加快，但與 STZ 誘發高血糖相比較，並無顯著差異；而前處理組則對游泳時間、距離及速度均無影響 (Fig. 22)。補中益氣湯 (PCT) 治療組可使游泳時間及游泳距離縮短，游泳速度加快，但與 STZ 誘發高血糖相比較，並無顯著差異；而前處理組則對游泳時間、距離及速度均無影響 (Fig.23)。知柏八味丸 (JPW) 治療組可使游泳時間及游泳距離縮短，游泳速度加快，但與 STZ 誘發高血糖相比較，並無顯著差異；而前處理組則對游泳時間、距離及速度均無影響 (Fig.24)。歸脾湯 (GPT) 治療組可使游泳時間及游泳距離縮短，游泳速度加快，但與 STZ 誘發高血糖相比較，並無顯著差異；而前處理組則對游泳時間、距離及速度均無影響 (Fig.25)。

(A) Time to visible platform



(B) Length to visible platform



(C) Swimming speed

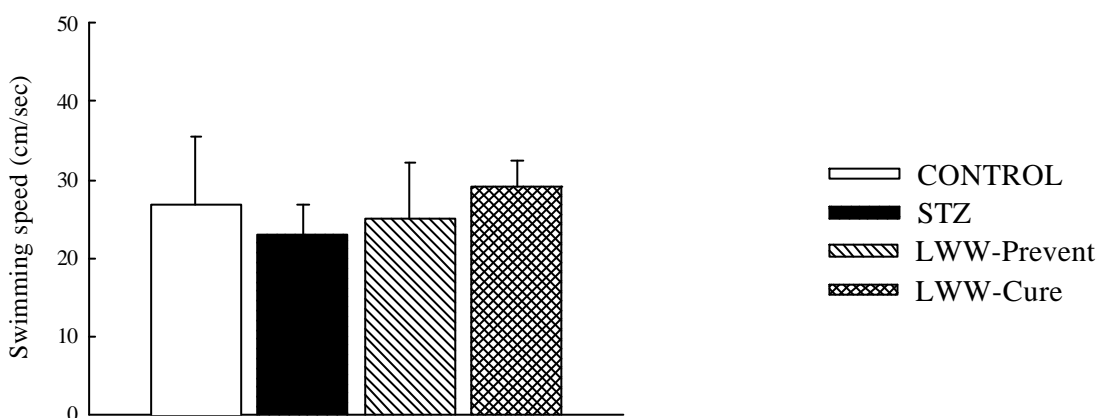
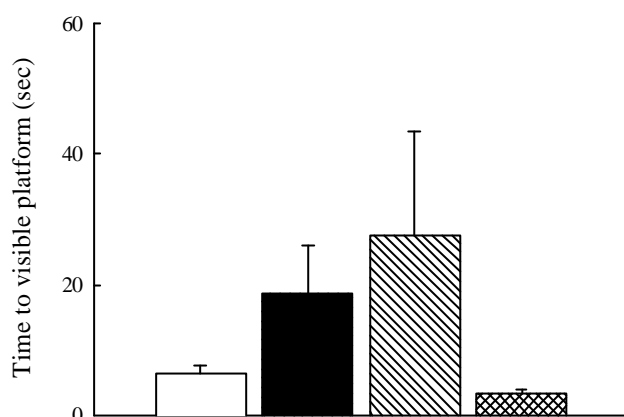
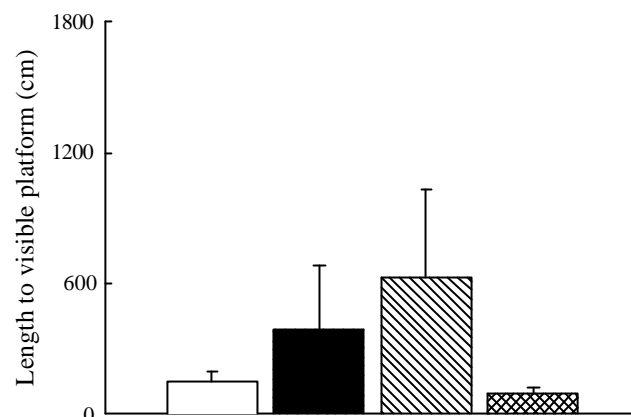


Fig. 22. Time and distance of control, STZ, LWW (prevent and cure) groups which swam to the visible platform, and their swimming speed. control group : normal rats. LWW-prevent group : Administrated LWW two weeks before induced diabetes. LWW -cure group : Administrated LWW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone.

(A) Time to visible platform



(B) Length to visible platform



(C) Swimming speed

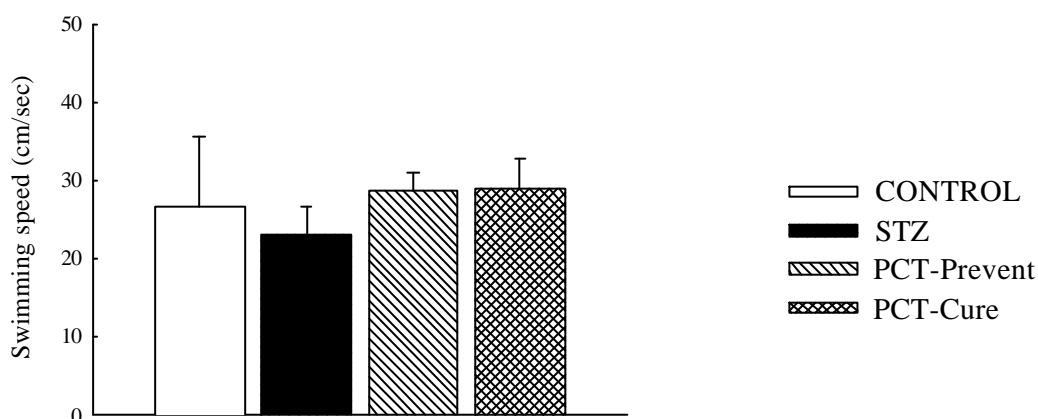
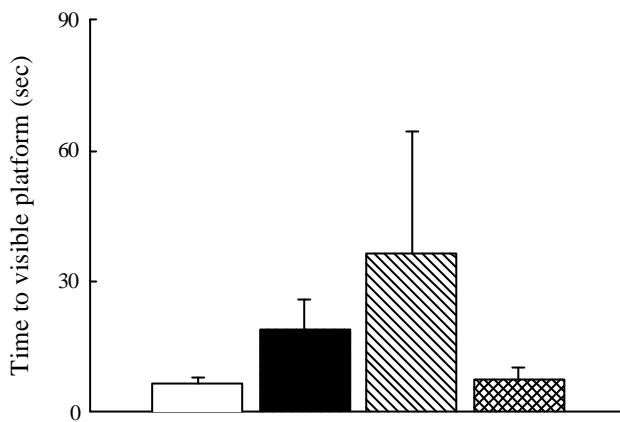
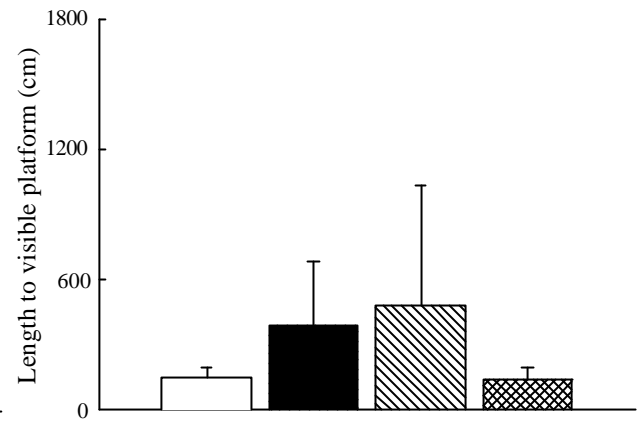


Fig. 23. Time and distance of control, STZ, PCT (prevent and cure) groups which swam to the visible platform, and their swimming speed. control group : normal rats. PCT-prevent group : Administrated PCT two weeks before induced diabetes. PCT -cure group : Administrated PCT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with STZ levels.

(A) Time to visible platform



(B) Length to visible platform



(C) Swimming speed

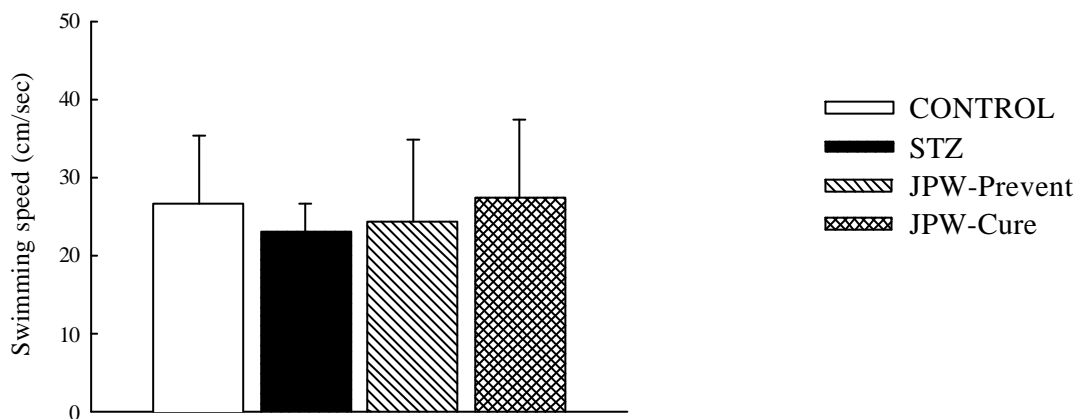
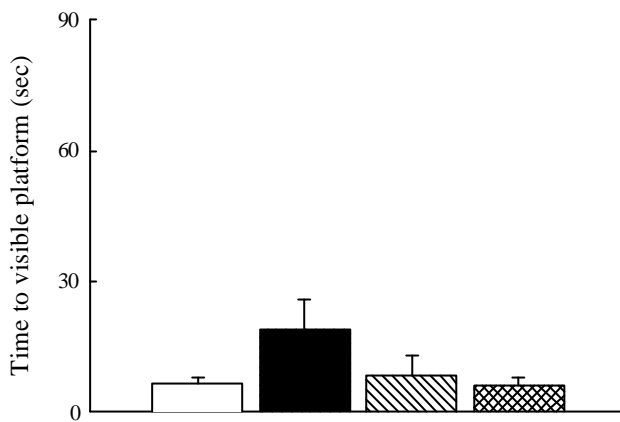
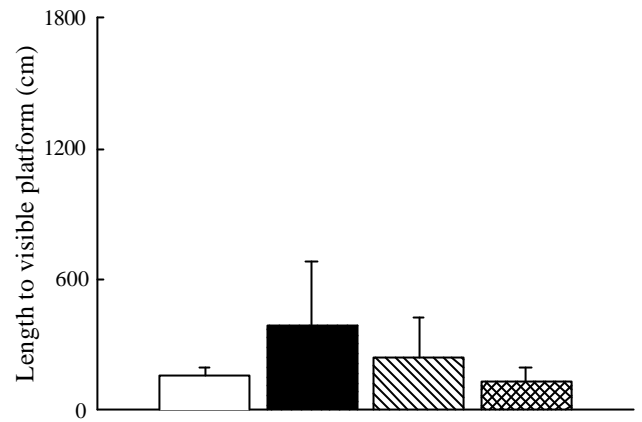


Fig. 24. Time and distance of control, STZ, JPW (prevent and cure) groups which swum to the visible platform, and their swimming speed. control group : normal rats. JPW -prevent group : Administrated JPW two weeks before induced diabetes. JPW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone.

(A) Time to visible platform



(B) Length to visible platform



(C) Swimming speed

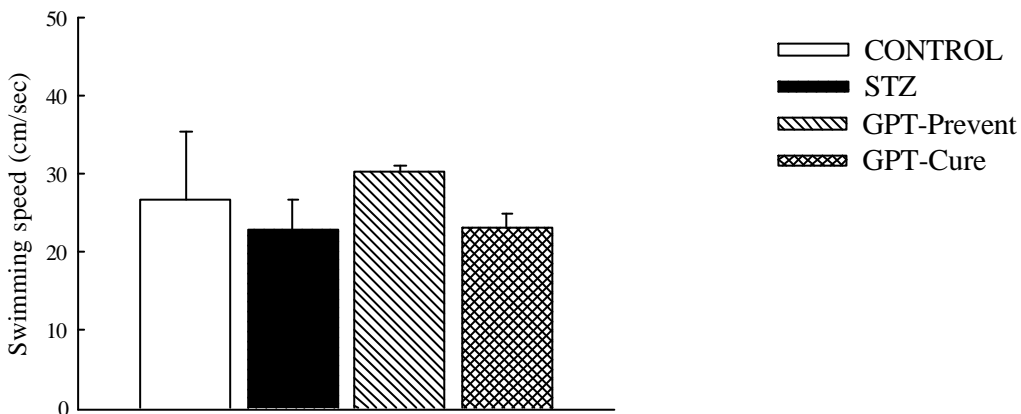


Fig. 25. Time and distance of control, STZ, GPT (prevent and cure) groups which swam to the visible platform, and their swimming speed. control group : normal rats. GPT -prevent group : Administrated GPT two weeks before induced diabetes. GPT -cure group : Administrated GPT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone.

三、單胺濃度 (Monoamine) 測試：

(一) 水迷宮學習記憶結束之後，立即將老鼠斷頭取皮質 (cortex) 檢測 VMA、NE、DA、DOPAC、5-HT、5-HIAA 在皮質之含量。如 Fig.26，STZ 誘發之高血糖鼠皮質之 NE、DOPAC 含量較正常老鼠為低，DA、5-HT 含量較正常老鼠為高；而 VMA 及 5-HIAA 含量與正常老鼠比則無顯著的差異 (Fig.26)。六味地黃丸 (LWW) 治療組皮質中 NE、DOPAC 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠為高 (Fig.26)，DA、5-HT 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠低；而 VMA、5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異。補中益氣湯 (PCT) 治療組皮質中 NE、DOPAC 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠高，DA 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠為低；而 VMA、5-HT 及 5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.27)。知柏八味丸 (JPW) 皮質中 VMA、NE 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠為高，DOPAC 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠為低；而 DA、5-HT 及 5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無的差異 (Fig.28)。歸脾湯 (GPT) 皮質中 DA、DOPAC、5-HT 及 5-HIAA 含量較 STZ 誘發之高血糖鼠為高；而 VMA、NE 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.29)。

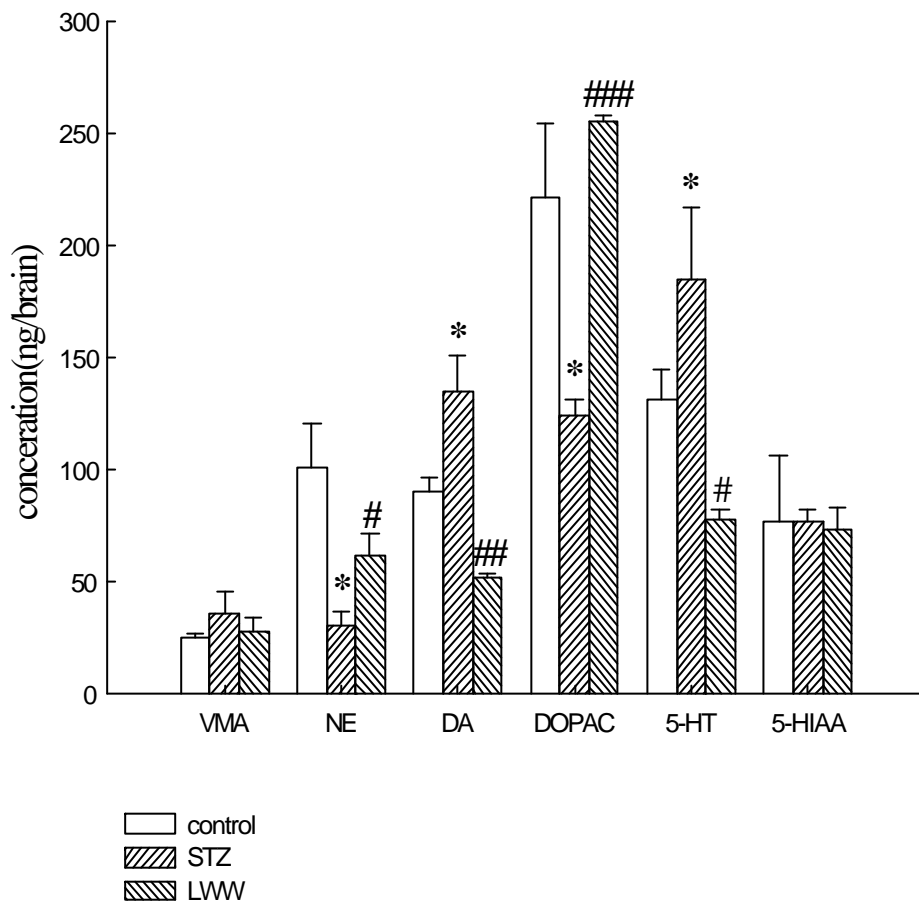


fig. 26. Concentration of monoamine(VMA, NE, DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of LWW, STZ and control groups in cortex. control group : normal rats. LWW -cure group : Administrated LWW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, ###P < 0.001, compared with STZ.

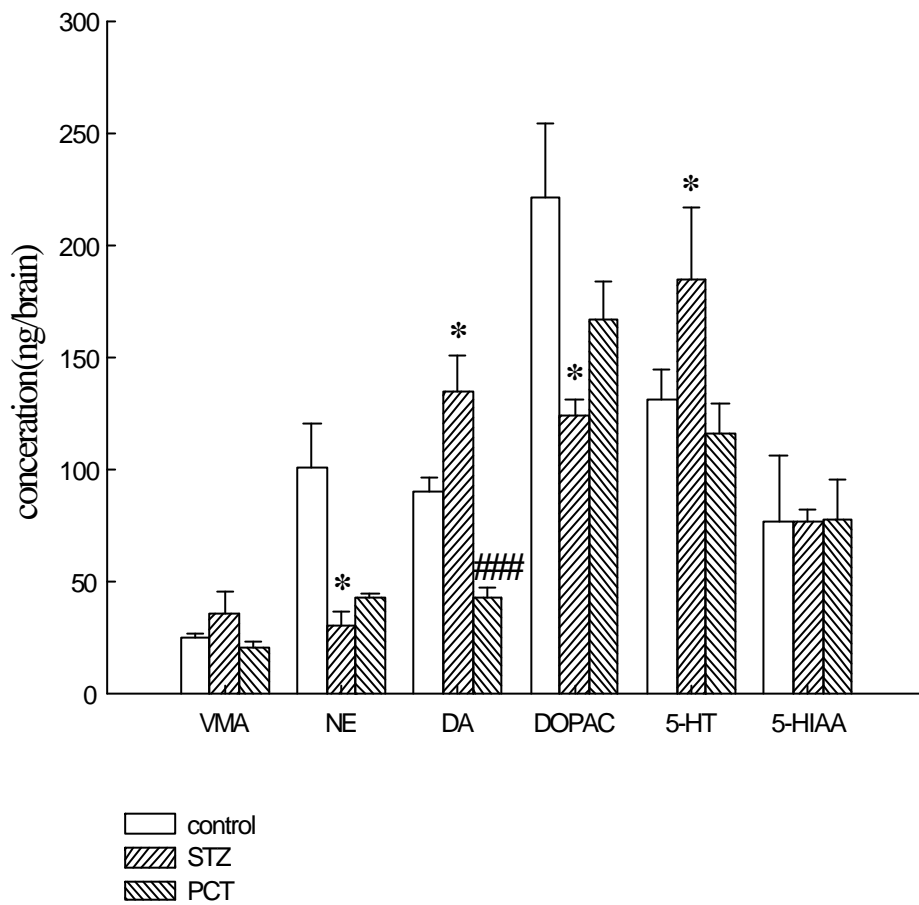


Fig. 27. Concentration of monoamine(VMA, NE, DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of PCT, STZ and control groups in cortex. control group : normal rats. PCT group : Administrated PCT one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. ### < 0.001, compared with STZ.

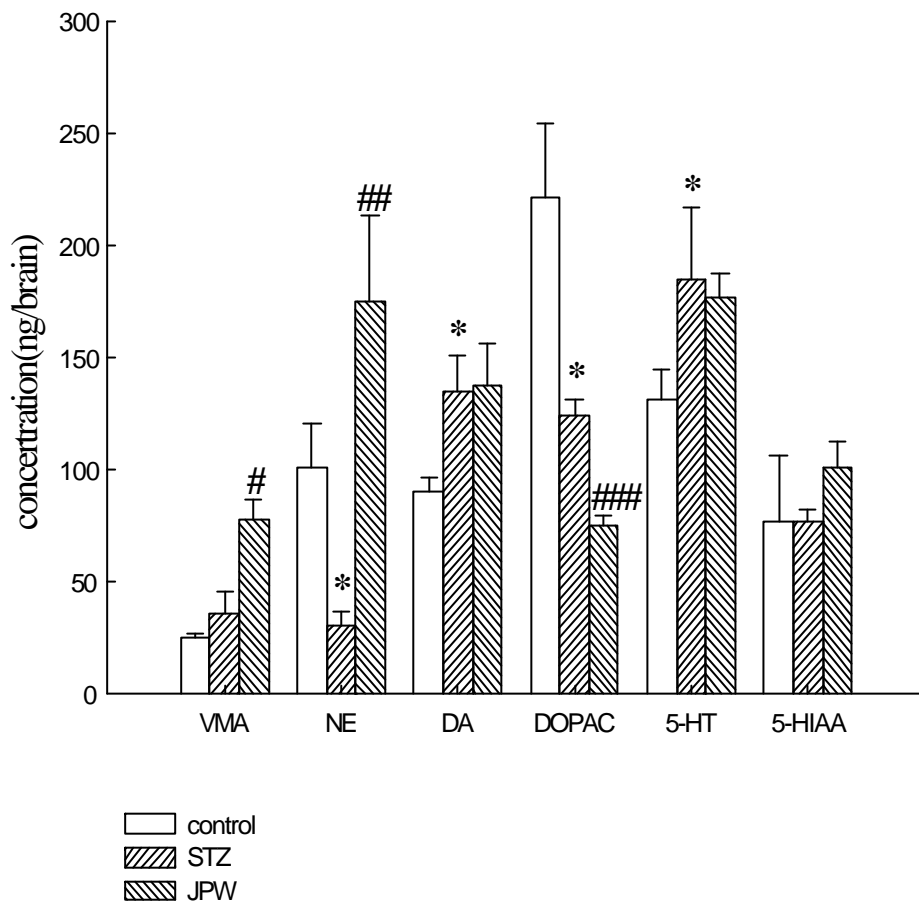


Fig. 28. Concentration of monoamine(VMA, NE, DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of JPW, STZ and control groups in cortex. control group : normal rats. JPW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ##P < 0.01, ### < 0.001, compared with STZ..

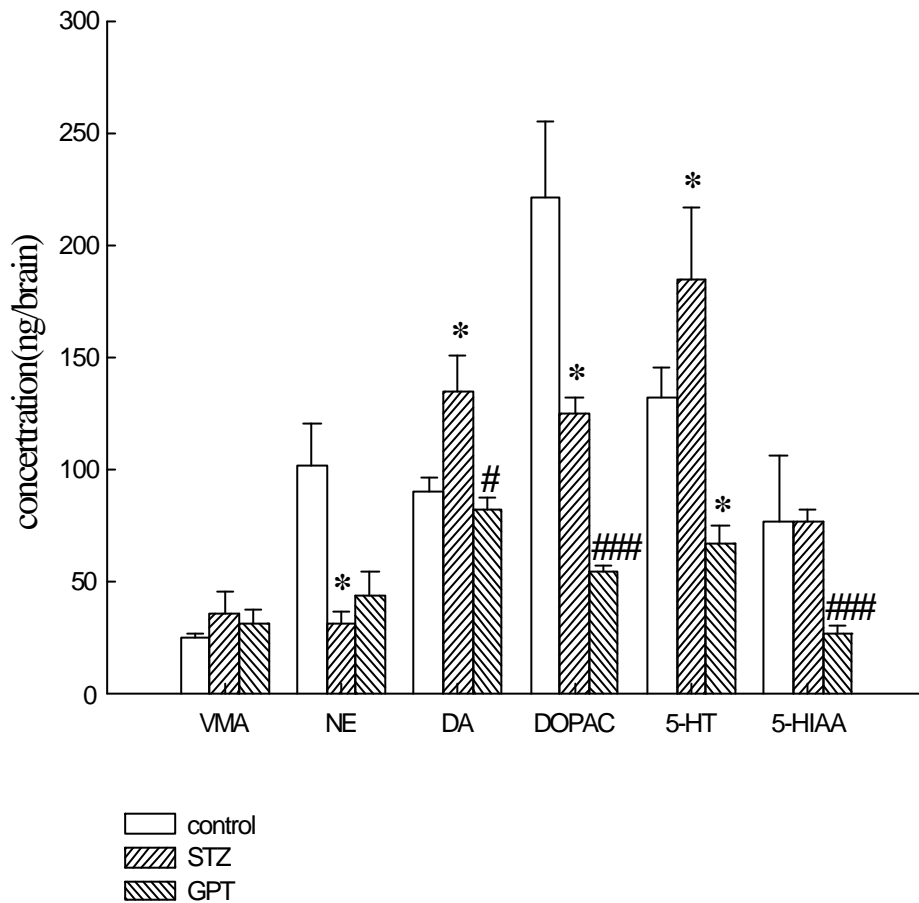


Fig. 29. Concentration of monoamine(VMA, NE, DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of GPT, STZ and control groups in cortex. control group : normal rats. GPT -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ### < 0.001, compared with STZ.

(二) 水迷宮學習記憶結束之後，立即將老鼠斷頭取海馬回 (hippocampus)，檢測 VMA、NE、DOPAC、5-HT、5-HIAA 在海馬回之含量。如 Fig.30。STZ 誘發高血糖鼠海馬回之 5-HT 濃度含量比正常老鼠高 (Fig.30)；而 VMA、NE、DOPAC、5-HIAA 含量與正常老鼠比則無顯著的差異。六味地黃丸(LWW)治療組海馬回之 VMA、NE、DOPAC、5-HT、5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.30)。補中益氣湯 (PCT) 治療組海馬回之 VMA、NE、DOPAC、5-HT、5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.31)。知柏八味丸 (JPW) 海馬回之 NE、5-HT 濃度含量比 STZ 誘發之高血糖鼠低 (Fig.32)；而 (VMA)、DOPAC、5-HIAA 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.32)。歸脾湯 (GPT) 海馬回之 NE、5-HT、5-HIAA 濃度含量比 STZ 誘發之高血糖鼠低；而 VMA、DOPAC 含量與 STZ 誘發之高血糖鼠比則無顯著的差異 (Fig.33)。

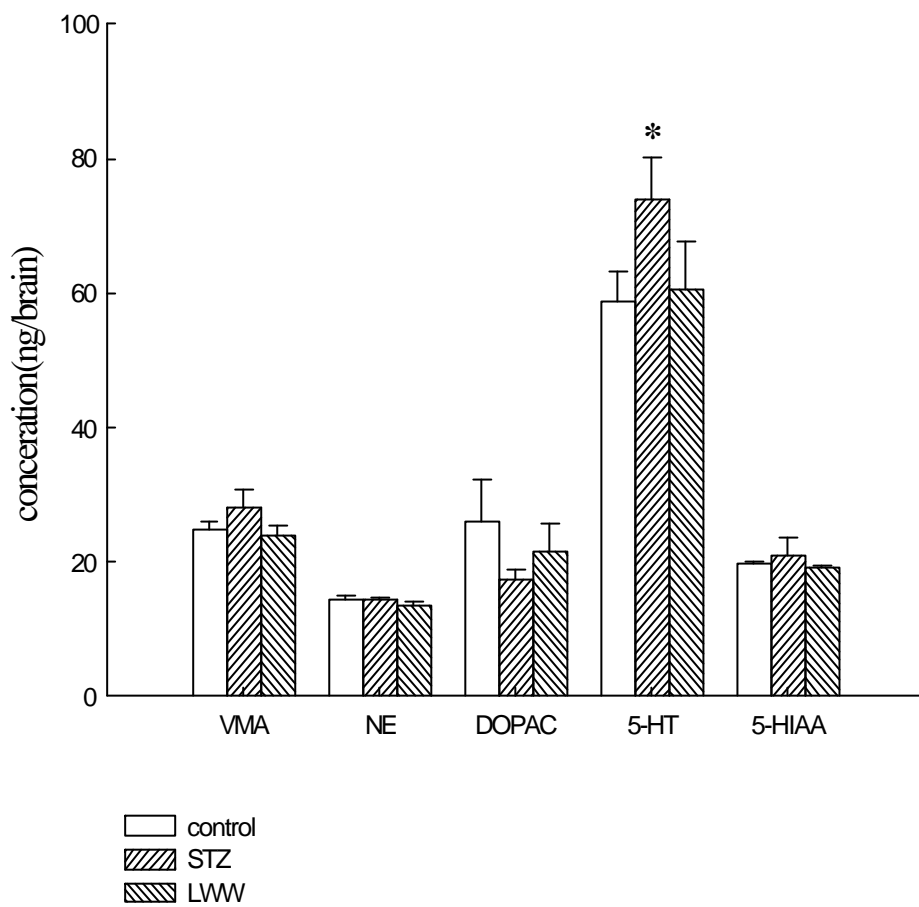


Fig. 30. Concentration of monoamine (VMA, NE, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of LWW, STZ and control groups in hippocampus. control group : normal rats. LWW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with STZ control.

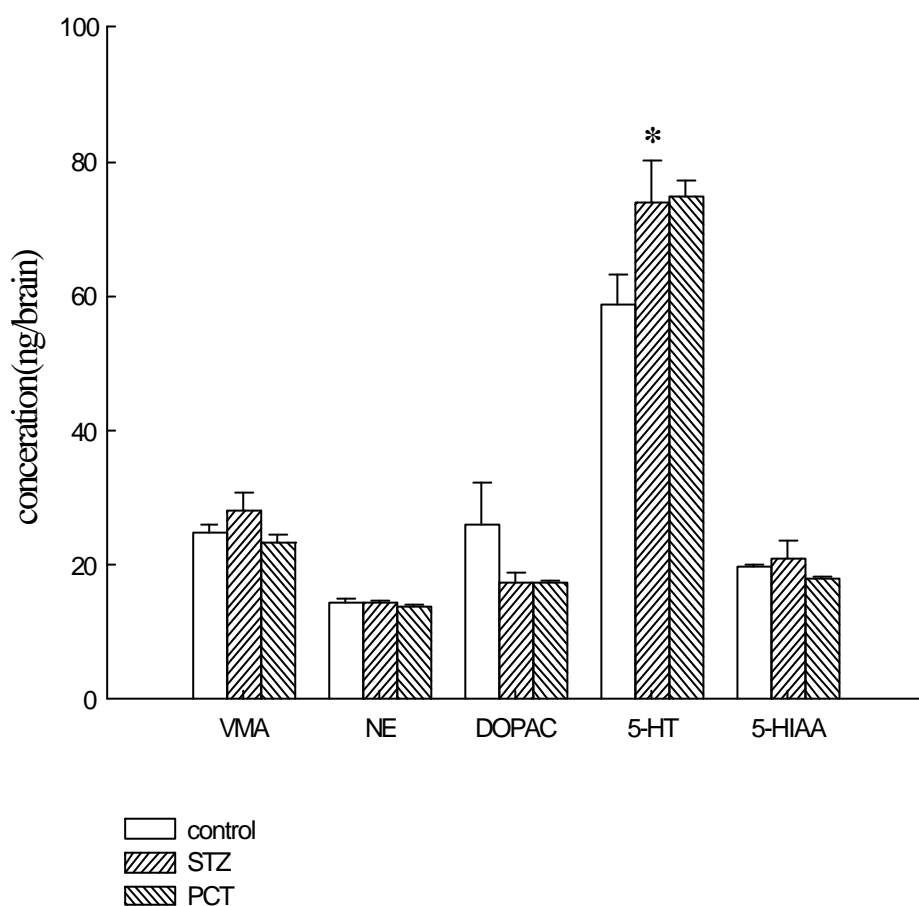


Fig. 31. Concentration of monoamine (VMA, NE, DOPAC, 5-IAA) of PCT, STZ and control groups in hippocampus. control group : normal rats. PCT -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with STZ control.

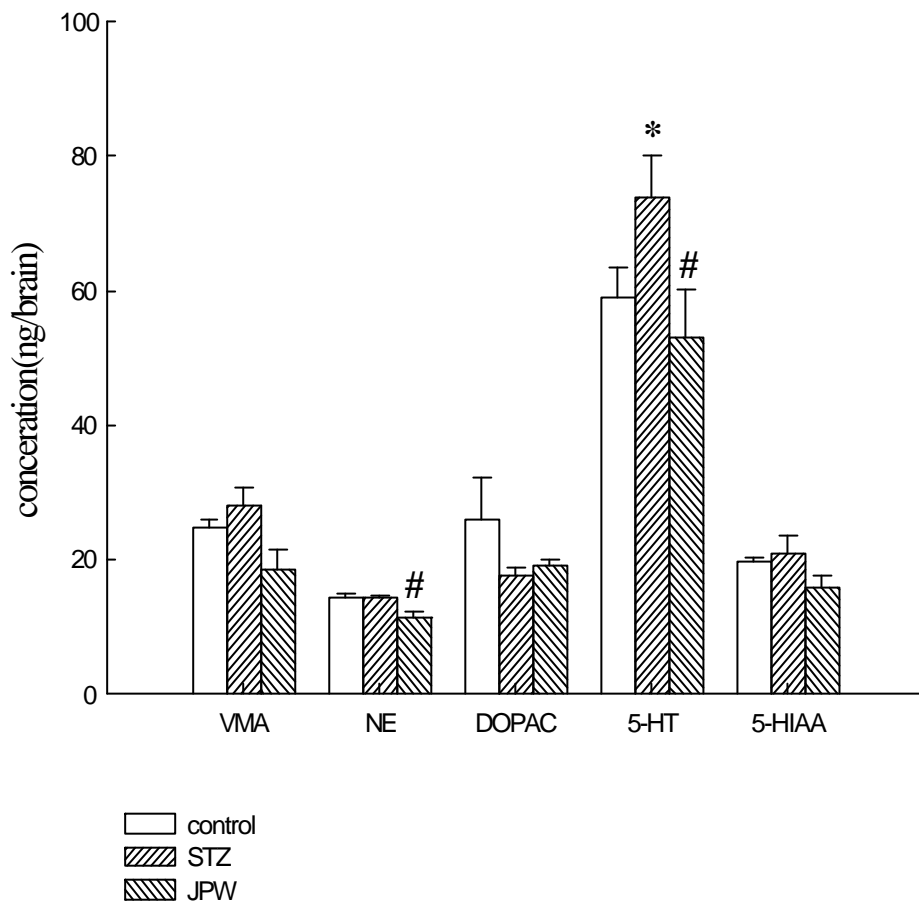


Fig. 32. Concentration of monoamine (VMA, NE, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of JPW, STZ and control groups in hippocampus. control group : normal rats. JPW -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, compared with STZ.

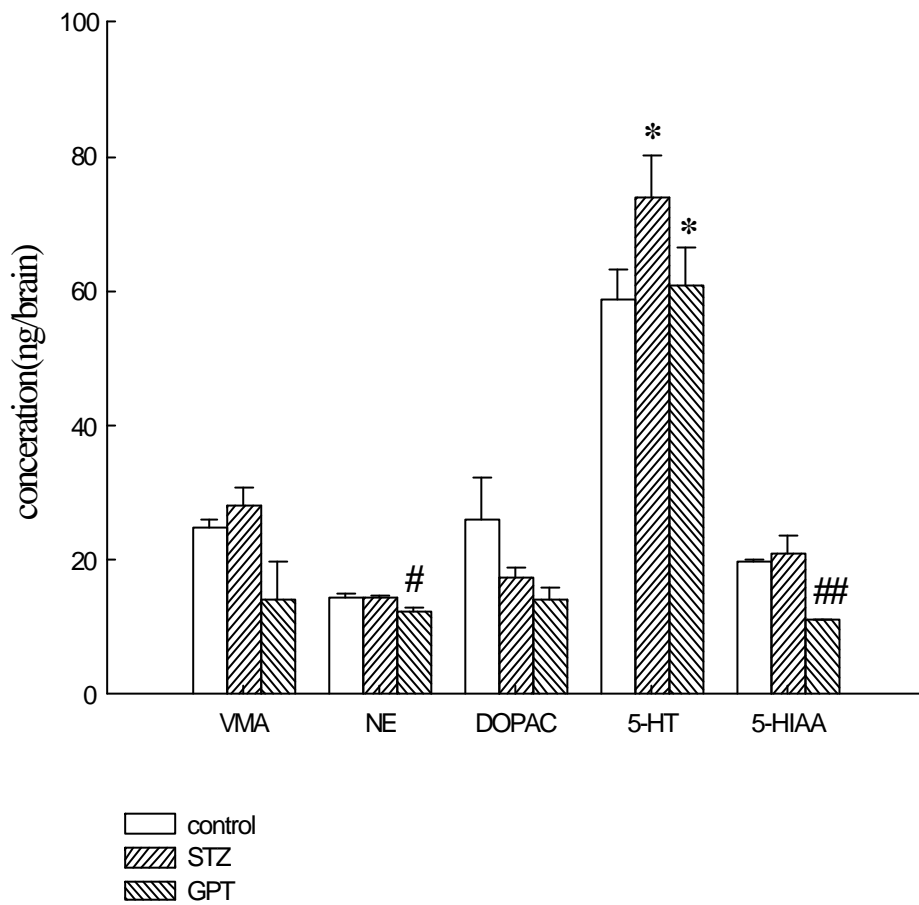


Fig. 33. Concentration of monoamine (VMA, NE, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA) of GPT, STZ and control groups in hippocampus. control group : normal rats. GPT -cure group : Administrated JPW one week after induced diabetes. STZ group : induced diabetes by streptozotocin (STZ) alone. *P < 0.05, compared with control. #P < 0.05, ## < 0.001, compared with STZ.

第五章 討論

如緒論所言糖尿病已晉升至十大死因第五名,其所引起之併發症如高血壓、心血管疾病、腎臟病變、免疫功能低下等,而糖尿病患者由於血中葡萄糖濃度過高,葡萄糖運輸系統無法有效的將血糖傳送至肝臟與肌肉,導致血液、組織、細胞中的葡萄糖含量過高,形成高度糖化終產物(advanced glycation endproducts)(AGEs),氧化壓力的上升^(131, 132),而Alzheimer's disease亦有葡萄糖代謝低落、氧化壓力上升與高度糖化終產物^(2, 133)。

無論是在人類或者是動物,葡萄糖都扮演著改善學習記憶的重要媒介物,當血中葡萄糖濃度過低時會影響學習能力,此時投予葡萄糖會使情況獲得改善⁽¹³⁴⁾,經由動物模式發現此一機轉可能是由於腦內乙醯膽鹼的合成與釋放^(4, 135)。研究顯示,記憶的改善依附著血液中血糖的調節^(136, 137),而另一研究則發現學習記憶亦與腦內葡萄糖代謝的變化有關⁽¹³⁸⁾;上述兩個研究,顯示增加葡萄糖轉換、利用會增強學習與記憶的過程⁽⁴⁾。但有報告指出在以STZ誘發之高血糖大鼠,不僅血糖濃度增加、葡萄糖代謝紊亂,並造成海馬回CA-1區之field excitatory postsynaptic potential(f-EPSP)⁽¹²⁵⁾變得較正常老鼠不明顯,腦內單胺發生異常變化^(139, 140),學習記憶發生障礙之現象;而本研究以STZ經由靜脈給藥來誘發高血糖鼠學習障礙,實驗之結果顯示,STZ誘發高血糖鼠對葡萄糖耐受性較正常大鼠差,血糖之濃度過高,而血液中insulin濃度偏低,無法調節血糖,諸此現象為糖尿病之典型現象。對STZ誘發之高血糖鼠在水迷宮學習記憶做進一步探討,

結果顯示，STZ 誘發之高血糖鼠在水迷宮空間性學習操作發生障礙，參考記憶破壞，工作記憶之學習獲得及再現障礙。上述結果亦顯示，STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮學習過程階段，確實符合學習及記憶障礙之實驗模式。最後，分析大腦皮質區之單胺濃度，結果發現 STZ 誘發之高血糖鼠，大腦皮質區 5-HT 與 DA 之濃度與正常老鼠相比，明顯增加；5-HIAA/5-HT 與 DOPAC/DA 之轉換速率明顯減少；NE 與 DOPAC 與正常老鼠相比明顯減少，VMA/NE 轉換速率增加；而在海馬回區，結果發現 STZ 誘發之高血糖鼠，5-HT 之濃度與正常老鼠相比，明顯增加；研究證實，在脊椎動物學習模式中，5-HT 與 DA 扮演著負向調節的角色⁽¹⁴¹⁾，亦即腦內 5-HT 與 DA 濃度愈高，學習記憶效果愈差，表示 5-HIAA/5-HT 與 DOPAC/DA 之轉換速率減少，學習能力愈差。另外，亦有文獻指出，中樞神經系統之 NE 活化能改善記憶⁽¹⁴²⁾及給予大鼠 NE α -receptor 拮抗劑 propranolol 會導致記憶障礙⁽¹⁴³⁾，顯示 NE 應參予學習記憶之過程，即 NE 濃度愈低其學習效果愈差，表示 VMA/NE 轉換速率增加學習效果愈差，故 STZ 誘發高血糖鼠造成學習記憶障礙與 5-HT 與 DA 濃度增加、NE 濃度減少、5-HIAA/5-HT 與 DOPAC/DA 之轉換速率減少及 VMA/NE 轉換速率增加有關。按本所之研究，六味地黃丸能改善對 scopolamine、p-chloroamphetamine 誘發之學習障礙或 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙均獲得改善作用⁽³¹⁾；補中益氣湯能改善 scopolamine 誘發學習獲得障礙之作用^(56, 57)；歸脾湯能改善對於 scopolamine 所誘發之學習記憶障礙⁽¹¹⁵⁾；知柏八味丸對於 STZ 誘發高血糖鼠其血糖有顯著降低⁽¹⁴⁴⁾，而知柏八味丸與六味地黃丸皆屬補陰之方劑，其組成成分大多

相同，因此，本實驗亦將知柏八味丸進行學習記憶之研究中。糖尿病在中醫理論屬於「陰虛火旺，下焦濕熱」⁽⁶³⁾之證；老年痴呆症是一種腦神經退化疾病，認知功能減退的疾病，中醫理論認為與腎虛、肝腎虧虛或脾腎兩虛有關，所以，本研究選擇健脾益氣，升陽舉陷之補中益氣湯；治心脾兩虛，補血之歸脾湯、補肝腎陰虛之六味地黃丸及知柏八味丸，這四個方劑在 STZ 誘發高血糖鼠之葡萄糖耐受性、水迷宮學習記憶測試、腦內單胺濃度來詳加探討。

六味地黃丸在葡萄糖耐受性實驗中，對正常老鼠其血糖及血中 insulin 濃度並無影響，但是對於 STZ 誘發之高血糖鼠，六味地黃丸治療組能明顯降低高血糖鼠對口服葡萄糖後之高血糖現象，且亦能使血中 insulin 濃度上升，而六味地黃丸前處理組則不影響 STZ 誘發之高血糖鼠血糖及血中 insulin 濃度。由此可知，六味地黃丸降血糖機轉可能涉及葡萄糖之調節能力與刺激 insulin 分泌。因血糖之調節與學習記憶有密切之關係^(136, 137)，且 insulin 可增強學習記憶及改善學習障礙^(145, 146)，所以六味地黃丸對於 STZ 誘發之高血糖鼠，在水迷宮學習記憶實驗中操作障礙之改善，可能與血糖之調節以及增加 insulin 分泌有關。六味地黃丸在 1 g/kg 下，於 STZ 誘發後一週連續治療二週，結果顯示六味地黃丸對於 STZ 誘發之高血糖鼠，大腦皮質區 5-HT 及 DA 之濃度明顯降低、NE 濃度增加，5-HIAA/5-HT、DOPAC/DA 轉換速率增加與 VMA/NE 轉換速率減少。因此推測，六味地黃丸改善學習與記憶，亦可能與大腦皮質區 5-HT、DA 活性降低，NE 的分泌增加及 5-HIAA/5-HT、DOPAC/DA 轉換速率增加與 VMA/NE 轉換速率減少有關。綜合上述，六味地黃丸改善 STZ 誘發

之高血糖鼠學習記憶障礙之作用機轉，可能與葡萄糖調節能力、刺激 insulin 分泌及大腦皮質 5-HT、DA 活性減低、NE 分泌增加及 5-HIAA/5-HT 與 DOPAC/DA 之轉換速率增加有關。

補中益氣湯在葡萄耐受性實驗中，對正常老鼠其血糖及血中 insulin 濃度並無影響，但是對於 STZ 誘發之高血糖鼠，補中益氣湯治療組能明顯降低高血糖鼠對口服葡萄糖後之高血糖現象，但是對於血中 insulin 濃度，只在口服葡萄糖後 60 分鐘有顯著差異；補中益氣湯前處理組對 STZ 誘發之高血糖鼠對口服葡萄糖後 30 分鐘、60 分鐘血糖濃度變化比 STZ 誘發組低，血中 insulin 濃度變化皆比 STZ 誘發組高，但仍然較治療組療效來的差，此與其他補益劑之最大異同，由此可知，補中益氣湯可能涉及兩種不同之降血糖機轉；首先前處理組可能增加 insulin 分泌，在經由 STZ 誘發高血糖後，達到降血糖目的，其次治療組可能是與血糖之調節有關。因血糖之調節與學習記憶有密切之關係^(136, 137)，所以補中益氣湯對於 STZ 誘發之高血糖鼠，在水迷宮學習記憶實驗中操作障礙之改善，可能與血糖之調節有關。補中益氣湯在 1 g/kg 下，於 STZ 誘發後一週連續治療二週，結果顯示補中益氣湯對於 STZ 誘發之高血糖鼠，大腦皮質區 DA 濃度明顯降低，DOPAC/DA 之轉換速率增加。因此推測，補中益氣湯改善學習與記憶，可能與減低大腦皮質 DA 活性、DOPAC/DA 之轉換速率增加有關。但是前處理組在水迷宮學習記憶實驗中操作障礙並沒有獲得改善。所以，補中益氣湯改善 STZ 誘發之高血糖鼠學習記憶障礙之作用機轉，可能與葡萄糖之調節能力、減低大腦皮質 DA 活性及 DOPAC/DA 之轉換速率增加有關。

知柏八味丸在葡萄糖耐受性實驗中，對正常老鼠其血糖在口服葡萄糖後 30 分鐘時顯著增加，之後則無影響，但血中 insulin 濃度亦無影響。但是對於 STZ 誘發之高血糖鼠，知柏八味丸治療組能明顯降低高血糖鼠對口服葡萄糖後之高血糖現象，且亦能使血中 insulin 濃度上升，而知柏八味丸前處理組則不影響 STZ 誘發之高血糖鼠血糖及血中 insulin 濃度。由此可知，知柏八味丸降血糖機轉可能涉及葡萄糖之調節能力與刺激 insulin 分泌有關，對正常老鼠產生瞬間高血糖，可能是因知柏八味丸中知母在給藥初期促使升糖激素（glycogen）分泌的原因⁽¹⁴⁷⁾。因血糖之調節與學習記憶有密切之關係^(136, 137)，且 insulin 可增強學習記憶及改善學習障礙^(145, 146)，所以知柏八味丸對於 STZ 誘發之高血糖鼠，在水迷宮學習記憶實驗中操作障礙之改善，可能與血糖之調節以及增加 insulin 分泌有關。知柏八味丸在 1 g/kg 下，於 STZ 誘發後一週連續治療二週，結果顯示知柏八味丸對於 STZ 誘發之高血糖鼠，大腦皮質 NE 濃度明顯增加 VMA/NE 轉換速率減少，因此推測，知柏八味丸改善學習與記憶，可能與增加 NE 的分泌及 VMA/NE 轉換速率減少有關。綜合上述，知柏八味丸改善 STZ 誘發之高血糖鼠學習記憶障礙之作用機轉，可能與葡萄糖之調節能力、刺激 insulin 分泌、大腦皮質 NE 分泌增加及 VMA/NE 轉換速率減少有關。

歸脾湯在葡萄糖耐受性實驗中，對正常老鼠其血糖在口服葡萄糖後 30 min 時顯著增加，之後則無影響，但血中 insulin 濃度亦無影響。但是對於 STZ 誘發之高血糖鼠，歸脾湯治療組能明顯降低高血糖鼠對口服葡萄糖後之高血糖現象，而歸脾湯前處理組則不影響 STZ 誘

發之高血糖鼠血糖及血中 insulin 濃度。由此可知，歸脾湯降血糖機轉可能涉及葡萄糖之調節能力。因血糖之調節與學習記憶有密切之關係^(136, 137)，所以歸脾湯對於 STZ 誘發之高血糖鼠，在水迷宮學習記憶實驗中操作障礙之改善，可能與血糖之調節有關。歸脾湯在 1 g/kg 下，於 STZ 誘發後一週連續治療二週，結果顯示歸脾湯對於 STZ 誘發之高血糖鼠，大腦皮質 5-HT 濃度明顯降低，海馬回 5-HT 濃度明顯降低及 VMA/NE 轉換速率減少有關，由此推測，歸脾湯改善學習與記憶，可能與減低大腦皮質 5-HT 濃度，海馬回 5-HT 濃度明顯降低及 VMA/NE 轉換速率減少有關。綜合上述，歸脾湯改善 STZ 誘發之高血糖鼠學習記憶障礙之作用機轉，可能與葡萄糖之調節能力、大腦皮質 5-HT 濃度明顯降低、海馬回 5-HT 濃度明顯降低及 VMA/NE 轉換速率減少有關。

綜合上述結果，首先，四組補益劑在對於正常老鼠皆不影響血糖及血中 insulin 濃度。其次，對於 STZ 誘發之高血糖鼠，六味地黃丸可能因增加葡萄糖之調節能力與刺激 insulin 分泌達到降血糖之療效，補中益氣湯可能因增加組織對胰島素的敏感度與加強血糖之調節兩種不同之降血糖機轉達到降血糖目的，知柏八味丸可能與葡萄糖之調節能力與刺激 insulin 分泌有關，達到降血糖目的，而歸脾湯降血糖機轉可能涉及葡萄糖之調節能力。最後，對於 STZ 誘發高血糖鼠在水迷宮學習記憶障礙，六味地黃丸之改善作用機轉，可能與葡萄糖調節能力、刺激 insulin 分泌及大腦皮質 5-HT、DA 活性減低、NE 分泌增加及 5-HIAA/5-HT 與 DOPAC/DA 之轉換速率增加有關。補中益氣湯之改善作用機轉可能與葡萄糖之調節能力、減低大腦皮質 DA 活

性及 DOPAC/DA 之轉換速率增加有關。知柏八味丸之改善作用機轉，可能與葡萄糖之調節能力、刺激 insulin 分泌、大腦皮質 NE 分泌增加及 VMA/NE 轉換速率減少有關。歸脾湯之改善作用機轉，可能與葡萄糖之調節能力、大腦皮質 5-HT 濃度明顯降低、海馬回 5-HT 濃度明顯降低及 VMA/NE 轉換速率減少有關。

參考文獻

1. Munch G. Schinzel R. Loske C. Wong A. Durany N. Li JJ. Vlassara H. Smith MA. Perry G. Riederer P. Alzheimer's disease-synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Journal of Neural Transmission (Budapest)*. 1998 ; 105(4-5):439-61.
2. Chappey O. Dosquet C. Wautier MP. Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *European Journal of Clinical Investigation*. 1997 ; 27(2):97-108.
3. Junod A. Lambert AE. Orci L. Pictet R. Gonet AE. Renold AE. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Experimental Biology & Medicine*. 1967 ; 126(1):201-5.
4. Messier C. Gagnon M. Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes. *Behavioural Brain Research*. 1996 ; 75(1-2):1-11.
5. 顏焜熒：圖式中藥處方八綱分類，南天書局發行，台北 1984；pp.62。
6. 宋 錢 乙：小兒藥證直 1982；pp.153-4。
7. 宋 臨川、陳自明：校注婦 1982；pp.69%。
8. 明 程鳳雛：慈幼新書旋 973；pp.22。
9. 程志清：中醫十大名方六味地黃丸，中國中醫出版社，北京 1998；pp.1-153。
10. 明 張 浩：仁術便覽，啟業 986；pp.166。
11. 清 汪 訥庵：湯頭歌訣，文 992；pp.9。
12. 清 吳 謙：醫宗金鑑文豐出版公司，台北 1985；pp.25。
13. 清 顧松園：顧氏醫鏡，啟 982；pp.289：

- 421。
14. 清 喻 嘉 言 : 醫 門 法 律 ,1990 ; pp.677。
 15. 趙賢齊:中國成方典,華聯出版社,台北 1974 ; pp.19。
 16. 陳偉:六味地黃丸的臨床運用經驗。 中成藥研究 1986(10): 33。
 17. 謝鳴:中醫方劑現代研究。 學苑出版社,台北 1997 ; pp701-17。
 18. 中醫研究院中藥研究所腫瘤組:六味地黃湯對實驗腫瘤發生發展影響的初步觀察。 新醫藥學雜誌 1997 ;(7): 41。
 19. 趙良輔:六味地黃湯對誘發和自發腫瘤的抑制作用。 中西醫結合雜誌 1990 ;(7): 433。
 20. 劉福君:地黃及六味地黃湯(丸)的免疫藥理及抗腫瘤作用。 中草藥 1996 ; 27 (2): 117。
 21. 弓曉霞:六味地黃丸加味治療化療所致的白細胞減少症。 內蒙古中醫藥 1999 ;(3): 46
 22. 鄭家駒、龔正亮:四種中藥補方對免疫功能的影響。 中成藥研究 1981 ;(12): 28-30。
 23. 馬世平、劉越、洪文華:六味地黃湯的免疫藥理研究。 現代應用藥學 1990 ; 7 (3): 14-7。
 24. 海麗古力、阿依尼沙:六味地黃湯合消渴方治療糖尿病 57 例。 實用中西醫結合雜誌 1997 ; 10 (20): 1958。
 25. 趙澤生:六味地黃湯加味治療 26 例糖尿病療效觀察。 吉林中醫藥 1994 ;(3): 23。
 26. 杭富育:南朝鮮中藥方劑實驗研究概況(綜述)。 國外醫學中醫中藥分冊 1986 ; 8 (4): 11-5。
 27. 朴元林、洪英杰、葛光岩:六味地黃湯對實驗性糖尿病大鼠心、肝、腎組織中過氧化氫活性和過氧化脂質含量的影響。 延邊大學醫學學報 1998 ; 21 (3): 156-160。
 28. 蔡輔仁、蔡長海、林昭庚。徐素玲、鍾宛君:補腎方劑-六味地

- 黃湯對人胚肺二倍體培養細胞的抗老化作用。 中國醫藥學院雜誌 1997 ; 6 (2) : 1-6。
29. 王秋娟、後德輝、王小剛：六味地黃煎劑對高血脂、耐缺氧及麻醉動物血壓的影響。 中國藥科大學學報 1989 ; 20 (6) : 354-6。
30. 殷昭紅：六味地黃湯加味治療高脂血症 168 例。 國醫論壇 ; 2000 ; 15 (1) : 26。
31. 鄭頌仁：六味地黃丸改善大鼠學習記憶障礙之研究。 中國醫藥學院中國藥學研究所 藥學碩士論文 民國八十九年六月五日
32. 謝卓丘：六味地黃煎劑對小鼠實驗性肝損傷的保護作用。 中國藥科大學學報 1989 ; 20 (6) : 351。
33. 陳榮洲、彭永鑫：地黃丸和左右歸丸對人類精子活動力之體外試驗。 中國醫藥學院雜誌 1994 ; 33 (1) : 7-14。
34. 金元 李東垣：東垣種醫 948 ; 41-2。
35. 明 徐春圃：古今醫 23，內傷門，新文豐出版公司，台北 1978 ; 2069-73。
36. 明 徐春圃：古今醫 48，內傷門，新文豐出版公司，台北 1978 ; 3348。
37. 明 張介賓：彙，補方八陣之補鎮，台聯國風出版社，台北，1980 ; 1061。
38. 明 吳琨：醫 6，內傷門，新文豐出版公司，台北 1982 ; 930-3。
39. 清 顧松園：顧，泄瀉門，啟業書局有限公司，台北 1982 ; 378-9。
40. 清 沈金鰲：沈氏尊生書，卷 7，自由出版社，台北 1988 ; 6。
41. 清 徐靈胎：徐靈胎先生醫書 2，通治方，新文豐出版公司，台北 1985 ; 332。
42. 清 吳謙：醫宗金，刪補名醫方論，新文豐出版公司，台北 1985 ; 17-8。

43. 清 吳儀洛：成方切用，卷一上
1974；25-9。
44. 清 李用粹：證提綱門之勞倦，旋風出版社，
台北 1984；125。
45. 清 林佩琴：類新文豐出版公司，台北 1980；
9。
46. 清 武之望：濟虛勞門，晨星出版社，台中 1987；
156-7。
47. 民國 蔡陸仙：中國醫藥匯海（二
豐出版公司，台北 1978；1113。
48. 王汝俊、王建華、邵庭蔭、傅定中、唐惠瓊：補中益氣湯條理
脾胃藥理作用研究-對胃腸道吸收機能影響。 中藥藥理與臨床
1988；4-7。
49. 王汝俊、王建華、邵庭蔭、傅定中、唐惠瓊：補中益氣湯條理
脾胃藥理作用研究-對胰液、膽汁分泌的影響。 中藥藥理與臨床
1988；4（4）：5-7。
50. 文鏡、津吳玫：補中益氣湯和扶中湯對運動後乳酸、血尿素變
化規律的影響。 中草藥 1992；23（5）：257-9。
51. 韓冰虹、逢淑華、鄭慧敏、張國良、羅紹蘭、朱笑飛、逢淑芸：
補中益氣湯對實體癌症病人外周淋巴細胞微核率的影響。 黑
龍江中藥 1992；（1）：44-5。
52. 毛平、郭忻、符勝光、沈毓萍、朱永建：補中益氣湯免疫藥理
作用的配伍探討。 中國實驗方劑學雜誌 1999；5（1）：30-33。
53. 毛平、郭忻、符勝光、沈毓萍、朱永建：補中益氣湯免疫作用
的實驗研究。 中成藥 1999；（S1）：34-36。
54. 苗旭：補中益氣湯為主治療慢性肝炎 30 例療效觀察。 甘肅中
醫學院學報 1997；14（2）：25-26。
55. 孫玉信、張登峰：張磊應用補中益氣湯治療氣需頭痛的經驗。
河南中醫藥學刊 1999；14（3）：6-7。

56. 呂素萍：補中益氣湯之行為藥理學及製劑學研究。中國醫藥學院中國藥學研究所 藥學碩士論文 民國八十三年六月四日。
57. 孫樂珊：補中益氣湯之行為藥理學研究。中國醫藥學院中國藥學研究所 藥學碩士論文 民國八十五年六月六日。
58. 國外醫學中醫中藥分冊 1993；15（1）：31。
59. 鄧文隆：中醫方劑的藥理與應用，重慶出版社，四川 1990；682-705。
60. 戴錫珍、高淑娟：補中益氣湯的抗缺氧研究。天津中醫 1999；16（1）：32-33。
61. 李繼彬、張秀蘭：補中益氣湯治療高血壓病。山西中醫 1997；（6）：50。
62. 馬建中、何東燦、邱年永：中醫內科學，正中書局，台北 1989；346-7。
63. 明 張介賓：景岳全書，台972：pp.332。
64. 宋 錢乙：小兒藥證直訣，旋風出版社，台北 1981：pp.107。
65. 明 秦景明：症因脈治，旋風出版社，台北 1978：pp.58。
66. 清 汪昂：湯頭歌訣時方歌括，昭人出版社，台中 1977：pp.10。
67. 清 汪昂：湯頭歌訣續編，昭人出版社，台中 1977：pp.3。
68. 清 張璐玉：張氏醫通，金藏書局，1976：pp.366。
69. 清 吳謙：醫宗金鑑，大中國圖書公司，台北 1975：pp.122。
70. 清 顧松園：顧氏醫境，啟982；pp.39。
71. 清 程國彰：吳批醫學心悟973；pp.193。
72. 清 汪昂：醫方集解，昭人出版社，台中 1977；pp.4。
73. 清 張秉成：成方便讀，啟業書局有限公司，台北 1981；pp.2。
74. 趙賢齊：中國成方典，華聯出版社，台北 1974；pp.18。
75. 黃瑞齡、林哲輝、劉國柱：中藥及民間藥對糖尿病降血糖作用之研究（五）。國立中國醫藥研究所研究報告 1982；pp.23。
76. 陳光娟、王德華：知柏地黃丸對小鼠血糖的影響。中藥藥理與臨床 1993；9（4）：2-4。

77. 石曾淑、於青雲：知柏地黃丸加味在防治糖尿病中的應用。 安徽中醫臨床雜誌 1998；10(1)：1-2。
78. 顧炳歧：知柏地黃丸加減治療糖尿病 9 例。 中醫研究 1997；10(6)：42-43。
79. 張學順：知柏地黃丸在男科的應用。 中成藥 1999；21(3)：143-145。
80. 劉金先：知柏地黃丸治癒陽痿 2 例。 江西中醫藥 1991；22(4)：212。
81. 鄒如政：知柏地黃丸加位治療早泄。 四川中醫 1991；9(10)：34。
82. 朱麗清：知柏地黃丸治療經間出血 47 例。 1998；29(2)：33-34。
83. 王淑娟、韓鳳春：知柏地黃丸治療更年期高血壓。 1997；10(3)：181。
84. 劉士運、陳文修：：知柏地黃丸治療氨基類藥物引起耳毒症狀 44 例。 河北中醫 1991；13(3)：12。
85. 俞長遠：知柏地黃丸治療高血壓病 40 例療效觀察。 中成藥 1995；17(4)：51。
86. 孫淑芝：知柏地黃丸在病毒性肝炎中的應用。 江西醫藥 1998；33(3)：164-165。
87. 張愛玲：知柏地黃丸治療習慣性便秘。 吉林中醫藥 1999；19(6)：28。
88. 金禮蒙等編：醫方類聚，中華世界資料供應出版社，台北 1978；52：pp.5702。
89. 明 方賢：太醫院奇效良方，卷 64，怔忡健忘動悸門，883，1972，旋風出版社，台北。
90. 宋 陳自明撰，明 薛立齋註：校註婦人良方，卷 24，瘡瘍門，婦人結核方論第四，28-29，1977，旋風出版社，台北。
91. 明 徐春圃：古今醫統大全(六)，卷 50，健忘門，3456-3457，1978，新文豐出版公司，台北。

92. 明 張介賓：景岳全書，卷 53，古方八陣之補陣，1061，1980，台聯國豐出版社，台北。
93. 明 李石珍：本草綱目(七)，卷 31，果部-龍眼，279-282，1987，新文豐出版公司，台北。
94. 清 顧松園：顧氏醫境，卷 12，虛勞門，433-436，1982，啟業書局有限公司，台北。
95. 清 林佩琴：類證治裁，卷 2，癆瘵門，86，1980，新文豐出版公司，台北。
96. 清 李用粹：證治彙補，卷 1，提綱門之中風，15，1984，文光圖書有限公司，台北。
97. 清 陳孟雷等：古今圖書集成醫部全錄(十二)，卷 320，彙考 320，驚悸怔忡健忘門之二，11，1979，新文豐出版公司，台北。
98. 清 徐靈胎：徐靈胎先生醫書全集，卷 2 之蘭臺軌範，48-49，1969，五洲出版社，台北。
99. 清 吳謙等：醫宗金鑑(二)，卷 26，刪補名醫方論，卷 1，13-14，1985，新文豐出版公司，台北。
100. 清 吳儀洛：成方切用，理血門，45-46，1976，旋風出版社，台北。
101. 清 沈金鰲：沈氏尊生書，卷 6，10，1988，自由出版社，台北。
102. 民 蔡陸仙：中國醫藥匯海(二十二)，方劑部(四)，1018-1019，1978，新文豐出版公司，台北。
103. 民國 謝觀：中國醫學大辭典，4346-4347，1970，台灣商務印書館股份有限公司，台北。
104. 武藝敬：中藥歸脾丸治療神經衰弱 100 例觀察報告。中華醫學雜誌 1958；44(10)：989。
105. 周雲南：歸脾湯加減治療頑固性失眠 39 例。中國中醫藥信息雜誌 1998；5(6)：30。
106. 治秀華：加減歸脾湯治療原發性血小板減少性紫癜 25 例。遼

- 寧中醫雜誌 1998 ; 25 (11): 528。
107. 巴保山：歸脾湯治療血小板減少性紫癜治驗。 內蒙古中醫藥 1996 ; 15 (2): 17。
 108. 張仲一、胡覺民、高嵐：歸脾湯抗胃潰瘍實驗研究。 天津中醫學院 1995 ; 12 (4): 28。
 109. 黃生為：規脾湯化裁治療十二指腸潰瘍疼痛的臨床觀察。 甘肅中醫學院學報 1999 ; 16 (3): 21。
 110. 方朝暉：歸脾湯加減治療缺血性貧血 32 例。 山西中醫 1997 ; 13 (2): 14-15。
 111. 陳文福、高玉文：歸脾湯加減治療視疲勞 40 例。 時珍國藥研究 1998 ; 9 (1): 43-44。
 112. 楊自順：歸脾湯臨床新用。 中醫藥研究 1999 ; 15 (4): 33-34。
 113. 秦葵、錢彥叢：歸脾湯對小鼠抗應激作用的實驗研究。 中成藥 1996 ; 18 (12): 28-30。
 114. 蔡植：歸脾湯治療戒毒後症狀 50 例臨床觀察。 湖南中醫雜誌 1998 ; 14 (3): 25。
 115. 吳啟瑞：歸脾湯對中樞神經系統及避暗學習反應之影響。 中國醫藥學院中國藥學研究所 藥學碩士論文 民國八十一年六月九日。
 116. Bertram G. Katzung : Basic & Clinical Pharmacology. pp.684-685.
 117. Hyoty H. Leinikki P. Reunanen A. Ilonen J. Surcel HM. Rilva A. Kaar ML. Huupponen T. Hakulinen A. Makela AL. et al. Mumps infections in the etiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetes Research. 1988 ; 9(3):111-6.
 118. Barrett-Connor E. Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. Reviews of Infectious Diseases. 1985 ; 7(2):207-15.
 119. Sentman ML. Jonsson LM. Marklund SL. Enhanced alloxan-induced beta-cell damage and delayed recovery from

- hyperglycemia in mice lacking extracellular-superoxide dismutase. *Free Radical Biology & Medicine*. 1999 ; 27(7-8):790-6.
120. Squire LR. Zola-Morgan S. Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*. 1988 ; 11(4):170-5.
121. Benton D. Owens DS. Blood glucose and human memory. *Psychopharmacology*. 1993 ; 113(1):83-8
122. Munch G. Thome J. Foley P. Schinzel R. Riederer P. Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Research - Brain Research Reviews*. 1997 ; 23(1-2):134-43.
123. Parkes M. White KG. Glucose attenuation of memory impairments. *Behavioral Neuroscience*. 2000 ; 114(2):307-19.
124. Korol DL. Gold PE. Glucose, memory, and aging. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998 ; 67(4):764S-771S.
125. Biessels GJ. Kamal A. Ramakers GM. Urban IJ. Spruijt BM. Erkelens DW. Gispen WH. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1996 ; 45(9):1259-66.
126. Masiello P. Broca C. Gross R. Roye M. Manteghetti M. Hillaire-Buys D. Novelli M. Ribes G. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998 ; 47(2):224-9.
127. Basnet P. Kadota S. Shimizu M. Takata Y. Kobayashi M. Namba T. Bellidifolin stimulates glucose uptake in rat 1 fibroblasts and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Planta Medica*. 1995 ; 61(5):402-5.
128. Guillot E. Coste A. Angel I. Involvement of capsaicin-sensitive nerves in the regulation of glucose tolerance in diabetic rats. *Life Sciences*. 1996 ; 59(12):969-77.
129. Morris RG. Garrud P. Rawlins JN. O'Keefe J. Place navigation

- impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 1982 ; 297(5868):681-3.
130. Conway EL. Brain lesions and delayed water maze learning deficits after intracerebroventricular spermine. *Brain Research*. 1998 ; 800(1):10-20.
 131. Chappey O. Dosquet C. Wautier MP. Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *European Journal of Clinical Investigation*. 1997 ; 27(2):97-108.
 132. Smith MA. Rottkamp CA. Nunomura A. Raina AK. Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000 ; 1502(1):139-44.
 133. Munch G. Cunningham AM. Riederer P. Braak E. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Research*. 1998 ; 796(1-2):307-310.
 134. Winocur G. Gagnon S. Glucose treatment attenuates spatial learning and memory deficits of aged rats on tests of hippocampal function. *Neurobiology of Aging*. 1998 ; 19(3):233-41.
 135. Blokland A. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research - Brain Research Reviews*. 1995 ; 21(3):285-300.
 136. Stone WS. Rudd RJ. Parsons MW. Gold PE. Memory scores in middle-aged rats predict later deficits in memory, paradoxical sleep, and blood glucose regulation in old age. *Experimental Aging Research*. 1997 ; 23(3):287-300.
 137. Stone WS. Wenk GL. Olton DS. Gold PE. Poor blood glucose regulation predicts sleep and memory deficits in normal aged rats. *Journal of Gerontology*. 1990 ; 45(5):B169-73.
 138. Bontempi B. Jaffard R. Destrade C. Differential temporal evolution of post-training changes in regional brain glucose metabolism

- induced by repeated spatial discrimination training in mice: visualization of the memory consolidation process?. *European Journal of Neuroscience*. 1996 ; 8(11):2348-60.
139. Padayatti PS. Paulose CS. Alpha2 adrenergic and high affinity serotonergic receptor changes in the brain stem of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*. 1999 ; 65(4):403-14
140. Lagnado ML. Crowe R. Lincoln J. Burnstock G. Reduction of nerves containing vasoactive intestinal polypeptide and serotonin, but not neuropeptide Y and catecholamine, in cerebral blood vessels of the 8-week streptozotocin-induced diabetic rat. *Blood Vessels*. 1987 ; 24(4):169-80.
141. Essman WB : Serotonin in learning and memory. In : WB (Eds.) , *Clinical Pharmacology of Learning and Memory*, Spectrum Public Inc., New York, 1983 ; pp.43-67.
142. Griffin MG. Taylor GT. Norepinephrine modulation of social memory: evidence for a time-dependent functional recovery of behavior. *Behavioral Neuroscience*. 1995 ; 109(3):466-73.
143. Wilson DA. Pham TC. Sullivan RM. Norepinephrine and posttraining memory consolidation in neonatal rats. *Behavioral Neuroscience*. 1994 ; 108(6):1053-8.
144. 林乃女：知柏八味丸對於 Streptozotocin 誘發高血糖大白鼠之影響。中國醫藥學院中國藥學研究所 藥學碩士論文 民國七十六年六月十二日。
145. Park CR. Seeley RJ. Craft S. Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiology & Behavior*. 2000 ; 68(4):509-14.
146. Craft S. Asthana S. Newcomer JW. Wilkinson CW. Matos IT. Baker LD. Cherrier M. Lofgreen C. Latendresse S. Petrova A.

- Plymate S. Raskind M. Grimwood K. Veith RC. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(12):1135-40.
147. 鄭虎占：中藥現代藥理與應用（第三卷），學苑出版社，1998；pp.2869。