

第一章 緒 言

癡呆症之病因甚多，如腦損傷、阿爾滋海默氏症、或巴金森氏症等均可造成癡呆症。臨床上，癡呆症以血管性癡呆症和阿爾滋海默氏症最多⁽¹⁾。血管性癡呆症因腦部缺血，而引起中樞神經系統神經元之損害，產生神經功能喪失，導致行為及記憶功能失常⁽²⁾。依學者研究報告使用大鼠雙側頸動脈永久結紮可產生腦部缺血，於阻塞後第十天，會產生學習反應障礙⁽³⁾⁽⁴⁾。又阿爾茲海默症的成因頗為複雜，其中以類澱粉樣蛋白(amyloid β -peptide)之沉積是目前最為學界所接受的理論^(5,6)。因類澱粉樣蛋白會在大腦皮質(cortex)及海馬迴(hippocampus)中過度分泌而大量沉積，導致神經元傷害而產生老年斑(senile plaque)和神經纏結(neurofibrillary tangles)⁽⁷⁻⁹⁾，亦會產生學習操作能力障礙⁽¹⁰⁾。本研究針對此兩種病因所造成之學習記憶障礙探討中藥對其之改善作用。

中醫藥論述人體在衰老過程中，其學習記憶之減退係因陰精營血的減少及陽氣之衰退，致產生陰虛與陽虛⁽¹¹⁾。傳統方劑六味地黃丸是滋補腎陰之名方，主治肝腎陰虛⁽¹²⁾，據現代研究指出六味地黃丸可以改善由 scopolamine 誘導之大鼠被動迴避學習障礙⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾，其方中主藥是地黃⁽¹⁵⁾，地黃始載於神農本草經，具滋陰補腎之效，有防止腦組織缺血損傷等作用⁽¹⁶⁾。然地黃與其成分梓醇(catalpol)對記憶過程之作用尚未見有報告。

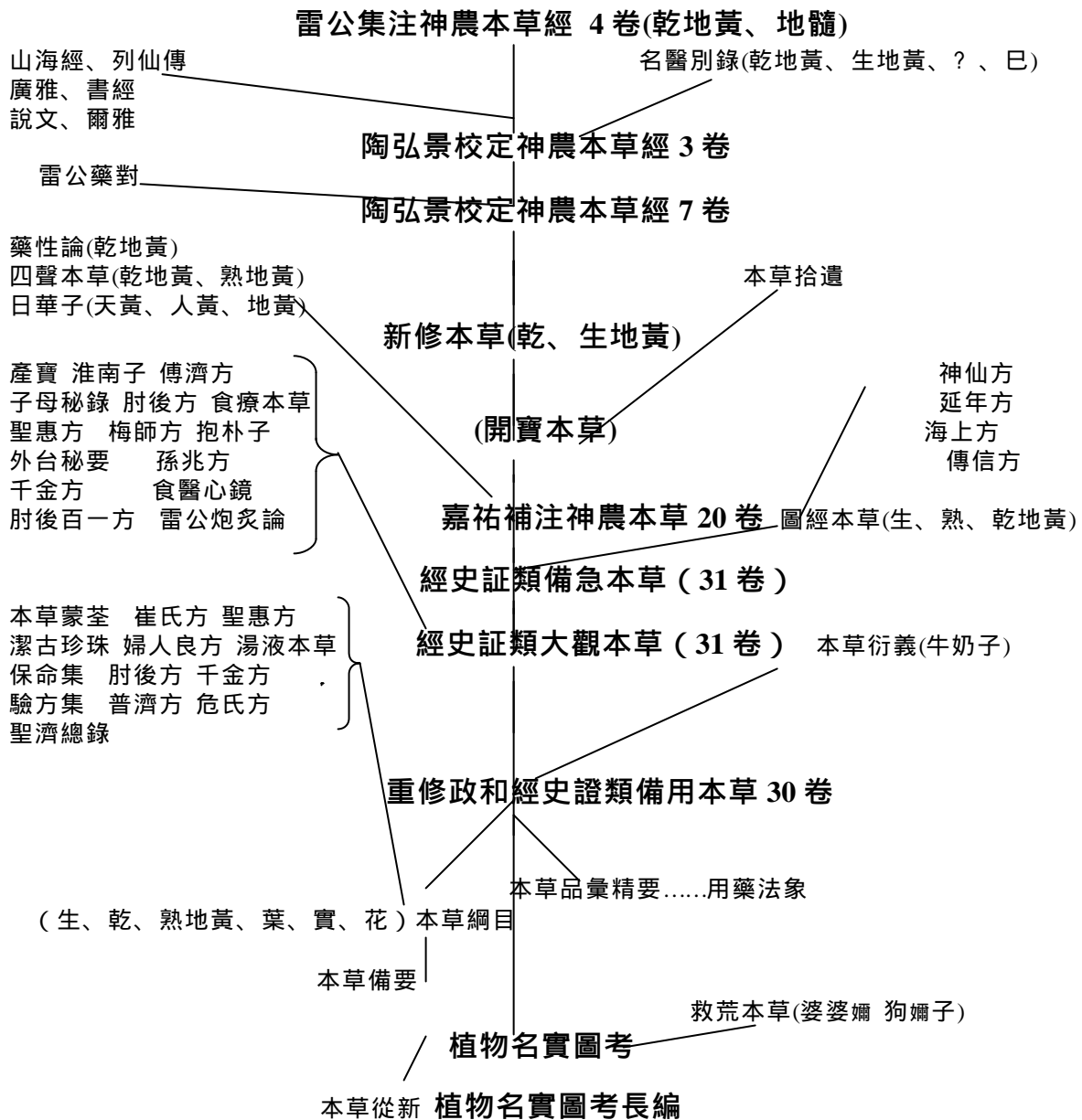
因此，本研究擬以由 Scopolamine、大鼠雙側頸動脈永久結紮與 Amyloid β -peptide-(1-40)連續側腦室輸注等方法誘發之學習操作障礙。以主動、被動暨水迷宮學習記憶測定模式，來評估地黃與其成分梓醇改善學習操作障礙，並測定大鼠雙側頸動脈永久結紮與 amyloid β peptide-(1-40)之腦內 monoamine 的變化。再於腦室給予梓醇後，觀察 neurotoxin：5,7-DHT 損壞 dorsal raphe 之 serotonin 神經元、6-OHDA 損壞 locus coeruleus 之 noradrenaline 神經元、或 AF64A 損壞海馬迴之 acetylcholine 神經元；並於海馬迴投以 noradrenergic 阻斷劑 α_1 阻斷劑 phenoxybenzamine⁽¹⁷⁾、 β 阻斷劑 propranolol⁽¹⁸⁾、 α_2 阻斷劑 yohimbine⁽¹⁹⁾ 等觀察大鼠於水迷宮學習記憶能力之變化，藉以探討梓醇在改善學習記憶中樞神經系統所扮演之角色與機制。

第二章 總 論

第一節 地黃之本草文獻考察

一、地黃之本草考察⁽²⁰⁻²⁸⁾

依歷代諸家本草及有關文獻，地黃之本草系統圖如下表



地黃藥用歷史久遠。漢代，據神農本草經記載，其有生、乾之分，並云“生者（即鮮地黃）尤良。又金匱要略用地黃亦分生、乾，乾者多入丸散，生者多取汁用。

南朝劉宋雷公炮炙論雖載有以酒拌蒸地黃的方法，但一因醫史學界對是書的成書年代還有爭議；二因是書被後人增修過，故難以確定熟地黃始見於是書。

南齊劉涓子鬼遺方。卷一中又有將“乾地黃切、蒸焙”之記載，但因文字過簡，亦不能確定所云“蒸焙”的地黃即是今之熟地黃。

至唐朝初期，孫思邈備急千金要方。卷二十七養性項明載製熟地黃方法。其云：採地黃，去其鬚、葉及細根，搗取汁以漬肥者。著甑中，……蒸之一時出，暴燥，更內汁中，又蒸，汁盡止，便乾之。亦可直切蒸之半日，數以酒灑之，使周匝至夕出，暴乾。可搗蜜丸服之。

稍後，孫氏千金翼方除在卷二本草項中將地黃分為乾地黃與生地黃兩條記述外，在卷十二養性項與卷十四退居項中亦均載有製作熟地黃的方法。卷十二的記述內容與千金方同。卷十四與造生乾地黃並述，並將“造熟乾地黃法”列於“造生乾地黃法”之後。在“造熟乾地黃法”中，既描述了用生地黃蒸製熟乾地黃的具體方法，又提出了質量要求。其中，“古法蒸九遍止，今但看汁盡色黑熟，蒸三五遍亦得”一句，含義尤深⁽²⁰⁾。

陳藏器本草拾遺云：“本草云乾地黃，本經不言生乾及蒸乾，今方家所用二物（有）別，蒸乾即溫補，生乾則平宣，當依此用之。”這說明蒸製熟乾地黃（即熟地黃）的方法，並非唐人首創，唐以前的醫藥學家已經掌握了將生地黃蒸製為熟地黃的方法，臨床所用乾地黃除生乾地黃外，又出現了熟、乾地黃。但到底始於唐以前何時？尚難定論。至唐炮製熟乾地黃的方法和對熟乾地黃的應用已逐步推廣，並通過臨床應用已認識到二者性能不同。鑒此，似可認為熟地黃最早見於唐備

急千金要方。

今之所用地黃分鮮、生、熟三種。三者均能滋陰生津，治陰血津液虧處諸證。所不同的是：

(1)鮮地黃，甘苦大寒，滋陰力稍差，而清熱涼血止渴除煩之功過之，且滋膩性較小，血熱陰虧屬熱邪較盛者多用；

(2)乾地黃，甘寒質潤，長於滋陰而清熱涼血力較鮮地黃為差，滋膩性亦較小，凡血熱津傷或精血陰液虧虛有熱者宜用

(3)熟地黃則味甘性微溫，功專養血滋陰、填精益髓，凡一切精血陰液虧虛偏寒或熱不甚者宜之，且滋膩性強，每與少量砂仁或陳皮同用，以保胃氣，促進藥力吸收⁽²⁰⁾。

1、藥名之考訂

乾地黃，乃本經首先著錄之藥名，爾後歷代諸家本草，諸如別錄⁽²¹⁾、集注⁽²²⁾、開寶、嘉祐、大觀⁽²³⁾、證類⁽²⁴⁾、精要⁽²⁵⁾、綱目⁽²⁶⁾、圖考及圖考長編^(27,28)等皆有收載，沿用迄今，至綱目始以地黃為名；另外，歷代本草因加工不同尚有生地黃、熟地黃之名，茲考訂如下：

生、乾地黃。本經：「乾地黃，味甘、寒」，別錄曰：「乾地黃，味甘、寒……苦，無毒……生地黃，大寒」，別錄乃首先指出生、乾之別。而圖經曰：「陰乾者，是生地黃」至時珍曰：「別錄復云。生地黃者。乃新掘鮮者。」，由此知生地黃應是新鮮或陰乾者。

至於熟地黃，集注引雷公之文曰：「……作乾者有法，搗汁和蒸殊用工意」，至開寶引拾遺曰：「乾地黃本經不言生乾及蒸乾，方家所用二物別，蒸乾即溫補，生乾則平宣，當依此用之」。至此已言蒸乾、生乾之別。至於熟地黃之名乃首見於證類引圖經曰：「二月八月採根。蒸三二日令爛，暴乾謂之熟地黃」。然而，直至綱目、品彙始將熟地黃分條。如品彙曰：「熟地黃，出神農本經，主折跌絕筋傷中，逐血痺，填骨髓，長肌肉，作湯除寒熱積聚除痺，久服輕身不老」，此為本經論乾地黃之文，足見品彙之熟地黃乃本經之乾地黃。

又綱目曰：「諸家本草皆指乾地黃為熟地黃。雖主治證同。而涼血補血之功稍異。故今別出熟地黃一條於下」，又引圖經曰：「作熟地黃……甑上浸三四過。時時轉蒸訖。又暴使汁盡」。又引炮炙論曰：「采生地黃去皮。甑鍋上抑木甑蒸之。攤令氣歇，拌酒再蒸。又出令乾」足見綱目所言之熟地黃即圖經及炮炙論之熟地黃之意，而綱目將之別出一條。

至於地黃之別名，本經曰：「一名地髓」。別錄曰「一名下。一名芭」，衍義曰：「地黃如甘露子花…比人謂之奶子」。圖考引救荒曰：「地黃苗俗名婆婆孃，北地謂之狗孃子」。

另據集注曰：「生渭城乃有實，子實如小麥，淮南七精散用之」，證類引圖經「四月採其實，陰乾篩末。水服錢七」。又曰：「花名地髓花，延年方有單服二法」，綱目引山居錄曰：「地黃嫩苗，摘其旁葉作菜。甚益人」時珍曰：「花...腎虛，腰脊痛。為末。酒朋方寸七」。曰三」，又引聖惠方曰：「風赤生腎及墜眼日久。瞶損失明。地頭花曬。……………」

綜如上述。地黃之名稱，歷代諸家本草概指其根或根莖供藥用，其地上部份葉、苗、花、果實亦供藥用或食用。而地黃因加工法不同而有生地黃、乾地黃及熟地黃之別。而地髓、芋、芭、牛奶子、婆婆孌、狗孌子、乃其別名。

2、形態、種類及產地之考訂：

(1)地黃之形態、種類⁽²²⁻²⁸⁾：

地黃之形態，集注曰：「生渭城者，乃有子實實如小麥」指出果實之形態。

圖經曰：「二月生，葉布地便出，似車前葉，上有皺紋而不光，高者及尺餘。低者三四寸」，不但指出葉之形態。同時顯示地黃可能為草本，且葉為根生葉，地下部份可能含根莖。

又曰：「花似油麻花，而紅紫色，亦有黃花者」指出地黃花可能有紅紫、黃花二種。

又曰：「其實作房如連翹子。甚細而沙褐色」

又曰：「根如人手指，通黃色，蟲細長短不常」，指出根或根莖為黃色。

衍義曰：「地黃葉如甘露子。花如脂麻花，但有細斑點，比人謂之牛奶孌子花，莖有微細短白毛」，指出葉、花、莖形態，莖上有白毛，然甘露子、脂麻花已不可考。

綱目曰：「地黃初生塌地。葉如山白菜而毛濇。葉面深青色。又似小

芥葉而頗厚。不叉了。葉中攏莖。上有細毛。莖稍開小筒子花。紅黃色。結實如小麥粒。根三四寸。細如手指。皮赤黃色。如羊蹄根及葫蘿蔔根。曝乾乃黑」，由上知，地黃原植物，乃由地下部份直接攏出，開筒子花，根赤黃色，曬乾呈黑色。

圖考引救荒曰：「苗初塌地，葉如山白菜而毛澀。葉面深青色。又似芥菜葉而不花。又比芥菜葉頗厚。葉中攏莖，上有細毛。莖稍開筒子花，紅黃色，比人謂之牛孀子花。結實如小麥粒，根長四五寸，細如手指，皮赤黃色，此段文與綱目所論相似，想必綱目乃亦引救荒之說。

綜觀地黃之形態，並參考圖經、證類、綱目及圖考之藥圖，由其習性，葉花、莖、根之形態，可推定其為玄參科（Scrophulariaceae）地黃屬（*Rehmannia*）之地黃植物無疑。

(2)地黃之產地⁽²²⁻²⁸⁾

地黃之產地，本經曰：「生咸陽黃土地者佳」，集注曰：「咸陽即長安也，生渭城者乃有子實」，渭城即咸陽，位於今陝西省長安縣。又曰：「以彭城乾地黃最好，次歷陽，今用江寧，板橋者為勝」，彭城在今江蘇銅山縣。別錄引郭璞曰：「江東呼？」，江東乃長江以東。圖經曰：「地黃生咸陽川澤黃地者佳……以同州者為上」，同州為今陝西大荔縣。另據大觀之藥圖尚有冀州地黃及沂州地黃，冀州指今河北、山西、河南、黃河以北；遼寧遼河以西；沂州則在今山東臨沂縣。自時珍以降則以懷慶為主要產地，懷慶乃今之河南沁陽縣。如綱目曰：「今人惟以懷慶地黃為上」；又引嘉謨曰「江浙壤地種者，受南方陽氣。質雖光潤而力微。懷慶府產者。稟北方純陰。品彙曰：「道地-今懷慶者為勝」。圖考曰：「今產懷慶」。長編引集注曰：「今用江南、板橋者為勝」，按集注之文應為江寧，而江南為今江蘇、安徽、江西三省。此外據甘⁽²⁹⁾尚產於浙江、河北、山西、甘肅、陝西、四川、湖北、杭州等地。綜上知

地黃古多產於中國北方。

3、性味、藥能之考訂：

(1)地黃之性味⁽²²⁻²⁸⁾：

地黃性味歷代諸家有生、乾、熱之別，茲分別考訂如下：

生地黃而論，別錄首載：「生地黃，大寒」。至開寶引拾遺曰：「生乾平宣」。嘉祐引日華子曰：「生地黃……味甘平無毒」。至綱目曰：「鮮用則寒」，又引元素曰：「生地黃，大寒」，由上知生地黃乃大寒、寒、甘、平、無毒。

乾地黃而論，本經曰：「乾地黃，味甘寒」。別錄曰：「乾地黃，味甘寒」，又曰：「苦無毒」。至開寶引拾遺曰：「生乾平宣」。嘉祐引藥性論曰：「乾地黃……溫中下氣」，又引日華子曰：「口乾者平，火乾者溫」。而後證類引食療曰：「地黃微寒」。至綱目曰：「乾用則涼」，又引甄權曰：「……甘平」，又引好古曰：「甘苦寒，氣薄味厚。沉而降。陰也。入手足少陰厥陰及手太陽之經」，又引元素曰：「……甘微苦寒」。

綜上所述，如歷代諸家對乾地黃之性味乃有甘、溫、平、苦、寒、微苦寒，而歸經乃入手足太陰厥陰及手太陽經。

至於熟地黃，首由開寶引拾遺曰：「蒸乾即溫補」，至證類引圖經曰：「作熟地黃……甑上浸三四過……味甘如飴糖」。而綱目首將熟地黃分條曰：「熟地黃、甘微苦。微溫。無毒」，又引元素曰：「甘微苦寒，假酒力酒蒸。則微溫而大補。味厚氣薄。陰中之陽。沉也。入手足少陰厥陰之經」。

綜上知熟地黃之歸經與乾地黃相似，性味乃甘、微溫、微苦、溫而大補。

(2)地黃之藥能⁽²²⁻²⁸⁾：

本經曰：「乾地黃……主折跌，絕筋傷中，逐血痺，填骨髓，長肌肉。作湯除寒熱積聚。除痺。生者尤良。久服輕身不老」。

別錄曰：「乾地黃……主男子五勞七傷，女子傷中，胞漏下血，破惡血，溺血，利大小腸，去胃中宿，飽力斷絕，補五藏，內傷不足，通血脈，益氣力，利耳目」，又曰：「生地黃……主婦人崩中血不止及產後血上薄心悶絕，傷身胎動，下血胎不落，墜墜腕折，瘀血、留血、衄鼻、吐血皆搗飲之」，別錄乃分別指出生、乾地黃之藥能。

嘉祐引藥性論曰：「乾地黃，君能補虛損，溫中下氣，通血脈，久服變白延年，治產後腹痛，主吐血不止」，又曰：「生地黃……解諸熱，破血、通利月水閉絕，不利水道，搗薄心腹，能消瘀血，病人虛而多熱加用之」，又引蕭炳曰：「乾生二種皆黑鬚髮良藥」指出生、乾地黃相同之作用。又引日華子曰：「乾地黃，助心膽氣，安魂定魄，治驚悸，勞劣，心肺損，吐血鼻衄，婦人崩中血運，助筋骨長志」。

至證類引圖經曰：「延年方……治傷折金瘍」，又曰：「肘後方療腕折四肢骨破碎，及筋傷蹉跌爛，搗生地黃熬之裹所傷處」，又曰：「海上方，治一切心痛……以生地黃一味」。

而後在乾地黃條下，綱目引元素曰：「涼血、生血、補腎水，真陰。除皮膚躁。去諸濕熱」，又引好古曰：「主心病掌中熱痛。脾氣痿？嗜臥。足下熱而痛」，又曰：「錢仲陽瀉丙火與木通同用以導赤也。諸經之血熱與他藥相隨。亦能治之。溺血便血皆同」，又引載原禮曰：「……虛火之證者，宜地黃之屬以滋陰退陽」，以上所述乃歷代諸家對乾地黃及生地黃之論述，直至李時珍首將熱地黃分條而論述之。如綱目引元素曰：「熟地黃。補血氣。滋腎水。益真陰。去臍腹急痛。病後脛股酸痛」，又引好古曰：「坐而欲起。目無所視」，又引元素曰：「地黃生則大寒而涼血。血熱者須用之。熟則微溫而補腎。血衰者須用之。」

又臍下痛屬腎經。非熟地黃不能除。乃通腎之藥也。」，又引好古曰：「生地黃。治心熱手足心熱。入手足少陰厥陰。能益腎水。涼心血。其脈洪實者宜之。若脈虛者。則宜熟地黃……能補腎中元氣」，又引易簡方曰：「男子多陰虛。宜用熟地黃。女子多血熱。宜用生地黃」，又曰「生地黃能生精血……熟地黃能補精血」，又引醫學正傳曰：「生地黃生血……熟地黃補血。」

綜上述知地黃生用主涼血、生血、瀉熱，熟用則主補精血、補腎。而乾地黃，時珍曰：「諸家本草皆指乾地黃為熟地黃。雖主治證同。而涼血補血之功稍異」，乃指出乾、熟地黃之主治證同，只在乾地黃涼血而熟地黃補血。

4、採收、修治及禁忌之考訂⁽²¹⁻²⁸⁾：

(1)地黃之採收：

本經曰：「二月八月採根陰乾」。圖經曰：「四月采其實陰乾」。至時珍曰：「八月殘葉猶在葉中。精氣未盡歸根。二月新苗已出。根中精氣已滋於葉。不如正月九月採者殊好」指出二月八月不適採收。依實際，地黃多在9-11月採為佳，因地下根莖已充份成長，肥大者良⁽²⁵⁾。

(2)地黃之修治：

地黃之加工和用法，集注、證類引外臺秘要及千金方、百一方、梅師方、食醫心鏡、博濟方、子母秘錄、產寶等諸家本草皆暴乾用或取汁或搗碎或研末用。至於較特殊之加工法及用法茲引據如下：

證類引圖經曰：「二月八月采根蒸三二日令爛，暴乾謂之熟地黃」，又曰：「令乾之法，取肥地黃三二十斤淨洗，更以揀去細根及根節瘦短者，亦得三二十斤搗絞取汁，投銀銅器中，下肥地黃浸漉令挾飯上，蒸三四過，時時浸漉轉蒸乾。又暴使汁盡」，文中飯上綱目作甑上。又引雷公曰：「採生地黃去白皮？鍋上柳木甑蒸之，攤令氣歇……拌酒再

蒸，又出令乾」此似已有反復蒸曬之論。

又引食療曰：「地黃微寒以少蜜煎或煎湯或入酒飲並炒」。

又引肘後方曰：「……以紙裹微灰中煨之用良」。

又引百一方曰：「妊娠漏胎，生地黃汁一升，漬酒四合，煮三五沸」。

又引衍義曰：「以細碎者洗出，研取汁將漉地黃，蒸出曝乾，投汁中浸三二時，又曝再蒸，如此再過為勝，亦不必多」。

至綱目曰：「或火焙乾用」，又曰：「薑汁浸則不泥膈，酒制則不妨胃」，又曰：「揀取沉水肥大者。以好酒入縮砂仁末在內。拌勻。柳木甑於瓦鍋內蒸氣透晾乾。再以砂仁酒拌蒸。如此九蒸九晾乃止。」，又引醫學正傳曰：「生地黃酒炒則不妨胃。熟地黃薑汁炒則不泥膈。」

長編引東坡雜記：「肥嫩地黃一二寸截去，薄紙裏面頭，以生豬腦塗其膚，周匝。置小盤中，置通風處，十餘日自乾。抖擻之，出細黃粉，其膚獨一一如鵝管狀。」

綜如上述，地黃有取汁、研粉，而因其性味有薑製、酒製、煨製、蜜製。而炮炙論有反復蒸曬之說，直至綱目更有拌酒、砂仁九蒸九晾之論，故炮製多端，至今仍以生地黃、乾地黃及熟地黃等製劑入藥。

(3)地黃之配伍禁忌：

集注引雷公藥對曰：「得麥門冬清酒良，惡貝母畏蕪荑」。

嘉祐引藥性論曰：「生地黃忌三白」，又引日華子曰：「煎忌鋼鐵器」，又引炮炙論曰：「勿令犯銅鐵器」。

至綱目引甄權曰：「忌蔥蒜蘿蔔諸血」，又引醫學正傳曰：「生地黃生血。而胃氣弱者服之恐妨食。熟地黃補血。而痰飲多者服之恐泥膈」，又引元素曰：「得牡丹皮當歸。和血生血涼血。滋陰補髓」。

綜上如述，三白據甄權，可能為蔥白、蒜白、白蘿蔔。胃氣弱者服生地黃恐妨食，痰飲多者服熟地黃恐泥膈。

至於地黃之方用，歷來用之頗多，綱目引舊 12 方新 51 方。

第二節 地黃之藥用植物學文獻考察

1、地黃之分布

地黃隸屬玄參科 (Scrophulariaceae) 植物，約 200 屬，3000 種廣佈於全世界尤以溫帶為多。我國約 60 屬，634 種分部於西南部，地黃屬 *Rehmannia* LIBOSCH. EX FISCH. ET MEY. 我國約 6-8 種產於西北部 西南部，於台灣引進 1 屬 1 種⁽²⁹⁻³²⁾。

2、地黃科屬之特徵⁽³³⁾

科特徵:草本、灌木或喬木；葉互生、對生或輪生，無托葉；花兩性，常左右對稱，排成各式的花序；萼 4—5 齒裂，宿存；花冠合瓣，輻狀或闊鐘狀或有圓柱狀的管，4—5 裂，裂片多少不等或二唇形，或廣展；雄蕊通常 4，2 長 2 短，有時 2 或 5 枚發育或第 5 枚退化；花盤存在或無；子房上位，不完全或完全的 2 室，每室有胚珠多顆；果為一蒴果或漿果。

屬特徵:多年生草本，有根莖，被多細胞長柔毛及腺毛；葉互生，倒卵形至長橢圓形，有粗齒；花大，具短柄，生於葉腋內或排成頂生的總狀花序；萼鐘形，頂部 5 裂，裂片不等長，通常後方一枚最長，全緣或再分裂；花冠 2 唇形，稍彎，管一側腫脹，裂片偏斜；雄蕊 4，有時 5 枚，但 1 枚較小，內藏；子房基部托有一環或淺杯狀花盤，2 室，或幼時 2 室，老時 1 室，花柱頂部 2 淺裂；胚珠多數；蒴果具宿萼，室背開裂；種子小，具網眼。

3、語源

本草所載語源詳前本草藥名之考訂。

Rehmannia 為紀念德國人 Joseph Rehman(1779 1831), 當時蘇聯皇帝之御醫。glutinosa : 黏著性的。Purpurea : 紅紫色的 (花)⁽³⁴⁾。

4、形態

(一)、地黃

〔異名〕生地黃、鮮地黃、山菸根

〔來源〕為玄參科植物地黃的新鮮塊根。

〔原植物〕地黃 *Rehmannia glutinosa* L_{BOSCH}

地黃為多年生草本，高 20 至 30 cm，全體密被灰白色細長柔毛及腺毛。根莖肉質肥厚，鮮時黃色，粗細長短不一。呈塊狀、圓柱形或紡錘形。莖單一或由基部分生數枝。根生葉叢生、倒卵形或長橢圓形。長 3 10 cm，寬 1.5 4 cm，先端鈍，基部漸狹成長葉柄，邊緣具不整齊鈍齒，葉面有皺紋，莖生葉較根生葉小，腺毛於邊緣及脈上分佈較密。初夏頂生總狀花序，密佈腺毛，花柄長 1 至 3 cm，通常花芽時柄短，花開放後伸長，柄基部著生線狀苞片一枚；花萼鐘狀，上部五裂，裂片三角形，先端尖；花冠筒狀而微彎，外面呈紫紅色，內面黃色有紫斑，下部漸狹，中部以上漸寬，頂部唇形開裂，內唇二裂，外唇三裂，裂片頭鈍或近於截形，展開或稍反捲。

雄蕊 4，2 強，著生冠管的近基部處；子房上位，卵形，2 室，花柱單一，柱頭膨大。蒴果卵形或卵圓形，先端尖，上有宿存花柱，外有宿存花萼。種子多數，卵形，細小，表面具蜂房狀膜質凸起物，淡棕色。開花期在 4 5 月間，果期 5 6 月⁽³⁵⁾。

於河南栽培者，稱懷慶地黃 *Rehmannia glutinosa* L_{BOSCH} f. *hueichingensis* (C_{HAO} et S_{CHIH}) H_{SIA}，主要與湖北地黃之區別為植株大；根莖

較肥大，呈塊狀、圓柱形或紡垂形；花不密集於莖頂，或稀疏之總狀花序⁽³⁶⁾。

(二)、湖北地黃

〔異名〕鄂地黃、岩白菜。

〔來源〕為玄參科植物湖北地黃的根。

〔原植物〕湖北地黃 *Rehmannia henryi* N. E. BROWN.

多年生草本，高 15—40 cm。全株被多細胞長柔毛及腺毛。根略增粗。莖單一或多條。葉多基生，蓮座狀；葉柄長 1—6 cm；葉片橢圓狀長圓形，長 3—18 cm，羽狀淺裂，裂片有尖齒；莖生葉很小，淺裂至齒狀缺刻。總狀花序頂生，花少；苞片葉狀，向上漸小；花梗長約 5 cm，上升，近基部具 1—2 枚絲狀小苞片；花萼鐘狀，長約 2 cm，筒長為 1/2 餘，萼齒 5，狹披針形，先端鈍，全緣或有齒，後面 1 枚較長；花冠淡黃色，有紅色斑點，花冠筒長 4—5 cm，背腹略扁，稍弓曲，外面被脾毛，內僅腹部兩皺褶處及花絲著生處有毛，上唇長 1 cm，2 裂，向外反卷，下唇長約 1.5 cm，3 裂，兩面疏被毛；雄蕊 4，內藏。蒴果闊，幾乎包藏於宿存的萼內。種子多數。花期 4—5 月，果期 5—6 月。生於平地及路旁。分布於湖北⁽³⁷⁾。

第三節 地黃之生藥學文獻考察

一、懷慶地黃

(一)鮮地黃:

呈紡錘形或條狀，長 8—24cm，直徑 2—9cm。外皮薄，表面淺紅黃色，具彎曲的縱皺紋、芽痕、橫長皮孔及不規則疤痕。肉質，易斷，斷面皮部淡黃白色，可見橘紅色油點，木部黃白色，導管呈放射狀排列。氣微，味微甜、微苦。

(A)鑑別:

本品橫切面：木栓細胞數列。皮層薄壁細胞排列疏鬆；散有較多分泌細胞，含橘黃色油滴；偶有石細胞。韌皮部較寬，分泌細胞較少。形成層成環。木質部射線寬廣；導管稀疏，排列成放射狀⁽³⁶⁾。

(B)鮮生地:掘起根後除去莖葉及鬚根並予洗淨，作為飲片即可⁽³⁸⁾。

(二)生地黃:

多呈不規則的團塊狀或長圓形，中間膨大，兩端稍細，有的細小，長條狀，稍扁而扭曲，長 6—12 cm，直徑 3—6 cm。表面棕黑色或棕灰色，極皺縮，具不規則的橫曲紋。體重，質較軟而韌，不易折斷，斷面棕黑色或烏黑色有光澤，具黏性。無臭，味微甜。

(A)鑑別:生地黃粉末深棕色。木栓細胞淡棕色，斷面觀類長方形，排列整齊。薄壁細胞類圓形，內含類圓形細胞核。分泌細胞形狀與一般薄壁細胞相似，內含橙黃色或橙色油滴狀物。具緣紋孔及網紋導管直徑約至 92 μm ⁽³⁶⁾。

(B)乾地黃(生地黃):將生地用火焙成八分乾後，重壓使根心變為黑色或者先曬為半乾，再用炭微火焙軟後整型為圓形。

(1)焦生地:將生地片投入灼熱120 之熟鍋中，炒至略呈焦色

(2)生地炭: (a)炒炭:將生地片投入熟鍋中炒至成炭黑色，如見外皮接生小泡部略予灑水放冷即可。

(b)? 炭:將生地片投于熟鍋，倒伏另一小鍋作為蓋並予密閉後用火加熱，見鍋頂白紙片變黃燒焦即予息火，再經一夜冷? 開鍋取出即可⁽³⁸⁾。

(三)熟地:本品為不規則的塊片、碎塊，大小、厚薄不一。表面烏黑色，有光澤，黏性大。質柔軟而帶性，不易折斷，斷面烏黑色，有光澤、無臭、味甜。

(A)鑑別:取本品粉末 1 g，加乙醇 10 ml，浸泡 24 小時，過濾，濾液作為供試品溶液。另取 5-羥甲基糠對照品，加乙醇製成每 1 ml 含 0.5mg 的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法試驗，吸取試品溶液 10 μ l、對照品溶液 5 μ l，分別點於同一硅膠 GF₂₅₄ 薄層板上，以石油醚-醋酸乙酯 (1:1) 展開劑，展開，取出，晾乾，(Rf=0.8)置紫外光燈 (254nm) 下檢視。供試色譜中，在與對照品色譜相應的位置，顯相同顏色的斑點⁽³⁶⁾。

(B)熟地黃:如蒸熟地黃即將生地黃投入蒸桶，加插竹筒2~3支以利蒸氣交流後加蓋密閉。蒸鍋加水(需補充2~3次)後架上木甌，以? 火開蒸至克蒸氣上昇則應轉用微火，蒸6~8小時後悶潤一夜次日略施攪拌再作第2次蒸4~8小時及悶潤12小時，取出切片或小段，曬乾⁽³⁸⁾。

(四)炮製後主要成分確有變化，尤其是catalpol與stachyose會隨蒸曬次數之增加而降低，部分市售熟地品更難分析出catalpol成分，同時發現炮製品比生地黃多了較低極性之furan型化合物，此外蒸曬次數越多之降血糖效果亦似乎不弱於生地黃，唯其相差不大⁽³⁹⁾。

第四節 地黃之藥理學及臨床應用文獻考察

一、地黃之藥理學研究文獻考察

1、對血液系統的影響

地黃寡糖可促進快速老化模型小鼠骨髓粒系巨噬系母細胞，早期和晚期紅系母細胞的增殖，特別是造血微環境中的某些細胞，促進其分泌多種造血生長因子而增強造血母細胞的增殖⁽⁴⁰⁾。地黃多糖可明顯促進正常小鼠骨髓造血幹細胞的增殖，對粒單系母細胞和早、晚期紅系母細胞的增殖和分化亦有明顯促進作用⁽⁴¹⁾。由此可見地黃寡糖和多糖對造血系統均具有刺激作用。另外鮮地黃汁或鮮地黃煎液及乾地黃煎液給小鼠灌胃，均在一定程度上拮抗阿司匹林誘導的小鼠凝血時間延長，且鮮地黃汁的作用明顯強於乾地黃，顯示其具有止血作用⁽⁴²⁾

2、對免疫系統的影響

鮮地黃汁和鮮地黃水煎液可對小鼠的免疫能力明顯增強，對於甲狀腺素造成的小鼠陰虛模型，鮮地黃汁還能增強 ConA 誘導的脾臟淋巴細胞轉化功能⁽⁴²⁾。地黃低聚糖可明顯增強正常小鼠的 (PFC)反應，提示地黃低聚糖可明顯增強免疫抑制小鼠的体液免疫和細胞免疫功能⁽⁴³⁾。

3、對心腦血管系統的影響

地黃之心腦血管藥理學研究，依許鴻源博士著⁽⁴⁴⁾：中藥成分最近的研究一書及顏焜熒博士著⁽⁴⁵⁾：常用中藥之藥理所引文獻。整理如下：

地黃浸膏，試驗於青蛙、蟾蜍、家兔等動物，得到結論如下：

①小劑量對於蛙心無明顯作用；②中等劑量對於蛙心有顯著張心作用，在衰弱的心臟更為顯著；③大劑量能使正常蛙心中毒；④對於蛙心的作用，主要似在心肌；⑤注射於動物的靜脈，能使血壓上升，上

升的原因與中樞心臟及血管各方面皆有關；⑥小劑量能使血管收縮；⑦大劑量能使血管擴張；⑧利尿作用，利尿的原因由強心作用或與擴張腎臟血管有關。

另地黃可明顯對抗甲狀腺素灌胃誘導的大鼠心肌肥厚，抑制心、腦之線粒體 Ca^{2+} ， Mg^{2+} ATP 活力，從而保護心腦組織避免 ATP 耗竭和缺血損傷⁽⁴⁶⁾，同時地黃煎劑對異丙腎上腺素誘導的大鼠腦缺血，亦可明顯抑制 Ca^{2+} ， Mg^{2+} ATP 活力升高⁽⁴⁷⁾。懷地黃水提取液給大鼠腹腔注射，對急性實驗性高血壓有明顯降壓作用，對寒冷(室溫 23)情況下的血壓則有穩定作用，從而提示地黃對血壓具有雙向調節作用⁽⁴⁸⁾。而對於懷地黃不同提取成分，研究認為懷地黃水提取物有顯著降壓、鎮靜和抗炎作用，而乙醚、乙醇提取物無上述作用，水提取物的酸性部分有降壓、鎮靜作用⁽⁴⁹⁾。

4、抗腫瘤作用

地黃多糖可抑制 S180 荷瘤小鼠細胞毒性 T 淋巴細胞活力下降，促進白細胞介素 2 分泌能力，顯示地黃多糖可明顯增強細胞毒性 T 淋巴細胞對腫瘤的殺傷能力⁽⁵⁰⁾。

5、降血糖作用

生地黃煎劑、浸劑或醇浸膏能明顯降低家兔正常血糖和由腎上腺素、氯化銨引起的高血糖，懷慶地黃根莖的熱水提取物中乙醇沉澱組分，主要由果膠多糖組成，對正常和鏈佐菌素誘導的小鼠血糖均有降低作用⁽⁵¹⁾

6、抗衰老作用

採用 Fe^{2+} 半胱氨酸系統誘發肝微粒體脂質過氧化反應，TBA 螢光法測定丙二醛 (MDA) 含量，生地水提物和醇提取物可不同程度的對抗肝微粒體脂質過氧化，醇提取物作用強於水提取物⁽⁵²⁾。通過對小鼠腦組織中一氧化氮 (NO)，超氧化物歧化(SOD)和過氧化脂質 (LPO)的

檢測，結果顯示熟地的氯仿及乙醇提取液均能明顯提高 D 半乳糖誘導的衰老模型小鼠腦組織中 NOS 和 SOD 活性，使 NO 含量增加，LPO 含量明顯降低，從而發揮熟地氯仿提取液延緩衰老的作用⁽⁵³⁾。另有研究表明，懷地黃多糖可明顯拮抗 D 半乳糖所致衰老模型小鼠胸腺及脾臟的萎縮，甚至使免疫器官有關指標和胸腺皮質厚度和細胞數、脾小結及淋巴細胞數明顯升高，以至超過正常水平，提示懷地黃多糖可能是懷地黃補益抗衰的主要活性成分，其拮抗衰老模型小鼠免疫器官的萎縮、興奮免疫的作用可能是其補益抗衰的機制之一⁽⁵⁴⁾。

7、抗胃潰瘍，保護胃粘膜作用

利用幽門結紮致使大鼠胃酸分泌增多及胃潰瘍形成，乾地黃和熟地黃水煎液分別注入胃潰瘍大鼠十二指腸內，二者均可明顯抑制胃液量、總酸度及總酸排出量，且呈一定量效關係，並能減少胃潰瘍的發生率和潰瘍數，潰瘍抑制率乾地黃為 69.6%，熟地黃為 89.2%，熟地黃的抑酸作用強于乾地黃⁽⁵⁵⁾。

二、地黃之臨床應用研究文獻考察

地黃為玄參科植物，地黃新鮮或乾燥塊根。始載于神農本草經，列為上品。

在藥材上地黃可分為鮮地黃、乾地黃和熟地黃三種。三種均具滋陰生津功效，但各有側重。鮮地黃性寒、味甘苦、能清熱生津、涼血、止血。生地黃性寒、味甘、能清熱涼血、養陰生津。熟地黃性微溫、味甘，能滋陰補血，益精填髓。可用於治療陰血津液虧虛諸証，成為中醫臨床上一味應用十分廣泛的補益類中藥。現代藥理研究發現：地黃及其有效成分具有調節免疫功能，影響心血管系統、造血系統及內分泌系統等多方面的活性，並具有抗腫瘤、抗衰老及降血糖等功效⁽⁵⁶⁾。

第五節 地黃之成分文獻考察

根據顏焜熒教授⁽⁴⁵⁾著常用中藥之藥理所引文獻指出，大島氏報導地黃醚浸膏部分含 sitosterol 及類似 carotene，而藤田路一等將之檢驗出乃為 β -sitosterol, campesterol 及 stigmasterol 3 種混合物。Reaol報導地黃含維生素類物質，其含量按維生素 A 計算為 0.0053%。北川氏等由懷慶地黃分離出 D-mannitol 及 catalpol。

地黃中主要化學成分:

- (1) 類成分:其中又以環烯醚萜類為主。已從鮮地黃及乾地黃中分離鑑定了 23 種類:梓醇(catalpol)、二氧梓醇(dihydro-catalpol)、益母草素(leonuride)、桃葉珊瑚素(aucubin)、地黃素 A、B、C、D (rehmannioside A、B、C、D)、美利妥單素(monometittoside)、美利妥雙素(melittoside)、洋丁香酚(acteoside)、異洋丁香酚(iso acteoside)、筋骨草素(ajugoside)、焦地黃素(jioglutin) D、E、梓醇元(cataepolgenin)、洋地黃葉素(purpureaside)等⁽⁵⁷⁾。
- (2) 糖類:另尚含大量 fructose, glucose, galactose, mannitol, sucrose, manniotriose, raffinose, stachyose, verbascose, glucosamine 等碳水化合物。其中水蘇糖(stachyose)含量甚高，佔懷慶地黃乾重 32.1%⁽⁵⁸⁾。
- (3) 胺基酸:Tomoda et al.⁽⁵⁸⁾發現懷慶地黃之成分。其中含 lysine, histidine, arginine, aspartic acid, glutamic acid 等胺基酸。而以 Arginine 含量最高，佔懷慶地黃乾重 4.2%。
- (4) 有機酸:棕櫚酸(palmitic acid), 苯甲酸(benzoic acid), 苯乙酸(phenylacetic acid), 辛酸(caprylic acid), 琥珀酸(succinic acid), 桂皮酸(cinnamic acid), 月桂酸(lauric acid)等⁽⁵⁷⁾。

第六節 地黃成分梓醇之理化性質與藥理作用文獻考察

一、梓醇之理化性質化學結構

1.梓醇(catalpol):異名脫對羥基苯甲酸梓? , catalpinoside。

2.分子式及分子量

分子式 $C_{15}H_{22}O_{10}$

分子量 362.45。

3.理化性質

mp:207 ~209

$[\alpha]_D^{22}$ -122(稀乙醇)。

結構式 (catalpol), 其化學式如下⁽⁵⁷⁾ :

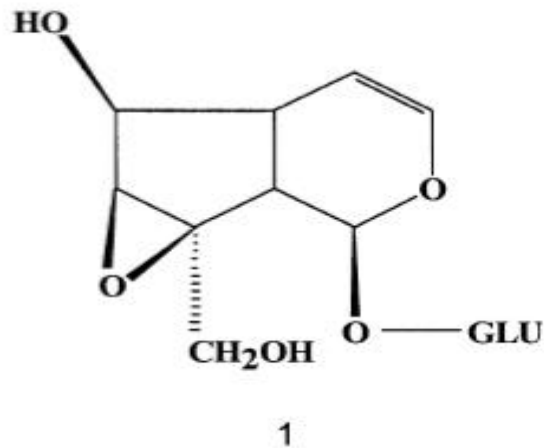


Fig 1、梓醇化學成分結構

梓醇的化學性質不穩定，遇熱易分解。並且生地和熟地在加工炮炙過程中經過高溫處理，導致梓醇分解，所以梓醇的含量與生地黃相比下降了 $1/2 \sim 2/3$ ⁽⁵⁹⁾。

二、梓醇之藥理作用

日本學者從鮮地黃中分離得到 23 種以上的成分⁽⁶⁰⁾，其中梓醇系環烯醚萜類，含量較高。但其極性大，穩定性差，製備、收集一定量供藥理、藥效研究十分困難。通過地黃中梓醇的分離方法比較，採用常規柱層析法得到含量 80 %。採用低壓柱層析與高壓反相柱層析結合的方法，更有效地分離、收集地黃中降血糖活性成分梓醇。

地黃中所含的梓醇具有利尿和緩瀉作用，並發現梓醇對四氧嘧啶所致的實驗性糖尿病有降血糖作用⁽⁶¹⁾，並顯示具有抗 B 型肝炎病毒，改善小鼠末梢循環等功能。但梓醇的化學性質不穩定，遇熱易分解⁽⁶²⁾。研究發現炮製後主要成分確有變化，尤其是 catalpol 與 stachyose 會隨蒸曬次數之增加而降低，部分市售熟地品更難分析出 catalpol 成份

第七節 學習記憶之文獻考察

一、學習記憶之形成過程

學習與記憶一指經驗的獲得與發展，另一為記憶則為經驗的保存與再現。記憶之保存時間可分為三類，即短期記憶(short-term memory)、中期記憶(intermittent-term memory)、及長期記憶(long-term memory)⁽⁶³⁾；另就訊息刺激後之學習記憶形成階段，則可分為四期⁽⁶⁴⁾：感覺記憶期(sensory memory)-在事件發生後數秒鐘內的記憶；初級記憶期(primary memory)-在事件發生後數分鐘內的記憶，此類記憶僅能維繫數小時；二級記憶期(secondary memory)-在事件發生後數月內的記憶，此類記憶可維繫數年之久；三級記憶期(tertiary memory)-在事件發生後數十年內之記憶，此類的記憶形態可長達終生不忘。

當外界之刺激訊息輸入後以至記憶之形成，通常都需要經歷下述之階段，即學習獲得(acquisition)、記憶鞏固(consolidation)、記憶再現(retrieval)及再學習獲得(reacquisition)之過程；一旦新訊息經學習獲得記憶鞏固後，便進入中期記憶形態，若再經不斷之再學習獲得或記憶之再現，而使記憶形態再次鞏固便可進入長期記憶⁽⁶⁵⁾。對不同記憶類型的腦內解剖結構定位進行總結(Table.1)⁽⁶⁶⁾，使大腦結構與記憶的相關性有了更進一步的了解。

Table 1. 記憶的腦內解剖結構定位⁽⁶⁶⁾

記 憶	1. 陳述性記憶 a. 事實、活動事件	內側顳葉 medial temporal lobe, 間腦 diencephalon
	2. 非陳述性記憶 a. 技巧、習慣	紋狀體(striatum)
	b. 非聯合型學習	反射通路(reflex pathway)
	c. 簡單的經典條件反射	杏仁核(amygdala), 小腦(cerebellum)

二、神經傳遞物質與學習記憶

(一)、Cholinergic system 對記憶形成之影響

1971 年 Deutsh 指出，在新訊息之儲存和再現過程，乙醯膽鹼神經元突觸有明顯增加及改變之現象⁽⁶⁷⁾。而在近期之行為藥理學之研究中，Drachman 及 Leavitt 發現年輕人在服用乙醯膽鹼接受器拮抗劑 SCOP 後，會產生類似老年癡呆症之進行性健忘症狀⁽⁶⁸⁾；同時 Quartermain 及 Leo 亦發現給予大鼠 SCOP 後，可使腦內 cholinergic neuron 之減少而誘發學習行為操作之障礙^(69~72)；亦發現 SCOP 初期的影響過程是在學習獲得的成形過程⁽⁷³⁾；實驗結果亦顯示，SCOP 會加強滯留行為的障礙，同時提供了 SCOP 的障礙和學習成形相互關聯⁽⁷⁴⁾。

近來在 basal forebrain 的 cholinergic neurons，特別是 nucleus basalis magnocellularis (NBM) 與記憶過程的支配相關聯。在大鼠腦室給予乙醯膽鹼神經毒素 AF64A，會降低 hippocampal 和 frontal cortex 之間 acetylcholine 的水平，且造成被動迴避學習記憶的障礙⁽⁷⁵⁾；另在乙醯膽鹼神經毒素 AF64A 所造成之腦內乙醯膽鹼神經元之萎縮及大鼠學習行為操作障礙，發現若植入富含乙醯膽鹼之神經元便可使記憶減退之現象得到恢復⁽⁷⁶⁾。此外在 1990 年 Goto 指出，乙醯膽鹼之周邊接受器拮抗劑 meth-SCOP，可造成痛覺、感受及運動量之改變，但不會造

成學習記憶之障礙⁽⁷⁷⁾。因此，在學習記憶之能力上，中樞乙醯膽鹼神經系統，確具重要參與之角色⁽⁷⁸⁾ 故本研究使用 SCOP 等作為誘發學習獲得障礙之動物模式。

(二)、Catecholaminergic system 對記憶形成之影響

根據 Oei 之報告指出，周邊及中樞 noradrenergic system 在學習記憶中扮演一定的角色⁽⁷⁷⁾。在大鼠迴避學習記憶行為操作模式觀察，發現老化引起的大腦 NE 含量缺乏，會促成老化相關的迴避行為障礙；若給予大腦 NE 取代治療則可改善老化動物的迴避行為障礙⁽⁷⁹⁾。

1991 年 Harley 提出，在成年哺乳類大腦，作用於 perforant path-dentate gyrus synapse 可提供一個神經可塑性的模式。當內生性或外生性 NE 被輸入，從 dentate gyrus 作用到 perforant path，可促發短期和長時期的加強，促發這個加強作用依賴 β -接受器的活化。另外增加 locus coeruleus(LC)的活性，可進入 perforant path 短期和長時期加強的作用，降低 LC 的活性則不影響 baseline perforant path 的作用⁽⁸⁰⁾。

Oei 及 King 以 6-OHDA 造成腦部區域損壞之研究中，Pisa 及 Fibiger 指出 dorsal noradrenergic bundle (DNB)之 noradrenaline 在空間性記憶能力及注意力，扮演一定之角色⁽⁸¹⁾。另 Mason 和 Fibiger 在大鼠 food reinforced spatial delayed alternation task 中，注射 6-OHDA 於 dorsal noradrenergic bundle，發現 cortex-hippocampus 的 NE 有 95% 的下降。更有報告指出注射 6-OHDA 於 A10 catecholamine 神經，對於大鼠的 delayed alternation task、T-maze (food reinforcement) 等造成行為障礙⁽⁸²⁾。

報告指出，週邊 epinephrine 的釋放，可調節新訊息成形的貯存和促進記憶的調節。訓練前給予 PROP 及 PHEN，為 β 及 α 接受器拮抗劑，會減弱 epinephrine 的記憶增強作用⁽⁸³⁾；另給予大鼠 β 接受器拮抗劑

PROP, 會阻礙行為的改善; 當 PROP (10 mg/kg) 併用 intrahippocampal SCOP (0.32 μ g/side), 明顯增加 working memory 的錯誤, 顯示 working memory 的行為, 是經由 muscarinic 和 β -adrenergic 共同調節神經傳遞的作用機轉⁽⁸⁴⁾。

(三)、Serotonergic system 對記憶形成之影響

serotonin 的細胞體是在 raphe nuclei⁽⁸⁵⁾。在無脊椎動物如海蝸牛所進行之條件學習反應研究中, 認為記憶鞏固係 5-HT 釋出後, 作用於突觸後接受器導致突觸後神經內 protein kinase 之活化, 以促進蛋白質合成及基因之複製⁽⁸⁶⁾。研究數據指出, 個別刺激或阻斷 5-HT_{1B} 和 (或)5-HT_{2A/2C} 接受器, 會抑制或加強學習⁽⁸⁷⁾; 另外文獻指出 serotonin 在辨識過程, 是經由過度釋放而非耗盡來產生滯留行為的障礙⁽⁸⁸⁾。

PCA 為 serotonin 釋出促進劑, 可增加中樞 serotonin 之活性而誘發學習獲得障礙。在大鼠 one-way 主動迴避模式的學習和滯留及被動迴避模式的滯留, PCA 會造成一個劑量和時間相關的障礙; 一聯串的研究亦指出, PCA 會導致迴避學習的缺乏, 是藉由刺激突觸後的 serotonin 接受器而產生 serotonin 的釋放所致。由 PCA 導致的主動迴避模式的學習獲得不足, 被認為是經由刺激 5-HT₂ 接受器而促成; 被動迴避模式的滯留則被認為是經由 5-HT₁ 接受器而促成⁽⁸⁹⁾; 另外 PCA 所引起的健忘, 可被小鼠訓練後給藥 5-HT₂ 接受器拮抗劑: ritanserin、mianserin 逆轉, 但 SCOP 引起的健忘則不行⁽⁹⁰⁾。5-HT_{1A} 接受器作用劑: 8-OH-DPAT, 明顯增加 three-panel task 的錯誤次數, 但在參考記憶 (reference memory) 測試, 則沒有作用; 這提供當活化 hippocampus 的 5-HT_{1A} 受體會障礙 working memory 但不影響 reference memory 的保留⁽⁹¹⁾。另以 serotonergic neurotoxin 5,7-DHT 投在 raphe 會造成學習記憶損傷⁽⁹²⁾。

三、腦缺血與學習記憶

臨床上，癡呆症以阿爾滋海默氏症和血管性癡呆症最多，腦部缺血、缺氧或出血容易引起中樞神經系統之神經元損害，產生神經功能喪失，嚴重者會導致神經元死亡，此神經功能失常常反應於行為及記憶功能失常。

大腦的小動脈硬化 (cerebral arteriosclerosis)是老年性智力減退的原因，這點已經得到眾多學者的肯定。動脈粥樣硬化時發生的多發性腦梗塞。有時只是很小的腔隙性腦梗塞，可導致癡呆症。當軟化的腦實質總量超過 50 ml 時即可出現明顯的癡呆症。

早老性癡呆 (Alzheimer 病)與腦血管多發梗塞所致之癡呆 (MID)是不同的。Alzheimer 病是由於代謝的全面降低而腦血流代償性地減少，MID 卻是器質性變化之結果。二者對血 CO₂分壓變化的反應均保存著，但對血 CO₂分壓增高的反應則 MID 減弱，二者在思維活動時腦血流量的增加量均比正常者減少⁽⁹³⁾。

腦血管疾病促使早老性癡呆症患者的認知能力下降，尤其在早老性癡呆症患者的早期。早老性癡呆症的發展一般比較緩慢，在早期多無臨床症狀，這時腦血管疾病對認知能力的影響超過該病本身對病情的影響，所以預防腦血管疾病就成為延緩減輕早老性癡呆症的一個治療手段⁽⁹⁴⁾。

Kogure 等在微血栓法製成的大鼠腦缺血模型上，發現缺血 4 小時後雙側鼠腦組織中 NE 含量均下降⁽⁹⁵⁾，Robinson 則認？大鼠腦缺血早期缺血則 NE 升高，在發生腦組織不可逆損傷後又下降⁽⁹⁶⁾。Calderini 在大鼠雙側頸總動？阻斷加低血壓法造成全腦缺血，發現缺血 15 分鐘時腦組織中 NE 升高，5-HT 及 5-HTAA 無變化，再灌流靶分鐘後 NE 及 5-HT 均下降⁽⁹⁷⁾。

5-HT與缺血性腦水腫密切相關。5-HT同血管壁5-HT受體結合可發揮強烈的縮血管作用，更加重腦缺血，同時5-HT降解物5-HIAA彌散于神經元間隙也加重腦水腫，腦水腫又可使腦組織血供進一步減少，形成缺血性腦損傷的惡性循環。另外，腦實質小血管壁上含NE能神經末梢及 α 、 β 受體，大量NE及E主要激活 α 受體引起腦血管強烈收縮⁽⁹⁸⁾；Magnoni研究表明腦缺血時受體數目減少，這樣 α 受體即相對增加，增加了NE及E的縮血管作用從而加重腦缺血及腦水腫⁽⁹⁹⁾。

第八節 阿爾滋海默氏症與腦內神經傳遞物質之關係

阿爾滋海默氏症是一種大腦退化和導致癡呆的疾病，其病理過程可能是下列因素引起：1.在神經病理(neuropathology factor)方面，在大腦 nucleus basalis of meynert (NBM)區發現神經退化斑塊(senile plaques)、神經纖維纏繞(NFT)及膽鹼能神經的喪失等現象。2.在基因(genetic factor)方面，神經退化斑塊的形成是因為 β -amyloid protein的沉澱增長或促進，而神經纖維纏繞則是 Tau protein的異常磷酸化反應造成。在生化(biochemical factor)方面，如發炎、氧化、壓力、荷爾蒙缺乏(如 estrogen)和其它未確切的危險因子(如老化)。但導致阿爾滋海默氏症最危險的二個因子，一個是老化和陽性家族史，另一個危險因子則是頭部外傷⁽¹⁰⁰⁾。另在早發性、遲發性的 AD，已確定老化、家族史、apolipoprotein E gene-e4 的遺傳突變基因是危險因子⁽¹⁰¹⁾。

更進一步的研究顯示，在大腦 basal forebrain 區阿爾滋海默氏症病人在該區之 cholinergic neurons 有顯著之神經纖維病變及神經末梢退化現象，且在其支配區 hippocampus 之 CA1 區及 neocortex 之 temporal cortex、frontal cortex 區均有斑塊形成及顯著之神經纖維病變。另在 brain stem 區，阿爾滋海默氏症病人在中樞 noradrenergic system 之前 locus coeruleus 區的神經細胞數目明顯減少並出現神經纖維病變而中樞 serotonergic system 之 raphe nuclei 區亦出現神經纖維病變；顯示 noradrenergic system 及 serotonergic system 與阿爾滋海默氏症病人之記憶能力減退有密切之關係。由此顯示 hippocampus 區神經之損害，在阿爾滋海默氏病人之記憶能力減退現象中，扮演極重要之角色；而 neocortex 區神經之損害，則與阿爾滋海默氏病人之運動機能及視力有較密切之關係^(102~103)。另有實驗證明雙側海馬迴注射 β -amyloid protein 亦會造成單類神經傳遞物質顯著下降⁽¹⁰⁴⁾。茲將阿爾滋海默氏症與中

樞神經傳遞物質間之關係敘述如下：

1、在 cholinergic system 方面

阿爾滋海默氏病人腦內 basal forebrain 之 nucleus basalis of Meynert(NBM)區及其支配之 frontal cortex、parietal cortex、basolateral amygdala 區等有極廣泛之細胞損減現象，而膽鹼乙醯轉移酶 (CHAT)、乙醯膽鹼酯解酶 (AChE)之密度及乙醯膽鹼之濃度亦有明顯降低現象^(103, 105)。由此可知在阿爾滋海默氏病人其中樞 cholinergic system 之功能明顯下降^(102,103,106)，特別是 NBM 區及其支配之 frontal cortex parietal cortex、basolateral amygdala 區之軸突及神經末梢。

2、在 catecholaminergic system 方面

阿爾滋海默氏病人腦內 frontal cortex 及 hypothalamus 區之前 norepinephrine 濃度有明顯降低而其代謝物 MHPG 之濃度則有增加現象⁽¹⁰²⁾；另根據 Tomlinson 氏等研究指出在阿爾滋海默氏病人，其腦內 noradrenergic system 主要分佈區域 locus coeruleus (LC)有明顯之細胞損減現象⁽¹⁰⁷⁾。由此可知在阿爾滋海默氏病人中樞 noradrenergic system 之活性明顯下降。

3、在 serotonergic system 方面

阿爾滋海默氏病人腦內 temporal cortex 及 frontal cortex 區之 5-HT 及 5-HIAA 濃度有明顯降低⁽¹⁰²⁾，而在中樞 serotonergic system 接受器鍵結能力及受體密度之研究上亦指出腦內 ascending serotonergic system 包括 hippocampus、neocortex、amygdala 之接受器密度有明顯之降低，且在 temporal cortex 及 frontal cortex 區突觸前之 5-HT₂ receptors 亦有顯之減損^(108, 109)。另外在阿爾滋海默氏患者中的 dorsal raphe nucleus (DRN)

及 hippocampus 的 CA2 區域及 entorhinal 皮質，都可發現 serotonin transporter (5-HTT) 部位亦明顯減少⁽¹¹⁰⁾。由此可知在阿爾滋海默氏病人中樞 serotonergic system 之活性明顯下降⁽¹¹¹⁾。

第三章 實驗材料與方法

第一節 實驗材料

一、地黃之萃取過程

本實驗所用之地黃，經邱年永技正鑑定，確定其基原如下：

Rehmannia glutinosa LIBOSCH. *F. hueichingensis* (C_{HAO} et S_{CHIH}) H_{SIA} 懷慶地黃為玄參科植物的塊根。

本研究將生地黃以甲醇浸潤後，在50℃下迴流抽取四至五次，每次約四小時，合併抽取液，經減壓濃縮乾燥後，即得地黃甲醇粗抽物(以下簡稱R_M)。另以正丁醇分離地黃甲醇粗抽物，即得正丁醇層(以下簡稱R_B)與水層(以下簡稱R_W)

二、實驗試劑及配製

1. Catalpol Standard，購自米山藥品工業株式會社。
2. Amyloid β -peptide 1-40 (human)，購自 Tocris，實驗前以 35% acetonitrile/0.1% trifluoacetic acid 製備 (25 pmole/ μ l)。
3. Pentobarbital Sodium，購自東京化成工業株式會社。
4. Monosodium phosphate、Disodium phosphate、EDTA、Acetonitrile、Trifluoacetic Acid、Ortho-Phosphoric acid，以上購自 J.T. Baker。
5. Sodium 1-Octanesulfonate，購自 TCI。
6. 4-Hydroxy-3-methoxymandelic acid (VMA)、Norepinephrine (NE)、Dopamine (DA)、Dehydroxyphenylacetic acid (DOPAC)、Serotonin (5-HT)、5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)，以上均購自 Sigma。

Table 2. 實驗試劑之簡稱、作用機制、購買公司一覽表

試劑全名	簡稱	作用機制	公司
Scopolamine hydrobromide	SCOP	毒蕈鹼接受器拮抗劑	Sigma
Propranolol	PROP	β -接受器拮抗劑	Sigma
Phenoxybenzamine hydrochloride	PHEN	選擇性 α_1 -接受器拮抗劑	Sigma
Acetylcholine mustard hydrochloride	AF64A	cholinergic neurotoxin	RBI
6-Hydroxydopamine	6-OHDA	noradrenergic neurotoxin	RBI
5,7-Dihydroxytryptamine	5,7-DHT	serotonergic neurotoxin	RBI
Yohimbine	YOH	選擇性 α_2 -接受器拮抗劑	Sigma

三、實驗動物

本研究所採用之動物為行政院國家科學委員會動物中心所提供 Sprague-Dawley 系雄性大鼠，體重約 250 - 300 g，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

(一) 被動迴避儀：

使用「被動迴避學習反應測定裝置 (Coulbourn Instruments U.S.A.)」，此裝置分成兩部份：實驗箱係為一經中間閘門分隔為相同大小二室 (48×20×30 cm) 的箱子及其控制器在實驗裝置處置上，於相同大小二室之其中一室上方置一 20W 之電燈泡，將相同大小二室區

分為明暗二室，中以門閘控制，箱底設有間隔1.5cm平行排列的金屬桿(直徑1.5cm)，並接上電流器。

(二)ALZET 幫浦：

由滲透壓幫浦(Mini-Osmotic Pump, Model 2002, 輸注速率 0.5 $\mu\text{l/hr}$, 內容量 200 μl , Alzet[®])、軟管(長約 4-5 cm, 內容量約 80 μl)、輸注針頭(Brain Infusion Kit II, 3-5 mm, Alzet[®])所構成，如圖所示。

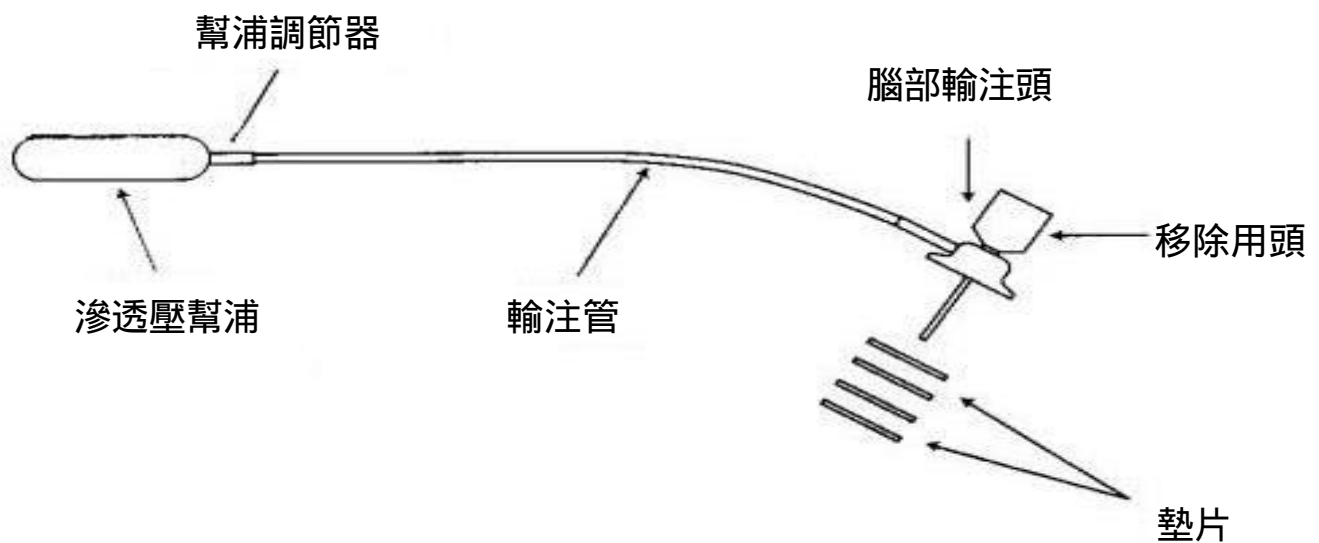
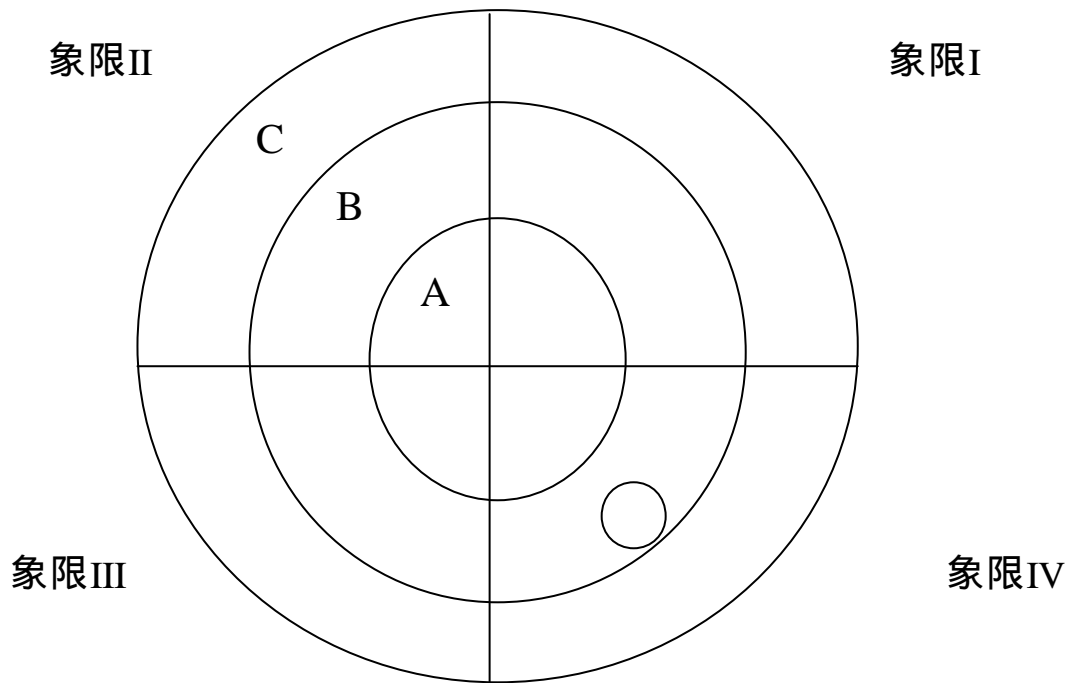


Fig. 2、腦部輸注裝置

(三)水迷宮之設備：

由一直徑160 cm 高50 cm 壁厚 15 mm不銹鋼泳池及一個逃逸平台(直徑11 cm、高22 cm, 當泳池滿水時, 置於水面下 1 cm處)所組成, 水溫保持 23 ± 1 。水池由電腦劃分為四個象限(I、II、III、IV)三個環(A、B、C)如圖所示。水迷宮所用之紀錄儀器為:

Columbus Instruments VIDEOMEX-V video tracking, video camera, video monitor (COLUMBUS INSTRUMENTS INTERNATIONAL CORPORATION)



(三) 主動迴避儀：使用「主動迴避學習反應測定裝置」

(Coulbourn Instruments U.S.A), 此裝置分成兩部份：

實驗箱係為從中間分隔為相同大小二室 (48×20×30cm) 的箱子及其控制器；在實驗裝置處置上，於二室上方各置一20W之電燈泡及一發聲器，中有通道可相通，箱底設有間隔1.5cm平行排列的金屬桿(直徑1.5cm)，並接上電流器。

(四) 酵素免疫分析儀：使用Microplate Spectrophotometer (Powerwave X 340, Bio-Tek instruments INC.)

(五) HPLC之設備：使用High performance liquid chromatography

(HPLC PM80, BAS) 檢出器 (Electrochemical Detectors LC-4C, BAS) 分離管柱為 Bioanalytic system MF-6026測定之。

第二節 實驗方法

一、被動迴避學習反應 (Passive Avoidance Learning)

將大鼠置入明室，同時開啟閘門，待大鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流 (1 mA, 2 sec)，待電刺激後 5 秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠；如老鼠一直沒進入暗室，待 90 秒後將老鼠推至暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流，再歸回飼養籠。測定期：於訓練後 24 小時，再將大鼠置入明室，同時並開啟閘門，記錄大鼠在明室之滯留時間 (Step-Through Latency, STL)。當於明室之滯留時間大於 5 分鐘 (300 秒) 時，則稱大鼠之學習記憶能力正常⁽¹¹²⁾。

二、主動迴避試驗

本實驗使用「雙向主動迴避學習反應測定裝置」，此裝置分成兩部份：實驗箱(shuttle box)係為一經中間閘門分隔為相同大小二室的鋁箱；其中央有一小閘門中隔可相通，箱底設有間隔平行排列的金屬桿，並接上電流器，整個實驗過程全由電腦程式設計控制其時間、聲光及電擊等動作，並進行記錄大鼠之迴避反應(avoidance response)次數、逃避反應(escape response)次數及穿梭(inter-trial crossing)次數。測試訓練共進行五天；第一天將大鼠置於其中一室，待探索30秒後(exploration)，電腦隨即出現10秒鐘的光及聲音刺激(conditional stimulus ;CS)，此時大鼠將有兩種反應結果產生：若大鼠在光及聲音刺激(CS系統下)之10秒鐘後仍停留在同一邊，無任何動作反應，則隨即給予持續電流 (0.8mA, 5sec) 電擊一次 (unconditional stimulus ;UCS)，此時，大鼠在UCS系統下所表現來回穿梭的行為，稱之為逃脫反應(escape response)；若大鼠在CS系統下以進入另一室，則電腦不會給予任何電擊，此時，大鼠於CS系統期間所表現來

回穿梭的行為，稱之為迴避反應(avoidance response)，實驗中CS或UCS刺激會隨著大鼠之穿梭反應而予以終止，在經過20秒inter-trial interval後則進行下一次CS-UCS訓練。每隻大鼠每天接受30次的CS-UCS測試訓練，之後將大鼠歸回飼養籠；第二天後至第五天及第八天進行測試訓練時，則不再有30秒之探索期(exploration)，而直接進入10秒鐘的光及聲音刺激(conditional stimulus ;CS)以進行測試訓練。

在整個實驗過程中，大鼠接受CS系統刺激下仍留於同一邊，表示其尚未學會，則會給予電擊，此為學習訓練的歷程；若大鼠受CS刺激後移動至另一邊，表示已經學會(稱：條件反射已經建立)，則不會受到電擊，此行為反應是記憶能力的表現。電腦會依大鼠的反應情況，自動出現CS及UCS的狀態，並自動記錄大鼠反應的次數，實驗根據大鼠在CS系統下的迴避反應次數及UCS系統下之逃脫反應次數，以評估大鼠之學習記憶能力。若逃脫反應次數越多，表示學習能力較差；若迴避反應次數越少，表示記憶能力越不好⁽¹¹³⁾。

三、大鼠雙側頸動脈結紮腦缺血實驗

實驗大鼠以pentobarbital麻醉，將麻醉大鼠仰臥，由腹頸部中線切開，並避開迷走神經游離出頸動脈，以縫合線將兩側頸動脈作永久結紮，實驗期間以恆溫板及40W檯燈光照控制實驗動物肛溫在攝氏36-37度，手術後動物置於飼養籠，並給予光照至其翻正反射產生為止⁽¹¹⁴⁾，動物於頸動脈阻塞後10天開始進行學習行為評估，其中於手術後11-12天，進行被動迴避學習反應；手術後12-14天進行水迷宮空間學習操作；手術後15天進行非空間操作；於手術後16天進行水迷宮之記憶能力評估。

四、大鼠 amyloid β peptide-(1-40) 側腦室輸注實驗

製備好之 amyloid β -peptide 1-40 solution 灌入 Alzet osmotic pump，接上 brain infusion kit，並使 amyloid β -peptide 1-40 solution 充滿連接 Pump 及 Kit 之 PE 管。其次，以 sodium pentobarbital (45 mg/kg) 進行大鼠麻醉，麻醉後，置於立體定位儀上，進行側腦室之定位；待側腦室定位後，將 Brain infusion kit 置上，並將 Alzet osmotic pump 置於頸後皮下區。最後進行縫合，並歸回飼養籠中照顧。對照組 (Sham) 則於 Alzet osmotic pump 填充 35% Acetonitrile/0.1% Trifluoacetic Acid。治療組於埋置好後之次日，持續於每天固定時刻給予，直至實驗完成⁽¹⁰⁾。

五、Morris 水迷宮實驗 (Morris Water Maze)

實驗於手術完後第十日開始進行，泳池由電腦分成四個象限，逃逸平臺固定置於第四象限上，大鼠頭向外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臺，讓大鼠休息 30 秒鐘後，抓出泳池休息 30 秒鐘，然後進行下一次之訓練；但若大鼠於 2 分鐘尚未找到逃逸平臺，則將大鼠抓到逃逸平臺，休息 30 秒鐘後，移出泳池休息 1 分鐘，再進行下一次之訓練；共訓練 3 天，此三天 (實驗第 10-12 天) 謂「學習操作」⁽¹¹⁵⁾。

水迷宮第三天 (實驗第 12 天) 於訓練完 4 小時後將逃逸平臺自水面下取走，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臺所花之時間及游泳距離，此謂之「參考記憶 (Reference memory)」⁽¹¹⁶⁾。

水迷宮第四天 (實驗第 13 天) 再將逃逸平臺置入第四象限並使其露出於水面 1 cm，訓練 4 次，此謂之「非空間性記憶 (Non-spatial memory)」⁽¹¹⁵⁾。

水迷宮第五天（實驗第14天）將逃逸平臺置於第二象限，加水使其沈入水面下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臺，此謂之「再學習（Reacquisition）」⁽¹¹⁷⁾。

水迷宮第五天（實驗第14天）於第一次實驗完成後休息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臺。所有大鼠游泳之軌跡及實驗資料均由電腦自動記錄。第5天稱為「工作記憶（Working memory）」⁽¹¹⁷⁾。

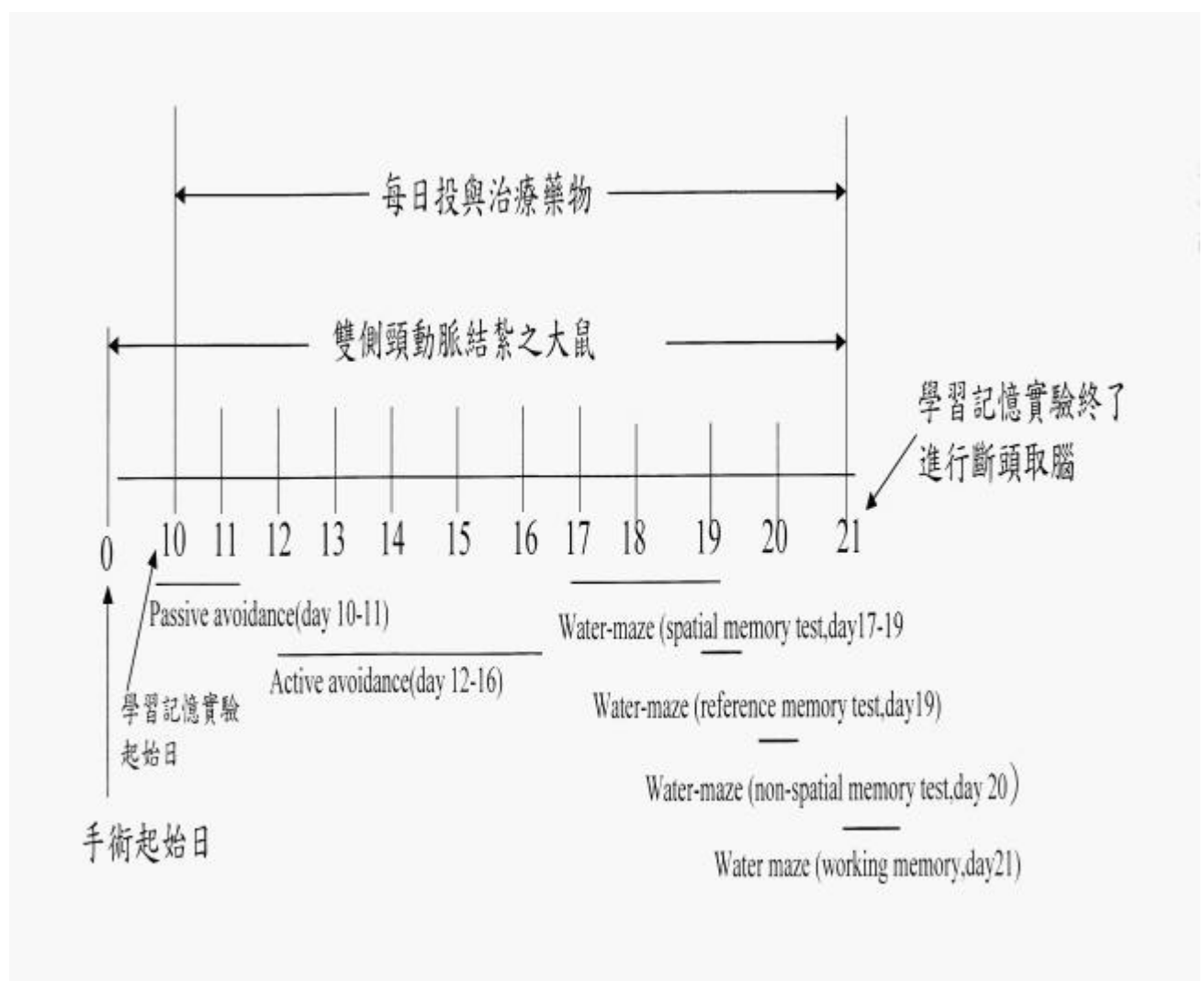


Fig 3. 雙側頸動脈結紮大鼠實驗流程

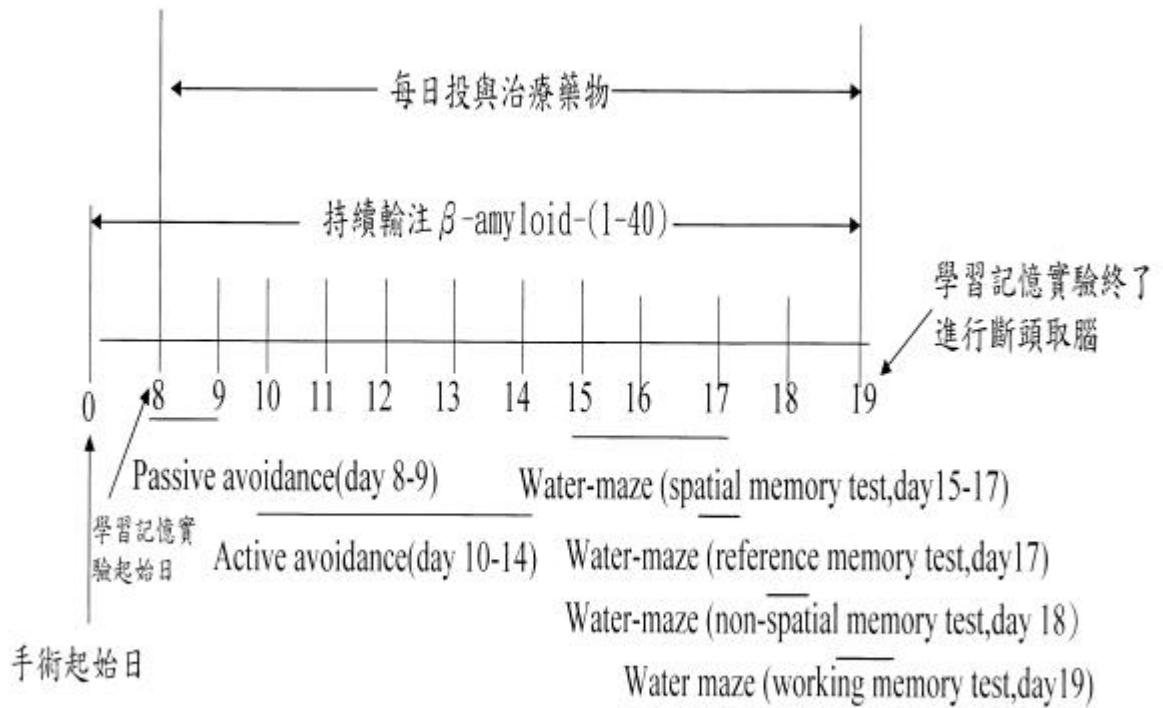


Fig 4. .大鼠 amyloid β peptide-(1-40)側腦室輸注實驗流程

六、梓醇改善學習記憶障礙與中樞神經系統之關係

1. 雙側腦部 dorsal raphe 區投與 serotonergic neurotoxin 5,7-DHT 對梓醇改善學習記憶之影響

腦部 dorsal raphe 區(座標：bregma 往後 7.8 mm，往兩側 0.3 mm，深度 6.4 mm)給予 5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)破壞兩側 dorsal raphe 區 serotonin 神經元，7 天後；於訓練前側腦室 (座標：bregma 往後 0.9 mm，往兩側 1.4 mm，深度 3.6 mm)⁽¹¹⁸⁾給予梓醇 (10 $\mu\text{g}/\text{brain}$)，病理對照組給予 5,7-DHT。而空白對照組則給予 vehicle，並進行假手術組以比對之。

2. 雙側腦部 locus coeruleus 區投與 noradrenergic neurotoxin 6-OHDA 對梓醇改善學習記憶之影響

腦部 locus coeruleus 區(座標：bregma 往後 9.8 mm，往兩側 1.3 mm，深度 7.2 mm) 給予 6-OHDA(6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)破壞兩側 locus coeruleus 區 noradrenaline 神經元，7 天後；於訓練後於於訓練前側腦室 (座標：bregma 往後 0.9 mm，往兩側 1.4 mm，深度 3.6 mm)⁽¹¹⁸⁾給予梓醇 (10 $\mu\text{g}/\text{brain}$)。病理對照組給予 6-OHDA。而空白對照組則給予 vehicle，並進行假手術組以比對之。

3. 雙側腦部海馬迴區投與 cholinergic neurotoxin AF64A 對梓醇改善學習記憶之影響

海馬迴區(座標：bregma 往後 5.6 mm，往兩側 4.8 mm，深度 3.6 mm) 給予 AF64A (3 nmol/brain)破壞 hippocampus 區 acetylcholine 神經，7 天後；於訓練前側腦室 (座標：bregma 往後 0.9 mm，往兩側 1.4 mm，深度 3.6 mm)⁽¹¹⁸⁾給予梓醇 (10 $\mu\text{g}/\text{brain}$)。病理對照組給予 AF64A。而空白對照組則給予 vehicle，並進行假手術組以比對之。

4. 雙側腦部海馬迴投與乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine、腎上腺素 β 拮抗劑 PROP、腎上腺素 α_2 拮抗劑 YOH、 α_1 拮抗劑 PHEN 改善學習記憶之影響之影響

海馬迴區(座標:bregma 往後 5.6 mm, 往兩側 4.8 mm, 深度 3.6 mm) 給予 SCOP (3.2 ng/brain)、PROP (80 ng/brain)、YOH (80 ng/brain)、PHEN (80 ng/brain), 7 天後; 於訓練前側腦室 (座標:bregma 往後 0.9 mm, 往兩側 1.4 mm, 深度 3.6 mm)⁽¹¹⁸⁾ 給予梓醇 (10 μ g/brain)。病理對照組給予 SCOP (3.2ng/brain)、PROP (80 ng/brain)、YOH (80 ng/brain)、PHEN (80 ng/brain) 而空白對照組則給予 vehicle, 並進行假手術組以比對之。

七、單胺濃度測定

1. 腦組織之處理

實驗完成後, 將老鼠斷頭取腦, 按 Glowinski 方法⁽¹¹⁹⁾ 分成 cortex、hippocampus 區域, 分別加入 25 mM phosphate buffer solution (pH=7.4) (4) 均質。cortex 分兩次, 每次加入 750 μ l buffer 後, 均質離心 (14000 rpm, 30 min, 4); 再合併兩次之上清液, 以 25 mM phosphate buffer solution (pH = 7.4) 定量至 1.5 ml。hippocampus 加入 1 ml buffer 後, 均質、離心 (14000 rpm, 30 min) (4), 以 25 mM phosphate buffer solution (pH = 7.4) 定量至 1 ml。保存於 -80 的冰箱中, 待需要時解凍離心 (10000 rpm, 5 min, 4), 取上清液使用。使用 high performance liquid chromatography (HPLC PM80, BAS)、檢出器 (electrochemical Detectors LC-4C, BAS)、分離管柱為 Bioanalytic system MF-6026 測定之。

2. 測定方法

酵素免疫分析儀: 使用 microplate spectrophotometer (power wave X 340, Bio-Tek instruments INC.)

採 Lowery 之方法⁽¹²⁰⁾，以 bovine serum albumin 為標準品，將 protein standard 以 50 mM phosphate buffer 稀釋 3 到 5 個濃度，取 5 μ l sample 和 standard 分別置入 microplate 中，每一小格中先後加入 25 μ l 試劑 A 及 200 μ l 試劑 B（試劑購自 Bio-RAD）混合均勻，靜置 15 分鐘後於波長 750 nm 下測其吸光值。爾後以吸光度求出標準檢量線及公式，再將 Sample 的 Slope 帶入反推 protein 含量。

第三節 數據統計

- (一)被動迴避反應所獲得的數據，先以無母數法統計，各組間以 Kruskal-Wallis 分析變異數再以 Mann-Whitney U-test 檢定，並分析其間差異之顯著性；凡 P 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、參考記憶、工作記憶與單胺濃度等檢測所獲得的數據，以單因子變異數分析法分析各組之變異數差異，再以 Scheffe test 來作檢定；凡 P 小於 0.05 以下時，則表示有統計意義。

第四章實驗結果

一、地黃甲醇、水、正丁醇層粗抽物對被動迴避學習之影響

地黃甲醇粗抽物(R_M 30-300mg/kg s.c.) 於訓練前30分鐘皮下注射給予大鼠可明顯增強低刺激 (0.8 mA, 1 sec)之被動迴避學習反應(如Fig.5), 而正丁醇層(R_B 10-30mg/kg s.c.)於訓練前30分鐘皮下注射給予大鼠亦可明顯增強低刺激 (0.8 mA, 1 sec)之被動迴避學習反應但水層(R_W 30-300mg/kg s.c.)並無增強作用(如Fig. 6)。

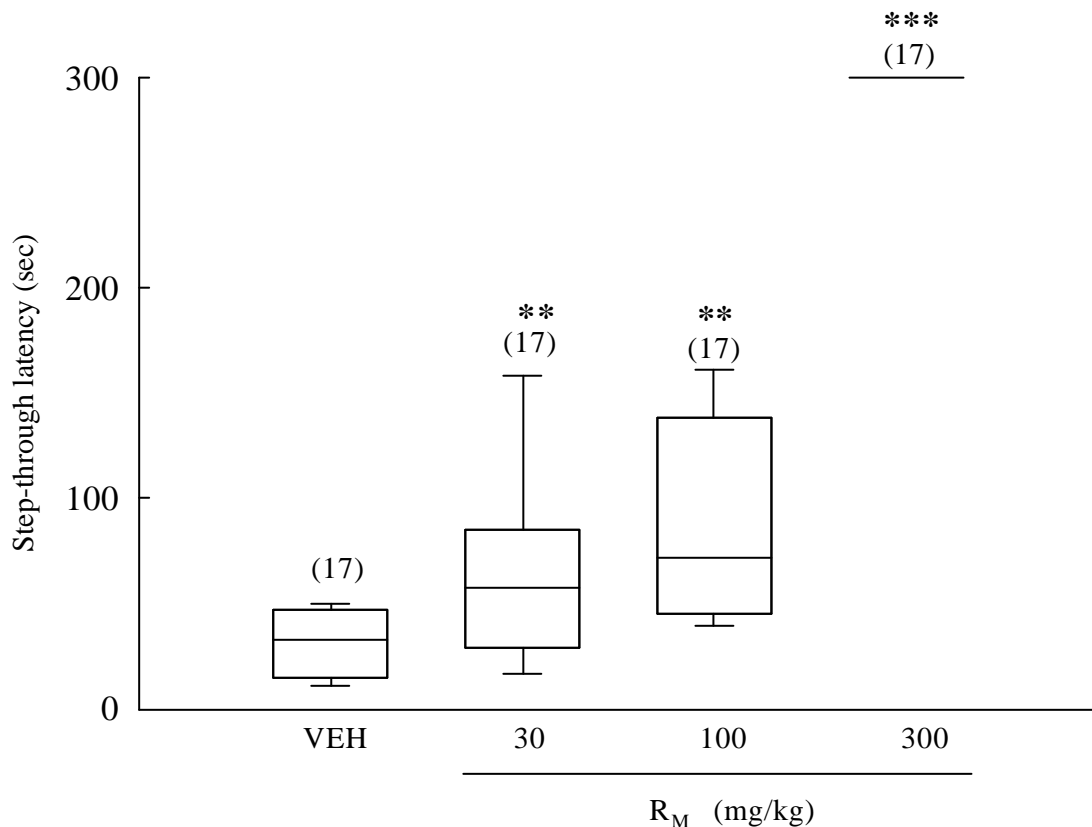


Fig. 5. Effect of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_M) on passive avoidance performance with low stimulus (0.8 mA, 1 sec) footshock in rats ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared with VEH group.

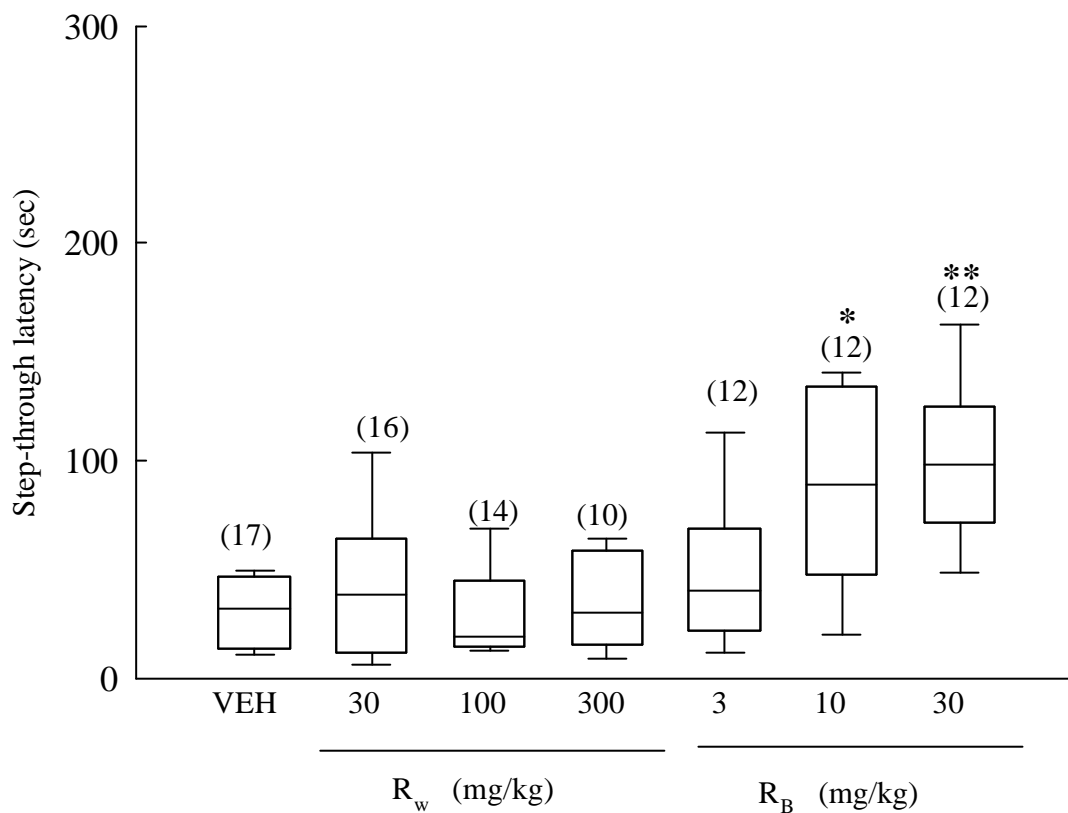


Fig. 6. Effect of water and butanolic layers of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_w and R_B) on passive avoidance performance with low stimulus (0.8 mA, 1 sec) footshock in rats. *P < 0.05, **P < 0.01 compared with VEH group.

二、地黃甲醇、水、正丁醇層粗抽物對scopolamine誘發學習操作障礙之影響

乙醯膽鹼拮抗劑SCOP (1 mg/kg i.p.)於訓練前30分鐘腹腔注射給予大鼠可造成被動迴避學習障礙，同時於訓練前 30分鐘皮下注射地黃甲醇粗抽物(R_M 100-300 mg/kg s.c.)與其水層(R_W 100-300 mg/kg s.c.)、正丁醇層 (R_B 10-30 mg/kg s.c.)，結果顯示地黃甲醇粗抽物 (R_M 300 mg/kg s.c.)(如Fig.7)與其 正丁醇層(R_B 10-30mg/kg s.c.)(如 Fig. 8)可明顯改善因乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine誘導之大鼠被動迴避學習障礙，而乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine亦可誘導大鼠水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶障礙，實驗前30分鐘皮下注射地黃甲醇粗抽物之水層(R_M 100-300 mg/kg s.c.)並無法明顯改善乙醯膽鹼拮抗劑 SCOP造成大鼠於水迷宮學習操作 (如Fig.9)、參考記憶與工作記憶障礙 (如 Fig.10、 Fig.11)，僅正丁醇層(R_B 30 mg/kg s.c.)可明顯改善乙醯膽鹼拮抗劑 SCOP造成大鼠於水迷宮學習操作 (如Fig. 12)、參考記憶與工作記憶障礙 (如Fig.13、 Fig.14)。

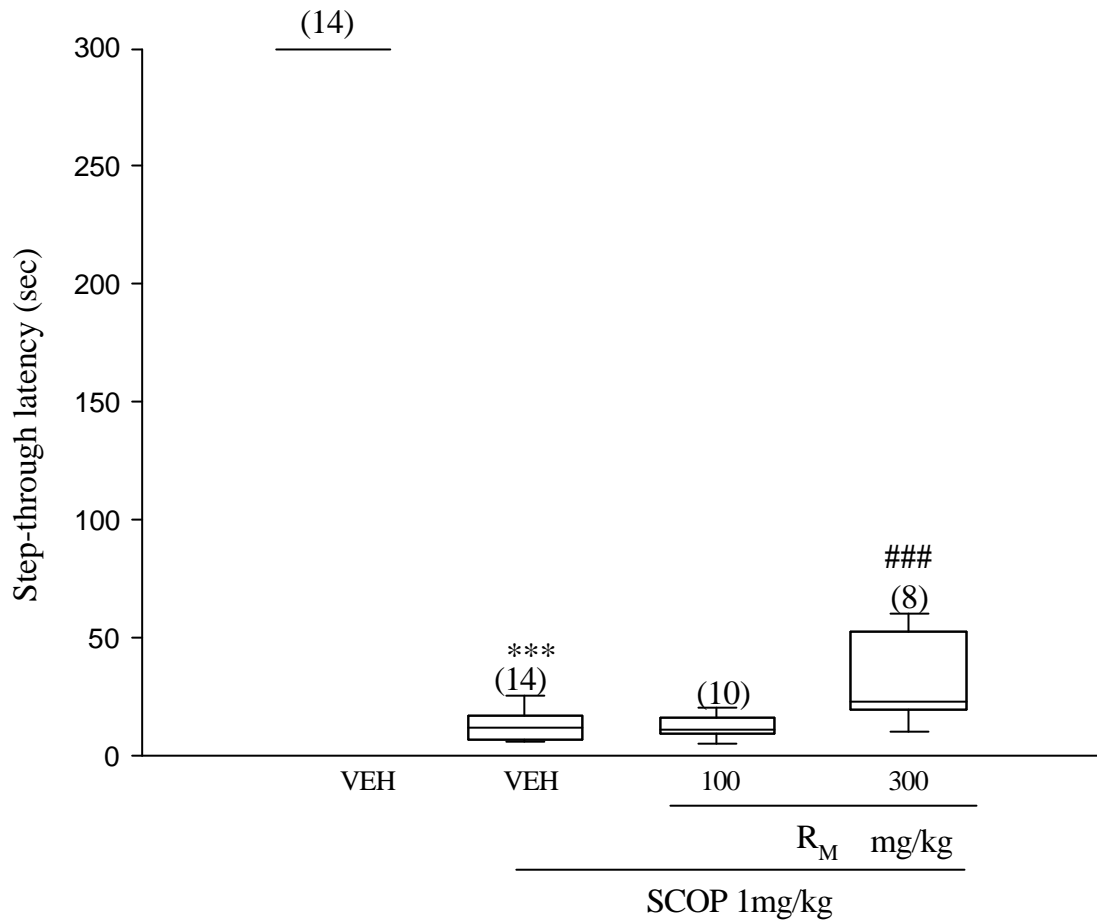


Fig. 7. Effect of methanol extract of Rehmanniae Radix (R_M) on scopolamine (SCOP)-induced impairment of passive avoidance performance with high stimulus (1 mA, 2 sec) footshock in rats. *** $P < 0.001$ compared with VEH group. ### $P < 0.001$ compared with SCOP/VEH group.

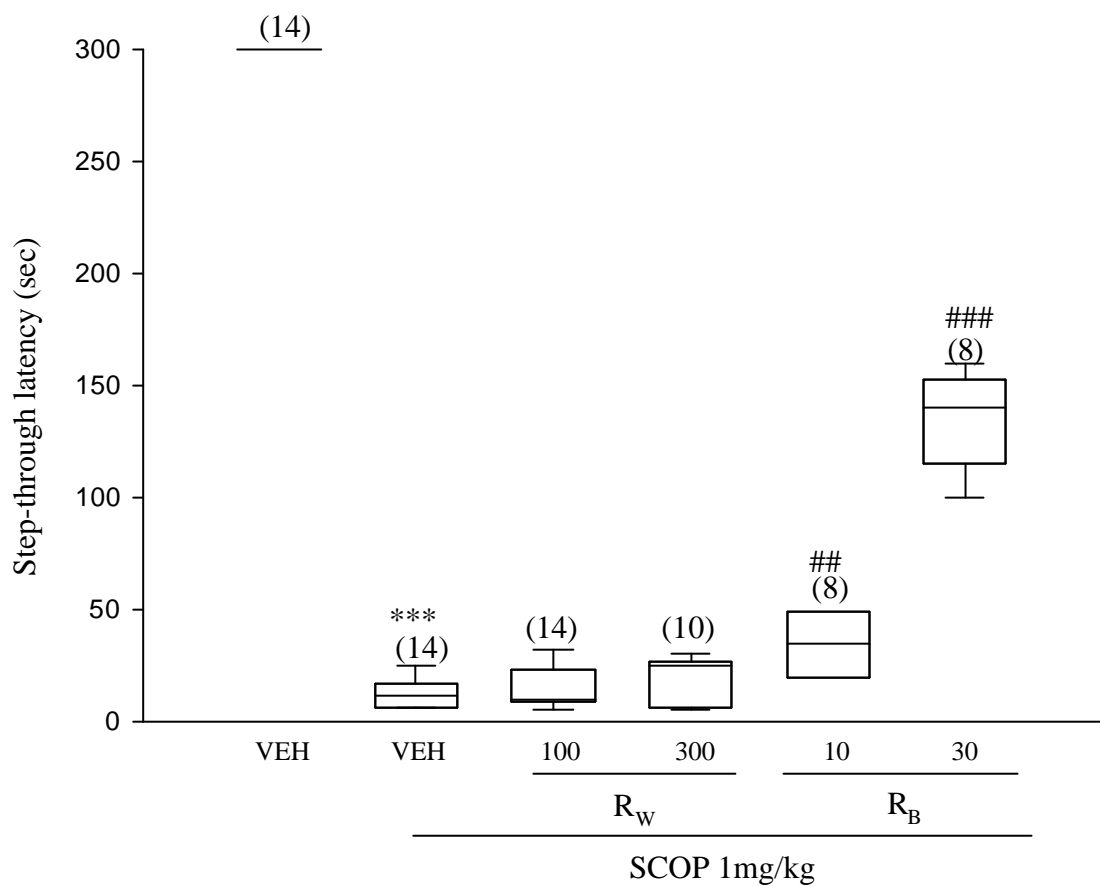


Fig. 8. Effect of water and butanolic layers of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_W and R_B) on scopolamine (SCOP)-induced impairment of passive avoidance performance with high stimulus (1 mA, 2 sec) footshock in rats. ***P < 0.001 compared with VEH group. ##P < 0.01, ###P < 0.001 compared with SCOP/VEH group.

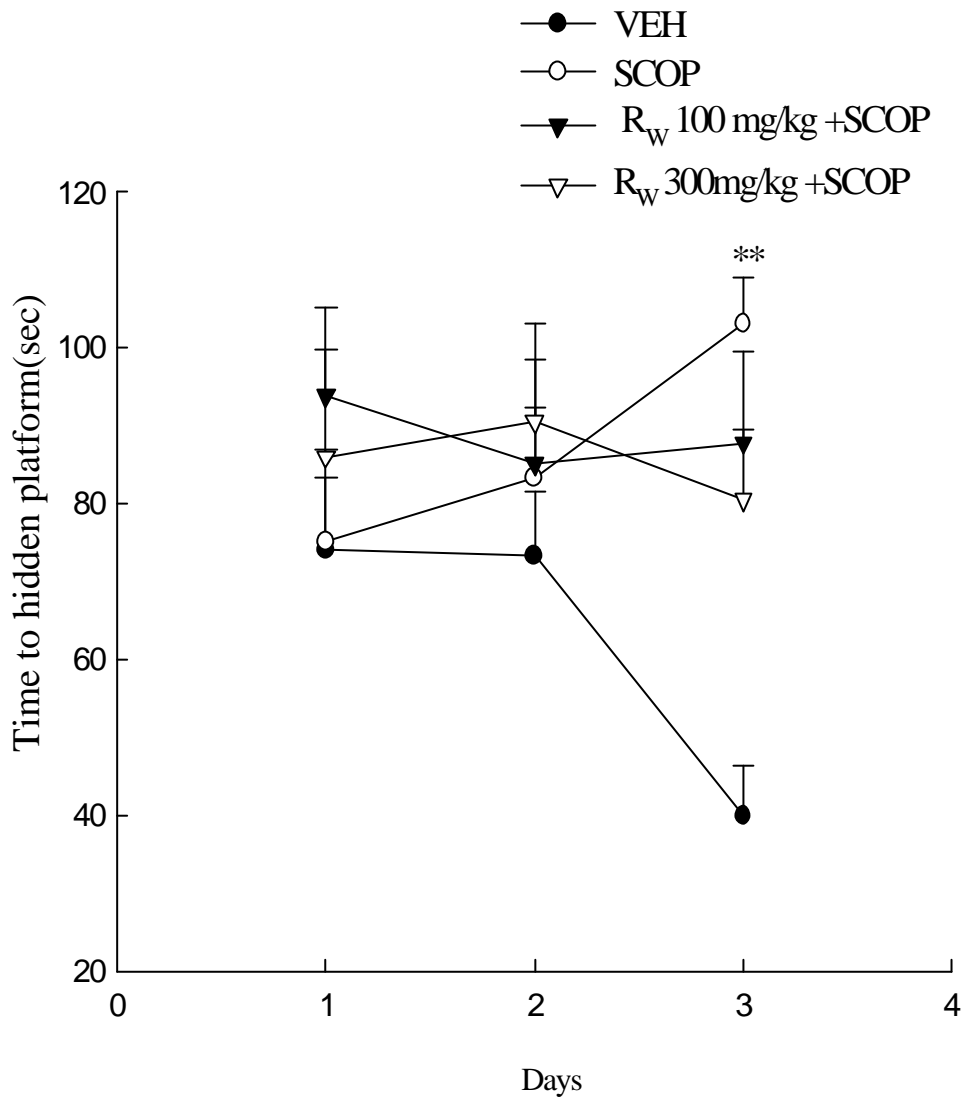


Fig. 9. Effects of water layer of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_w) on the spatial learning in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). **P < 0.01 compared with the VEH group.

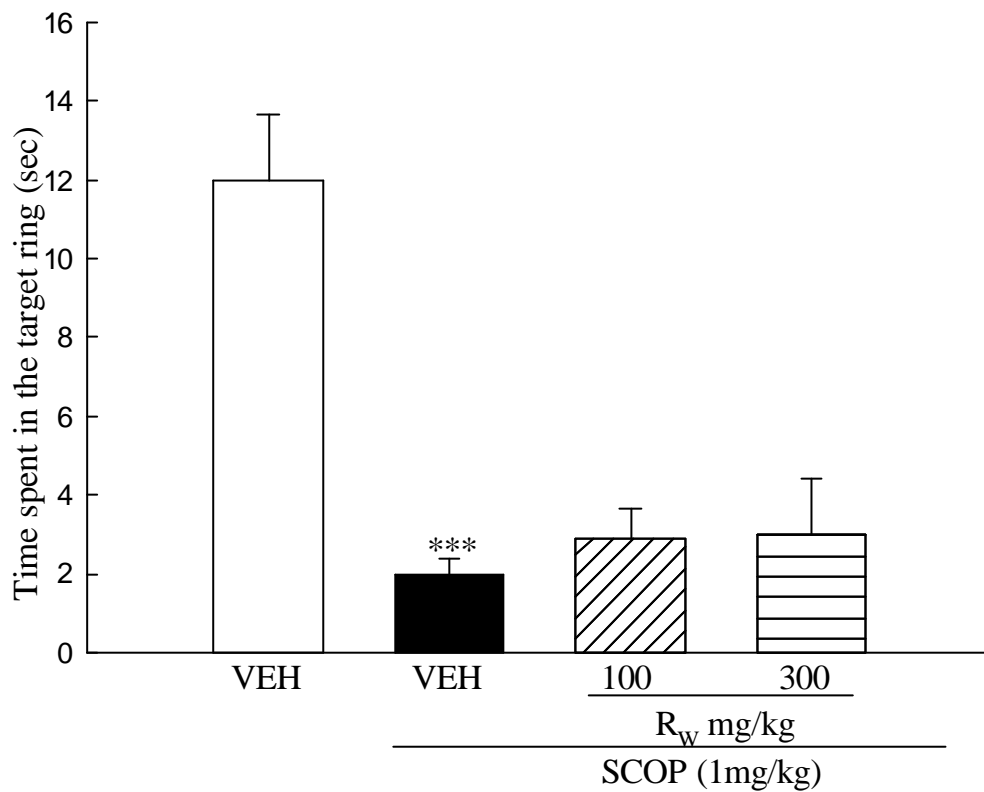


Fig.10.Effects of water layer of methanol extract of Rehmanniae Radix (R_w) on reference memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats.(n=12). *** $P < 0.001$ compared with the VEH group.

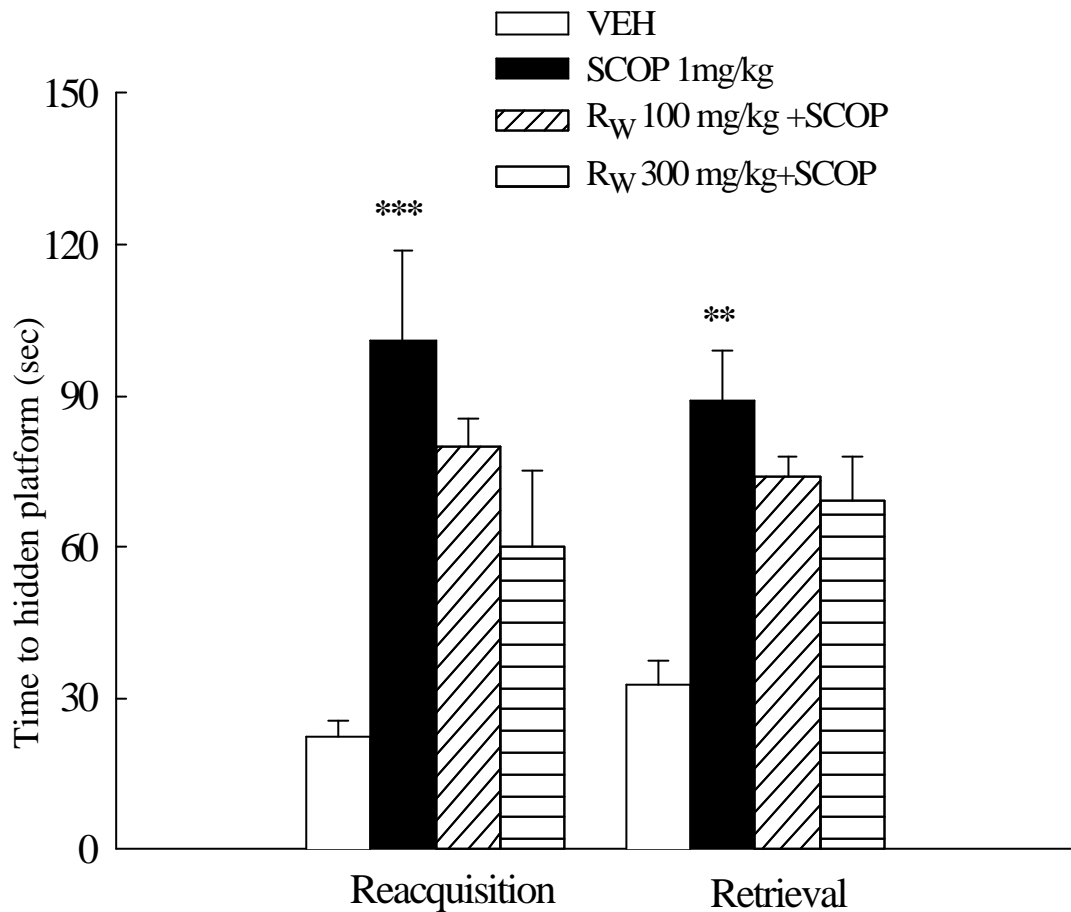


Fig. 11. Effects of water layer of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_w) on the working memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared with the VEH group.

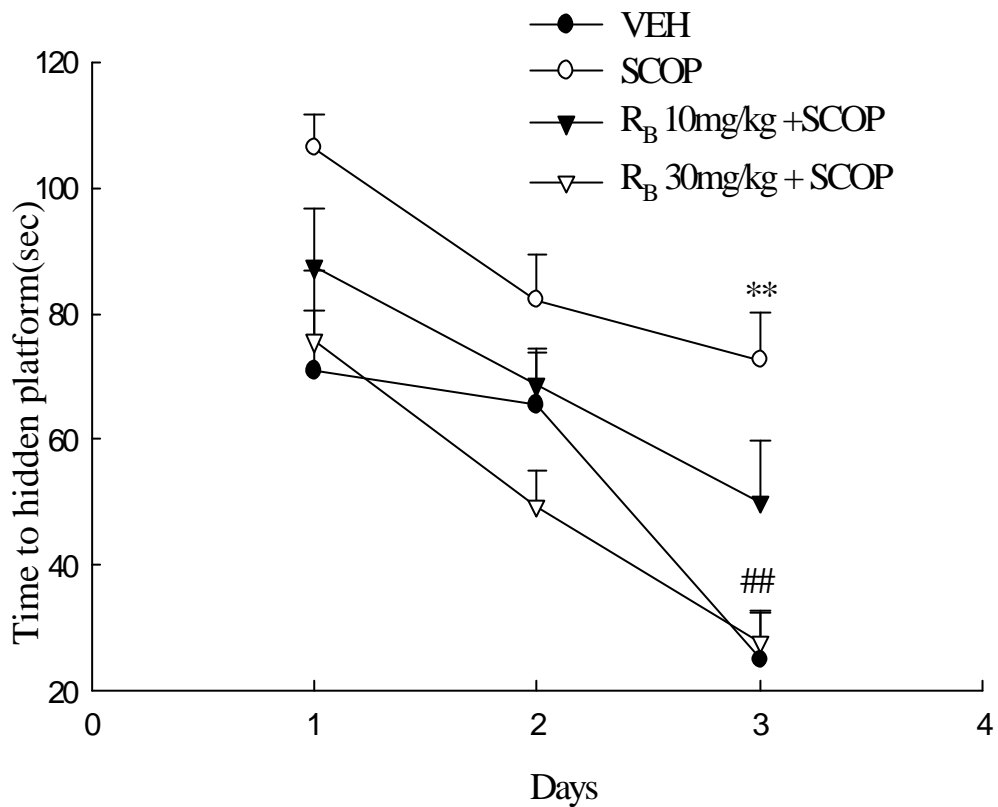


Fig. 12. Effects of butanolic layer of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_B) on the spatial learning in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). **P < 0.01 compared with the VEH group. ##P < 0.01 compared with the SCOP group.

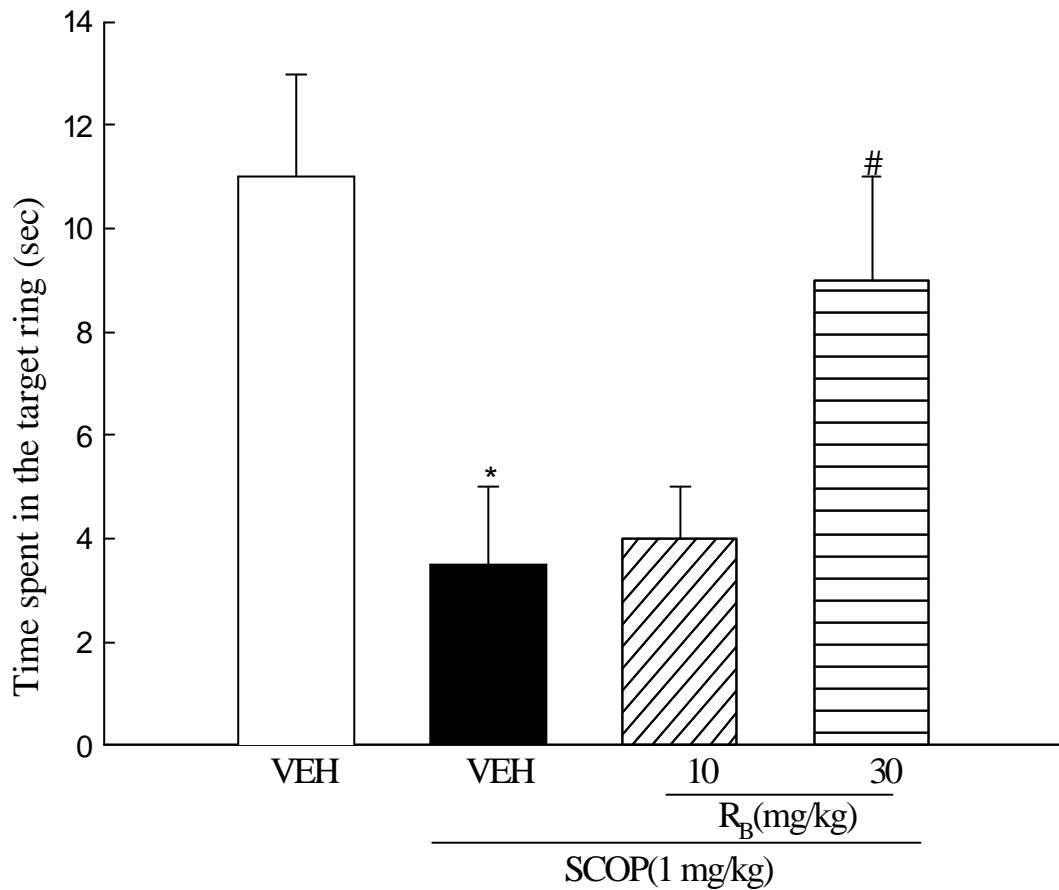


Fig. 13. Effects of butanolic layer of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_B) on the reference memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. ($n=12$). * $P < 0.05$ compared with VEH group. # $P < 0.05$ compared with the SCOP/VEH group.

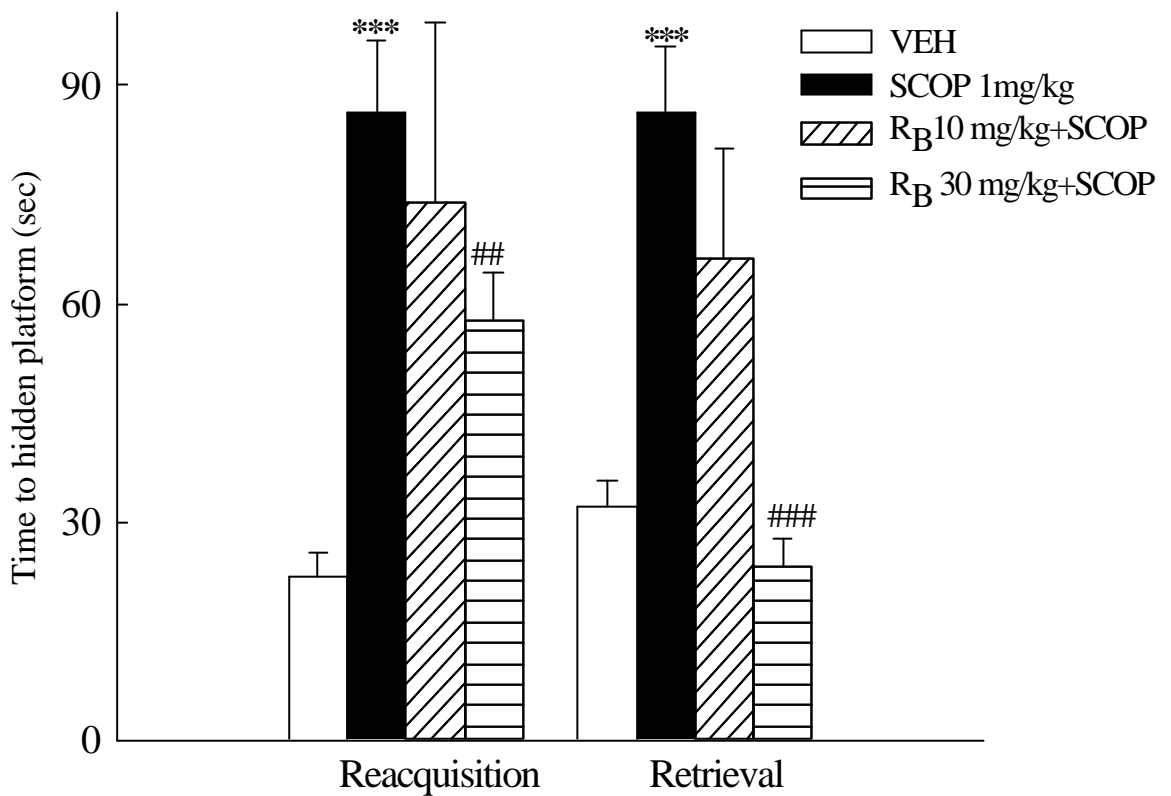


Fig.14.Effects of butanolic layer of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_B) on the working memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). ***P < 0.001 compared with the VEH group. ##P < 0.01, ###P < 0.001 compared with the SCOP group.

三、地黃甲醇、水、正丁醇層粗抽物對腦缺血誘發學習記憶障礙之影響

於訓練前10天將大鼠雙側頸動脈結紮，將造成大鼠在被动迴避學習操作之障礙，於訓練前30分鐘皮下注射給予地黃甲醇粗抽物(R_M 100-300 mg/kg s.c.)與其正丁醇層(R_B 10-30 mg/kg s.c.)、水層(R_W 300 mg/kg s.c.)可明顯改善雙側頸動脈結紮大鼠被动迴避學習操作障礙(如Fig. 15、Fig. 16)，而於水迷宮學習操作實驗中，於訓練前12天將大鼠雙側頸動脈結紮，亦可造成大鼠在水迷宮學習操作參考、工作記憶之障礙；當於訓練前30分鐘皮下注射給予(R_M 100-300 mg/kg s.c.)劑量下之地黃甲醇粗抽物可明顯改善雙側頸動脈結紮大鼠水迷宮學習操作之障礙(如Fig. 17)，而僅(R_M 300 mg/kg s.c.)可改善雙側頸動脈結紮大鼠水迷宮之參考、工作記憶之記憶再現障礙(如Fig. 18、Fig. 19)。

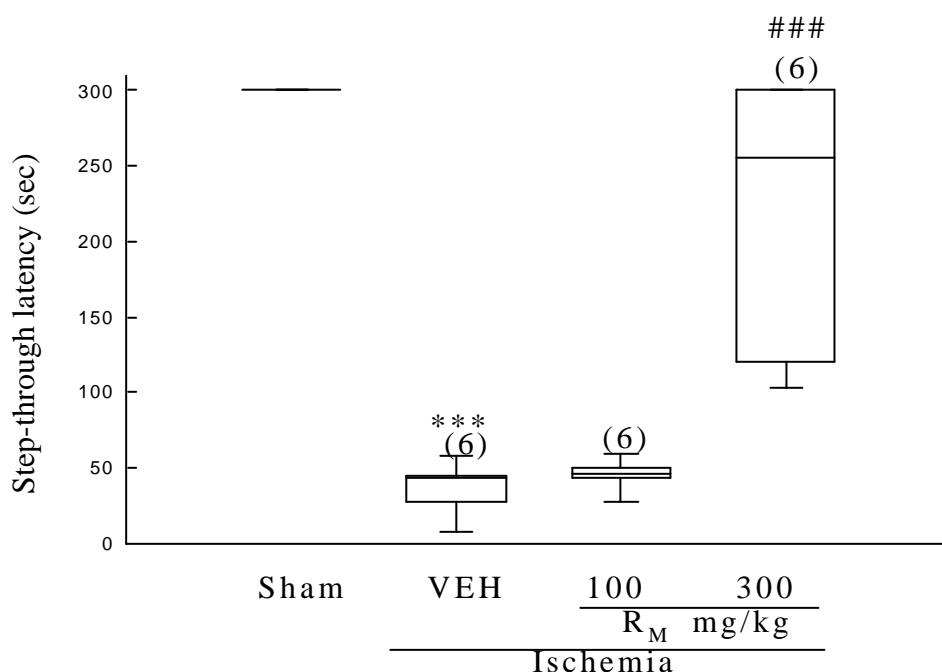


Fig. 15. Effect of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_M) on Passive avoidance performance with high stimulus (1 mA, 2 sec) footshock in ischemia rats. *** $P < 0.001$ compared with Sham group. ### $P < 0.001$ compared with Ischemia group.

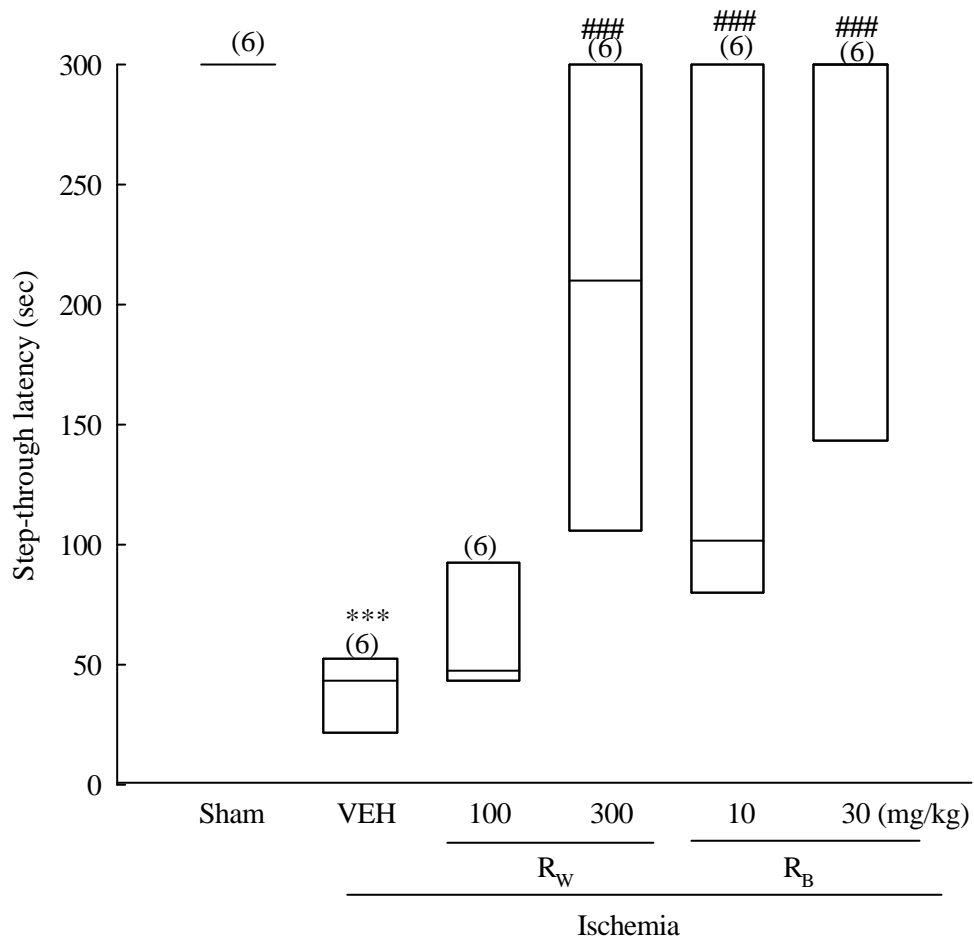


Fig. 16. Effects of water and butanolic layers of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_W and R_B) on passive avoidance performance with high stimulus (1 mA, 2 sec) footshock in rats. *** $P < 0.001$ compared with Sham group. ### $P < 0.001$ compared with Ischemia group.

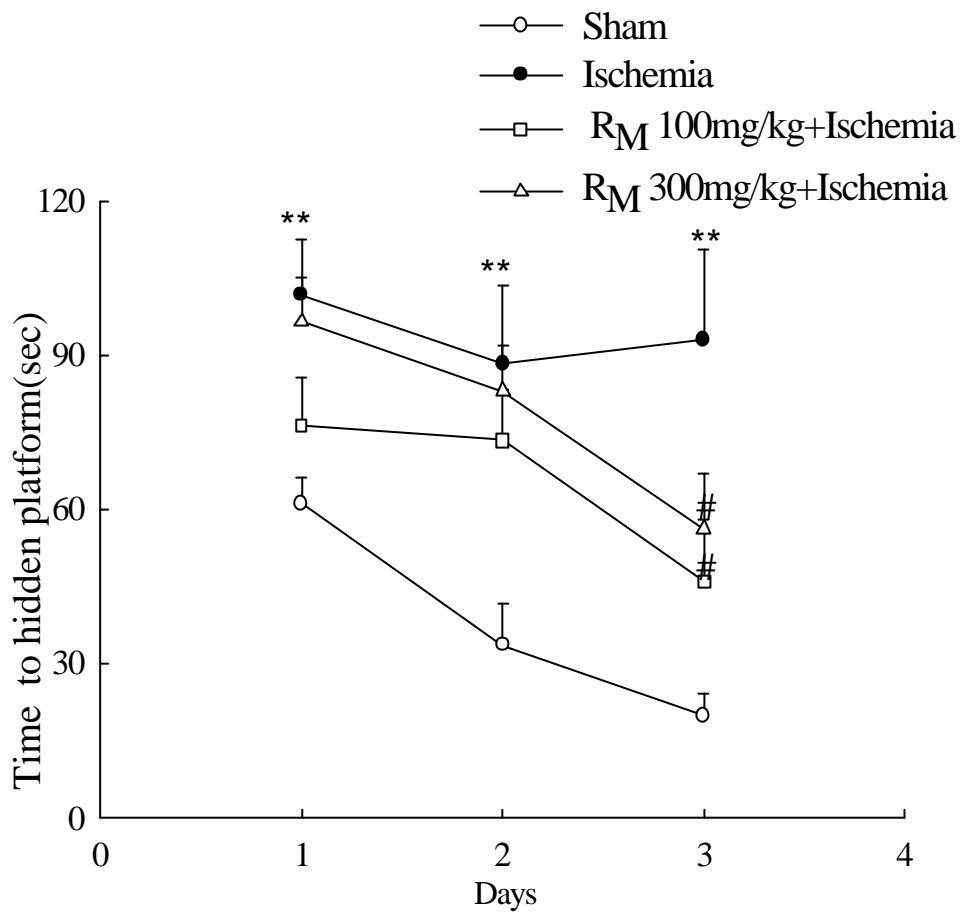


Fig. 17. Effects of methanol extract of Rehmanniae Radix (R_M) on the spatial learning in the water maze test in Ischemia rats.(n=12). **P<0.01 compared with the Sham group. #P < 0.05 compared with Ischemia group.

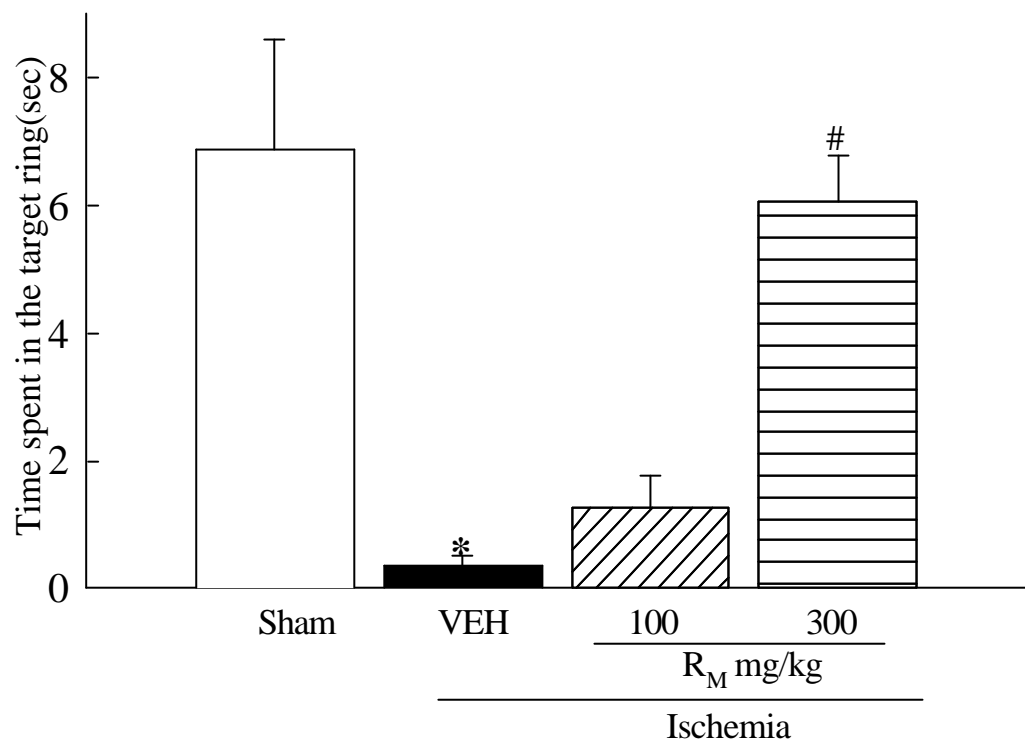


Fig. 18. Effects of methanol extract of Rehmanniae Radix (R_M) on the reference memory in the water maze test in ischemia rats.(n=12). *P<0.05 compared with the Sham group.#P<0.05 compared with the Ischemia group.

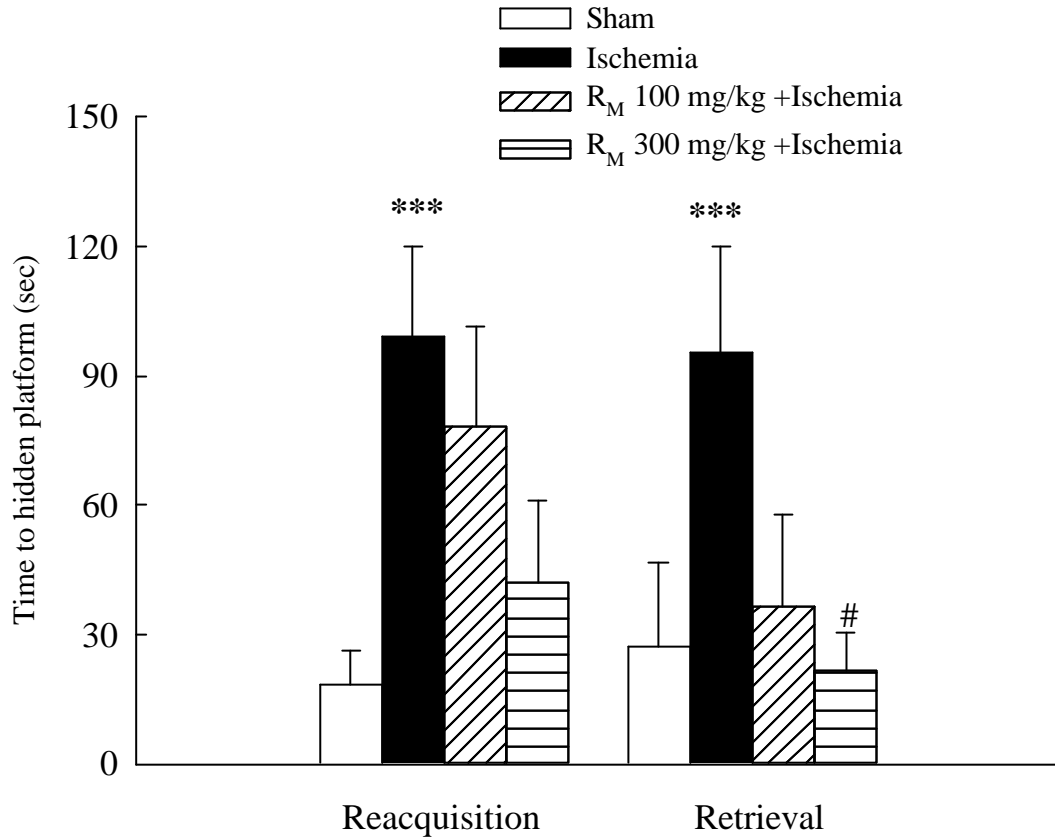


Fig. 19. Effects of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_M) on the working memory in the water maze test in ischemia rats. (n=12). ***P<0.001 compared with the sham group. #P<0.05 compared with the Ischemia group.

另於訓練前30分鐘皮下注射給予地黃甲醇粗抽物之水層(R_w 100-300 mg/kg s.c.)與正丁醇層(R_B 10-30 mg/kg s.c.)，水層並不能明顯改善雙側頸動脈結紮大鼠水迷宮學習操作與參考、工作記憶障礙，而正丁醇層於10-30 mg/kg 可改善雙側頸動脈結紮大鼠水迷宮之學習操作(如Fig.20)與參考、工作記憶障礙(如 Fig. 21、 Fig. 22)。

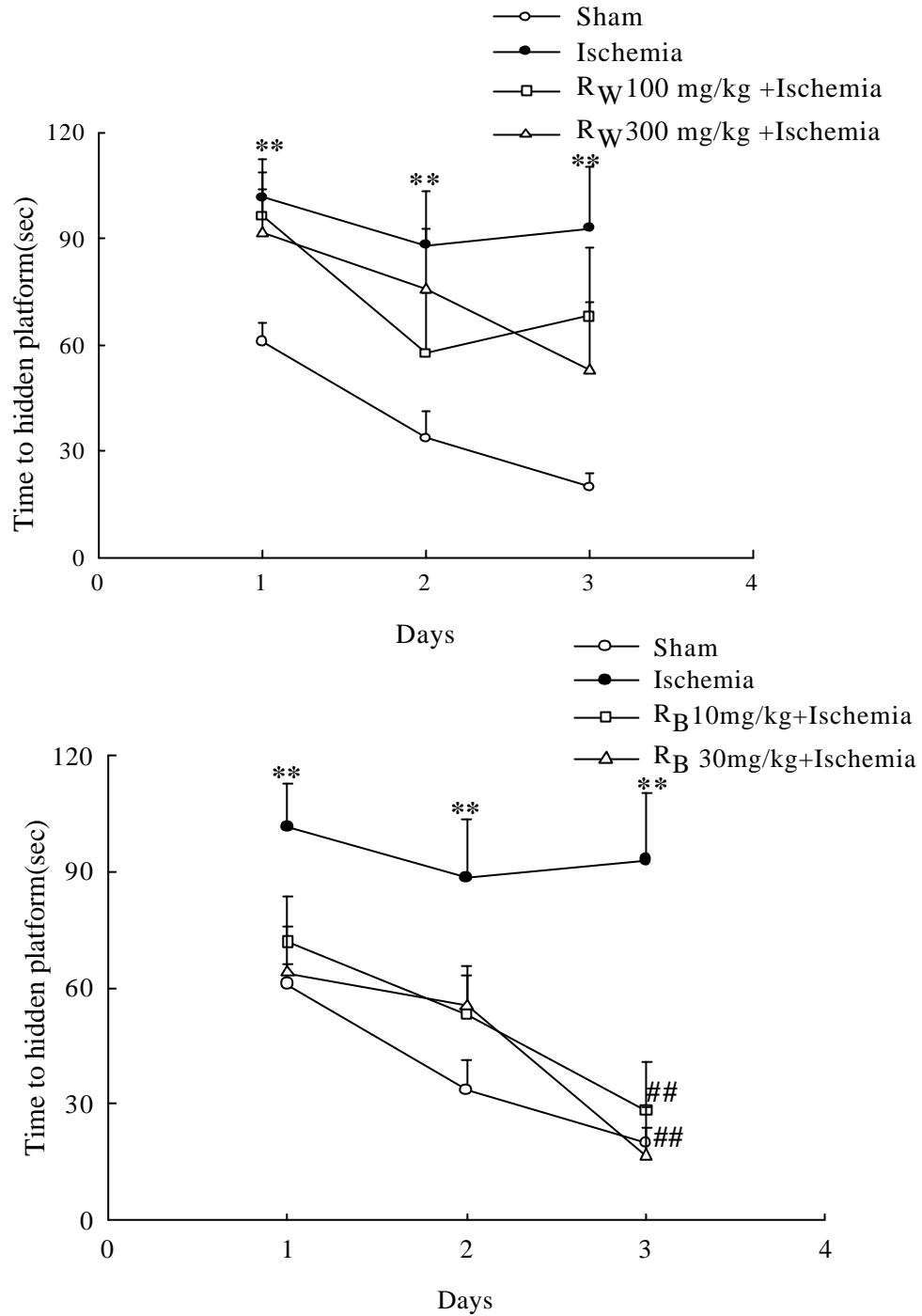


Fig. 20. Effects of water and butanolic layers of methanol extract of Rehmanniae Radix (R_W and R_B) on the spatial learning in the water maze test in ischemia rats. (n=12). **P < 0.01 compared with the Sham group. ##P < 0.01 compared with the Ischemia group.

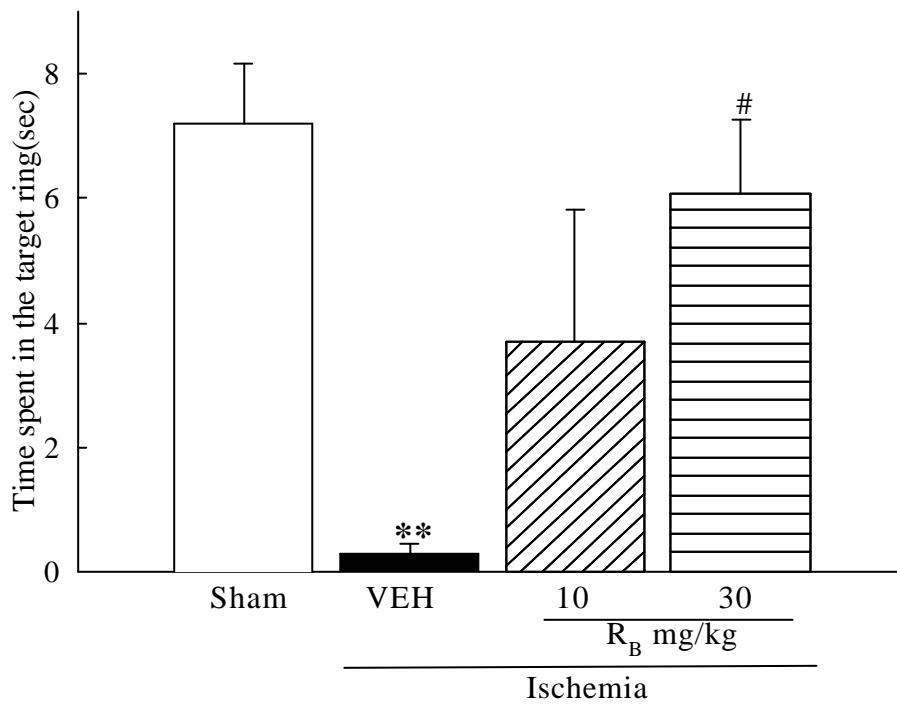
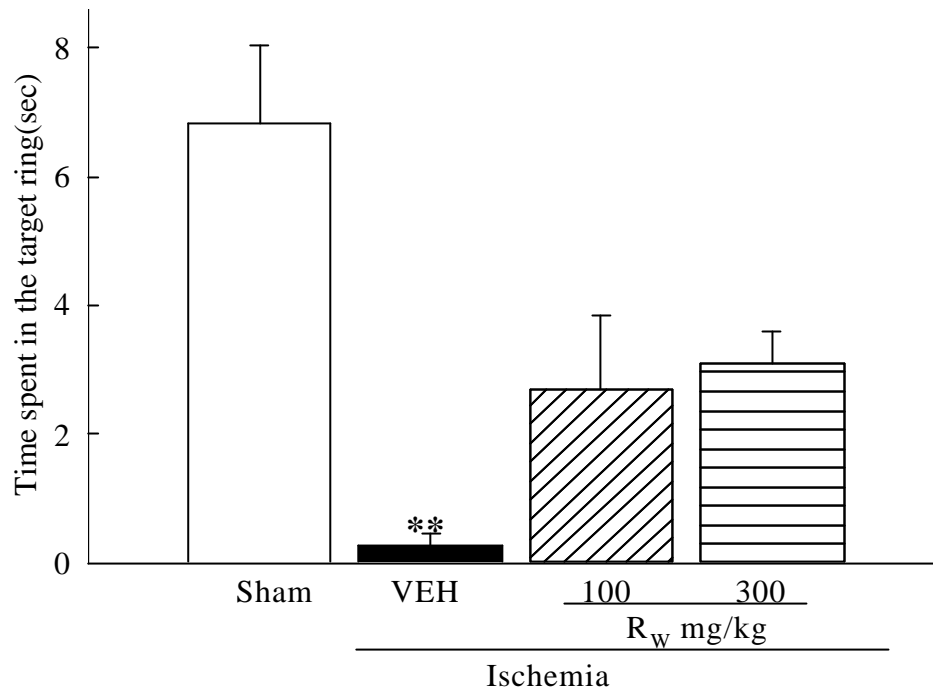


Fig. 21. Effects of water and butanolic layers of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_w and R_b) on the reference memory in the water maze test in ischemia rats. (n=12). ** $P < 0.01$ compared with the Sham group. # $P < 0.05$ compared with the Ischemia group.

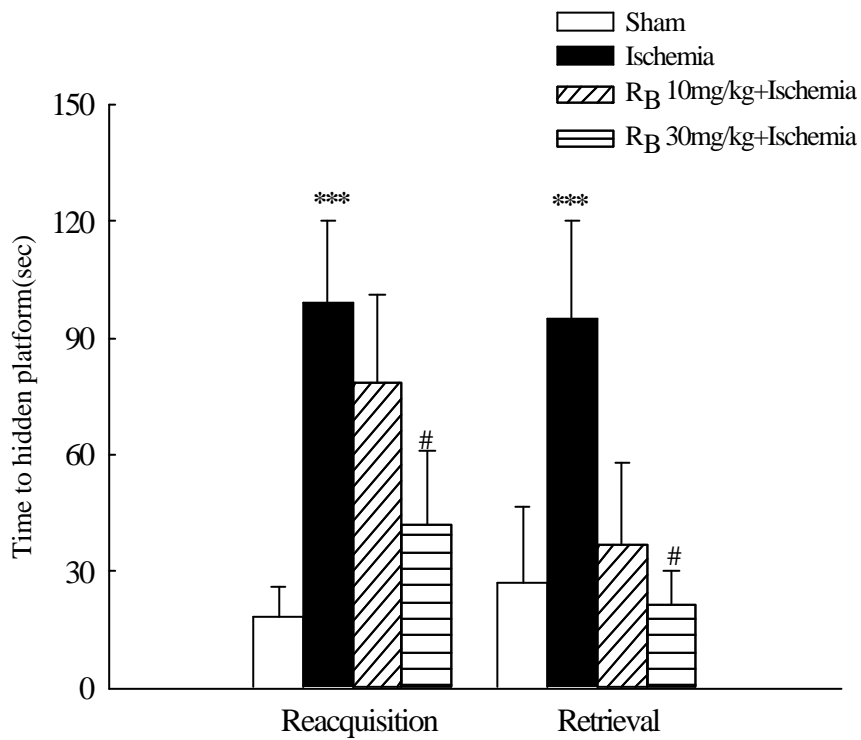
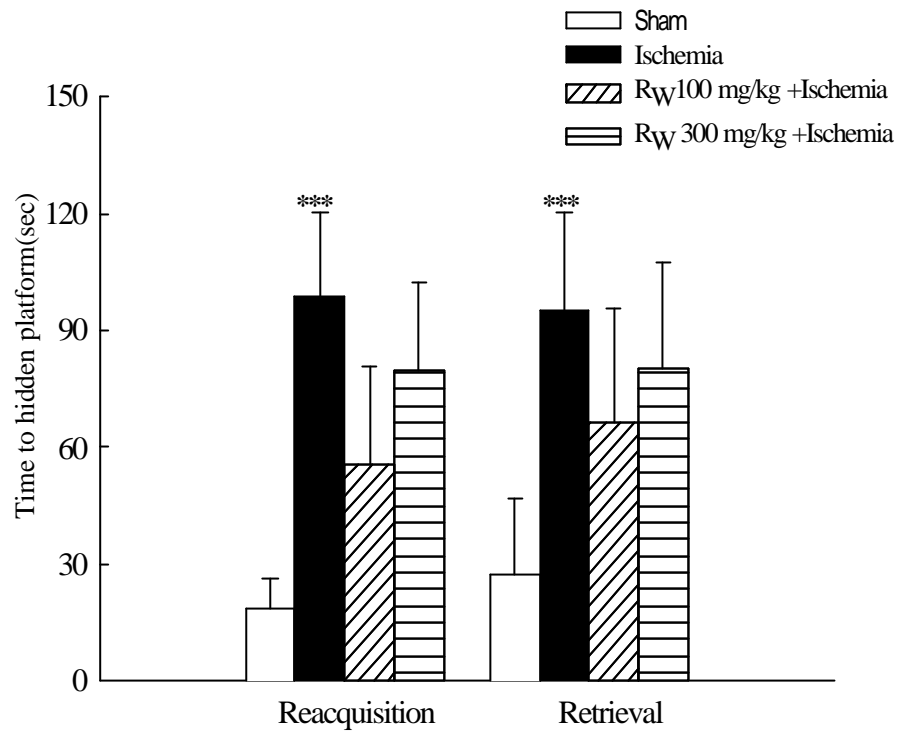


Fig. 22. Effects of water and butanolic layers of methanol extract of *Rehmanniae Radix* (R_W and R_B) on the working memory in the water maze test in ischemia rats.(n=12). ***P<0.001 compared with the Sham group. #P<0.05 compared with Ischemia group.

四、梓醇對 scopolamine 誘發學習操作障礙之影響

1、梓醇皮下注射投藥對乙醯膽鹼拮抗劑scopolamine誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine (SCOP 1mg/kg i.p.)於訓練前 30 分鐘腹腔注射給予大鼠，會誘發大鼠被、主動迴避學習暨水迷宮學習操作障礙，同時於訓練前 30 分鐘皮下注射梓醇(CAT 3-30 mg/kg s.c.)，結果顯示梓醇 (CAT 3-30 mg/kg s.c.)可明顯改善因乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine 誘導之大鼠被動迴避學習障礙(如 Fig. 23)，而梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.) 於主動迴避操作第五天具明顯改善主動迴避操作障礙效果(如 Fig. 24)，更可改善乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine 誘發水迷宮模式中之學習操作(如 Fig. 25)、參考記憶(如 Fig.22)、工作記憶中之記憶再現障礙(如 Fig.23)。

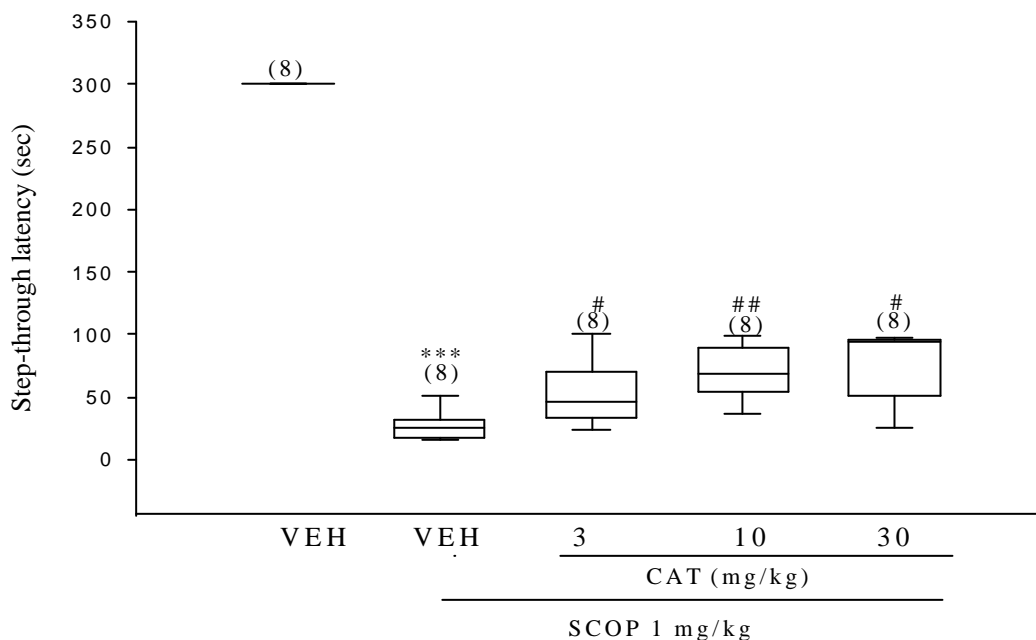


Fig. 23. Effect of catalpol (CAT,3-30 mg/kg s.c.) on scopolamine (SCOP)-induced impairment of passive avoidance performance with high stimulus (1 mA, 2 sec) footshock in rats. *** $P < 0.001$ compared with sham group. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ compared with SCOP/VEH group.

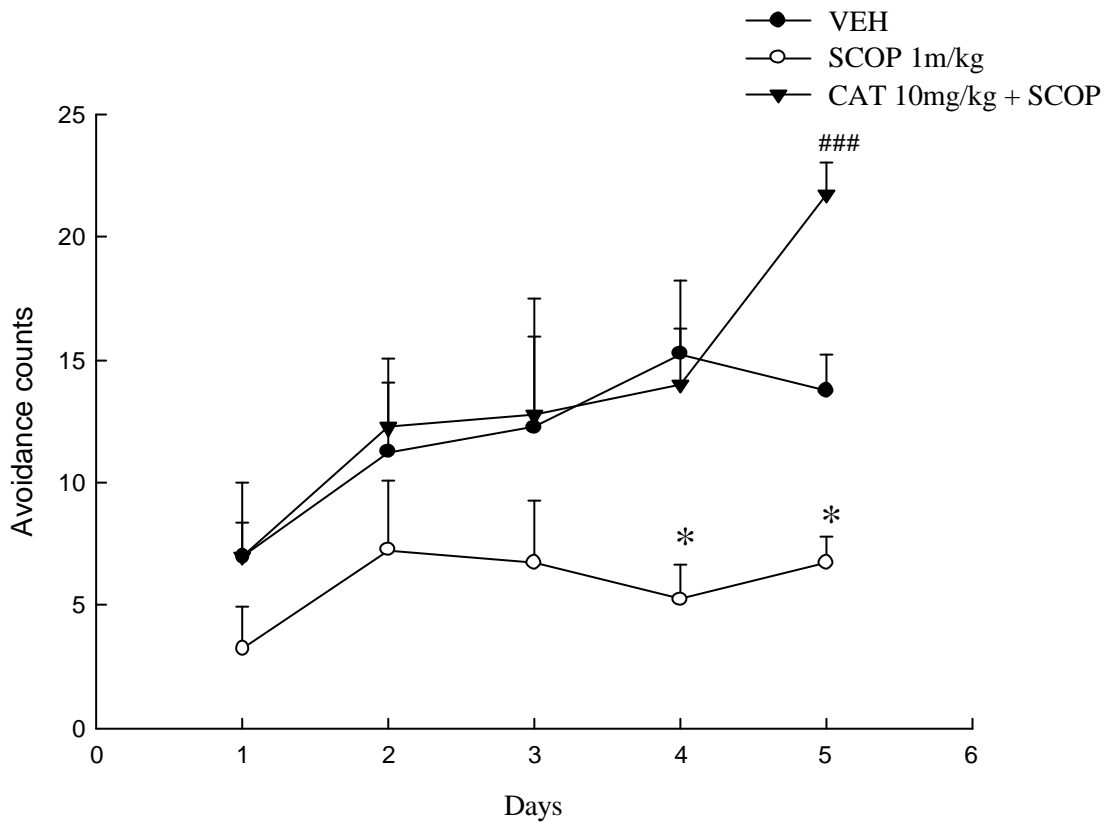


Fig. 24. Effects of catalpol(CAT,10 mg/kg s.c.) on mean number of shuttle avoidance responses in scopolamine (SCOP)-treated rats. Each rat was given 30 training trails per day for 5 consecutive days. *P< 0.05 compared with VEH group. ###P<0.001 compared with SCOP group.

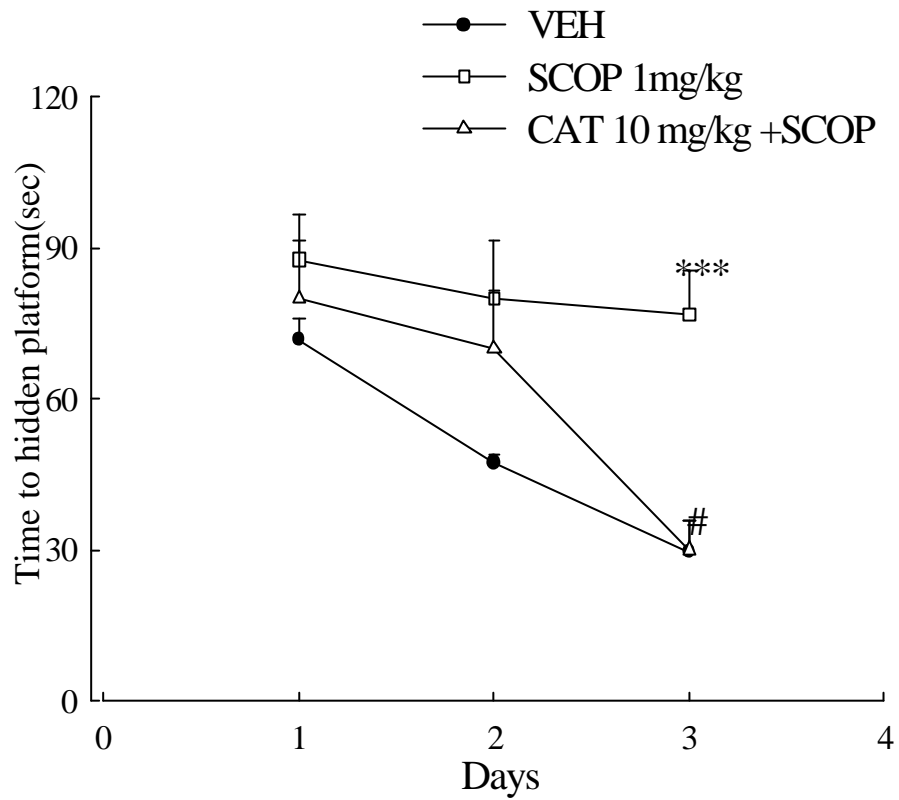


Fig. 25. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the spatial learning in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). ***P < 0.001 compared with VEH group. # P < 0.05 compared with SCOP group.

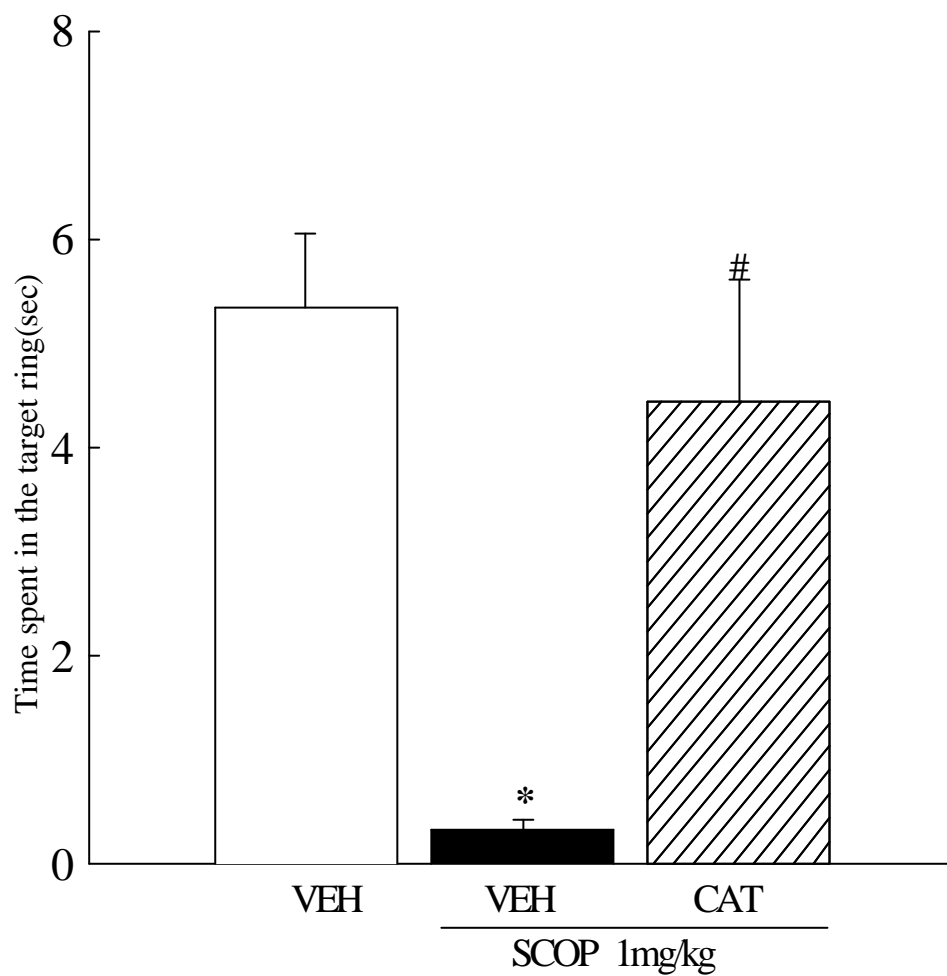


Fig. 26. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on the reference memory in the water maze test in scopolamine (SCOP) -treated rats. (n=12). *P<0.05 compared with the VEH group. #P<0.05 compared with SCOP/VEH group.

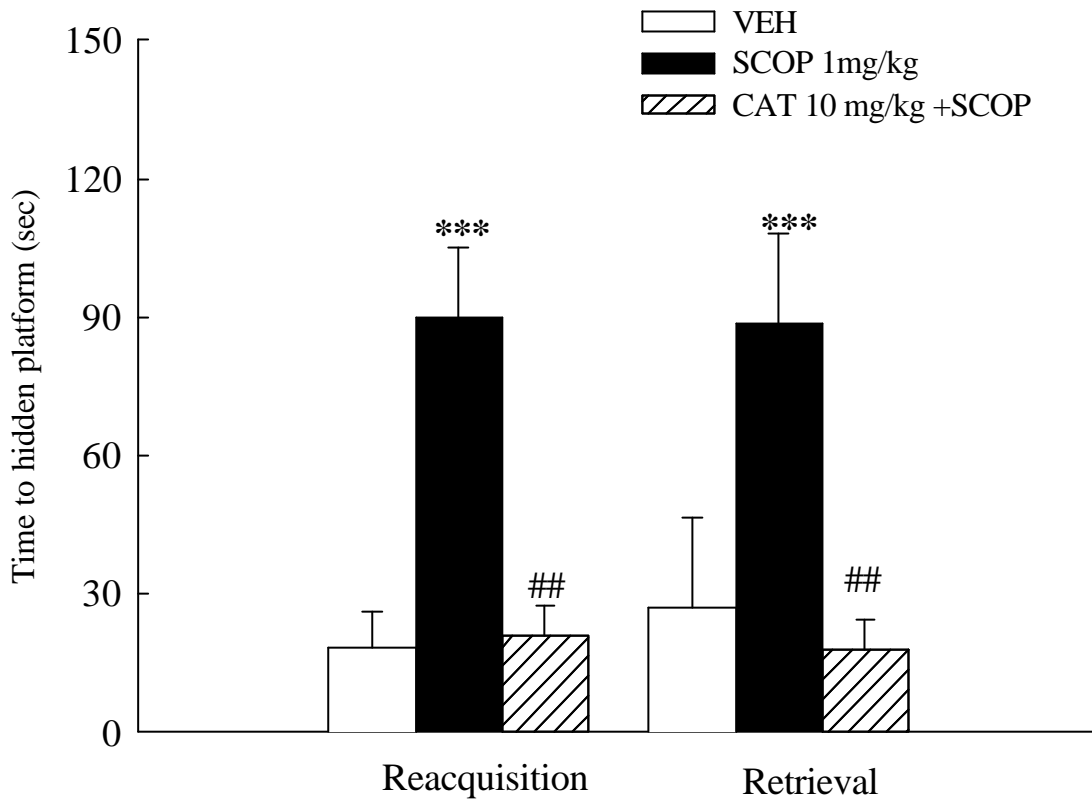


Fig. 27. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the working memory in the water maze test in scopolamine(SCOP)-treated rats. (n=12). ***P<0.001 compared with the VEH group. ##P<0.01 compared with SCOP group.

2、梓醇側腦室投藥對乙醯膽鹼拮抗劑scopolamine誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

在 scopolamine(SCOP 1mg/kg s.c.)於訓練前 30 分鐘腹腔注射給予大鼠，會誘發大鼠水迷宮學習操作障礙，同時於訓練前側腦室投于梓醇(CAT 10 μ g/brain i.c.v.)，可明顯改善 scopolamine 造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如 Fig. 28)，進一步探討對參考、工作記憶之影響，scopolamine 於 30 分鐘腹腔注射給予大鼠，會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇側腦室給予 10 μ g/brain，可明顯改善 Scopolamine 造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如 Fig. 29、 Fig. 30)。

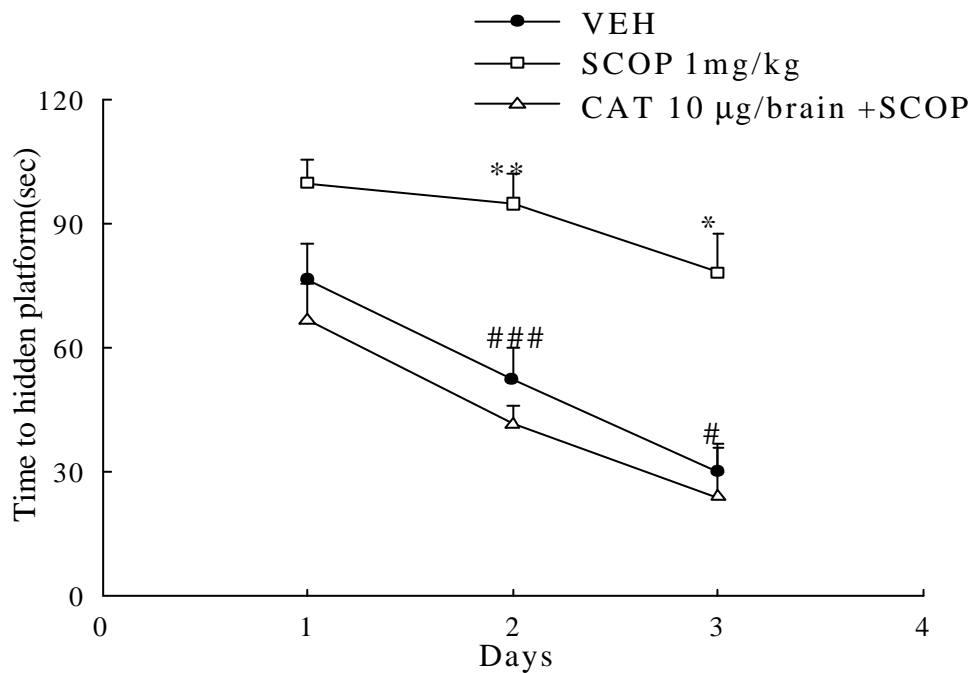


Fig. 28. Effects of catalpol (CAT,10 μ g/brain i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). *P<0.05,**P<0.01 compared with VEH group. #P<0.05, ###P<0.001 compared with SCOP group.

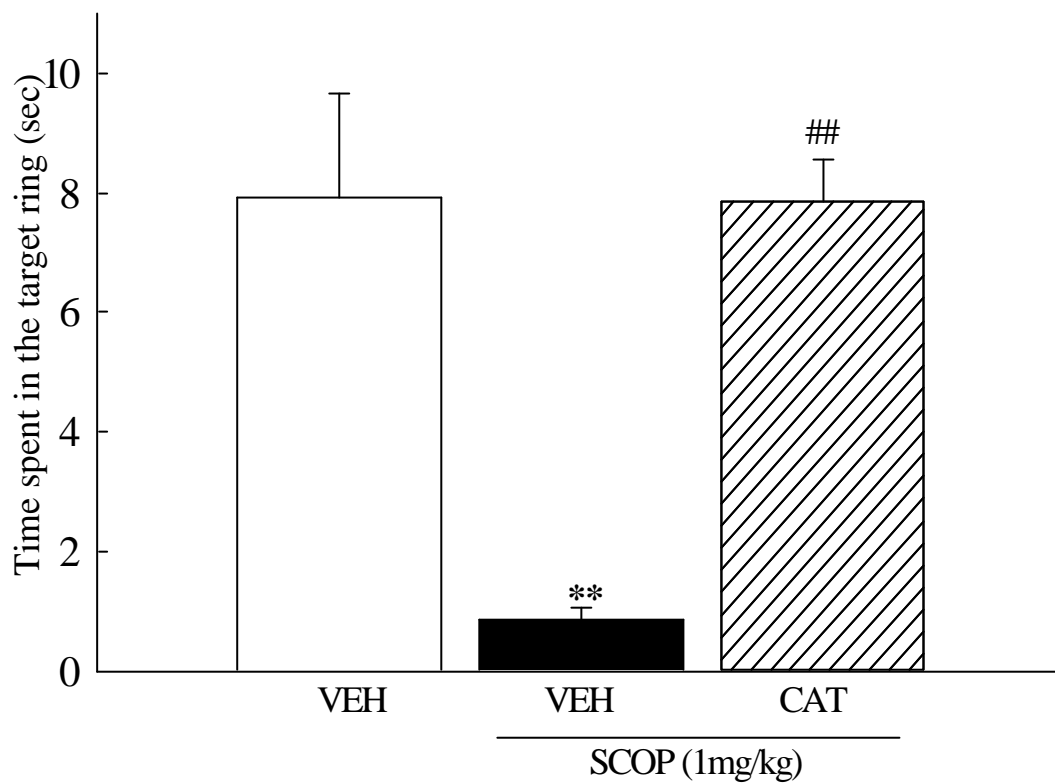


Fig. 29. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). **P<0.01 compared with the VEH group. ##P <0.01 compared with SCOP/VEH group.

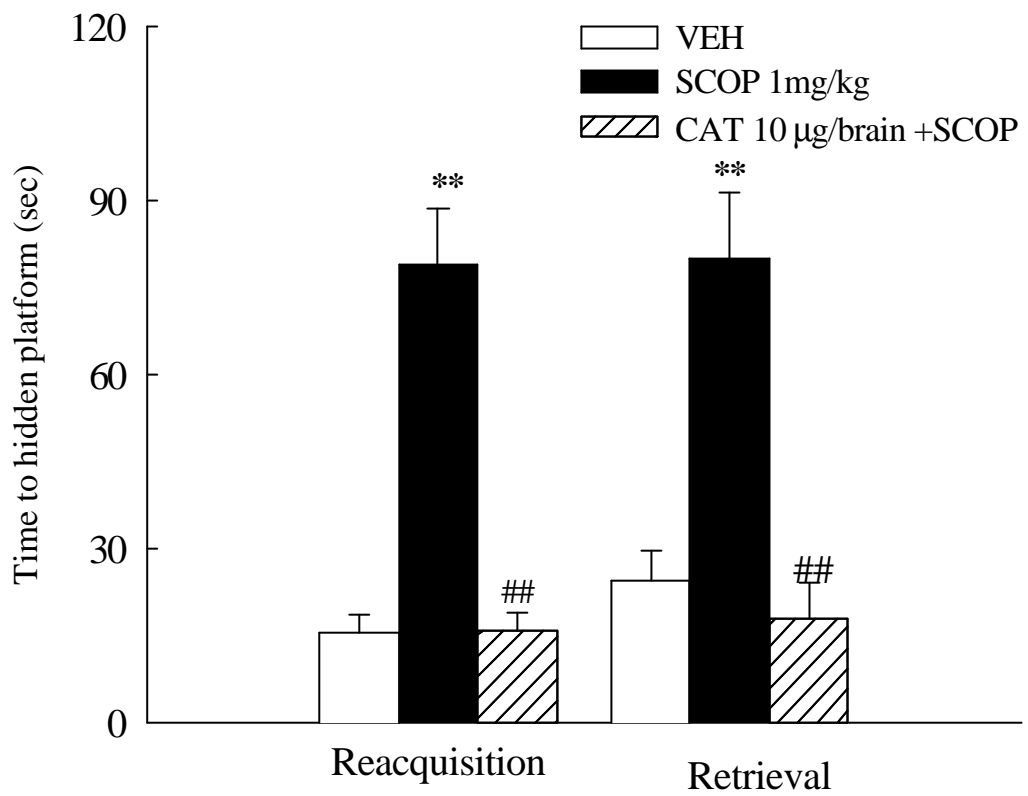


Fig. 30. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). **P<0.01 compared with the VEH group. ##P<0.01 compared with SCOP group.

五、梓醇對腦缺血誘發學習記憶障礙之影響

於訓練前10天將大鼠雙側頸動脈結紮，將造成大鼠在被动迴避學習操作之障礙，梓醇(CAT 10-30 mg/kg s.c.)於訓練前30分鐘皮下注射給予可明顯改善雙側頸動脈結紮大鼠誘發被动迴避學習操作障礙，尤其以10 mg/kg之效果最好(如Fig. 31)，於訓練前12與17天將大鼠雙側頸動脈結紮，亦可造成大鼠在主動迴避學習操作、水迷宮學習操作之障礙；當梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.)於訓練前30分鐘皮下注射給予，可明顯改善雙側頸動脈結紮大鼠於主動迴避學習操作障礙 (如Fig. 32)，更可改善大鼠雙側頸動脈結紮造成之水迷宮模式中之學習操作 參考與工作記憶障礙(如Fig. 33 Fig. 34、 Fig. 35)。

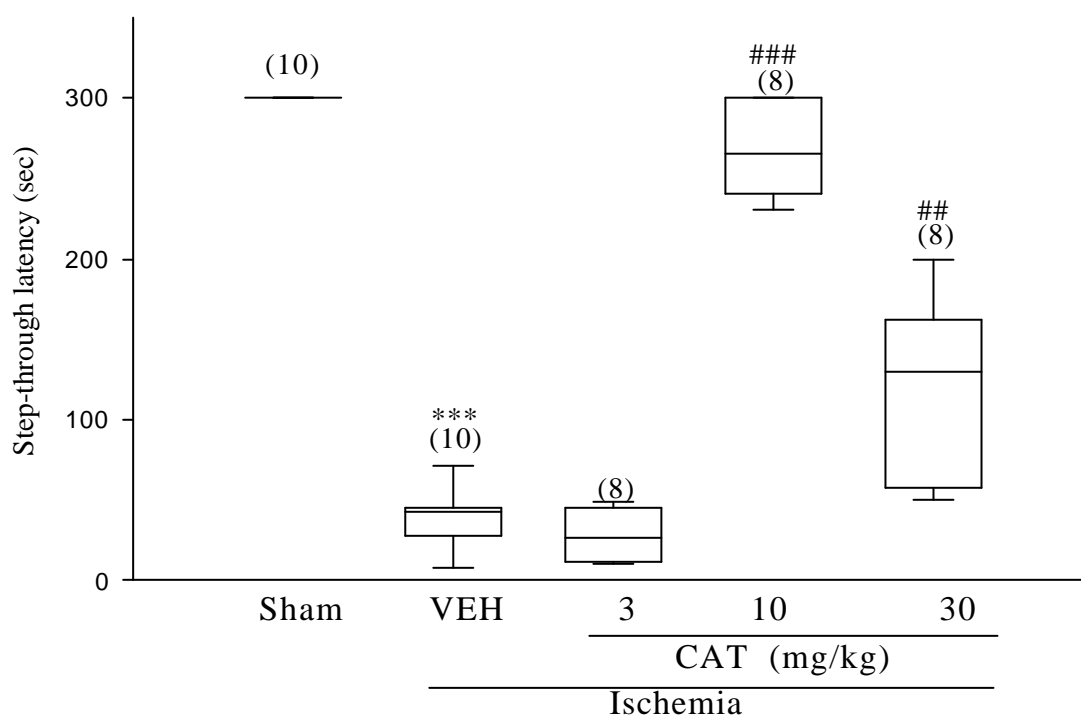


Fig. 31. Effects of catalpol (CAT, 3-30 mg/kg s.c.) on passive avoidance Performance in Ischemia rats. *** $P < 0.001$ compared with the Sham group. ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ compared with the Ischemia group.

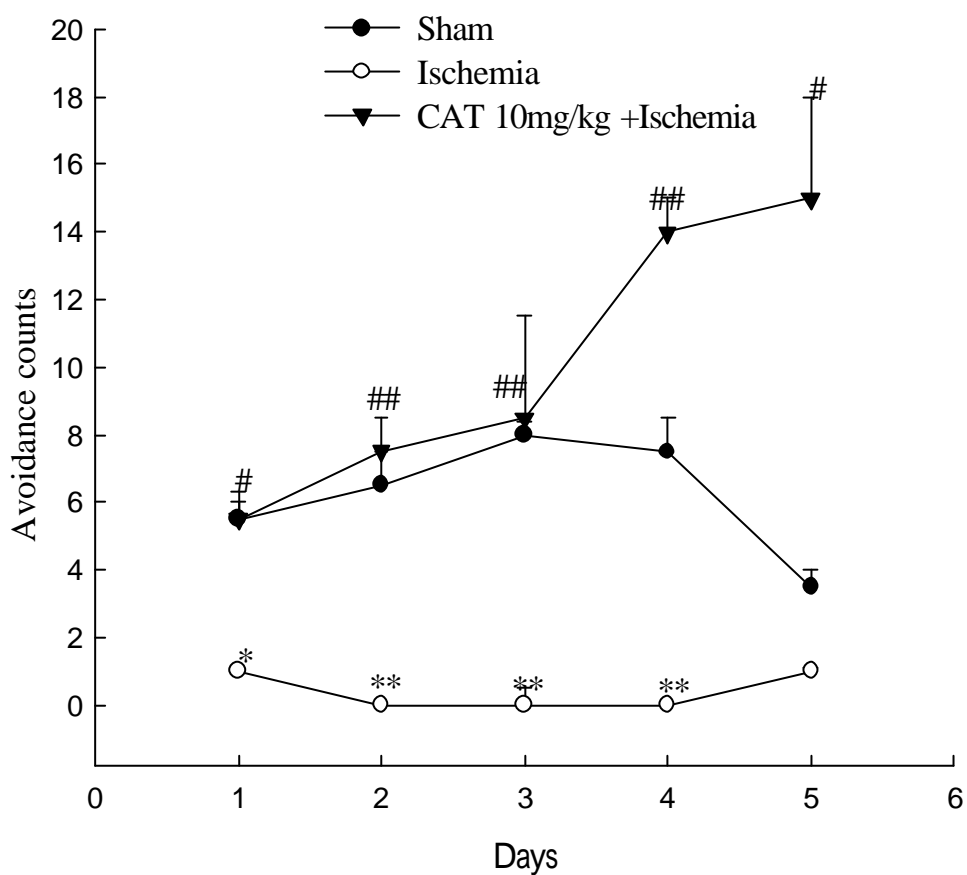


Fig. 32. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on mean number of shuttle avoidance responses in ischemia rats. Each rat was given 30 training trails per day or 5 consecutive days. (n=12). *P <0.05, **P <0.01 compared with Sham group. #P <0.05, ###P <0.01 compared with Ischemia group.

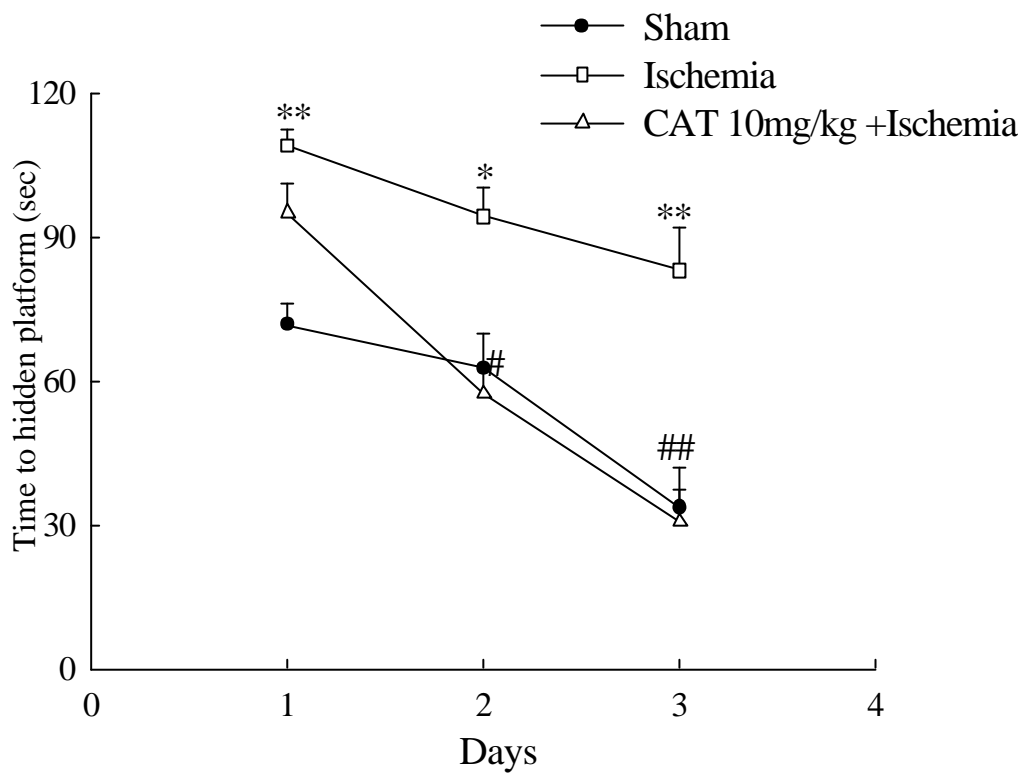


Fig. 33. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the spatial learning in the water maze test in ischemia rats. (n=12). *P < 0.05, **P < 0.01 compared with the Sham group. #P < 0.05, ##P < 0.01 compared with the Ischemia group.

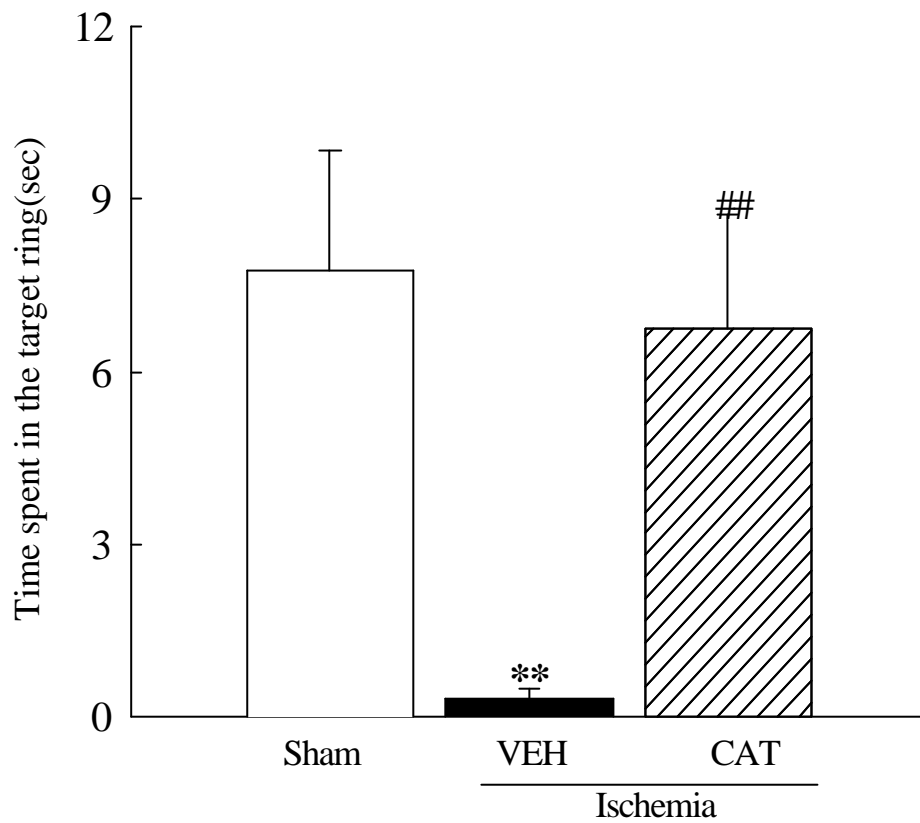


Fig. 34. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on the reference memory in the water maze test in ischemia rats. (n=12). **P <0.01 compared with the Sham group. ##P <0.01 compared with Ischemia group.

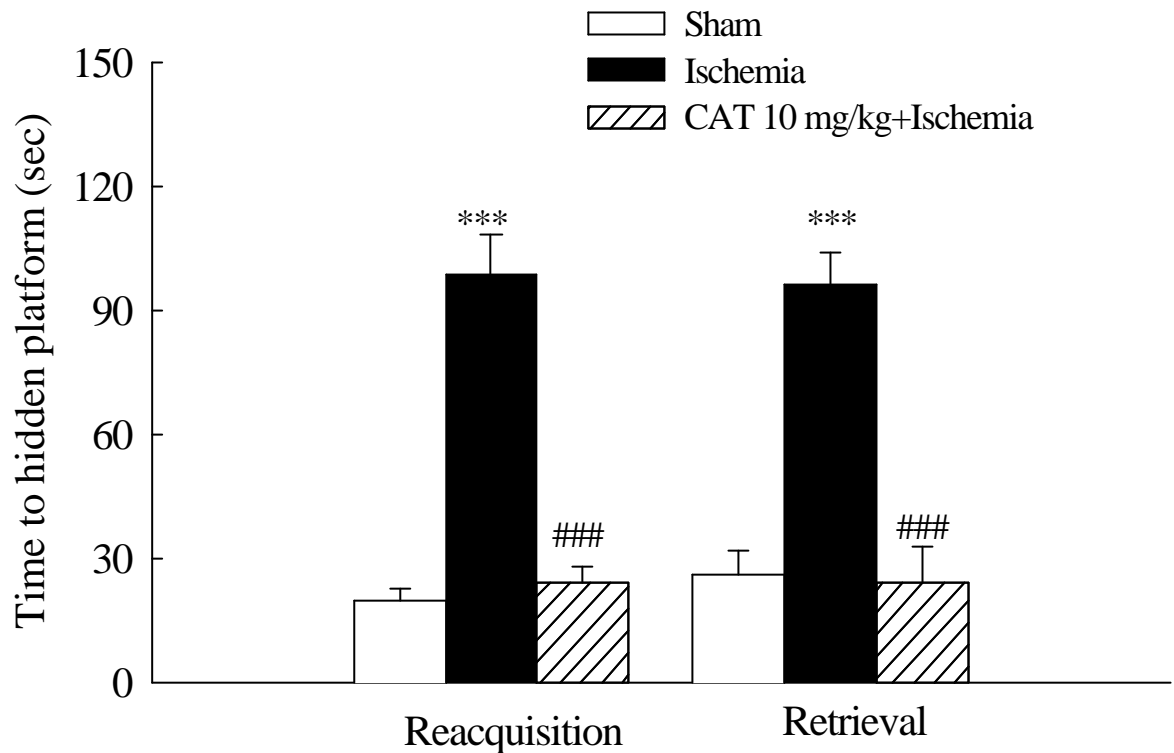


Fig. 35. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the working memory in the water maze test in ischemia rats. (n=12). ***P<0.001 compared with the Sham group. ###P < 0.001 compared with Ischemia group.

六、梓醇對 Amyloid β peptide-(1-40)誘發學習記憶障礙之影響

Amyloid β -peptide-(1-40)連續側腦室輸注 8 天後，可造成大鼠被動迴避障礙，訓練前 30 分鐘皮下注射給予梓醇(CAT 3-10 mg/kg s.c.)結果顯示梓醇(CAT 10mg/kg s.c.)可明顯改善 amyloid β -peptide-(1-40)輸注誘發大鼠被動迴避學習障礙(如 Fig. 36)。

另 amyloid β -peptide 1-40 連續側腦室輸注 10 天後，可造成大鼠主動迴避記憶障礙，梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.)於訓練前 30 分鐘皮下注射給予，可明顯改善 amyloid β -peptide-(1-40) 輸注誘發大鼠主動迴避反應學習障礙 (如 Fig. 37)，於水迷宮實驗中 amyloid β -peptide-(1-40)連續輸注 15 天後，可明顯造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙，梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.)於訓練前 30 分鐘皮下注射給予，可明顯改善 amyloid β peptide-(1-40)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙(如 Fig. 38)，amyloid β peptide-(1-40)連續輸注 17 天後，可造成大鼠於水迷宮參考記憶之障礙，梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.)於訓練前 30 分鐘皮下注射給予，可明顯改善 amyloid β peptide-(1-40)造成大鼠於水迷宮參考記憶之障礙(如 Fig. 39)，amyloid β peptide-(1-40)連續輸注 19 天後，可造成大鼠於水迷宮工作記憶之障礙，但梓醇(CAT 10 mg/kg s.c.)訓練前 30 分鐘皮下注射給予對於改善大鼠於水迷宮工作記憶之障礙並無顯著差異性(如 Fig. 40)。

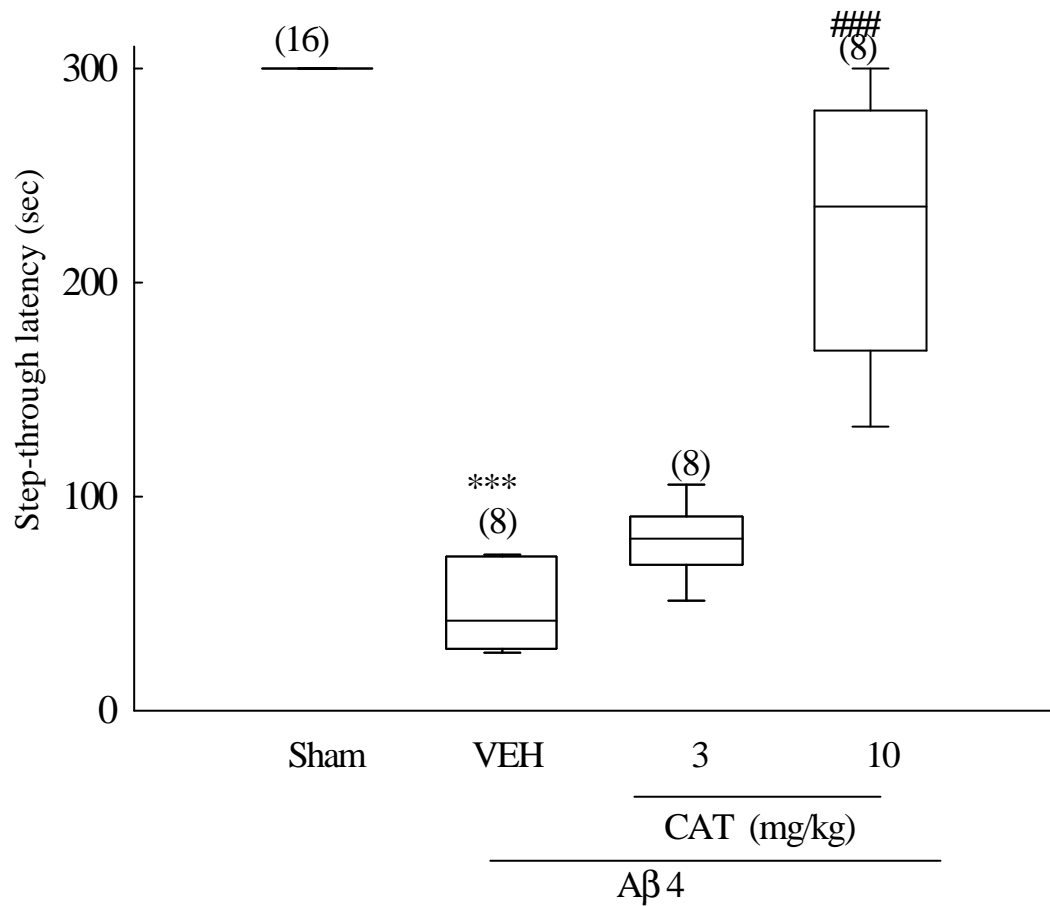


Fig. 36. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on passive avoidance performance in Aβ4-infused rats. ***P <0.001 compared with the Sham group. ###P <0.001 compared with the Aβ4/VEH group.

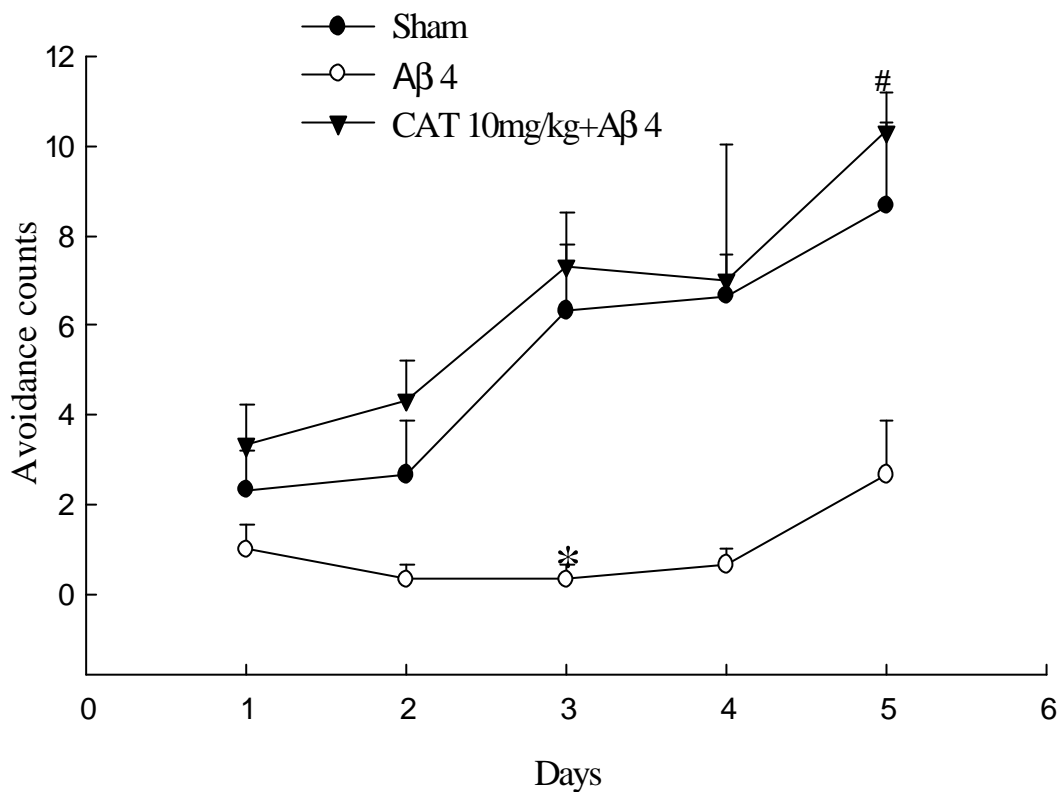


Fig. 37. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on mean number of shuttle avoidance responses in Aβ4- infused rats. Each rat was given 30 training trails per day for 5 consecutive days. (n=12). *P < 0.05 compared with Sham group. #P < 0.05 compared with Aβ4-infused group.

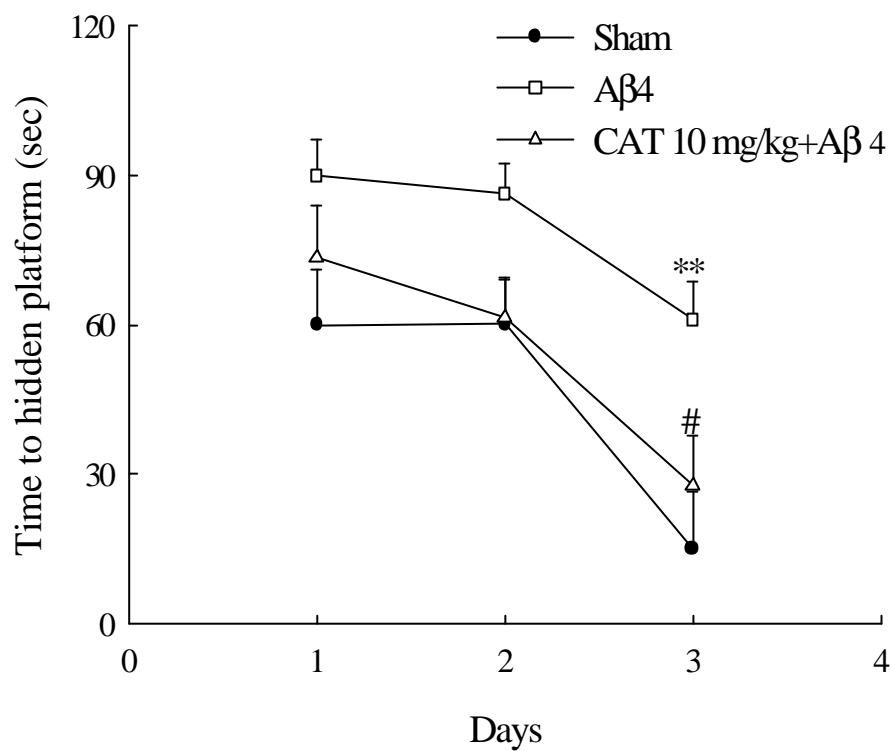


Fig. 38. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the spatial learning in the water maze test in Aβ4-infused rats. (n=12). **P < 0.01 compared with Sham group. #P < 0.05 compared with Aβ4-infused group.

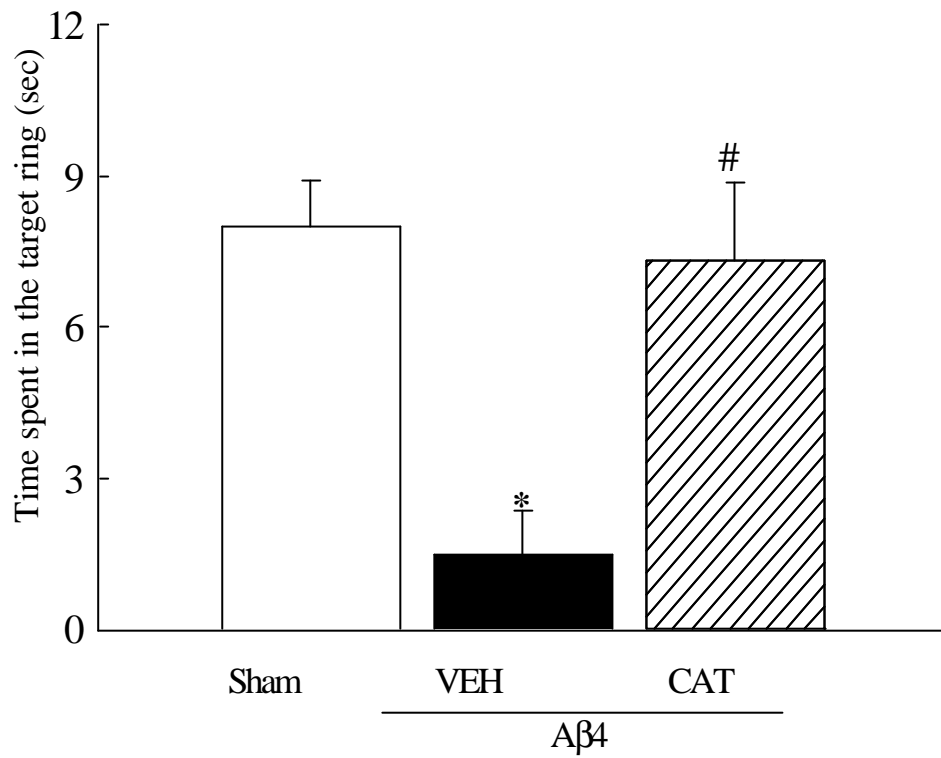


Fig. 39. Effects of catalpol (CAT,10 mg/kg s.c.) on reference memory in the water maze in A β 4-infused rats. (n=12). *P <0.05 compared with the Sham group.#P <0.05 compared with A β 4/VEH group.

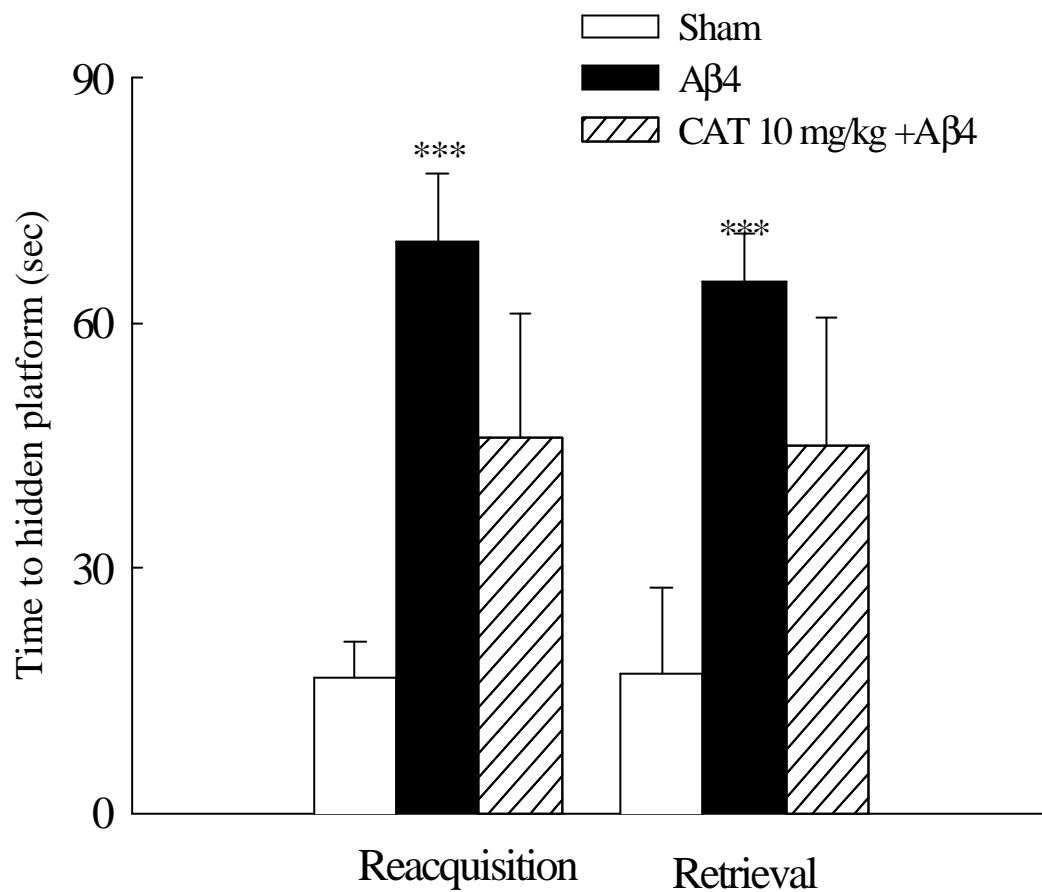


Fig. 40. Effects of catalpol (CAT, 10 mg/kg s.c.) on the working memory in the water maze test in Aβ4-infused rats. (n=12). ***P < 0.001 compared with the Sham group.

七、梓醇改善學習記憶障礙與中樞神經系統之關係

1. 梓醇對縫核輸注中樞血清素神經毒素5,7-DHT誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前7天 縫核 (raph) 給藥，水迷宮之學習操作能力出現障礙，而梓醇於學習操作，側腦室給予 (CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.)，並不能改善5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如Fig. 41)，進一步探討於參考、工作記憶，5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前7天縫核 (raph)給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.)，亦不具改善5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如Fig. 42、 Fig. 43)。由此可知梓醇改善學習障礙作用與中樞血清素神經系統無關。

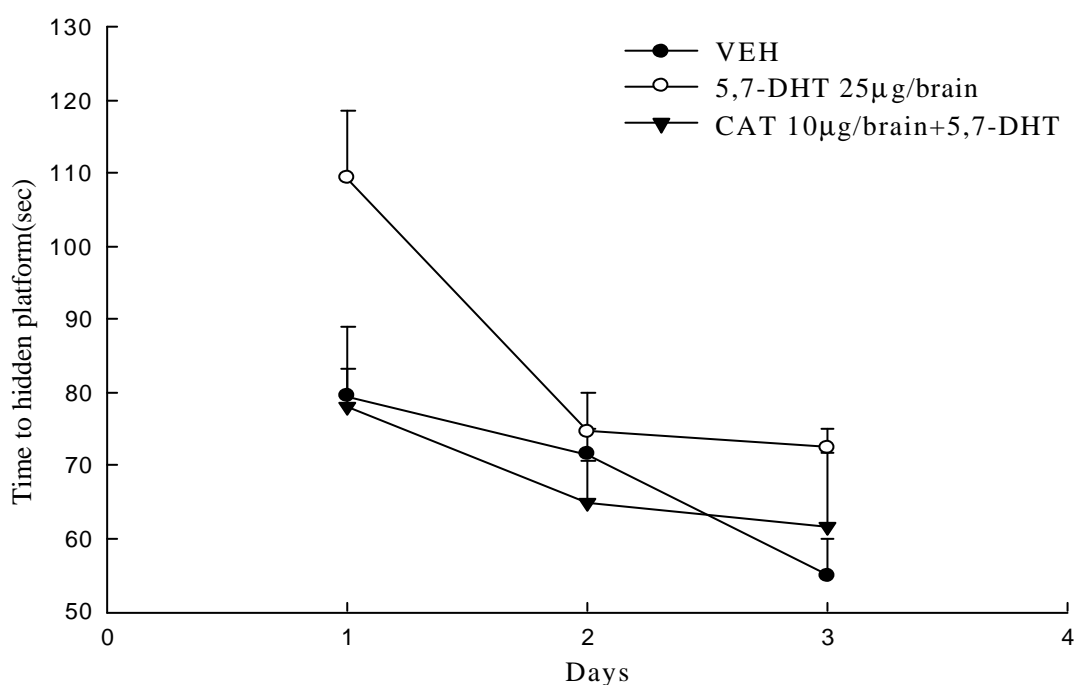


Fig. 41. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in 5,7-DHT treated rats.

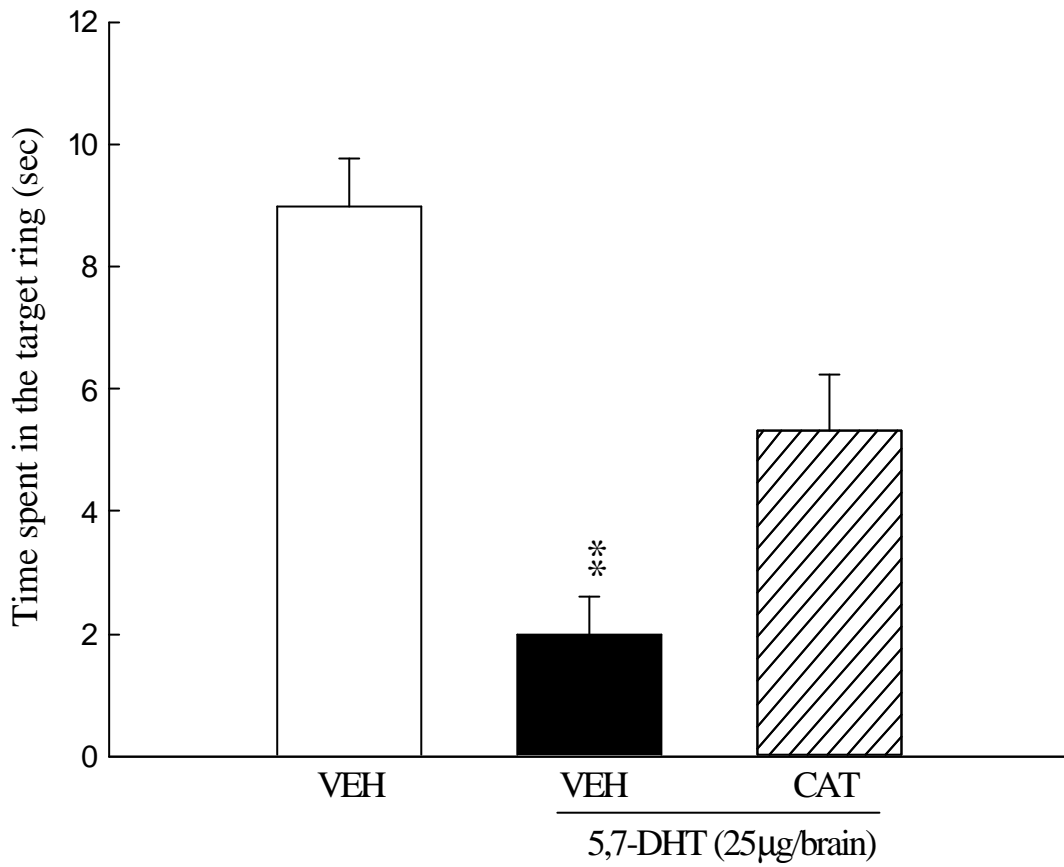


Fig. 42. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in 5,7-DHT-treated rats. (n=12). **P<0.01 compared with VEH group.

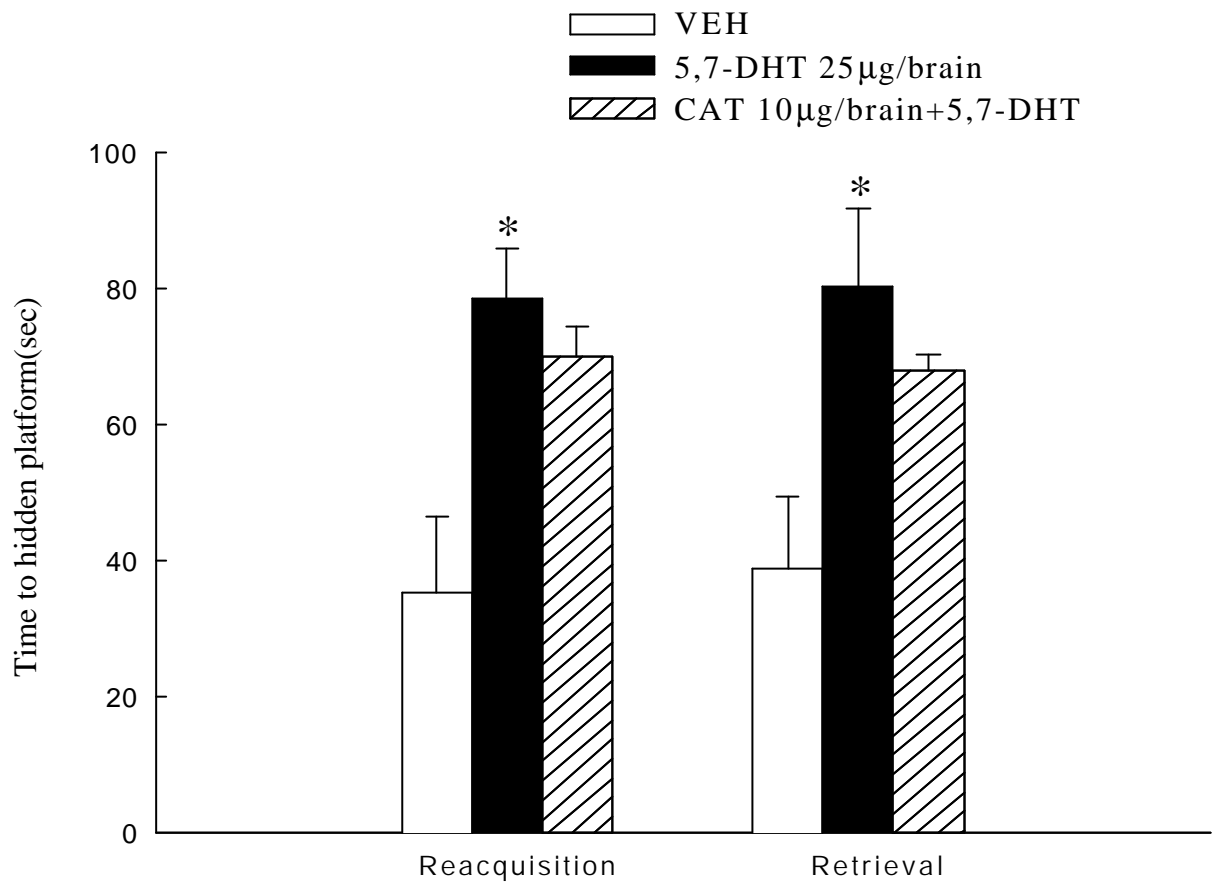


Fig. 43. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in 5,7-DHT-treated rats. (n=12). *P<0.05 compared with VEH group.

2. 梓醇對海馬迴輸注中樞膽鹼神經毒素AF64A誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

在 AF64A (3 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前 7 天雙側海馬迴給藥,水迷宮之學習操作記憶出現障礙,而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v),可改善 AF64A (3 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙(如 Fig. 44),進一步探討於參考工作記憶,AF64A (3 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前 7 天雙側海馬迴給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙,而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v),可改善 AF64A (3 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如 Fig. 45、Fig. 46)。

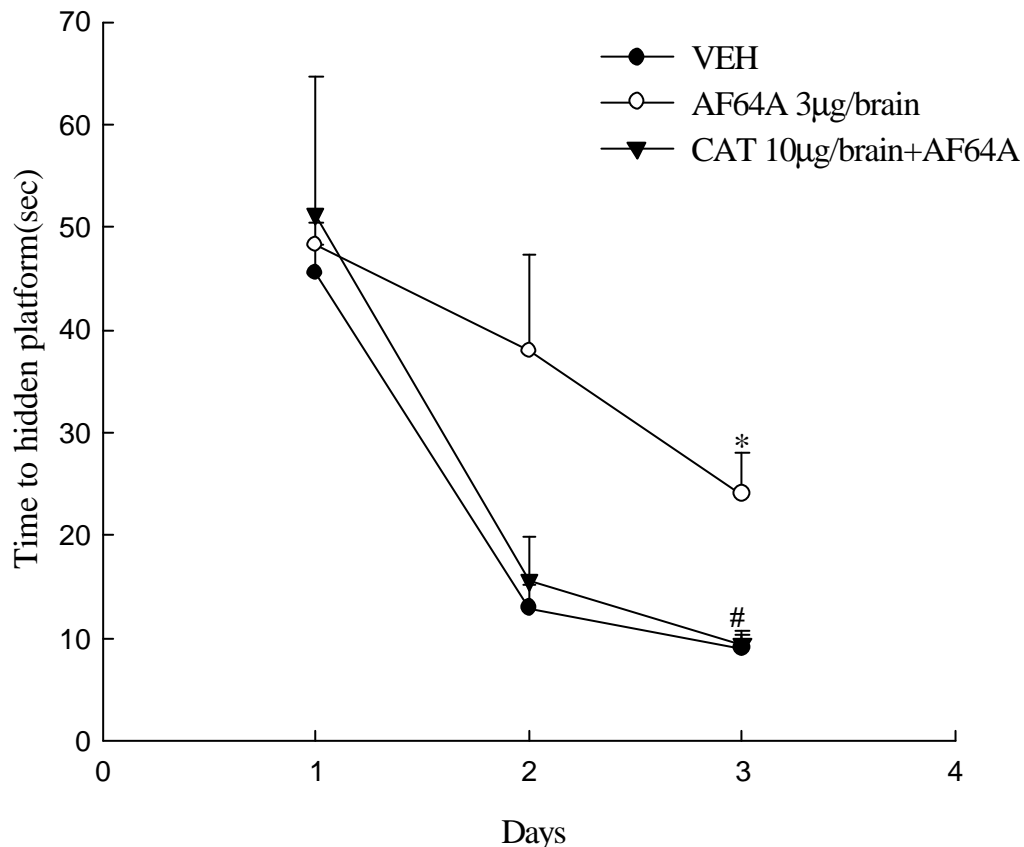


Fig. 44. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in AF64A-treated rats. (n=12). *P < 0.05 compared with VEH group. #P < 0.05 compared with AF64A group.

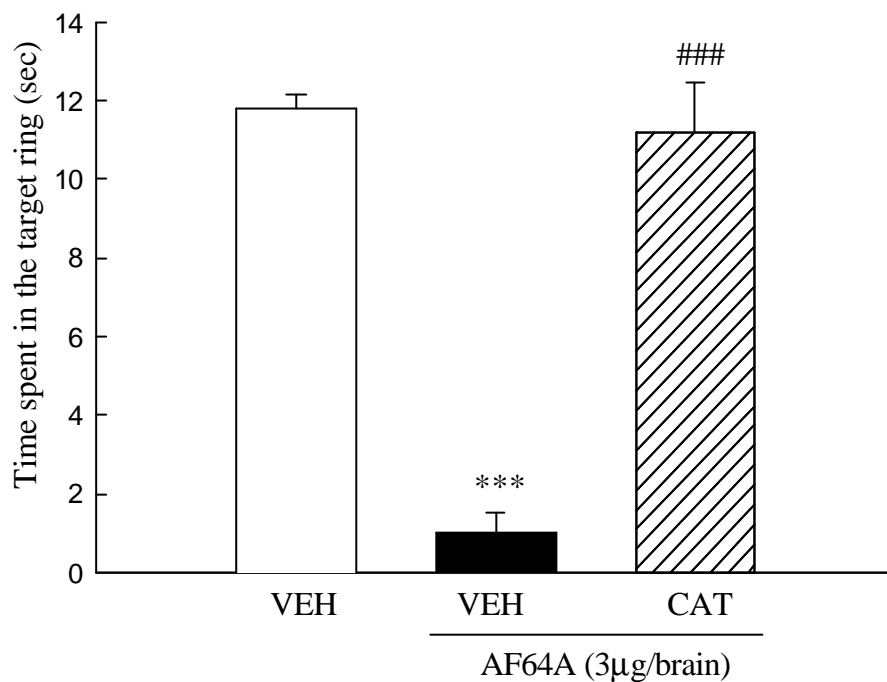


Fig. 45. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in AF64A-treated rats. (n=12). ***P < 0.001 compared with VEH group. ###P < 0.001 compared with AF64A/VEH group.

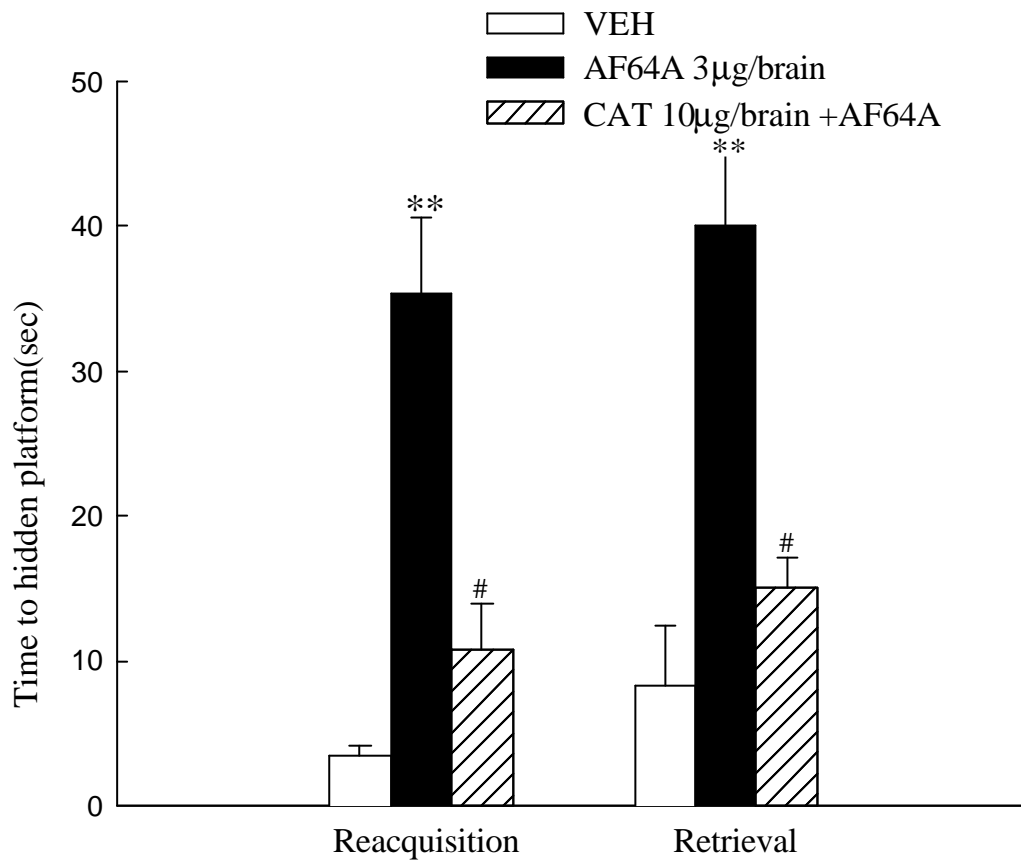


Fig. 46. Effects of catalpol (CAT,10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in AF64A-treated rats. (n=12). **P < 0.01 compared with VEH group. #P < 0.05 compared with AF64A group.

3. 梓醇對藍斑核輸注中樞catecholamine 神經毒素6-OHDA誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

6-OHDA (6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前7天藍斑核 (locus coeruleus)給藥，水迷宮之學習操作記憶出現障礙，而梓醇於學習操作腦室給予10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ ，可改善6-OHDA (6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如Fig. 47)，進一步探討於參考、工作記憶，6-OHDA (6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)於訓練前7天locus coeruleus給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.)，可改善6-OHDA (6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如Fig. 48、 Fig. 49)。

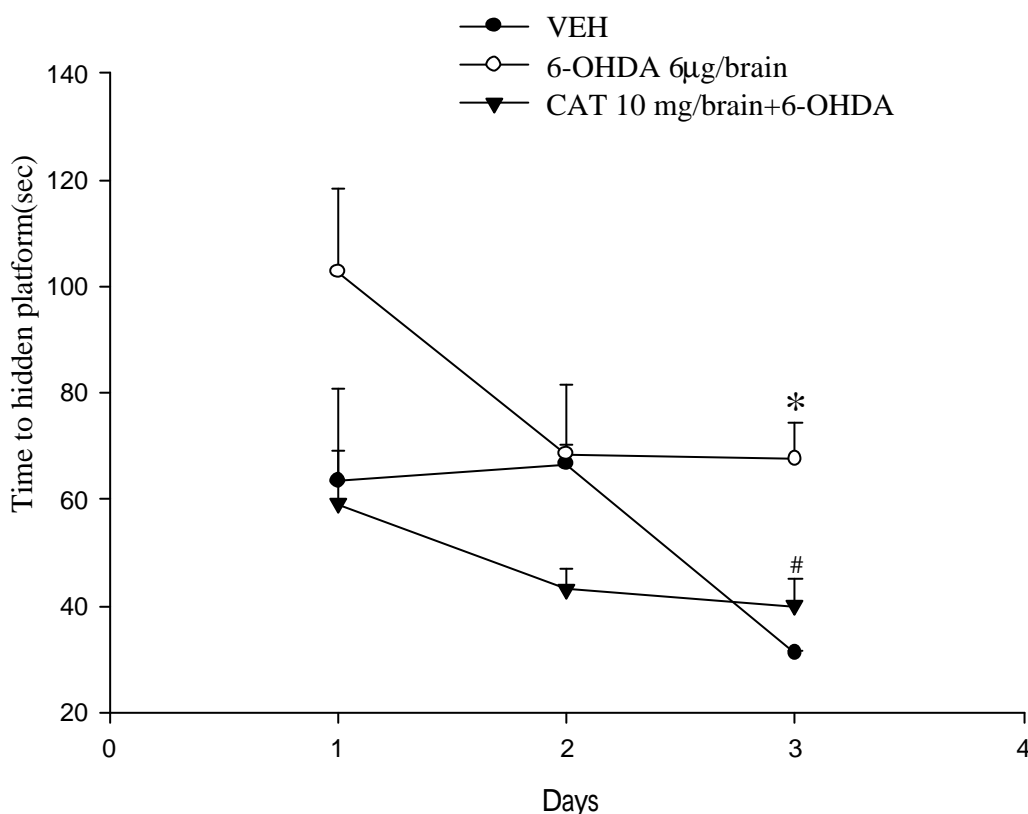


Fig. 47. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in 6-OHDA-treated rats. (n=12). *P < 0.05 compared with VEH group, #P < 0.05 compared with 6OHDA group.

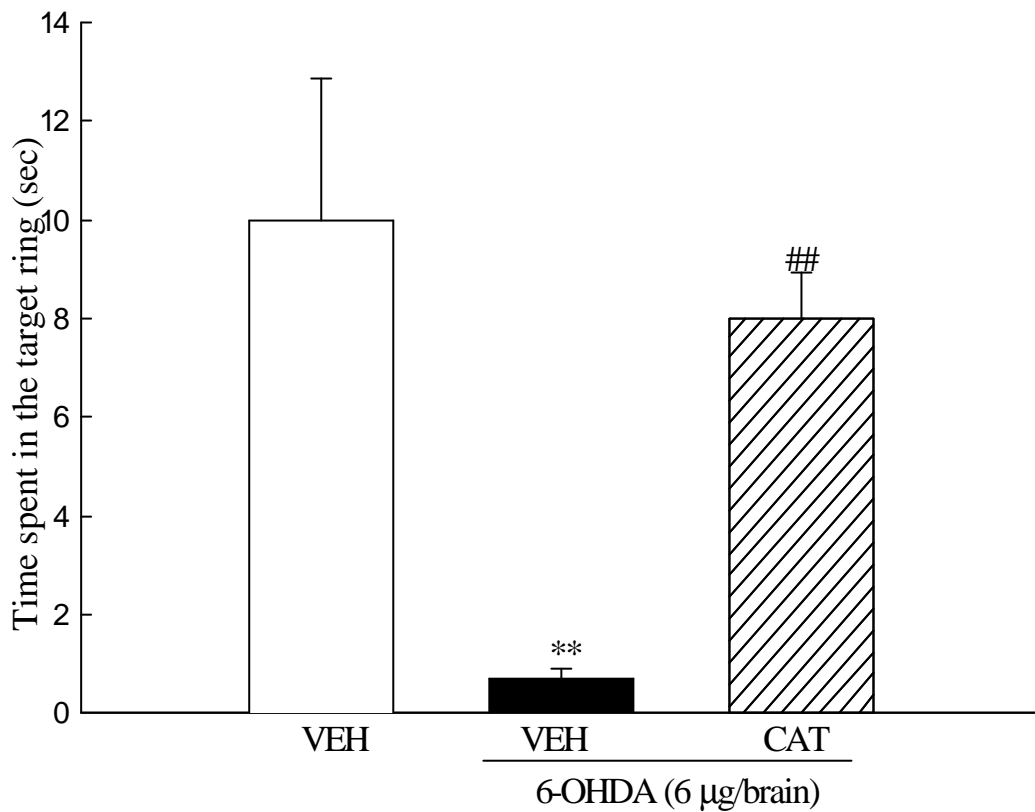


Fig. 48. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in 6-OHDA-treated rats. (n=12). **P< 0.01 compared with VEH group. ##P< 0.01 compared with 6-OHDA/VEH group.

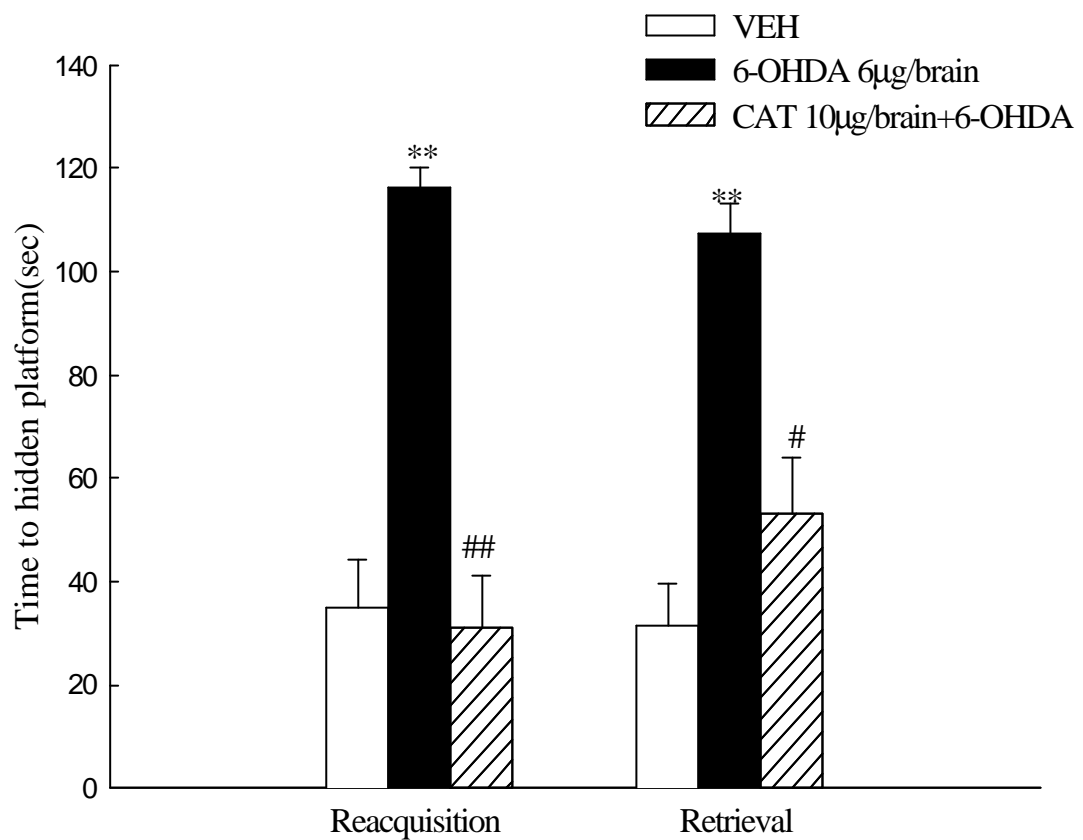


Fig. 49. Effects of catalpol (CAT,10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in 6-OHDA-treated rats. (n=12).**P<0.01 compared with VEH group. #P< 0.05, ##P < 0.01 compared with 6-OHDA group.

4. 梓醇對海馬迴輸注腎上腺素 β 拮抗劑 propranolol 誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

PROP(80 ng/brain)於訓練前雙側海馬回給藥，水迷宮之學習操作能力出現障礙，而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.)，並不能改善 PROP (80 ng/brain)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如 Fig.50)，進一步探討於參考、工作記憶，PROP (80ng/brain)於訓練前雙側海馬回給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.)，並不具改善的作用(如 Fig. 51、Fig. 52)。由此可知梓醇改善學習障礙作用與中樞血中樞腎上腺素 β 神經系統無關。

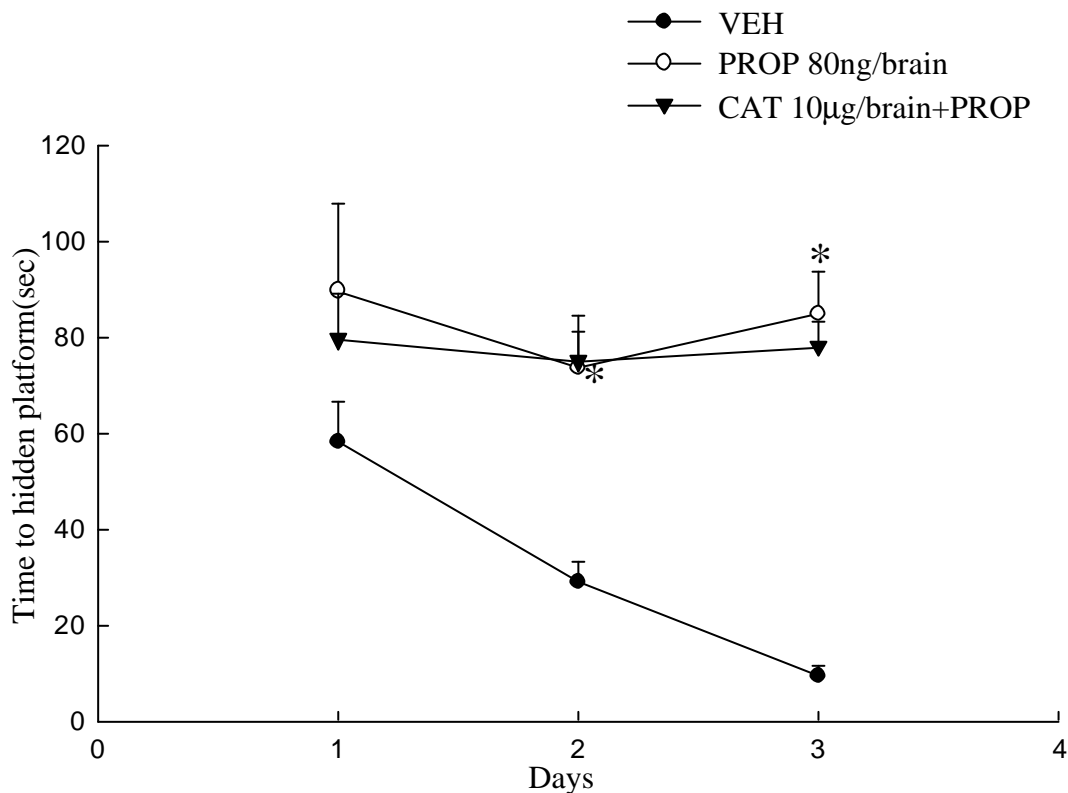


Fig. 50. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in propranolol (PROP)-treated rats. *P<0.05 compared with VEH group.

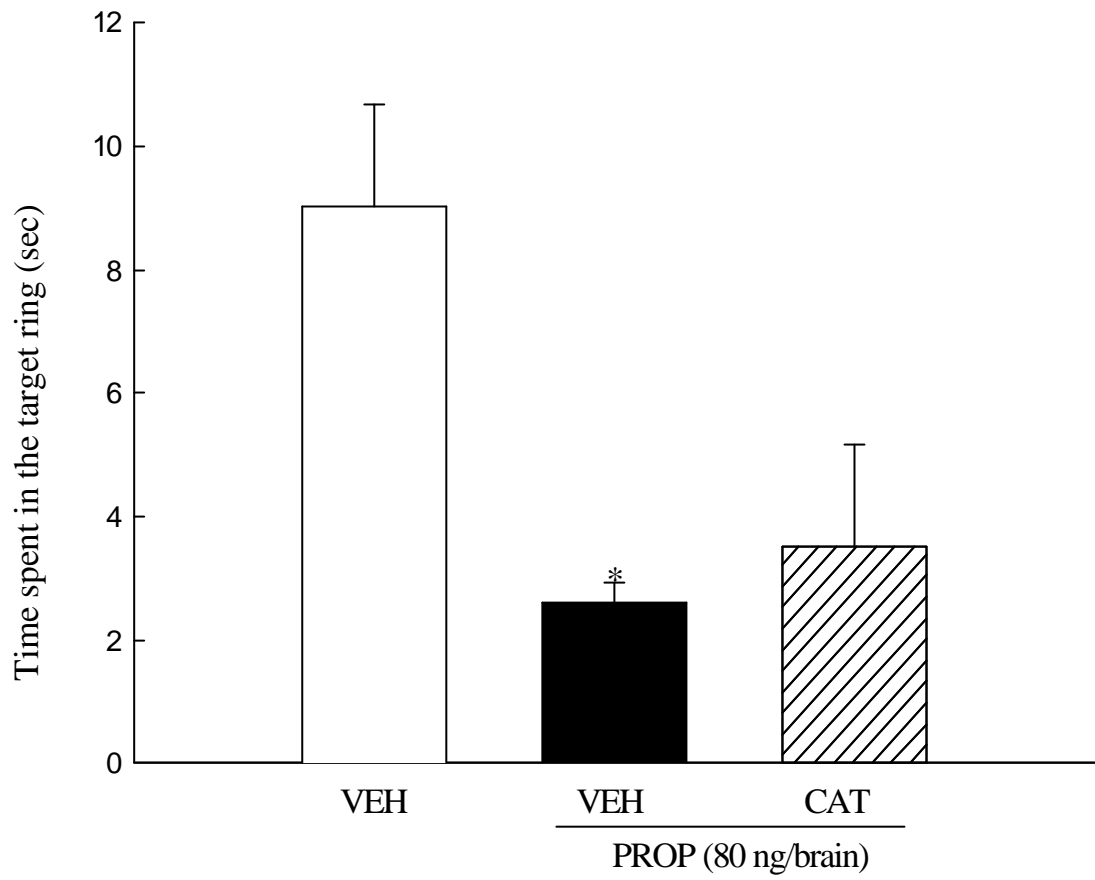


Fig. 51. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in propranolol (PROP)-treated rats. (n=12). *P< 0.05 compared with VEH group.

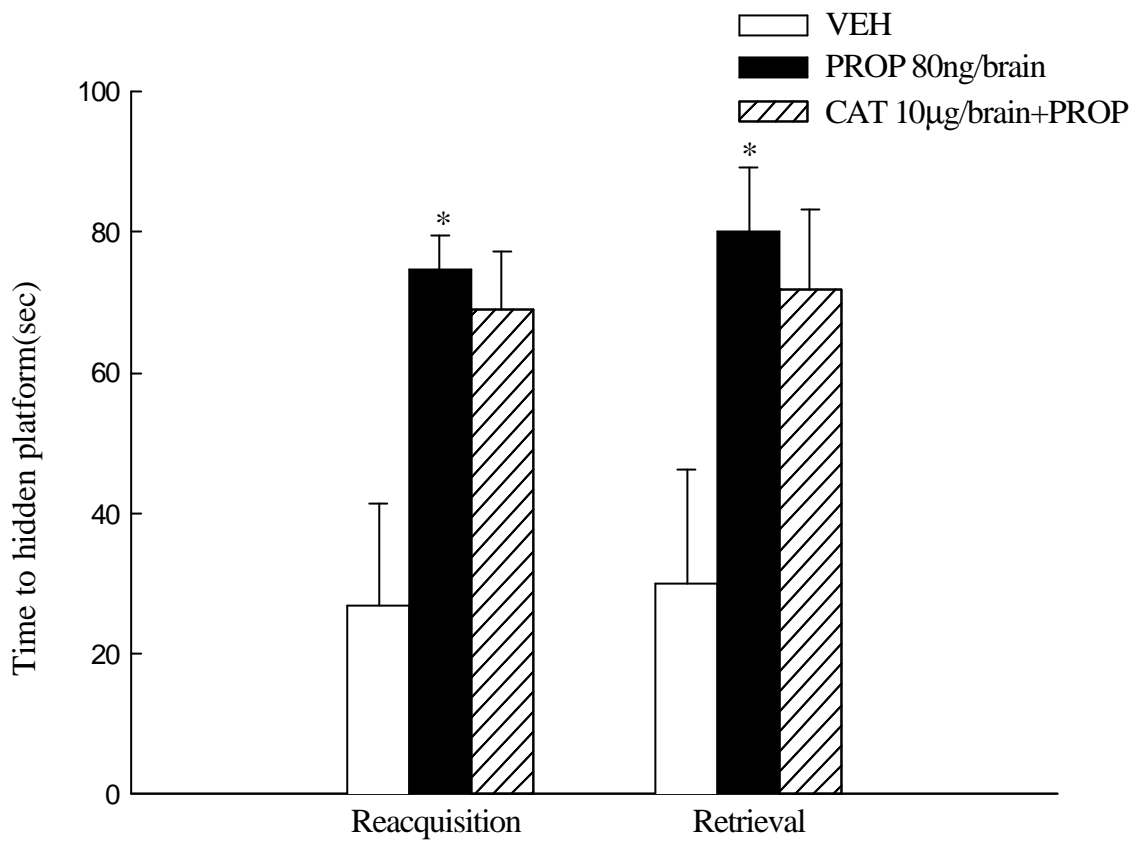


Fig. 52. Effects of catalpol (CAT,10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in propranolol (PROP)-treated rats. (n=12). *P<0.05 compared with VEH group.

5. 梓醇對海馬迴輸注腎上腺素 α_2 拮抗劑 yohimbine 誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

Yohimbine (YOH, 80 ng/brain) 於訓練前雙側海馬迴給藥，水迷宮之學習操作能力出現障礙，而梓醇於學習操作前腦室給予 (CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.)，並不能改善 YOH (80 ng/brain) 造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如 Fig.53)，進一步探討於參考、工作記憶，YOH (80ng/brain) 於訓練前雙側海馬迴給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇於學習操作腦室給予 (CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.)，並不具改善的作用 (如 Fig.54、Fig.55)。由此可知梓醇改善學習障礙作用與中樞血中腎上腺素 α_2 神經系統無關。

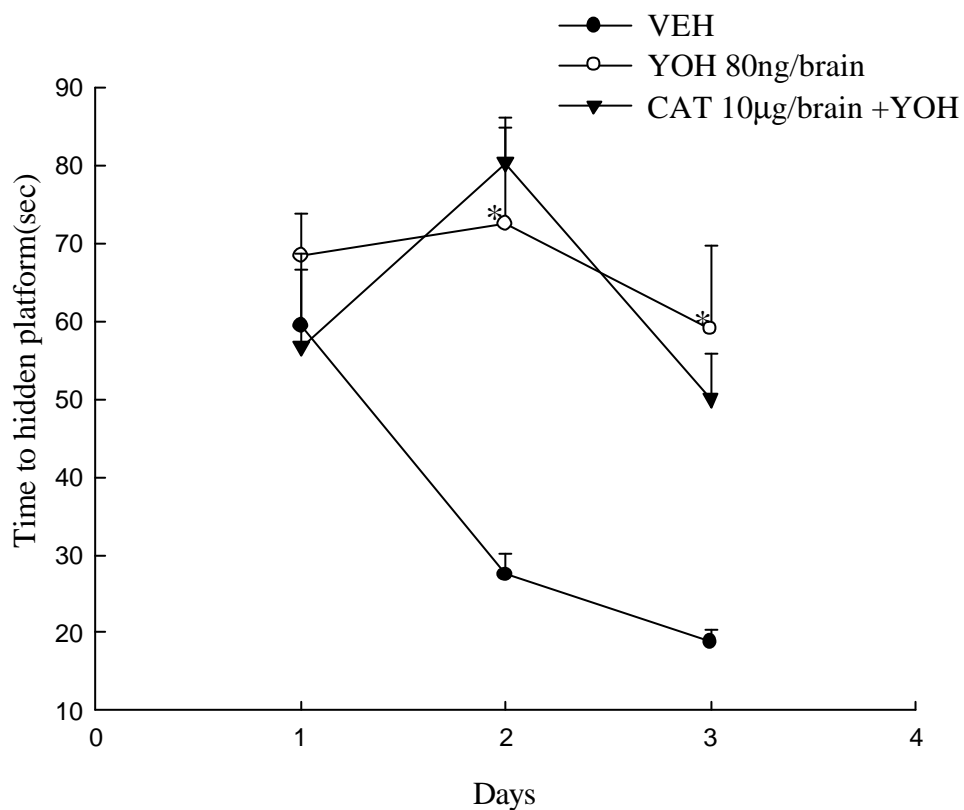


Fig. 53. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in yohimbine (YOH)-treated rats. (n=12). *P<0.05 compared with VEH group.

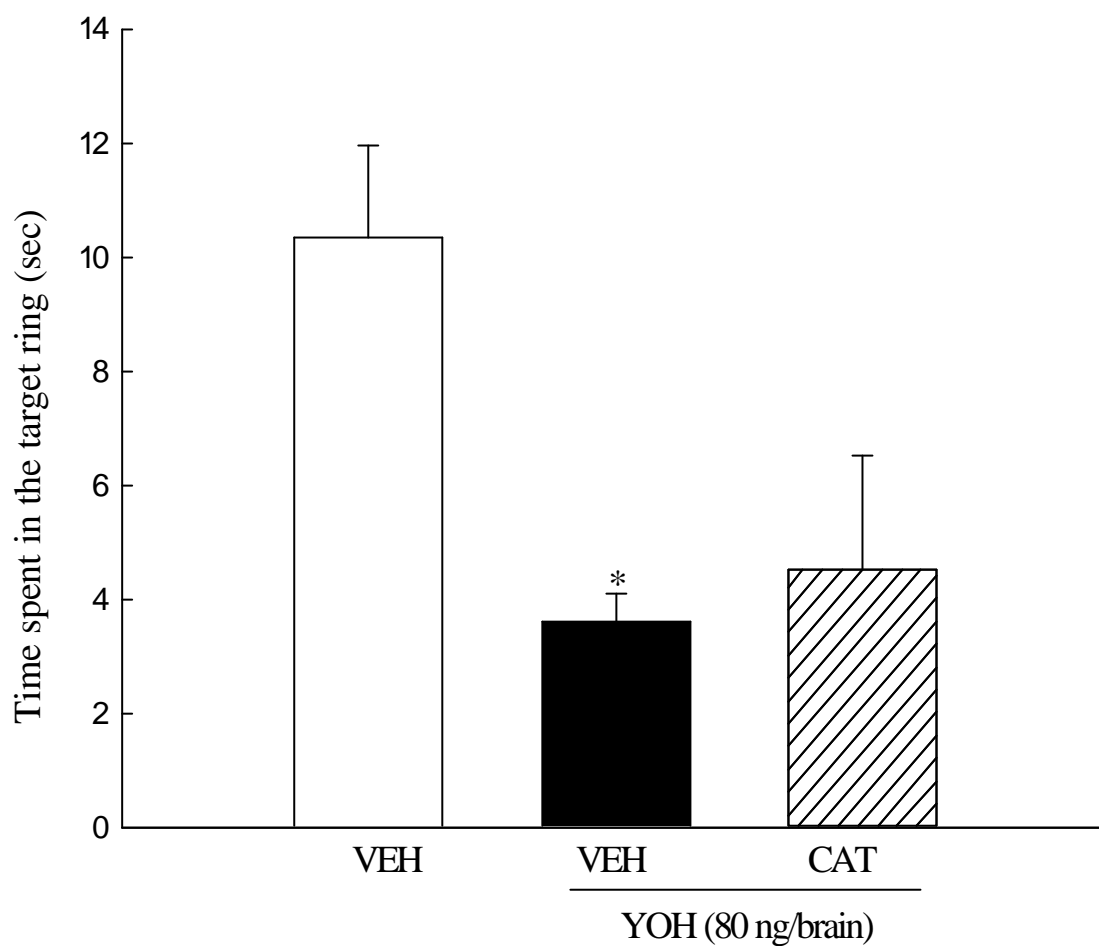


Fig. 54. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in yohimbine(YOH)-treated rats. (n=12). *P< 0.05 compared with VEH group.

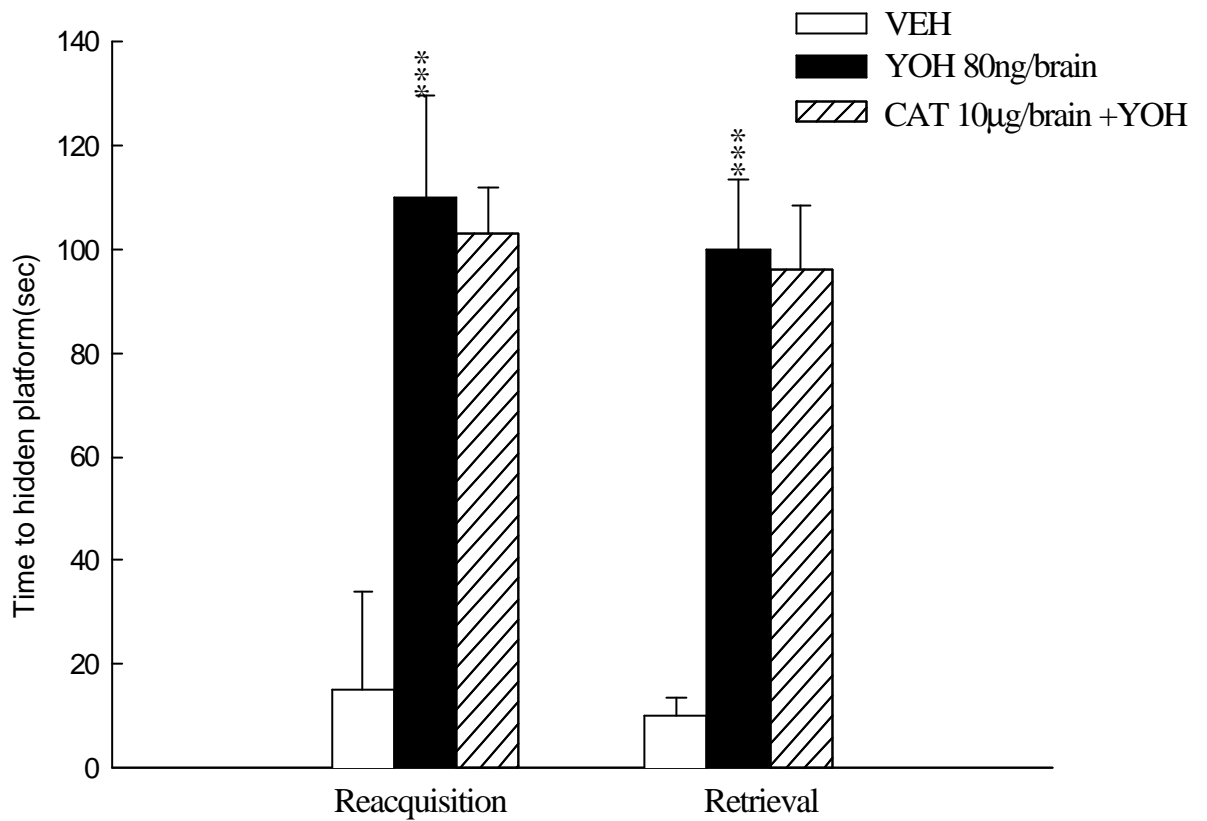


Fig.55. Effects of catalpol (CAT,10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in yohimbine (YOH)-treatad rats. (n=12). ***P<0.001 compared with VEH group.

6. 梓醇對海馬迴輸注乙醯膽鹼拮抗劑scopolamine誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

scopolamine(SCOP 3.2 ng/brain)於訓練前雙側海馬迴給藥,水迷宮之學習操作記憶出現障礙但並不顯著,而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.),可改善scopolamine (SCOP 3.2 ng/brain)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙但並不顯著(如Fig. 56),進一步探討對參考、工作記憶之影響,scopolamine(SCOP 3.2 ng/brain)於訓練前雙側海馬迴給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙,而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.),可明顯改善Scopolamine(SCOP 3.2 ng/brain)造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如Fig. 57、Fig. 58)。

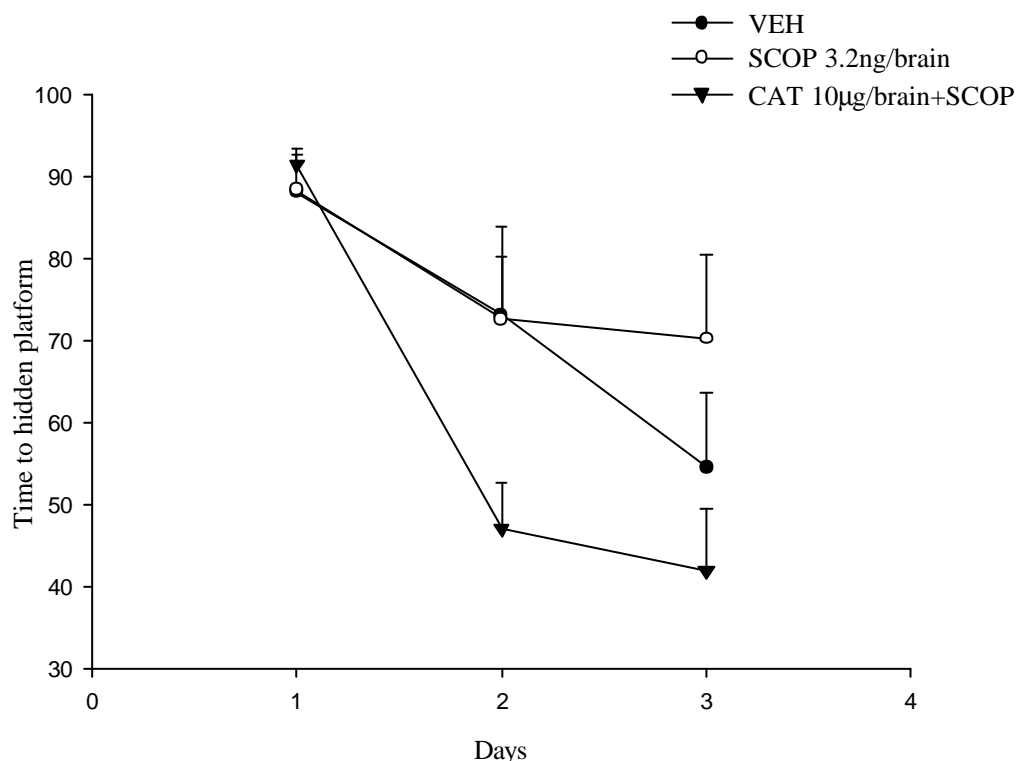


Fig. 56. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats .

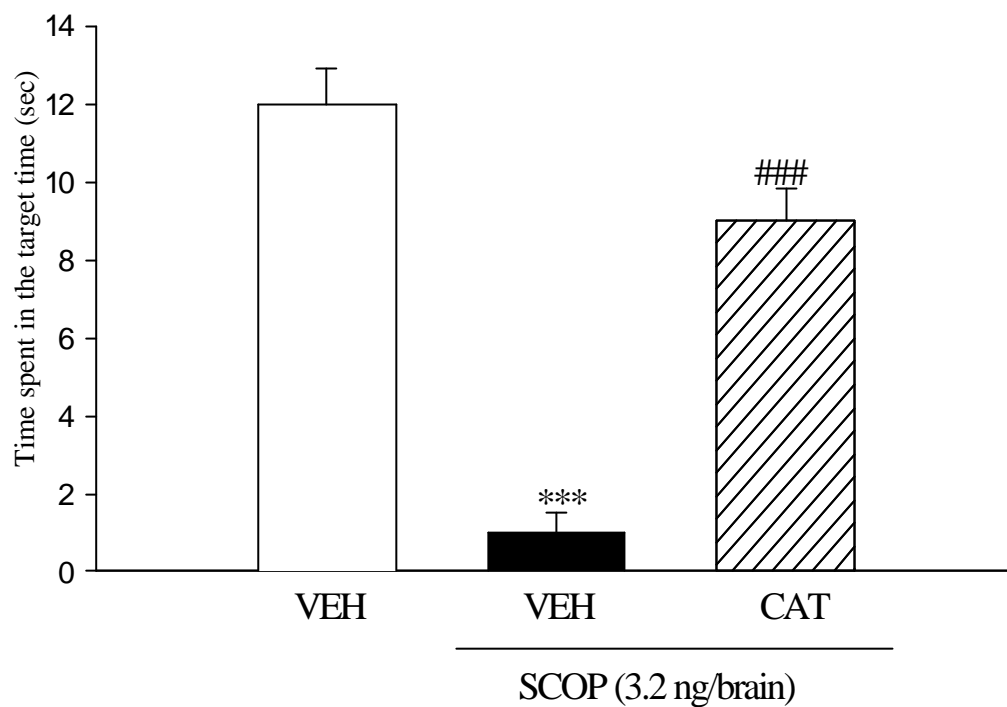


Fig. 57. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in scopolamine (SCOP)-treated rats. (n=12). ***P < 0.001 compared with VEH group. ###P < 0.001 compared with SCOP/VEH group.

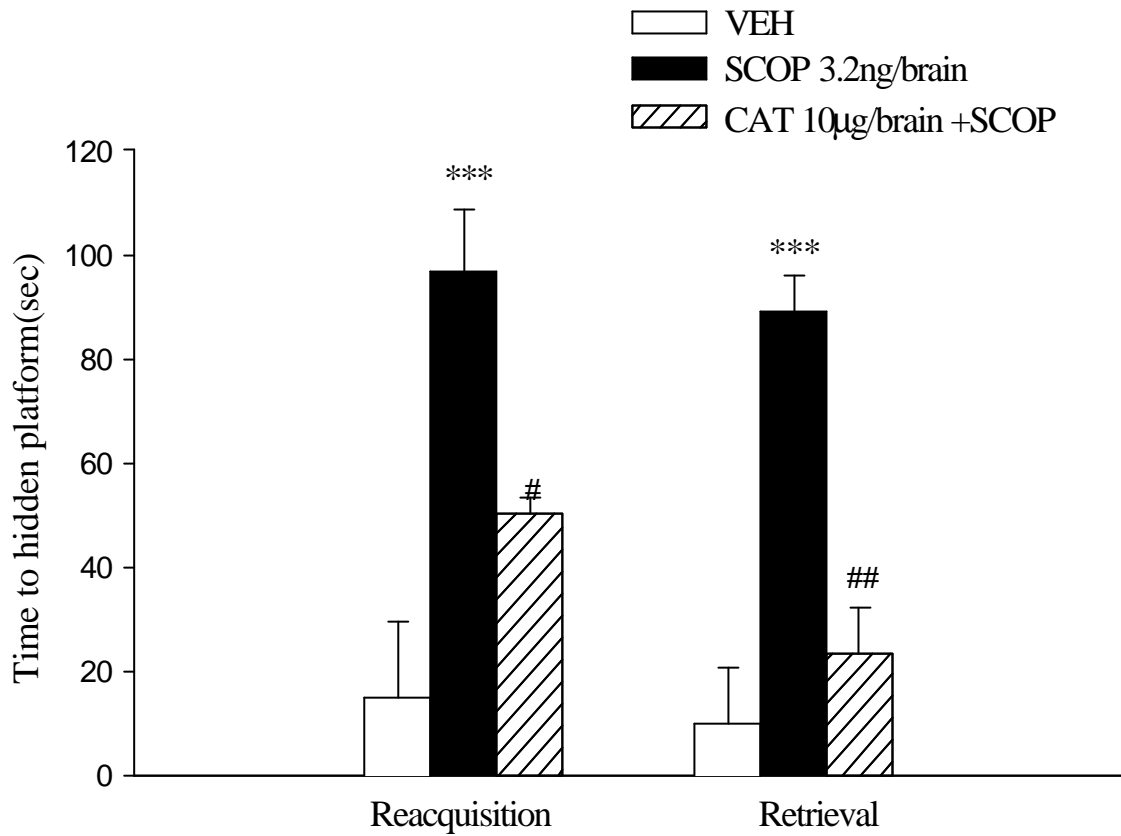


Fig. 58. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on working memory in the water maze test in scopolamine(SCOP)-treated rats.(n=12). ***P< 0.001 compared with VEH group. #P< 0.05, ##P< 0.01 compared with SCOP group.

7. 梓醇對海馬迴輸注腎上腺素 α_1 拮抗劑 phenoxybenzamine 誘發水迷宮學習記憶障礙之影響

phenoxybenzamine (PHEN 80 ng/brain)於訓練前雙側海馬迴給藥，水迷宮之學習操作能力出現障礙，而梓醇於學習操作前腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.)，能明顯改善 PHEN (80 ng/brain)造成大鼠於水迷宮學習操作之障礙 (如 Fig. 59)，進一步探討於參考、工作記憶，PHEN (80 ng/brain)於訓練前雙側海馬回給藥會造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之障礙，而梓醇於學習操作腦室給予(CAT 10 μ g/brain i.c.v.)，可改善 PHEN (80ng/brain)造成大鼠於水迷宮參考、工作記憶之再學習與記憶再現障礙(如 Fig. 60、Fig. 61)。由此可知梓醇改善學習障礙作用與中樞血中樞腎上腺素 α 神經系統有關。

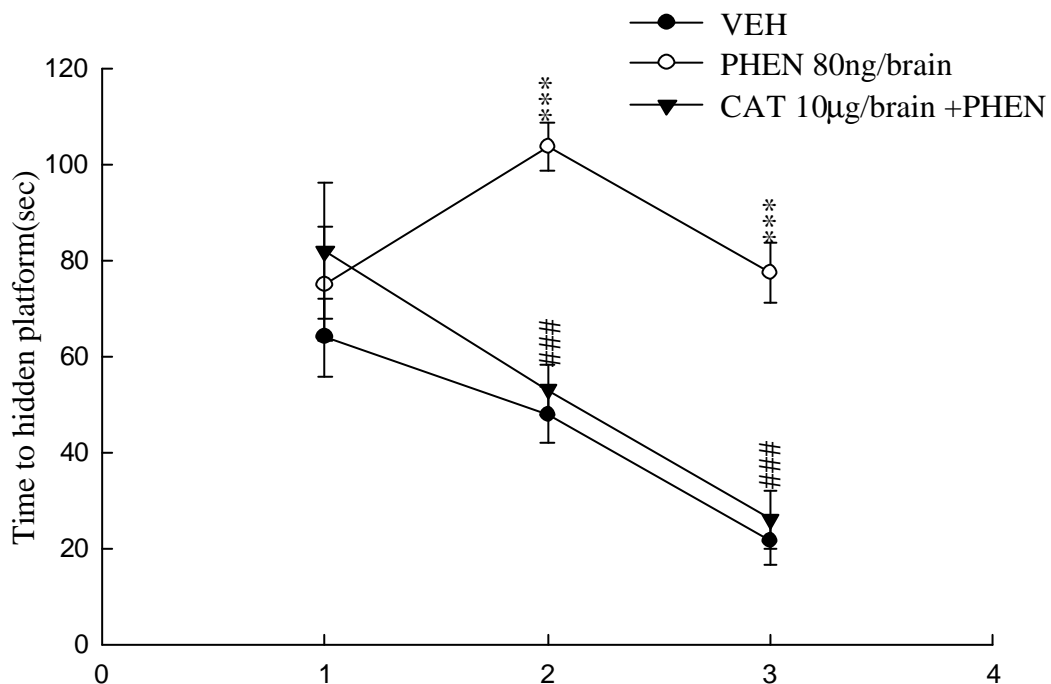


Fig. 59. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the spatial learning in the water maze test in phenoxybenzamine (PHEN)-treated rats. *** $P < 0.001$ compared with VEH group. ### $P < 0.001$ compared with PHEN group.

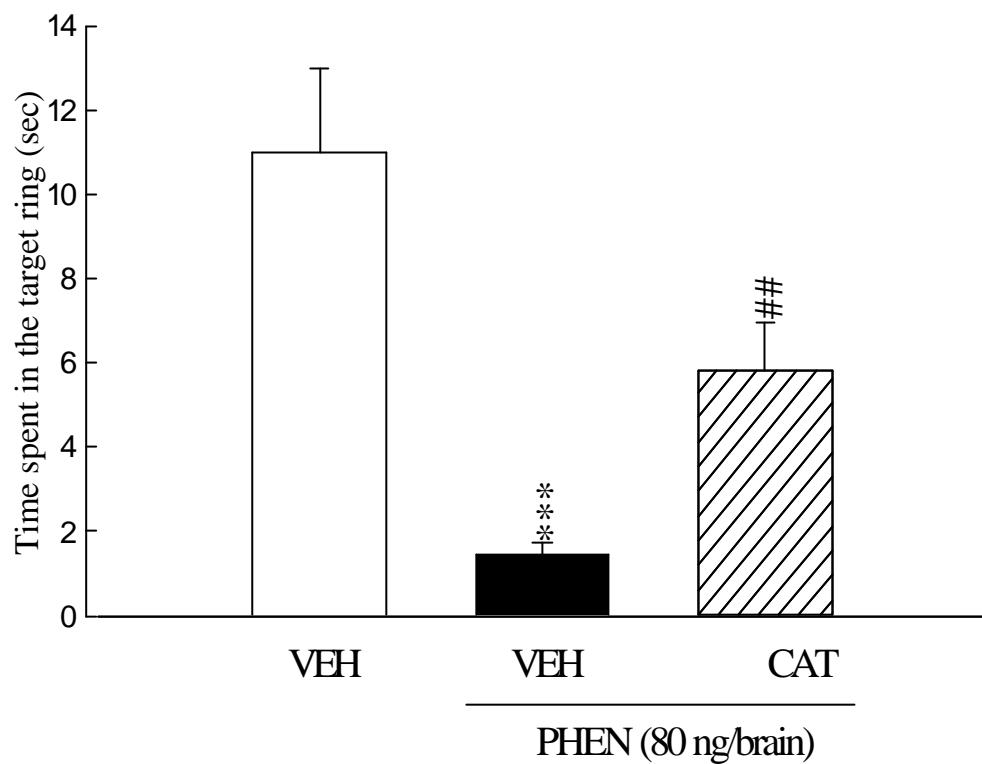


Fig. 60 .Effects of catalpol (CAT 10 μ g/brain i.c.v.) on the reference memory in the water maze test in phenoxybenzamine (PHEN)-treated rats. (n=12). ***P< 0.001 compared with VEH group. ###P< 0.01 compared with PHEN /VEH group.

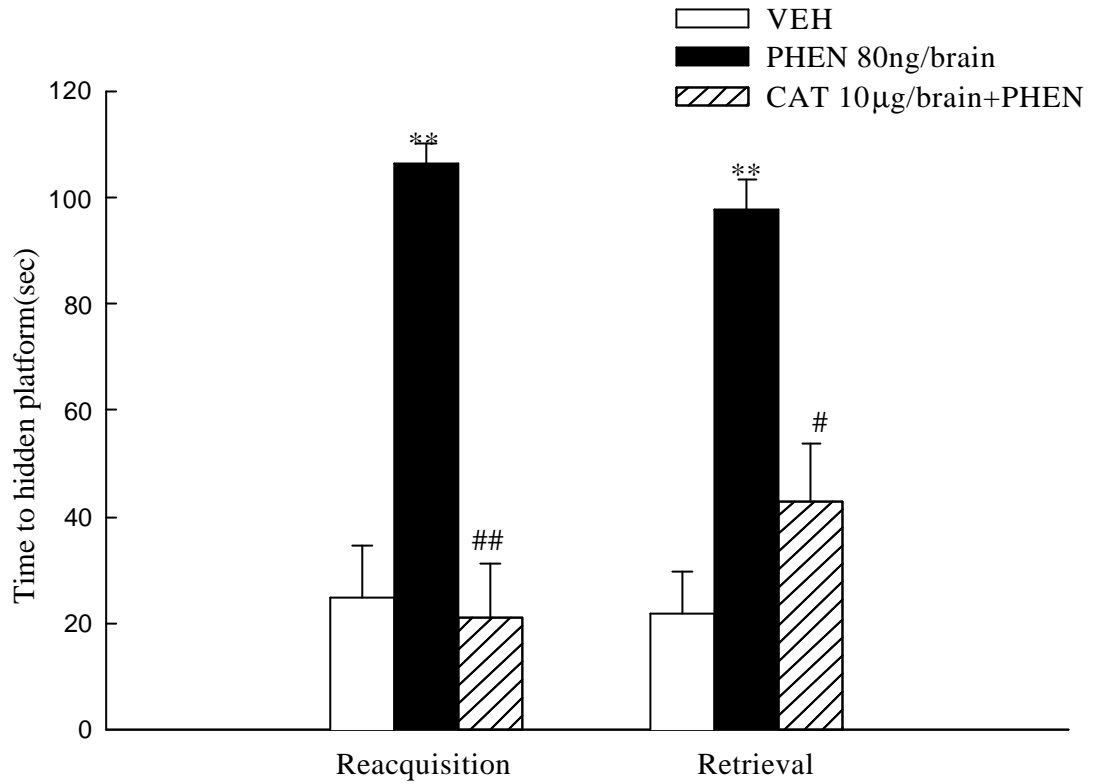


Fig. 61. Effects of catalpol (CAT, 10 µg/brain i.c.v.) on the working memory in the water maze test in phenoxybenzamine (PHEN)- treated rats. **P< 0.01 compared with VEH group. #P<0.05, ##P<0.01 compared with PHEN group.

八、單胺濃度 (Monoamine) 之測定

1. 梓醇對腦缺血大鼠海馬迴區之單胺及其代謝物濃度影響

在海馬回測得的結果如(Fig. 62)所示：大鼠雙側頸動脈結紮 21 天後僅單胺 DA 與 DOPAC 有明顯升高；而梓醇(CAT 10 μ g/brain i.c.v.) 治療組皮質區中 NE、5-HT 值有升高的情形，VMA、DA、DOPAC、HVA 值則無作用

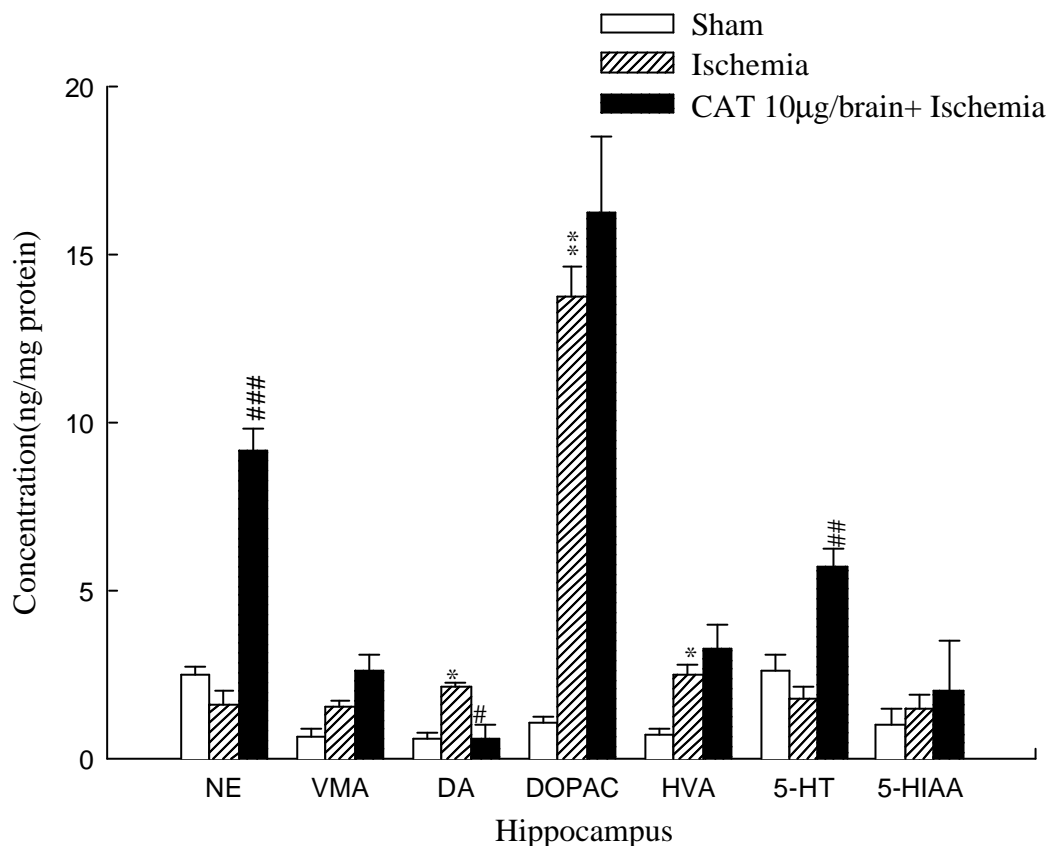


Fig. 62. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the concentration of monoamine in the hippocampus of ischemia rats. (n=12). * $p < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with Sham group. ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ compared with Ischemia group.

2. 梓醇對腦缺血大鼠皮質區之單胺及其代謝物濃度影響

在皮質區測得的結果如(Fig.63)所示:大鼠雙側頸動脈結紮 21 天後僅單胺 DA 有明顯升高, 5-HIAA 有明顯下降; 而梓醇 (CAT 10 μ g/brain i.c.v.) 治療組皮質區中 NE、HVA、5-HIAA 值有升高 的情形, VMA、DA、DOPAC、5-HT 值則無明顯作用

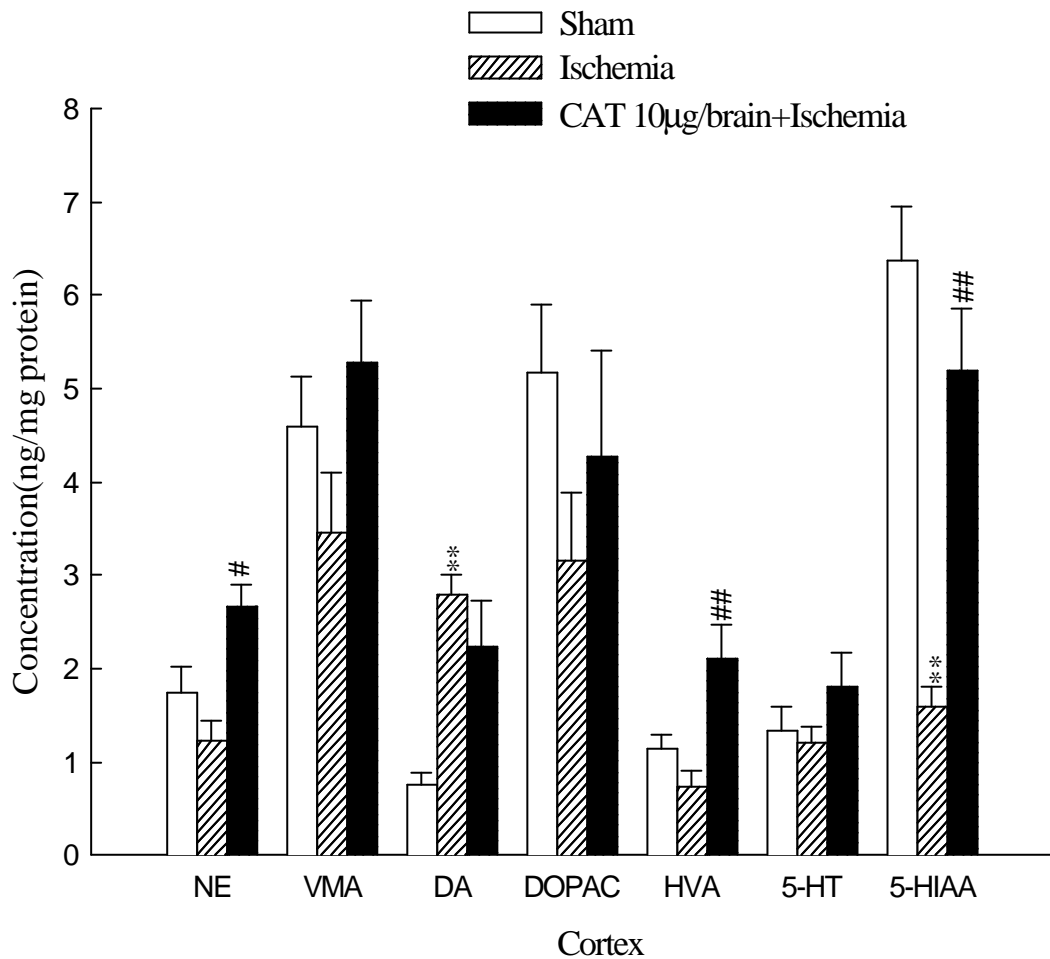


Fig. 63. Effects of catalpol (CAT, 10 μ g/brain i.c.v.) on the concentration of monoamine in the cortex of ischemia rats. (n=12). **P < 0.01 compared with Sham group. #P < 0.05, ##P < 0.01 compared with Ischemia group

3. 梓醇對大鼠側腦室輸注 amyloid β peptide-(1-40)之單胺及其代謝物濃度影響。

在皮質區測得的結果(如 Fig. 64)所示：Amyloid β peptide-(1-40)連續輸注 19 天後 DA、DOPAC、HVA 有明顯上升，而 VMA 有明顯下降；而梓醇 (CAT 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) 治療組皮質區中，NE、5-HIAA 值有升高的情形，VMA、DA、DOPAC、HVA、5-HT 值則無明顯作用。

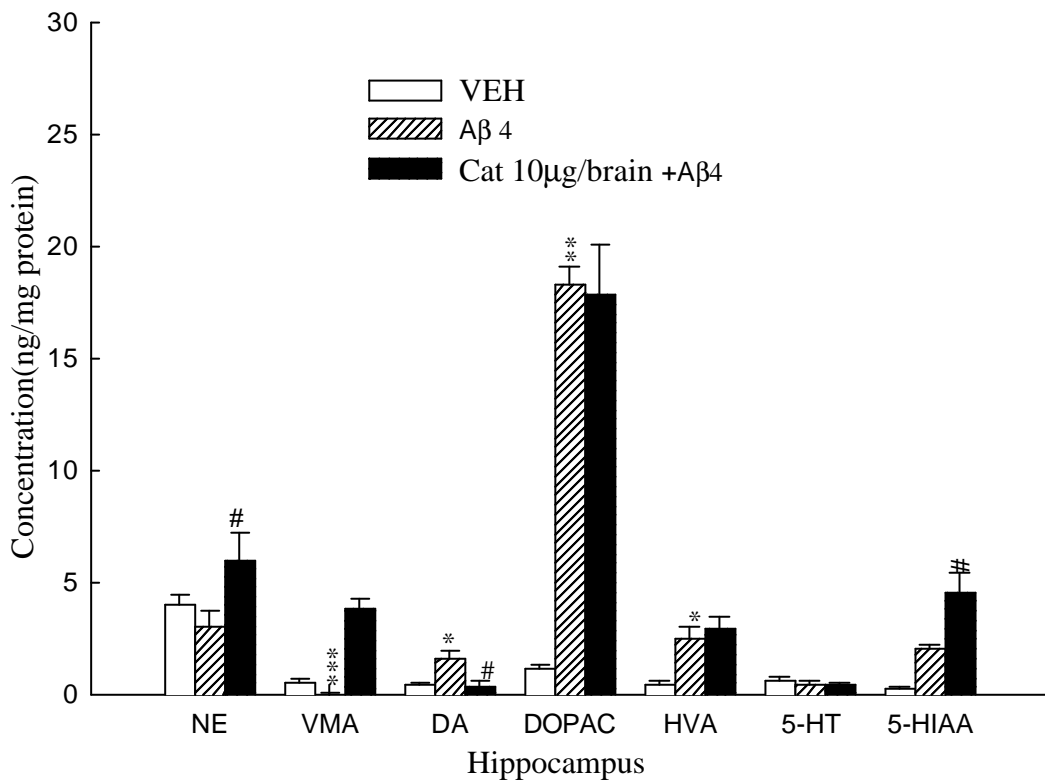


Fig. 64. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the concentration of monoamine in the hippocampus of A β 4-infused rats. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared with VEH group. # $P < 0.05$, compared with A β 4-infused group.

4. 梓醇對大鼠側腦室輸注 amyloid β peptide-(1-40)皮質區之單胺及其代謝物濃度影響。

在皮質區測得的結果(如 Fig. 65)所示：Amyloid β peptide-(1-40)連續輸注 19 天後 DA 有升高、5-HIAA 有下降；而梓醇 (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) 治療組皮質區中，NE、5-HIAA 值有升高的情形，VMA、DA、DOPAC、HVA、5-HT 值則無明顯作用

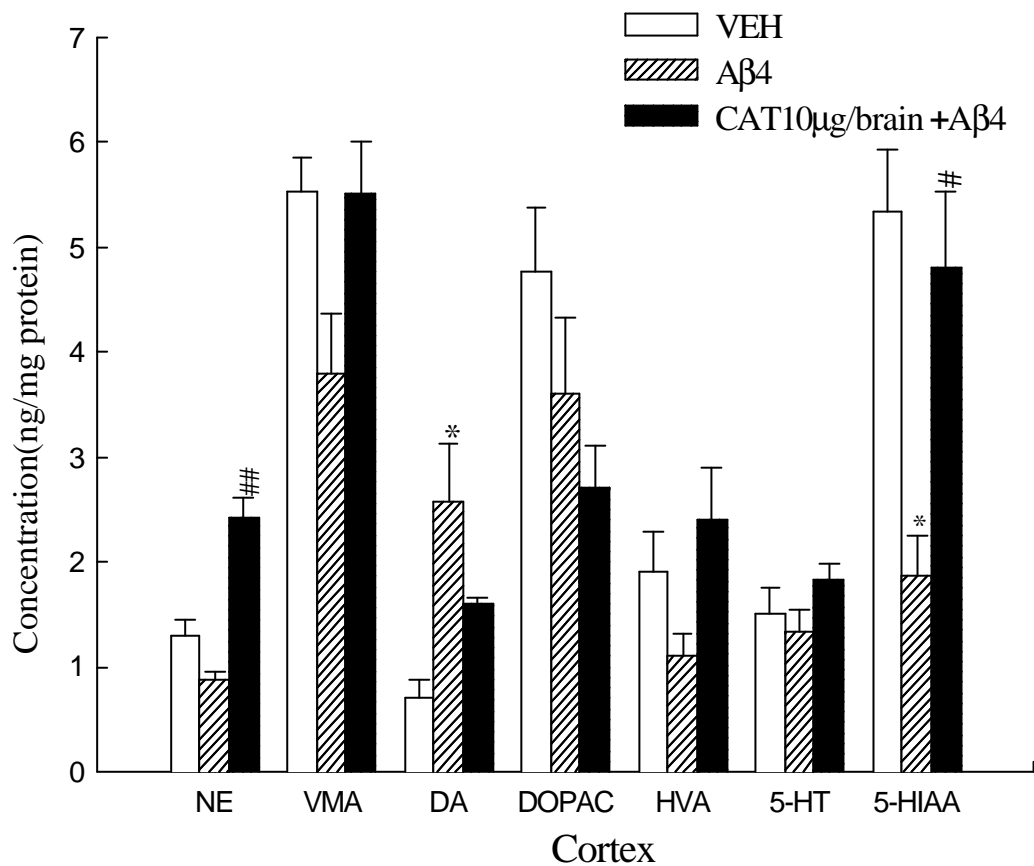


Fig. 65. Effects of catalpol (CAT, 10 $\mu\text{g}/\text{brain}$ i.c.v.) on the concentration of monoamine in the cortex of A β 4-infused rats.(n=12). *P<0.05 compared with Sham group. #P<0.05, ##P<0.01 compared with A β 4- infused group.

第五章 討 論

依92年行政院主計處國情統計通報(第170號)，90年底台灣65歲以上老年人口已達197.3萬人(佔總人8.8%)癡呆症為老年人常發生的疾病，依統計罹患率為65歲以上人口之6%，對社會造成很大影響，故智能增進劑之研究，為刻不容緩之課題。

癡呆病症類似中醫善忘、鬱證、癩疾等范疇，發病機理主要在于年老心血漸耗，腎精虧虛所致⁽¹²¹⁾。傳統方劑六味地黃丸是滋補腎陰之名方，主治肝腎陰虛⁽¹²⁾，依謝明村教授等研究指出六味地黃丸可以改善SCOP 誘導之大鼠被動迴避障礙⁽¹³⁻¹⁴⁾，地黃為其主藥之一。

地黃始載於神農本草經上品，為滋陰補腎藥，具鎮靜、利尿⁽¹²²⁾、降血糖、抗衰老⁽⁴⁾和防止腦組織缺血損傷⁽¹²³⁾等作用，市售品依炮製之不同有生地、熟地之分，其已公布之成分大致相似，然其易被高溫破壞之成分梓醇(catalpol)⁽¹²⁴⁾，生地即比熟地含量高⁽¹²⁵⁾。然生地黃與其成分梓醇對記憶過程之作用尚未見有研究。因此生地黃與其活性成分梓醇之改善學習記憶作用及其作用機轉，有待開發與探討。

在我們之前報告^(13,126)指出大鼠的痛閾值約為0.87-0.89 mA，於0.75-0.80 mA的電刺激只會引起退縮反應。因此首先我們使用0.8 mA之電刺激之被動迴避反應來探討地黃甲醇粗抽物增強智能之作用，結果顯示地黃甲醇粗抽物與其正丁醇層粗抽物，可明顯增強低刺激下大鼠之被動迴避反應，但水層之作用不明顯，因此我們瞭解地黃具改善正常大鼠學習記憶之效果,其主要成分於正丁醇層而不是在水層。

為了篩選防治癡呆的藥物，一般將模擬癡呆主要病症，學習記憶障礙的動物作為癡呆的動物模型。故本研究接著即採用幾種比較常見的癡呆動物模型，有用于藥物初篩的記憶障礙模型採用化學藥品如SCOP 形成記憶障礙、實驗性腦缺血所致癡呆模型如雙側頸總動脈結

紮模型、老化的動物模型如類澱粉樣蛋白 (A β)輸注之病理模型等來探討地黃改善學習記憶之機制。

Quartermain 及 Leo 發現給予大鼠 SCOP 後，可使腦內 cholinergic neuron 減少而誘發學習行為操作之障礙⁽⁶⁹⁻⁷²⁾，故乙醯膽鹼拮抗劑 SCOP 誘發之智能障礙型態，廣被使用於篩選各類智能增進劑開發之動物模式⁽¹²⁷⁾。Edward 亦提出報告，給予 SCOP (1mg/kg, i.p.) 會造成 anterograde memory 損傷。另有研究報告指出阿爾滋海默氏病人腦內 basal forebrain 之 NBM 區及其支配之 frontal cortex、parietal cortex、basolateral amygdala 區等有極廣泛之細胞損減現象，而膽鹼乙醯轉移酶 (ChAT)、乙醯膽鹼酯酶 (AChE) 之密度及乙醯膽鹼之濃度亦有明顯降低現象^(101,103)。由此可知在阿爾滋海默氏病人其中樞 cholinergic system 之功能亦明顯下降^(100,101,104)，故本研究以 1mA, 2 秒電刺激之被動迴避反應，SCOP 來誘發大鼠學習獲得障礙來評估地黃之改善作用，於訓練前投與 SCOP，可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需乙醯膽鹼神經系統之參與，結果與 Quartermain 及 Leo 之研究相符，而地黃甲醇粗抽物與其正丁醇層粗抽物有效成分梓醇 (10-30 mg/kg) 皆可明顯改善因 SCOP 誘發之大鼠被動迴避學習障礙，其中有效成分梓醇投與 10mg/kg 之改善效果比 30mg/kg 好，故梓醇於以下之研究皆以 10 mg/kg 來探討。顯示地黃具功能而改善因 SCOP 誘發之大鼠學習獲得障礙，其中更以有效成分梓醇效果最好。

事實上，人類記憶型態甚多，因此相應建立之動物學習模式亦甚多，如：被動迴避學習反應 (passive avoidance learning)、主動迴避反應 (active avoidance learning)、水迷宮 (water maze)、八臂式迷路 (8 radial arm maze) ... 等等；而智力增進劑之開發研究，應於各類學習模式及各種型態之學習記憶障礙均具有一定之增強或改善作用。

於水迷宮試驗中，主要是偵測動物對其所處環境標示物體空間位置的學習記憶能力，觀察動物入水至找到並安全爬上平台之時間稱空間性學習操作⁽¹²⁸⁾，屬較複雜之空間性學習記憶形態，屬於強迫性學習可廣泛的探討長期與短期記憶⁽¹²⁹⁾，故本研究繼續依此模式操作，探討地黃改善學習記憶之機制，於訓練前投與 SCOP 結果與 Bertrand 研究的相符會造大鼠水迷宮學習操作、參考記憶與工作記憶障礙⁽¹³⁰⁾，而正丁醇層粗抽物與其有效成分梓醇可明顯縮短大鼠尋找平台時間、延長移除平台後大鼠於原平台處搜尋時間，與縮短平台位置不固定尋找平台時間，故可改善因 SCOP 誘發之水迷宮學習操作、參考記憶與工作記憶障礙、水層皆無明顯效果。此顯示地黃正丁醇層粗抽物、有效成分梓醇不僅對簡單之學習操作障礙有改善之效果，複雜的亦具顯著效果，其中更以有效成分梓醇改善效果更顯著。

Pulsinelli 及 Brierley 等研究報告以大鼠腦雙側頸動脈永久結紮法可在未麻醉大鼠產生腦部缺血⁽¹¹⁴⁾，且 Nabeshima 研究證實阻塞雙側頸動脈可產生腦部缺血，於阻塞後第十天，會產生被動迴避學習反應障礙⁽⁴⁾，因此本研究乃採用此一學習與記憶障礙的動物模式繼續評估中藥地黃對腦缺血動物學習記憶障礙之改善作用。

本研究結果發現阻塞雙側頸動脈產生腦部缺血之動物會造成被動迴避及在水迷宮試驗中空間性學習操作、參考記憶、工作記憶之再學習與再現等學習操作能力之障礙，故腦缺血大鼠可誘導擬似腦血管性癡呆；此結果與其他研究學者針對腦缺血大鼠所造成之神經損害及認知能力障礙相符⁽⁴⁾，顯示腦缺血後確可造成各類學習模式之學習操作能力障礙。而地黃甲醇粗抽物與正丁醇層粗抽物、水層(300 mg/kg)、有效成分梓醇(10-30 mg/kg)可明顯改善腦缺血誘發大鼠被動迴避學習操作障礙。另地黃甲醇粗抽物與正丁醇層粗抽物、有效成分梓醇可明顯縮短腦缺血大鼠尋找平台時間、延長移除平台後腦缺血大鼠於原平

台處搜尋時間，與縮短平台位置不固定尋找平台時間，故可改善水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙，但水層不具明顯改善作用，此可能主因水層所含之有效成分梓醇較少，故比較不能改善因腦缺血造成複雜的學習操作障礙。另於主動迴避學習操作中。投於大鼠有效成分梓醇發現更可明顯增加腦缺血誘發主動迴避學習操作障礙中主動迴避之次數。

據邵文杰等之研究指出，地黃可抑制因腦缺血造成 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、ATPase活性升高而將大量ATP水解，故地黃可保護腦組織避免ATP耗竭引起缺血損傷⁽¹³¹⁾，故本研究發現地黃與其有效成分梓醇能改善腦缺血後學習障礙之機轉可能與其保護腦組織避免ATP耗盡引起缺血損傷有關，則有待研究。

老人癡呆症主由類澱粉樣蛋白於大腦皮質及海馬回內過度分泌，而和體內的過氧化物形成惡性循環，氧化脂質使神經病變⁽¹³²⁻¹³⁵⁾、或是類澱粉樣蛋白與過磷酸化之 tau protein 形成雙股螺旋纖維後，再結合 apoE 引起神經糾結⁽¹³⁶⁾、或是類澱粉樣蛋白結合於星形膠狀細胞刺激生炎症反應⁽¹³⁷⁾、或是類澱粉樣蛋白造成胞內鈣離子濃度上升引發神經細胞衰變死亡⁽¹³⁸⁾等致病途徑，老人癡呆症便由此起始。而阿爾茲海默症常會造成病人認知與記憶力等的減退，其中類澱粉樣蛋白亦一直是影響學習記憶之重要因子。亦有研究指出，當在大鼠腦部側腦室內連續輸注類澱粉樣蛋白，可導致似老年斑樣的沉積，並造成神經損壞與學習操作能力障礙，可為擬似阿爾茲海默症之動物模式⁽¹⁰⁾。故本研究依此模式於大鼠側腦室連續輸注類澱粉樣蛋白來誘發擬似阿爾茲海默症鼠學習障礙，依被動迴避反應結果顯示，類澱粉樣蛋白能誘發擬似阿爾茲海默症之學習操作障礙。因此本研究繼續以此擬似癡呆模式來評估地黃有效成分梓醇改善學習操作障礙之作用，結果顯示梓醇可明顯的改善大鼠側腦室連續輸注類澱粉樣蛋白誘發擬似阿爾茲海默症鼠學

習障礙包含被動迴避反應中延長明室滯留時間與主動迴避反應中增加主動迴避之次數、可明顯縮短擬似阿爾茲海默症鼠尋找平台時間(學習操作)、延長移除平台後大鼠於原平台處搜尋時間(參考記憶)，與縮短平台位置不固定尋找平台時間(工作記憶)，故可改善水迷宮學習操作、參考記憶之障礙，但對工作記憶之改善並不明顯。

接著繼續探討梓醇在腦部區域於學習記憶所扮演的角色上，Mishkin 研究曾指出 hippocampus 在學習記憶過程所扮演之角色密不可分⁽¹³⁹⁾，而 Olton 等於 1987 年之研究則認為 memory 主要係因 hippocampus 之參與而完成⁽¹⁴⁰⁾；故 hippocampus 參與不同之學習記憶形態。事實上，早期研究中認為 hippocampus 區主要負責貯存空間性記憶⁽¹⁴¹⁾，而在 1986 年 Teyler 及 Discenna 更明確指出 hippocampus 區負責一切學習型態之刺激與反應間的連結⁽¹⁴²⁾；因此，hippocampus 區負責了學習記憶之統合，其地位益發顯得重要。而在被動迴避學習反應後，發現 hippocampus、amygdala 區 NE 之 turnover 有增加現象⁽¹⁴³⁾。另在神經解剖研究上，已知 hippocampus 區接受來自 locus coeruleus 之 noradrenergic neurons、medial raphe 之 serotonergic neurons 或 medial septum 之 cholinergic neurons 的支配，而 medial septum 之 cholinergic neurons 另又接受 medial raphe 之 serotonergic neurons 的支配⁽¹⁴⁴⁾。當 raphe 區給予 5,7-DHT 可誘發學習記憶障礙；更指出其所造成障礙可能係經由影響 hippocampus 區所致⁽¹⁴⁵⁾。事實上，Decker 及 McGaugh 即指出大鼠學習記憶過程可能係由腦內神經迴路-raphe-septo-hippocampal 神經路徑所操縱⁽¹⁴⁶⁾。

本研究以 5,7-DHT、6-OHDA、AF64A 投於腦部不同區域來探討地黃有效成分梓醇改善學習記憶障礙與中樞神經系統之關係，5,7-DHT 為中樞 serotonergic system 之神經類毒素，可造成突觸前神經節之截斷退化且可造成動物學習記憶操作能力之障礙。腦部 dorsal raphe 區給

予 5,7-DHT (25 $\mu\text{g}/\text{brain}$)破壞兩側 dorsal raphe 區 serotonin 神經元，會造成水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙，此與 Ricaurte、Patel 所研究相符^(92,147)。但梓醇經側腦室給藥後對 5,7-DHT 誘導之水迷宮學習操作障礙並無改善作用。另 6-OHDA 為中樞 catecholaminergic system 之神經毒素，可造成突觸前神經節之截斷退化且可造成動物學習記憶操作能力之障礙。腦部給予 6-OHDA(6 $\mu\text{g}/\text{brain}$)破壞兩側 locus coeruleus 區 noradrenaline 神經元會造成水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙，此與 Pan、Narang 所研究相符^(148,149)。而梓醇經側腦室給藥後可明顯縮短大鼠尋找平台時間、延長移除平台後大鼠於原平台處搜尋時間，與縮短平台位置不固定尋找平台時間，故可改善 6-OHDA 誘導之水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙。兩側海馬迴給予乙醯膽鹼類神經毒素 AF64A，可造成腦內乙醯膽鹼神經元萎縮及大鼠學習行為操作障礙，故本研究於兩側海馬迴投與乙醯膽鹼類神經毒素 AF64A，會造成水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙，此與 Beninger 所研究相符⁽⁷⁵⁾，而梓醇經腦室給藥後可明顯縮短大鼠尋找平台時間、延長移除平台後大鼠於原平台處搜尋時間，與縮短平台位置不固定尋找平台時間，故可改善 AF64A 誘導之水迷宮學習操作、參考記憶、工作記憶之障礙。由上之結果可知梓醇其作用機轉可能直接作用於中樞 cholinergic system 或間接經由中樞 noradrenergic system 之調節而影響中樞 cholinergic system 改變 Ach 之活性所致，但與 serotonergic system 無關。

報告指出，週邊 epinephrine 的釋放，可調節新訊息成形的貯存和促進記憶的調節。訓練前給予 PROP 及 PHEN，為 β -及 α_1 -接受器拮抗劑，會減弱 epinephrine 的記憶增強作用⁽⁸³⁾。另有研究顯示 YOH 會造成空間工作記憶缺損⁽¹⁴⁹⁾。故繼續分別以 SCOP、PROP、YOH、PHEN 雙側海馬迴給藥，來探討梓醇改善學習記憶之作用機制，結果顯示

SCOP、PROP、YOH、PHEN 雙側海馬迴給藥皆會造成大鼠於水迷宮學習操作障礙、參考記憶障礙、工作記憶障礙，結果顯示梓醇側腦室給藥僅對 PHEN 與 SCOP 雙側海馬迴給藥造成大鼠於水迷宮學習操作障礙、參考記憶障礙、工作記憶障礙，有改善作用。由結果得知梓醇應是藉由調節 cholinergic neurons 並直接作用於 noradrenergic neurons 之 α_1 接受器來改善學習記憶能力。

另據研究顯示腦內去甲腎上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羥色胺 (5-HT) 的含量與 AD 有著重要關係，AD 患者腦內 NE、DA、5-HT 含量較正常水平明顯降低⁽¹⁵⁰⁾。Morgon 等亦指出 AD 病人與正常人相比 5-HT 濃度下降，受体數量減少⁽¹⁵¹⁾。Struck 等(1990)研究發現，由黑質多巴胺能神經元大量死亡而導致的帕金森病 (Parkinson disease, PD) 患者中，缺血性休克的發病率明顯降低。換言之於缺血性腦損傷時多巴胺 (DA) 之量會增加，另 1994 年 Yamamoto 等在海馬腦片上進一步証實了 D_1 受体引起 DA 對缺血性腦損傷的促進作用更証實了以上之論述⁽¹⁵²⁾。

故本研究繼續測定阻塞雙側頸動脈產生腦部缺血性癡呆之大鼠與類澱粉樣蛋白誘發擬似阿茲海默症鼠後其皮質及海馬回單胺濃度之變化，與腦部缺血性癡呆之大鼠之海馬迴與大腦皮質中之 DA 與假手術組比較皆有明顯升高現象此與 Struck⁽¹⁵³⁾和 Yamamoto 研究相符⁽¹⁵²⁾而 NE 則有些微下降但不明顯此與李泓等研究相符⁽¹⁵⁰⁾，另於海馬迴 DOPAC 有顯著升高，皮質 5-HIAA 有顯著下降現象，投於梓醇治療後海馬迴之 NE 與 5-HT 有非常顯著的上升，在大腦皮質則 NE 與 5-HIAA、HVA 有顯著的上升。在澱粉樣蛋白誘發擬似阿茲海默症鼠方面，大鼠之海馬迴與大腦皮質中之 DA 與假手術組比較皆有明顯升高現象此亦與 Struck 和 Yamamoto 研究相符，另於海馬迴 DOPAC 有顯著升高，投於梓醇治療後海馬迴與大腦皮質之 NE 顯著升高 DA 顯著

下降。由以上之結果顯示梓醇能改善腦部缺血性癡呆之大鼠與澱粉樣蛋白的誘發擬似阿茲海默症，應主要是藉提高腦中單胺之量以 NE 最明顯而抑制 DA 的量來改善學習記憶障礙。

綜上各個結論顯示梓醇是經由 locus coeruleus 區 noradrenaline 神經元與中樞 cholinergic system 或多巴胺神經系統調節海馬迴之作用並直接作用在 α_1 -接受器上改善學習記憶之障礙。

第六章 結 論

本論文之研究結果顯示，地黃甲醇粗抽物、正丁醇層，可增強低刺激之被動迴避學習，並可改善乙醯膽鹼拮抗劑 SCOP、缺血大鼠之學習記憶障礙，但於水層無明顯改善效果，顯示地黃甲醇粗抽物改善學習記憶障礙之活性成分在正丁醇層。

其次，探討地黃之成分梓醇改善學習障礙及其作用機轉，結果顯示其可改善乙醯膽鹼拮抗劑 SCOP 引起之學習記憶障礙，亦能改善腦缺血大鼠之學習記憶障礙包含水迷宮空間操作能力障礙，進一步研究顯示其更能改善類澱粉樣蛋白連續輸注擬阿爾茲海默氏症鼠水迷宮空間操作能力障礙、主動迴避障礙，顯示地黃之成分梓醇 catalpol 改善學習障礙效果比地黃佳。

本研究更進一步探討地黃之成分梓醇改善學習記憶障礙作用與中樞神經系統及突觸前或突觸後接受器之關係：結果顯示梓醇不能改善縫核注射中樞血清毒素 5,7-DHT、海馬迴注射中樞腎上腺 β 拮抗劑 propranolol、海馬迴注射中樞腎上腺 α_2 拮抗劑 YOH 誘導之水迷宮學習操作障礙，但可明顯改善海馬迴注射中樞乙醯膽鹼神經毒素 AF64A、藍斑核注射中樞 catecholamine 神經毒素 6-OHDA、海馬迴注射中樞 cholinergic 拮抗劑 SCOP、海馬迴注射中樞腎上腺 α_1 拮抗劑 PHEN 誘導之水迷宮學習操作障礙。由上述結果得知梓醇應是藉由調節 cholinergic neurons 並直接作用於 noradrenergic neurons 之 α_1 接受器而活化 catecholaminergic system 來改善學習記憶能力。

接著我們偵測腦缺血大鼠與類澱粉樣蛋白連續輸注擬阿爾茲海默氏症鼠之大腦單胺濃度變化，顯示梓醇有明顯減少腦缺血大鼠與類澱粉樣蛋白連續輸注擬阿爾茲海默氏症鼠 DA, DOPAC 濃度上升之作用，並有明顯提升 NE 濃度之作用。

綜合上述結果，顯示地黃與其成分梓醇可增強記憶形成過程中的學習獲得，其作用機制是藉由降低大鼠大腦海馬迴與皮質DA濃度、並明顯提升NE濃度，更與中樞之 catecholamine 神經系統和中樞之 cholinergic 神經系統、腎上腺 α_1 接受體有關，但與中樞之 serotonergic 神經系統無關。

謝 辭

本論文承蒙恩師謝校長明村博士、彭副教授文煌博士、吳助理教授啟瑞博士、黃副教授國華博士之指導教誨與支持鼓勵，方得以順利完成，在此致上最誠摯之謝忱，永誌難忘。

並由衷感謝臺北醫學院顏焜熒教授、臺灣大學沈立言教授，於論文審查時惠賜寶貴意見，另於五年研究過程中承蒙陳教授忠川前所長、張教授永勳所長給予良好的研究環境及葉教授豐次博士、謝教授文全博士、邱技正年永老師給之提攜與教導，動物中心王技士文信給予實驗動物上之協助，同學郭啟文、楊淑娥、李一宏、謝佳玲、柯裕仁，學弟林立偉、鄭皓元、蔡汎修、呂宗俊、吳國任、吳炳賢於實驗或課業上的切磋與協助，謹此致上由衷之謝忱。

最後，僅將此論文獻給父親林萬和先生及妻陳淑芬小姐、妹慶宜弟穎聰與岳母賴月菊小姐、可愛的女兒佑珊及從小關心我、陪我一路走過來的每一位親友，由於他們的支持與鼓勵，得以專心完成此論文。

參考文獻

1. Maibritt BA, Jens Z, Frank SD. Specific behavioral effects related to age and cerebral ischemia in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 62: 673-682.
2. Li MW, Yi FH, Xi CT. Huperzine A improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000; 398: 65-72.
3. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the anesthetized rats. *Stroke.* 1979; 10: 267-272.
4. Amano M, Hasegawa M, Hasegawa T, Nabeshima T. Characteristics of transient cerebral ischemia-induced deficit on various learning and memory tasks in male Mongolian gerbils. *Jpn J Pharmacol.* 1993; 63: 469-477.
5. Blass JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *J Neurosci Res.* 2001; 66(5): 851-856.
6. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am Geria Psy.* 2002; 10(1): 24-35.
7. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 120: 885-890.
8. Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H, et al. Alpha 1-antichymotrypsin is present together with the beta-protein in monkey brain amyloid deposits. *Neuroscience.* 1989; 32(3): 715-720.
9. Alzheimer A., Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation

- of Alzheimer's 1907 paper, *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. *Clin Anat*. 1995; 8(6): 429-431.
10. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Amnestic effects in mice of four synthetic peptides homologous to amyloid beta protein from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(8): 3363-3366.
 11. 何建成, 王新民, 李立。老年性癡呆中醫藥治療的思路與方法。現代康復 1997; 1(6): 457-459.
 12. 周建政, 張永祥, 周金黃。六味地黃湯對快速老化模型小鼠 (SAM)學習記憶能力的改善作用。中國實驗方劑學雜誌 1999; 5(4): 29-34.
 13. Hsieh MT, CR Wu, Cheng SJ, Lin LW, Tsai FH. Effects of Liu-Wei-Di-Huang-Wan after long-term consecutive treatment on inhibitory avoidance response in rats. *Taiwan J Chin Med*. 2001 ;1(1):5-18.
 14. Hsieh MT, Peng WH, CR Wu and WH Wang. The ameliorating effects of the cognitive-enhancing Chinese herbs on scopolamine-induced amnesia in rats. *Phytother Res*. 2000; 14: 375-377.
 15. 劉喜平、董鈺明、喬華。地黃及地黃類方成分分析的研究進展。甘肅中醫學院學報 2000; 17: 82-84。
 16. 于震、周紅艷、王軍。地黃藥理作用研究進展。中醫研究 2001; 14(1): 43-46.
 17. Marighetto A, Durkin T, Toumane A, et al. Septal alpha-noradrenergic antagonism *in vivo* blocks the testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic neurons and produces a concomitant deficit in working memory performance of mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989 34(3): 553-558.
 18. Lee EH, Lee CP, Wang HI et al. Hippocampal CRF, NE, and NMDA system

- interactions in memory processing in the rat. *Synapse*. 1993; 14(2): 144-153.
19. Chen MF, Chiu TH and Lee EH. Noradrenergic mediation of the memory-enhancing effect of corticotrophin releasing factor in the locus coeruleus of rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1992; 17(2-3): 113-124.
 20. 何志紹:中藥學 下冊。知音出版社, 1991; pp.825-826。
 21. 那琦、謝文全:重輯名醫別錄。卷六, 著部上品, 1977; pp.151-152。
 22. 小尚真、森立之重輯, 岡西為人訂補解題:陶弘景, 本草經集注。卷七, 南大阪印刷株式會社 1969; pp.40-41。
 23. 艾晟、吳家鏡:唐慎微, 經史證類大觀本草。正言出版社, 台南 1970; pp.141-142。
 24. 張存惠、那琦:唐慎微, 重修政和經史證類備用本草, 南天書局, 台北 1936; pp.149-150。
 25. 劉文泰等: 本草品彙精要。南天書局, 台北 1983; pp.228-229。
 26. 李時珍: 本草綱目, 隰草類。國立中國醫藥研究所刊行, 台北 1976; pp.594-599。
 27. 吳其濬:植物名實圖考, 隰草類。世界書局, 台北 1974; pp.257-258。
 28. 吳其濬: 植物名實圖考長編, 隰草。世界書局, 台北 1975; pp.416-420。
 29. 甘偉松: 藥用植物學。國立中國醫藥研究所, 台北 1984; pp.502-503。
 30. 刈米達夫等: 藥用植物大事典。廣川書局, 日本 1963; pp.7。
 31. 邱年永: 藥用植物栽培法。大學圖書出版社, 台北 1973; pp.293-303。
 32. 木村康一、木村孟淳: 原色日本藥用植物圖鑑。保育社, 日本 1974; pp.94-95。
 33. 侯寬昭:中國種子植物科屬辭典。科學出版社, 台北 1982; 2: pp.411-442。
 34. 牧野富太郎: 新日本植物圖鑑。北隆館, 日本 1970; pp.16-70。

35. 斐鑿：中國藥用植物誌，宏業書局，台北 1973; pp.553-555。
36. 華應熊等:國家中醫藥管理局:中華本草，上海科學技術出版社，上海 1985; pp.6386-6387。
37. 華應熊等:國家中醫藥管理局:中華本草，上海科學技術出版社，上海 1985; pp.6389。
38. 顏焜熒:常用中藥之炮製，南天書局，台北 1982 pp.71-72。
39. 李水盛:中藥地黃炮製研究計畫(CCMP90-CT-013), 行政院衛生署中醫藥委員會成果 2001 (submitted).
40. 劉福君、趙修南、湯建芳：地黃寡糖對 SAMP8 小鼠造血祖細胞增殖的作用。中國藥理學與毒理學雜誌 1998; 12 (2) :127-130。
41. 劉福君、程軍平、趙修南等：地黃多糖對正常小鼠造血細胞、祖細胞及外周血象的影響。中藥藥理與臨床 1996; 12 (2) :12- 14。
42. 梁愛華、薛寶云、王金華等：鮮地黃與乾地黃止血和免疫作用比較研究。中國中藥雜誌 1999; 24(11) :663- 666。
43. 湯建芳、茹祥斌、顧國明等：地黃低聚糖對小鼠免疫和造血功能的作用。中藥藥理與臨床 1997; 13 (5) :19-21。
44. 許鴻源：中藥成分最近的研究。國立中國醫藥研究所，台北 1968; pp.105-107。
45. 顏焜熒:常用中藥之藥理()。國立中國醫藥研究所，台北 1971; pp.25-26。
46. 陳丁丁、戴德哉、章濤：地黃煎劑消退 L 甲狀腺素誘發的大鼠心肌肥厚並抑制其升高的心、腦線粒線 Ca^{2+} , Mg^{2+} ATP 活力。中藥藥理與臨床 1997; 23 (4) :27-28。
47. 陳丁丁、戴德哉、章濤：地黃煎劑抑制異丙腎上腺素誘發的缺血大鼠腦 Ca^{2+} , Mg^{2+} ATP 活力升高。中藥藥理與臨床 1996; 12 (5) :22-24。

48. 常吉梅、劉秀玉、常吉輝：地黃對血壓調節作用的實驗研究。時珍國醫國藥研究 1998; 9(5):416-417。
49. 劉鶴香、曹中膏、常東明等：懷地黃的降壓鎮靜抗炎作用及有效部分分析。新鄉醫學院學報 1998; 15(3):219- 221。
50. 陳力真、馮杏婉、周金黃：地黃多糖 b 對荷肉瘤小鼠 T 巴細胞的作用。中國藥理學報 1995; 16(4): 337-340。
51. 木方正：懷慶地黃根莖的多糖組分的降血糖作用及對正常小鼠肝臟糖代謝的影響。藥學雜誌 1995; 12 (6) : 393-400。
52. 裘月、杜冠華、屈志煒等：常用補益中藥抗脂質過氧化作用比較。中國藥學雜誌 1996; 31 (2) : 83-86。
53. 張鵬霞、曲鳳玉、歐芹等：熟地提取液對衰老模型小鼠腦組織 NOS、SOD 和 LPO 的影響。中國老年學雜誌 1999; 19(3): 174-175。
54. 苗明三：地黃多糖對衰老模型小鼠免疫器官的影響。河南中醫 1999; 19(3) : 30-34。
55. 李林、王竹立：地黃的抑制胃酸分泌和抗潰瘍作用。河南中醫學院學報 1996; 6(2) : 49- 51。
56. 謝玲、薛蘭、鄭有順：地黃藥理作用研究與進展。中醫藥研究 1996; 4: 510-515。
57. 楊雲、馮衛生：中藥化學成分提取分離手冊。中國中醫藥出版社，北京 1998; pp.133。
58. Water-soluble constituents of *Rehmanniae Radix*
 - I .Masashi T ,Shoko K, Mie O.Carbohydrate and acids of *Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis*. *Chem pharm Bull.* 1971;19(7):1455-1460.
 - II. Masashi T,Machiko T,Noriko K.On the constituents of Roots of *Rehmannia glutinosa* var.*purpurea*. *Chem pharm Bull.* 1971;

19(11):2411-2413.

59. 李計萍、馬華、王躍生等：鮮地黃與乾地黃中梓醇、糖類成分含量的比較。中國藥學雜誌 2001; 36 (5): 300-303。
60. 倪慕云等：乾地黃化學成分的研究。中國中藥雜誌 1992;17(5)：297。
61. 李更生、王慧森、都恒青等：液相層析法分離製備地黃降血糖成分梓醇。中醫研究。1997; 10(3):24-25。
62. 都恒青等：反相高效液相色譜法測定地黃中梓醇的含量。中草藥 1992;23(2)：71-72。
63. Graham RB. Memory In: Graham RB (ed). *Physiological Psychology*, A Division of Wadsworth Inc, California. 1990; pp.611-648.
64. Izquierdo I. Enogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM (eds.), *Neurobiology of learning and memory*, The Guilford Press, New York. 1984; pp.333-350.
65. Rosenzweig MR, Bennet E.L. Basic process and modulatory influences in the stages of memory formation, In: Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM (eds.), *Neurobiology of learning and memory*. The Guilford Press, New York. 1984; pp.263-288.
66. 韓太真、吳馥梅主編：學習與記憶的神經生物學。北京醫科大學暨中國協和醫科大學聯合出版社，北京 1998；pp.2-10。
67. Deutsh JA. The cholinergic synapse and the side of mechanism. *Science*. 1971; 174: 788-794.
68. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: A relationship to aging? *Arch Neuro*. 1974; 30: 113-121.
69. Suits E, Isaacson RL. The effects of scopolamine hydrobromide on

- one-way and two-way avoidance learning in rats. *Int J Neuropharmacol.* 1968; 7: 441-446.
70. Stevens R. Scopolamine impairs spatial maze performance in rats. *Physiol Behav.* 1981; 27:385-386.
71. Van HA, Sroet J, Harren F, Feenstra M. Scopolamine differentially disrupts the behavior of male and female wistar rats in a delayed nonmatching to position procedure. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990; 35: 903-909.
72. Paylor R, Rudy JW. Cholinergic receptor blockade can impair the rat's performance on both the place learning and cued versions of the Morris water task: The role of age and pool wall brightness. *Behav Brain Res.* 1990; 36: 79-90.
73. Evan S, Robert L. The effects of scopolamine hydrobromide on one-way and two-way avoidance learning in rats. *Int J Neuropharmacol.* 1968; 7: 441-446.
74. Rush DK. Scopolamine amnesia of passive avoidance: a deficit of information acquisition. *Behav Neural Biol.* 1988; 50: 255-274.
75. Beninger RJ, Wirsching BA, Jhamandas RJ. Effects of altered cholinergic function on Working and reference memory in the rat. *Physiol Pharmacol.* 1985; 64: 376-382.
76. Dunnett SB. Neural transplantation in animal model of dementia. *Eur J Neurosci.* 1990; 2: 567-587.
77. Goto T, Kuzuya F, Endo H, Tajima T., Ikari H. Some effects of CNS cholinergic neurons on memory. *J Neural Transm.* 1990; 30: 1-11.
78. Oei TPS. Catecholamines and aversive learning: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4: 161-173.
79. Collier TJ, Gash DM, Sladek JR. Transplantation of norepinephrine

- neurons into aged rats improves performance of a learned task. *Brain Res.* 1998; 448(1): 77-87.
80. Sara SJ, Dyon-Laurent C, Herve A. Novelty seeking behavior in the rat is dependent upon the integrity of the noradrenergic system. *Cognitive Brain Res.* 1995; 2(3): 181-187.
81. Pisa M, Fibiger HC. Evidence against a role of the rat's dorsal noradrenergic bundle in selective attention and place memory. *Brain Res.* 1983; 272: 319-329.
82. Mair RG, Anderson CD, Langlas PJ, McEntee. Thiamine deficiency deplete cortical norepinephrine and impairs learning processes in the rat. *Brain Res.* 1985; 360: 273-284.
83. Sternberg DB, Isaacs KR, Gold PE, McGaugh JL. Epinephrine facilitation of appetitive learning: attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Behav & Neural Biol.* 1985; 44(3): 447-453.
84. Ohno M, Kobayashi M, Kishi A, Watanabe S. Working memory failure by combined blockade of muscarinic and beta-adrenergic transmission in the rat hippocampus. *Neuroreport.* 1997; 8(7): 1571-1575.
85. Chiu TH, Yang YR, Yang JJ, Chen CL. Inhibition of locus coeruleus neurons by serotonin at high doses. *Chin J Physiol.* 1995;38(3): 153-157.
86. Kandel ER. Biological memory models: the switch from short- to long-term facilitation at the connections between sensory and motor neurons of the gill with drawal reflex in *Aplysia*. In: Anderson P, Hvalby O, Hokfelt (Eds.), Memory concepts: Basic and clinical aspects, *Elsevier Science Publishers.* 1993; pp.93-98.
87. Meneses A, Hong E. Role of 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in learning. *Behav Brain Res.* 1997; 87: 105-110.

88. Santucci AC, Knott PJ, Haroutunian V. Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *Eur J Pharmacol.* 1996; 295(1): 7-17.
89. Ogren SO. Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. *Acta Physiol Scand.* 1985; 544: 1-71.
90. Petkov VD, Belcheva S, Konstantinova E, Kehayov R. Participation of different 5-HT receptors in the memory process in rats and its modulation by the serotonin depletor p-chlorophenylamine. *Acta Neurobiol Exp.* 1995; 55(4): 243-252.
91. Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Working memory deficits induced by interahippocampal administration of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} receptor agonist, in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1993; 243: 29-34.
92. Patel TD, Azmitia EC, Zhou FC. Increased 5-HT_{1A} receptor immunoreactivity in the rat hippocampus following 5,7-dihydroxytryptamine lesions in the cingulum bundle and fimbria-fornix. *Behav Brain Res.* 1996; 73: 319-323.
93. 韓后德、文允謚:血管生物學。北京醫科大學中國協和醫科大學聯合出版社。北京 1997; pp.283-284。
94. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, et al. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1999;354: 19-20.
95. Kogure K, Scheinberg P, Matsumoto A, et al. Catecholamines in experimental brain ischemia. *Arch Neurol.* 1975;32:21.
96. Robinson DS, Campbell IC, Walker M, et al. Effects of chronic monoamine oxidase inhibitor treatment on biogenic amine metabolism in rat brain. *Neuropharmacol.* 1979; 18(10): 771-772.

97. Calderini G Carlsson A, Nordstrom CH. Influence of transient ischemia on monoamine metabolism in the rat brain during nitrous oxide and phenobarbitone anaesthesia. *Brain Res.* 1978; 151(2):303-397 .
98. Busija DW, Ieffler CW, Wagerle LC. Responses of newborn Pig pial arteries to sympathetic nervous stimulation and exogenous norepinephrine. *Pediatr Res.* 1985;19: 1210.
99. Magnoni MS, Kabayashi H, Frattola L, et al. Effect of common carotid occlusion on α -adrenergic receptor function in cerebral microvessels. *Stroke.* 1985; 16(3): 505.
100. Martin R Farlow. Etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Heal-Syst Pharm.* 1998; 55(1): 5-10.
101. Larson EB, Kukull WA, Katzman RL. Cognitive impairment: dementia and Alzheimer's disease. *Annu Rev Pub Health.* 1992; 13: 431-449.
102. Gottfries CG. Alzheimer's disease and senile dementia: biochemical characteristics and aspects of treatment . *Psychopharmacology.* 1985; 86: 245-252.
103. Price DL. New perspectives on Alzheimer's disease. *Ann Rev Neurosci.* 1986; 9: 489-512.
104. 趙湘媛、張石宇、陳明： β -澱粉樣蛋白致大白鼠衰老模型及單胺類遞質改變。腦與神經疾病雜誌。2001;9(6):333-335。
105. Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's and current possibilities for prevention. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1996; 165: 33-40.
106. Smith G. Animal models of Alzheimer's disease: experimental cholinergic denervation. *Brain Res* 1988; 13: 103-118.
107. Tomlison BE, Irving D, Blessed G. Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 1981; 49: 419-428.

108. Cross AJ, Crow TJ, Ferrier IN, Johnson JA, Bloom SR, Corsellis JAN. Serotonin receptor changes in dementia of the Alzheimer type. *J Neurochem.* 1984; 43: 1574-1581.
109. Palmer AM, Francis PT, Benton JS, Sims NR, Mann DMA, Neary D, Snowden JS, Bowen DM. Presynaptic serotonergic dysfunction in patient with Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1987; 48: 8-15.
110. Nabeshima T, Noda Y, Itoh K, Kameyama T. Role of cholinergic and GABAergic neuronal system in cycloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 31: 405-409.
111. Tejani-Butt SM, Yang J, Pawlyk AC. Altered serotonin transporter sites in Alzheimer's disease raphe and hippocampus. *Neuroreport.* 1995; 6(8): 1207-1210.
112. Suits E., Isaacson RL. The effects of scopolamine hydrobromide on one-way and two-way avoidance learning in rats. *Int J Neuropharmacol.* 1968; 7: 441-446.
113. Prunell, M., Escorihuela, R.M., Fernandez-Teruel, A., Nunez, J.F. and Tobena, A. Differential interactions between ethanol and Ro 15-4513 on two anxiety tests in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 47:147-51.
114. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the anesthetized rats. *Stroke.* 1979; 10:267-272.
115. Biessels GJ, Kamal A, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, Gispen WH. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Res.* 1998; 800(1): 125-135.
116. Galani R, Weiss I, Cassel JC, Kelche C. Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of

- the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behav Brain Res.* 1998; 96(1-2): 1-12.
117. Rashidy-Pour A, Motamedi F, Motahed-Larijani Z. Effects of eversible inactivations of the medial septal area on reference and working memory versions of the Morris water maze. *Brain Res.* 1996; 709(1): 131-140.
118. George Paxinos, Charles Watson. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press. Boston. 1986.
119. Glowinski J, Iversen L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. Subcellular distribution of endogenous and exogenous catecholamines in various brain regions. *Biochem Pharmacol.* 1966; 15(7): 977-987.
120. Lowry OH., Rosebrough NJ., Farr AL., Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 100: 265-275.
121. 黃麗萍：中藥抗老年性癡呆作用研究進展。江西中醫學院學報。1977; 9(1): 39-40.
122. 徐國鈞：生藥學，人民衛生出版社。北京 1995: pp.237。
123. 王汀、陳禮明、劉青雲。地黃藥理研究進展。基層中藥雜誌。2001; 15(2): 41-44.
124. 王宏潔、邊寶林、楊健：地黃中梓醇變化條件的探討。中國中藥雜誌 1997; 22(7): 408-411.
125. 李計萍、馬華、王躍生：鮮地黃與乾地黃中梓醇、糖類成分含量的比較。中國藥學雜誌。2001; 36(5): 300-303.
126. Chen J P,Zhou LQ,Ding SY and Zhu LG.Effects of Liuwei Dihuang Tang on the learning and memory of aging yin-deficiency rats. *Trad Med Clin Pharm.*2001; 12:282-283.
127. Hsieh MT, Wu CR, Lin LW, Hsieh CC and Tsai CH. Reversal caused by n-butylidenephthalide from the deficits of inhibitory avoidance

- performance in rats. *Planta Med* 2001; 67:38-42.
128. 周麗華、袁群芳：青、老年大鼠在 Morris 水迷宮中的學習記憶行為。
廣東解剖學通報 1995;17: 25-29.
129. Conway EL. Brain lesions and delayed water maze learning deficits after intracerebroventricular spermine. *Brain Res.*1998;800(1):10-20.
130. Bertrand F, Lehman O, Galani R, et al. Effects of MDL 73005 on water-maze performances and locomotor activity in scopolamine-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav.*2001;68(4):647-660.
131. 邵文杰、李順發、邵巍：地黃的保健作用。河南中醫藥學刊 1994;9:8-10.
132. Chen S, Fredrickson PCA, Brunden KR. Neuroglial-mediated immunoinflammatory responses in Alzheimer's disease : Complement activation and therapeutic approaches. *Neurobiol Aging.* 1996; 17: 81.
133. Butterfield DA, Hensley K, Harris M, Mattson M, Carney J. β -Amyloid peptide free radical fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence-specific fashion: implications to Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 200(2): 710-715.
134. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med.* 2001;7(12): 548-554.
135. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci.* 2001; 21(21): 8370-8377.
136. Pericak- Vance MA., Johnson CC., Rimmler JB. Alzheimer disease and apolipoprotein E- 4 allele in an Amish population. *Ann Neurol.* 1996;39(6): 70.
137. Akama KT, Albanese C, Pestell RG. Amyloid beta-peptide stimulates nitric

- oxide production in astrocytes through an Nf-kappaB-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(10):5795.
138. Smith MA, Nunomura A, Zhu X, Takeda A., Perry G. Metabolic, mitochondrial, and mitotic sources of oxidative stress in Alzheimer disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2000; 2(3): 413-420.
139. Mishkin, M. Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Science* 1978; 273: 297-298.
140. Olton DS, Meck WH and Church RM Separation of hippocampal and amygdaloid involvement in temporal memory dysfunctions. *Brain Res*. 1987; 404: 180-188.
141. O'Keefe, J. and Conway, D.H. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res*. 1978;31 :573-590.
142. Teyler, T.J. and Discenna, P. The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*. 1986;100:147-154.
143. Kovacs, G.L., Dirks, H.G., Versteeg, E., Ronald, de K. and Beila B. Passive avoidance performance correlates with catecholamine turnover in discrete limbic brain regions. *Life Sci*. 1981; 28:1109-1116.
144. Graham RB. The hippocampus in learning and memory In: Grajam, R.B. (eds.). Wadsworth Publishing Co., A Division of Wadsworth, California. 1990; pp.587-609.
145. Lorens SA, Gulberg HC, Hole K, Kohler C. and Srebro B. Activity avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intra-brain stem 5,7-dihydroxytryptamine and electrolytic midbrain raphe lesions in the rat. *Brain Res*. 1976; 108: 97-113.

146. Decker, MW and McGaugh, JL. The role of interactions between the cholinergic and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*. 1991; 7: 151-168.
147. Ricaurte GA, Markowska AL, Wenk GL, Hatzidimitriou G, Wlos J, Olton DS. 3,4-methylenedioxymethamphetamine, serotonin and memory. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 266: 1097-105.
148. Pan SY. Influence of intraventricular injection of 6-hydroxydopamine on passive-avoidance response, acetylcholine, and muscarinic receptors in mouse brain. *Acta Pharmacologica Sinica*. 1991; 12: 344-347.
149. Narang N, Wamsley JK. Time dependent changes in DA uptake sites, D₁ and D₂ receptor binding and mRNA after 6-OHDA lesions of the medial forebrain bundle in the rat brain. *J Chem Neuroana*. 1995; 9: 41-53.
150. 李泓、鄭有順：腦脈竇對大鼠腦缺血再灌注損傷後單胺類神經遞質的影響。 *中藥藥理與臨床* 1995; 5: 36-37.
151. Morgon dg, et al. Dopamine and neurodegeneration. *J AM Gerotor Soc*. 1987 ;35 : 334.
152. Meltzer HY, Chai BL, Thompson PA. et al. Effect of scopolamine on the efflux of dopamine and its metabolites after clozapine, haloperidol or thioridazine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268(3): 1452-1461.
153. Struck LK, Rodnitzky RL, Dobson JK. Stroke and its modification in Parkinson's disease. *Stroke*. 1990; 21(10): 1395-1399.