

第一章 前言

睡眠是一個生理行為過程，它用掉我們生命中將近三分之一的時間，而且是不可或缺的。早在西波克拉提斯的時代，睡眠和醒覺之間的不平衡，被認為是產生疾病的可能原因之一。在現在發達的工商社會中，人們的生活緊湊，壓力繁重，日夜顛倒，作息紊亂，睡眠時間日益減少，睡眠障礙已是現代人們生活中一個重要的課題。在過去的認知中，一般認為睡眠是為了恢復日間被消耗掉的體力與精力，以應付明日的精神所需。但科學家們認為睡眠並不是這麼簡單，應該還有其它的功用存在，所以提出了其它的理論來解釋，如“躲避天敵理論”、“發展功能理論”、“行為固化與高等學習功能理論”，其他理論則認為睡眠有助於適度的遺忘、強化記憶力、高等智慧的運作，譬如人類的認知行為、情緒調控、性格發展、社交能力的建立等。但睡眠行為的真正目的到目前為止仍不是非常的清楚。在人類文明早期，許多科學家們對於這段近似休止的狀態有著高度的興趣。並嘗試從各種角度來解釋睡眠的過程及睡眠的作用，甚至連睡眠中的夢境都曾被當作是這段神秘生理過程的解釋來源。

睡眠是生理的一種恆定調控過程，其中包含兩個調控機制，一是周期性(circadian, C phase)，另一是恆定性(homeostasis, S phase)¹。最簡單的證據是當睡眠被剝奪時，身體會適當的延長睡眠時間及深度，以保持身體恆定及促進身體恢復正常的功能²。

長期以來，許多科學家從很多方面來探討睡眠這個生理行為，從觀察睡眠的特徵(姿勢、移動量、反應力、回復性)，polysomnography, 如：electroencephalogram (EEG)、electrooculogram (EOG)、electromyogram (EMG) 等。

過去五十年以來，對於睡眠-醒覺機轉的基礎研究，是以神經生理、神經解剖、神經化學為主要的研究方向³。早期大都是以破壞或是刺激

大腦的特定部位，來確定是何種神經系統的路徑可以維持睡眠-醒覺機轉為主要研究手段^{4,5}。

而近 25 年來，研究的焦點則都聚集在特殊的神經化學傳導物質 (neurotransmitters) 及協同作用的特殊化學神經。神經化學傳導物質⁶ 包括血清素 (serotonin)、兒茶酚胺類 (catecholamines) [包括正腎上腺素 (norepinephrine) 及多巴胺 (dopamine)]、乙醯膽素 (acetylcholine) 及 γ -aminobutyric acid (GABA) 等。近年來一些研究發現了發炎前驅物質 (proinflammatory mediators) 及內生性發炎物質 (endogenous pyrogens) 和睡眠有關，當這些物質體內濃度升高時，則會誘發睡眠，這些發炎物質包括 interleukin-1 (IL-1)⁷、interferons (IFNs)⁸ 等，於是更深入探討細胞激素 (cytokines) 在睡眠中所扮演的角色⁹，但到目前為止在神經傳導物質方面有較完整的研究¹⁰。

現今，臨床上所使用的安眠藥物皆是西藥，benzodiazepine 類為最常使用之安眠藥物，而在臨床上除了安眠外，尚有抗痙攣、降低肌肉張力、治療癲癇等作用，雖然臨床上頗具療效，卻有甚多副作用，而且在治療劑量下，常導致嗜睡、精神昏沉，紊亂及運動功能等中樞神經抑制之作用¹¹。相對的，傳統醫學有一些中藥也有促進睡眠作用，但其並無像 benzodiazepine 類藥物有明顯的副作用，相較起來傳統中醫藥還是比西藥安全少副作用，雖然作用無法像西藥迅速。

目前，中醫藥對於睡眠調控的機轉研究並不多，彭文煌以誘發焦慮模式的實驗來對酸棗仁湯 (suanzaorentang, SZR Tang) 進行研究，但其研究的方法是觀察大鼠在迷宮中停留的時間，並以 diazepam 作對照組，而得知酸棗仁湯有抗焦慮的作用，及以酸棗仁湯增加 hexobarbital 誘發睡眠有延長作用¹² 並無法證實酸棗仁湯在睡眠機轉中所扮演的角色。本研究主要探討中國醫學傳統方劑酸棗仁湯對睡眠調控中血清素 (serotonin) 所扮演的角色，利用 EEG 及 locomotor activity 來量測酸棗仁湯是否影響大鼠睡眠，其機轉是否透過血清素來調控，為本研究的主要目的。酸棗

仁湯在傳統中醫有鎮靜安神及安眠的作用，首載於張仲景所著的金匱要略中，主治虛勞虛煩不得眠。本實驗是透過餵食酸棗仁湯來觀察大鼠睡眠是否會被酸棗仁湯所影響。

第二章 文獻探討

第一節 酸棗仁湯

酸棗仁湯是中國傳統醫學中用來鎮靜安眠的方劑，首載於張仲景所載的金匱要略中，其主治為虛勞虛煩不得眠¹³。其組成為酸棗仁二升，知母二兩，茯苓二兩，川芎二兩，甘草一兩，上五味，以水八升，煮酸棗仁，得六升，內諸藥，煮取三升，分溫三服。具有養血安神、清熱除煩之功效。

原文中所提“虛煩”是其辨證的關鍵。所謂“虛煩”，意味著熱而不實。虛煩者，心中擾亂，鬱而不寧也。在病機方面，認為是由“津液去多，五內枯燥，或榮血不足，陽盛陰微”所致¹⁴。不得眠的病機為肝陰不足，心血虧虛所致。因人寐則魂藏於肝，肝陰充足則能寐。若是肝陰不足則不能藏魂，魂不歸肝則失眠；肝陰虛則生內熱，虛熱內擾心神，則虛煩不寧，故失眠也與心有關，因為心主藏神，心血不足，心神被擾，神難守舍，亦不能寐。

病因肝陰不足，心血虧虛，治當養陰清熱，用酸棗仁湯。方中酸棗仁為主藥，與甘草合用，則酸甘合化，可以養肝陰，斂浮陽；知母清虛煩，兼滋肝燥；川芎疏達肝臟氣血；茯苓安神寧心，配合成方，為虛勞失眠之由於肝虛血燥所引起之常用方劑¹⁵。

尤怡所著的金匱要略心典提到“人寤則魂寓於目，寐則魂藏於肝，虛勞之人，肝氣不榮，則魂不得藏，魂不藏，故不得眠。酸棗仁補肝斂氣，宜以為君，而魂既不歸容，必有濁痰，燥火乘間而襲其舍者，煩之所由作也，故以知母、甘草消熱滋燥，茯苓、川芎行氣除痰，皆所以求肝之治而宅其魂也¹⁶。”

傳統中醫並無“失眠”的名詞，但在古典醫籍中有“不得眠”¹⁷、

“目不瞑”¹⁸等名詞。本病為臨床常見的病證，輕者入睡困難，或寐而易醒，或時寐時醒，甚者可徹夜不眠。在傳統中醫學上，人的正常睡眠為心神所主，對於不寐的發生機理，歷代醫家多有論述，如靈樞·邪客說，衛氣“晝日行於陽，夜行於陰，常從足少陰之分間，行於五臟六腑”¹⁹。今厥氣客於五臟六腑，則衛氣獨衛其外，行於陽，不得入於陰。行於陽則陽氣盛，陽氣盛則陽蹻陷；不得入於陰，陰虛，故不瞑”，闡明陰陽失調可導致不寐的發生。

酸棗仁：鼠李科植物酸棗 *Ziziphus jujuba* Mill. 的乾燥成熟種子。

性味：味甘、酸、性平

功能：養肝、寧心、安神、斂汗。

藥理作用：鎮靜、催眠作用，可抑制中樞神經系統，有較恆定的鎮靜作用²⁰。生用效力較好，久炒至油枯後失去鎮靜效能²¹。

川 芎：傘形科植物川芎 *Ligusticum huanxiong* Hort. 的乾燥根莖。

性味：味辛、性溫。

功能：活血、祛風、止痛

藥理作用：改善血液循環²²、抑制血小板聚集和抗血栓形成²³。

茯 苓：多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw) Wolf 的真菌。

性味：味甘、淡，性平。

功能：健脾利水，寧心安神。

藥理作用：茯苓能寧心安神。本草衍義謂：茯苓、茯神益心脾不可闕也。該功效主要表現為鎮靜作用²⁴。

知 母：百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的乾燥根莖。

性味：味苦、甘，性寒。

功能：清熱瀉火，生津潤燥。

藥理作用：抗病原微生物、解熱及對神經內分泌等作用有關²⁵。

甘草：豆科植物甘草 *Glycyrrhizae uralensis* Fisch. 的乾燥根莖。

性味：味甘，性平。

功能：補中益氣，祛痰止咳，解毒

藥理作用：抗病毒作用²⁶、解毒作用²⁷、抗氧化作用²⁸。

第二節 睡眠的定義

首先，根據簡單的行為定義，從反應變緩到知覺消失，睡眠是一個可回復的行為過程。睡眠經常和休息的姿勢、靜默、閉眼及其它的指標有所相關。當然，在不是平常的環境下，睡眠時有可能出現一些看似活動的行為，如講夢話、夢遊、磨牙和其它的生理性活動。睡眠經常被以行為模式及腦電圖、肌電圖、眼動圖的測量等模式來定義。

第三節 睡眠的測量

睡眠結構之區分及定義，主要是依據腦波及生理參考指標之測量而來。大多數哺乳動物的睡眠有二個主要階段：快速動眼期 (rapid-eye-movement sleep, REM sleep) 睡眠與非快速動眼期 (non-rapid-eye-movement sleep, NREM sleep) 睡眠。REM 睡眠有時候稱作夢境或者 D 睡眠；因為它與作夢有關，或稱為異型睡眠 (paradoxical sleep)，因為這時的 electroencephalogram (EEG) 有相當之活性，而 NREM 睡覺則遵守傳統的睡眠概念，是處在減少生理學的和心理學上活動的狀態；它有時候叫做正統睡眠 (orthodox sleep) 或者慢波睡眠 (slow wave sleep: SWS)，EEG 同步化 (synchronized) 睡眠。

非快速動眼睡眠 (non-rapid-eye-movement sleep, NREM sleep)：又分為一~四 4 個次階段，這四個次階段是由腦波來區別。階段 I 到階段 IV 腦電圖有低頻率及高電位的特徵，階段 I 以 θ 波 (3.5~7.5Hz) 為主，階段 II 睡眠腦電圖是由 θ 波、紡錘波 (sleep spindles)、k 複合波 (k-complexes) 組成，階段 III 及階段 IV 主要是以 δ 波 (小於 3.5 Hz) 為主，當

腦波中的慢波 (delta wave, <3.5 Hz) 增多超過 20 %時，代表進入階段三非速眼動睡眠睡眠 (NREM sleep)，慢波超過 50 %則進入階段四非速眼動睡眠，階段 III、IV 睡眠時慢波越來越多，所以階段 III、IV 睡眠也稱為慢波睡眠 (slow wave sleep; SWS)。由於第三、四階段較不易喚醒，而認為第三、四階段為較深沉的睡眠階段。在第四階段突然被喚醒的話，易有醒覺混淆 (arousal confusion) 的情況，即無法區分自己是否清醒。

快速動眼睡眠 (rapid-eye-movement sleep, REM sleep)：此階段重要特徵就是眼球會快速轉動，而肌肉張力會很低，幾乎全然鬆弛，大部分人在清醒時無法達到此種肌肉鬆弛的狀態。在 REMS 階段腦波圖則回到低電位，混合的頻率模式類似 stage I 或是清醒階段。以 θ 波及 α 波為主。

一般而言，睡眠實際的起始點較難準確定位，以主觀覺醒度、行為特徵、或腦電圖來判定。先由淺層的 NREM 睡眠開始，逐漸進入深層之 NREM 睡眠，較深層的 NREM 睡眠集中於睡眠之早期，而在 90 分鐘左右，第一次的 REM 睡眠產生，是為一個睡眠週期。一般的睡眠有 4 至 6 個週期，而且隨著週期進行，每一次 REM 睡眠時間增加，而 NREM 睡眠逐漸變短且變淺。在睡眠的測量及實驗室研究上，一般會做包括睡眠間的多項睡眠記錄檢查 (polysomnographic study)。

標準的臨床多項睡眠記錄，包括連續的頭部頂葉中央 (C4/A1 或 C3/A2) 以及枕葉的 (O2/A1 或 O1/A2) 腦波圖 (EEG) 記錄、眼動圖 (EOG)、下頰肌電圖 (EMG) 等，這些項目用來記錄睡眠的結構和階期。

在清醒階段腦波圖 (EEG) 則以低電位，高頻 α (7-13 Hz) 及 β (13-30 Hz) 波為主。

第四節 睡眠和神經傳導物質 (neurotransmitters) 的關係

睡眠和神經傳導物質，包括血清素 (serotonin)、多巴胺(dopamine)、正腎上腺素 (norepinephrine)、乙醯膽素 (acetylcholine)、 γ -aminobutyric acid (GABA) 等，有密切的調控關係²⁹。

4-1 Catecholamine 類

藥理學上的證據顯示中樞的 catecholamine 和警覺及清醒有關係，經由投予 catecholamine 的前驅物 L-dopa，可以產生很強及時間延長的警覺及清醒效果³⁰。若降低 catecholamine 的合成及突觸間濃度，則縮短警覺及清醒的時間³¹。Amphetamine 延長人們清醒及警覺的時間，實驗發現是經由 catecholamine 作用釋放 dopamine 及 norepinephrine 所產生。

Dopamine 和 norepinephrine 兩者亦被認為和警覺和清醒有關，刺激 dopamine 及 norepinephrine 系統則會產生警覺及清醒³²。在神經生理學的特徵方面，這兩者在睡眠-清醒周期的調控有很大的不同。

4-2 Acetylcholine

乙醯膽素 (acetylcholine) 系統在睡眠的調控中，亦扮演重要的角色，特別是在 REM sleep³³。乙醯膽素的刺激劑 (agonists) 經由局部或全身投予皆可以增加 REMS 的量³⁴；乙醯膽素的拮抗劑 (antagonist) 經由局部或全身投予皆可以降低 REMS 的量⁷，若給予抗乙醯膽素酶則可以增加 REMS 量³⁴。

在 1950 到 1960 年代，藥理學上的證據認為乙醯膽素對於警覺及皮質活性是很重要的³⁵。有兩群主要的乙醯膽素神經原上升到前腦和投射至大腦皮質部已被認為是同樣的，其中一群乙醯膽素神經原投射至前腦，特別是到 medial-intralaminar thalamic nuclei，也放射到下視丘側邊

及前腦基部，再往上至前額皮質區。另外一群乙醯膽素神經原位於前腦基底部，以廣泛性的方法分部到整個大腦皮質³⁶。臨床上發現 Alzheimer's disease 可能和大腦皮質喪失乙醯膽素神經原的分佈及大腦基底部的乙醯神經原退化有關³⁷。

4-3 Histamine

Histamine 長期以來被認為和清醒有關，因 antihistamine 藥有鎮靜的效果，而且將 histamine 打入腦室顯示會增加清醒的效果³⁸。後來發現 histamine 的神經原位於下視丘的後方部(tuberomammillary nucleus; TMN)³⁹，在早期的研究，若破壞此區域，則會造成昏迷或是降低清醒的時間。進一步以神經毒性造成破壞，選擇性破壞細胞體及少量的神經纖維，也顯示降低清醒⁴⁰。

4-4 γ -aminobutyric acid (GABA)

GABA 廣泛地分佈在中樞神經系統，可能是最豐富的抑制性神經傳導物質。它在睡眠調控的重要性是因為觀察到一種廣泛使用的睡眠導入劑 benzodiazepine 可以增加 GABA 神經原的活性。GABA 神經原存在於前腦基部 (basal forebrain) 扮演中間神經原的角色，傳送訊息到大腦皮質或下視丘後部及腦幹⁴¹。若將 GABA 的刺激劑 muscimol 打入下視丘後部，則可誘發睡眠反應⁴²。故 GABA 神經原在大腦睡眠的發生及維持扮演重要的角色。

4-5 血清素 (serotonin) 在睡眠中所扮演的角色

血清素最開始發現時被認為是一種血管收縮素⁴³，存在於中樞神經系統⁴⁴。約只有 1~2% 存在於大腦，而且血清素無法穿過血液大腦屏障，所以大腦中的血清素，被認為是神經所製造出來的。Serotonin 的製造過程，是由神經原把必需胺基酸-色胺酸 (L-tryptophan) 利用酵素-色胺酸

去羥基酶 (tryptophan dehydroxylase) 將其代謝為 5-hydroxy-tryptophan (5-HTP)，再快速經脫羧基酵素 (L-amino acid decarboxylase) 代謝成 5-HT (serotonin)。神經性的血清素涉及很多生理性功能，包括食欲⁴⁵、性、憤怒行為、內分泌調控、痛覺調控、學習與記憶、及情緒等⁴⁶。在過去五十年的研究，血清素被認為是一種神經傳遞物質，和睡眠有關係。而且有雙向作用，即與清醒和睡眠有關⁴⁷。

在 1958 年 Bradley 發現將低劑量的 5-HT 打入貓的側腦室後，會引發嗜睡及睡眠反應⁴⁸。Dahlstrom and Fuxe 在 1964 年發現血清素存在腦幹的縫核 (raphe nuclei) 細胞中⁴⁹，而且 1967 年 Jouvet 等人將貓的 raphe nuclei 破壞後引發睡眠的喪失⁵⁰。1968 年 Koella 將血清素合成酶 tryptophane hydroxylase 的阻斷劑 p-chlorophenylalanine (PCPA) 打入貓腦內，導致睡眠降低甚至喪失⁵¹。腦內血清素的高濃度不但是被允許，而且可促進睡眠的發生⁵²。至此，血清素被認為是睡眠的必需物質。許多數據認為血清素的效果，與其說是睡眠的誘發效果，不如說是醒覺的去活化效應⁵³。

4-6 血清素當作是清醒的神經傳導物質

其它的實驗數據，很快的對血清素促進睡眠的故事，顯得愈不清楚。1972 年，Dement 等人，將 PCPA 慢速打入貓腦內，當腦內血清素濃度仍然很低時，睡眠卻慢慢恢復⁵⁴。而且破壞老鼠的 raphe nuclei 所產生降低睡眠的作用，不如貓的效果。若將觀察貓的時間延長至 10~14 天，睡眠會回復⁵⁴。

對於血清素促進睡眠的故事，最嚴重的矛盾是睡眠時 raphe neurons 的活性。McGinty and Haerper 等人及其它實驗數據顯示，dorsal raphe nucleus 在清醒時活性最大，慢波睡眠時活性降低，快速動眼期時活性降至最低⁵⁵。因此，血清素促進睡眠的理論，慢慢地在降溫，所以血清素類縫核神經原促進睡眠的假說，便不能維持下去。於是有睡眠和清醒

間，會因為血清素的不同接受體而產生不同的血清素效果的假說出現。但是，很多數據顯示 5-HT₁ 對於睡眠有很複雜的機轉，可能和突觸前及突觸後血清素接受體不同而有不同的反應⁵⁶。

5-HT_{1A} receptors 位於 5-HT 細胞本體當作是突觸前的自動接受體 (autoreceptor)，調控血清素神經原的活性，主要是在中腦的 raphe nuclei。突觸後的 5-HT_{1A} 接受體在 limbic areas、hippocampus、frontal 及 entorhinal cortices 比較密集，而腦幹的視丘及下視丘核比較少⁵⁷。將選擇性的 5-HT_{1A} 接受體刺激劑 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) 打入老鼠，可以增加其清醒時間及降低 NREMS、REMS 的時間，其作用機轉認為是透過刺激突觸後 5-HT_{1A} 接受器所導致⁵⁸。但是 8-OH-DPAT 濃度不同時，產生 SWS 延遲性增加，可能原因是雖然有相同的次型接受體，但在不同的大腦區域可能會有不同或是相反的作用。

5-HT₂ 接受體位於腦部不同區域的突觸後，包括 claustrum，cortex，olfactory tubercle，choroid plexus，globus pallidus，thalamus 及 substantia nigra。選擇性的 5-HT₂ 接受體刺激劑 (agonist) 隨著其劑量的增加，其增加清醒時間及降低 SWS 和 REMS 時間也隨之增加⁵⁹。

所以血清素在大腦導入睡眠的機轉中，是比較複雜的。血清素可能是當作一個前導的角色，作為神經傳導物質和神經調控物質 (neuromodulator)，並透過作用於大腦不同位置的不同接受體來影響清醒及睡眠的運作⁵。

第三章 材料與方法

第一節 實驗藥材之製備

1、中藥方劑有六種組成，其中酸棗仁湯 I 為原方，其餘五個方為從酸棗仁湯中各抽出一味單味藥所組成。

酸棗仁湯 I 組成：酸棗仁、川芎、茯苓、知母、甘草。

酸棗仁：鼠李科植物酸棗 *Ziziphus jujuba* Mill. 的乾燥成熟種子。

川 芎：傘形科植物川芎 *Ligusticum huanxiong* Hort. 的乾燥根莖。

茯 苓：多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw) Wolf 的真菌。

知 母：百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的乾燥根莖。

甘 草：豆科植物甘草 *Glycyrrhizae uralensis* Fisch. 的乾燥根莖。

將酸棗仁、川芎、茯苓、知母、甘草以 4 : 2 : 2 : 2 : 1 濃縮乾燥。

酸棗仁湯 II 組成：酸棗仁、茯苓、知母、甘草。

酸棗仁湯 III 組成：酸棗仁、川芎、知母、甘草。

酸棗仁湯 IV 組成：酸棗仁、川芎、茯苓、甘草。

酸棗仁湯 V 組成：酸棗仁、川芎、茯苓、知母。

酸棗仁湯 VI 組成：川 芎、茯苓、知母、甘草。

以上藥物委由順天堂科學中藥廠進行基源鑑定及濃縮製備。

2、5-HT_{1A} 之 antagonist : NAN-190

5-HT₂ 之 antagonist : ketanserin

5-HT₃ 之 antagonist : 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)-2-
quinoxalinecarbonitrile

3、麻醉劑 ketamine/xylazine (87/13)。抗生素 penicillin G benzathine。

4、angiotensin II (ANG- II)。pyrogen-free saline (PFS)。

第二節 實驗動物

雄性 Sprague-Dawley 白鼠，體重在 200~300g 之間。(由行政院國科會國家動物中心所提供)。每組有 8 隻 SD 大鼠。所有動物在手術前必須在控制相同的房間中，適應七天。在手術前須以 ketamine/xylazine (87/13 mg/kg) 及止痛藥 (butorphanol tartrate) 麻醉止痛。手術後給予廣效型抗生素 penicilline G benzathine 以預防感染。

在大鼠頭部植入一個導引式的套管 (guide cannula) 至側腦室，以須注射血清素拮抗劑。並同時植入可偵測腦電波圖 (electroencephalogram) 的螺絲電極，絕緣的導線從 EEG 螺絲電極連至一個 Teflon pedestal (Plastics One, Roanoke, Va)。實驗大鼠以腹腔注射施打麻醉劑 (ketamine/xylazine；混合比重 87/13)，並注射適量的止痛劑 (butorphanol tartrate)。待麻醉完全，將大鼠固定在立體定位儀上方，進行腦電波電極植入手術。紀錄電極植入位置共三處 (圖 3.1)：額部 (Bregma +2mm、向右 2.5mm)、頂部皮質區 (Bregma -5.5mm、向右 3mm) 以及小腦左側。側腦室 (intracereboventricular [ICV]) 注射的插管 (cannula) 位置在：Bregma -1.6 mm、lateral 1.0 mm。手術完畢，每隻大鼠給予腹腔注射適量的抗生素 (penicillin G benzathine)。以上解剖位置採用來自 Paxinos and Watson rat atlas。Teflon pedestal 和雙極電極然後以牙科壓克力樹脂黏合劑 (Cranioplastic cement and Cyanoacrylate gel, Plastics One, Roanoke, Va) 進行黏合。

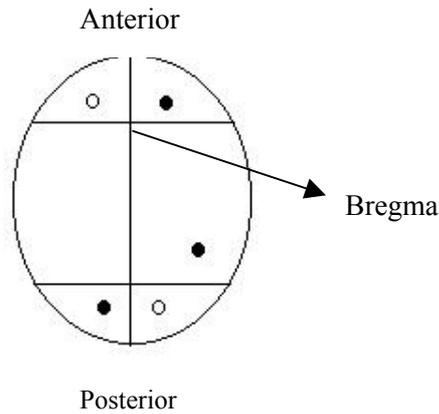


圖 3.1、紀錄電極 (●) 植入位置：額部、頂部皮質區以及小腦左側。Anchor 以(o) 表示。

手術完畢，大鼠須經過七天的恢復時間，以適應手術帶來的改變。大鼠分別置於四個密閉的房間 (COCONO model #LE-539；Ron-Fong Technology Corporation, HsinChu, Taiwan)，每個房間有兩個隔間 (cage)，每隻大鼠有獨自的空間，以免彼此干擾。每個房間溫度控制在 23 ± 1 °C，其燈暗燈亮的時間間隔為 12:12 小時 (以六根 20W 日光燈為光源，置於隔間上方)。食物和水則儘可能的供應。

手術第二天，EEG 電極連接座，經由連結纜線 (363-363 cable, Plastics One, Roanoke, Va) 透過放大器系統把大鼠連接到記錄器上。術後第三天則經由套管打入 200-400 ng 的血管收縮素(angiotensin II, ANG-II)，ANG II 可以透過前視葉區(preoptic area)來誘發大鼠喝水反應，以評估 ICV 套管是否有在正確位置。所有大鼠在實驗的最後必須再注射 ANG II，以確認數據分析之正確性。大鼠在眷養適應期須每天從套管注射去熱原生理食鹽水 (pyrogen-free saline, PFS)，讓大鼠適應往後的實驗操作流程，並避免 ICV 套管阻塞。

第三節 儀器與記錄

大鼠腦波訊號從 EEG 電極連接至放大器 (Colbourn Instruments, Lehigh Valley, PA; 型號 S75-01)，EEG 訊號放大到 5000 倍，類比濾波器可以過濾範圍在 0.1 到 40 Hz 的腦電波(frequency response: ± 3 dB; filter frequency roll off: 12 dB/octave)。這些 EEG 訊號和動作偵測器之訊號經類比數位轉換 (AT-MIO-64F5; National Instruments, Austin, TX; 取樣率 128 Hz) 成 16 位元的數位訊號 100 kS/sec，這些數位 EEG 波型儲存於二進位的電腦檔案內直到後續的數據分析。

醒-睡狀態分析使用 Dr. Mark R. Opp 所寫的記錄及分析軟體 (ICELUS, Dr. Opp MR.)，以視覺來計算 (每 12 秒為一單位)，這些大鼠的行為經由公認的定義標準，歸類為非快速動眼睡眠 (NREMS) 或慢波睡眠 (SWS)，快速動眼睡眠 (REMS) 及清醒期 (Wake)。簡單地說，NREMS 或 SWS 的特徵是振幅較大、頻率較低的 δ 頻率區 (0.5~4.0 Hz)，而 REM 睡眠的 EEG 振幅是較低的，且其主要的密度分佈在 θ 頻率 (4.0~7.0 Hz)，在清醒期間，老鼠一般是活動的，其 EEG 的振幅類似 REMS。由波形和動作表現判別大鼠睡眠狀態處於清醒、深睡抑或快速動眼期。每個狀態期的時間總量、發生的數目與持續的時間，都有分析之標準⁶⁰。

第四節 實驗方法與步驟

實驗一：不同劑量的酸棗仁湯對大鼠腦波的影響

大鼠須先眷養在控制相同的環境中，經過七天的適應期後，再開始進入實驗過程。第一天不作任何注射及餵藥動作，但須記錄其腦波，作為未操作組(baseline)。腦波記錄從燈暗時開始記錄。

第二天則餵食澱粉作為對照組。第三天起開始餵食酸棗仁湯，分為四種劑量，分別為 0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg、4 g/kg，每隻大鼠餵食次序為隨機分配，且每個房間中兩隔間的大鼠最好劑量不同，以避免同劑量，造成行為互相干擾。在餵食酸棗仁湯四種不同劑量間須間隔一天，以利藥物代謝。再從這四個劑量中找出最有效的劑量，作為有效劑量。

實驗二：不同受體之血清素拮抗劑對大鼠腦波的影響

大鼠同樣經過七天的眷養適應期後，baseline 記錄一天，第二天餵食安慰劑澱粉 4 g/kg，停藥一天後，餵食酸棗仁湯之有效劑量 4 g/kg，再從套管注射 5-HT_{1A} antagonist 10 nmole，休息一天再餵食酸棗仁湯 4 g/kg 及注射 5-HT₂ antagonist 10 nmole，5-HT₃ 的拮抗劑同上步驟。餵食酸棗仁湯完再注射不同拮抗劑須間隔一天，以利藥物代謝出體外，避免干擾。在無餵藥及注射時，仍必須從套管進行通管動作及注射去熱原生理食鹽水 (pyrogen-free saline, PFS)，以避免管道阻塞。

實驗三：減味酸棗仁湯 (酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI) 對大鼠腦波之影響

大鼠經過七天適應期後，接著 baseline 記錄一天，餵食安慰劑 4 g/kg，隔天餵食酸棗仁湯 II，劑量為 1 g/kg、2 g/kg、4 g/kg，餵食次

序為隨機分配，休息三天後再餵食酸棗仁湯Ⅲ，同上步驟方式餵食，接著酸棗仁湯Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ亦同步驟。

實驗四：不同劑量之血清素拮抗劑對大鼠腦波之影響

大鼠經七天適應期後，第一天 baseline 記錄一天，第二天餵食安慰劑，第三天先用細針通 ICV 套管再打 PFS 進入腦內，然後餵食酸棗仁湯 4 g/kg，休息一天，再打入 5-HT_{1A} 的拮抗劑 NAN-190 1 nmole，後餵食酸棗仁湯，之後每間隔一天再打入 NAN-190 5 nmole、NAN-190 10 nmole，後再餵食酸棗仁湯。休息兩天再將不同劑量的 5-HT₂ 拮抗劑 ketanserin 1、5、10 nmole 每間隔一天打入大鼠腦內，步驟同 NAN-190。休息時仍須用細針通 ICV 套管，以保持套管內暢通，避免套管阻塞不通。

第五節 統計分析

在樣本數中取得的所有實驗數值以平均值 (mean) ± 標準誤差值 (SEM) 表示。研究數據使用一次變異數分析(one-way analyses of variance, ANOVA) 檢定每個睡眠狀態 (深睡期、快速動眼期、清醒期) 的週期變化、睡眠深度 (慢波活動)、睡眠結構。統計分析之顯著水準 $p < 0.05$ 表示控制組與實驗組之間有顯著差異。

第四章 結果

實驗一

- 1、實驗組(酸棗仁湯組)及對照組(placebo)皆能使 NREMS 的量增加。
- 2、無餵食中藥之 baseline 其 NREMS 的量為 $16.79 \pm 1.87 \%$ ；餵食澱粉之對照組其 NREMS 的量為 $25.12 \pm 2.15 \%$ ；餵食酸棗仁湯組 0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg、4 g/kg 其 NREMS 的量分別為 $22.22 \pm 1.69 \%$ 、 $22.82 \pm 1.87 \%$ 、 $23.15 \pm 1.89 \%$ 、 $33.02 \pm 2.35 \%$ 。(* $p < 0.05$, SZRT vs. placebo. # $p < 0.05$, placebo vs. baseline). (表 4.1)

表 4.1 不同劑量之酸棗仁湯(0.5, 1.0, 2.0, 4.0g/kg), baseline, placebo 在 dark-period 中 NREMS 及 REMS 的量(* $p < 0.05$ vs. placebo 4 g/kg), (# $p < 0.05$ vs. baseline 4 g/kg)

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRT 0.5 g/kg	SZRT 1.0 g/kg	SZRT 2.0 g/kg	SZRT 4.0 g/kg
NREMS	$16.79 \pm 1.87 \%$	$25.12 \pm 2.15 \%$ #	$22.22 \pm 1.69 \%$	$22.82 \pm 1.87 \%$	$23.15 \pm 1.89 \%$	$33.02 \pm 2.35 \%$ *
REMS	$6.44 \pm 1.07 \%$	$8.58 \pm 1.35 \%$	$8.62 \pm 1.48 \%$	$10.36 \pm 1.43 \%$	$6.59 \pm 1.23 \%$	$8.65 \pm 1.22 \%$

- 3、酸棗仁湯 4 g/kg 組，增加 NREMS 的量在第 3 小時達到最高，比對照組增加約 20%，比 baseline 增加約 40%。(圖 4.1)
- 4、酸棗仁湯 0.5 g/kg, 1 g/kg 及 2.0 g/kg 組，其 NREMS 的量，無法和對照組有明顯的區分，甚至比對照組低。(圖 4.3)
- 5、酸棗仁湯 4.0 g/kg 組明顯增加大鼠 NREMS 的量達 $33.02 \pm 2.35 \%$ ，比對照組 $25.12 \pm 2.15 \%$ 多將近 8% 的量。

6、至於 REMS 方面 baseline 的量為 $6.44 \pm 1.07\%$ ，餵食安慰劑(玉米澱粉)後增加為 $8.58 \pm 1.35\%$ ，餵食酸棗仁湯組 0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg、4 g/kg 其 REMS 的量分別為 $8.62 \pm 1.48\%$ 、 $10.36 \pm 1.43\%$ 、 $6.59 \pm 1.23\%$ 、 $8.65 \pm 1.22\%$ 。並無明顯的增加。並無統計學上的意義。(圖 4.2)、(圖 4.4)

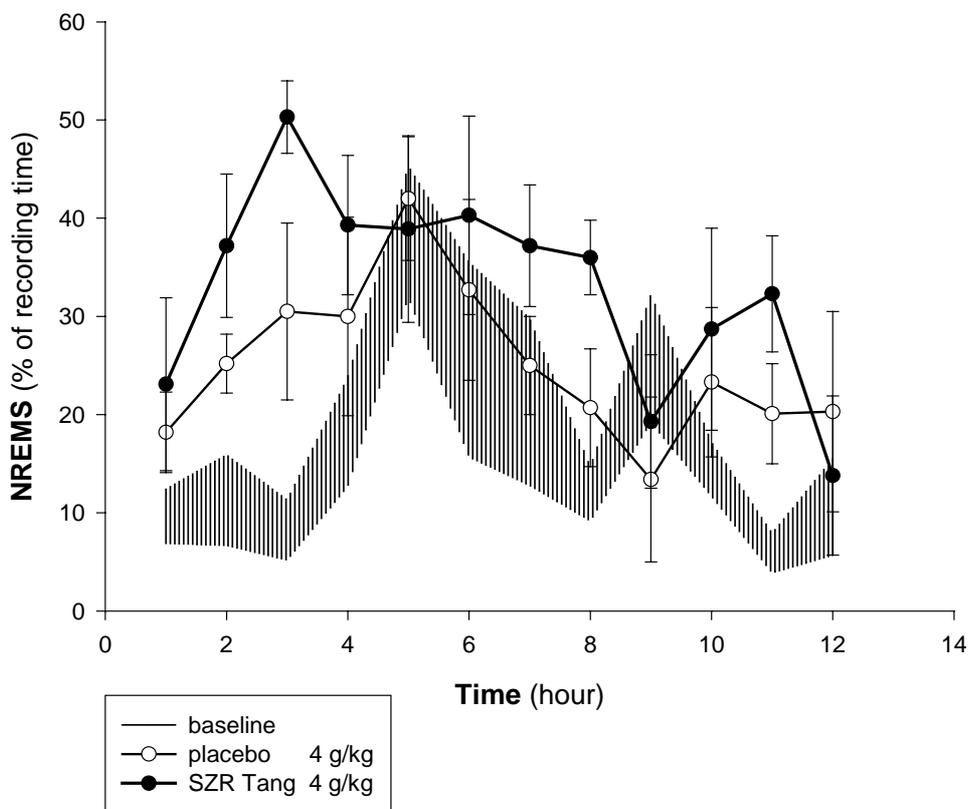


圖 4.1 酸棗仁湯(SZR Tang 4 g/kg), placebo, baseline 在 dark-period 之 NREMS 量的變化。酸棗仁湯 4 g/kg 在 2-4 小時 NREMS 增加的量較顯著，placebo 也有同樣的情形，酸棗仁湯和 placebo 的 NREMS 的量相對於 baseline 組都有明顯的增加。酸棗仁湯組和 placebo vs. baseline, $p < 0.05$ 。

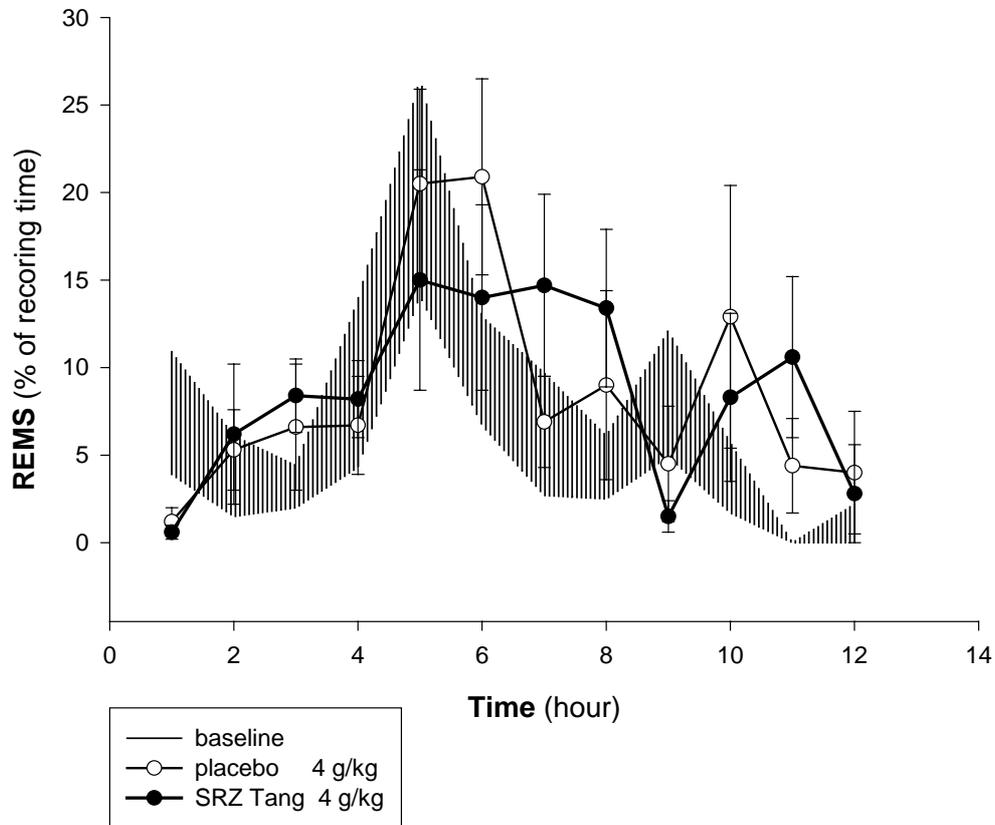


圖 4.2 酸棗仁湯(SZR Tang 4 g/kg), placebo, baseline 在 dark-period 之 REMS 量的變化。在 REMS 的變化方面，酸棗仁湯組和 placebo 組對於 baseline 變化不大，酸棗仁湯組對 placebo 組兩者在 dark-period 中 REMS 的變化是相近的，而且三組的曲線變化也很接近，在統計學上無明顯區別。

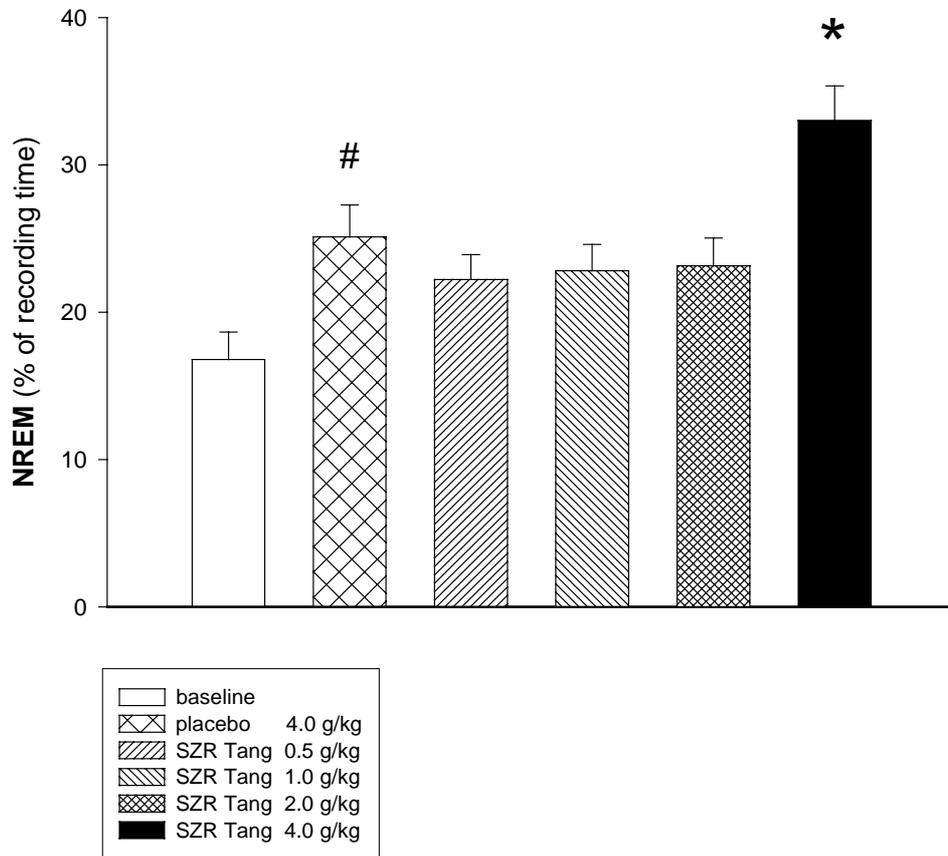


圖 4.3 酸棗仁湯不同劑量(0.5 g, 1, 2, 4 g/kg), placebo,baseline 在 dark-period 中 NREMS 量之比較，placebo 增加 NREMS 的量在統計學上有意義的，而酸棗仁湯 0.5、1.0、2.0 g/kg 並無增加 NREMS 的量，反而比 placebo 低，且三者之間並無劑量的相關性。但是酸棗仁湯 4 g/kg 和 placebo 比較則有顯著的意義 (* $p < 0.05$ vs. placebo ; # $p < 0.05$ vs. baseline)

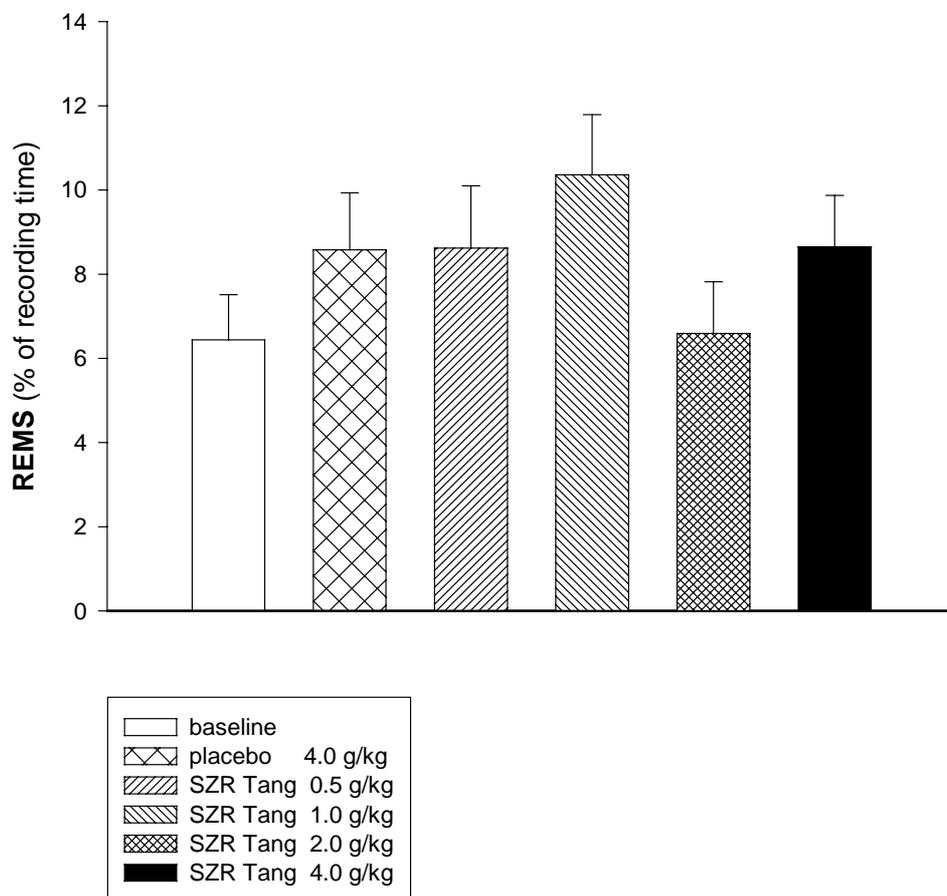


圖 4.4 酸棗仁湯不同劑量(0.5 g, 1, 2, 4 g/kg), placebo, baseline 在 dark-period 中 REMS 量之比較。 Placebo 組及酸棗仁湯各劑量 REMS 的量有稍微增加，其中酸棗仁湯 1.0 g/kg 增加的量較多，而 2.0 g/kg 反而降低，但在統計學上，並無明顯區別的意義。

實驗二：

1、NAN-190、ketanserin 及 5-HT₃ 之 antagonist 皆能使餵食酸棗仁湯大鼠的 NREMS 的量降低。(圖 4.7)

2、酸棗仁湯 4 g/kg 的 NREMS 的量增加為 $33.02 \pm 1.35 \%$ ，投予 NAN-190 後 NREMS 的量為 $23.17 \pm 2.08 \%$ ，投予 ketanserin 為 $21.81 \pm 1.64 \%$ ，而投予 anti-5-HT₃ 為 $22.44 \pm 1.59 \%$ 。均有明顯的降低(* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)。但三個 5-HT 的拮抗劑之間並無明顯的區別。(圖 4.5)(圖 4.7)

在 REM 方面，酸棗仁湯 4 g/kg REMS 的量為 $8.65 \pm 1.22 \%$ ，NAN-190 為 $7.92 \pm 1.03 \%$ ，ketanserin 為 $6.10 \pm 1.13 \%$ ，anti-5-HT₃ 為 $9.20 \pm 1.30 \%$ 。並無明顯的改變。(表 4.2)，(圖 4.6)，(圖 4.8)

表 4.2 餵食酸棗仁湯(SZR Tang 4g/kg)，及注射 NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)對大鼠 NREMS 及 REMS 的量 (* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)

	SZR Tang 4 g/kg	NAN-190 10 nmole	ketanserin 10 nmole	anti-5-HT ₃ 10 nmol
NREMS	$33.02 \pm 1.35 \%$	$23.17 \pm 2.08 \%^*$	$21.81 \pm 1.64 \%^*$	$22.44 \pm 1.59 \%^*$
REMS	$8.65 \pm 1.22 \%$	$7.92 \pm 1.03 \%$	$6.10 \pm 1.13 \%$	$9.20 \pm 1.30 \%$

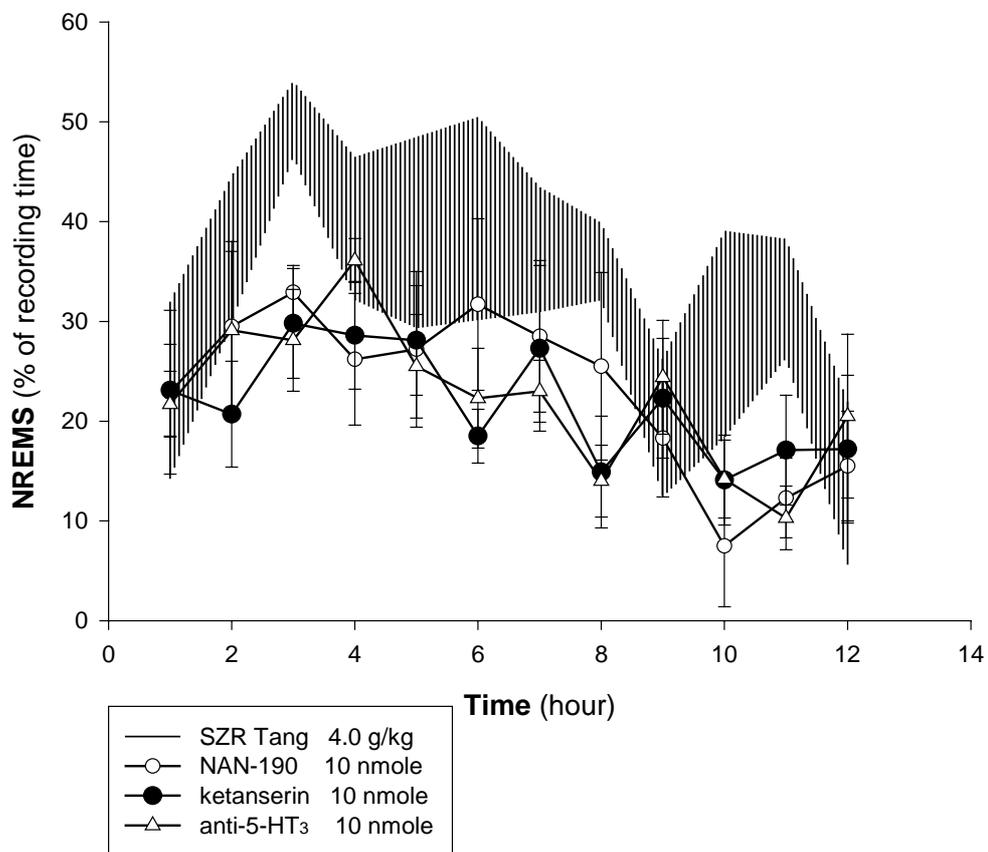


圖 4.5 注射 NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)對餵食 SZR Tang (4 g/kg) NREMS 量的變化。NAN-190, ketanserin, 及 anti-5-HT₃ 皆能使 SZR Tang 的 NREMS 量降低，且在個小時的變化也相當接近。p < 0.05 vs. SZR Tang 4 g/kg。

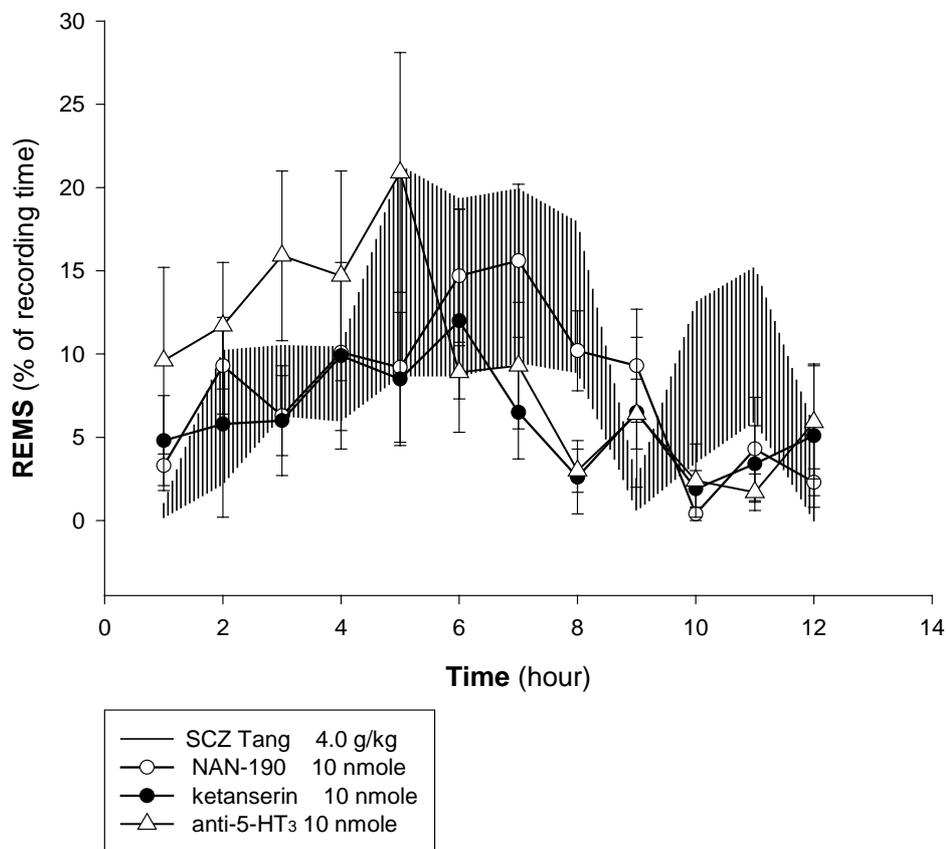


圖 4.6 注射 NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole) 對餵食大鼠 SZR Tang (4 g/kg) REMS 量的變化。NAN-190 與 ketanserin 的變化較接近，而 anti-5-HT₃ 在前 5 個小時 REMS 的量較多，但在統計學上仍無明顯區別的義意。

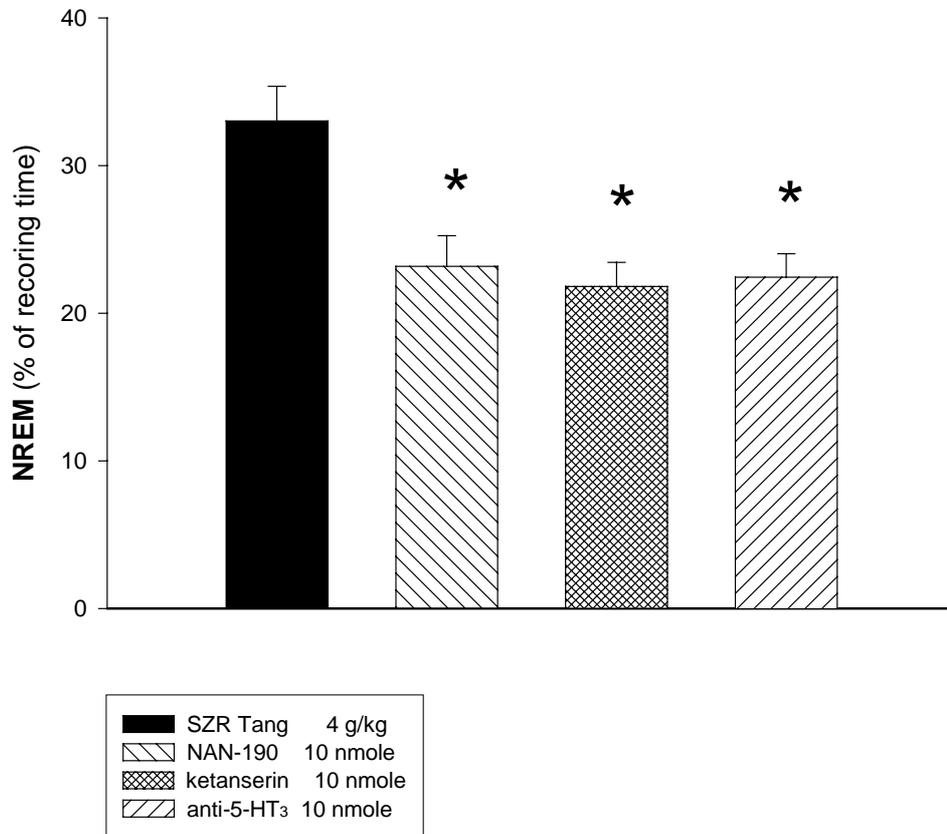


圖 4.7 注射 NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)對餵食大鼠 SZR Tang (4 g/kg) NREMS 量的比較。NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)三者對酸棗仁湯 4 g/kg 在 dark-period 中有明顯降低其 NREMS 的量，* p < 0.05 vs. 酸棗仁湯組 4 g/kg。但三者本身則無法區別。

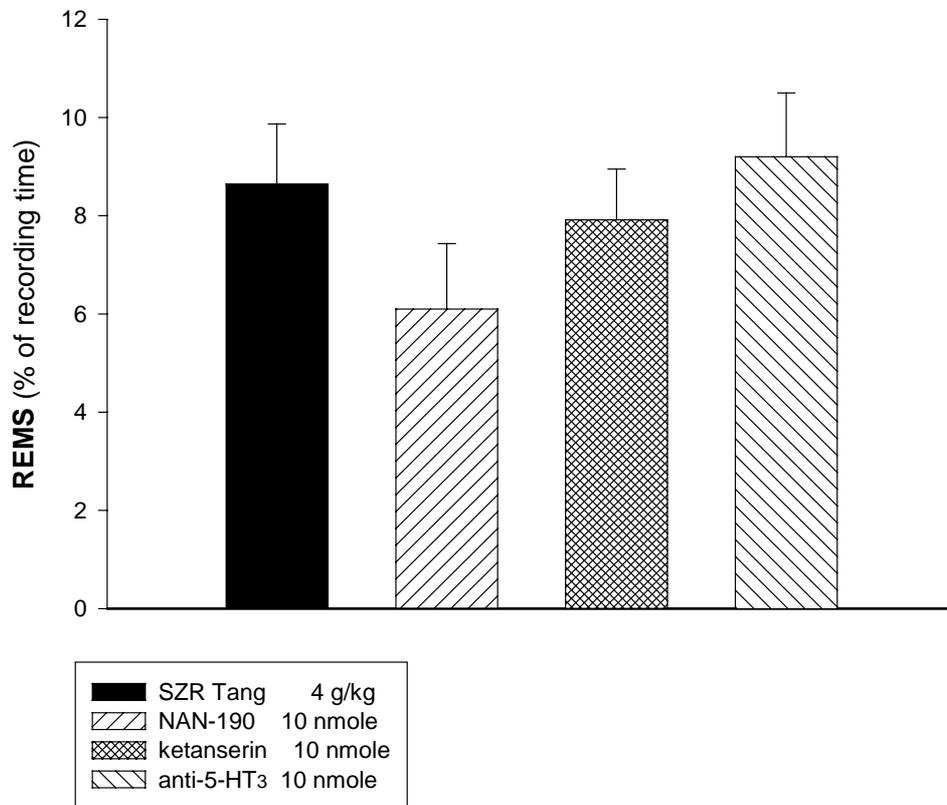


圖 4.8 注射 NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)對餵食大鼠 SZR Tang (4 g/kg) REMS 量的比較。NAN-190, ketanserin, anti-5-HT₃ (10 nmole)三者對於酸棗仁湯 4 g/kg 的 REMS 的量並沒有像 NREMS 般的降低。在統計上無明顯區別意義。

實驗三、

1、酸棗仁湯 II

酸棗仁湯 II 為抽掉川芎一味中藥，根據實驗結果安慰劑增加 NREMS 量為 $26.31 \pm 1.49\%$ ，酸棗仁湯 II 1 g/kg 增加為 $26.48 \pm 1.94\%$ ，酸棗仁湯 II 2 g/kg 增加為 $25.60 \pm 1.99\%$ ，酸棗仁湯 II 1 g/kg 增加為 $25.59 \pm 2.11\%$ 。在 REM 方面，安慰劑增加為 $4.38 \pm 0.69\%$ 。(表 4.3)

表 4.3 酸棗仁湯 II，baseline, placebo 在 NREMS 及 REMS 量的比較

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRT II 1.0 g	SZRT II 2.0 g	SZRT II 4.0 g
NREMS	$21.35 \pm 1.46\%$	$26.31 \pm 1.49\%$	$26.48 \pm 1.94\%$	$25.60 \pm 1.99\%$	$25.59 \pm 2.11\%$
REMS	$2.16 \pm 0.46\%$	$4.38 \pm 0.69\%$	$3.79 \pm 0.67\%$	$2.99 \pm 0.58\%$	$3.45 \pm 0.62\%$

2、酸棗仁湯 III

酸棗仁湯 III 為抽掉茯苓一味藥，實驗結果未操作組，NREMS 的量為 $21.35 \pm 1.46\%$ ，控制組 NREMS 的量增為 $26.31 \pm 1.49\%$ ，酸棗仁湯 III 1 g/kg NREMS 的量為 $20.60 \pm 1.33\%$ ，2 g/kg 為 $19.95 \pm 1.39\%$ ，4 g/kg 為 $21.01 \pm 1.63\%$ 。反而降低和空白組的值接近。(表 4.4)

REMS 的量，baseline 為 $2.16 \pm 0.46\%$ ，對照組為 $4.38 \pm 0.69\%$ ，酸棗仁湯 III 組 1 g/kg 為 $3.55 \pm 0.44\%$ ，2 g/kg 為 $3.23 \pm 0.46\%$ ，4 g/kg 為 $4.33 \pm 0.61\%$ 。無明顯區別的意義。

表 4.4 酸棗仁湯Ⅲ, baseline, placebo 在 NREMS 及 REMS 量的比較

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRTⅢ 1.0 g	SZRT Ⅲ 2.0 g	SZRT Ⅲ 4.0 g
NREMS	21.35 ± 1.46%	26.31 ± 1.49%	20.60 ± 1.33%	19.95 ± 1.39%	21.01 ± 1.63%
REMS	2.16 ± 0.46%	4.38 ± 0.69%	3.55 ± 0.44%	3.23 ± 0.46%	4.33 ± 0.61%

3、酸棗仁湯Ⅳ

酸棗仁湯Ⅳ為抽掉知母一味藥，實驗結果，空白組 n=11，NREMS 的量為 21.35 ± 1.46 %，控制組 NREMS 的量增為 26.31 ± 1.49 %，酸棗仁湯Ⅳ組 1 g/kg NREMS 的量為 18.67 ± 1.31 %，2 g/kg 為 20.88 ± 1.52 %，4 g/kg 為 20.58 ± 1.45 %。(表 4.5)

REMS 的量，空白組為 2.16 ± 0.46 %，安慰組為 4.38 ± 0.69 %，酸棗仁湯Ⅲ組 1 g/kg 為 2.39 ± 0.40 %，2 g/kg 為 3.90 ± 0.60 %，4 g/kg 為 3.09 ± 0.48 %。無統計學上明顯區別的意義。

表 4.5 酸棗仁湯Ⅳ, baseline, placebo 在 NREMS 及 REMS 量的比較

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRT Ⅳ 1.0 g	SZRT Ⅳ 2.0 g	SZRT Ⅳ 4.0 g
NREMS	21.35 ± 1.46%	26.31 ± 1.49%	18.67 ± 1.31%	20.88 ± 1.52%	20.58 ± 1.45%
REMS	2.16 ± 0.46%	4.38 ± 0.69%	2.39 ± 0.40%	3.90 ± 0.60%	3.09 ± 0.48%

4、酸棗仁湯Ⅴ

酸棗仁湯Ⅴ為抽掉甘草一味藥，實驗結果，空白組 NREMS 的量為 21.35 ± 1.46 %，控制組 NREMS 的量增為 26.31 ± 1.49 %，酸棗仁湯Ⅴ組 1 g/kg NREMS 的量為 22.96 ± 2.25 %，2 g/kg

為 $24.45 \pm 2.03\%$ ，4 g/kg 為 $23.23 \pm 1.94\%$ 。(表 4.6)

REMS 的量，空白組為 $2.16 \pm 0.46\%$ ，安慰組為 $4.38 \pm 0.69\%$ ，酸棗仁湯 III 組 1 g/kg 為 $6.74 \pm 1.45\%$ ，2 g/kg 為 $6.45 \pm 1.61\%$ ，4 g/kg 為 $6.92 \pm 1.24\%$ 。無明顯區別的意義。

表 4.6 酸棗仁湯 V 和 baseline 及 placebo 在 NREMS 及 REMS 量的比較

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRTV 1.0 g	SZRT V 2.0 g	SZRT V 4.0 g
NREMS	$21.35 \pm 1.46\%$	$26.31 \pm 1.49\%$	$22.96 \pm 2.25\%$	$24.45 \pm 2.03\%$	$23.23 \pm 1.94\%$
REMS	$2.16 \pm 0.46\%$	$4.38 \pm 0.69\%$	$6.74 \pm 1.45\%$	$6.45 \pm 1.61\%$	$6.92 \pm 1.24\%$

5、酸棗仁湯 VI

酸棗仁湯 VI 為抽掉甘草一味藥，實驗結果，空白組 NREMS 的量為 $21.35 \pm 1.46\%$ ，控制組 NREMS 的量增為 $26.31 \pm 1.49\%$ ，酸棗仁湯 VI 組 1 g/kg NREMS 的量為 $22.86 \pm 2.14\%$ ，2 g/kg 為 $24.14 \pm 2.04\%$ ，4 g/kg 為 $21.91 \pm 2.23\%$ 。(表 4.7)

REMS 的量，空白組為 $2.16 \pm 0.46\%$ ，安慰組為 $4.38 \pm 0.69\%$ ，酸棗仁湯 III 組 1 g/kg 為 $6.54 \pm 1.39\%$ ，2 g/kg 為 $6.96 \pm 1.08\%$ ，4 g/kg 為 $5.62 \pm 1.02\%$ 。無明顯區別的意義。

表 4.7 酸棗仁湯 VI, baseline, placebo 在 NREMS 及 REMS 量的比較

	baseline	placebo 4 g/kg	SZRT VI 1.0 g	SZRT VI 2.0 g	SZRT VI 4.0 g
NREMS	$21.35 \pm 1.46\%$	$26.31 \pm 1.49\%$	$22.86 \pm 2.14\%$	$24.14 \pm 2.04\%$	$21.91 \pm 2.23\%$
REMS	$2.16 \pm 0.46\%$	$4.38 \pm 0.69\%$	$6.54 \pm 1.39\%$	$6.96 \pm 1.08\%$	$5.62 \pm 1.02\%$

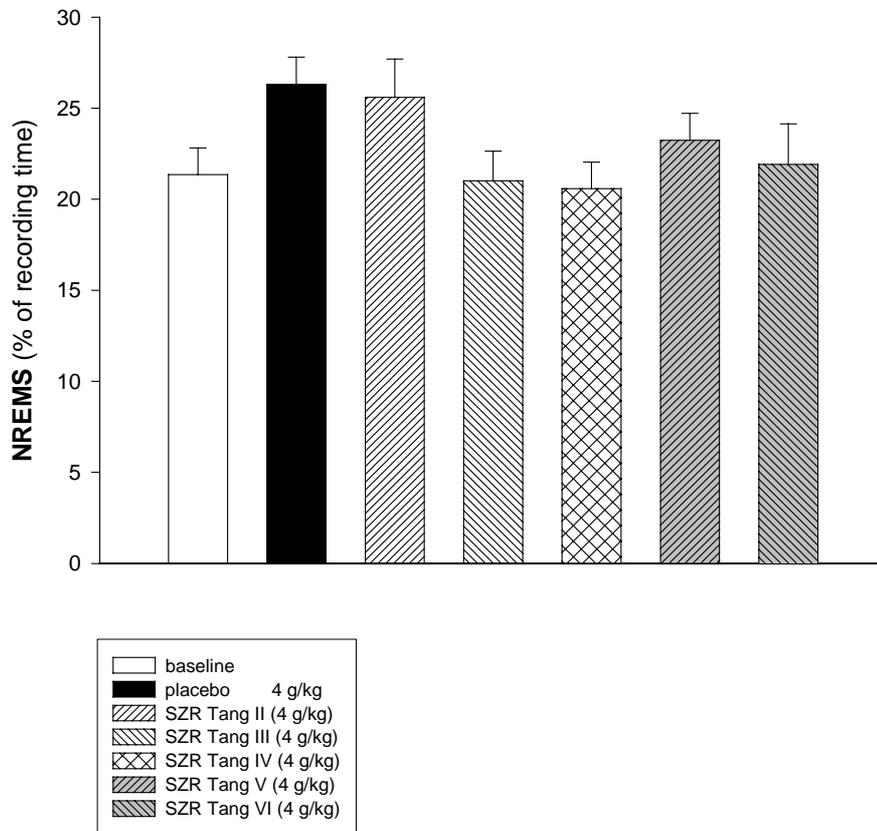


圖 4.9 酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI 與 baseline、placebo 之 NREMS 量的比較。酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI 在 dark-period 中增加 NREMS 的量對於 baseline 組並無顯區別，其中酸棗仁湯 IV、V 組比 placebo 低，和 baseline 相當，在統計學上無明顯意義。

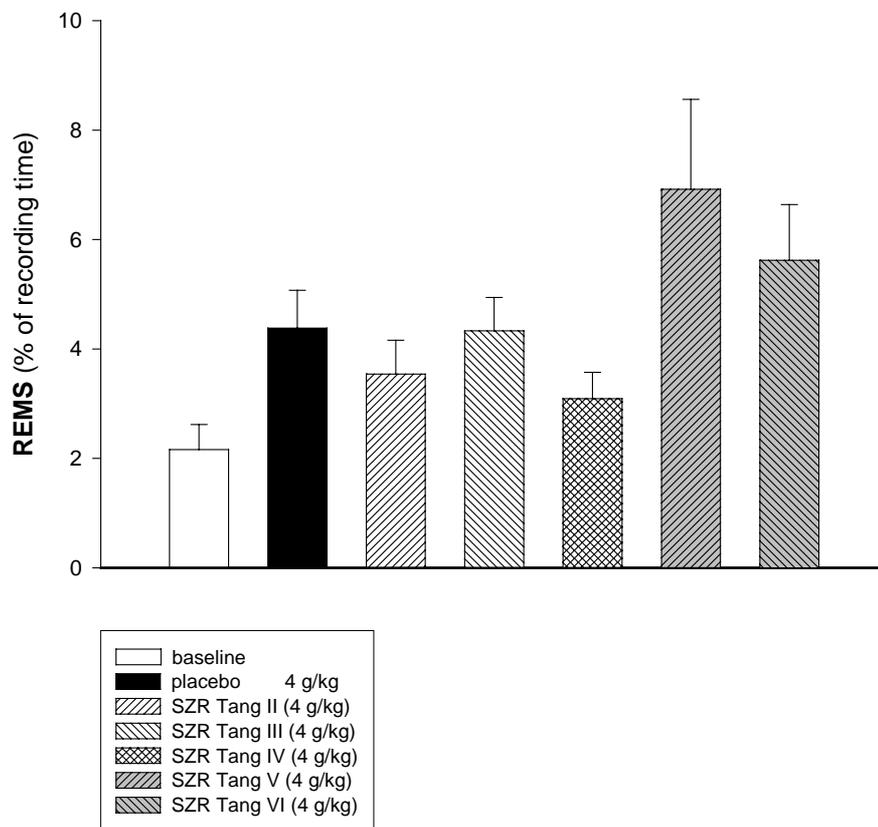


圖 4.10 酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI 與 baseline、placebo 之 REMS 量的比較。酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI 在 dark-period 中增加 REMS 的量對於 baseline 組並無顯區別，統計上無明顯意義。

實驗四、

1、不同劑量 1nmole、5nmole、10nmole 的 ketanserin 投予大鼠後其 NREMS 及 REMS 的變化。

投予酸棗仁湯 4 g/kg 之 NREMS 量為 $30.42 \pm 1.40\%$ ，ketanserin 1 nmole 為 $24.52 \pm 1.63\%$ ，ketanserin 5 nmole 為 $25.92 \pm 1.83\%$ ，ketanserin 10 nmole 為 $23.20 \pm 1.03\%$ 。(圖 4.16)(* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)而投予酸棗仁湯 4 g/kg 之 REMS 量為 $7.83 \pm 0.72\%$ ，ketanserin 1 nmole 為 $6.31 \pm 0.86\%$ ，ketanserin 5 nmole 為 $7.32 \pm 0.91\%$ ，ketanserin 10 nmole 為 $5.77 \pm 0.59\%$ 。(表 4.8)

投予不同劑量的 ketanserin 皆可使因餵食酸棗仁湯所增加的 NREMS 量降低(圖 4.9)，而劑量之間並無統計學上的區分意義；而 REMS 量則和餵食酸棗仁湯並無明顯降低。(圖 4.11)(圖 4.13)

表 4.8 酸棗仁湯 4g/kg 與餵食酸棗仁湯後注射不同 ketanserin 劑量 (1, 5, 10 nmole) 之 NREMS 及 REMS 量之比較(* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)

	SZR Tang 4g/kg	ketanserin 1 nmole	ketanserin 5 nmole	ketanserin 10 nmole
NREMS	$30.42 \pm 1.40\%$	$24.52 \pm 1.63\%^*$	$25.92 \pm 1.83\%^*$	$23.20 \pm 1.03\%^*$
REMS	$7.83 \pm 0.72\%$	$6.31 \pm 0.86\%$	$7.32 \pm 0.91\%$	$5.77 \pm 0.59\%$

2、不同劑量 1 nmole、5 nmole、10 nmole 的 NAN-190 投予大鼠後其 NREMS 及 REMS 的變化。

投予酸棗仁湯 4 g/kg 之 NREMS 量為 $30.42 \pm 1.40\%$ ，NAN-190 1 nmole 為 $25.80 \pm 2.32\%$ ，NAN-190 5 nmole 為 24.10 ± 2.36

%，NAN-190 10 nmole 為 $23.92 \pm 2.23\%$ 。(* $p < 0.05$ vs. 酸棗仁湯 4 g/kg) (圖 4.15) 而投予酸棗仁湯 4 g/kg 之 REMS 量為 $7.83 \pm 0.72\%$ ，NAN-190 1 nmole 為 $4.02 \pm 0.81\%$ ，NAN-190 5 nmole 為 $5.26 \pm 1.09\%$ ，NAN-190 10 nmole 為 $4.98 \pm 1.14\%$ 。(表 4.9)

不同劑量的 NAN-190 皆可以使餵食酸棗仁湯 4 g/kg 的大鼠之 NREMS 的量降低(圖 4.12)，而不同劑量間所降低的差異並不明顯，在統計學上並無明顯差異。(圖 4.14)

表 4.9 酸棗仁湯 4 g/kg 與餵食酸棗仁湯後注射不同 NAN-190 劑量 (1, 5, 10 nmole) 之 NREMS 及 REMS 量之比較(* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)

	SZR Tang 4 g/kg	NAN-190 1 nmole	NAN-190 5 nmole	NAN-190 10 nmole
NREMS	$30.42 \pm 1.40\%$	$25.80 \pm 2.32\%^*$	$24.10 \pm 2.36\%^*$	$23.92 \pm 2.23\%^*$
REMS	$7.83 \pm 0.72\%$	$4.02 \pm 0.81\%$	$5.26 \pm 1.09\%$	$4.98 \pm 1.14\%$

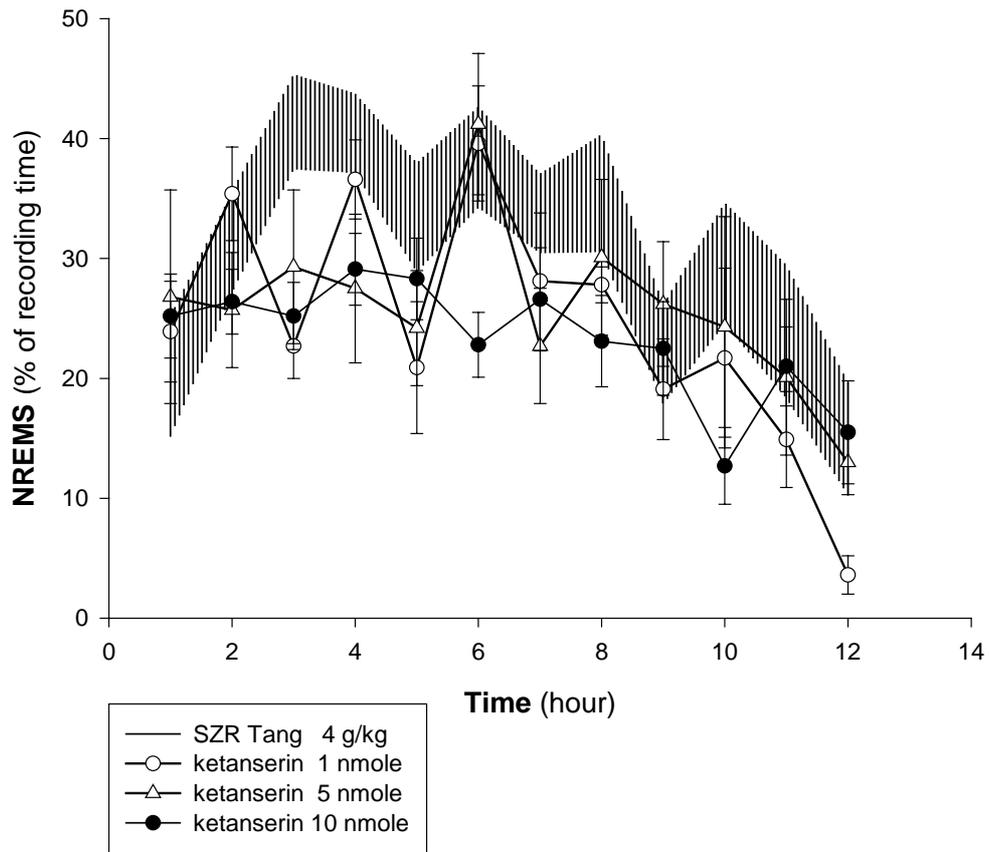


圖 4.11 酸棗仁湯 4 g/kg 和不同劑量 ketanserin (1,5,10 nmole) 在 dark-period 中 NREMS 的變化。ketanserin (1,5,10 nmole) 都可以降低由酸棗仁湯 4 g/kg 所增加得 NREMS 的量，而三種劑量之間 NREMS 量的曲線變化相近。

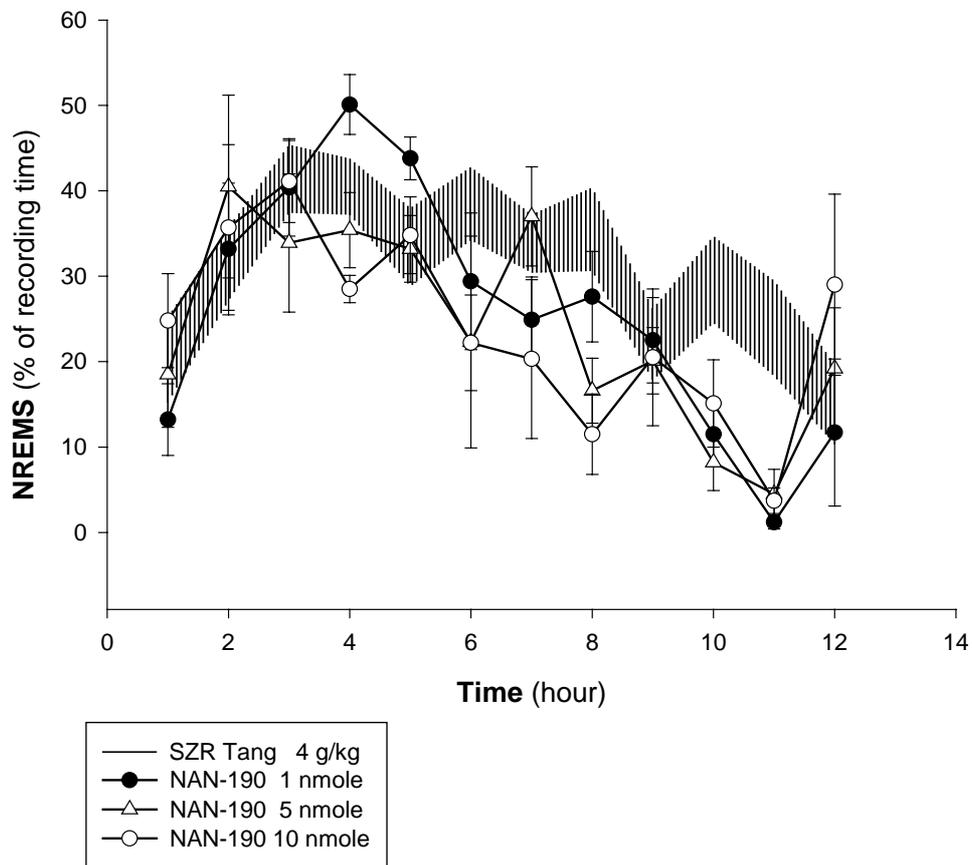


圖 4.12 酸棗仁湯 4 g/kg 和不同劑量 NAN-190 (1,5,10 nmole 在 dark-period 中 NREMS 的變化。NAN-190 三種不同劑量 也可使餵食酸棗仁湯大鼠所增加的 NREMS 量減少，在燈暗 後第六小時較明顯。($p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)

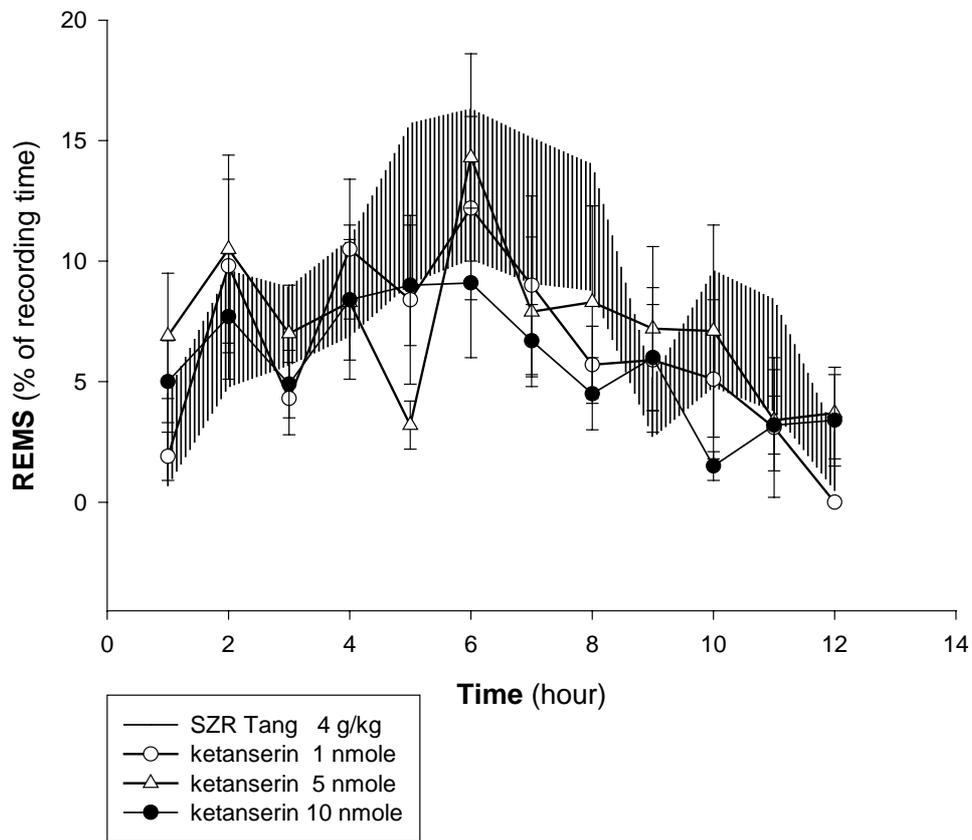


圖 4.13 酸棗仁湯 4 g/kg 和不同劑量 ketanserin (1,5,10 nmole) 在 dark-period 中 REMS 的變化。ketanserin (1,5,10 nmole) 這三個不同劑量並無法使餵食酸棗仁湯 4 g/kg 的大鼠 REMS 的量有所改變，在統計學上無明顯區別。

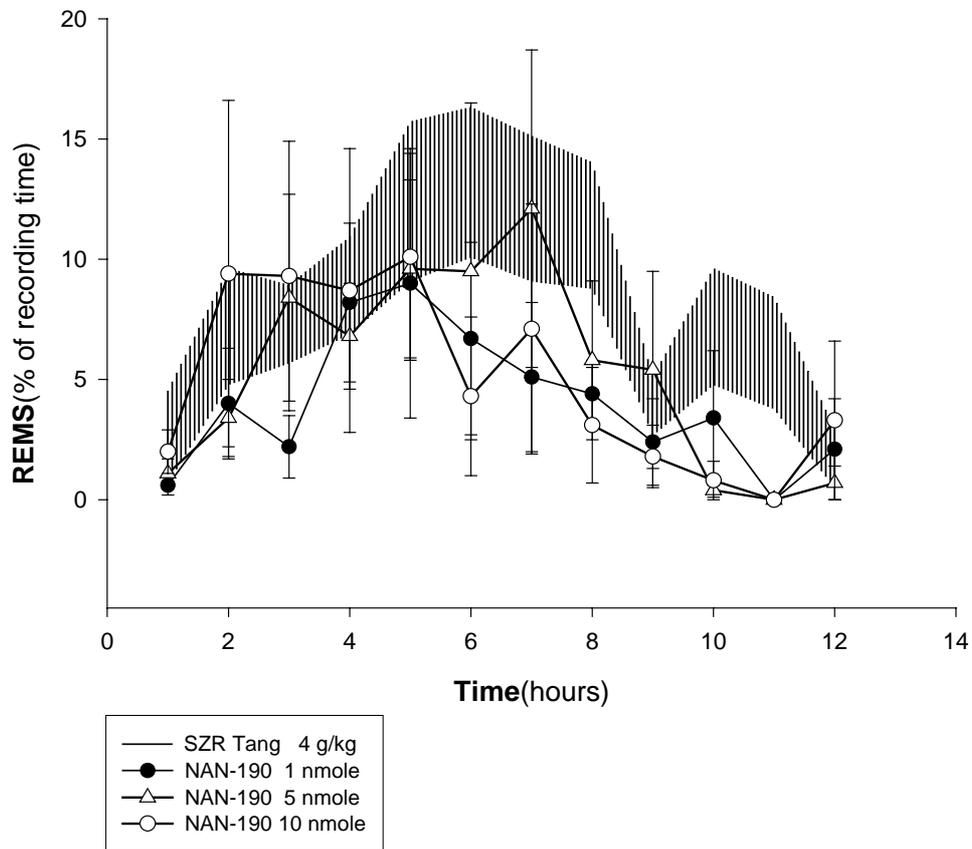


圖 4.14 酸棗仁湯 4 g/kg 和不同劑量 NAN-190 (1,5,10 nmole) 在 dark-period 中 REMS 的變化。這三個不同劑量 NAN-190 並無法使餵食酸棗仁湯 4 g/kg 的大鼠 REMS 的量有所改變，在統計學上無明顯區別。

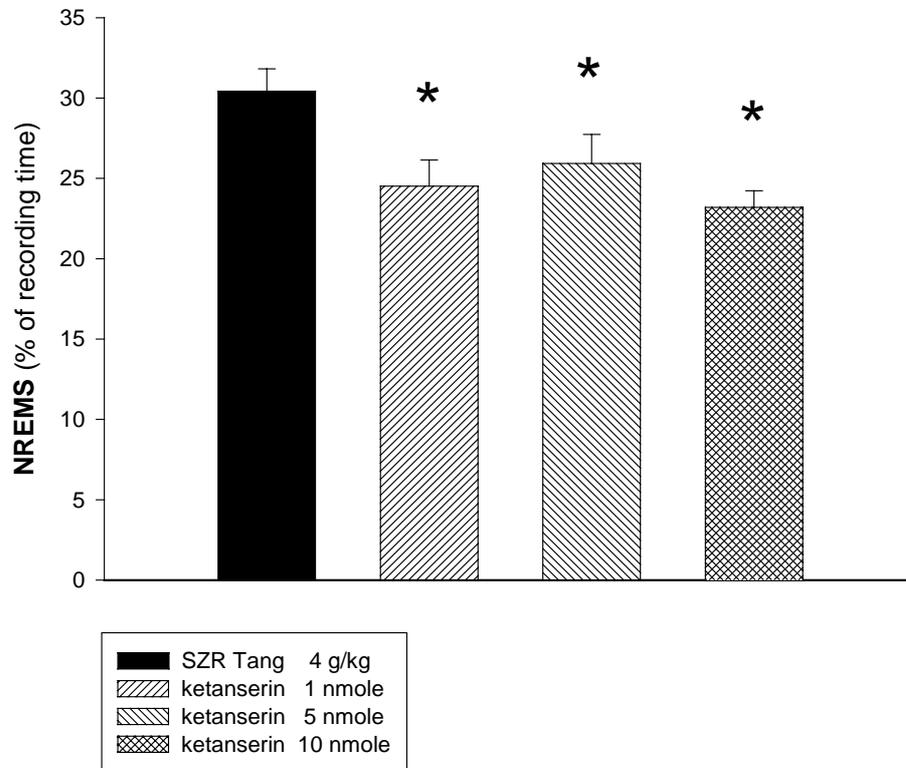


圖 4.15 不同劑量的 NAN-190 (1, 5,10, nmole) 和 SZR Tang 4 g/kg 在 dark-period 中 NREMS 量的比較。NAN-190 不同劑量都可以使餵食酸棗仁湯所增加的 NREMS 量降低 (* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg) 但 NAN-190 (1, 5,10, nmole)三者之間無劑量相關性。

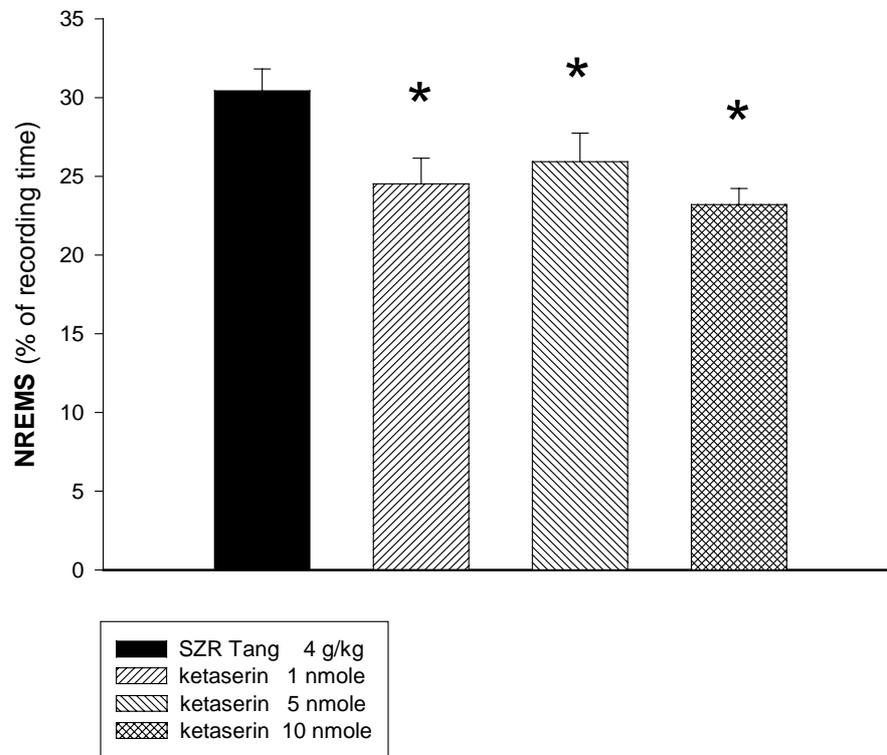


圖 4.16 不同劑量的 ketanserin (1, 5,10, nmole) 和 SZRTang 4 g/kg 在 dark-period 中 NREMS 量的比較。Ketanserin 不同劑量都可以使餵食酸棗仁湯所增加的 NREMS 量降低 (* $p < 0.05$ vs. SZR Tang 4 g/kg)，但 ketanserin (1, 5,10, nmole)三者之間無劑量相關性。

第五章 討論

酸棗仁湯是傳統醫學中常用來幫助睡眠的方劑，其方中主藥為酸棗仁，具有養肝血，安心神的作用，酸棗仁為鼠李科植物酸棗 *Ziziphus jujuba* Mill. 的乾燥成熟種子。神農本草經記載：「主心腹寒熱，邪氣結聚，四肢酸痛濕痺。久服安五臟，輕身，延年」⁶¹，名醫別錄：「主久泄，虛汗煩渴，補中，益肝氣，堅筋骨，助陰氣」⁶²，現代藥理研究亦顯示酸棗仁及酸棗仁湯具有鎮靜、催眠作用²⁰。但是並無探討其機轉的相關研究。因此本研究觀察大鼠睡眠的 EEG 中 NREMS 及 REMS 量的變化來探討酸棗仁湯是否增加睡眠及是否透過 5-HT 的路徑來影響睡眠。

首先，實驗一結果顯示，酸棗仁湯 4 g/kg 可以增加大鼠 NREMS 的睡眠量約 16% 左右。而控制組，也就是餵食澱粉的大鼠，其 NREMS 的量也比空白組大鼠增加約 8%，而控制組增加 NREMS 的量達到 8%，是否與餵食澱粉 4 g/kg 是一次灌食完畢有關，且其量大到飽足感的增加而使睡眠的量增加，可能會因飽足感而影響睡眠⁶³。但是餵食酸棗仁湯 0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg，增加大鼠 NREMS 的量和控制組相差無幾。

酸棗仁湯增加的量比控制組多，顯示酸棗仁湯可以增加大鼠 NREMS 的量。

實驗二以血清素的拮抗劑打入大鼠腦內，根據實驗結果得知可使餵食酸棗仁湯大鼠其 NREMS 量降低，且三種拮抗劑皆有反應，其中 ketanserin 可使 NREMS 的量降低約 10% 左右。而其它兩種拮抗劑降低 NREMS 的量，大約也在 8~9% 之間。故可以推測餵食酸棗仁湯的大鼠所增加的 NREMS 的量，是透過血清素來媒介。但在彭文煌酸棗仁湯對大鼠焦慮模式的研究中，實驗得知餵食酸棗仁湯總皂鹼後使腦幹中的 5-HT 濃度降低而其代謝產物 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 的濃度有增加的現象¹²，和本實驗相左。因為本實驗是經由將 5-HT 的拮抗劑以微

注射打入大鼠腦室內，發現可以降低大鼠腦波 NREMS 的量，因此研判酸棗仁湯和 5-HT 有相關，且會使大鼠腦中的 5-HT 增加，故 5-HT 的拮抗劑可以使 NREMS 降低。5-HT 最開始被認為和睡眠有相關，因早期多數研究皆以破壞和 5-HT 最密切的 raphe nuclei 為主要研究方向⁴，幾乎把睡眠和 5-HT 劃上等號，血清素被認為是睡眠的必需物質。但是後來的研究顯示 5-HT 應該具有雙向調節的作用，並不是濃度愈高則睡眠反應愈強，反而是醒覺的去活化效應⁵²。也就是說，在醒覺進入睡眠時，5-HT 的濃度會漸漸增加到最高，然後進入睡眠。而且，參與睡眠的神經傳導物質 (neurotransmitters) 有多種，彼此之間可能互相監制，且機制複雜才會產生在 McGinty and Haeper 等人及其它實驗數據顯示，dorsal raphe nucleus 在清醒時活性最大，慢波睡眠時活性降低，快速動眼期時活性降至最低⁵⁵。由於本實驗並未對有關大腦中 5-HT 之代謝產物之分析探討，而且大腦內不同部位的 5-HT 含量亦會不同，故結果也不同。本實驗經由觀察行為也就是腦波變化，再將 5-HT 的拮抗劑打入後觀察腦波變化被 5-HT 拮抗劑所抑制，故可推測酸棗仁湯所促進睡眠可能是經由 5-HT 所媒介。

但是血清素 (serotonin) 在其它文獻中幾乎是以促進清醒為主，在 McGinty and Haeper 等人及其它實驗數據顯示，dorsal raphe nucleus 在清醒時活性最大，非快速動眼期時活性降低，快速動眼期時活性降至最低⁵⁵。而本實驗結果顯示，血清素拮抗劑可以抑制由酸棗仁湯所增加的 NREMS 量。Orexin (hypocretin) 是發現在側下視丘的一種神經性胜肽 (neuropeptide)，它在調節和維持清醒或睡眠及能量恆定間扮演重要的角色⁶⁴。而 Orexin 和維持清醒較有關係⁶⁵，若缺乏 orexin 則會引起 narcolepsy，一種突然進入 REM sleep 的疾病⁶⁶。而 dorsal raphe 的血清素樣神經原 (serotonergic neurons)，有一路徑是從腦幹的 dorsal raphe 到下視丘，抑制 orexin neurons 使其活性降低⁶⁷。本實驗將血清素拮抗劑 ketanserin 打入側腦室使酸棗仁湯所增加的 NREMS 量降低的結果，有可能是透過此一路徑使 orexin neurons 活性降低，則清醒時間減少，NREMS 時間增加。

5-HT_{1A} receptors 在突觸後是當作接受血清素的接受器，若刺激突觸後的 5-HT_{1A} receptors，則會增加清醒的時間。突觸前 5-HT_{1A} receptors 是作為自動接受器 (autoreceptors)，刺激它則會抑制清醒的時間而增加睡眠的時間⁶⁸。本實驗血清素拮抗劑可以使酸棗仁湯所增加的 NREMS 的量降低亦有可能是透過此機轉。

再者，由於本實驗是經由大鼠的側腦室(lateral ventricle)以 ICV 注射 5-HT 的三個拮抗劑，而彭文煌的實驗是分析腦幹中的 5-HT 的濃度有降低的現象，和本實驗的位置不同，因此有可能結果不同。且根據前述 Bradley 發現將低劑量的 5-HT 打入貓的側腦室後，會引發嗜睡及睡眠反應⁴⁸，而後來的研究都是集中在 raphe nucleus，所產生結果是 5-HT 在清醒的時後有最高活性，由此可以得知在不同的大腦部位，5-HT 的作用也不同，因本實驗沒有進一步作大鼠大腦切片分析腦內 5-HT 的濃度，因此以上述理論來解釋本實驗的結果。當然，若要進一步解答此結果則要更深入探討腦內 5-HT 的濃度，才有直接的證據以證明，酸棗仁湯促進睡眠是經由 serotonin 所媒介。

實驗三將酸棗仁湯輪流抽取任一味不同藥物後，產生酸棗仁湯 II、III、IV、V、VI 五個方劑，實驗結果為抽取出任一味藥後，並無原方降低 NREMS 的量多，反而和 baseline 相當，這是否代表著酸棗仁湯原方劑的配伍組成，對睡眠的增加有明顯的作用。而抽取掉任何一味藥後，其配伍改變以致於影響其增加睡眠的作用，無法使睡眠明顯增加。

在中醫學理論中，方藥的配伍是一門藝術，也是中醫的精粹所在，而君、臣、佐、使的配伍更是中醫方劑發揮最大功效的理論之一。酸棗仁湯中以酸棗仁為君藥，性味酸平，可養肝血，生心血是為安心神的主藥，再輔以性味辛溫走竄的川芎以調養肝血，辛散疏肝是為臣藥，再佐以性味甘淡的茯苓來補脾、寧心安神，及知母清熱除煩共為佐藥，甘草甘平和中緩肝，調合諸藥為使藥，五藥同用，則有養血安神，清熱除煩

的功效，使陽亢平，虛煩止，則睡眠安寧矣。由於本實驗中只抽掉一味藥物，並無再作抽取兩味藥或更多藥物，希望有機會能再進一步深入探討中醫學中君、臣、佐、使的理論依據。

第六章 結論

本研究以酸棗仁湯濃縮粉餵食大鼠觀察其 NREMS 及 REMS 的變化，探討酸棗仁湯是否有促進睡眠的作用。再以血清素的拮抗劑打入大鼠腦室內，觀察餵食酸棗仁湯後的大鼠腦波是否會被拮抗劑所抑制，以探討酸棗仁湯的促睡眠作用，是否透過血清素此神經傳導物質的媒介而影響睡眠。再者利用抽掉酸棗仁湯中一味藥，探討酸棗仁湯中是何藥為主要促進睡眠的中藥。獲得以下的結論：

- 1、酸棗仁湯有增加大鼠 NREMS 的量，可推測酸棗仁湯有促進大鼠睡眠的作用。
- 2、血清素的拮抗劑可以使餵食酸棗仁湯大鼠所增加的 NREMS 量降低，由此可以推測酸棗仁湯所增加大鼠 NREMS 的量，是經由血清素所媒介。
- 3、抽掉酸棗仁湯中任一味藥物後，大鼠的 NREMS 量並無明顯改變，並未如預期可以找到酸棗仁湯中主要作用的藥物。但是酸棗仁單味藥，在藥理學研究上是可以促進睡眠。酸棗仁湯五種藥物的組合，之間互相調節使其發揮促進睡眠的作用是確定的。

参考文献

- 1、Borbely AA. A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
- 2、Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Staruch I, Lehmann D. Sleep deprivation : effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1981;51:483-493.
- 3、Ursin R. Serotonin and Sleep. *Sleep Med Rev*. 2002 Feb; 6(1):55-69.
- 4、Bouhuys AL, van den Hoofdakker R. Effects of midbrain raphe destruction on sleep and locomotor activity in rats. *Physiol Behave*. 1977;19:535-541.
- 5、Cespuglio R, Walker E, Gomez M-E, Musolino R. Cooling of the raphe nucleus induces sleep in the cat. *Neurosci Lett* . 1976;3:221-227.
- 6、Hobson JA, Steriade M. The neuronal basis of behavioral state control. In: *Handbook of Physiology*, cd. V. Mountcastle.pp. 1986; 701-823. American Physiological Society. Bethesda. MD.
- 7、Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol*. 1987 Jul ;253(1 Pt 2):R142-149.
- 8、Krueger JM, Dinarello CA, Shoham S, Davenne D, Walter J, Kubillus S. Interferon alpha-2 enhances slow-wave sleep in rabbits. *Int J Immunopharmacol*. 1987;9(1):23-30.
- 9、Krueger JM, Obal FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:211-221.
- 10、Maria GS, Luca I, Walter M. Sleep regulation : Interaction among cytokine and classical neurotransmitters. *Adv Neuroimmunol*. 1995;5: pp. 189-200.
- 11、Malone K, Papagni K, Ramini S, Keltner NL. Antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, and the breastfeeding dyad. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2004;40(2):73-85.

- 12、彭文煌：酸棗仁湯對實驗焦慮模式誘發焦慮之影響。行政院衛生署中醫藥年報 1999; 17:153-200
- 13、吳數勛、張建新、徐濤、李蘭方、趙淑雲：酸棗(仁、葉、肉)與酸棗仁皂甙 A 對中樞神經系統作用的實驗研究。中國中醫藥雜誌 1993; 18(11): 685-687.
- 14、李永春：實用中醫辭典，人民衛生出版社，北京 1989: pp. 629-630.
- 15、邱德文主編：方劑學，貴州人民出版社，貴陽 1989: 176-177.
- 16、清·尤在涇：金匱要略心典，新文豐出版公司，台北 1977; pp.52.
- 17、李永春：實用中醫辭典，人民衛生出版社，北京 1989: pp. 127.
- 18、李永春：實用中醫辭典，人民衛生出版社，北京 1989: pp. 200.
- 19、程世德·內經，知音出版社，台北 1990:pp. 175.
- 20、東漢·張仲景：金匱要略，李克光、楊百蓓主編，知音出版社，台北 1990;pp. 171-172.
- 21、顏正華主編：中藥學 (下冊)，知音出版社，台北 1991: 671-673.
- 22、周小明、陸再英、趙華月、汪道文：川芎嗪預防動脈去內皮後內膜增生的研究實驗。中華老年醫學雜誌 1997;16(4): 244-246.
- 23、姜國輝、王世真、江驥、李軍、童強：氘代川芎嗪與川芎嗪藥理作用比較(一)抗血栓及抗血小板作用。中國藥理學通報 1996;12(2): 133-139.
- 24、胡崇家：酸棗仁及茯神之鎮靜作用。武漢醫學院學報 1957;(1):125-126.
- 25、林景彬：常用中藥藥理與應用，中國醫藥學院，台中 1985:pp 376.
- 26、Hattori. T.et al. Preliminary evidence for inhinitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. Antiviral Res. 1989; ;14(4):44.
- 27、徐卓立、郭軍華、宋三泰、李盟軍：甘草鋅對順鉑毒性及抗癌效果的影響。藥學學報 1993;28(8):567-571.
- 28、句海松、趙保路、忻文娟：甘草類黃酮對脂質過氧化和活性氧自由量的作用。藥學學報 1989;24(11):807-812.

- 29 ‧ Maria Grazia De Simoni, Luca Imeri, Walter De Matto, Carlo Perego, Sylvie Simard and Salvatore Terrazzino. Sleep regulation: Interactions among cytokines and classical neurotransmitters. *Adv Neuroimmunol.* 1995;5:pp. 189-200.
- 30 ‧ Jones BE. The respective involvement of noradrenaline and its deaminated metabolites in waking and paradoxical sleep: A neuropharmacological model. *Brain Res.* 1972;39:121.
- 31 ‧ Ongini E. Role of D1 versus D2 receptors in the modulation of states of arousal and sleep. In: *D1:D2 Dopamin Receptor Interactions.* Ed. J. Waddington, Academic Press, London 1993;pp 175-201.
- 32 ‧ Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol.* 1972;64:165.
- 33 ‧ Casamenti F, Deffenu G, Abbamondi AL, Pepeu G. Changes in cortical acetylcholine output induced by modulation of the nucleus basalis. *Brain Res Bull.* 1986;16:698.
- 34 ‧ Shiromani PJ, Gillin JC, Henriksen SJ. Acetylcholine and regulation of REM sleep: basic mechanisms and clinical implications for affective illness and narcolepsy. *A Rev Pharmac Toxicol.* 27:137-156.
- 35 ‧ Domino EF, Yamamoto K, Dren AT: Role of cholinergic mechanisms in states of wakefulness and sleep. *Prog Brain Res* 1986;28:113.
- 36 ‧ Jones BE, Beaudet A. Retrograde labeling of neurons in the brain stem following injections of [³H] choline into the forebrain of the rat. *Exp Brain Res.* 1987;65:437-440.
- 37 ‧ Rossor MN, Garrett NJ, Johnson AL. A post-mortem study of the cholinergic and GABA systems in senile dementia. *Brain.* 1982;105:313.
- 38 ‧ Ramesh V, Thakkar MM, Strecker RE, Basheer R, McCarley RW. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behav Brain Res.* 2004;152(2):271-278.
- 39 ‧ Steinbush HWM, Mulder AH. Immunohistochemical localization of histamine in neurons and mast cell in the rat brain. In Bjorklund A, Ho-

- kflT, Kuhar MJ, Eds Handbook of chemical Neuroanatomy. Vol 3. Classical Transmitter and Transmitter receptors in the CNS, Part II. Amsterdam, Elsevier. 1984;pp. 126-129.
- 40、Sallanon M, Sakai K, Buda C, Puymartin M, Jouvet M. Increase of paradoxical sleep, induced by injection of ibotenic acid in the ventrolateral posterior hypothalamus in the cat. *Comptes Rendus de L'Academie des Sciences - Serie Iii, Sciences de la Vie.* 1986;303(5):175-179.
- 41、Gritt A, Mainville L, Jones B.E. Codistribution of GABA-with acetylcholine synthesizing neurons in the basal forebrain of the rat. *J Comp Neurol.* 1993;329:438-457.
- 42、Sallanon M, Denoyer M, Kitahama M, Aubert C, Gay N, Jouvet M. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience.* 1989;32:669-683.
- 43、Rapport MM, Green AA, Page LH. Purification of the substance which is responsible for the vasoconstrictor activity of serum. *Federation Proc.* 1947;6:184.
- 44、Amin AH, Crawford TB, Gaddum JH. The distribution of substance P and 5 hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.* 1954;126: 596-618.
- 45、Blundell JE. Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? *Int J Obesity.* 1997;1:15.
- 46、Soubrie P. Serotonin and behavior, with special regard to animal model of anxiety, depression and waiting ability. In: *Neuronal Serotonin*, Eds Osborne NN and Hamon M. Wiley, New York 1988;pp.255-270.
- 47、Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol.* 2000;60:13-35.
- 48、Bradley PB. The effects of 5-hydroxytryptamine on electrical activity of the brain and on behavior in the conscious cats. In: *5-hydroxytrypta-*

- mine, Eds Lewis GP, Pergamon Press, London 158;pp. 214.
- 49、Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand.* 1964;62(suppl):232.
 - 50、Jouvet M, Bobillier P, Pujio JF, Renault J. Permanent insomnia and diminution of cerebral serotonin due to lesion of the raphe system in cats. *Journal de Physiologie.* 1967;59(1 Suppl):248.160:2343.
 - 51、Koella WP, Fedsteln A, Czicman JS. The effect of para-chlorophenylalanine on the sleep of cats. *Electroencephalogy Clin Neurophysiol.* 1968; 25:481-490.
 - 52、Pujol JF, Bugeut A, Froment JL, Jones B, Jouvet M. The central metabolism of serotonin in the cat during insomnia. A neurophysiological and biochemical study after administration of p-chlorophenylalanine. *Brain Res.* 1971;29:195-212.
 - 53、Ursin R. The effect of 5-hydroxytryptophan and L-tryptophan on wakeness and sleep patterns in the cats. *Brain Res.* 1976;106:105-115.
 - 54、Dement WC, Mitler MM, Henriksen SJ. Sleep changes during chronic administration of para-chlorophenylalamine. *Rev Can Biol.* 1972;31:239-246.
 - 55、McGinty D, Haeper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* 1976;101:569-575.
 - 56、Dugovic C. Role of serotonin in sleep mechanisms. *Rev Neurol.* 2001;157(11 Pt 2):S16-9.
 - 57、Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Raid M, Mestikawy S, Homan M, Verge D. Immunocytochemical localization of serotonin_{1a} Receptor in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1996;365: 305-312.
 - 58、Bjorvatn B, Fagerland S, Eid T, Ursin R. Sleep/waking effects of a selective 5-HT_{1A} receptor agonist given systemically as well as perfused in the dorsal raphe nucleus in rats. *Brain Res.* 1997;770:81-88.

- 59、Duvogic C, Wauquier A, Leysen JE, Marranners R, Janssen PAJ. Function role of 5-HT₂ receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology*. 1989;97:436-442.
- 60、Chang FC, Opp MR. IL-1 is a mediator of increases in slow-wave sleep induced by CRH receptor blockade. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000; 279: 793-802.
- 61、清·孫星衍輯：神農本草經，五洲出版社，台北 1985;1:pp. 39.
- 62、江蘇新醫學院編：中藥大辭典（下冊），上海科學技術出版社，上海，1993:pp. 2536.
- 63、Takase LF, Barone JR, Nogueira MI. Involvement of the caudal raphe nuclei in the feeding behavior of rats. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*. 2000;33(2):223-228.
- 64、Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;9: 991-997.
- 65、Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rats. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:10911-10916.
- 66、Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 2002;59: 1553-1562.
- 67、Takeshi S. Role of orexin/hypocretin regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev*. 2004;1-11.
- 68、Monti JM, Jantos H, Dosedependent effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on sleep and wakefulness in the rats. *J Sleep Res*. 1992;1:169-175.

The involvement of serotonin in Suanzaorentang-induced sleep regulation

Chun-Pang Lin

Major professor : Fang-Chia Chang, Ph.D.

Institute of Chinese Medical Science, China Medical University, Taiwan,
ROC

ABSTRACT

Suanzaorentang (SZR Tang) is a compound of traditional Chinese medicine, which is widely used for treatment in insomnia. It was first demonstrated in the “Jin Kui Yao Lve” written by Chong-Jing Chang. In this study, we investigated the hypnotic effect of SZR Tang in rats. Furthermore, we examined the role of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in SZR Tang-induced sleep alterations by microinjection of 5-HT receptor antagonists into the lateral ventricle of the rat. We also drew out anyone of the ingredients from SZR Tang to determine whether withdrawing anyone ingredient from Suanzaorentang affects its hypnotic action.

Our results indicate that the high dose (4.0 g/kg) of SZR Tang increased the NREM sleep to from 16.79 ± 1.87 % obtained after baseline to 33.02 ± 2.35 %. However, starch placebo (4.0 g/kg) also increased NREMS to 25.12 ± 2.15 % . REM sleep has no change apparently after both placebo and SZR Tang. All three subtypes of 5-HT antagonists decreased SZR Tang-induced increase in NREM sleep. In addition, our results also demonstrate that no statistical change in both NREM sleep and REM sleep comparing with those from baseline recording when one ingredient was withdrew.

These results suggest that the SZR Tang exhibits the hypnotic effect in rats. The SZR Tang-induced increase in NREM sleep was block by the 5-HT antagonists, suggesting the involvement of serotonin in this mechanism. When anyone of the ingredient withdraws from SRZ Tang, it exhibits no change in both NREM sleep and REM sleep. This indicates that the total five ingredients of SZR Tang possess the hypnotic effect rather than the prescription lacking of anyone ingredient.

Keywords : Suanzaorentang, serotonin, sleep.



謝辭

感謝指導教授張芳嘉博士及共同指導教授林昭庚博士在實驗及課業上對我的殷勤教悔，不吝其煩的細心指導，讓我在實驗及研究方法上可以建立獨立思考及堅持到底的態度及精神。謹此致上最深的感謝。並感謝口試委員廖長輝博士對本論文的寶貴意見及指導，使本論文得以順利的完成，並更加完備。

在學期間亦承蒙附設醫院中醫診斷研究室羅主任綸謙醫師的關懷與指導，實驗過程中感謝神經科學研究室助理陳雅筑小姐的協助，才能讓實驗順利的完成。

感謝研究所劉旭然先生、楊佩琪小姐、周美惠助教、葉如芳助教、王文晴小姐等人及學弟蕭凱誠醫師、李振川醫師的協助。藥物的鑑定及濃縮則由順天科學中藥製藥廠所提供的協助，在此獻上由衷的感謝。

最後，要感謝我的父母、家人及內人玟伶，由於他們的鼓勵與支持使學業得以順利進行並完成。僅以本論文獻給他們，並將成果與喜悅與他們一起分享。