



行政院衛生署八十八年度委託研究計畫

六味地黃丸增強學習記憶能力之藥理學研究

委託研究成果報告

執行機構：私立中國醫藥學院

計畫主持人：謝明村

研究人員：鄭頌仁、吳啟瑞

執行期限：87年1月1日至88年6月30日

## 目錄

頁碼

### 目次

壹、前言	( 1 )
貳、材料與方法	( 4 )
參、結果	( 8 )
肆、討論	( 12 )
伍、結論與建議	( 16 )
陸、參考文獻	( 18 )

### 圖次

圖一、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一次給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學習 獲得障礙之影響	( 21 )
圖二、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一次給藥對 <i>p</i> -chloroamphetamine (PCA) 誘發被動迴 避學習獲得障礙之影響	( 22 )
圖三、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一次給藥對 cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避記憶 鞏固障礙之影響	( 23 )
圖四、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一週長期給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學 習獲得障礙之影響	( 24 )
圖五、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一週長期給藥對 <i>p</i> -chloroamphetamine (PCA) 誘發被 動迴避學習獲得障礙之影響	( 25 )
圖六、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 一週長期給藥對 cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避 記憶鞏固障礙之影響	( 26 )
圖七、六味地黃丸水 (LW <sub>H</sub> ) 或 95%乙醇 (LW <sub>E</sub> ) 粗萃取物 二週長期給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學 習獲得障礙之影響	( 27 )

- 圖八、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
二週長期給藥給藥對 *p*-chloroamphetamine (PCA) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響 (28)
- 圖九、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
二週長期給藥給藥對 cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避記憶鞏固障礙之影響 (29)
- 圖十、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
一次給藥對大白鼠自發運動量之影響 (35)
- 圖十一、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
一週長期給藥給藥對大白鼠自發運動量之影響 (36)
- 圖十二、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
二週長期給藥給藥對大白鼠自發運動量之影響 (37)

表次

- 表一、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
對大鼠在不同電流強度下之痛刺激影響 (30)
- 表二、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
一次給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響 (31)
- 表三、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
一週長期給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響 (32)
- 表四、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
二週長期給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響 (33)
- 表五、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或 95% 乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物  
對 pentobarbital 誘發睡眠時間之影響 (34)

# 六味地黃丸增強學習記憶能力 之藥理學研究

謝明村

中國醫藥學院 中國藥學研究所

## 摘要

六味地黃丸由熟地黃、山茱萸、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮等六味藥所組成，主治「腎怯，齒關不合，神不足…」；現代藥理研究發現六味地黃丸具抗衰老作用。因此，本研究將六味地黃丸採水或 95% 乙醇抽取分成兩組，以被動迴避學習反應來探討六味地黃丸採水或 95% 乙醇粗抽物對藥物（scopolamine、*p*-chloroamphetamine 及 cycloheximide）所誘發之學習記憶障礙之作用；另因在被動迴避實驗中仍受大鼠運動活性及對電刺激引起的痛刺激反應影響，因此本研究另輔以自發運動量及電痛閾值之測定。

於一次給藥後，六味地黃丸水粗萃取物及 95% 乙醇粗萃取物於大劑量下（2 g/kg）對 scopolamine、*p*-chloroamphetamine 誘發之學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。於一週連續給藥後，六味地黃丸水及 95% 乙醇粗萃取物對 *p*-chloroamphetamine 誘發之學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙改善作用較為顯著，而對 scopolamine 誘發之學習獲得障礙則僅於大劑量（1 g/kg）下始具作用。在二週連續給藥後，六味地黃丸水及 95% 乙醇粗萃取物不論於何劑量下對 scopolamine、*p*-chloroamphetamine 誘發之學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。其中不論一次給藥、一週長期給藥或二

週長期給藥，六味地黃丸水粗萃取物及 95%乙醇粗萃取物之效果相當。

綜合研究結果，顯示六味地黃丸不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥，並不具鎮靜或鎮痛作用；其改善 scopolamine、*p*-chloroamphetamine 誘發學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，應與學習記憶過程有關；其中六味地黃丸水粗萃取物及 95%乙醇粗萃取物之效果相當；另藥效與給藥時間成正比關係，當給藥時間越長，其藥效越佳。而其改善學習記憶障礙之作用機轉主要可能與降低 serotonergic system 之活性及增強 protein synthesis 有關，另亦與增強中樞 cholinergic system 之活性有關。

關鍵詞：六味地黃丸、學習記憶、被動迴避反應

編號：CCMP88-RD-023

## The facilitating effects of Liu-Wei-Di-Huang-Wan on learning and memory in rats

Ming-Tsuen Hsieh

Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences

China Medical College

### ABSTRACT

Liu-Wei-Di-Huang-Wan (六味地黃丸) belongs to "Tonifying formulas (補益劑)" and is used to cure insomnia, hyperlipidemia and DM. In modern pharmacological studies, Liu-Wei-Di-Huang-Wan possesses the anti-aging properties. So, our present study will aim to investigate the facilitating effects of Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol on various drugs-induced memory impairment in the passive avoidance task. Moreover, the effect on motivational or motor systems can in turn affect the acquisition of the avoidance response. We will also investigate the motor activity and pain threshold of Liu-Wei-Di-Huang-Wan to separate the facilitating effect of Liu-Wei-Di-Huang-Wan on memory processes from those on motivational or motor systems.

After single administration, Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol at 2 g/kg attenuated the scopolamine-induced and *p*-chloroamphetamine-induced acquisition impairment, and cycloheximide-induced memory storage impairment. After one-week concurrent administration, Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol at any dosage

attenuated the *p*-chloroamphetamine-induced acquisition impairment and cycloheximide-induced memory storage impairment, but only at 1 g/kg attenuated the scopolamine-induced acquisition impairment. After two-week concurrent administration, Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol at any dosage attenuated the scopolamine-induced and the *p*-chloroamphetamine-induced acquisition impairment, and cycloheximide-induced memory storage impairment.

From our present data, it suggested Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol at any dosage attenuated the scopolamine-induced and the *p*-chloroamphetamine-induced acquisition impairment, and cycloheximide-induced memory storage impairment. Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water or 95% alcohol at any dosage did not possessed sedative or analgesic activities, and the attenuating effects of it might be related to memory processes. Furthermore, the potency of Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by water on the improvement of memory deficit was similar than that of Liu-Wei-Di-Huang-Wan extracted by 95% alcohol. The period of Liu-Wei-Di-Huang-Wan treatment was longer, and the potency of Liu-Wei-Di-Huang-Wan on the improvement of memory deficit was better. The mechanism of the attenuating effects of Liu-Wei-Di-Huang-Wan on memory deficit was related to decreasing the serotonergic neuronal activity, enhancing protein synthesis and central cholinergic neuronal activity.

Key words: Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Learning and memory, inhibitory avoidance response

## 壹、前言

現今之社會已逐步邁入老年化，使老年人口比率日增，同時癡呆症患者亦隨之增加；老年癡呆症是一種廣泛性腦機能障礙，對人的記憶、人格、行為和情緒均有影響，有報告指出，65歲以上，每20人中有1人；80歲以上，每5人中有1人會被老年癡呆症所困擾，因此探討老年癡呆症之防治，實為當今醫藥界刻不容緩之工作。現已知初期癡呆症患者之臨床主要徵候為學習記憶之能力逐漸減退，特別是近期記憶喪失及剛學習之事物無法記得；而在病情日趨惡化，近、遠期之記憶會逐次喪失。

學習記憶與腦內神經傳遞物質之關係，於1970年至1994年之藥理、生理、生化等之研究，綜合其研究結果指出記憶之形成，大致可分成三個階段，即學習獲取(acquisition)、記憶鞏固(consolidation)及記憶再現(retrieval)；而按記憶之形成時間及持續時間，又可將其分為短期記憶(short-term memory)、中期記憶(intermediate-term memory)及長期記憶(long-term memory)三個時期<sup>(1)</sup>。自1971年Deutsh J.A.之研究報告指出，於學習後，cholinergic突觸後之細胞膜對acetylcholine之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象<sup>(2)</sup>；由此確立了cholinergic system在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究cholinergic system之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑arecoline及前驅物choline、lecithin均可增強學習記憶，而其抑制劑scopolamine則有阻礙學習記憶之作用<sup>(3)</sup>；在學習記憶形成階段及記憶時期之影響，於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段<sup>(4)·(5)</sup>。

智能障礙之疾病在今日社會裡日漸廣泛，而也帶來社會高潛在的危險性，因而驅使近代醫藥學家的重視及致力於開發智能增強劑(cognitive enhancer)。在現今已開發之智能增強劑，大致可分成Nootropics、Vasodilators及Metabolic enhancers、Psychostimulants、Cholinergic agents、Biogenic amines drugs及Neuropeptides等七類，Vasodilators及Metabolic enhancers如dihydroergotoxine，主要針對腦血管堵塞、缺血等引起之智能



障礙，然在其它動物障礙形態及臨床運用則效果不彰；其次，Cholinergic agents、Biogenic amines drugs 及 Neuropeptides 等三類，雖對各類學習記憶之動物模式及藥物誘發學習記憶障礙，均有不同程度之改善，然仍未有適宜之藥物推展至臨床運用<sup>(6)</sup>。至於 Nootropics 類藥物如：piracetam 等，於 1972 年由 Giurgea 提出，其字意即指增強學習記憶、促進腦內資訊聯匯<sup>(7)</sup>，對各類學習記憶之動物模式及藥物誘發學習記憶障礙，均有改善，然其臨床運用效果不彰<sup>(8)</sup>。現已有少數自中藥開發之智能增強劑運用於臨床上，因此自中藥或中藥方劑開發智能增強劑頗值得我們努力與期待。

中醫方劑為我國古聖先賢臨床經驗的累積，陶弘景之傷寒論最早有方劑之記載，至明李時珍之本草綱目總共收載萬餘方，為我國豐富的醫療資源寶庫。中醫對於老年痴呆症之臨床用藥上多以補氣寧神為主，主以促進腦部血液流通，防止或減少腦動脈硬化及腦血栓形成，然對於其藥理機轉則大多未見有探討。著者因此進行本研究，擬從我國豐富的方劑寶庫中找出具有促進學習記憶之中藥方劑。

腎也者，主骨生髓，生理上之主要表現有三：一是骨骼強健，體力耐久而強用；二是髓海充盈，思維敏捷，耐久而強用；三是動作靈敏。而歸腎藥約佔總體抗衰老藥之一半，在長生不老、輕身延年藥物之統計中，歸腎藥亦佔百分之六十至百分之七十；另在老年癡呆症之用藥中，亦以利濕、滋腎養陰、溫腎壯陽等歸腎藥之使用率最頻繁<sup>(9)</sup>。因此，著者從中醫補養類方劑中選用主治「腎怯，囪開不合，神不足…」之六味地黃丸進行研究，本方由熟地黃、山茱萸、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮等六味藥所組成；方中以熟地滋腎填精為君；山茱萸及山藥補益脾肝腎而固精為臣；茯苓滲脾濕、澤瀉輕腎火及丹皮瀉肝火為佐<sup>(10)</sup>。現代之藥理研究中已發現六味地黃丸具抗衰老及抗氧化之作用<sup>(11)·(12)</sup>；而今之衰老理論中亦指出衰老與自由基有關，且常伴隨記憶能力之減退<sup>(13)</sup>。按本研究室之初步實驗結果，六味地黃丸應有增強學習記憶能力之作用；且依孫淑英（北京中醫藥大學學報，1994）之研究指出六味地黃丸具抗衰老之作用<sup>(11)</sup>。六味地黃丸對

學習記憶能力應具增強之作用；因此，本研究將六味地黃丸採水或 95% 乙醇抽取分成兩組，以被動迴避學習反應 (passive avoidance learning) 來探討六味地黃丸採水或 95% 乙醇粗抽物對藥物 (scopolamine、*p*-chloroamphetamine 及 cycloheximide) 所誘發之學習記憶障礙之作用；另因在被動迴避儀之實驗中仍受大鼠運動活性 (鎮靜作用) 及對電刺激引起的痛刺激反應影響 (鎮痛作用)，因此本研究另輔以自發運動量及電痛閾值之測定。

## 貳、材料與方法

### 一、實驗動物

本實驗動物採用Sprague-Dawley雄性大鼠（體重約200~250 g）及ICR小鼠（體重約20~25 g），飼養在空調的房間，溫度維持在 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ，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。

### 二、實驗藥材

本實驗所用六味地黃丸之組成藥材，經生藥學鑑定，確定其基原如下：

1. 熟地黃為玄參科多年生植物地黃*Rehmannia glutinosa* LIBOSCH.的乾燥塊根。
2. 澤瀉為澤瀉科多年生植物澤瀉*Alisma orientalis* (SAM.) JUZEP.的乾燥塊莖。
3. 茯苓為多孔菌科真菌茯苓*Poria cocos* (SCHW.) WOLF的乾燥菌核。
4. 山茱萸為山茱萸科多年生植物山茱萸*Cornus officinalis* SIEB. et ZUCC.的乾燥成熟果肉。
5. 山藥為薯蕷科多年生植物薯蕷*Dioscorea opposita* THUNB.的乾燥根莖。
6. 丹皮為毛茛科多年生植物牡丹*Paeonia suffruticosa* ANDR.的乾燥根皮。

本研究將上述實驗藥材依中醫方劑組成之比例（熟地黃：澤瀉：茯苓：山茱萸：山藥：丹皮=8：3：3：4：4：3），以95%乙醇或水浸潤之，後在 $50^\circ\text{C}$ 下迴流抽取四~五次，每次約四小時，合併抽取液，經減壓濃縮乾燥後，即得六味地黃丸95%乙醇或水粗萃取物。

### 三、實驗方法

#### 1. 急性毒性試驗

將六味地黃丸95%乙醇或水粗萃取物分別經由口服投藥給與小鼠或大鼠，連續觀察 72 小時，記錄中毒死亡情形，依 Litchfield and Wilcoxon 氏方法，求得使實驗動物一半死亡的劑量及其 95 % 可信限。

#### 2. 被動迴避學習反應

本實驗是使用「被動迴避學習 (passive avoidance) 反應測定裝置」(Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，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 (48x 20x 30cm) 的箱子及其控制器 (MCU-101 Controller, Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)；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；而於實驗步驟上，先將大鼠置入明室，同時開啟閘門，以大鼠在90秒內進入暗室者，供做本實驗。

被動迴避學習訓練期：將篩選過之大鼠，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, 2sec)，待電刺激後5秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠。

被動迴避學習測定期：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<sup>(14)</sup>。

#### 3. 對誘發被動迴避學習反應障礙物質之影響

不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物，經長期一週或二週給藥之最後一次給藥或一次給藥後60分鐘進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，依前法 (方法1)，記錄大鼠在明室之滯留時間。病理對

照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質。而空白對照組則給予saline。正對照組則給予piracetam，於口服給藥後90分鐘進行訓練。

誘發學習獲得障礙：Scopolamine HBr (1 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥<sup>(15)</sup>，*p*-Chloroamphetamine (2.5 mg/kg, i.p.) 於訓練前30分鐘給藥<sup>(16)</sup>。

誘發記憶鞏固障礙：Cycloheximide (1.5 mg/kg, s.c.) 訓練後立刻給藥<sup>(17)</sup>。

#### 4. 對大鼠在不同電流強度下之痛刺激影響

大鼠經口服給予不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物，於長期一週或二週給藥之最後一次給藥或一次給藥後60分鐘，將大鼠置於被動迴避反應之暗室實驗箱中，按下列之電流 (0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1 mA) 進行2秒電刺激，並依序以30秒之間隔提昇其電流強度；記錄大鼠flinch、jump或vocalization時之電流強度<sup>(18)</sup>。每組8隻，空白對照組則給予saline。

#### 5. 對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響

大鼠經口服給予不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物，於長期一週或二週給藥之最後一次給藥或一次給藥後60分鐘進行訓練，儀器同方法3，於訓練期並不施以電刺激，測定訓練期及24小時後之測定期之明室滯留時間，以評估藥物本身對動物運動能力之影響<sup>(18)</sup>。

#### 6. 六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物對pentobarbital誘發小鼠睡眠時間之影響

不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物，經長期一週或二週給藥之最後一次給藥或一次給藥後60分鐘，腹腔注射pentobarbital (40

mg/kg, i.p.) ; 觀察並記錄自腹腔注射pentobarbital後至翻正反射消失的時間 (睡眠誘發時間, onset) 及自翻正反射消失時間至翻正反射恢復的時間 (睡眠時間, sleep duration) 。空白對照組則給予saline。

#### 7. 對大鼠自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」(1-Opto-Varimex-3 Animal Activity Meter, Columbus, USA), 記錄大鼠經口服給予不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物後之垂直走動時間。大鼠經口服給予不同劑量之六味地黃丸95%乙醇或水粗抽物, 於長期一週或二週給藥之最後一次給藥或一次給藥後55分鐘後放入此裝置內, 即開始記錄, 觀察並連續記錄5分鐘<sup>(19)</sup>。對照組均給予vehicle。

#### 8. 統計分析

本實驗被動迴避學習反應所得之數據, 均以 non-parametric methods (Mann-Whitney *U*-test), 各組間以Kruskal-Wallis non-parametric one way analysis, 統計並分析其間差異之顯著性, 凡 *P*值小於0.05以下時, 則認為有統計意義。自發運動量、無電刺激下明室滯留時間及電痛閾值試驗所得之數據, 均以 one-way ANOVA analysis 進行統計, 並以Scheff's test 分析其間差異之顯著性, 凡 *P*值小於0.05以下時, 則認為有統計意義。

## 參、結果

### 一、急性毒性試驗

小鼠口服六味地黃丸不論水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物大於10 g/kg均無死亡現象，顯示六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物均無急性毒性。

### 二、六味地黃丸水或95%乙醇粗萃取物對誘發被動迴避學習反應障礙物質之影響

如圖一所示，scopolamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物一次給藥後，於1、2 g/kg均可改善scopolamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ )；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物一次給藥後，僅於2 g/kg下可改善scopolamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P<0.05$ )。

如圖二所示，*p*-chloroamphetamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物一次給藥後，僅於2 g/kg可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P<0.001$ )；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物一次給藥後，不論於任何劑量 (1、2 g/kg) 下，均可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避學習獲得障礙。

如圖三所示，cycloheximide於訓練後立刻給予，可誘發被動迴避記憶鞏固之障礙。六味地黃丸水粗萃取物或乙醇粗萃取物一次給藥後，不論於任何劑量 (1、2 g/kg) 下，均可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避記憶鞏固障礙 ( $P<0.05$ 、 $P<0.001$ )。

如圖四所示，scopolamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物一週長期給藥後，僅於1 g/kg可改善scopolamine誘發之被動迴避學習獲得障礙。

如圖五所示，*p*-chloroamphetamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物一週長期給藥後，於0.1、1 g/kg均可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P < 0.001$ )；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物一週長期給藥後，僅於1 g/kg下，可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P < 0.001$ )。

如圖六所示，cycloheximide於訓練後立刻給予，可誘發被動迴避記憶鞏固之障礙。六味地黃丸水粗萃取物一週長期給藥後，不論於任何劑量(0.1、1 g/kg)下，均可改善cycloheximide誘發之被動迴避記憶鞏固障礙( $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$ )；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物一週長期給藥後，僅於1 g/kg下，可改善cycloheximide誘發之被動迴避記憶鞏固障礙。

如圖七所示，scopolamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物或六味地黃丸95%乙醇粗萃取物二週長期給藥後，不論於任何劑量(0.01、0.1 g/kg)下，均可改善scopolamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )。

如圖八所示，*p*-chloroamphetamine於訓練前30分鐘給予，可誘發被動迴避學習獲得之障礙。六味地黃丸水粗萃取物或六味地黃丸95%乙醇粗萃取物二週長期給藥後，不論於任何劑量(0.01、0.1 g/kg)下，均可改善*p*-chloroamphetamine誘發之被動迴避學習獲得障礙 ( $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )。

如圖九所示，cycloheximide於訓練後立刻給予，可誘發被動迴避記憶鞏固之障礙。六味地黃丸水粗萃取物二週長期給藥後，不論於任何劑量(0.01、0.1 g/kg)下，均可改善cycloheximide誘發之被動迴避記憶鞏固障礙( $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物二週長期給藥後，不論於任何劑量(0.01、0.1 g/kg)下，亦可改善cycloheximide誘發之被動迴避記憶鞏固障礙 ( $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$ )。

三、六味地黃丸水或95%乙醇粗萃取物對大鼠在不同電流強度下之痛刺激



## 影響

如表一所示，六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物不論一次給藥或連續給藥時，對大鼠在電流刺激下之flinch反應強度及jump/vocalization之反應強度與正常組間均無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。

### 四、六味地黃丸水或95%乙醇粗萃取物對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響

如表二所示，六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一次給藥後，對大鼠無電刺激下於明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一次給藥，於併用scopolamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一次給藥，於併用*p*-chloroamphetamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。

如表三所示，六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (0.1、1 g/kg) 一週長期給藥後，對大鼠無電刺激下於明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (0.1、1 g/kg) 一週長期給藥，於併用scopolamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (0.1、1 g/kg) 一週長期給藥，於併用*p*-chloroamphetamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。

如表四所示，六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (0.01、0.1 g/kg) 二週長期給藥後，對大鼠無電刺激下於明室滯留時間，與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ )。六味地黃丸水粗萃取物二週長期給藥 (0.01、0.1 g/kg)，於併用scopolamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間，與

正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ ) ; 但六味地黃丸95%乙醇粗萃取物於0.1 g/kg二週長期給藥, 於併用scopolamine後, 可延長對大白鼠在無電刺激下之明室滯留時間 ( $P<0.05$ ) 。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (0.01、0.1 g/kg) 二週長期給藥, 於併用*p*-chloroamphetamine後對大白鼠無電刺激下之明室滯留時間, 與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ ) 。

五、六味地黃丸水或95%乙醇粗萃取物對pentobarbital誘發小鼠睡眠時間之影響。

如表五所示, 六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一次給藥後, 對pentobarbital誘發小鼠睡眠之起始時間及持續時間, 與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ ) 。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一週長期給藥後, 對pentobarbital誘發小鼠睡眠之起始時間及持續時間, 與正常組間並無顯著之差異 ( $P>0.05$ ) 。六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 二週長期給藥後, 對pentobarbital誘發小鼠睡眠之起始時間及持續時間, 與正常組間並無顯著之差異。

六、六味地黃丸水或95%乙醇粗萃取物對大鼠自發運動量之影響。

如圖十所示, 六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一次給藥後, 對大鼠自發運動量之作用, 與正常組間並無顯著之差異。

如圖十一所示, 六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 一週長期給藥後, 對大鼠自發運動量之作用, 與正常組間並無顯著之差異。

如圖十二所示, 六味地黃丸水粗萃取物或95%乙醇粗萃取物 (1、2 g/kg) 二週長期給藥後, 對大鼠自發運動量之作用, 與正常組間並無顯著之差異。

## 肆、討論

腎也者，主骨生髓，生理上之主要表現有三：一是骨骼強健，體力耐久而強用；二是髓海充盈，思維敏捷，耐久而強用；三是動作靈敏。而歸腎藥約佔總體抗衰老藥之一半，在長生不老、輕身延年藥物之統計中，歸腎藥亦佔百分之六十至百分之七十；另在老年癡呆症之用藥中，亦以利濕、滋腎養陰、溫腎狀陽等歸腎藥之使用率最頻繁<sup>(9)</sup>。因此，著者從中醫補養類方劑中選用主治「腎怯，囟開不合，神不足…」之六味地黃丸進行研究，本方由熟地黃、山茱萸、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮等六味藥所組成；方中以熟地滋腎填精為君；山茱萸及山藥補益脾肝腎而固精為臣；茯苓滲脾濕、澤瀉輕腎火及丹皮瀉肝火為佐<sup>(10)</sup>。現代藥理研究中已發現六味地黃丸具抗衰老之作用<sup>(11)·(12)</sup>。因此，本研究將六味地黃丸採水或95%乙醇抽取分成兩組，以被動迴避學習反應來探討六味地黃丸採水或95%乙醇粗抽物對藥物（scopolamine、*p*-chloroamphetamine及cycloheximide）所誘發之學習記憶障礙之作用。

學習記憶大致可分成三個階段，即學習獲取（acquisition）、記憶鞏固（consolidation）及記憶再現（retrieval）<sup>(1)</sup>。Deutsh研究報告指出，於學習後，cholinergic突觸後之細胞膜對acetylcholine之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象<sup>(2)</sup>；由此確立了cholinergic system在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究cholinergic system之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑arecoline及前驅物choline、lecithin均可增強學習記憶，而其抑制劑scopolamine則有阻礙學習記憶之作用<sup>(3)</sup>。當大鼠投與scopolamine後，可使腦內cortex、hippocampus、striatum等區域acetylcholine的濃度減少，降低cholinergic system之活性，造成學習記憶障礙<sup>(4)(5)</sup>。本研究於訓練前投與scopolamine，亦可縮短大白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cholinergic system之參與。六味地黃丸水粗萃取物於一次給藥後，對scopolamine誘發之學習獲得障礙均具改善作

用；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物僅於大劑量下(2 g/kg)始具改善作用。六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物於一週連續給藥後，亦僅於大劑量下(1 g/kg)對scopolamine誘發之學習獲得障礙始具改善作用。至於在二週連續給藥後，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物不論於何劑量(0.01、0.1 g/kg)下對scopolamine誘發之學習獲得障礙均具改善作用。

其次，中樞serotonin系統在脊椎動物之學習行為模式中，咸認為扮演負向性之角色<sup>(20)</sup>。p-Chloroamphetamine為serotonin釋出促進藥，可活化中樞serotonin神經系統之活性，於訓練前投與可誘發大鼠學習獲得障礙<sup>(16)</sup>。本研究於訓練前投與p-chloroamphetamine，亦可縮短大白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serotonin神經系統之參與。六味地黃丸95%乙醇粗萃取物於一次給藥後，對p-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙均具改善作用；而六味地黃丸水粗萃取物僅於大劑量下(2 g/kg)始具改善作用。於一週連續給藥後，六味地黃丸水粗萃取物不論於何劑量(0.1、1 g/kg)下對p-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙均具改善作用；而六味地黃丸95%乙醇粗萃取物僅於大劑量下(1 g/kg)始具改善作用。至於在二週連續給藥後，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物不論於何劑量(0.01、0.1 g/kg)下對p-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙均具改善作用。

最後，在記憶之鞏固及長期記憶之形成上，蛋白質合成為一必需之因素，因此蛋白質合成抑制劑如cycloheximide、anisomycin、puromycin等均能造成記憶鞏固損害現象<sup>(17)</sup>，故使用蛋白質合成抑制劑cycloheximide誘發記憶鞏固障礙。本研究於訓練後立刻投與cycloheximide，亦可縮短大白鼠在明室之滯留時間，造成記憶鞏固障礙，證實記憶鞏固過程需蛋白質合成之參與。六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物於一次給藥後，不論於何劑量(1、2 g/kg)下對cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。於一週連續給藥後，六味地黃丸水粗萃取物不論於何劑量(0.1、1 g/kg)下對cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用；而六味地黃丸95%乙醇

粗萃取物僅於大劑量下 (1 g/kg) 始具改善作用。至於在二週連續給藥後，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物不論於何劑量 (0.01、0.1 g/kg) 下對 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。

另外，因在單向被動迴避學習反應中，大鼠之行為如運動量、痛覺等均會影響大鼠之操作及實驗結果之評估，故繼續進行六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物在大小鼠鎮靜作用及鎮痛作用之評估。首先在電痛閾值實驗上，六味地黃丸水粗抽組及95%酒精粗抽組於任何劑量下，不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥對電痛閾值均不影響。至於評估六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物之鎮靜作用，則採 pentobarbital 誘發睡眠、自發運動量及無電刺激下於明室滯留時間等實驗。在 pentobarbital 誘發睡眠實驗上，六味地黃丸水粗萃取物及95%乙醇粗萃取物於任何劑量下，不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥對 pentobarbital 誘發睡眠之起始時間及持續時間均不影響。在大鼠自發運動量上，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物於任何劑量下，不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥均不影響大鼠之自發運動量。至於在無電刺激下明室滯留時間實驗上，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物於任何劑量下，不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期單獨給藥，並不影響大鼠於無電刺激下明室滯留時間；亦不影響併用 scopolamine 後，大鼠於無電刺激下明室滯留時間。惟在六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物併用 *p*-chloroamphetamine 之大鼠於無電刺激下明室滯留時間，六味地黃丸95%乙醇粗萃取物二週長期給藥具延長大鼠於無電刺激下明室滯留時間之作用。

在先前之研究報告，cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，可能係經由 5-HT<sub>1A</sub> 及 5-HT<sub>2</sub> 接受器增加 serotonergic system 之活性，並因而降低 cholinergic system 活性所致<sup>(21)(22)</sup>；在神經生化之研究，曾指出腦部 septum 區之 serotonergic neurons 支配 hippocampus 區 cholinergic neurons 之作用<sup>(23)</sup>；當 serotonergic neurons 活化時，hippocampus 區 cholinergic neurons 之 acetylcholine 釋出明顯減少<sup>(24)</sup>。而在大白鼠學習行為之研究，亦指出

hippocampus 區 cholinergic neurons 受 serotonergic neurons 之支配<sup>(25)</sup>。由上述結果，六味地黃丸水及 95% 乙醇粗萃取物對 scopolamine、*p*-chloroamphetamine 誘發之學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用，因此六味地黃丸水及 95% 乙醇粗萃取物改善學習記憶障礙之作用機轉主要可能與降低 serotonergic system 之活性及增強 protein synthesis 有關，另亦與增強中樞 cholinergic system 之活性有關。

綜合研究結果，顯示六味地黃丸不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥，並不具鎮靜或鎮痛作用；其改善 scopolamine、*p*-chloroamphetamine 誘發學習獲得障礙及 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，應與學習記憶過程有關；其中均以六味地黃丸水粗萃取物較為顯著；另藥效與給藥時間成正比關係，當給藥時間越長，其藥效越佳。而其改善學習記憶障礙之作用機轉主要可能與降低 serotonergic system 之活性及增強 protein synthesis 有關，另亦與增強中樞 cholinergic system 之活性有關。其次，在衛生署經費補助下，從事一系列方劑對於學習記憶之影響歸脾湯針對記憶鞏固之作用較佳，適用於各種原因之癡呆症，特別是血循環不良而致之記憶鞏固不佳者<sup>(26)</sup>；補中益氣湯針對學習獲得之作用較佳，適用於阿耳滋海默氏症，特別是胃腸吸收不良而致之虛弱、記憶力差、學習能力不佳者<sup>(27)</sup>；天王補心丹則對學習獲得障礙及記憶鞏固均佳<sup>(28)</sup>；而六味地黃丸主要適用於體虛、腎虛而致之記憶鞏固不佳，但對學習能力不佳者亦有效。

## 伍、結論與建議

- 一、於一次給藥後，六味地黃丸水粗萃取物及95%乙醇粗萃取物於大劑量下(2 g/kg)對scopolamine、*p*-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。
- 二、於一週連續給藥後，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物對*p*-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙改善作用較為顯著，而對scopolamine誘發之學習獲得障礙則僅於大劑量(1 g/kg)下始具作用。其中六味地黃丸水粗萃取物及95%乙醇粗萃取物之效果相當。
- 三、在二週連續給藥後，六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物不論於何劑量下對scopolamine、*p*-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用。其中六味地黃丸水粗萃取物及95%乙醇粗萃取物之效果相當。
- 四、六味地黃丸水及95%乙醇粗萃取物對scopolamine、*p*-chloroamphetamine誘發之學習獲得障礙及cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙均具改善作用，其中六味地黃丸水粗萃取物及95%乙醇粗萃取物之效果相當；另藥效與給藥時間成正比關係，當給藥時間越長，其藥效越佳。
- 五、六味地黃丸不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥，並不具鎮靜或鎮痛作用；其改善scopolamine、*p*-chloroamphetamine誘發學習獲得障礙及cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之作用，應與學習記憶過程有關。
- 六、六味地黃丸不論一次給藥、一週長期給藥或二週長期給藥，均可改善學習獲得及記憶鞏固障礙。而其改善學習記憶障礙之作用機轉主要可能與降低serotonergic system之活性及增強protein synthesis有關，另亦與增強中樞cholinergic system之活性有關。

七、在衛生署經費補助下，從事一系列方劑對於學習記憶之影響歸脾湯針對記憶鞏固之作用較佳，適用於各種原因之癡呆症，特別是血循環不良而致之記憶鞏固不佳者；補中益氣湯針對學習獲得之作用較佳，適用於阿耳滋海默氏症，特別是胃腸吸收不良而致之虛弱、記憶力差、學習能力不佳者；天王補心丹則對學習獲得障礙及記憶鞏固均佳；而六味地黃丸主要適用於體虛、腎虛而致之記憶鞏固不佳，但對學習能力不佳者亦有效。

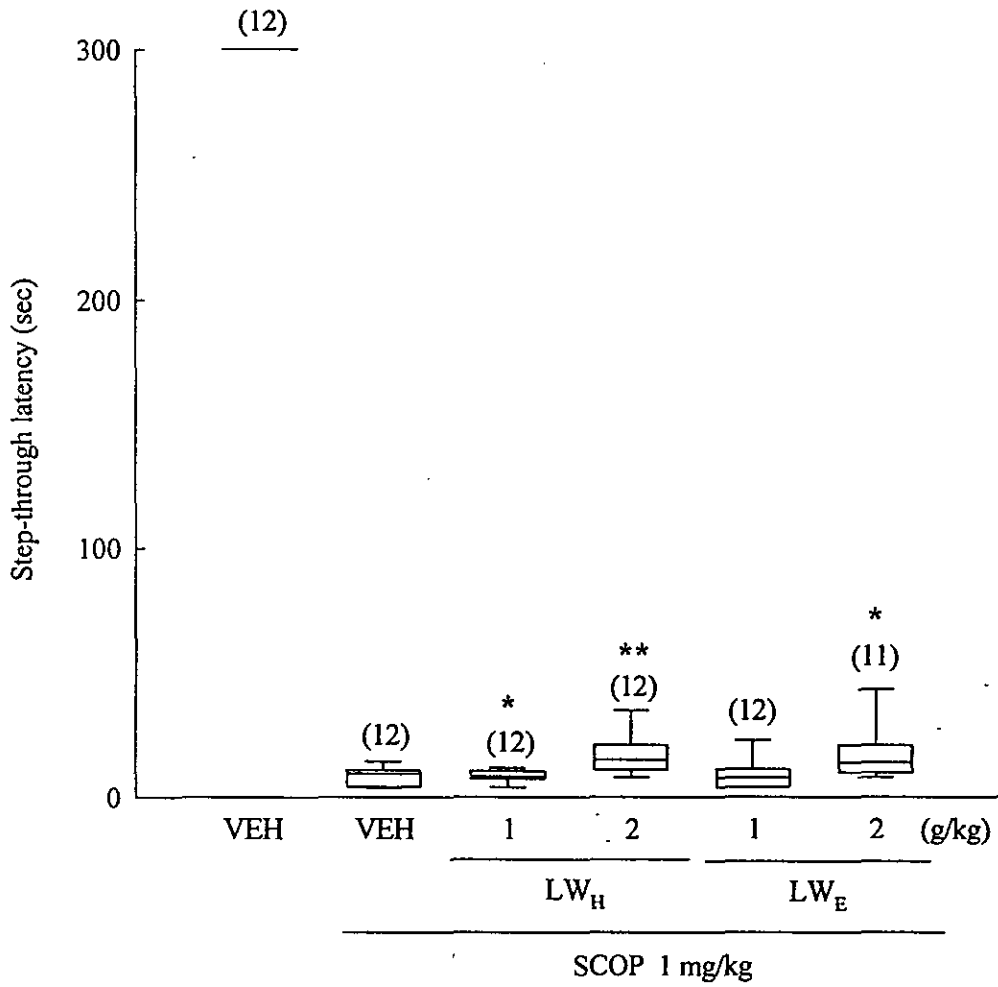


## 陸、參考文獻

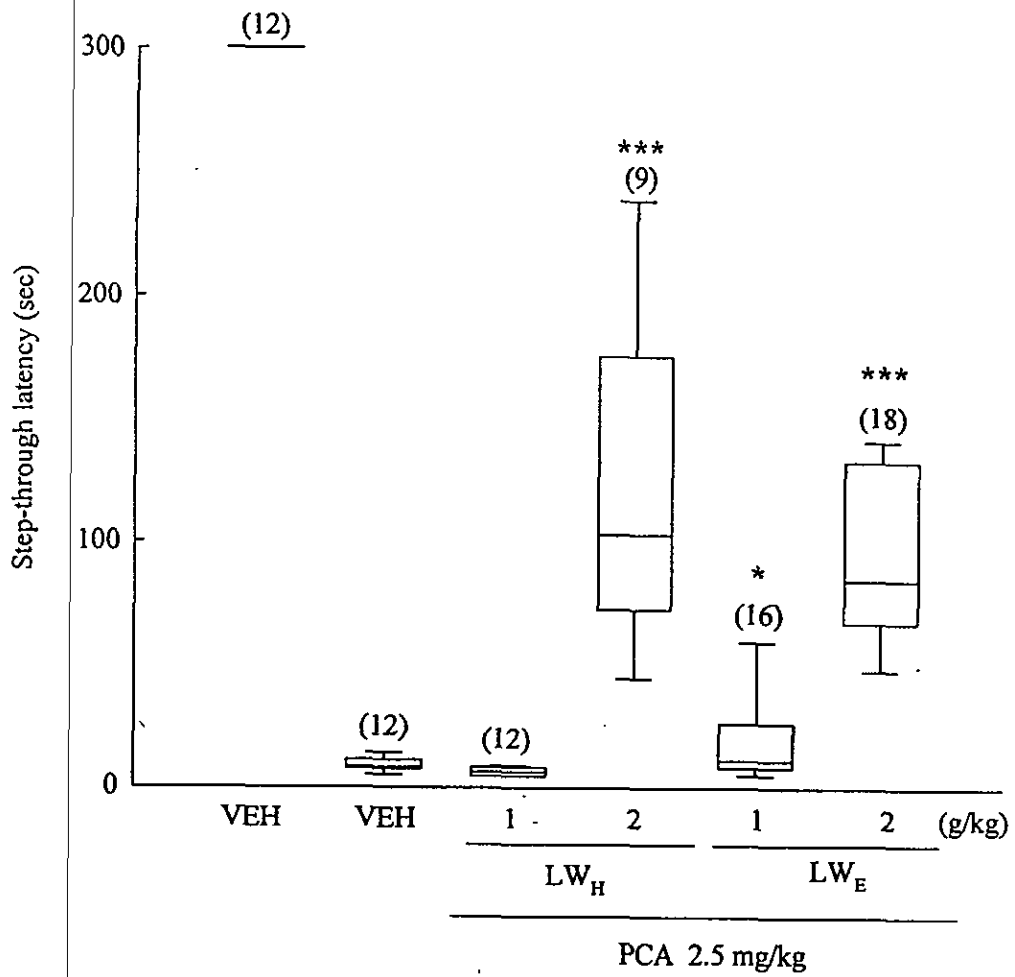
1. Rosenzweig M and Bennett EL : Modulation of memory : Basic processes and modulatory influences in the stages of memory formation. In : Lynch G.,Mcgaugh JL and Weinberger NM : Neurobiology of learning and memory, Guilford publishing, Inc. New York,pp263-289, 1984.
2. Deutsh JA. The cholinergic synapse and the site of memory. Science 1971, 174:788-794.
3. Elrod K, Buccafusco JJ. An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 29:15-21.
4. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. Arch. Neurol. 1974, 30:113-121.
5. Sprits AM. Mechanisms of memory disturbance during stages of memory acquisition and fixation. Neurosci. Behav. Physiol. 1989, 19:387-392.
6. Moos WH, Davis RS, Schwarz RD, Gamzu ER. Cognition activators. Med. Res. Rev. 1988, 8:353-391.
7. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activite' int'egrative du cerveau. Tentative ddu concept nootrope en psychopharmacologie. Actual. Pharmacol. 1972, 25:115-156.
8. Mondadori C, Pestschke F. Do piracetam-like compounds act centrally via peripheral mechanisms? Brain Res 1987, 435:310-314.
9. 周慎：老年性癡呆的用藥及組方規律探討。陝西中醫 1993, 14:374-375。
10. 許濟群，王綿之（1995）方劑學之補益劑，六味地黃丸，pp266-271，人民衛生出版社，北京。

11. 孫淑英：六味地黃丸抗衰老作用機理探討。北京中醫藥大學學報 1994, 17:48-49。
12. 王禾，張建華：六味地黃丸（湯）的藥理研究。北京中醫 1996, (1):53-54。
13. Harman D, Hendricks S, Eddy DE, Seibol J. Free radical theory of aging: effect of dietary fat on central nervous system function. *J Am Geriat Soci* 1976, 24:301-307.
14. Worms P, Gueudet C, P'erio A, Soubri'e P. Systemic injection of pirenzepine induces a deficits in passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology* 1989, 98:286-288.
15. Rush DK. Scopolamine amnesia of passive avoidance: A deficit of information acquisition. *Behav Neural Biol* 1988, 50:255-274.
16. Ogren SO, Johansson C. Separation of the associative and non-associative effects of brain serotonin released by *p*-chloroamphetamine: dissociable serotonergic involvement in avoidance learning, pain and motor function. *Psychopharmacology* 1985, 86:12-26.
17. Davis HP, Squire LR. Protein synthesis and memory: A review. *Psychol Bull* 1984, 96:518-559.
18. Wu CR, Hsieh MT, Liao J. *p*-Hydroxybenzyl alcohol attenuates learning deficits in the inhibitory avoidance task: involvement of serotonergic and dopaminergic systems. *Chin J Physiol* 1996, 39:265-273.
19. Sanberg PR, Hagenmeyer SH, Henault MA. Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985, 7:87-94.
20. McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory and the aging brain. *Psychopharmacology* 1991, 103:143-149.

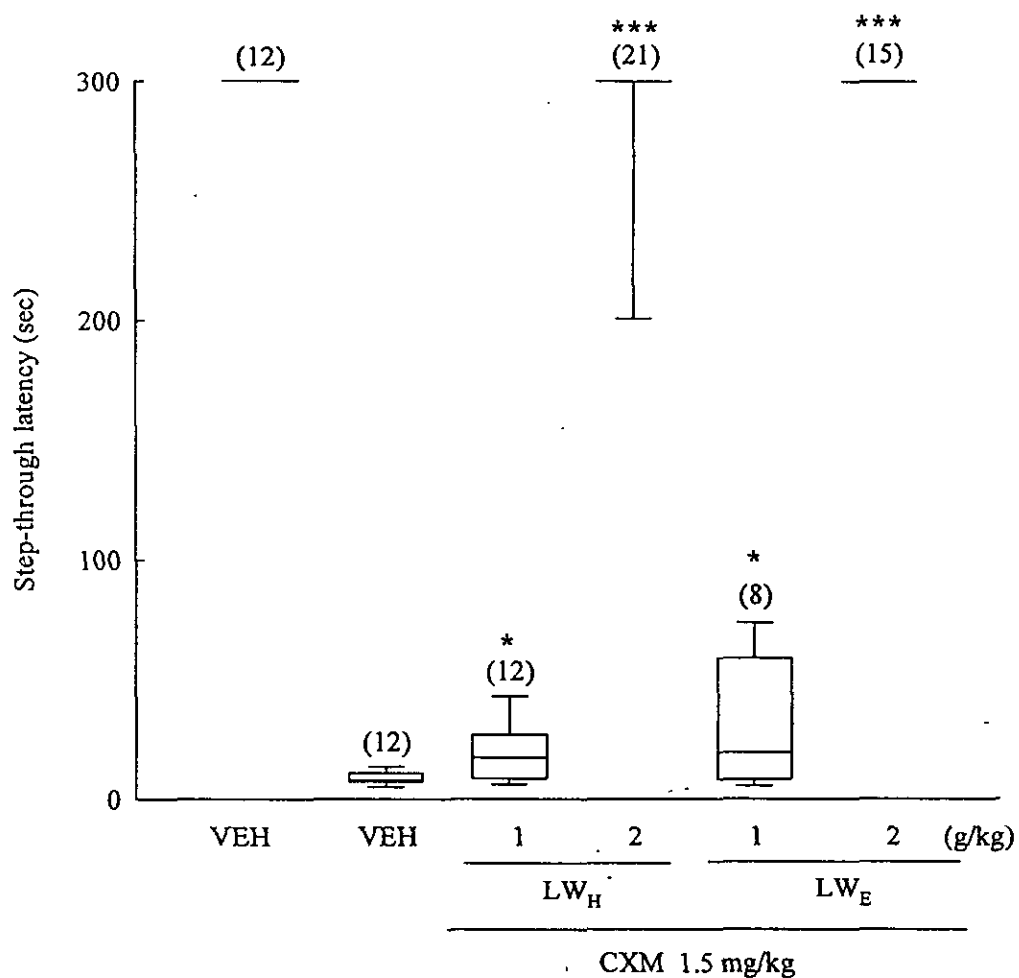
21. Nabeshima T, Itoh K, Kawashima K, Kameyama T. Effects of 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist on cycloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, 32: 787-90.
22. Hsieh MT, Wu CR, Hsieh CC. Ameliorating effect of *p*-hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats: Interactions with compounds acting at 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, 60:337-343.
23. Pazos A, Palacios JM. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 1985, 346:205-230.
24. Maura G, Fedele E, Raiteri M. Acetylcholine release from the hippocampal slices is modulated by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 1989, 165: 173-179.
25. Decker MW, McGaugh JL. The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse* 1991, 7:151-168.
26. 謝明村, 吳啟瑞, 蔡輝彥, 彭文煌, 謝佳璋: 歸脾湯對大白鼠被動迴避學習反應之影響。中國醫藥學院雜誌 1994, 3:15-24.
27. 謝明村, 孫樂珊, 彭文煌: 補中益氣湯對單向抑制性被動避暗學習反應之影響。八十四年度行政院衛生署科技發展研究報告。
28. 謝明村, 吳啟瑞, 劉淑鈴, 闕甫仔, 洪啟賦: 天王補心丹對大白鼠被動迴避學習反應之影響。中國醫藥學院雜誌 1997, 6:1-6。



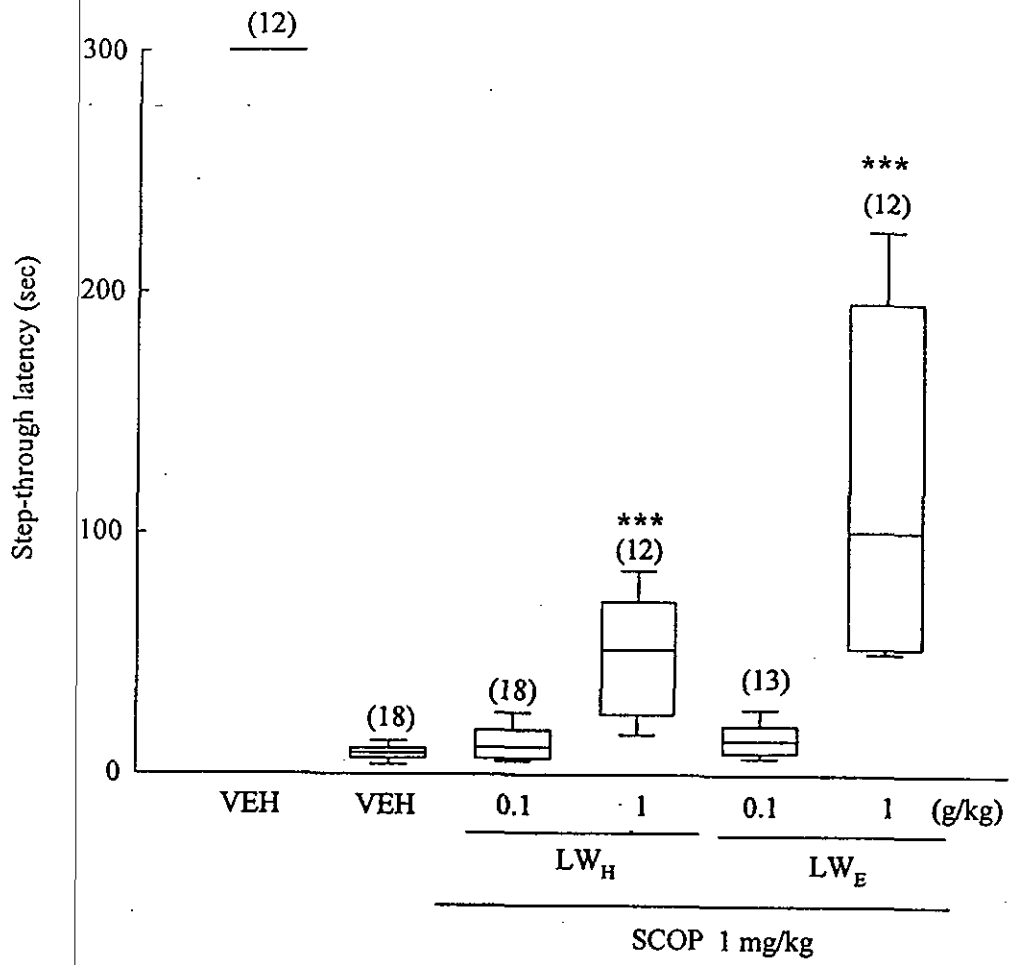
圖一、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一次給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。



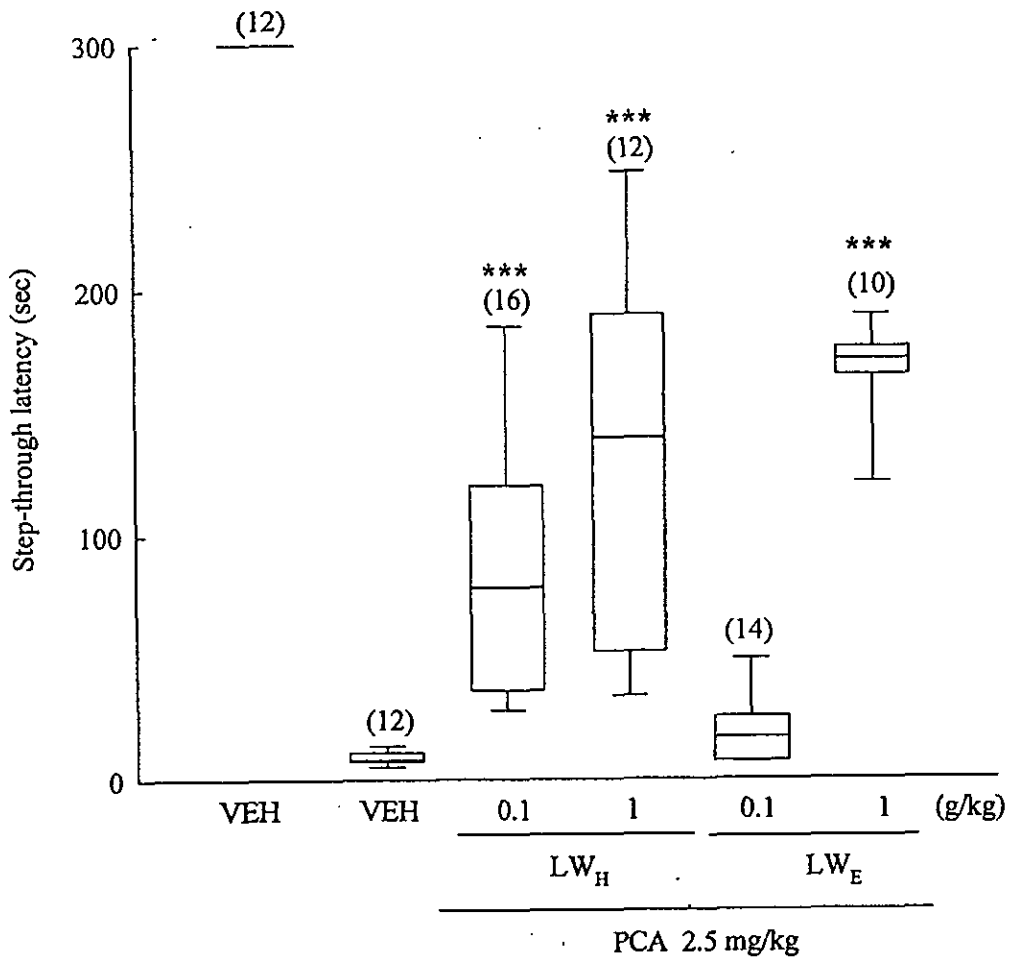
圖二、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一次給藥對 *p*-chloroamphetamine 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。



圖三、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一次給藥對 cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避記憶鞏固障礙之影響。

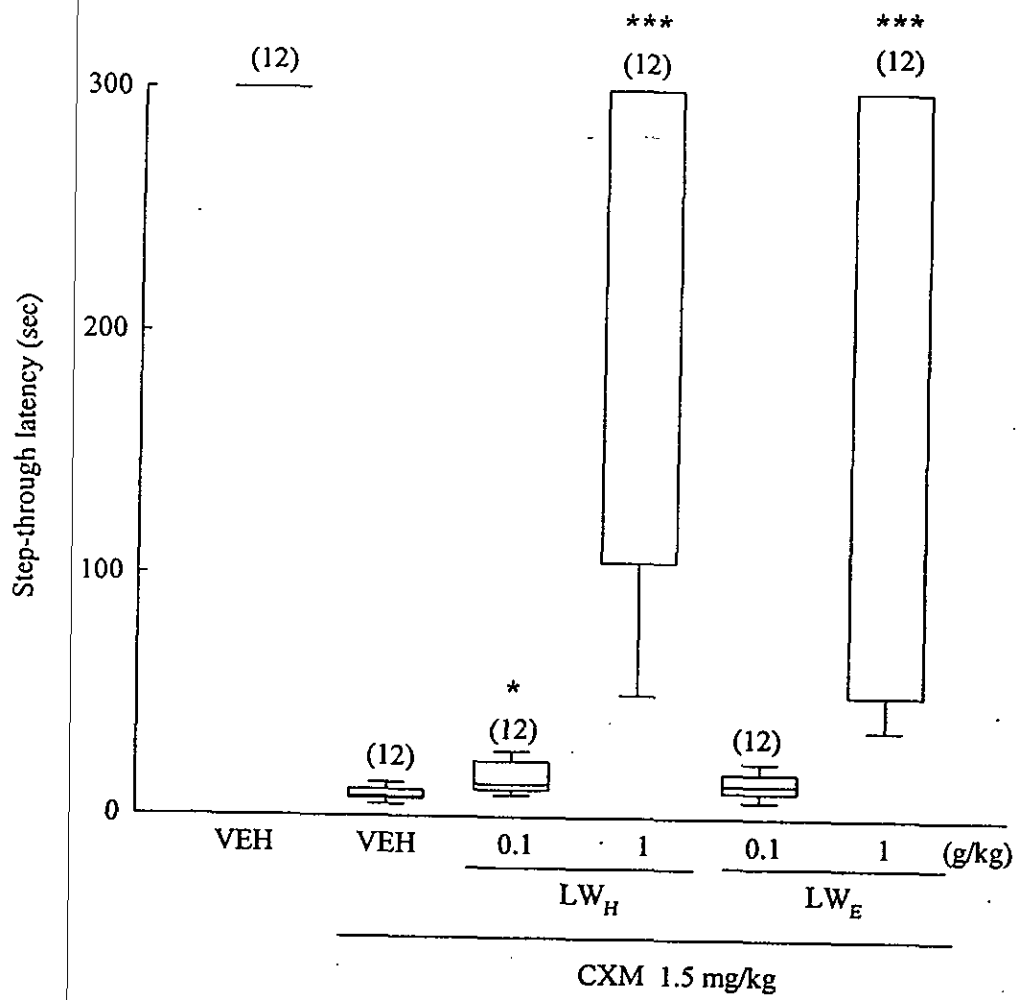


圖四、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一週長期給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。

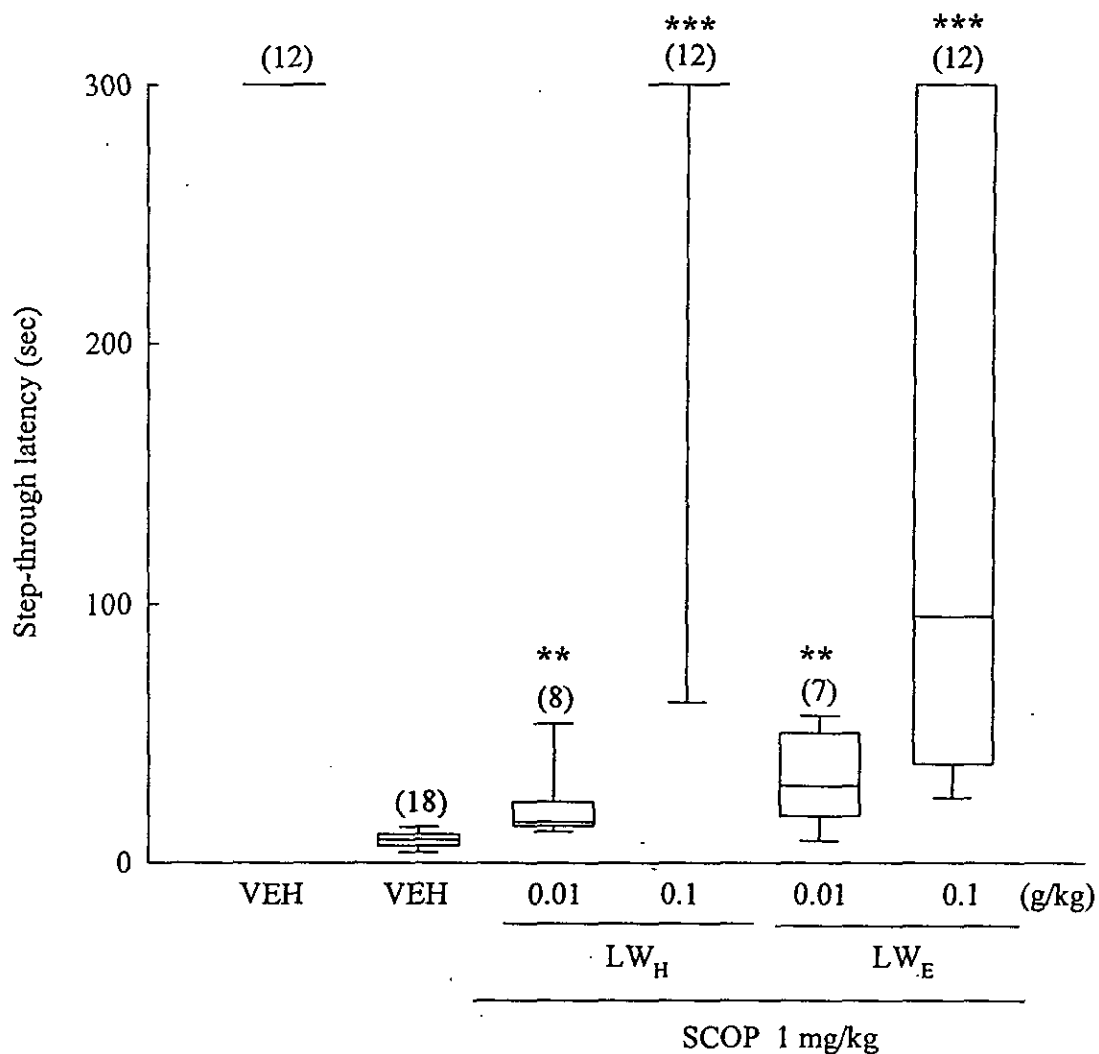


圖五、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一週長期給藥對 *p*-chloroamphetamine (PCA) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。

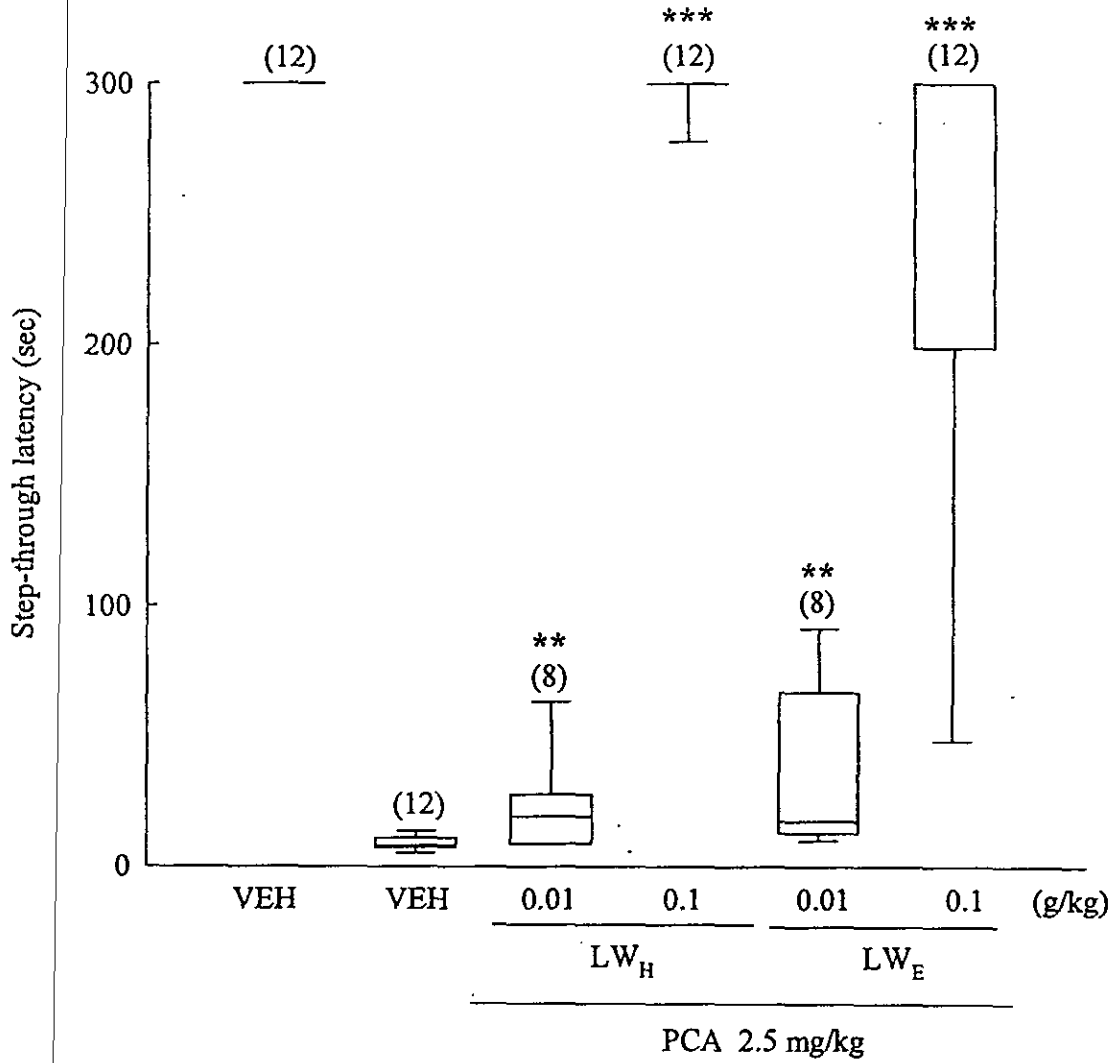




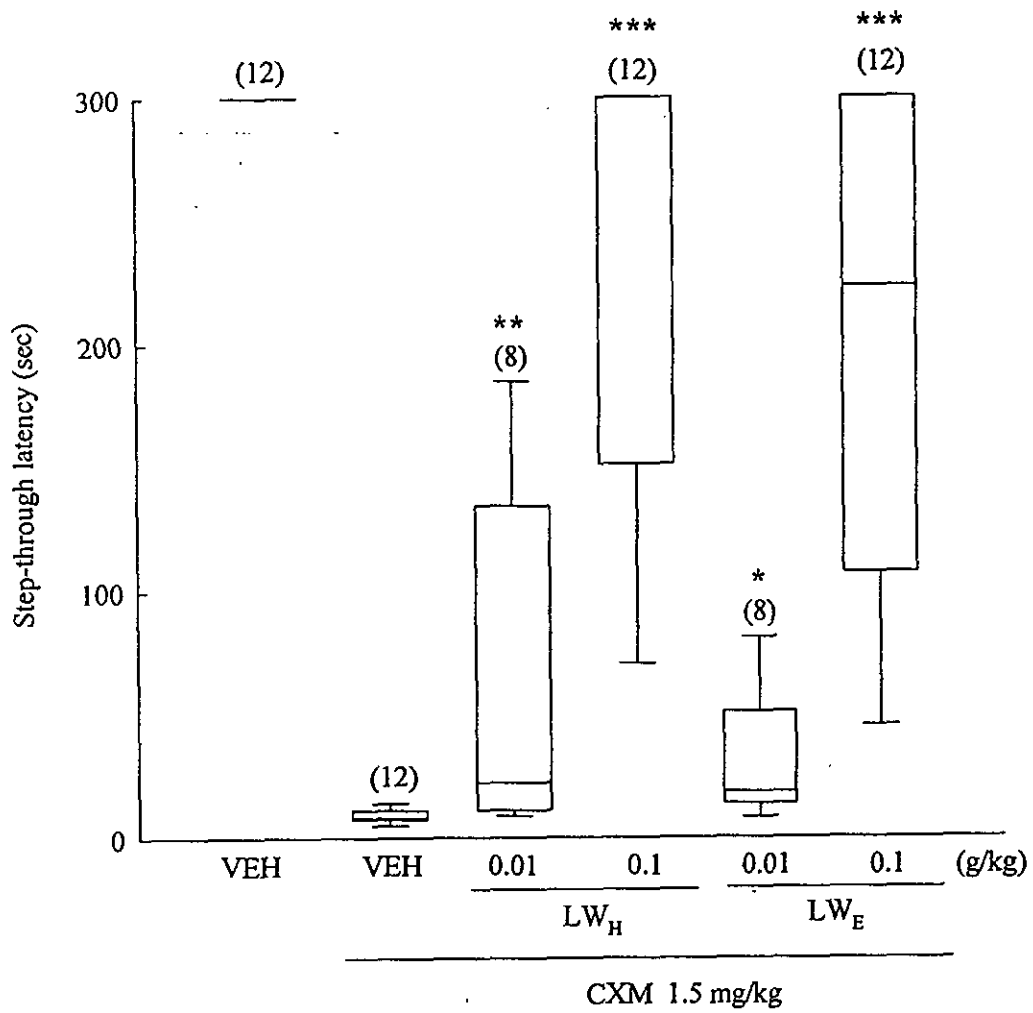
圖六、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一週長期給藥對 cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避記憶鞏固障礙之影響。



圖七、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物二週長期給藥對 scopolamine (SCOP) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。



圖八、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物二週長期給藥給藥對 *p*-chloroamphetamine (PCA) 誘發被動迴避學習獲得障礙之影響。



圖九、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物二週長期給藥給藥對cycloheximide (CXM) 誘發被動迴避記憶鞏固障礙之影響。

表一、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物對大鼠在不同電流強度下之痛刺激影響

投藥時程	藥物	劑量 (g/kg)	電痛閾值	
			跳躍 (mA)	叫 (mA)
一次	VEH		0.75± 0.03	0.88± 0.01
	LW <sub>H</sub>	1	0.74± 0.02	0.87± 0.01
		2	0.78± 0.02	0.88± 0.01
	LW <sub>E</sub>	1	0.79± 0.02	0.88± 0.01
		2	0.75± 0.03	0.86± 0.01
	一週	VEH		0.75± 0.02
LW <sub>H</sub>		0.1	0.79± 0.03	0.88± 0.01
		1	0.77± 0.04	0.89± 0.02
LW <sub>E</sub>		0.1	0.76± 0.04	0.88± 0.01
		1	0.77± 0.04	0.87± 0.01
二週		VEH		0.75± 0.01
	LW <sub>H</sub>	0.01	0.77± 0.02	0.88± 0.01
		0.1	0.79± 0.01	0.87± 0.01
	LW <sub>E</sub>	0.01	0.78± 0.03	0.89± 0.01
		0.1	0.79± 0.02	0.87± 0.01

The result are expressed as mean±S.E. N=6.

表二、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一次給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響

藥物	劑量 (g/kg)	訓練前藥物	明室滯留時間 (秒)
VEH		VEH	8.95±0.67
LW <sub>H</sub>	1		9.70±1.84
	2		13.00±1.09
LW <sub>E</sub>	1		10.27±1.10
	2		12.85±1.35
VEH		SCOP	11.98±1.77
LW <sub>H</sub>	1	SCOP	7.86±1.00
	2	SCOP	10.18±1.80
LW <sub>E</sub>	1	SCOP	10.78±1.65
	2	SCOP	10.74±1.12
VEH		PCA	9.57±1.00
LW <sub>H</sub>	1	PCA	8.23±2.99
	2	PCA	7.77±0.60
LW <sub>E</sub>	1	PCA	9.23±1.22
	2	PCA	6.58±0.54

The result are expressed as mean±S.E. N=8.

表三、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一週長期給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響

藥物	劑量 (g/kg)	訓練前藥物	明室滯留時間 (秒)
VEH		VEH	8.95±0.67
LW <sub>H</sub>	0.1		16.33±3.25
	1		9.11±1.41
LW <sub>E</sub>	0.1		13.20±2.30
	1		9.28±1.03
VEH		SCOP	11.98±1.77
LW <sub>H</sub>	0.1	SCOP	18.32±2.67
	1	SCOP	11.86±1.49
LW <sub>E</sub>	0.1	SCOP	25.73±4.83
	1	SCOP	14.32±1.63
VEH		PCA	9.57±1.00
LW <sub>H</sub>	0.1	PCA	9.09±0.89
	1	PCA	19.16±4.40
LW <sub>E</sub>	0.1	PCA	11.12±1.30
	1	PCA	15.61±3.73

The result are expressed as mean±S.E. N=8.

表四、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物二週長期給藥對大鼠無電刺激下於明室滯留時間之影響

藥物	劑量 (g/kg)	訓練前藥物	明室滯留時間 (秒)
VEH		VEH	8.95±0.67
LW <sub>H</sub>	0.01		16.04±2.67
	0.1		17.64±1.87
LW <sub>E</sub>	0.01		16.20±3.79
	0.1		11.69±0.90
VEH		SCOP	11.98±1.77
LW <sub>H</sub>	0.01	SCOP	15.10±2.55
	0.1	SCOP	24.18±4.69
LW <sub>E</sub>	0.01	SCOP	8.21±0.87
	0.1	SCOP	28.78±5.16*
VEH		PCA	9.57±1.00
LW <sub>H</sub>	0.01	PCA	23.18±4.00
	0.1	PCA	12.94±1.12
LW <sub>E</sub>	0.01	PCA	8.43±0.72
	0.1	PCA	14.65±2.88

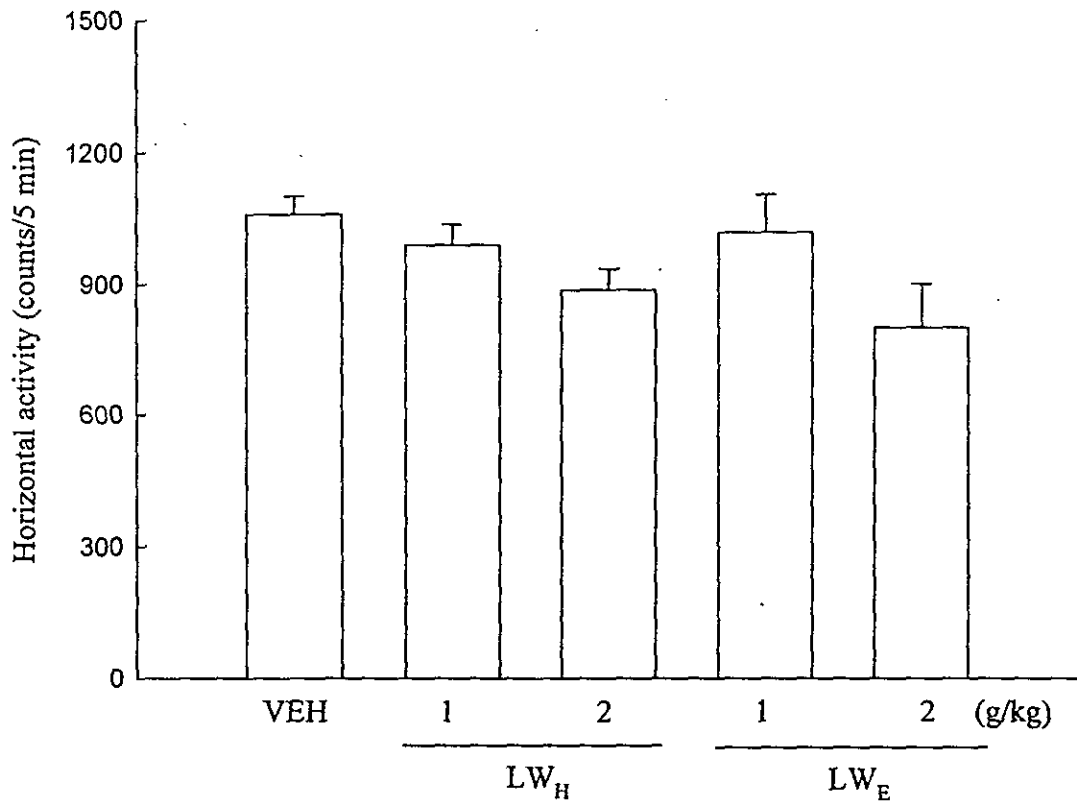
The result are expressed as mean±S.E. N=8. \* P<0.05 compared with VEH/SCOP group.



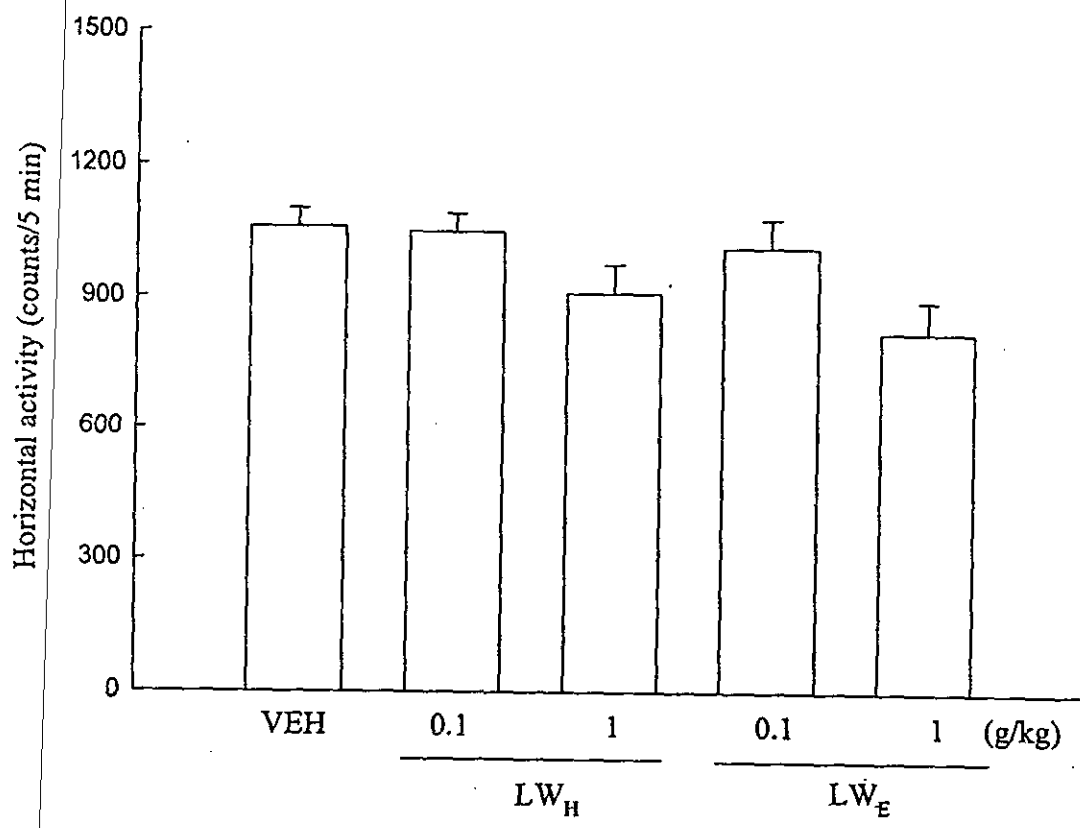
表五、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物對pentobarbital 誘發睡眠時間之影響。

投藥時程	藥物	劑量 (g/kg)	睡眠起始時間 (分)	睡眠持續時間 (分)
一次	VEH		6.06±0.75	16.44±1.28
	LW <sub>H</sub>	1	4.91±0.51	26.91±3.58
		2	5.60±0.91	19.18±2.99
	LW <sub>E</sub>	1	5.62±0.73	29.86±6.20
		2	6.09±1.27	29.99±4.74
	一週	VEH		5.38±0.65
LW <sub>H</sub>		0.1	4.62±0.22	26.26±4.84
		1	4.54±0.33	29.50±3.89
LW <sub>E</sub>		0.1	4.51±0.52	32.77±5.06
		1	3.70±0.20	33.09±6.56
二週		VEH		4.77±0.61
	LW <sub>H</sub>	0.01	3.87±0.24	29.19±2.13
		0.1	3.41±0.23	28.76±5.70
	LW <sub>E</sub>	0.01	3.44±0.33	23.13±6.14
		0.1	3.07±0.19	22.80±1.92

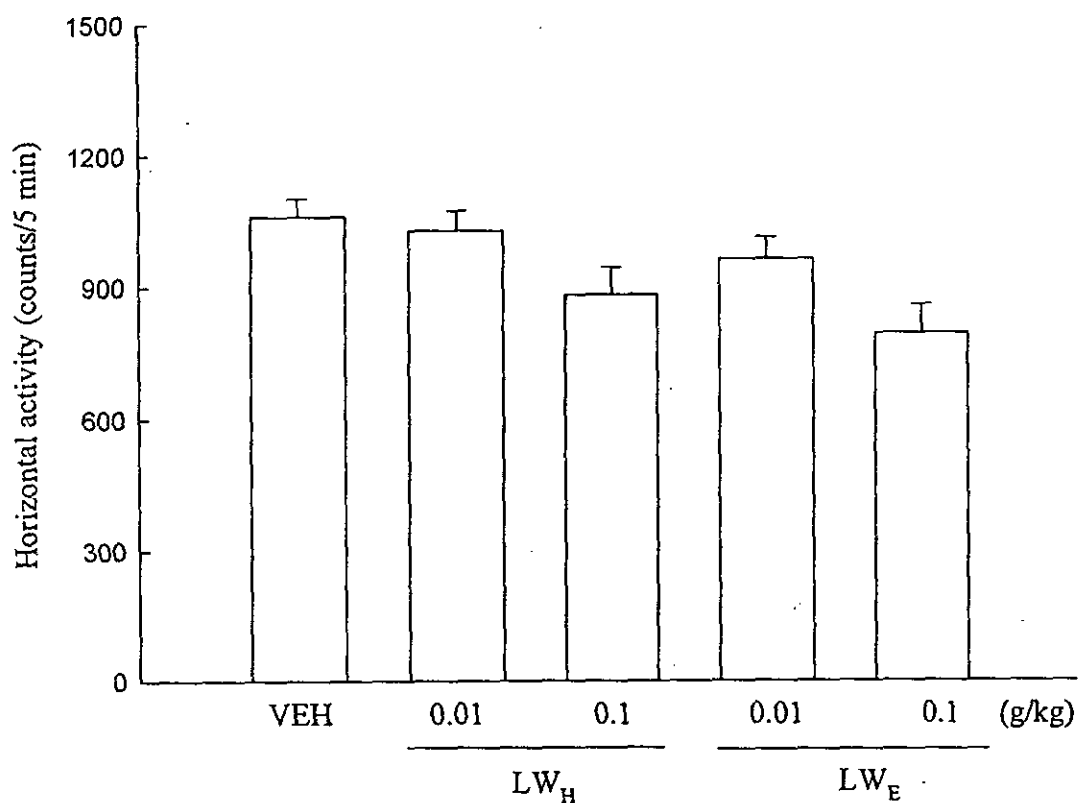
The result are expressed as mean±S.E. N=6.



圖十、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一次給藥對大白鼠自發運動量之影響



圖十一、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物一週長期給藥給藥對大白鼠自發運動量之影響



圖十二、六味地黃丸水 (LW<sub>H</sub>) 或95%乙醇 (LW<sub>E</sub>) 粗萃取物二週長期給藥給藥對大白鼠自發運動量之影響