

礦物性中藥安全性制定之前導研究--- 市售硃砂之藥理機制研究

Studies on the guidelines for safety regulations on the Chinese mineral drugs ---The pharmac- ological effects and mechanism of cinnabar (HgS compound)

國立台灣大學醫學院毒理學研究所

蕭 水 銀

摘 要

本研究的目的是在於探求硃砂 (cinnabar) 及 HgS 對 pentobarbital 鎮定催眠的效果是否有增益作用，對於連續性使用 pentobarbital 的耐藥性是否具有防止的效果。實驗結果，顯示 cinnabar 及 HgS 確實明顯增強 pentobarbital 催眠作用，而且在 pentobarbital 連續使用 7 天後，變成完全不反應的耐藥期，然而在此時給予 cinnabar 及 HgS 的小鼠維持對 pentobarbital 之正常反應，催眠作用仍正常，更重要的發現是停藥 10 天及 35 天後，分別測試 pentobarbital 之催眠作用，發現曾給予 cinnabar 及 HgS 之小鼠組，只顯示對 pentobarbital 催眠作用，具有增益作用，顯示 HgS 之作用可維持 35 天以上。另外，我們另有二組小鼠給予甲基汞 (10mg/kg 及 2mg/kg)。

但，結果發現 MeHg (10mg/kg) 與 pentobarbital 毒性互相加強作用，在第三天，已有 90% 以上小鼠死，而 MeHg (2mg/kg) 之增益催眠作用，則與 HgS 和 cinnabar 之作用類似。除此之外，sulfide 似乎也有貢獻，因我們發現 Na₂S 及 ZnS 也具有相當程度的增益催眠作用。我們進一步探求增益催眠作用的作用機制，發現大腦皮質 Na⁺-K⁺-ATPase 及 Ca²⁺-ATPase 活性受抑制，鑒於此二酵素活性與神經功能調控神經訊息傳遞的主宰，因此我們推論 Na⁺-K⁺-ATPase 之抑制與催眠之增益作用，有密切關係。

關鍵詞：神經-肌傳遞，Na⁺-K⁺-ATPase，Nitric Oxide，神經傳導速度，硫化汞，神經毒性

Institute of Toxicology, College of Medicine,
National Taiwan University

Shoei-Yn Lin-Shiau

ABSTRACT

Prevention of Pentobarbital Tolerance by Mercuric compounds in Mice: Inhibition of Na⁺-K⁺-ATPase Activity Involved. The purpose of this study is to explore the possible mechanism of hypnosis-enhancing effect of HgS or cinnabar (a traditional Chinese medicine containing more than 95% HgS) in mice. Whether the component of Hg or sulfide is essential for their effects, the conventional methyl mercury (MeHg), NaHS and ZnS were used for comparative study. The main finding of this study is that a short period (7 days) of administration to mice with a nontoxic dose of mercurial compounds (HgS or cinnabar) and sulfide (NaHS or ZnS) not only significantly enhanced pentobarbital-induced hypnosis but also prevented tolerance induction after 7-day administration of pentobarbital. Furthermore, 10- and 35- days after the last administration of mercurial compounds and pentobarbital, the hypnotic

response to pentobarbital restored normally in the control groups and the enhancing hypnotic effect of mercurial compounds still sustained. These effects of mercurial compounds correlated their accumulation in the brain and apparently related with the decrease in $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ activities in the cerebral cortex. Further experiment indicated that mercuric compounds can decrease the blood nitric oxide which may be involved in the process of hypnosis-enhancing effect. Taken together, these findings indicated that the mercurial compounds including cinnabar, exert a long-lasting enhancing hypnotic activity and the nontoxic ZnS is perhaps useful for delaying or preventing pentobarbital-tolerance.

Keywords : mercuric compound, sulfide compound, hypnotic, righting reflex, tissue Hg contents, $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATPase}$, nitric oxide

壹、前 言

中醫臨床治療精神障礙之藥物---硃砂作為使藥，屬於重鎮寧神類型之常用藥，其乃因硃砂有清心寧神之功，對多種原因引起的心悸怔忡，均有治療作用，<<珍珠囊>>謂心熱非此不能除⁽¹⁰⁾。大抵上，傳統用於鎮靜安神的上述方中，其君、臣、佐、藥于臨床應用上混，都會拌以硃砂以增強其鎮靜之效果。丹砂（硃砂）色赤質重，可以鎮心火定魂魄鎮心養神鬼邪辟<<本草經解>>⁽¹¹⁾；氣寒可以益腎水。水升火降，心腎相交。隨著不同配伍能用於實熱、虛火、血虛、痰熱等所致的心神不安、多夢失眠之證。硃砂能清心解熱安定精神。同遠志則養心氣；同人參能鎮靜安神⁽¹⁶⁾。本品適用於癲狂驚悸、失眠怔忡、心胸煩熱等屬於心火亢盛者。本品祇能暫時應用不可經久進服獨用、多用令人呆悶。現代藥理學研究報告已指出硃砂具有降低大腦中樞神經興奮性而達安撫催眠作用。亦可延長由 strychnine 所引起之痙攣死亡時間。不過由於含大量的 HgS 、 PbO 等重金屬化合物故大劑量下或長期服用會有中毒之危險在使用期限及用量方面尚待科學方法來界定。

由於有益及有害微量元素對人體健康的關係越來越引人注目，現已成為當代醫學研究的一個重要課題，而我們又發現礦物藥中普遍存在著多種微量元素包括重金屬，故對這些微量元素進行化學，和藥理等方面的研究，具有重要的臨床用藥之指標⁽¹³⁾。目前一些微量元素已引起國內外普遍注意，如<本草綱目>中記載的麥飯石現已在國內外廣泛應用於醫藥保健。

由於有益及有害微量元素對人體健康的關係越來越引人注目，現已成為當代醫學研究的一個重要課題，而我們又發現礦物藥中普遍存在著多種微量元素包括重金屬，故對這些微量元素進行化學，和藥理等方面的研究，具有重要的臨床用藥之指標。目前一些微量元素已引起國內外普遍注意，如<本草綱目>中記載的麥飯石現已在國內外廣泛應用於醫藥保健、食品衛生等方面。為保障礦物中藥的臨床安全應用和發掘新用途，進一步的毒性評估和藥理研究具有重要意義。本研究計劃第一年已執行一些傳統上富含重金屬的礦物性中藥的毒性評估與致毒機制，藉此來判斷此類礦物藥在使用上的有效劑量及中毒劑量。在第二年計劃中乃針對中藥材安全制定之前導研究的計畫中，我們擬將延續第一年計劃中使用之汞礦物性中藥中挑選不同含鉛量的三種硃砂，包括有老成記、萬國及台中聯合等製藥廠。我們選用這些不同成份及來源之含汞礦物性中藥之原因，乃因其傳統的臨床用途如下：朱砂主治驚風心悸、失眠多夢、眩暈、咽喉腫痛，外用治瘡瘍腫毒與急性腰肌扭傷。我們期望這個三年研究計畫不僅能闡明硃砂可能造成之神經與行為毒性，並且對此化合物在安全劑量之使用範圍內，找出硃砂於動物體內之作用部位及藥理機轉。此研究結果相信能明確喚起大眾使用此藥物之信心。至於將來是否全面考慮解除硃砂之禁用令，將提供有力證據來支持決策，以期在維護國民的健康考量下，為目前醫藥界迫切面臨之焦慮、不安、失眠與炎症等不同難題下提出一個全方位的研究模式，以期解開硃砂是藥抑或是毒的謎底。

貳、料材與方法

口服給予不同劑量之二種市售硃砂（0.01g/Kg， 0.1g/Kg）連續十四天後再進行下述之實驗，最後犧牲動物，觀察其是否引起壞死性支氣管炎、肺炎、肺水腫、腎病變等之可能性。

一、實驗動物：

我們採用 18-25g 雄性 ICR 種小鼠，分別供以下的實驗使用。且每籠放置 5~6 隻，動物室中具有中央空調系統及照明設備，將室溫維持於攝氏 $22 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ ，濕度則維持在 40~60%，人工照明設備以 12 小時為單位進行日夜變化。

二、對小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」（TruScan photo-beam Tracking），記錄小鼠經口服給予不同劑量之市售朱砂（0.01、0.10g/Kg）後之各種活動行為的變化（包括垂直和平行的走動、自體旋轉、重複性擺動、移動頻率、移動速度、習慣性姿勢及一些微細變化如、流涎、震顫、整飾及嗤鼻等）。本儀器主要用來評估神經毒性對運動活性和行為表現，特別是針對重金屬致毒之行為表徵。口服 55 分鐘後將動物放入裝置內適應 5 分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄 1 小時。（每隔 10 分鐘記錄一次 move episodes、move time、move distance、jumps、stereotypic episodes 等），實驗時間為上午八時至下午六時。對照組均給予生理食鹽水。

三、對 pentobarbital 誘發睡眠時間之影響

ICR 雄性小鼠以口服給予不同劑量之市售朱砂（0.01g/Kg， 0.1g/Kg）60 分鐘後，腹腔注射 pentobarbital（50mg/kg），誘發睡眠。觀察並記錄從注射 pentobarbital 後至小鼠直立反射（righting reflex）消失之時間（onset）及從直立反射消失至恢復之時間（sleeping time，duration）。對照組給予 vehicle。

四、組織學上的研究

小鼠於作完上述實驗後，給予福馬林生體固定後，我們將小腦、大腦皮質及腦幹，復經一系列不同濃度的酒精脫水、石蠟包埋及 OTC 包埋，連續切片及 H-E (hematoxylin-eosin) 染色，以進行形態學上之研究。

五、 Na^+K^+ -ATPase 測定

依據 Lanzatta (1985) 等人之發表的方法測定。以 ATP 為 substrate，測反應後磷酸 (PO_4^{3-}) 產生的量。以 Malachite green (0.045%)，4.5% Ammonium Molybdate 做為 PO_4^{3-} 的呈色劑，用 34% sodium citrate 來終止 ATPase 的反應，使用 spectrophotometer 測 630nm 的吸光值。用 ouabain (1mM) 抑制 Na^+K^+ -ATPase activity，因此測得 Mg^{2+} -ATPase，另一組沒加 Ouabain 所得的值為 Total $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{Mg}^{2+}$ -ATPase，二者相減即為 Na^+K^+ -ATPase activity，以尋求藥劑量 (0.01g/Kg 及 0.1g/Kg) 給予後對 Na^+K^+ -ATPase 活性所造成之影響。

六、以原子吸收光譜儀分析血液、大腦及小腦內之汞之含量

(a)樣品的處理：

取肝臟或腎臟約 1g (精確稱取) 加入消化管中，並加 3ml 之 aqua regia (王水，18% HNO_3 及 82% HCl)，然後再置於 oven，於 62°C 加熱 1 小時，待冷卻至室溫後，以 blank solution (0.015% w/v potassium dichromate in 0.8M nitric acid) 加至 10ml。

(b)汞含量分析：

取上述處理後之檢液使用原子吸光光譜儀 (Hitachi Z-6100 polarized zeeman atomic absorption spectrophotometer) 及 vapor generation accessory，分析條件如下：wavelength: 253.3 nm; lamp current: 6.0 mA; slit width: 1.3 nm。以汞標準溶液，求出 standard curve 後，便可求出檢液所含之汞含量。

(c)原子吸收光譜儀 (Model Z-8200) 包括：

1. 汞蒸氣發生器，
2. 磁性攪拌器。而另外亦需要汞分解裝置 (A.O.A.C. 規格)，本方法乃參考 Yeoh et al., Farant et al, 及 Atallah and Kalman 所發表之方法測定之。

七、一氧化氮及微血流變化測定

(a)血中 NO 之濃度-每 48hrs，取動物尾靜脈血或尿液 50uL 加 95%酒精 50uL，混合均勻後，置入 4°C 冰箱約 12-16 小時。取出樣品，以 12000rpm 速度離心，取上清液 10uL，注入一氧化氮分析儀 (NOA 280)，在 VCl₃ 還原作用下，將 NO₂⁻，NO₃⁻還原成 NO 而與 O₃ 應成活化態 NO₂^{*}，以化學發光感測器偵測 NO₂^{*}的濃度。

(b)動物血壓及局部血流之變化—每天將動物以固定器固定後，連接雷射一都卜勒微量循環偵測器，記錄動物之血流，血壓之變化。

八、實驗數據之統計

實驗數據以平均值±標準偏差 (Mean±S.D.) 表示，而每組實驗數目皆在三次以上。實驗組別相互間之差異以 Student's t-test 加以評估，P<0.05 者表示具統計學上的差異。

參、結 果

小鼠體重變化

小鼠每日給予不同劑量 MeHg (2mg/kg, 10mg/kg, IP or PO)，HgS (0.1 及 1.0g/kg, PO)，cinnabar (1.0g/kg)，NaHS (10mg/kg, PO) 及 ZnS (1.0g/kg, PO) 或溶劑，每日一次測 pentobarbital sleeping time，連續七天後的體重變化不明顯，只有高劑量 MeHg (10mg/kg) 組之小鼠體重明顯降低，而且與 pentobarbital 加乘毒性，第四天 mortality 達 100% (圖一及表一)。

催眠試驗

Pentobarbital 催眠作用以 righting reflex 之消失為指標，圖二顯示所有 MeHg，HgS，cinnabar，NaHS 及 ZnS 皆有意義的增強 pentobarbital 催眠作用，而且在 7 天後 pentobarbital 已因耐藥性而不再有催眠作用時，這些藥物之處理均能持續維持正常的催眠作用。更重要的發現是即使在停藥 10 天及 35 天後，對 pentobarbital 催眠作用的增益效果仍存（圖三）。

低劑量硫化汞增強小鼠 pentobarbital 睡眠期

小鼠經餵食硫化汞（HgS，0.01g/kg），每日一次，繼續為食三十天後，開始每日測試 pentobarbital（50mg/kg）誘發的睡眠期，HgS 組之睡眠期與食鹽水對照組的睡眠期比較，結果發現 HgS 有顯著延長睡眠期。接著，pentobarbital 每日注射一次，並測定其睡眠期連續九天。結果發現，對照組對 pentobarbital 之催眠作用逐漸產生耐藥性，催眠效果愈來愈差，而 HgS 組 pentobarbital 之催眠效果雖也有下降趨勢，但是下降速率明顯緩慢，證明 HgS 加強催眠作用，比較不易產生耐藥性（圖四）。

各組織的汞含量

圖五顯示各組織（血液，腎臟，肝，大腦，小腦）在各種藥物處理後，汞含量的增加。

ATPase 活性及 NO 量之變化

圖六 A 顯示 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 及 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性明顯下降，而圖五 B 明白指出血中 NO 含量明顯被 MeHg 及 Hg 之處理而下降，但大腦皮質 NO 量無意義的變化。

肆、討 論

本研究 HgS 劑量之選食，先以大劑量（1.0g/kg）測試，等待此劑量確實有增強睡眠的結果後，再評估降低劑量（0.1g/kg）的效果，如此的策劃，以便如期獲得具體成果，勝算率比較高，因為這是第一先導試驗，尚

無文獻的報告，可供參考。

由本報告成果，我們明顯的指出 HgS (1.0g/kg) 增進催眠作用，具有持久性 (35 天以上的增進效果)，而低劑量 0.1g/kg 的作用是可逆性的，我們認為比較重要的發現是當 pentobarbital 出現耐藥性時，給予 HgS 可緩解，這種現象是相當有意義。

至於我們發現大腦皮質 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ 及 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性被 HgS 抑制，此抑制現象與 HgS 增進睡眠期的關聯性，根據我們的結果推理及文獻報告，得知 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ 活性降低，導致神經細胞膜的去極化，雖短暫性地增加神經遞質的釋放，但最終導致長期的神經傳遞失調，因此清醒活躍期，當受抑制，導致睡眠期之延長，而神經膜 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性乃調控神經細胞內 Ca^{2+} 濃度， $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 受 HgS 抑制，導致 Ca^{2+} 濃度失調，影響神經遞質的釋放，對知覺與清醒度也有莫大的影響。

NO 對腦部功能的調控，具有重要的角色，例如 NO 合成酶抑制 NO 的產生，導致睡眠—麻醉的效果；反之，S-Nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) 增加腦中 NO 量，結果引發 Non-rapid-eye movement sleep，本研究發現 HgS 能降低血液中 NO 量，或許此結果與 HgS 與增進睡眠期有關，至於詳細的作用機制，有待今後詳細探求。

伍、結論與建議

我們的實驗結果顯示 cinnabar 及 HgS 均有效的增強 pentobarbital 之催眠作用，但 pentobarbital 之耐藥性可為 cinnabar 及 HgS 防止，這種現象是毒性抑是有用的治療意義，有待進一步的研究。

至於本研究所發現的大腦 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ 及 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性及血液 NO 量值，被 HgS 抑制的生理意義，以及與增進睡眠期的關聯性，有待將來進一步地探求，根據我們初步的策劃， $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ 及 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 分別調控神經膜極化及胞內鈣濃度，與神經遞質的釋放有密切的關係，因此

對睡眠期及清醒度一定有關聯性，而腦部NO量減少，已有報告會引起睡眠及麻醉效應，與本研究發現 HgS 降低血中 NO 量及增加睡眠期，獲得初步的一致性。

由於 HgS 含 S，我們另外計劃試驗含 S 之化合物如 Na₂S 及 ZnS，結果發現此二種化合物也具有增強睡眠期效果，所以有關含 S 對 HgS 之作用所扮演的角色，也希望將來能再繼續研究。

我們由本研究的成果，希望將來能繼續獲的資助，對此重要的發現，能再進一步闡明其作用機制及探求是否具有臨床應用的價值。

陸、參考文獻

1. 唐·蘇敬等，新修本草，聯群出版社，1955。
2. 明·李時珍，本草綱目，人民衛生出版社，1957。
3. 中國中藥雜誌 第四卷 第二期 1989 二月 42-46。
4. 中藥通報 第十二卷 第三期 1987 三月 41-44。
5. 江蘇新醫學院，中藥大辭典，第一版，上海，人民出版社，1977：2028。
6. 宋·錢乙，小兒藥証直訣。人民衛生出版社，1958。
7. 清·王維德，外科証治全生集，乾隆五年刻板，人民衛生出版社，1965。
8. 清·許克昌，外科証治全案，人民衛生出版社，1961。
9. 消費者雜誌，中華民國消費者保護基金會十一月刊，1997。
10. 中藥毒理學 第一章 中藥毒理學史 啟業書局，台北，1989。
11. 神農本草經 商務印書館，台北，1955。
12. 中藥毒理學 第二章 中藥中毒原因 啟業書局，台北，1989。
13. 楊行義、陳介甫，Journal of Food and Drug Analysis. 5(4): 355-380, 1997。
14. 楊行義、陳介甫，Journal of Chinese Medicine. 8(1): 33-54, 1997。

15. 曹治權、孫作民、孫愛貞，第三篇，第九章 中藥微量元素的系統性研究，微量元素與中醫藥，中國中醫藥出版社，北京，1996.3。
16. 劉彥、馬克里，中草藥，26(6): 295, 1995.
17. 曹治權、孫作民、孫愛貞，第三篇，第四章 微量元素與中藥栽培，微量元素與中醫藥，中國中醫藥出版社，北京，1996.3。
18. 透視大陸藥品（七），行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1998.6。
19. 新編中藥大辭典，新文豐出版社，台北，1982.12。
20. 王靜竹、關汝南、鄭瑩、郭楠，中國中藥雜誌，23(2)：84, 1998。
21. 中國農科院土肥研究所編譯，農業中的微量營養元素 農業出版社，北京，1984, 135
22. Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Bjorkman L: Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. *Swed Den J* 1989; 13: 235-43.
23. Atchison WD, Hare MF: Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity. *FASEB J* 1994; 8: 622-9.
24. Anniko M, Sarkady L: The effects of mercurial poisoning on the vestibular system. *Acta Otolaryngol* 1978; 85: 96-104.
25. Mizukoshi K, Nagaba M, Ohno Y, Ishikawa K, Aoyagi M, Watanabe Y, Kato I, Ino H: Neuro-otological studies upon intoxication by organic mercury compounds. *ORL* 1975; 37: 74-8.
26. Wassick KH, Yonovitz A: Methyl mercury ototoxicity in mice determined by auditory brainstem responses. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 35-45.
27. Konishi T, Hamrick PE: The uptake of methyl mercury in guinea pig cochlea in relation to its ototoxic effect. *Acta Otolaryngol* 1979; 88: 203-10.
28. Young Y-H, Nomura Y, Okuno T, Yagi M: Electronystagmographic recordings of guinea pig animal models in experimental otology. *Acta Otolaryngol* 1991; Suppl 481: 534-5.

29. Young Y-H, Nomura Y, Okuno T, Hara M: Clip electrode method for recording eye movements in experimental animals. Eur Archi torhinolaryngol 1991; 248: 331-4.
30. Yoshino Y, Mozai T, Nakao K: Distribution of mercury in the brain and its subcellular units in experimental organic mercury poisonings. J Neurochem 1966; 13: 387-406.
31. M.Marzinzig, A.K. Nussler, and Stadler et al. Nitric Oxide: Biology and Chemistry. 1(2), 177, 1997.
32. Nitric Oxide Analyzer NOA TM Operation and Service Manual v205, Sievers Instruments, Inc , USA 1997.
33. 江金德，中藥科學藥性大辭典，大眾書局，台北，1991。

柒、圖、表

Table.1 Survival rate (number survival/number treatment) of mice after treatment with mercuric compounds or sulfide compounds.

Groups	Days for consecutive administration		
	3	5	7
MeHg (IP)			
2.0mg/Kg	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)
10 mg/Kg	3/8 (0/8)	0/8 (0/8)	0/8 (0/8)
Cinnabar (PO)			
1.0g/Kg	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)
HgS (PO)			
0.1g/Kg	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)
1.0g/Kg	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)	8/8 (8/8)
NaHS (PO)			
10 mg/Kg	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)
ZnS (PO)			
1.0g/Kg	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)

The mice were subjected to daily examine the pentobarbital-induced hypnosis with a dose of 30 mg/Kg IP (in parenthesis) as shown in those mice.

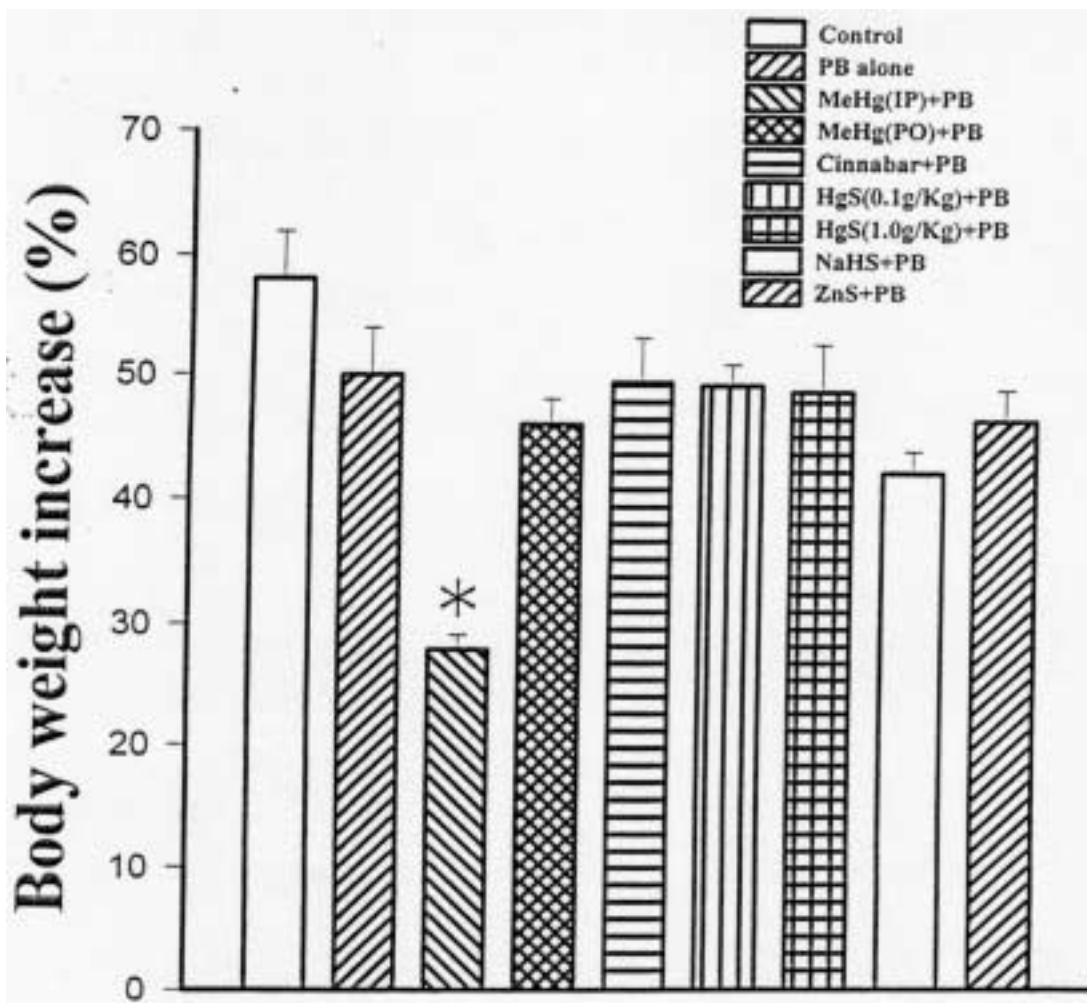


Fig.1. Changes in percentage of body weight of mice administered with mercuric and sulfide compounds. The mercuric (MeHg, HgS and cinnabar) and sulfide (NaHS and ZnS) compounds were orally (PO) administrated to mice for 7 consecutive days, except one group of mice were intraperitoneally treated with MeHg as indicated in the figure. The body weight was measured before administration and 1 hr after the last administration and calculated as percent increase of the control group. Data are presented as mean $\pm$ SE (n=6-8). *:P < 0.05 as compared with control.

註 PB：Pentobarbital (30mg / kg, IP)

圖一、小鼠處理各種藥物後體重之變化

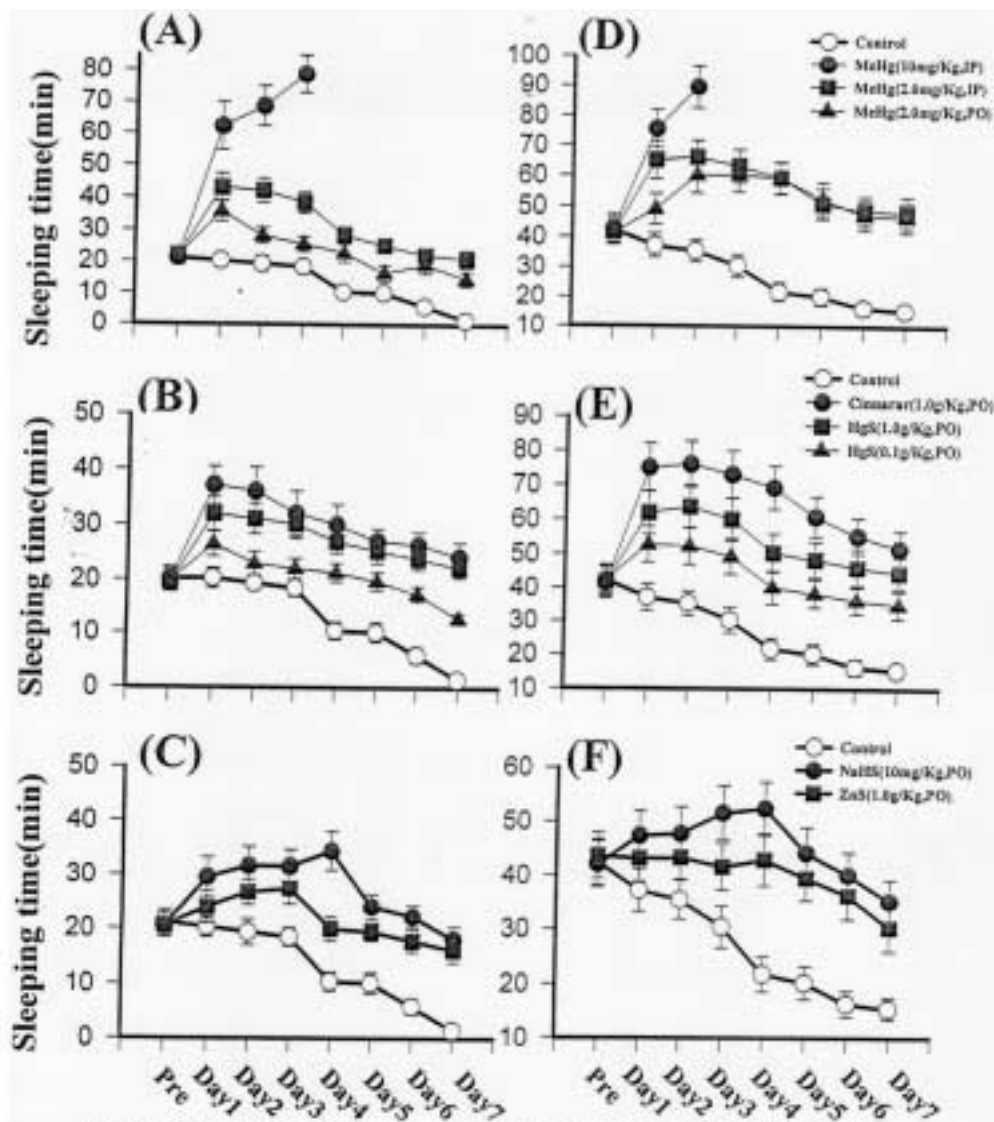
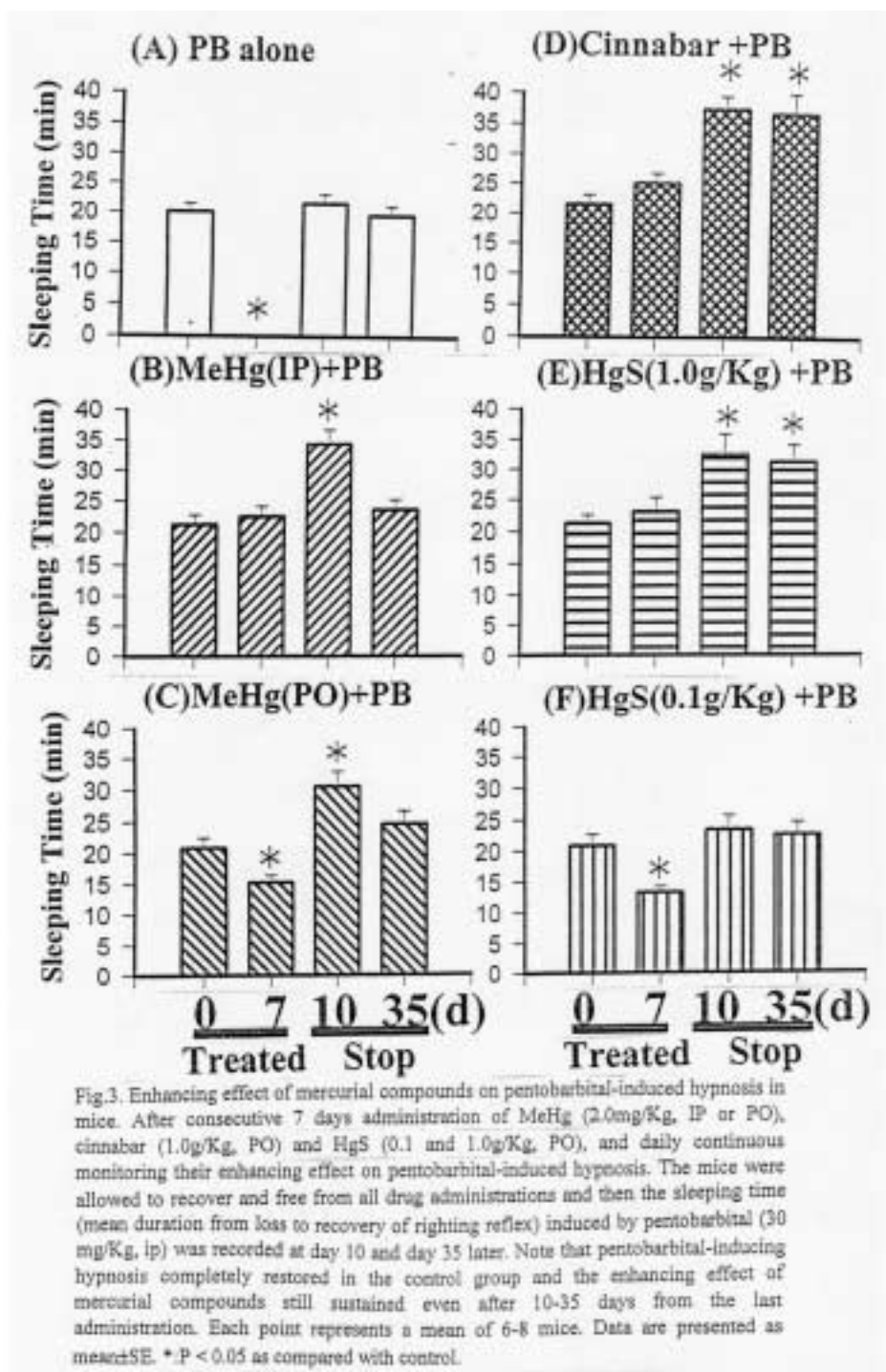
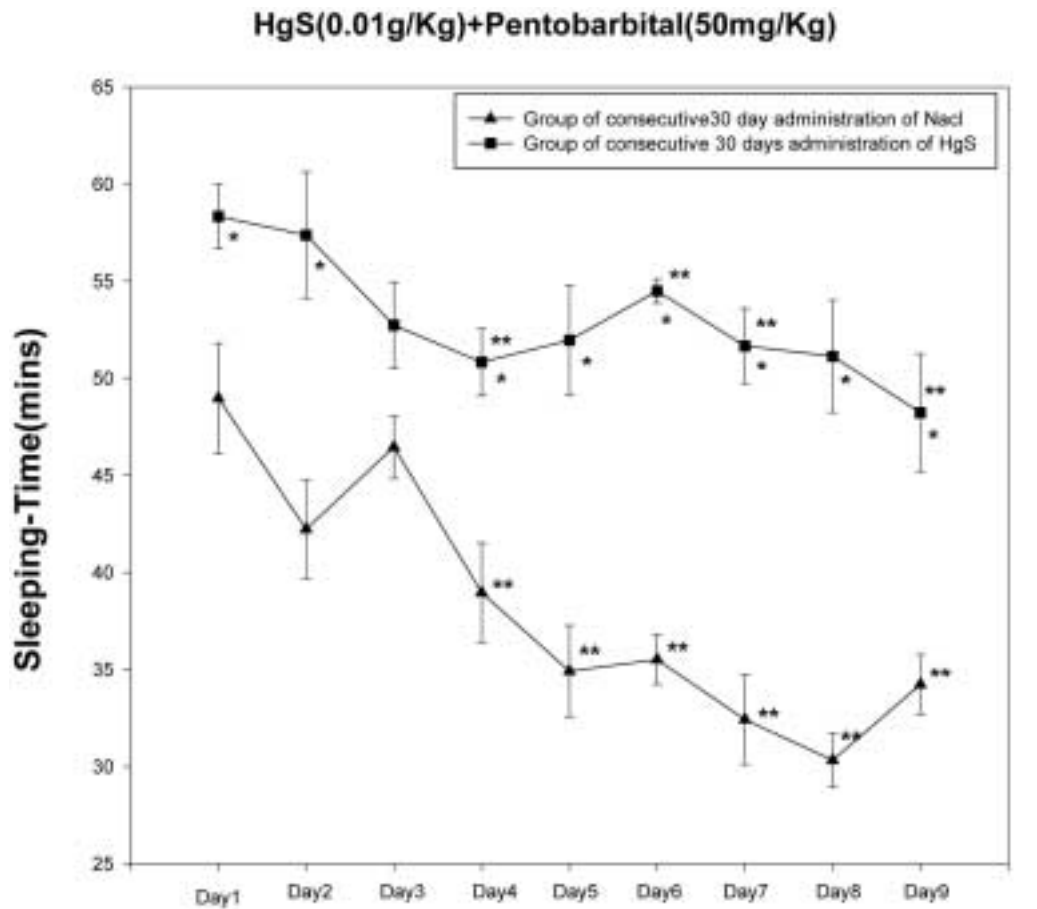


Fig.2. Enhancing effect of various mercuric compounds (MeHg, HgS and cinnabar) and sulfide (NaHS and ZnS) compounds on the pentobarbital-induced hypnosis in mice. The sleeping time (mean duration from loss to recovery of righting reflex) induced by pentobarbital (A-C, 30mg/Kg; D-F, 50mg/Kg, IP) was measured every day 1 h after administration of different doses of MeHg (A and D), HgS/cinnabar (B and E), and NaHS/ZnS (C and F) once daily for 7 consecutive days. Each point represents a mean of 6-8 mice. Data are presented as mean $\pm$ SE.

圖二、小鼠連續給予 MeHg，cinnabar，HgS，NaHS 或 ZnS 復對 pentobarbital 催眠作用的增強效益



圖三、Pentobarbital 連續給予七天後，產生耐藥性，但 MeHg，cinnabar 及 HgS 均有防止耐藥性產生，而且增強催眠作用，在停藥三十五天仍存



Continued measurement sleeping time(day1-9).Data are presented as mean $\pm$ SE.
 *:P<0.05 as control compared with HgS, **:P<0.05 compared as day1.

- *: p<0.05, HgS 組睡眠期與每日測試的對照組 (saline) 睡眠期比較, 以 ANOVA 統計, 具有生物統計意義的差異性。
- * *: p<0.05, HgS 組與對照組 (saline) 之睡眠期分別與其 day1 之睡眠期比較, 具有生物統計意義的差異性。

Fig.4. Continuous measurement of sleeping time (day1-9) . Data are presented as mean $\pm$ SE. *: p<0.05 as compared with the respective control, * *: p<0.05 as compared with that at day 1.

圖四、繼續測試 pentobarbital 催眠期, HgS (0.01g/kg) 預先餵食三十天後, 明顯加強 pentobarbital 睡眠期。

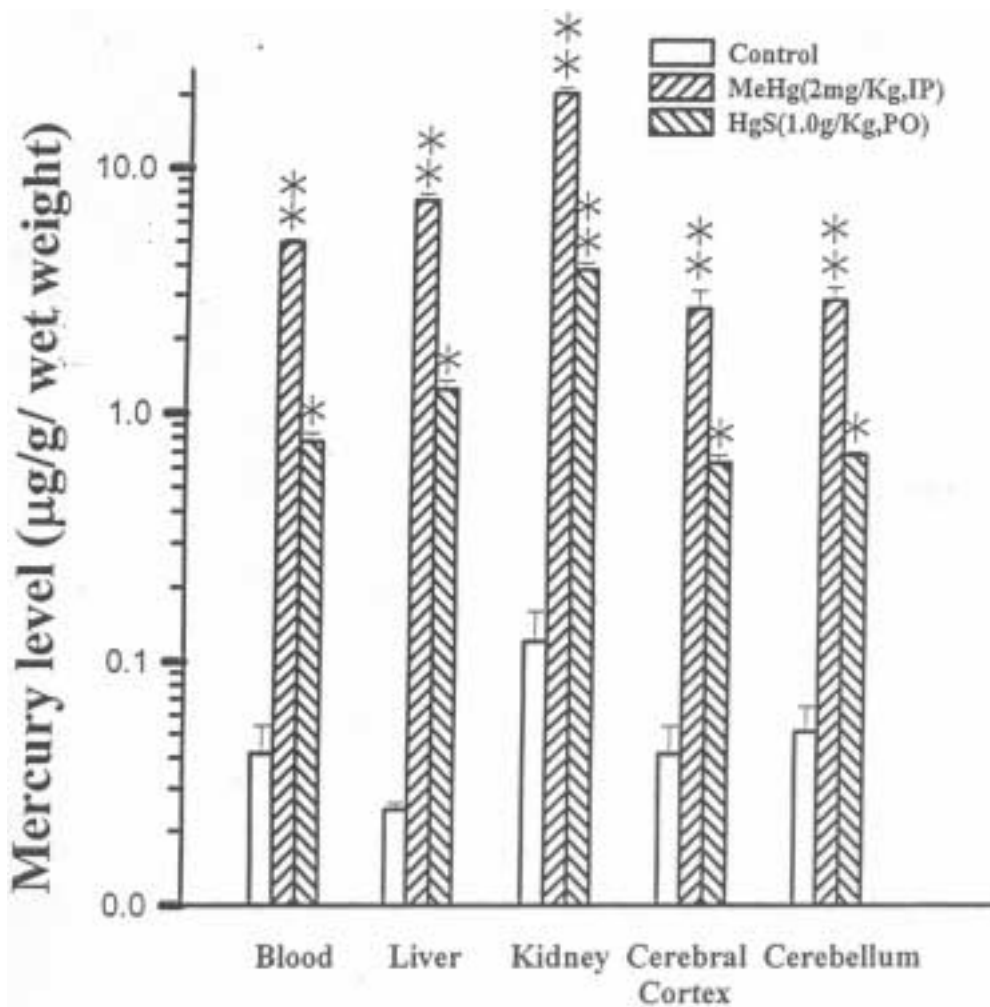


Fig.5. Mercury levels in various tissues of mice after treatment with mercuric compounds. Daily dosing to mice with two mercuric compounds: MeHg 2.0mg/Kg, IP; HgS, 1.0g/Kg, PO for consecutive 7 days, mercury accumulation in the blood, liver, kidney, cerebral cortex and cerebellum of mice was detected 24h after the last administration by means of cold vapor atomic absorption spectrophotometry (AAS). Each point represents a mean of 8 mice. Data are presented as mean $\pm$ SE. *:p < 0.05, **: p<0.01 as compared with the vehicle control.

圖五、MeHg 及 HgS 之餵食，明顯增加小鼠各組織器官之汞含量

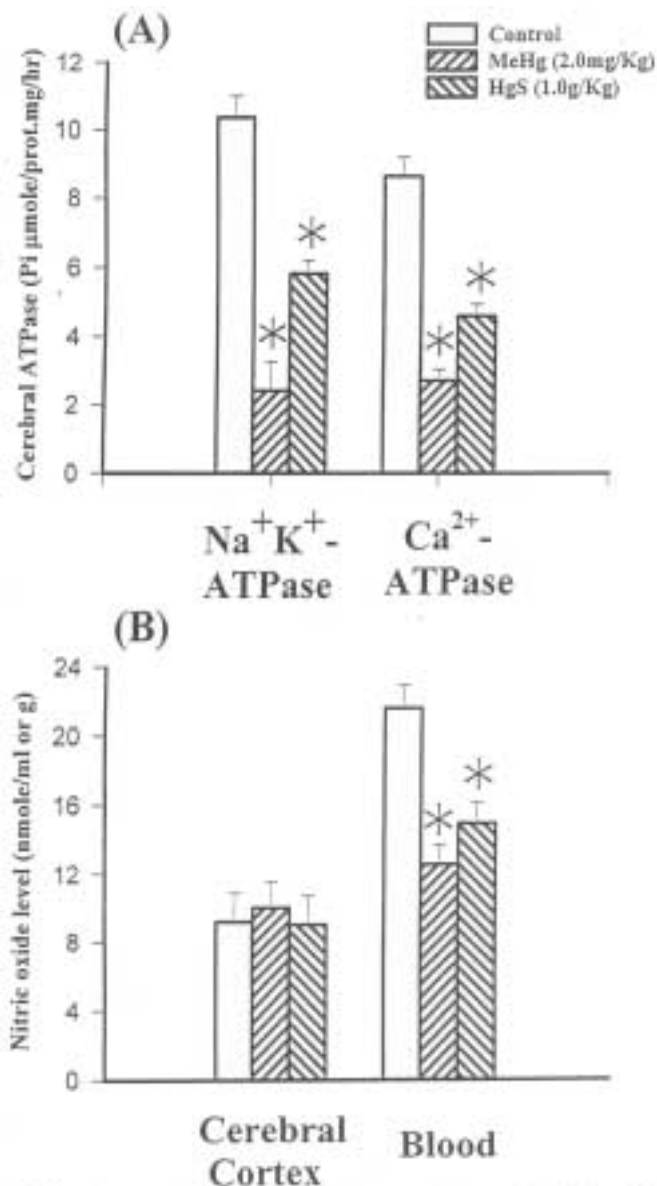


Fig.6. Effects of mercuric compounds on ATPase activities and the nitric oxide (NO) of the mouse. Following MeHg (2.0mg/Kg, IP) and HgS (1.0g/Kg, PO) administration for consecutive 7 days, the enzymatic activities on cerebral cortex were assayed (A) and NO levels were measured as total amount of NO₂⁻ and NO₃⁻ of whole blood and cerebral cortex were detected (B) by NO analysis (NOA) system (SIEVERS 280) 24h after the last administration. Each point represents a mean of 8 mice. Data are presented as mean ± SE. *; P < 0.05, as compared with the respective control.

圖六、小鼠大腦皮質之 Na⁺-K⁺-ATPase 及 Ca²⁺-ATPase 活性可為 MeHg 及 Hg 之餵食而明顯降低 (A)。但大腦 NO 不變，只有血中 NO 明顯降低 (B)