

# 科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

## 檳榔嚼塊致癌效價與其神經精神行為及成癮作用之關連性

計畫類別：個別型計畫  
計畫編號：MOST 103-2320-B-040-017-  
執行期間：103年08月01日至104年10月31日  
執行單位：中山醫學大學口腔科學研究所

計畫主持人：蕭水銀

計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：林元鈞  
學士級-專任助理人員：李佳霖

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 105 年 02 月 03 日

中文摘要：檳榔嚼塊(Betel Nut Quid, BQ) 餵食鼯鼠20天後，鼯鼠活動力才明顯增加，以Tru Scan儀測到Total movement distance及frequencies 均顯明增加，而且隨餵BQ時間越長，作用愈明顯，跳躍探索行為也一樣增加。在plus maze測試結果，也獲得一致結果，在open field 之時間及頻率也都明顯增加，另外，以Forced Swim Test (FST)方法，測求生慾望mobility time也增加，BQ這些促進積極活潑探索行為之作用，在BQ經加熱處理後，雖然效果下降一些，但仍有效。

Reserpine 是已知且常用於誘發鼯鼠憂鬱症的藥物，未處理BQ之對照正常鼠，腹腔注射reserpine，明顯降低活動量及跳躍探索行為，且FST mobility求生行為下降，餵食BQ 10天無效，但餵食BQ 25天後，明顯降低reserpine 引起的憂鬱症狀，經加熱處理的BQ，也能降低reserpine之憂鬱症，但BQ對high fat diet 引發鼯鼠之活動力下降，卻無明顯的療效。

BQ於長期(6個月) 餵食後，對鼯鼠體重及健康狀態均無明顯影響，但BQ促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為之作用，已經消失，顯示BQ耐藥性已產生，但BQ促進求生慾望(FST)之作用仍存，顯示BQ不同作用之耐藥性產生快慢有所不同。另外，由連續餵食BQ 8天，再戒斷BQ，也不見對BQ之需求量增加，顯示BQ未有成癮現象產生。

總結本研究計畫之實驗結果，發現BQ及熱處理之BQ均有促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為，並有促進求生慾望，拮抗reserpine引發之憂鬱症狀，而BQ長期餵食6個月後，增加活動力之效果消失，但增加求生慾望之效果仍存，顯示BQ不同作用之耐藥性產生之時序有所不同。另外在長期6個月BQ，於戒斷BQ後，對BQ之攝取量未變，顯示尚無成癮現象產生。

中文關鍵詞：檳榔嚼塊(BQ)、鼯鼠、活動力、探索行為、求生欲、Reserpine-憂鬱症、耐藥性、成癮性

英文摘要：Betel nut quid (BQ) is widely used in South-East Asia. It is estimated that there are 6x108 populations in the world having BQ chewing. The important question we want to know why BQ is so attractive. In human being, it is reported that BQ can increase pleasure and well-healthy feeling. However, it is only a very few reports on the behavioral effect in animals. In this study, we have shown BQ can increase locomotor and exploratory activities of mice, which will become tolerance after long term (6 months) intake of BQ. In addition, BQ can enhance the mobility activity of mice in forced swim test (FST) which can still remain even after a long term intake of BQ. The body weight and the gloss appearance of mice are kept normal as well as those of normal control mice. After long term intake of BQ, the withdrawal of BQ for 7 days still had no increase in BQ intake. Such experimental results suggest that after 6 months intake of BQ, there are still no addition phenomenon occurred. It is quite different from the methamphetamine addiction we have shown previously. However, these

preliminary results still need further experiments to get confirmation.

英文關鍵詞：Betel quid (BQ), mice, locomotor activity, exploratory activity, Reserpine-depression, tolerance, addiction.

## 目錄

一、中英文摘要及關鍵詞 .....	II
中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
二、前言.....	1
三、研究目的 .....	2
四、文獻探討 .....	3
五、研究方法 .....	4
六、結果與討論 .....	6
七、參考文獻 .....	8
八、附圖.....	12
PART I BQ 促進齧鼠活動力及拮抗 RESERPINE 之作用 .....	12
PART II BQ 拮抗 RESERPINE 及 HFD .....	14
PART III 長期餵食 BQ 對齧鼠神經行為之影響 .....	17
PART IV 長期餵食 BQ，產生耐藥性及成癮性之結果.....	20

## 一、中英文摘要及關鍵詞

### 中文摘要

關鍵詞：檳榔嚼塊(BQ)、鼯鼠、活動力、探索行為、求生欲、Reserpine-憂鬱症、耐藥性、成癮性

檳榔嚼塊(Betel Nut Quid, BQ) 餵食鼯鼠 20 天後，鼯鼠活動力才明顯增加，以 Tru Scan 儀測到 Total movement distance 及 frequencies 均顯明增加，而且隨餵 BQ 時間越長，作用愈明顯，跳躍探索行為也一樣增加。在 plus maze 測試結果，也獲得一致結果，在 open field 之時間及頻率也都明顯增加，另外，以 Forced Swim Test (FST)方法，測求生慾望 mobility time 也增加，BQ 這些促進積極活潑探索行為之作用，在 BQ 經加熱處理後，雖然效果下降一些，但仍有效。

Reserpine 是已知且常用於誘發鼯鼠憂鬱症的藥物，未處理 BQ 之對照正常鼠，腹腔注射 reserpine，明顯降低活動量及跳躍探索行為，且 FST mobility 求生行為下降，餵食 BQ 10 天無效，但餵食 BQ 25 天後，明顯降低 reserpine 引起的憂鬱症狀，經加熱處理的 BQ，也能降低 reserpine 之憂鬱症，但 BQ 對 high fat diet 引發鼯鼠之活動力下降，卻無明顯的療效。

BQ 於長期（6 個月）餵食後，對鼯鼠體重及健康狀態均無明顯影響，但 BQ 促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為之作用，已經消失，顯示 BQ 耐藥性已產生，但 BQ 促進求生慾望(FST)之作用仍存，顯示 BQ 不同作用之耐藥性產生快慢有所不同。另外，由連續餵食 BQ 8 天，再戒斷 BQ，也不見對 BQ 之需求量增加，顯示 BQ 未有成癮現象產生。

總結本研究計畫之實驗結果，發現 BQ 及熱處理之 BQ 均有促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為，並有促進求生慾望，拮抗 reserpine 引發之憂鬱症狀，而 BQ 長期餵食 6 個月後，增加活動力之效果消失，但增加求生慾望之效果仍存，顯示 BQ 不同作用之耐藥性產生之時序有所不同。另外在長期 6 個月 BQ，於戒斷 BQ 後，對 BQ 之攝取量未變，顯示尚無成癮現象產生。

## 英文摘要

Key words: Betel quid (BQ), mice, locomotor activity, exploratory activity, Reserpine-depression, tolerance, addiction.

Betel nut quid (BQ) is widely used in South-East Asia. It is estimated that there are  $6 \times 10^8$  populations in the world having BQ chewing. The important question we want to know why BQ is so attractive. In human being, it is reported that BQ can increase pleasure and well-healthy feeling. However, it is only a very few reports on the behavioral effect in animals. In this study, we have shown BQ can increase locomotor and exploratory activities of mice, which will become tolerance after long term (6 months) intake of BQ. In addition, BQ can enhance the mobility activity of mice in forced swim test (FST) which can still remain even after a long term intake of BQ. The body weight and the gloss appearance of mice are kept normal as well as those of normal control mice. After long term intake of BQ, the withdrawal of BQ for 7 days still had no increase in BQ intake. Such experimental results suggest that after 6 months intake of BQ, there are still no addition phenomenon occurred. It is quite different from the methamphetamine addiction we have shown previously. However, these preliminary results still need further experiments to get confirmation.

## 二、前言

近年來，台灣口腔癌罹患率繼續不斷的上升，追究口腔癌的元凶，百分之九十是因長期咀嚼檳榔嚼塊(betel nut quid, BQ)引起<sup>1-6</sup>，據統計，東南亞嚼檳榔的人口約六億，其中以印度居最多，但印度習慣以菸草葉包檳榔子咀嚼，因此導致口腔癌的機制，除檳榔因素外，菸草因素也扮演重要的角色，造成分析其導致口腔癌作用機制的複雜性<sup>7-9</sup>，鑑於這些原因，以及過去台灣研究檳榔嚼塊的致癌作用機制，有良好的成果，世界衛生組織(WHO)已認定台灣檳榔嚼塊引起口腔癌的模式，比較單純，並訂定檳榔是人類八種致癌物之一，獲得 WHO 這種認定，非常值得我們重視，並深入研究。

據統計，台灣嚼檳榔人口約兩百萬人口，約佔成年男性人口百分之二十，目前口腔癌人數約 5000，約為十年前的 5 倍，依照增加口腔癌的曲線推測，十年後台灣每年新增口腔癌人數將達 8000-10000，由於口腔癌尚無良好的治療藥物，只依賴外科手術去除癌腫塊，然而由於頭頸部口腔鄰近組織富含血管及神經，一方面外科手術最艱難，另一方面手術結果，影響顏面外觀及說話吞食、嗅覺甚至聽覺等等功能，不但對癌症病人生活品質巨大打擊，誠如生不如死，而且影響家人照顧病人的辛苦及情緒低落，家中收入減少，面臨經濟壓力等等，對家庭安祥，社會經濟繁榮，造成一種極大的負面影響，因此，當今面臨這種重大的社會難題，我們希望在 BQ 學術研究及臨床應用上，能夠盡綿綿之力，祈望除了闡明檳榔咀嚼致癌作用機制的標靶之外，更希望能夠闡明 BQ 促使 6 億眾多人口使用的誘因，亦即關於 BQ 對神經精神行為及成癮性的作用機制，並且以科學方法，探究 BQ 對神經系統作用的成分與 BQ 致癌的成分是否有區分，對此重要且複雜的議題，一直未見有研究報告，我們非常祈望能在此重要課題，作一系列的研究，深信此系列的研究，不但對台灣而且對東南亞 6 億人口的身心健康問題及社會家庭祥和問題，會提供有利的防治措施。

### 三、研究目的

我們實驗室最近有關檳榔導致口腔癌作用機制的研究，有一個突破瓶頸的成果<sup>21</sup>，我們發現 arecoline 經由代謝活化，產生致癌活性增強許多的代謝物：arecoline N-oxide(ANO)，初步研究結果，顯示 ANO 可使 oral keratinocytes 轉形變成癌細胞，在 hamster pouch，可使之引發口腔癌，在肝細胞損傷 DNA 及產生氧化壓力，而且在嚼檳榔塊的病人血液中測到 ANO，基於這些有關 ANO 致癌作用的結果，著實令人興奮，也不禁令吾人思考另一重要的問題：ANO 是否對神經系統有作用，與 BQ 使用後，產生生理心理之變化，如令人溫暖感覺，心跳加速，神清氣爽，提神解勞，增加工作效率及耐力，健康舒適感等，這些主要經由問卷調查的主觀作用，很少以動物模式仔細作相關的實驗證實，因此，本計劃期望能以科學實驗驗證。



#### 四、文獻探討

有關檳榔致癌作用機制的研究，本校周明勇教授及楊肇基教授等團隊，已有良好的研究成果，發表論文<sup>10-13</sup>，另外，高醫大學葛應欽教授團隊及台大醫院牙科鄭景暉教授等之研究，也都有傑出成果，這些研究及其他論文<sup>14-19</sup>，顯示檳榔嚼塊或檳榔子抽出液及其主要成分如 arecoline, arecaidine 等等，具有致突變性及基因毒性，如促使 micronuclei 產生，Ame test 突變性及抑制 DNA 修復能力，這些作用機制，與其增加 c-junoncogene, cyclin B1 及 p-cdc2 之表現有關，最令人重視的發現是增加 COX-2 基因表現，因此，PGE2 及 PGE1 及氧自由基產生增加，另外發現與 COX-2 基因 promoter 多型性(gene polymorphism)相關，在 COX-2 -1995 A/A 型導致 COX-2 gene 表現比 A/G 及 G/G 型多，而且引發口腔癌 (oral squamous cell carcinoma)危險性增高<sup>20</sup>。基於這些發現，抗氧化劑 glutathione 及 N-acetylcysteine,在培養細胞的層次上，有抑制檳榔嚼塊之毒性，但動物實驗之研究，尚未開發。

## 五、研究方法

### 1. 檳榔嚼塊 (BQ) 抽取液製備及加熱處理 (BQ<sub>H</sub>) :

BQ75g 加 150ml 人工唾液磨碎<sup>20</sup>，放置 37°C，八小時培育後，離心 (3000g,5min)，上層液即 BQ 抽取液 (0.5g/ml)，餵食鼯鼠時，以人工唾液稀釋二倍，成 0.25g/ml，餵 0.01ml/gBW，相當每人每日一包 7 個 BQ 量的五倍，鼯鼠較不敏，劑量為人類劑量五倍，劑量之調解，將依神經行為作用大小調控。另外，如上製備 BQ<sub>H</sub> 只是人工唾液換成沸騰人工唾液抽取八小時<sup>29</sup>。

### 2. 實驗動物 :

我們採用雄性 ICR 品種鼯鼠 (剛離乳，約 3 周大)，動物室具有中央空調系統及照明設備，將室溫維持於攝氏 22±1.5°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。每星期秤體重一次。每組 6-8 隻鼯鼠，分別為正常對照組及憂鬱組，各組分別餵食 BQ, BQ<sub>H</sub> (劑量為每公克體重餵食抽取物 20mg, 100mg 或 250mg/kg/day)，對照組餵人工唾液或酒精 (1.2 或 15%)，餵 2 週至一個月 (約為人類壽命 6 個月至 12 個月)，依實驗狀況及藥物作用情況而定，並在餵 BQ 等前後依序測量下列各種神經行為，評估 BQ 及 BQ<sub>H</sub> 對神經系統及成癮作用之效價。

### 3. 鼯鼠活動量及行為致敏 (Behavior Sensitization) 之測定 :

運動量之測定是使用我們實驗室的研究方法 (Chuu et al. 2001)<sup>32</sup>，使用動物運動量測定裝置 (TruScan photobeam Tracking)，記錄各種活動行為的變化 (包括垂直和平行的走動，自體旋轉，重復性擺動，移動頻率，移動速度，習慣性姿勢)，至於憂鬱焦慮鼯鼠的活動軌跡，由其比較侷限在邊緣區域，與正常鼠活動平均分布於邊緣及中央區域，迥然不同，BQ 處理後，若能改善鼯鼠活動之侷限邊緣區域，則顯示 BQ 具有改善情緒焦慮，對人可能就是神清氣爽的感覺。另外，有關 BQ 可能具有成癮性的測試方法是行為致敏性之誘發，即連續餵食 BQ 十天後，同時測量活動量之變化，接著停餵十天後，再繼續餵食 BQ 十天，若第二輪 BQ 餵食，促使活動量增加，即顯示具 BQ 具有 Behavior Sensitization 之作用<sup>33-36</sup>，此為成癮藥物共同對腦神經刺激所引發的作用，也是一般常用於測量藥物成癮性的方法。本儀器自動記錄用來評估鼯鼠對運動活性和行為表現之變化。

### 4. 運動平衡協調功能 :

鼯鼠在水平的旋轉棒上為保持身體平衡而不致跌落，要向轉動棒的反方向走動，故其必需依賴小腦的 disinhibition function 來防止 vestibular-ocular pathway 的過度興奮，進而使四肢肌肉維持其協調性運動。一般相信藉由 rotating rods treadmill method (Ugo Basile, Italy)，除了常用來偵測 motor learning 與 memory 的功能正常與否外，亦可作為周邊神經系統上 neuromuscular intoxication index。本實驗設計乃將滾輪的轉速維持在 40 或 60rpm (固定式滾輪)，在訓練期時，凡滯留於轉輪上時間 (retention time) 大於 180 秒當作學習能力正常者。篩選上述正常的鼯鼠供作實驗使用，記錄其在給藥前後達到正常標準的個數百分比或測試十次之平均滯留時間。

### 5. 對新奇物件認知功能 (Novel Object Recognition Test, NOR) :

測鼯鼠對 2 個不同物件 (高度、顏色、形狀、表面質料均不同) 的區別能力<sup>37</sup>，此二物件均夠高，使鼯鼠不能取代它。首先鼯鼠放置於空的透明四方型玻璃箱 (50×50cm, 40cm 高，周圍環境必須有數件大型標記) 內熟習環境一小時後，放回原來飼養箱內。24 小時後，鼯鼠再放置於該透明箱內 (箱內已放二件相同物件，每件距離一邊角落 10cm) 有物件的對側處，觀察 5 分鐘，記錄該鼠以鼻毛、鼻子或前腳碰觸每件物件的時間。結束後，放回籠子內，等 2 小時或 24 小時後，鼯鼠再放置

該透明箱內（其中一個物件已換新奇物件，放置箱子任何位置）5 分鐘，記錄該鼠以鼻毛、鼻子或前腳各別碰觸熟習物件(Tf)及新奇物件(Tn)時間，計算新奇認知指數（recognition index, RI）= $Tn/Tf + Tn \times 100\%$ ，RI 大於 50，顯示對新奇物件之喜好，RI 等於 50，顯示無差別，RI 小於 50，顯示喜歡熟習物件。

#### 6. 十字迷宮：

依照 Shekhar(1993)<sup>39</sup> 方法測試，在十字迷宮內記錄鼯鼠進入開闊宮(openfield)、密封宮(closed field)及中央宮(central decision area)的頻率及時段，若藥物致使焦慮感增加或抑鬱不開朗的情緒，則增加進入密封宮的頻率及時段，這是最常使用於評估焦慮不安或躁動的評估方法。反之，愉悅及探索性高昂的鼯鼠，將增加留置於開闊宮的頻率及時段。另外，若有躁動行為，則攀爬及設法爬出測試籠機率也會變高。

#### 7. 社會行為測試焦慮感的行為：

腹腔注射 Reserpine(1 mg/kg/day 或 2mg/ kg/day)後產生焦慮感，因而顯示不安退縮的行為，可藉由測試其與同伴的互動頻率來評估。依照 Guy 及 Gardrer (1995)<sup>40</sup> 之方法，在尚未給藥前，先將二隻鼯鼠放置測試籠內，照射微弱紅光(40W)，記錄其互動，包括互相聞味，修飾或攀爬動作，記錄五分鐘內發生頻率，作為基本值。經過藥物處理後的鼯鼠，另外換一隻新的未處理藥物的同伴，一起放置於測試籠內，記錄五分鐘內發生的互動頻率，與基本值比較若有生物統計的降低時，顯示藥物致使鼯鼠產生焦慮感，減少社交行為，與人類焦慮或自閉症有類似的狀況。

#### 8. 實驗數據統計：

實驗數據以平均值±標準偏差 (Mean±S.E.) 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 ANOVA followed by Dunnet test 加以評估，P<0.05 者表示具統計學上的差異。

## 六、結果與討論

### Part I BQ 促進鼯鼠活動力及拮抗 Reserpine 之作用：

檳榔嚼塊抽取物(BQ)對鼯鼠活動及探索行為(plus maze)實驗結果中，由圖一結果顯示於 Day 46 明顯在 open field 時間下降，顯示憂鬱及探索行為下降。餵 BQ(圖一 A)5 天無效但 10 天有效拮抗 Reserpine 之作用，餵 BQ 25 天，再次注射 Reserpine，顯示 BQ 有效減小 Reserpine 之作用，而 BQ<sub>H</sub> 與 BQ 一樣，可拮抗 Reserpine 之作用。另外 B 及 E 圖顯示 BQ 及 BQ<sub>H</sub> 不但減少鼯鼠在 close field 時間，而且可減少 Reserpine 增加 close field 時間。C 及 F 圖於 Day66 及 80，BQ 及 BQ<sub>H</sub> 均能拮抗 Reserpine 減少 center field 之時間。

在 BQ 對鼯鼠求生欲望行為之影響(FST)的實驗結果中，顯示 Reserpine 明顯降低鼯鼠求生掙扎之行為，餵 BQ 39 天及 54 天本身稍微增加求生掙扎行為，但明顯拮抗 Reserpine 之作用。

### Part II BQ 拮抗 Reserpine 及 HFD：

BQ 及高脂飲食(HFD)對 Reserpine 降低鼯鼠活動量及跳躍行為之影響的實驗結果顯示 HFD 對鼯鼠活動量沒影響(圖一 A 及 B)，HFD 對 Reserpine 降低活動量之行為也沒影響，但 BQ 及 BQ<sub>H</sub> 很明顯減少 Reserpine 之作用，BQ<sub>H</sub> 效率比 BQ 差些，Reserpine 減少跳躍及 center distance 行為，不受 HFD 影響，但可為 BQ 及 BQ<sub>H</sub> 拮抗(圖一 C 及 D)。

BQ、HFD 及 Reserpine 對鼯鼠活動及探索行為之影響(plus maze)的實驗結果由圖二之 A 顯示，HFD 降低而 BQ、BQ<sub>H</sub> 增加 open field 時間，HFD 不可但 BQ 及 BQ<sub>H</sub> 可以拮抗 Reserpine 減少 open field 時間。BQ 及 BQ<sub>H</sub> 本身有增加 open field 時間，BQ<sub>H</sub> 效率比 BQ 差些。在 close field(B)及 center field(C)之結果類似 open field 之變化。

BQ、HFD 及 Reserpine 對鼯鼠求生欲望之影響(FST)之實驗結果顯示 HFD 增加而 BQ 明顯降低鼯鼠放棄求生不掙扎時間(immobility)，反之，Reserpine 明顯增加 immobility 時間，不受 HFD 及 BQ<sub>H</sub> 影響，但可為 BQ 拮抗。

### Part III 長期餵食 BQ 對鼯鼠神經行為之影響

實驗結果顯示 BQ 促進鼯鼠活動量隨餵食時間越長越增加。由結果圖一中的 A、B、C 及 D 分別顯示餵食 BQ 長達 67 天 BQ 增加鼯鼠活動距離(A)及頻率(B)、跳躍(C)及在試驗籠中間區域時間(D)均有逐漸增加現象。

BQ 對鼯鼠活動及探索行為(plus maze)之影響的實驗結果顯示 BQ 增加鼯鼠隻活動及探索行為(圖二 A)於餵食 62 天之後，才明顯增加，反之，在 closed field 之時間也相對減少(圖二 B)，對於處在 center 區域時間只稍減(圖二 C)。

BQ 對鼯鼠求生掙扎行為之影響(FST)的實驗結果顯示 BQ 餵食 27 天至 45 天，降低鼯鼠 FST-immobility 時間，顯示 BQ 增加求生欲望之行為。

### Part IV 長期餵食 BQ，產生耐藥性及成癮性之結果：

BQ 長期餵食五個月後，對鼯鼠活動量及跳躍行為之影響的實驗結果中，發現 BQ 增加鼯鼠活動量及跳躍行為之作用，在餵食 169 天後，已完全消失，可能已有耐受性之現象產生。

長期餵食 BQ 後對鼯鼠活動量及探索行為之影響(plus maze)的實驗中，由圖二之 A、B 及 C 圖之實驗結果顯示，BQ 餵食 146 天後，對鼯鼠活動量及跳躍行為均無影響，可能已有耐受性產生。

長期餵食 BQ 對鼯鼠求生欲望之行為的影響(FST)的實驗中，結果顯示 BQ 餵食長達 189 天，增加鼯鼠求生欲望(mobility time)之行為仍明顯，尚未有耐受性產生。

長期餵食 BQ 對鼯鼠體重之影響的實驗結果顯示，BQ 組鼯鼠體重之變化與對照組無統計意義

之差異。長期餵食 BQ 對鼯鼠攝取食物之實驗結果顯示鼯鼠攝食量之變化於 BQ 組與對照組無統計意義之差異。而在間隔停餵 BQ 後，對鼯鼠再攝取 BQ 劑量之影響的實驗結果則顯示，BQ 連續餵食自 119 天至 122 天(共四天)後，停 BQ 四天，再給予 BQ，接著再餵食 BQ 自 147 天至 167 天(共八天)後，停 BQ 七天，結果發現 BQ 之攝取量不受 BQ 戒斷之影響，似乎無 BQ 成癮現象產生。

## 七、參考文獻

1. Lee CH, Ko AM, Yen CF, et. al. Betel-quid dependence and oral potentially malignant disorders in six Asian countries. *Br J Psychiatry*. 2012 Nov; 201 (5): 383-91.
2. Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, et. al. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42759.
3. Lee CH, Ko AM, Warnakulasuriya S, et. al. Population burden of betel quid abuse and its relation to oral premalignant disorders in South, Southeast, and East Asia: an Asian Betel-quid Consortium Study. *Am J Public Health*. 2012 Mar; 102(3): e17-24.
4. Wiwanitkit V. Oral squamous cell carcinoma and 'chewing betel quid'. *Int J Dent Hyg*. 2011 Nov; 9(4): 308.
5. Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: a multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2012 Mar; 48(5) 655-61.
6. Petti S, Masood M, Scully C. The Magnitude of Tobacco Smoking-Betel Quid Chewing-Alcohol Drinking Interaction Effect on Oral Cancer in South-East Asia. A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2013 Nov 18; 8(11): e78999.
7. Keng SH, Sheu SJ. The effect of stimulants and their combined use with cigarettes on mortality: the case of betel quid. *Eur J Health Econ*. 2013 Aug; 14(4): 677-95.
8. Petti S, Mohd M, Scully C. Revising the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals. *Cancer Epidemiol*. 2012 Feb; 36(1): e1-6.
9. Lin WJ, Jiang RS, Wu SH. Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study. *J Oncol*. 2011; 2011:525976.
10. Chang YC, Lii CH, Tai KW, et. al. Adverse effects of arecoline and nicotine on human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol*. 2001 Mar; 28(3): 277-82.
11. Chang YC, Hu CC, Lii CK, et. al. Cytotoxicity and arecoline mechanisms in human gingival fibroblasts in vitro. *Clin Oral Investig*. 2001; 5: 51-6.
12. Chang YC, Hu CC, Tseng TH, et. al. Synergistic effects of nicotine on arecoline-induced cytotoxicity in human buccal mucosal fibroblasts. *J Oral Pathol Med*. 2001; 30: 458-64.
13. Chung TT, Pan MS, Kuo CL, et. al. Impact of RECK gene polymorphisms and environmental factors on oral cancer susceptibility and clinicopathologic characteristics in Taiwan. *Carcinogenesis*. 2011 Jul; 32(7): 1063-8.
14. Bau DT, Chang CH, Tsai MH, et. al. Association between DNA repair gene ATM polymorphisms and oral cancer susceptibility. *Laryngoscope*. 2010 Dec; 120(12): 2417-22.
15. Ihsan R, Devi TR, Yadav DS, et. al. Investigation on the role of p53 codon 72 polymorphism and interactions with tobacco, betel quid, and alcohol in susceptibility to cancers in a high-risk population from North East India. *DNA Cell Biol*. 2011 Mar; 30(3): 163-71.
16. Tsou YA, Hua CH, Tseng HC, et. al. The joint effect of hOGG1 single nucleotide polymorphism and betel quid chewing on oral cancer in Taiwan. *Anticancer Res*. 2010 Oct; 30(10): 4205-8.
17. Yadav DS, Devi TR, Ihsan R, et. al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase genes and the risk of aerodigestive tract cancers in the Northeast Indian population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Oct; 14(5): 715-23..
18. Wu IC, Chen PH, Wang CJ, et. al. Quantification of blood betel quid alkaloids and urinary

- 8-hydroxydeoxyguanosine in humans and their association with betel chewing habits. *J Anal Toxicol.* 2010 Jul-Aug; 34(6): 325-31.
19. Wu SH, Lee KW, Chen CH, et. al. Epistasis of oxidative stress-related enzyme genes on modulating the risks in oral cavity cancer. *Clin Chim Acta.* 2010 Nov 11; 411(21-22): 1705-10.
20. Chiang S.L., Chen P.H., Lee C.H., et. al. Up-regulation of Inflammatory Signalings by Areca Nut Extract and Role of Cyclooxygenase-2-1195G>A Polymorphism Reveal Risk of Oral Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68: 8489-8498.
21. Lin K.H., Lin C.Y., Lin C.C., Arecoline N-Oxide: Its Mutagenicity and Possible Role as Ultimate Carcinogen in Areca Oral Carcinogenesis. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59, 3420-3428..
22. Osborne PG, Chou TS, Shen TW, et. al. Characterization of the psychological, physiological and EEG profile of acute betel quid intoxication in naïve subjects. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23874.
23. Chu NS. Effects of Betel chewing on the central and autonomic nervous systems. Review. *J Biomed Sci.* 2001; 8:229-36.
24. Chu NS, Neurological aspects of areca and betel chewing. *Addict Biol.* 2002; 7:111-14.
25. Lee CY, Chang CS, Shieh TY, et. al. Development and validation of a self-rating scale for betel quid chewers based on a male-prisoner population in Taiwan: the Betel Quid Dependence Scale. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Feb 1; 121(1-2): 18-22.
26. Coppola M, Mondola R. Potential action of betel alkaloids on positive and negative symptoms of schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry.* 2012 Apr; 66(2): 73-8.
27. Bhat SJ, Blank MD, Balster RL, et. al. Areca nut dependence among chewers in a South Indian community who do not also use tobacco. *Addiction.* 2010 Jul; 105(7): 1303-10.
28. Chen Y.J., Chang J.T.C., Liao C.T., et. al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008; 99: 1507-1514.
29. Jin Y.T., Tsai S.T., Wong T.Y., et. al. Studies on Promoting Activity of Taiwan Betel Quid Ingredients in Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis. *Oral Oncol, Eur J Cancer.* 1996, 32B, 343-346.
30. Stein DJ, van Honk J, Ipser J, Solms M, Panksepp J. Opioids: from physical pain to the pain of social isolation. *CNS Spectr.* 12(9): 669-70, 672-4.
31. Iijima M, Shimazaki T, Ito A, et. al. Effects of metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists in the stress-induced hyperthermia test in singly housed mice. *Psychopharmacology (Berl).* 233-9.
32. Chuu JJ, Hsu CJ, Lin-Shiau, SY. Abnormal auditory brainstem responses in mice treated with mercurial compounds: Involvement of excessive nitric oxide. *Toxicology.* 162: 11-22
33. Valzachi MC, Teodorov E, Marcourakis T, et. al. Enhancement of Behavioral Sensitization, Anxiety-Like Behavior, and Hippocampal and Frontal cortical CREB Levels Following Cocaine Abstinence in Mice Exposed to Cocaine during Adolescence. *PLoS One.* 2013 Oct 21; 8(10): e78317.
34. Linsenbardt DN, Boehm SL 2nd. Determining the heritability of ethanol-induced locomotor sensitization in mice using short-term behavioral selection. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Nov; 230(2): 267-78.
35. Gore BB, Zweifel LS. Genetic reconstruction of dopamine D1 receptor signaling in the nucleus accumbens facilitates natural and drug reward responses. *J Neurosci.* 2013 May 15; 33(20): 8640-9.
36. Quoilin C, didone V, Tirelli E, et. al. chronic tolerance to ethanol-induced sedation: implication for age-related differences in locomotor sensitization. *Alcohol.* 2013 Jun; 47(4): 317-22.
37. Herbert Y. Meltzer • Masakuni Horiguchi • Bill W. Massey. (2011) The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology.* 213: 289-305.

38. Morris, R.G.M. Development of a watermaze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods* 11: 47-60.
39. Shekhar A GABA receptors in the region of the dorsomedial hypothalamus of rats regulate anxiety in the elevated plus-maze test. I. Behavioral measures. *Brain Res.* 627:9-16.
40. Guy AP, Gardner CR Pharmacological characterization of a modified social interaction model of anxiety in the rat. *Neuropsychobiology* 13: 194-200.
41. Kim HJ., Soh Y., Jang JH., et. al. Differential Cell Death Induced by Salsolinol with and without Copper: Possible Role of Reactive Oxygen Species. *Mol Pharmacol.* 60:440-449.
42. Young , Y.H., Chuu,J.J, Liu,S.H., et. al. Neurotoxicological mechanism of cinnabar and mercuric sulfide on vestibular---ocular reflex system in guinea-pigs. *Toxicol. Sci.* 67: 256-263.
43. Balestrino M. Young J. Aitken P. Block of (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPase with ouabain induces spreading depression-like depolarization in hippocampal slices. *Brain. Res.* 838: 37-44.
44. Liang, M. and Knox, F.G. Nitric oxide activates PKC $\alpha$  and inhibits Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in opossum kidney cells. *Am J Physiol.* 277: F859-65.
45. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calacitriol protects against the dopamine-and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci.* 1074: 261-71.
46. Lee CH, Lin RH, Liu SH, et. al. Mutual interactions among ingredients of betel quid in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1996; 367: 99-104.
47. Chen CM, Lin JK, Liu SH, et. al. Novel regimen through combination of memantine and tea polyphenol for neuroprotection against brain excitotoxicity. *J Neurosci Res.* 86(12): 2696-704, 2008.
48. Chen C.M., Lin J.K., Liu S.H., et. al. (2010) Characterization of neurotoxic effects of NMDA and the novel neuroprotection by phytopolyphenols in mice. *Behav Neurosci.* Aug; 124(4): 541-53.
49. Lan K.M., Chang A.C., Liu S.H., et. al. (2009) Enhancing effects of morphine on methamphetamine-induced reinforcing behavior and its association with dopamine release and metabolism in mice. *J. Neurochem.* 109, 382-392.
50. Lan K.C., Ma T., Lin-Shiau S.Y., et. al. (2008) Methamphetamine-elicited alterations of dopamine-and serotonin-metabolite levels within  $\mu$ -opioid receptor knockout mice: a microdialysis study. *Journal of Biomedical Science* 15: 391-403.
51. 蕭水銀，濫用藥物之藥理觀，青少年菸毒防制運動研討會專集，行政院衛生署等主辦，P.13-16, 1992。
52. 許桂森、蕭水銀，古柯鹼的濫用，青少年菸毒防制運動研討會專集，行政院衛生署等主辦，P.73-75。
53. 劉興華、蕭水銀，安非他命的藥理作用與濫用，青少年菸毒防制運動研討會專集，行政院衛生署等主辦，P.76-78。
54. 林岳志、凌瑞中、蕭水銀、談菸害，青少年菸毒防制運動研討會專集，行政院衛生署等主辦，P.87-89。
55. 蕭水銀、邱震寰、嚼檳榔的害處，青少年菸毒防制運動研討會專集，行政院衛生署等主辦，P.109-113。
56. 蕭水銀，鴉片研究，台大醫學院藥理學科史，P.36-39, 2000。
57. 蕭水銀，探究毒品成癮之謎，管制藥品簡訊，第廿一期，P.1-2, 2004。
58. 蕭水銀、林仁混，剖析吸毒機理，對症下藥才是上策，當代醫學 32(9)，741-745, 2005。
59. 蕭水銀，論防制及治療吸毒的策略進展，管制藥品簡訊，第廿六期，P.1-3, 2006。
60. 蕭水銀、陳啟牧，你知道新興安非他命類毒品引發暴斃的原因何在？管制藥品簡訊，第卅三期，

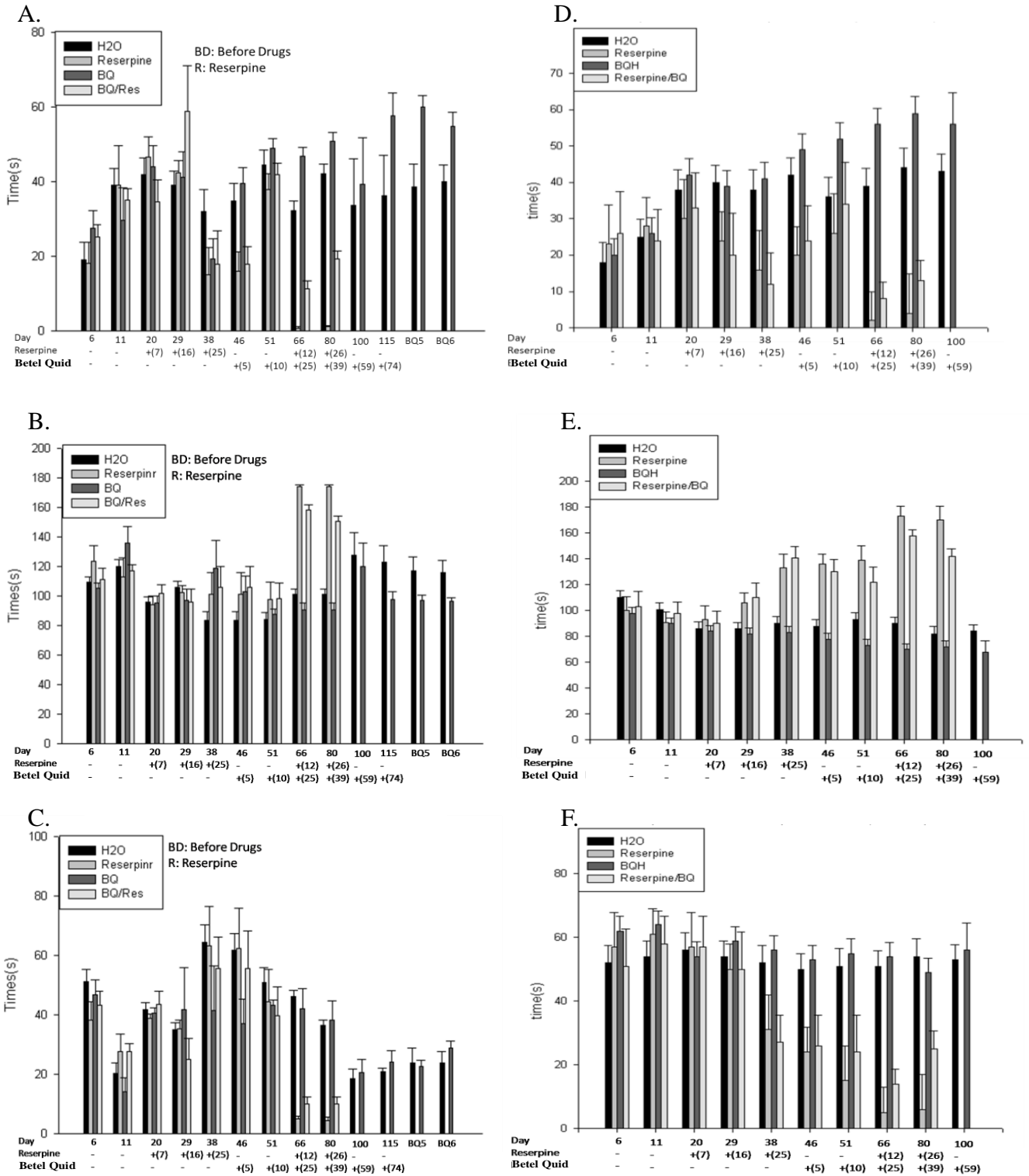


2007。

61. 蕭水銀、宋維村、林仁混，打造毒癮戒治成功之道，管制藥品簡訊，第三十五期，P.1-5, 2008。
62. 蕭水銀、王本榮、陳乃裕、林仁混，毒品研究新進展及戒毒村願景，慈濟大學，認識毒品，師親種子培訓教材。
63. 蕭水銀、王本榮、陳乃裕、林仁混，廿一世紀毒品大挑戰，當代醫學雜誌，2011，1 月 in press。

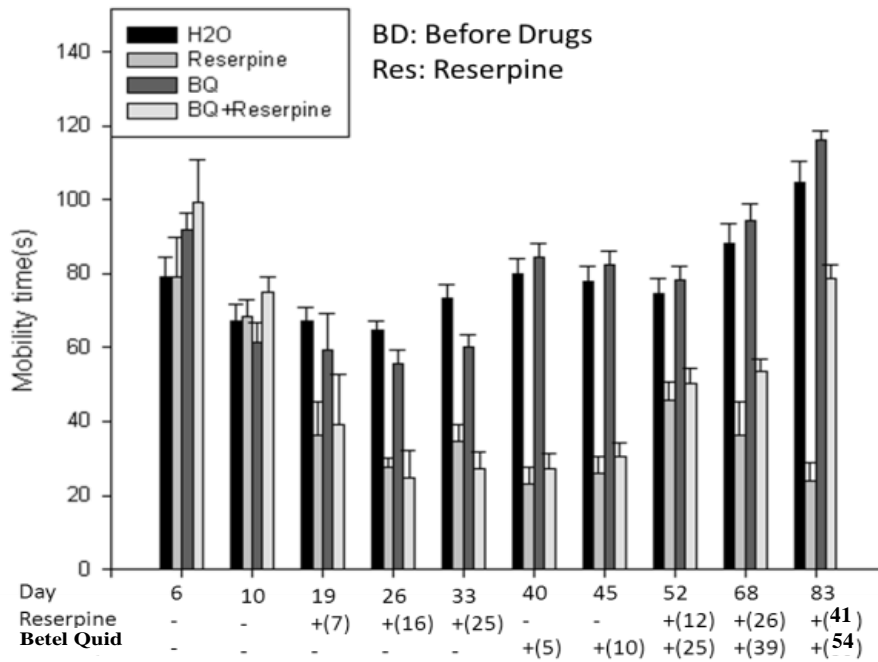
八、附圖

Part I BQ 促進齧鼠活動力及拮抗 Reserpine 之作用



圖一、檳榔嚼塊提取物(BQ)對齧鼠活動及探索行為(plus maze)之影響。

A、B及C圖餵BQ，D、E及F餵熱處理之BQ(BQH)。圖A及D顯示齧鼠腹腔注射 Reserpine，於 Day 46 明顯在 open field 時間下降，顯示憂鬱及探索行為下降。餵 BQ(A)5 天無效但 10 天有效拮抗 Reserpine 之作用，餵 BQ 25 天，再次注射 Reserpine，顯示 BQ 有效減小 Reserpine 之作用，而 BQH 與 BQ 一樣，可拮抗 Reserpine 之作用。另外 B 及 E 圖顯示 BQ 及 BQH 不但減少齧鼠在 close field 時間，而且可減少 Reserpine 增加 close field 時間。C 及 F 圖於 Day66 及 80，BQ 及 BQH 均能拮抗 Reserpine 減少 center field 之時間。

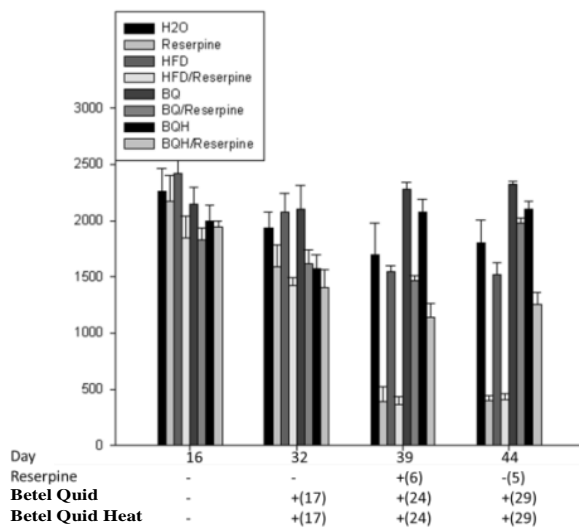


圖二、BQ 對鼯鼠求生欲望行為之影響(FST)。

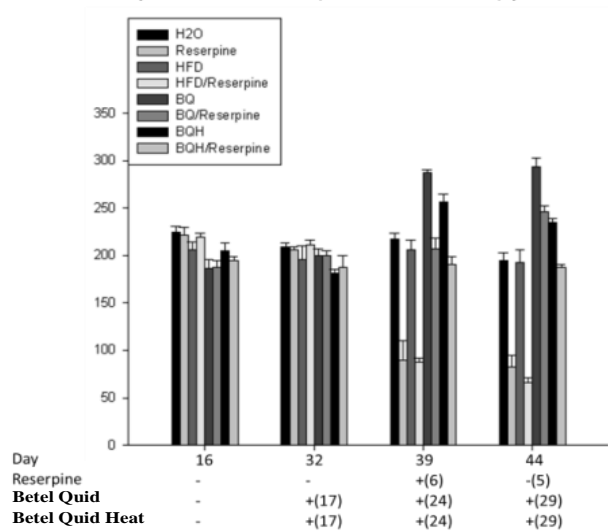
Reserpine 明顯降低鼯鼠求生掙扎之行為，餵 BQ 39 天及 54 天本身稍微增加求生掙扎行為，但明顯拮抗 Reserpine 之作用。

Part II BQ 拮抗 Reserpine 及 HFD

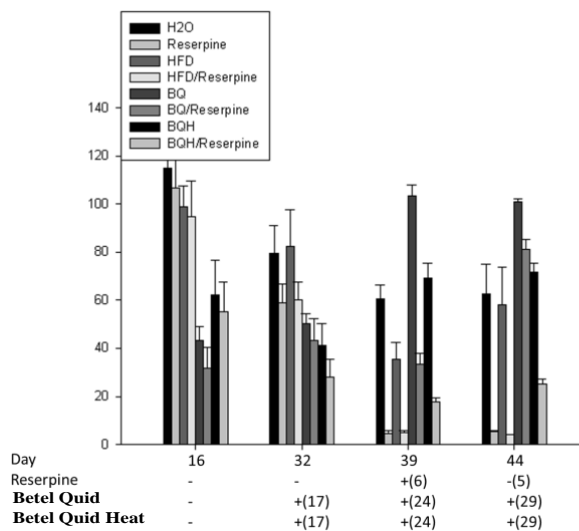
A.



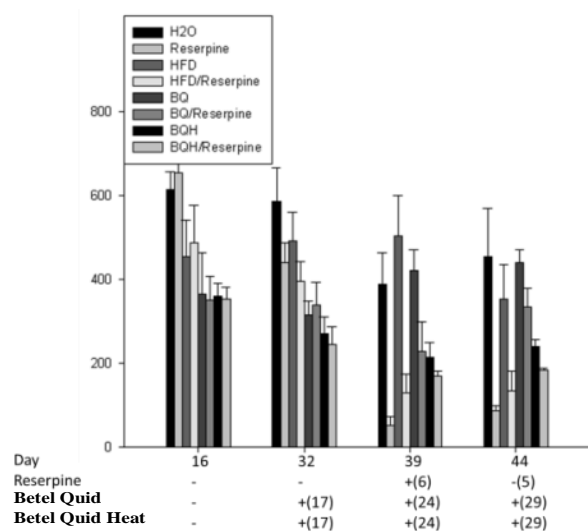
B.



C.

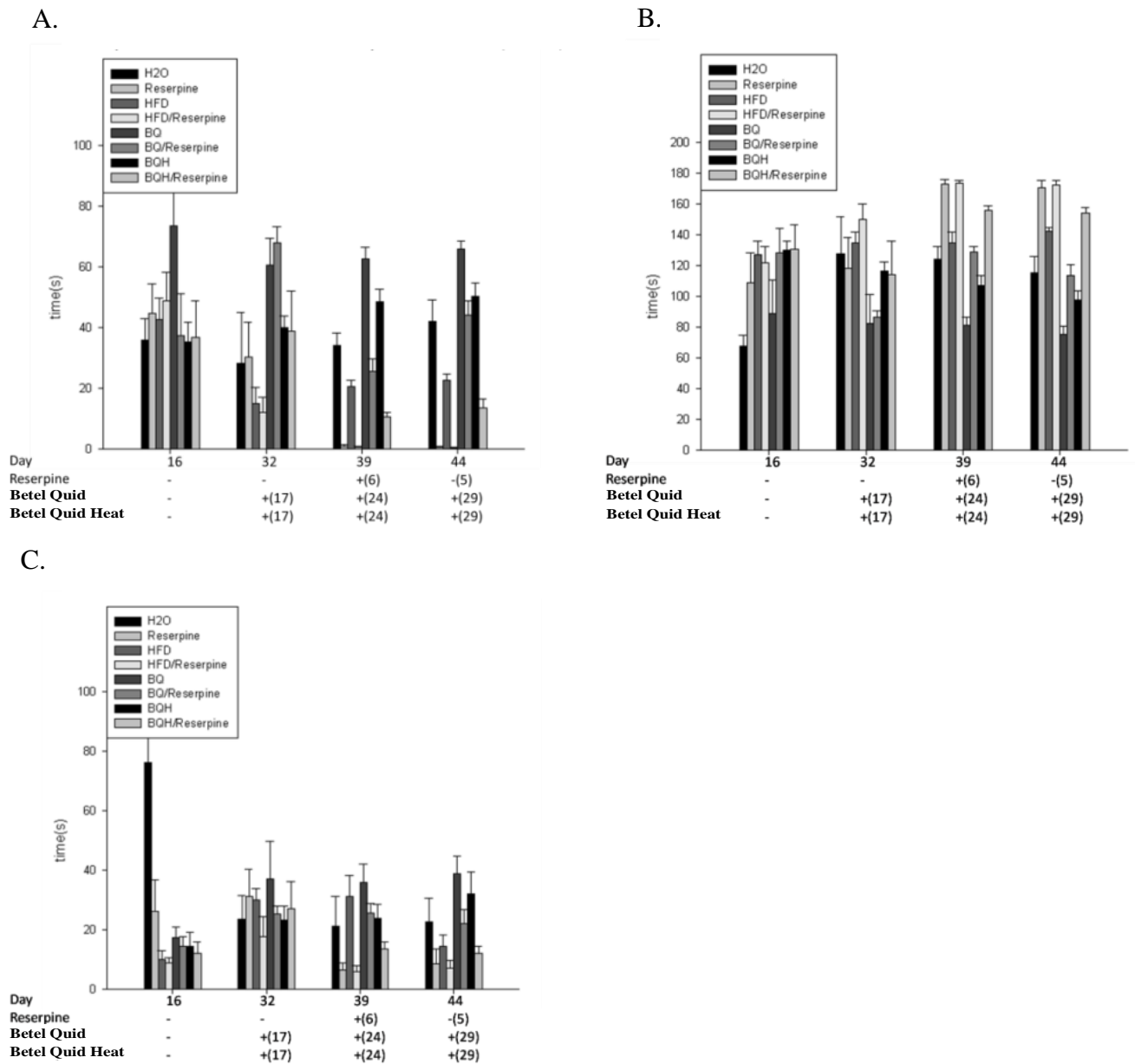


D.



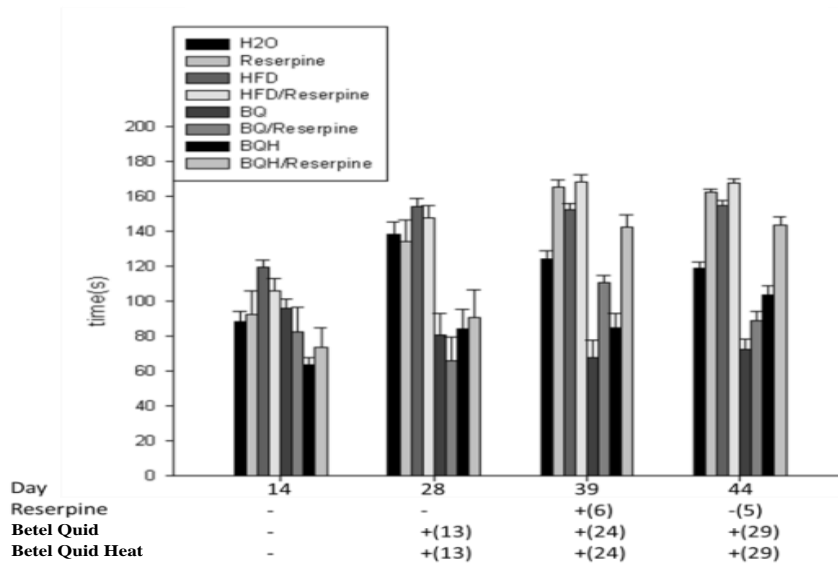
圖一、BQ 及高脂飲食(HFD)對 Reserpine 降低齧鼠活動量及跳躍行為之影響。

A 及 B 圖顯示 HFD 對齧鼠活動量沒影響，HFD 對 Reserpine 降低活動量之行為也沒影響，但 BQ 及 BQH 很明顯減少 Reserpine 之作用，BQH 效率比 BQ 差些，Reserpine 減少跳躍及 center distance 行為，不受 HFD 影響，但可為 BQ 及 BQH 拮抗(C 及 D)。



圖二、BQ、HFD 及 Reserpine 對鼯鼠活動及探索行為之影響(plus maze)。

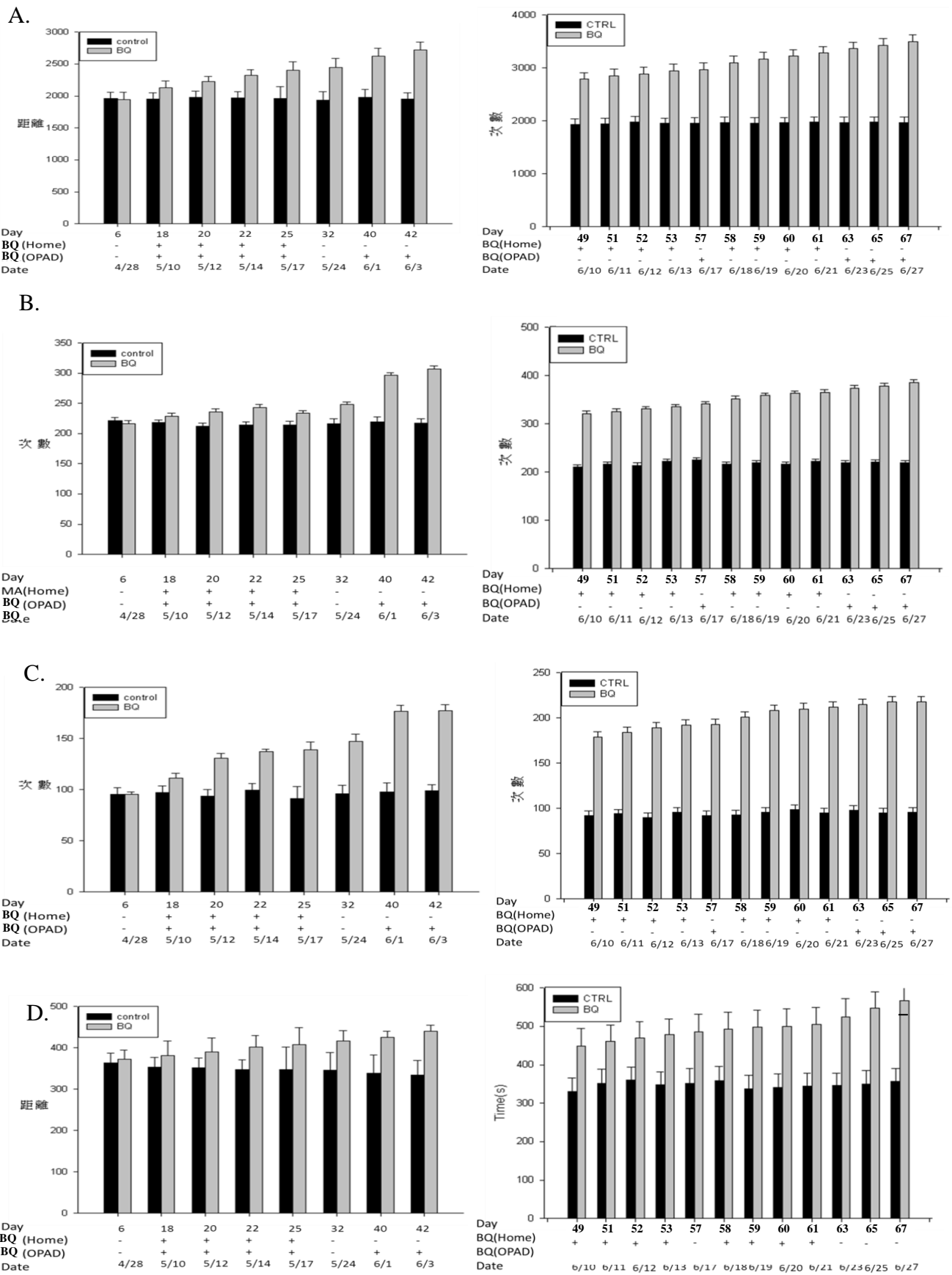
圖 A 顯示 HFD 降低而 BQ、BQH 增加 open field 時間，HFD 不可但 BQ 及 BQH 可以拮抗 Reserpine 減少 open field 時間。BQ 及 BQH 本身有增加 open field 時間，BQH 效率比 BQ 差些。在 close field(B)及 center field(C)之結果類似 open field 之變化。



圖三、BQ、HFD 及 Reserpine 對小鼠求生欲望之影響(FST)。

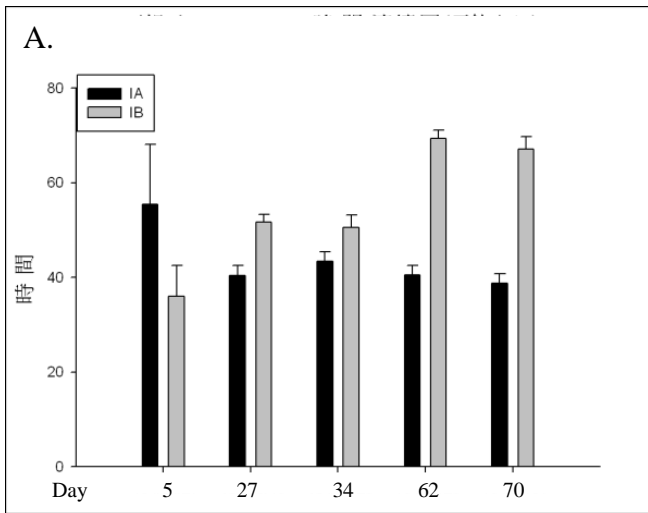
HFD 增加而 BQ 明顯降低小鼠放棄求生不掙扎時間(immobility)，反之，Reserpine 明顯增加 immobility 時間，不受 HFD 及 BQH 影響，但可為 BQ 拮抗。

Part III 長期餵食 BQ 對鼯鼠神經行為之影響

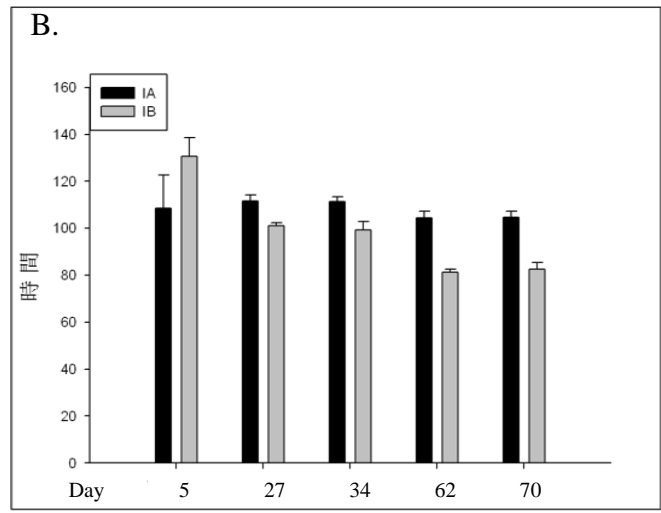


圖一、BQ 促進鼯鼠活動量隨餵食時間越長越增加。

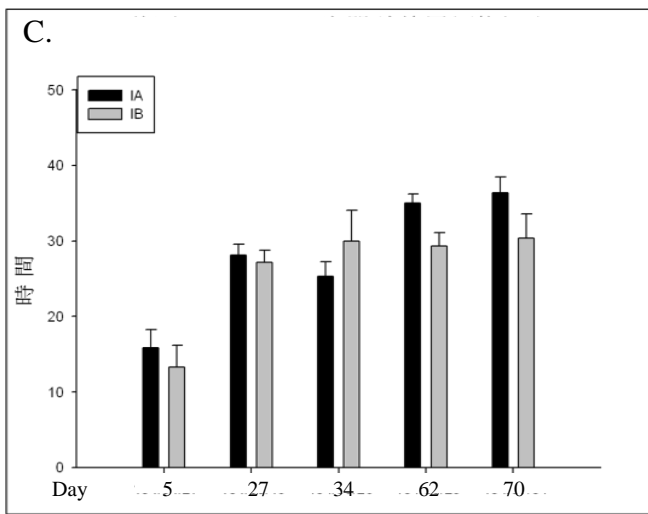
圖 A、B、C 及 D 分別顯示餵食 BQ 長達 67 天 BQ 增加鼯鼠活動距離(A)及頻率(B)、跳躍(C)及在試驗籠中間區域時間(D)均有逐漸增加現象。



水	+	-	+	+	+
BO	-	+	-	-	-



水	+	-	+	+	+
BO	-	+	-	-	-

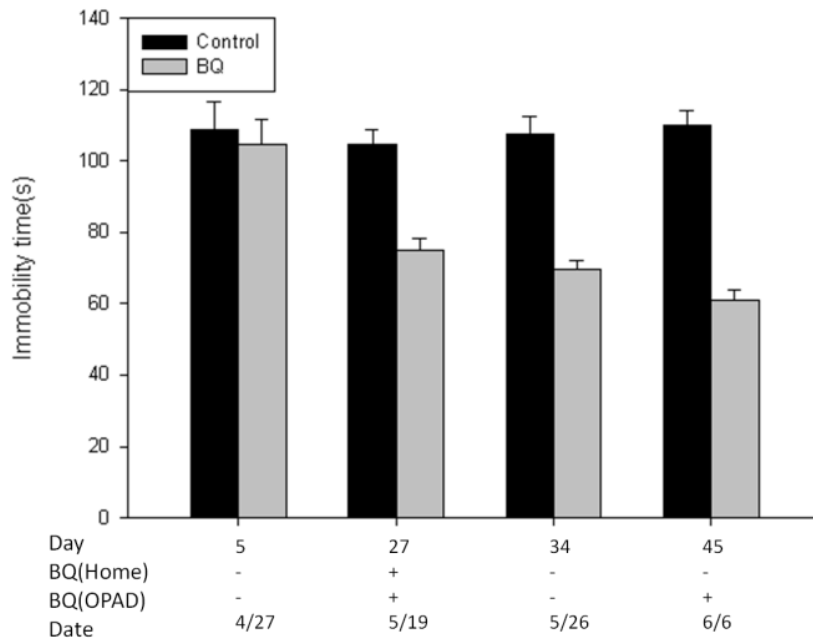


水	+	-	+	+	+
BO	-	+	-	-	-

圖二、BQ 對西鼠活動及探索行為(plus maze)之影響。

BQ 增加鼯鼠隻活動及探索行為(A)於餵食 62 天之後，才明顯增加，反之，在 closed field 之時間也相對減少(B)，對於處在 center 區域時間只稍減(C)。

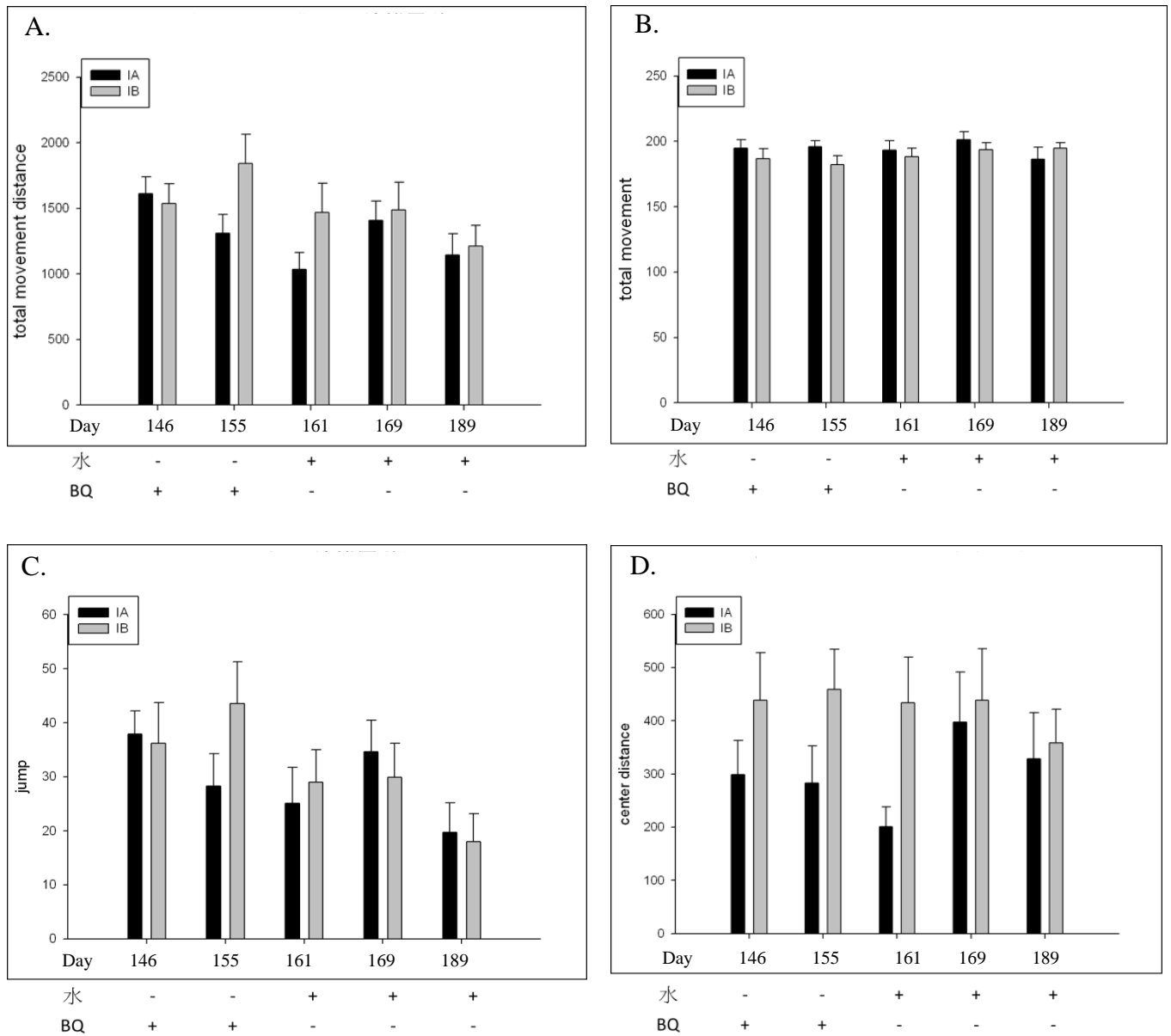




圖三、BQ 對鼯鼠求生掙扎行為之影響(FST)。

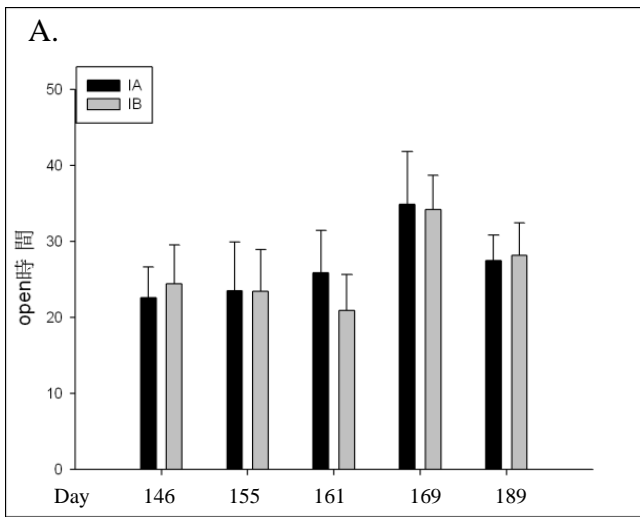
BQ 餵食 27 天至 45 天，降低鼯鼠 FST-immobility 時間，顯示 BQ 增加求生欲望之行為。

Part IV 長期餵食 BQ，產生耐藥性及成癮性之結果

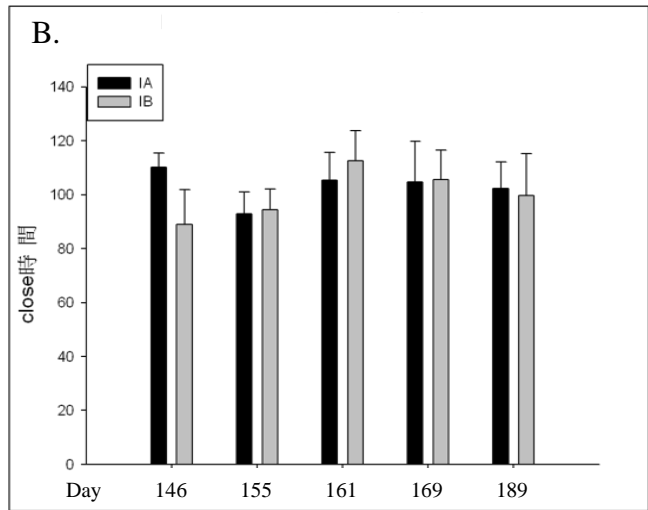


圖一、BQ 長期餵食五個月後，對鼯鼠活動量及跳躍行為之影響。

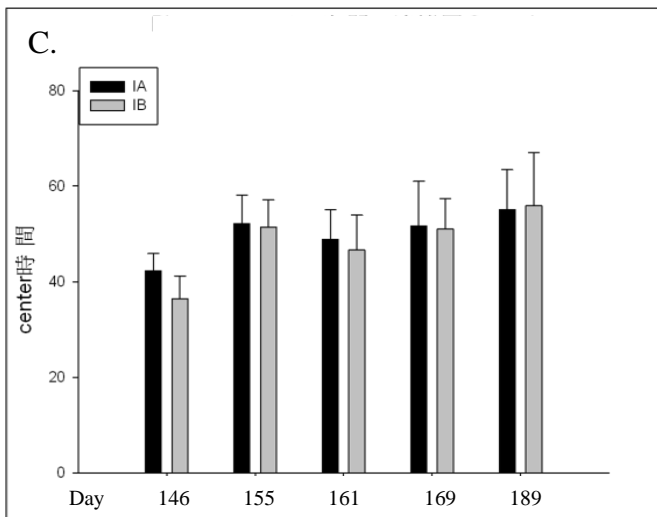
BQ 增加鼯鼠活動量及跳躍行為之作用，於餵食 169 天後，已完全消失，可能已有耐受性之現象產生。



水	-	-	+	+	+
BQ	+	+	-	-	-



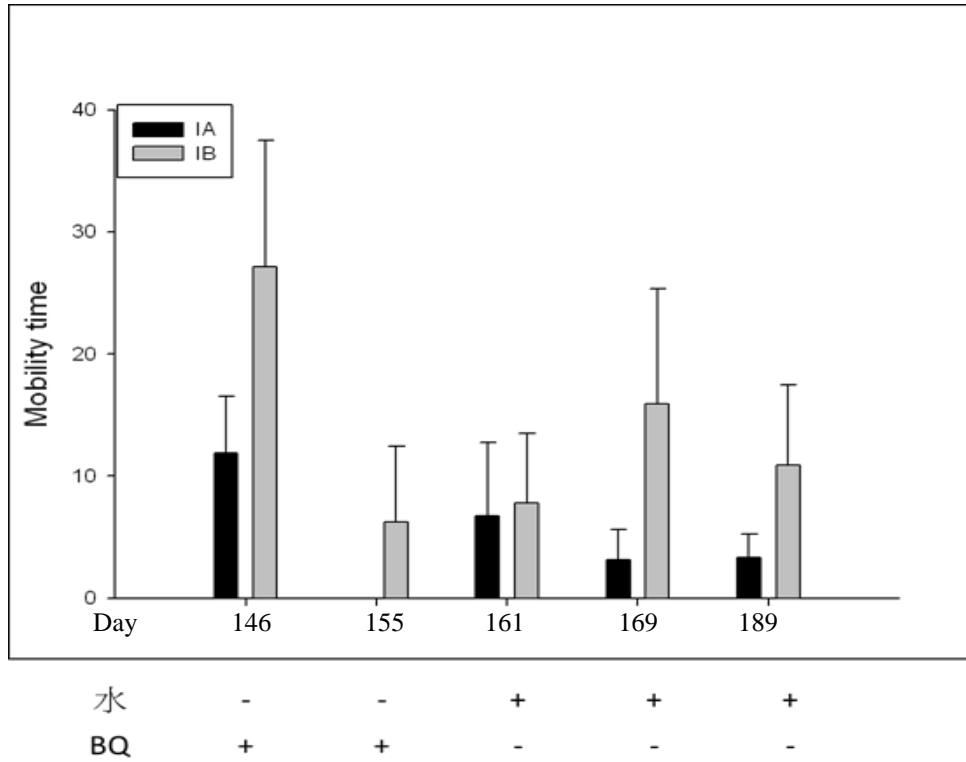
水	-	-	+	+	+
BQ	+	+	-	-	-



水	-	-	+	+	+
BQ	+	+	-	-	-

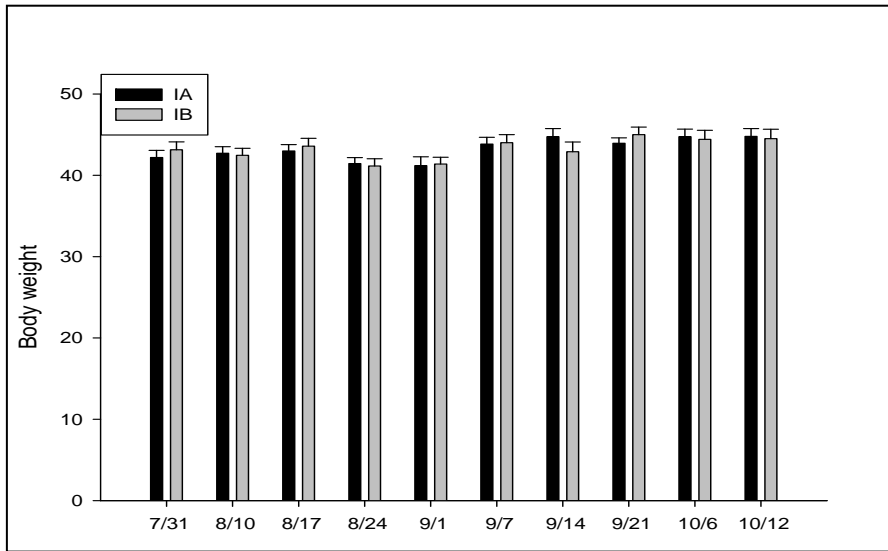
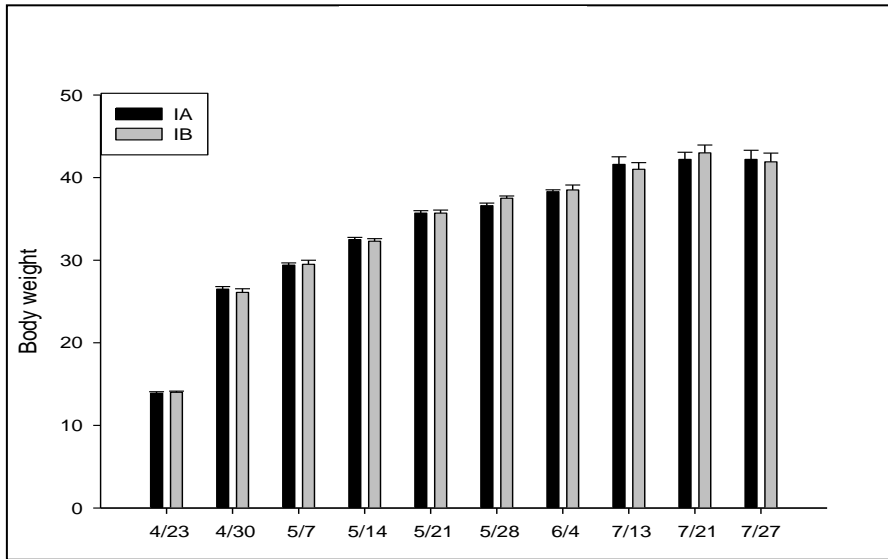
圖二、長期餵食 BQ 後對鼯鼠活動量及探索行為之影響(plus maze)。

由 A、B 及 C 圖之實驗結果顯示，BQ 餵食 146 天後，對鼯鼠活動量及跳躍行為均無影響，可能已有耐受性產生。



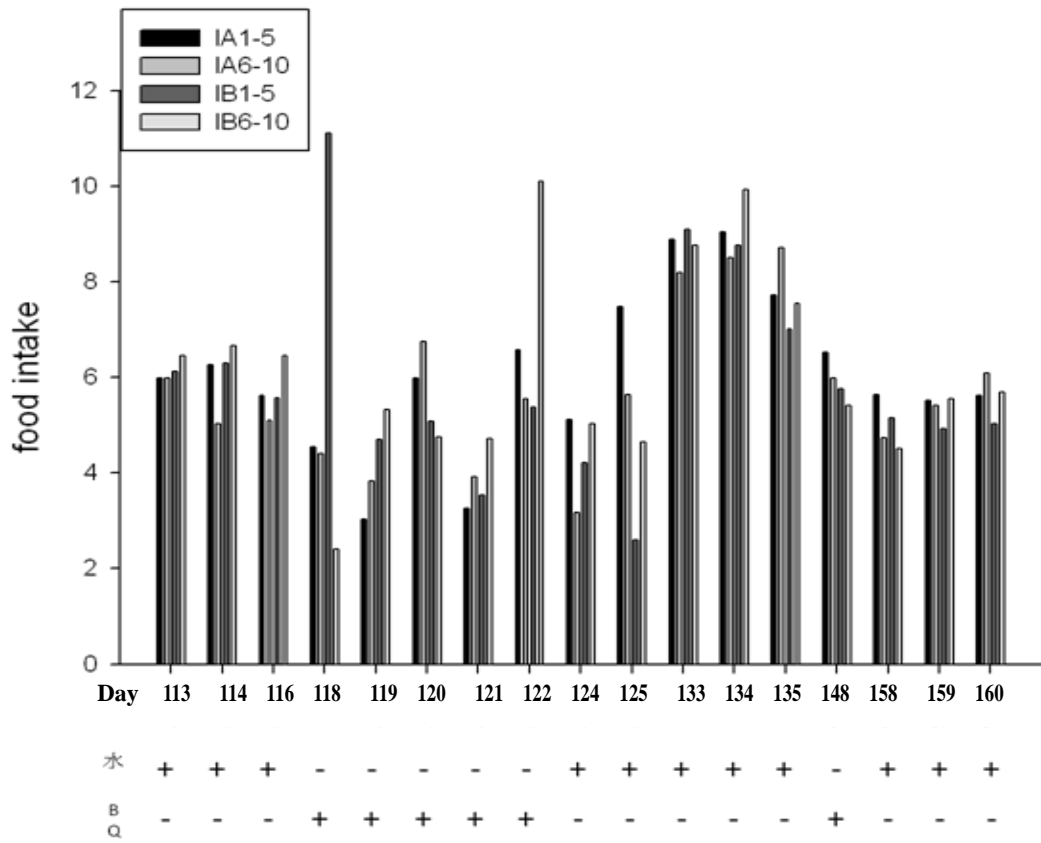
圖三、長期餵食 BQ 對鼯鼠求生欲望之行為的影響(FST)。

由 FST mobility time 之實驗結果，顯示 BQ 餵食長達 189 天，增加鼯鼠求生欲望(mobility time)之行為仍明顯，尚未有耐受性產生。

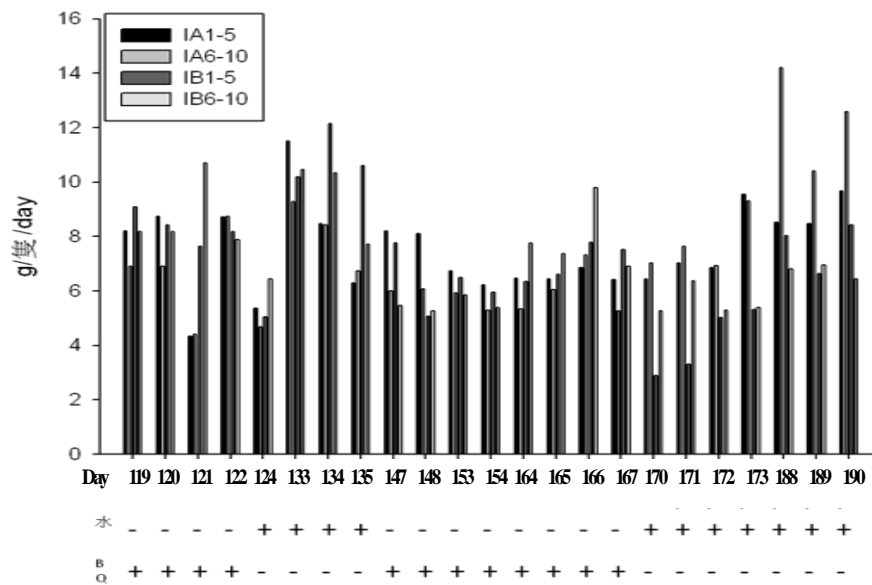
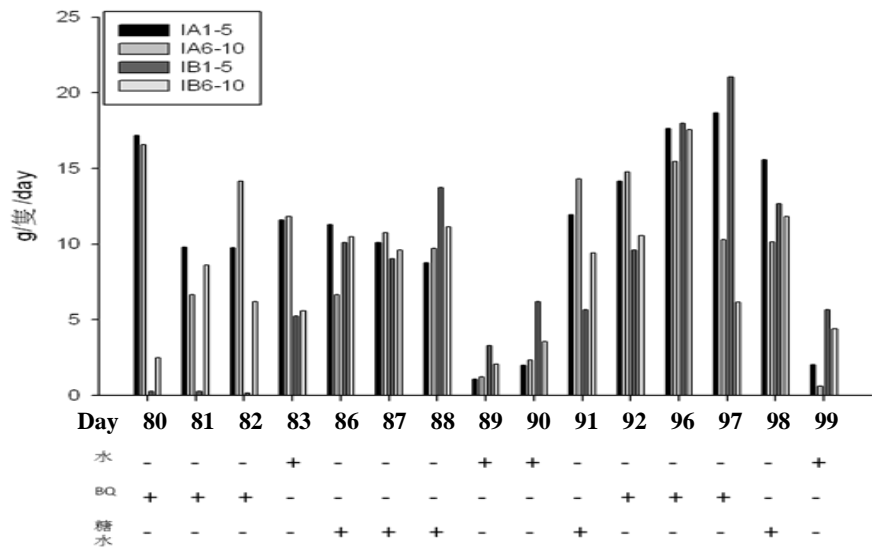


圖四、長期餵食 BQ 對鼯鼠體重之影響。

由圖中體重之變化，顯示 BQ 組鼯鼠體重與對照組無統計意義之差異。



圖五、長期餵食 BQ 對鼯鼠攝取食物之影響。  
 圖中鼯鼠攝食量之變化，顯示 BQ 組與對照組無統計意義之差異。



圖六、間隔停餵 BQ 後，對鼯鼠再攝取 BQ 劑量之影響。

BQ 連續餵食自 119 天至 122 天(共四天)後，停 BQ 四天，再給予 BQ，接著再餵食 BQ 自 147 天至 167 天(共八天)後，停 BQ 七天，結果發現 BQ 之攝取量不受 BQ 戒斷之影響，似乎無 BQ 成癮現象產生。

# 科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2016/01/29

科技部補助計畫	計畫名稱: 檳榔嚼塊致癌效價與其神經精神行為及成癮作用之關連性
	計畫主持人: 蕭水銀
	計畫編號: 103-2320-B-040-017- 學門領域: 藥理及毒理
無研發成果推廣資料	



103年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：蕭水銀		計畫編號：103-2320-B-040-017-				計畫名稱：檳榔嚼塊致癌效價與其神經精神行為及成癮作用之關連性	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明： 如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
其他成果 （無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。）		檳榔嚼塊(BQ)對鼯鼠神經行為之影響，尚未有具體實驗結果及文獻發表，本研究結果顯示BQ有增加鼯鼠活動力、跳躍探索行為，並且拮抗Reserpine之憂鬱症行為。BQ長期餵食(6個月)之鼯鼠，增加活動力之作用已產生耐藥性，促增加求生欲之作用仍存，並且對於攝食BQ6個月後之鼯鼠，尚無戒斷行為，無明顯成癮性產生。					

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科教處計畫加填項目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

# 科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以100字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以100字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以500字為限）

檳榔嚼塊(Betel Nut Quid, BQ) 餵食鼯鼠20天後，鼯鼠活動力才明顯增加，以Tru Scan儀測到Total movement distance及frequencies 均顯明增加，而且隨餵BQ時間越長，作用愈明顯，跳躍探索行為也一樣增加。在plus maze測試結果，也獲得一致結果，在open field 之時間及頻率也都明顯增加，另外，以Forced Swim Test (FST)方法，測求生慾望mobility time也增加，BQ這些促進積極活潑探索行為之作用，在BQ經加熱處理後，雖然效果下降一些，但仍有效。

Reserpine 是已知且常用於誘發鼯鼠憂鬱症的藥物，未處理BQ之對照正常鼠，腹腔注射reserpine，明顯降低活動量及跳躍探索行為，且FST mobility求生行為下降，餵食BQ 10天無效，但餵食BQ 25天後，明顯降低reserpine 引起的憂鬱症狀，經加熱處理的BQ，也能降低reserpine之憂鬱症，但BQ對high fat diet 引發鼯鼠之活動力下降，卻無明顯的療效。

BQ於長期（6個月）餵食後，對鼯鼠體重及健康狀態均無明顯影響，但BQ促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為之作用，已經消失，顯示BQ耐藥性已產生，但BQ促進求生慾望(FST)之作用仍存，顯示BQ不同作用之耐藥性產生快慢有所不同。另外，由連續餵食BQ 8天，再戒斷BQ，也不見對BQ之需求量增加，顯示BQ未有成癮現象產生。

總結本研究計畫之實驗結果，發現BQ及熱處理之BQ均有促進鼯鼠活動力及跳躍探索行為，並有促進求生慾望，拮抗reserpine引發之憂鬱症狀，而BQ長

期餵食6個月後，增加活動力之效果消失，但增加求生慾望之效果仍存，顯示BQ不同作用之耐藥性產生之時序有所不同。另外在長期6個月BQ，於戒斷BQ後，對BQ之攝取量未變，顯示尚無成癮現象產生。