

镇静安神中药镇静催眠作用的研究

于峰* 于兆安*

【摘要】目的 观察参芪五味子片(SQWP)镇静催眠药理作用。**方法** 取 NIH 小鼠连续灌胃 0.5 片/kg、1.0 片/kg、2.0 片/kg GLB 15d, 测定 GLB 对实验小鼠自发活动情况, 对戊巴比妥钠阈下剂量、阈剂量小鼠睡眠时间和对戊四氮致小鼠惊厥的作用。**结果** SQWP 灌胃可减少小鼠自发活动, 显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间, 增加阈下剂量戊巴比妥钠睡眠动物数, SQWP 戊巴比妥钠有协同作用。有抗戊四氮致惊厥发作的作用, 且剂量越大, 作用越明显。**结论:** SQWP 有明显的镇静、催眠抗厥等中枢抑制作用。**【关键词】** 参芪五味子片; 镇静; 催眠; 抗惊厥

参芪五味子片是针对睡眠障碍及中医虚证的药物, 具有健脾益气, 宁心安神功效。临床上用于治疗心悸气短, 动则气喘易汗, 少寐多梦, 倦怠乏力, 健忘等症。为了研究其治疗失眠的药效学作用, 本文进行了镇静、催眠、抗惊厥等方面实验研究, 现将结果报道如下。

1 材料

1.1 药物

表 1 SQWP 对小鼠自主活动次数的影响 (n=12, 次, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/片·kg ⁻¹	给药前活动次数	给药后活动次数
生理盐水对照组	—	136.3±26.0	140.6±26.2
SQWP 低剂量组	0.5	134.1±34.2	112.6±29.5*
SQWP 中剂量组	1.0	136.2±26.7	98.9±23.2**
SQWP 高剂量组	2.0	135.8±34.2	91.6±32.2**
地西洋组	0.001	136.5±29.7	31.3±13.8**

注:与生理盐水对照组比较, *P<0.05, **P<0.01。

表 2 SQWP 对小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(片/kg)	睡眠时间/min
生理盐水对照组	—	34.8±13.2
SQWP 低剂量组	0.5	49.7±11.8**
SQWP 中剂量组	1.0	56.3±10.7**
SQWP 高剂量组	2.0	61.2±13.6**
地西洋组	0.001	102.4±16.5**

注:与生理盐水对照组比较, *P<0.05, **P<0.01。

2.2 对小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的影响

分组及给药同“2.1”。末次给药 60min 后, 每组小鼠分别

表 3 SQWP 对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量的影响

组别	剂量(片/kg)	入睡动物只数	入睡百分率(%)
生理盐水对照组	—	0	0
SQWP 低剂量组	0.5	6	50.0**
SQWP 中剂量组	1.0	9	75.0**
SQWP 高剂量组	2.0	10	83.3**
地西洋组	0.001	12	100.0**

注:与生理盐水对照组比较, *P<0.05, **P<0.01。

参芪五味子片(简称“SQWP”)由甘肃独一味生物制药股份有限公司生产, 批准文号: Z62020288。

1.2 动物

NIH 小鼠由郑州大学实验动物中心提供

2 方法和结果

2.1 对小鼠自主活动的影响

取 NIH 小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分为 5 组: 生理盐水对照组, SQWP 低剂量组(0.06g/kg)、SQWP 中剂量组(0.126g/kg)、SQWP 高剂量组(0.24g/kg), 地西洋组(1 mg/kg), 每组 12 只。给药前于下午 1 时把小鼠投入动物活动箱中适应 5min 后, 记录 2min 内的动物活动次数作为药前动物自主活动次数^[2], 分别按相应剂量给药, 生理盐水对照组给予同体积生理盐水, 给药体积为 20ml/kg, 1 次/d, 连续 15d。各组小鼠于给药后 60min, 按同法测定小鼠活动次数。所得实验数据用 SPSS11.0 统计软件, 组间结果作 t 检验。

结果见表 1。高、中、低剂量 SQWP 能显著抑制小鼠自主活动次数, 与生理盐水组比较, 差异有显著性 (P<0.05)。提示 SQWP 具有镇静药理作用。

给予戊巴比妥 30 mg/kg, 腹腔注射。记录小鼠的睡眠维持时间(以翻正反射消失为入睡时间), 从翻正反射消失至再次出现时间为睡眠持续时间^[3]。所得实验数据用 SPSS11.1 软件统计, 组间结果作 t 检验。

结果见表 2。高、中、低剂量 SQPW 能显著延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间, 与生理盐水组比较, 差异有显著性。提示 SQPW 具有催眠药理作用。

2.3 对阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡的影响

分组及给药同“2.1”。末次给药 30 min 后, 各组小鼠分别给予腹腔注射戊巴比妥钠 25 mg/kg(为预试测得阈下催眠剂量)。观察并记录入睡动物数(10 min 内小鼠翻正反射消失达 3min 以上的鼠数作为入睡动物数), 计算入睡率^[4]。所得实验数据用 SPSS11.0 软件统计, 组间结果作 χ^2 检验。

结果见表 3。高、中、低剂量 SQWP 能显著增加小鼠戊巴比妥钠阈剂量下入睡百分率, 与生理盐水组比较, P<0.01。提示 SQWP 具有催眠药理作用。

2.4 抗戊四氮致小鼠惊厥作用

分组及给药同“2.1”。末次给药 60min 后, 分别给予戊四氮注射液 70.0 mg/kg, 肌肉注射, 记录惊厥小鼠数(以小鼠出现跌倒并呈现阵挛性惊厥为指标)^[4, 5]

表 4 SQWP 抗戊巴四氮致小鼠惊厥作用

组别	剂量 (g/kg)	惊厥动物只数	抗惊厥动物只数	惊厥发生率(%)
生理盐水对照组	—	12	0	100.00
SQWP 低剂量组	0.06	8	4	67.7*
SQWP 中剂量组	0.12	3	9	25.0**
SQWP 高剂量组	0.24	2	10	16.7**
地西洋组	0.001	0	12	0**

注:与生理盐水对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

表 4 示, 高、中、低剂量 SQWP 能显著减少戊四氮致小鼠惊厥发生百分率, 与生理盐水组比较, 差异有显著性。提示 SQWP 具有抗惊厥作用。

3 讨论

参芪五味子片由人参、黄芪、五味子等药组成。片中人参具有安神益智、扶正益气、活血、强身延年、抗肿痛, 黄芪能补中益气, 五味子具有宁心安神、镇静、抗惊厥等作用。

失眠是临床比较常见又难治的疾病。目前大量使用的西药类镇静催眠药物在治疗失眠的同时会产生一定的依赖性, 因此, 利用中医药理论, 开发出有效且无依赖性的镇静催眠药物必将产生良好的社会和经济效益。

参考文献

[1]漏新芬.灵芝研究概况[J].浙江中西医结合杂志, 1998, 8 (3): 188.
[2]李仪奎.中药药理实验方法学[M] .上海: 上海科技出版社, 1992: 330-335.
[3]陈奇.中药药理实验[M].贵州人民出版社, 1987: 171.
[4]陈奇.中药药理研究方法学[M]北京: 人民卫生出版社, 1994: 671, 661-672.
[5]Miller J W, Ferrenli JA. The cental medial nucleus: thalamic site of seizure regulation[J].Brain Res, 1990, 508: 297.
* 河南省南阳市张仲景医院 (473000)

中药抗焦虑作用研究

张加宇*

【摘要】目的 通过观察参芪五味子片对 EPM 大鼠的影响来研究其抗焦虑作用。**方法** 将大鼠随机分为模型、地西洋 (DZP)、参芪五味子片 (SQWW) I、SQWW II、SQWWIII、SQWWIV 组, 每组 15 只, 其中 SQWW I、II、III、IV 组分别按 $0.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $4\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 给予 SQWW 灌胃, DZP 组给予 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃。于第 10d 观察所有 EPM 大鼠进入开放臂次数 (OE)、进入开放臂时间 (OT)、进入封闭臂次数 (CE)、进入封闭臂时间 (CT)、向下探究次数 (head-dipping)、封闭臂后腿直立次数 (rearing)。**结果** 与模型组比较 DZP、SQWW II 组大鼠 OE% 和 OT%、SQWWIII 组 OE% 均明显增加 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), SQWWIV 组大鼠 OE+CE 有所增加 ($P<0.05$), 其他各组之间比较无统计学差异 ($P>0.05$); 与模型组比较, DZP 和 SQWW II、SQWWIII 组大鼠 head-dipping 次数显著增加 ($P<0.01$), SQWW I、SQWWIV 组增加不明显 ($P>0.05$); SQWW 组 rearing 亦较模型组明显增多 ($P<0.05$), 其他各组之间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论** 参芪五味子片在 $1\text{g}/\text{kg}\sim 2\text{g}/\text{kg}$ 剂量范围内确有抗焦虑效用, 但该效应可能与其镇静催眠作用无关; 达到一定剂量后, 参芪五味子片抗焦虑效应不再伴随剂量的增加而增强, 而呈现一定的镇静作用。

【关键词】 参芪五味子片; 抗焦虑; EPM; 地西洋

参芪五味子片主要成份为南五味子、党参、黄芪、酸枣仁 (炒)。有健脾益气、宁心安神之功效, 用于心悸气短、动则气喘易汗、少寐多梦、倦怠乏力、健忘等症。其中黄芪和酸枣仁都有文献报道具有一定的抗焦虑作用^[1-3]。为了研究参芪五味子片抗焦虑的确切疗效和可能的机制, 本实验对参芪五味子片的药效学进行初步研究, 为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

健康 Wistar 大鼠 90 只, 级别 SPF / VAF, 体重 (180 ± 10) g, 由四川大学华西实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂

参芪五味子片 (SQWW) 由甘肃独一味生物制药股份有限公司提供, 经研钵粉碎后以双蒸水溶解 4°C 保存。地西洋 (DZP) 经研钵粉碎后以双蒸水溶解, 加入 2% 羧甲基纤维素钠 $1\sim 2$ 滴充分混匀, 配成 10% 浓度。 4°C 保存, 使用前混摇均匀。

2 方法

2.1 动物分组及处理

大鼠每笼 7~8 只, 不限饮食。光照节律 12L : 12D (6:00~18:00), 室温 (18 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 保持安静。将大鼠随机分为模型、DZP、SQWW I、SQWW II、SQWWIII、SQWWIV 组, 每组 15 只。其中 SQWW I、II、III、IV 组分别按 $0.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $4\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 给予 SQWW 灌胃, DZP 组每 d 给予 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃, 模型组灌服等容积的生理盐水。各组连续给药 10d, 于第 10d 分别在 SQWW 末次给药 2h、DZP 或生理盐水末次灌胃 0.5h 后做行为测试, 各组交叉进行。所有动物均提前 2h 进入测试实验室。

2.2 高架十字迷宫模型制作

在文献基础上^[4], 采用国际通用方法制作: 迷宫由两个相对的开放臂 (open arm, 长 $\times$ 宽分别为 $50\text{cm}\times 10\text{cm}$)、两个相对的封闭臂 (enclosed arm, close arm, 长 $\times$ 宽 $\times$ 高分别为 $50\text{cm}\times 10\text{cm}\times 40\text{cm}$)、一个连接四只臂的中央平台 (central platform, $10\text{cm}\times 10\text{cm}$) (即: 开放臂—中央平台—开放臂或封闭臂—中央平台—封闭臂, 此二者互相垂直成为“+”形状) 和围绕在开放臂边缘的 1cm 高的矮挡板组成 (目的是防止动物在探究过程中不慎滑下迷宫)。本迷宫由国产有机玻璃制作 (1cm 厚), 除四个臂的底板及中央平台为黑色外, 其余部位均为无色透明。有机玻璃部分整体固定于 (由黑色等长宽的“+”木架和不锈钢可升降底座组成的) 支架上, 迷宫底板调节到距实验室地面 50cm 处。

2.3 行为学测试

测试实验室内光线昏暗 (以 1.5m 距离处能区分大鼠细微活