

的内在质量。中药复方的有效性是各种成分协同作用的结果,现在的这种评价方式显然难以体现中药复方经皮制剂的真实结果。当然,对于衡量透皮成分的有关标准,还应该以药物的有效性来评价。

4.2 展望:尽管目前中药复方经皮吸收还存在着一些问题,但中医药外治法有着悠久的历史 and 确切的疗效,中药外用制剂的经皮吸收研究已经起步,许多学者正向着这方面进行有益的尝试。先从单味药物,如丹参、冰片等研究经皮吸收是一条可行的思路;在中药制剂中加入经皮促进剂,如氮酮、丙二醇等,以及从中药中寻找经皮吸收促进剂,均有助于中药发挥其药用效果;同经络学说、脏象学说等传统的中医理论相结合,是中药复方经皮制剂开发的优势;将蛋白质组学应用到中药复方多组分、多环节、多靶点的作用研究,可望对中药复方的作用机制研究取得突破性进展。随着经皮机制的更加清楚,新促透方法的不断出现,好的实验技术、研究思路的逐渐提出,中药复方经皮给药制剂这一新的领域一定会有更大的发展。

References:

[1] Wei L, Cai Z Z, Xu L Y. A study on characteristics of transdermal absorption of *Radix Angeliae sinensis* and its compound formula [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(1): 32-34.
 [2] Deng S G, Li W Y, He Y T, et al. Characteristic of transdermal absorption of ferulic acid in the Compound Common Threewingnut (*Tripterygium wilfordii*) liniment [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2003, 1(1): 26-27.
 [3] Liu J Y, Gu Q, Hu J H, et al. Study on preparation and *in vitro* release characteristics of Bitongning Patch [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26(6): 437-439.
 [4] Chen L Y, Zhang W B, Zhang L P. Experimental study on transdermal delivery of Rheumtoid-Arthritis Babugao [J]. *Her Med* (医药导报), 2004, 23(7): 444-445.
 [5] Mao L Y, Gao J J, Chu D N. Studies permeation of asthma adhesive plaster through rat skin *in vitro* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2004, 21(3): 249-250.
 [6] Mao P, Xu J, Wu Y N. Study on releasing rate of Chryso-

phanol from Ruyi Jinhuang Plaster [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(8): 746-747.
 [7] Zhao H W, Lin N, Chen Z H. Enhancing effects of azone on percutaneous absorption of Ruyi Jinhuang Plaster [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1992, 23(10): 525-526.
 [8] Zhao L, Dai J M, Fang J. Study on percutaneous absorption of tanshinone I A in rats with radioisotope [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2004, 22(2): 228-229.
 [9] Lei Y F, Zhang L J. Preparation of Qufeng Zhitong Plaster and its percutaneous absorption evaluation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1997, 8(4): 329-330.
 [10] Jiang X, Feng Y, Lu N Q. Study on transdermal delivery form of Chinese drug and its anti-infection biological effects enhancement [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 1997, 24(2): 81-83.
 [11] Zhen J M. *New Dosage Form of Transdermal Drug Delivery System* (经皮给药新剂型) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997.
 [12] Meng X S, Wang Y Z, Chen Z X. Investigation on absorption through skin by Bahenxiao Paste [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2003, 14(6): 321-322.
 [13] Huang Y W, Song X H. Selected study on enhancers of percutaneous absorption for TCM compound Xinankang Patches [J]. *China Pharm* (中国药师), 2003, 6(7): 391-393.
 [14] Zhang Q, Deng Y J, Liu L M. A study on the preparation and pharmacokinetics of the Qinglong Plaster, a transdermal delivery form of a Chinese drug [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1999, 16(4): 254-257.
 [15] Ai C M, Wang H. Study on effect of essential oil from *Chidium monnieri* (L.) Cuss which enhance the transdermal absorption of Diclofenac sodium *in vitro* [J]. *Guangdong Pharm* (广东药学), 2002, 12(1): 43-44.
 [16] Xu W M, Wang H, Feng X L. Effect of *L*-menthol with different concentration on penetration acceleration of Metronidazole [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2001, 17(3): 10-12.
 [17] Hanif R, Ping Q N, Liu G J. Enhancing effect of geraniol on the permeation of 5-fluorouracil through excised rat skin [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1997, 28(4): 206-209.
 [18] Zhu J P, Wang Z D, Wu S X. Enhanced percutaneous penetration with borneol [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1999, 34(2): 104-106.
 [19] Shen Q, Cai Z Z, Xu L Y. Enhancing effects of *Flos Caryophylli* on the penetration of 5-fluorouracil through rat skin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(8): 601-602.

安神中药药理研究方法综述

彭 博,刘新民*,王立为

(中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所,北京 100094)

摘要:安神中药药理研究的主要实验方法有自主活动测试(抖笼法、空场实验、洞板实验等)、睡眠实验、对抗中枢兴奋实验。关于自主活动主要的评价指标有动物的活动次数、走格数、运动路程、钻头次数及持续时间;睡眠实验的指标有睡眠动物数、睡眠潜伏期和持续时间;对抗中枢兴奋实验的指标有惊厥动物数、惊厥潜伏期和持续时间。针对现有的实验方法、评价指标及其意义进行综述,为建立适合中医药特点的安神中药药理研究方法提供参考。

关键词:安神;药理方法;中药

中图分类号:R285.52;R286.13

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)08-1257-04

收稿日期:2004-10-28

基金项目:国家中医药管理局中医药留学回国人员科技活动择优资助课题(2003LHR01)

作者简介:彭 博(1979—),女,吉林省吉林市人,硕士,研究方向为中药神经药理实验方法学。

* 通讯作者 刘新民 Tel:(010)62899741 E-mail:liuxm62@sohu.com

Survey on pharmacological methodology of sedative Chinese materia medica

PENG Bo, LIU Xin-min, WANG Li-wei

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science
and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China)

Key words: nourishing heart and tranquilizing; pharmacological methods; Chinese materia medica

以安定神志为主要功效的药物称为安神中药,主要用于治疗心气虚、心血虚等各种原因所致的心神不宁、烦躁易怒、失眠多梦、头晕目眩、健忘、惊风和癫痫等症。现代研究证明有改善睡眠、促进学习记忆、抗焦虑、抗精神病和抗癫痫的药理作用。本文仅就安神中药药理研究中有关镇静和抗惊厥的行为学检测方法、评价指标及其意义进行综述。

1 自主活动测定实验

自主活动测定是研究神经精神药物最简便和常用的实验方法,目前在对安神中药的研究中主要应用抖笼法、空场实验、洞板实验。

1.1 抖笼法:传统的方法是用细线将吊笼固定于横杆与换能器之间,用二导生理记录仪描记小鼠活动曲线。记录曲线的振幅、各种波形的个数和曲线下面积以反映小鼠自主活动强度。实验发现有镇静作用的安神中药能明显抑制小鼠的自主活动^[1,2],主要表现为活动曲线各种波形的个数减少,以中波和大波减少的程度为甚;活动曲线下面积减少;曲线振幅降低。该方法灵敏度高,仪器简单,但所用指标只能对动物的活动进行半定量或定性分析。

封洲燕^[3]应用计算机控制的小鼠抖笼活动记录仪对比研究了酸枣仁皂苷 A(JuA)和安定的镇静作用。实验中定量记录了小鼠活动曲线下的面积、振幅总和(A_{test})和基线记录曲线振幅总和(A_{base});同时设计了短时间窗(1 s)扫描法,计算小鼠大活动的时间和静息时间。通过记录以上指标,发现应用 10 mg/kg JuA 后 50 min 记录的数据与 20 min 的数据相当或药效更明显,但应用 0.5 mg/kg 安定后 50 min 记录的数据较 20 min 的数据有明显反弹,从而得出酸枣仁的作用比安定更加温和、持久、平稳。除以上指标,为了消除多路抖笼记录中的系统误差,减少小鼠个体差异的影响,实验还应用了 A_{test} 对 A_{base} 的百分比。由此提示,应用定量指标使评价作用温和的安神中药的特点成为可能,并且能提高实验的准确性。

1.2 空场实验:Hall 首先提出圆形空场实验,后又有人改进为方形空场。传统实验记录了动物总的走格数、站立次数和持续时间、静止和运动时间及其占总时间的百分比^[4]。实验发现有安神作用的中药呈剂量依赖性显著减少小鼠在 2 min 内的走格数、站立次数和运动时间^[5]。赵智强等^[6]进一步应用动物走格抑制率区分了 3 种复方安神中药的作用强度,认为抑制率越大,安神药的作用越强。为了进一步提高实验的灵敏度和准确性,Madani 等^[7]应用了计算机控制的空场实验,以运动总距离和平均速度代替传统的走格数作为评价自主活动的指标。

有的实验对空场采取区域分割,从而完整揭示动物在其

中的活动情况^[8]。主要记录动物在中央区、内部区、边缘区运动距离和时间,并计算它们占总的运动距离和时间的百分比^[7,9]。实验研究认为在评价镇静药作用中,动物在中央区停留时间和运动路程所占的比例运动总路程更加敏感稳定^[9]。Schmitt 等^[10]在评价药物镇静作用时,向空场实验中引入了新奇事物,结果显示药物能明显减少动物向新奇事物靠近的次数,缩短一次观察新奇事物持续的最长时间,但是有镇静作用的莫索尼定(Moxonidine)在较低剂量下(0.05 mg/kg)可以使动物产生前探究性活动(pro-exploratory),主要表现在动物向新奇事物靠近的次数、在中央区和内部区的活动明显增加。

Parshad 等^[11]给大鼠 ip 100 mg/kg 的楝树提取物,对自主活动的变化进行观察,结果慢性多次注射和急性一次注射分别使其活动量下降 34% 和 36%。进一步应用最大颤搐力(PTF)实验和蟾蜍坐骨神经动作电位测试发现药物能使大鼠腓肠肌最大颤搐力明显下降;蟾蜍坐骨神经动作电位的振幅、传导速度及上升坡度均有所下降,与对照组无明显差异。因而认为楝树提取物对大鼠有镇静作用,但此作用与外周神经无关。由此提示结合空场实验和电生理实验方法可用来研究安神药的作用机制。

综上所述,在研究药物的镇静安神作用时,大多数空场实验应用总的运动距离(走格数)和站立次数作为指标,这两个指标评价安神中药的效果比较肯定。

1.3 洞板实验:Boissier 等首先建立小鼠的洞板模型,File 等将其应用于大鼠,现在常用于检测动物的自主活动,实验主要记录 5 min 内鼠的钻头次数和持续时间。Adzu 等^[12]研究发现有镇静作用的酸枣仁水提取物明显减少小鼠钻头次数。有报道安非他明呈剂量依赖性增加钻头次数,但明显缩短钻头持续时间,由此提示这两个指标可能代表两种动机不同的探究性活动,因此在评价安神中药作用时有必要同时记录两者。

1.4 其他

1.4.1 抑郁模型的方法^[13]:小鼠悬尾法和强迫游泳实验是评价抗抑郁药的经典实验,目前也有人将其用于安神药的研究中。实验固定小鼠尾部使其头向下悬挂,记录 6 min 内小鼠不动时间;或将小鼠放入水深为 20 cm 的容器中 2 min 后,记录 5 min 内小鼠不动的时间。结果发现 ig 安神胶囊能明显延长悬尾实验中小鼠的不动时间,并且呈剂量依赖性明显延长小鼠游泳不动时间。

1.4.2 焦虑模型的方法:明暗箱实验和高架十字迷宫实验可以同时评价安神中药的镇静和抗焦虑作用,以明暗穿箱次数、总入臂次数来衡量动物自主活动,有镇静作用的药物能

使两者减少。随着计算机的引入,以动物进入开臂远端的距离、运动速度和总移动路程作为评价自主活动的指标。但近年研究认为进入闭臂的次数来评价动物自主活动可靠性较大,原因是它仅代表动物活动情况而不反映其焦虑状况。目前国内尚没有报道应用该实验来评价安神中药的镇静作用。

1.4.3 协调平衡运动和肌张力的实验:主要方法有牵引实验、爬杆实验、转棒实验、倾斜板实验。镇静药有中枢抑制作用,能降低动物肌张力,同时破坏平衡协调能力。以上实验对镇静药和有镇静作用的抗焦虑药敏感,常作为评价镇静药的辅助手段。

除此以外,安非他明和去水吗啡诱导动物出现刻板动作和攀爬动作的实验也可以用来评价安神药的作用。注射安非他明和去水吗啡后,由于分别激活了黑质-纹状体和中脑边缘系统多巴胺通路而导致鼠出现刻板动作和攀爬动作。据报道有镇静作用的 *Enlandrophragma angolense* (Welw) C. DC. (Melianaceae)的甲醇提取物 ip 100~400 mg/kg 能使安非他明诱导的刻板动作和去水吗啡导致的攀爬动作次数明显减少^[14]。原因可能是镇静药对中枢神经系统有抑制作用,从而抑制了多巴胺 D₁、D₂ 受体。有抗精神病作用的药物通过直接抑制多巴胺受体也能减少以上两项指标,因此在评价安神药作用时,需进一步区分其抗精神病作用和镇静作用。实验证明抗精神病药在不影响动物被动回避反应的情况下抑制主动回避反应;但有非选择性中枢抑制作用的镇静药能同时抑制动物的主动和被动回避反应^[15]。

2 睡眠实验

大多数睡眠实验是建立在镇静安神药物与巴比妥类药物的协同作用基础之上。常用的方法有:协同阈剂量或阈下剂量的戊巴比妥钠睡眠实验,再入睡实验。主要观察动物入睡潜伏期、睡眠持续时间和入睡率。研究酸枣仁的安神作用时发现,它能缩短阈剂量戊巴比妥钠睡眠的入睡潜伏期并使醒来后再次入睡的小鼠数量增多^[16]。给小鼠连续 10 d ig 酸枣仁水煎液 0.2 mL/10 g,脑组织中的多巴胺(DA)和高香草酸(HVA)水平明显低于正常对照组,认为酸枣仁可能通过降低中枢神经系统单胺类神经递质起到安神作用^[17]。实验发现阔叶无花果甲醇提取物呈剂量依赖性明显延长阈剂量戊巴比妥钠的睡眠时间,结果提示它有镇静作用,并认为此作用可能与药物作用于大鼠睡眠调节中枢或抑制戊巴比妥钠的代谢有关^[15]。因此为了避免因只影响肝药酶而减少戊巴比妥钠代谢的药物产生的假阳性反应,在评价胡椒根乙醇提取物和酸枣仁的安神作用时应用了阈下剂量戊巴比妥钠的睡眠实验,结果两者均能明显增加小鼠入睡率。

魏怀玲等^[18]应用多次给药后小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的实验比较了赤灵芝孢子粉水溶性提取物(肌生液)和安定的镇静催眠作用。实验得出多次注射肌生液与仅注射相同剂量肌生液一次对延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的的作用几乎一样,但是多次注射安定后,其延长戊巴比妥睡眠时间的的作用明显弱于仅注射一次的作用。提示连续多次应用肌生液一段时间后,不会出现类似于安定的普遍耐药性,因此认为这

种方法有利于评价安神中药的作用特点。

以上用来评价安神药的睡眠实验多使用正常的动物,但这种方法不能明显的减少觉醒时间,很难精确的评价药物的作用。因此有研究通过 ip 咖啡因或侧脑室注射对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导动物的药物性失眠模型,也可以通过游泳导致运动后失眠模型,记录动物不同睡眠时相的睡眠潜伏期和持续时间。结果表明白芍总苷能改善正常或失眠等不同状态下的大鼠睡眠,能使失眠鼠的各项睡眠参数恢复正常;朱砂安神丸能明显缩短 PCPA 导致的失眠猫的清醒期,延长慢波睡眠 I 期及总睡眠时间。由此证明有安神作用的中药能翻转失眠动物模型的睡眠剥夺效应^[19]。除此之外,在评价安神药物作用时可应用其他因素导致的动物失眠模型,如水平台法、足部电击法、改变动物昼夜周期等。

3 对抗中枢兴奋实验

中枢兴奋剂是能提高中枢神经系统功能活动的药物,主要有咖啡因、安非他明、回苏灵、土的宁、戊四唑、印防己毒素和硫代氨基脲等,对抗中枢兴奋作用实验常作为评价安神中药的药理方法而被载入经典的教科书中。

3.1 抗中枢兴奋剂导致的动物活动过度:在研究朱砂和酸枣仁的安神作用的实验中应用了安非他明导致的小鼠活动过度模型。观察小鼠自主活动情况发现,朱砂虽然对正常小鼠的自主活动基本无影响,但能明显对抗安非他明引起的活动增加^[20];而酸枣仁能同时减少正常小鼠和活动过度小鼠的自主活动^[21]。由此可知,有安神作用的药物能抑制中枢兴奋剂导致的活动过度,并且认为在评价安神药时活动过度小鼠模型敏感性较正常小鼠高^[20]。

3.2 抗惊厥实验:抗惊厥实验是评价安神药常用的方法,电刺激和中枢兴奋药等多种因素均能刺激中枢引起动物惊厥。实验主要记录动物第一次出现惊厥的潜伏期、惊厥抽搐次数和持续时间、惊厥率、死亡潜伏期、死亡时间和死亡率。

具有安神作用的药物(如安神药、平肝熄风药和开窍药等)能够延长惊厥和死亡潜伏期、减少惊厥次数和惊厥的动物数。Büyükkuroglu 等^[22]应用咖啡因导致的惊厥实验比较了镇静药作用强弱,认为药物延长惊厥潜伏期的程度越大说明其镇静作用较强;反之,作用较弱。方永奇等^[23]应用土的宁和印防己毒素分别产生了脊髓强直性惊厥和脑性惊厥的动物模型,并且发现石菖蒲挥发油能缩短土的宁导致的脊髓性惊厥的潜伏期,但能延长印防己毒素导致的脑性惊厥的潜伏期。康永等^[20]研究发现朱砂有明显对抗戊四氮惊厥的作用,但对土的宁所致惊厥未见有明显影响。由此认为不同的惊厥模型可以用来区分不同安神药的作用部位。

敖平等^[24]研究表明 ig 胡椒根乙醇提取物 1 h 后没有明显减少最大电刺激导致的惊厥动物数量,而 2 h 后开始发挥抗惊厥作用,4 h 及 8 h 作用均较强,推测其后期的抗惊厥作用可能与 3',4'-次甲二氧基肉桂酰哌啶有关。邓红珠等^[2]实验发现红毛五加醇提取物对安非他明和戊四唑导致的惊厥有明显的对抗作用;但是它不能拮抗阈上或阈下剂量的印防己毒素引起的惊厥,反而增加小鼠的惊厥和死亡发生率。因

而认为红毛五加的镇静作用机制有别于苯二氮草类,即不通过作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体实现。通过生化方法证明其总苷成分能明显降低小鼠脑内去甲肾上腺素(NE)和 DA 的水平,故初步认为红毛五加的中枢镇静作用是通过降低脑内单胺类递质水平实现的^[25]。由此提示在评价安神中药的作用时,不同因素导致的惊厥模型可以进一步用来研究药物的作用机制。

有的应用电击引起小鼠的激怒反应(竖立、两前肢离地、对峙、互相撕咬),记录 2 min 内激怒反应出现的潜伏期和次数^[5]。结果冬虫夏草能延长激怒反应出现的潜伏期,而复方酸枣仁汤能明显减少激怒反应的次数。由此证明有安神作用的药物对电刺激造成的中枢神经系统异常兴奋活动行为——激怒反应具有类似氯丙嗪样的安定作用。

4 结语

目前评价安神中药作用中,抖笼法、空场实验、睡眠实验和抗惊厥实验应用较多。洞板实验、高架十字迷宫和明暗箱实验可以同时用来评价镇静作用和抗焦虑作用。随着人们生活和心理压力加大,失眠、焦虑等神经精神疾患逐年增高的趋势,中药因具有整体综合调节和不良反应小的特点而在这类疾病的治疗中有独特优势。但中药在应用中多为复方配伍,运用时需考虑到性味归经等药性理论;而且中药的成分和药理作用复杂,因此其药效学评价方法不能完全照搬西医的研究方法。利用计算机、信息技术和图像分析处理等现代技术建立适合中药特点、可推向国际的安神中药药理实验方法和评价标准,对于推动中医药现代化和国际化进程有重点意义。

References:

[1] Lai F, Zeng J, Hung X H, et al. A study on the inhibitory effect of *Herba Epimedium* water extract on central nerve system [J]. *J Gannan Med Coll* (赣南医学院学报), 2003, 23(3): 268-270.
 [2] Wang X P, Chen Q M, Zheng X X. Study on the sedative-hypnotic effect of *Sophora flavescens* Ait. ethanol on the central nervous system in mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(5): 551-553.
 [3] Feng Z Y, Guo D W, Su S, et al. Sedative and anticonvulsant effect of jujuboside A [J]. *J Zhejiang Univ: Med Sci* (浙江大学学报:医学版), 2002, 31(2): 103-106.
 [4] Lang U E, Lang F, Richter K, et al. Emotional instability but intact spatial cognition in adenosine receptor 1 knock out mice [J]. *Behav Brain Res*, 2003, 145(1-2): 179-188.
 [5] Xu X P, Hu R, Xi Z F. Pharmacodynamic studies on Compound Suanzaoren Decoction [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2002, 17(5): 210-212.
 [6] Zhao Z Q, Lu Y M, Yu J H, et al. Pharmacodynamic studies on the effect of Tianma Gouteng Decoction etc. three prescriptions on spontaneous motor activity in mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(1): 6-7.
 [7] Madani R, Kozlov S, Adhmedov A, et al. Impaired explorative behavior and neophobia in genetically modified mice lacking or overexpressing the extracellular serine protease inhibitor neuroserpin [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23(3):

473-494.
 [8] Choleric E, Thomas A W, Kavaliers M, et al. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, choldiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001, 25(3): 235-260.
 [9] Wang Y Q, Zhu C Y, Wei E Q. A new model for evaluating locomotor activity and central depressive drugs in different strain mice [J]. *Bull Sci Tech* (科技通报), 2003, 19(4): 292-296.
 [10] Schmitt U, lüddens H, Hiemke C. Behavioral effects of GABA(A) receptor stimulation and GABA-transporter inhibition [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 65(2): 351-356.
 [11] Parshad O, Young L E, Young R E, et al. Neem (*Azadirachta indica*) treatment decreases spontaneous motor activity in rats: implications for its central sedative action [J]. *Phytother Res*, 1997, 11(5): 398-400.
 [12] Adu B, Amos S, Dzarma S, et al. Effect of *Zizyphus spinachristi* Willd aqueous extract on the central nervous system in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(1): 13-16.
 [13] Lu F H, Du Z M, Zhang B, et al. Study on sedative-hypnotic action of Anshen capsule [J]. *J Harbin Med Univ* (哈尔滨医科大学学报), 2003, 37(2): 125-127.
 [14] Amos S, Orisadipe A, Binda L, et al. Behavioural effects in rodents of methyl angolensate; a triterpenoid isolated from *Entandrophragma angolense* [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(2): 71-76.
 [15] Chindo B A, Amos S, Odutola A A, et al. Central nervous system activity of the methanol extract of *Ficus platyphylla* stem bark [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 85(1): 131-137.
 [16] Li T L, Liu L, Sun J Y, et al. Study on the hypnotic effects of the semen *Ziziphi spinosae* and the parched semen *Ziziphi spinosae* [J]. *J Chin Med Pharmacol* (中医学报), 2001, 29(5): 35-36.
 [17] Zhang J J, Chen W W. Effects of TCM drugs *Semen Ziziphi Spinosae*, *Dens Draconis* and *Rhizoma Acori Graminei* on the content of monoamine neurotransmitters and their metabolites in mouse brain tissue [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1995, 18(6): 64-66.
 [18] Wei H L, Yu L H, Liu G T. Study on the hypnotic and sedative effect of Jisheng Injection [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2000, 16(6): 12-14.
 [19] Sun B, He H Q, Zheng K J, et al. Research on the pharmacology of Zhusha Anshen pill [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1995, 17(7): 30-31.
 [20] Kang Y, Li X R, Cheng X, et al. The studies on some pharmacological effects of Cinnabar on central nervous system [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1998, 9(6): 532-533.
 [21] Chen B Q, Du G J, Xu Q T. Sedative-hypnotic effect of Jujuboside [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 25(6): 429-430.
 [22] Büyükkuroglu M E, Demirezer L O, Güvenalp Z. Sedative, anticonvulsant and behaviour modifying effects of *Centranthus longiflorus* ssp. *longiflorus*: a study of comparison to diazepam [J]. *Pharmazie*, 2002, 57(8): 559-561.
 [23] Fang Y Q, Wu Q L, Wang L X, et al. Study on the exciting and sedative effect of *Acorus tatarinowii* Schott. on the central nervous system [J]. *Guangxi J Tradit Chin Med* (广西中医药), 2001, 24(12): 49-50.
 [24] Ao P, Li B, Liao F L, et al. Pharmacological activities of the ethanol extract of *Piper nigrum* L. stem bark [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医学报), 1998, 3: 16-17.
 [25] Luo Q, Wang X, Dand Y L. Central sedative action of total glucosides of *Acanthopanax giraldii* Harms' and its effect on morphine dependence [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2000, 9(2): 97-99.