

蛇床子的镇静催眠作用、宿醉反应和耐受性

宋美卿,冯玛莉*,贾力莉,武玉鹏,牛艳艳,全立国

(山西省中医药研究院,山西 太原 030012)

摘要:目的 研究蛇床子镇静催眠作用的有效性、宿醉反应和耐受性。方法 观察蛇床子生药、醇提物对小鼠自主活动和对戊巴比妥钠催眠剂量潜伏期和睡眠时间的影响;观察蛇床子醇提物对小鼠醒后自主活动的影响,及其重复给药对自主活动和催眠实验的影响。结果 蛇床子生药、65%、95%醇提物组小鼠自主活动次数显著低于空白对照组,且睡眠时间均显著长于空白对照组;地西洋、65%醇提物组小鼠睡前站立次数显著少于空白对照组;65%、95%醇提物组小鼠醒后活动次数均显著高于空白对照组;蛇床子生药、65%、95%醇提物组小鼠于给药第1、3、5、15天站立次数均少于空白对照组。对自主活动抑制作用是逐渐加强的,而地西洋对自主活动均数的影响在给药后的前5d逐渐减少,第15天次数增加。蛇床子各给药组睡眠时间均数随用药时间的延长而增加,而地西洋则反之。结论 蛇床子镇静催眠作用显著,且宿醉反应和耐受性等较地西洋小。

关键词:蛇床子;镇静催眠;宿醉反应;耐受性

中图分类号:R971.3;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)01-0041-04

Research on sedation, hypnosis, hangover response, and tolerance of *Fructus Cnidii*

SONG Mei-qing, FENG Ma-li, JIA Li-li, WU Yu-peng, NIU Yan-yan, TONG Li-guo

(Shanxi Academy of Chinese Medicine, Taiyuan, 030012, China)

Abstract: **Objective** To study the efficacy, tolerance and hangover response of sedation and hypnosis of ethanol extract of *Fructus Cnidii* on mice. **Methods** Crude drug and ethanol of *Fructus Cnidii* were studied the effects on autonomic activities, and dose, latent period and duration of hypnosis sleep induced by sodium pentobarbital injection. The ethanol extracts were also studies the autonomic activities after sleep. The effects of repeated-dose on autonomic activities and hypnosis were also studied. **Results** Compared with the blank control group, the times of autonomic activities in groups of crude drug, 65% ethanol extract and 95% ethanol extract were significantly lower, and the sleep time in the groups of crude drug and ethanol extract was much longer. The frequencies of pre-sleep standing in diazepam group and 65% ethanol extract were significantly lower. The times of activities after sleep in the two ethanol extract groups were obviously more, and the times of standing on 1, 3, 5, 15 day after administration of crude drug, ethanol extracts were obviously less. The sleep time in experimental groups increased with the time after *Fructus Cnidii* administration, while decreased with diazepam administration. *Fructus Cnidii* ethanol extracts did not show drug tolerance, while diazepam did. **Conclusion** *Fructus Cnidii* has a significant sedative and hypnotic effects on mice, and the hangover response and tolerance are less than diazepam.

Key words: *Fructus Cnidii*; sedation hypnosis; hangover response; tolerance

失眠症是一种常见病,长期患病可引起多脏器功能紊乱和免疫功能下降。抗失眠化学药物长期服

用易产生耐受性、依赖性、戒断症状以及白日宿醉等。因此开发催眠作用强、副作用小、安全有效的中

基金项目 山西省卫生厅科技攻关项目(200515)

作者简介 宋美卿(1983—),女,山西太原人,2007级在读硕士研究生,研究方向为脏腑辨证理论体系及应用规律。

Tel:15935110382, E-mail:sfs715@yahoo.com.cn

* **通讯作者** 冯玛莉,女,硕士生导师,主任医师。Tel:(0351)4174328

药具有重要意义。蛇床子为伞形科 Umbelliferae 植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 的干燥成熟果实,性温、味辛苦、有小毒,具有温肾壮阳、燥湿、祛风、杀虫的功效。该药多用于阳痿,宫冷,寒湿带下,湿痹腰痛;外治外阴湿疹,妇人阴痒,滴虫性阴道炎。蛇床子中香豆素类化合物蛇床子素对脑缺血再灌注损伤具有保护作用^[1],对阿霉素引起的心脏毒性亦具保护作用^[2],其总香豆素、蛇床子素还具有中枢抑制作用^[3-4],且醇提物作用较强^[5]。对蛇床子镇静催眠作用、耐受性和宿醉反应进行了以下实验。

1 材料

1.1 动物

昆明种小鼠,体质量(20±2) g,清洁级,由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供,许可证号为 SCXK(京)2004-0001,0089322。

1.2 药物和试剂

蛇床子药材由山西省中医药研究院草药房提供,经山西省药品检验所标本室高天爱主任药师鉴定为蛇床 *C. monnieri* (L.) Cuss. 的干燥成熟果实。将蛇床子粉碎成细粉作为蛇床子生药,用时以蒸馏水配成 3.3 % 的混悬液,按 95 % 醇提物出膏率折合生药量 665.2 mg/kg;另取蛇床子粉碎成粗粉 2 等份,分别用 4 倍量 65 % 乙醇、95 % 乙醇加热回流提取 3 次,每次 90 min,滤液减压浓缩至稠膏,70 °C 干燥,分别制得 65 % 醇提物、95 % 醇提物,得率分别为 9.4 %、20.64 %,用时以蒸馏水配成 0.3 % 的混悬液。地西洋片:上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂产品,批号 090101;戊巴比妥钠:国药集团化学试剂有限公司产品,批号 WS20050411;95 % 乙醇为分析纯。

1.3 仪器

ZZ-6 小鼠自主活动仪,成都泰盟科技有限公司产品。

2 方法

2.1 蛇床子对小鼠的镇静催眠作用

取小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为空白对照组、阳性药地西洋(3 mg/kg)组、蛇床子生药(665.2 mg/kg)组、蛇床子 65 % 醇提物(62.5 mg/kg)组、蛇床子 95 % 醇提物(62.5 mg/kg)组,共 5 组。各给药组每日 ig 相应药物 1 次,给药体积 20 mL/kg,连给 3 d,空白对照组 ig 等量蒸馏水。于第 2 天给药 60 min 后,用小鼠自主活动仪记录小鼠放入箱后 5 min 内的站立次数和活动次数。第 3 天给药 60 min 后,

各组小鼠均 ip 戊巴比妥钠 50 mg/kg,以翻正反射消失为睡眠指标;以动物背向下姿势保持 30 s 以上者,判断为翻正反射消失;以 ip 戊巴比妥钠后至小鼠翻正反射消失时间作为入睡潜伏期,观察并记录翻正反射消失至觉醒的时间(持续睡眠时间)。

2.2 蛇床子的宿醉反应

为了解蛇床子醇提物对戊巴比妥钠诱导的睡眠有无宿醉反应,动物分组与给药方式同“2.1”项实验。各组于第 2 天 ig 给药 60 min 后测自主活动 1 次;第 3 天 ig 给药 60 min 后各组均 ip 戊巴比妥钠 50 mg/kg,测小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间;小鼠醒后 30 min,选择一组每隔 5 min 内醒来的小鼠,测醒后 5 min 自主活动次数。

2.3 小鼠对反复 ig 蛇床子的耐受性

动物分组与给药同“2.1”项,各组连续给药 15 d,在第 1、3、5、15 天 9:00 时 ig 给药 60 min 后,测小鼠自主活动次数;在第 3 天和第 15 天 9:00 时 ig 给药 60 min 后,测小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间,并观察反复给药后小鼠对药物的耐受现象。

2.4 统计学方法

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示;应用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理;多组间数据采用方差分析;两两比较采用 LSD-*t* 检验;方差不齐采用数据转换形式,转换后的数据采用 *t'* 检验。

3 结果

3.1 蛇床子对小鼠的镇静催眠作用

实验结果显示,蛇床子生药、65 % 醇提物组小鼠自主活动、站立次数显著低于空白对照组($P < 0.05$ 、 0.01),65 % 醇提物、95 % 醇提物组小鼠活动次数明显低于空白对照组($P < 0.05$)。入睡潜伏期各组与空白对照组比较均无显著差异;蛇床子生药、65 % 醇提物、95 % 醇提物的持续睡眠时间均显著高于空白对照组($P < 0.001$),见表 1。表明蛇床子对小鼠有镇静催眠作用。

3.2 蛇床子的宿醉反应

实验结果显示,蛇床子各组、地西洋组与空白对照组比较,小鼠睡眠潜伏期无显著差异;地西洋、蛇床子生药、65 % 醇提物、95 % 醇提物组小鼠睡眠持续时间明显长于空白对照组($P < 0.001$ 、 0.01 、 0.001 、 0.001)。地西洋、65 % 醇提物组小鼠睡前站立次数明显少于空白对照组($P < 0.001$ 、 0.01),活动次数与空白对照组比较均无显著差异;醒后站立次数与空白对照组比较均无显著差异;65 % 醇提物、95 %

醇提取物小鼠醒后活动次数显著高于空白对照组 ($P<0.01, 0.05$)。与空白对照组比较,地西洋对小鼠醒后自主活动的抑制作用较强,而蛇床子各给药

组几乎无抑制作用,见表2。表明蛇床子有镇静催眠作用且醒后宿醉反应较地西洋轻^[6]。

表1 蛇床子对小鼠的镇静催眠作用($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	自主活动		睡眠时间/min	
		站立次数	活动次数	入睡潜伏期	持续睡眠时间
空白对照	—	46.2±13.5	17.5±9.2	3.6±1.47	39±36.0
蛇床子生药	665.2	30.0±16.1*	15.1±6.7	3.8±1.73	154±84.9***
蛇床子65%醇提取物	62.5	31.6±11.1**	11.3±4.2*	3.8±1.73	154±84.9***
蛇床子95%醇提取物	62.5	37.1±17.3	10.7±6.2*	3.6±1.37	160±72.5***
地西洋	3.0	10.5±9.1***	8.8±7.3*	3.3±2.19	164±71.9***

与空白对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

表2 蛇床子的宿醉反应($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	睡前自主活动		睡眠时间/min		醒后自主活动	
		站立次数	活动次数	入睡潜伏期	持续时间	站立次数	活动次数
空白对照	—	65.3±13.7	14.6±7.6	3.6±1.47	39±36.0	16.2±22.6	22.2±21.15
蛇床子生药	665.2	64.0±12.1	11.7±5.6	3.8±1.73	154±84.9**	10.2±17.1	40.7±27.9
蛇床子65%醇提取物	62.5	44.9±13.9**	13.2±7.5	3.3±0.13	104±20.0***	7.5±10.1	52.0±21.0**
蛇床子95%醇提取物	62.5	56.6±14.0	11.5±7.8	3.6±1.37	160±72.5***	23.0±28.4	46.1±17.6*
地西洋	3.0	38.3±15.9***	16.5±9.7	3.3±2.19	164±71.9***	5.9±9.2	15.8±13.4

与空白对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

3.3 小鼠对反复 ig 蛇床子的耐受性

实验结果显示,地西洋组小鼠站立次数于给药第1、3、5、15天明显少于空白对照组 ($P<0.05, 0.01, 0.001, 0.01$);生药组小鼠站立次数于给药第1、5、15天明显少于空白对照组 ($P<0.01, 0.001, 0.001$);65%醇提取物组小鼠站立次数于给药第5天明显少于空白对照组 ($P<0.05$);95%醇提取物组小鼠站立次数于给药第1、3、5、15天明显少于空白对

照组 ($P<0.01, 0.05, 0.01, 0.05$)。与空白对照组比较,地西洋组小鼠在给药后的前5d自主活动次数逐渐减少,给药2周后,第15天自主活动次数开始增加;而蛇床子生药、65%醇提取物、95%醇提取物组随给药时间的延长,对小鼠自主活动抑制作用逐渐加强,见表3。这表明,随地西洋给药时间的延长(2周后)小鼠对药物出现耐受性,而对蛇床子未表现出耐受性。

表3 反复 ig 蛇床子对小鼠自主活动的耐受性($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	给药第1天		给药第3天		给药第5天		给药第15天	
		活动次数	站立次数	活动次数	站立次数	活动次数	站立次数	活动次数	站立次数
空白对照	—	19.0±10.6	72±19.8	12.9±4.2	64±22.2	14.2±4.78	70±18.6	18.0±10.3	56±14.8
蛇床子生药	665.2	17.8±5.51	43±9.9**	14.3±3.8	55±11.8	14.5±6.77	41±10.7***	8.5±5.02**	34±9.4***
蛇床子65%醇提取物	62.5	22.0±6.94	73±18.6	16.7±7.3	55±19.0	13.1±7.0	54±20.6*	13.6±6.57	45±20.1
蛇床子95%醇提取物	62.5	19.4±5.48	46±7.6**	9.6±5.3	47±15.5*	13.0±3.06	44±13.0**	9.5±5.15*	42±8.6*
地西洋	3.0	27.7±11.9	49±31.3*	14.2±5.5	36±17.3**	13.3±11.4	21±17.1***	13.7±7.45	26±18.9**

与空白对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

在给药第3、15天,蛇床子各给药组小鼠睡眠潜伏期与空白对照和地西洋组比较均无显著差异。除空白对照组外的其他各组小鼠睡眠持续时间于给药第3、15天均显著长于空白对照组 ($P<0.001$);给药第3天,空白对照组、蛇床子生药组、65%醇提取物组、95%醇提取物组小鼠睡眠持续时间均明显短于地西洋组 ($P<0.001, 0.05, 0.001, 0.05$);在给药第15天,空白对照组、65%醇提取物组小鼠睡眠持续时间明显短于地西洋组 ($P<0.001, 0.05$),而生药组显著

长于地西洋组 ($P<0.001$),95%醇提取物组则与之接近。结果见表4。这表明随用药时间延长,地西洋对小鼠催眠作用减弱,出现药物耐受;而小鼠对蛇床子未出现药物耐受。

4 讨论

巴比妥类和苯二氮草类(BDZ)镇静催眠药均可出现宿醉反应和耐受性。宿醉反应表现为服药次晨出现头晕、嗜睡、精细运动不协调及定向障碍等,这可能是由于药物在体内消除缓慢,作用延缓所致,因

表4 反复ig蛇床子对小鼠睡眠时间的耐受性($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	给药第3天		给药第15天	
		潜伏期/min	睡眠时间/min	潜伏期/min	睡眠时间/min
空白对照	—	9.57±9.76	44.89±12.74▲▲▲	6.41±4.63	44.29±26.79▲▲▲
蛇床子生药	665.2	7.98±9.44	138.63±32.33***▲	3.84±1.07	250.35±40.29***▲▲▲
蛇床子65%醇提取物	62.5	7.33±6.11	97.57±16.44***▲▲▲	7.17±8.79	107.47±38.72***▲
蛇床子95%醇提取物	62.5	7.78±6.72	148.64±20.86***▲	5.56±2.59	149.45±47.78***
地西洋	3.0	3.25±0.67	192.30±27.48***	2.96±1.89	153.17±69.69***

与空白对照组比较:*** $P<0.001$

与地西洋组比较:▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.001$

此驾驶员、高空作业、机器操作人员服用此类药物后应警惕宿醉反应。耐受性是短期内反复服用抗失眠药引起药效逐渐降低,需加大剂量才能维持原来预期作用的一种适应性状态和结果,所以长期应用后突然停药可出现戒断症状,表现为失眠、焦虑、兴奋、心动过速、呕吐、出汗及震颤,甚至惊厥,还可能出現感冒样症状及感觉障碍。产生耐药的主要原因可能是与对神经组织药物产生适应性和诱导肝药酶加速自身代谢有关。有研究表明BDZ耐受性的产生与GABA_A受体亚单位mRNA的量改变和γ-氨基丁酸/苯二氮草类受体(GABA/BZR)氯离子通道复合功能关系密切^[7-8]。所以利用我国得天独厚的中药资源研发适合于临床应用的、理想的、催眠镇静药很有现实意义。

蛇床子主要含挥发油、香豆素类、单萜多醇类、糖类、倍半萜类、微量元素等。近年来对蛇床子的有效成分的研究主要集中在香豆素类,结果表明蛇床子素约占总香豆素的60%,量较高^[9]。前期研究显示,蛇床子醇提取物的催眠作用较强,等剂量的总香豆素次之,水提物和挥发油未见明显的镇静催眠作用^[5],相关的宿醉反应和耐受性未见报道。本实验结果表明,蛇床子无论是生药还是不同浓度(65%、95%)的醇提取物均有镇静催眠作用,且醒后宿醉反应比地西洋弱。随着用药时间的延长,蛇床子对小鼠自主活动的抑制作用和催眠作用均逐渐增强,未表现出耐受;而地西洋对小鼠的镇静催眠会出现药材耐受性。因此表明蛇床子具有镇静、催眠作用,且作为治疗失眠的新药,耐受性和宿醉反应等不良反应较小。直接给以生药未损失药材任何成分;乙醇提取物溶出成分也较多,含挥发油、总香豆素、萜类等成分,推测蛇床子的镇静催眠作用可能是多种成分协同作用的结果,也可能是药物在动物体内产生新

的代谢产物发挥作用。无宿醉和耐受现象也可能是蛇床子中其他成分综合作用的结果。

理想的镇静催眠药物应能快速诱导睡眠,无次日残留作用,不影响记忆功能,长期使用无依赖或戒断症状。本实验证实蛇床子各给药组潜伏期与地西洋无显著差异,能快速诱导睡眠,显著延长持续睡眠时间,且不良反应中宿醉反应和耐受性较地西洋小,现代药理学研究还显示蛇床子有促进记忆作用,这些为催眠镇静新药的研发提供了有价值的资料。对于蛇床子各提取物中的主要成分及其量、镇静催眠作用、宿醉反应和耐受性小的机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 何蔚,连其深,刘建新.蛇床子素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中草药,2009,40(1):86-89.
- [2] 张晓丹,余迎梅,范春兰,等.蛇床子素对阿霉素心脏毒性的影响[J].现代药物与临床,2009,24(6):358-360.
- [3] 上官珠.蛇床子总香豆素对中枢神经系统的抑制作用[J].中国药理通讯,1994,11(3):25.
- [4] 周青.蛇床子素对中枢神经系统的抑制作用[J].赣南医学院学报,1998,18(2):100-101.
- [5] 贺娟,冯玛莉,刘霞,等.蛇床子提取物的镇静催眠作用[J].山西中医,2007,23(5):61-62.
- [6] 李宝莉,夏传涛,袁秉祥.不同提取工艺的酸枣仁油对小鼠镇静催眠作用的影响[J].西安交通大学学报:医学版,2008,29(2):227-229.
- [7] 郭文,王丽.用Ro15-4513逆转氟西汀耐受性并观察GABA_A受体亚单位表达的影响[J].中国当代儿科杂志,2003,5(5):412-416.
- [8] 廖建湘,王丽,左启华.氯硝安定抗惊厥耐受及停药后脑内苯二氮草类受体的变化[J].中华儿科杂志,1998,36(5):286-289.
- [9] 周则卫,刘培勋.蛇床子化学成分及抗肿瘤活性的研究进展[J].中国中药杂志,2005,30(17):1309-1310.

(收稿日期 2009-09-17)