

无糖型宁心安神糖浆对小鼠镇静催眠作用的研究

王 键, 陈 婧

广东省公安边防总队医院, 广东 深圳 518023

摘 要: **目的** 研究无糖型宁心安神糖浆 (SNAS) 的镇静、催眠作用。**方法** 采用自主活动试验、戊巴比妥钠阈上催眠剂量试验、睡眠试验、戊巴比妥钠阈下催眠剂量试验, 每个试验均选择 ICR 小鼠 60 只, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组, 安神补脑液组, 蔗糖型宁心安神糖浆组, SNAS 高、中、低剂量 (100、50、25 mL/kg) 组, 观察 SNAS 对小鼠的镇静和催眠作用。**结果** SNAS 能明显减少小鼠的自主活动次数, 增加阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡数量, 延长小鼠睡眠时间, 缩短入睡潜伏期。**结论** 无糖型宁心安神糖浆具有明显的镇静、催眠作用。

关键词: 无糖型宁心安神糖浆; 镇静; 催眠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)04-0360-03

Sedation and hypnotism of Sugar-free Ningxin Anshen Syrup in mice

WANG Jian, CHEN Jing

General Hospital of Public Security Frontier Corps in Guangdong Province, Shenzhen 518023, China

Abstract: Objective To study the sedative and hypnotic effects of Sugar-free Ningxin Anshen Syrup (SNAS). **Methods** The effects of SNAS on sedation and hypnotism in mice were observed by spontaneous behavior test, pentobarbital sodium hypnosis test (subthreshold and suprathreshold dosages), and sleeping test, in which 60 ICR mice were randomly divided into six groups such as control, Anshenbunao Syrup, Ningxin Anshen Syrup, and SNAS high-, mid-, and low-dose (100, 50, and 25 mL/kg) groups. **Results** SNAS could apparently inhibit the spontaneous behavior, increase the number of sleeping mice by pentobarbital sodium (subthreshold dosage), prolong the sleeping time, and shorten the sleeping latent period of mice. **Conclusion** SNAS has obvious sedative and hypnotic effects.

Key words: Sugar-free Ningxin Anshen Syrup (SNAS); sedation; hypnotism

宁心安神糖浆是由五味子、灵芝、黄芪等几味中药组成, 主要用于治疗神经衰弱、体弱多病、乏力、食欲不振、失眠等症, 是在临床应用多年的医院制剂, 疗效显著, 未见不良反应。由于用药者中有相当一部分是糖尿病患者, 为了增强临床上的适应性, 笔者在其基础上进行工艺改造, 研制成无糖型宁心安神糖浆 (Sugar-free Ningxin Anshen Syrup, SNAS), 并对其镇静、催眠的药理作用进行初步研究, 为深入探讨其镇静、催眠作用的临床机制提供依据。

1 材料

1.1 药品

SNAS, 自制, 木糖醇型, 提取物的量为 35 mg/mL, 批号 20110907; 蔗糖型宁心安神糖浆, 自制, 提取物的量为 35 mg/mL, 批号 20110812。阳

性对照药: 安神补脑液, 吉林敖东延边药业股份有限公司产品, 批号 1007011; 注射用戊巴比妥钠, 中国医药集团上海化学试剂有限公司产品, 规格 1 g/瓶, 批号 WS20050411。

1.2 仪器

XZ—4 小鼠自主活动计数器 (中国医学科学院药物研究所)。

1.3 动物

健康成年 ICR 小鼠, 体质量 (20±2) g, 购自齐齐哈尔医学院实验动物中心, 合格证号 SYXK (黑) 2008-004。

2 方法

2.1 动物分组及给药

取 ICR 小鼠 60 只, 随机分成 6 组: 空白对照组, 阳性对照药安神补脑液组 (50 mL/kg), 蔗糖型

收稿日期: 2012-04-24

作者简介: 王 键 (1984—), 男, 硕士研究生, 主要从事医院药学、药理学研究工作。Tel: 13902456009 E-mail: wjainagn2@yeah.net

宁心安神糖浆组 (100 mL/kg), SNAS 高、中、低剂量 (100、50、25 mL/kg) 组, 每组 10 只, 雌雄各半, ig 给药。空白对照组 ig 生理盐水, 1 次/d, 连续 7 d。

2.2 自主活动试验^[1]

动物按 2.1 项下分组及给药, 末次给药后 1 h 将小鼠放入自主活动仪中, 适应 5 min 后, 通过自主活动仪测量 5 min 内各组小鼠自主活动次数。给药组与对照组交替进行试验, 以避免面时间差对动物自主活动产生的影响。计算自主活动抑制率。

自主活动抑制率 = $1 - \frac{\text{给药组小鼠自发活动数}}{\text{空白对照组小鼠自发活动数}}$

2.3 戊巴比妥钠阈上催眠剂量试验

2.3.1 戊巴比妥钠剂量的选择^[2] 给小鼠 ip 戊巴比妥钠, 30 min 内小鼠翻正反射消失达到 1 min 以上者, 说明其进入睡眠状态。试验前通过预试验确定使小鼠完全入睡, 但又不使睡眠时间过长 (≤ 10 min) 的戊巴比妥钠的剂量为 35 mg/kg。

2.3.2 试验方法 动物按 2.1 项下分组及给药, 末次给药 50 min 按 35 mg/kg 剂量给小鼠 ip 戊巴比妥钠溶液。记录戊巴比妥钠注射时间、小鼠入睡时间及睡眠结束时间, 入睡时间与注射时间差计为睡眠潜伏期, 睡眠结束时间与入睡时间差计为睡眠时间。给药组与对照组交替进行试验, 观察被试药物和戊巴比妥钠合用对小鼠睡眠潜伏期的缩短及睡眠时间的延长作用。

2.4 睡眠试验^[3]

睡眠以翻正反射消失为指标。当小鼠置于背卧位时, 能立即翻正身位, 如超过 30~60 s 不能翻正者为翻正反射消失, 即为进入睡眠; 翻正反射恢复, 即为动物觉醒。翻正反射消失至恢复的这段时间为动物睡眠时间。动物按 2.1 项下分组及给药, 观察给药后 3 h 内各组小鼠的睡眠现象, 记录各组小鼠入睡数及睡眠时间。

2.5 戊巴比妥钠阈下催眠剂量试验^[4-5]

试验前通过预试验确定戊巴比妥钠阈下催眠剂量为 30 mg/kg, 即 90%~100% 小鼠翻正反射不消失的戊巴比妥钠最大阈剂量。

小鼠按 2.2 项下方法给药, 末次给药后 50 min, 各组小鼠均按 30 mg/kg 剂量 ip 戊巴比妥钠溶液, 记录戊巴比妥钠注射时间及小鼠入睡的时间和睡眠结束时间。给药组与对照组交替进行试验, 30 min 内翻正反射消失达 1 min 以上的小鼠, 表明其已进

入睡眠, 并比较给药组与对照组入睡动物的数量有无统计学差异。

2.6 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较给药组和对照组间的差异用 t 检验法; 计数资料用 χ^2 检验法评价对照组与给药组入睡动物数之间的差别。

3 结果

3.1 对小鼠自主活动的影响

与空白对照组相比, SNAS 高剂量组能明显减少小鼠 5 min 内自主活动次数, 差异非常显著 ($P < 0.01$); SNAS 中、低剂量组也有比较明显的抑制作用, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。安神补脑液组、蔗糖型宁心安神糖浆组与 SNAS 中剂量组的作用效果相似, 与空白对照组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对小鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的的影响

SNAS 中、高剂量组、安神补脑液组和蔗糖型宁心安神糖浆组与空白对照组相比, 均能显著缩短小鼠睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 差异非常显著 ($P < 0.01$); SNAS 低剂量组也有较明显的作用, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.3 睡眠试验

结果显示, 6 组小鼠在规定时间内均未入睡。

3.4 对小鼠睡眠率的影响

安神补脑液, 蔗糖型宁心安神糖浆, SNAS 高、中、低剂量组分别有 8、9、9、8、6 只小鼠入睡。SNAS 各剂量组、阳性对照药组均可显著增加戊巴比妥钠阈下剂量小鼠的睡眠率, 与空白对照组相比差异有非常显著性 ($P < 0.01$)。见表 1。

4 讨论

SNAS 中剂量组和高剂量组小鼠的自主活动抑制率分别为 44.32% 和 36.61%, 可使小鼠的自主活动明显减少, 说明有明显抑制小鼠自主活动的作用, 提示该制剂中剂量和高剂量具有镇静作用。与蔗糖型宁心安神糖浆组相比, 中剂量组的作用与之相当, 高剂量组略高于后者。

由于戊巴比妥钠通过肝药酶代谢, 对此酶有抑制作用的药物, 也能使阈上剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠时间延长, 因此根据延长阈上剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间不好确定被试药物的性质, 故必须做其他试验并对试验结果进行综合分析。故本课题组用“睡眠实验”来进一步验证其作用性质。结果表

表 1 SNAS 对小鼠自主活动、睡眠潜伏期及睡眠时间、睡眠率的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 1 Effects of SNAS on spontaneous behavior, sleeping latent period, sleeping time, and sleep rate in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂 量/ (mL·kg ⁻¹)	自主活动 (5 min 内)		睡眠潜伏期/min	睡眠时间/min	睡眠率/%
		平均活动/次	抑制率/%			
空白对照	—	194.60±33.58	0	9.01±3.59	9.45±4.78	0
安神补脑液	50	121.80±39.14*	47.57*	5.25±2.01**	39.91±12.23**	80**
蔗糖型宁心安神糖浆	100	124.40±19.78*	36.07*	4.05±1.98**	38.43±11.22**	90**
SNAS	100	108.60±28.00**	44.32**	3.86±1.89**	40.57±15.56**	90**
	50	123.50±24.17*	36.61*	4.65±3.47**	31.86±9.79**	80**
	25	137.20±26.26*	29.90*	6.81±2.94**	25.52±6.21*	60**

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

明, 各组小鼠均未入睡, 表明受试药物催眠作用的机制可能不是直接抑制中枢神经系统。

4.3 本课题组通过观察 SNAS 对阈上剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠时间、睡眠潜伏期及阈下剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠率的影响等试验来评价 SNAS 对小鼠的催眠作用, 并与蔗糖型宁心安神糖浆进行了对照。结果表明, SNAS 中剂量和高剂量均能显著延长阈上剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间, 明显加快小鼠入睡时间, 同时 SNAS 高剂量还可明显增加阈下剂量戊巴比妥钠的小鼠入睡只数。提示 SNAS 对戊巴比妥钠有协同的催眠作用。与蔗糖型宁心安神糖浆相比, 低、中剂量 SNAS 的作用略低于后者, 高剂量的与之相当。

综上所述, 经过处方改良而来的 SNAS 对试验小鼠具有良好的镇静、催眠作用, 作用不弱于原临

床制剂蔗糖型宁心安神糖浆, 且具有更好的临床适应性, 值得进一步研发与推广应用。

参考文献

- [1] 王风云, 王 娜, 王克芳, 等. 安神宁胶囊对小鼠镇静、催眠和失血性贫血的影响 [J]. 河北中医药学报, 2011, 26(1): 7-8.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修, 等. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 804-806.
- [3] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 660-670.
- [4] 饶曼妮, 杨宏图, 罗焕敏, 等. 五味子宁神口服液的镇静及催眠作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2630-2631.
- [5] 冯桂英, 王建英, 陈培继. 五参安神合剂对小鼠镇静、催眠和免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 22(6): 67-68.