

罗布麻叶水提物镇静催眠作用研究

何伟¹, 王莉¹, 黄景凤¹, 刘磊¹, 刘小愉¹, 都田芳², 李治建², 马丽^{2*}, 买买提·艾力^{2*}

1. 阿勒泰戈宝茶股份有限公司, 新疆阿勒泰 836500

2. 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 新疆乌鲁木齐 830049

摘要: 目的 探讨罗布麻叶水提物(water extract of *Apocynum venetum* leaves, AVLWE)镇静催眠作用及机制。方法 随机将ICR小鼠分为对照组、右佐匹克隆(阳性药, 0.40 mg·kg⁻¹)组和AVLWE低、中、高剂量(0.58、1.17、2.34 g·kg⁻¹)组, 每天ig给药1次, 连续4周, 每周称体质量; 于末次给药前1 d给药60 min后, 应用旷场视频分析系统检测各组小鼠5 min自主活动; 于末次给药45 min后, 各组动物ip 1%戊巴比妥钠(35 mg·kg⁻¹, 阈下催眠剂量), 记录30 min内入睡潜伏期、入睡动物数、睡眠时间; 结束后麻醉处死动物, 取脑称质量并计算脑系数。SD大鼠分为对照组、模型组、右佐匹克隆(阳性药, 0.27 mg·kg⁻¹)组和AVLWE低、中、高剂量(0.40、0.81、1.62 g·kg⁻¹)组, 每天ig给药1次, 连续4周, 每周称体质量; 除对照组外, 给药第28、29天ip对氯苯丙氨酸(PCPA)制备大鼠失眠模型, 给药结束称取脑质量并计算脑系数, 取下丘脑, ELISA试剂盒测定5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量。结果 小鼠实验结果表明, 与对照组比较, 各给药组第1~4周体质量均显著降低($P < 0.01$); 右佐匹克隆片和AVLWE中、高剂量组睡眠发生率均显著增加($P < 0.05, 0.01$); 右佐匹克隆片和AVLWE中、高剂量组睡眠时间显著延长($P < 0.05$); AVLWE低、中、高剂量组脑系数均显著升高($P < 0.01$)。大鼠实验结果表明, 与对照组比较, AVLWE高剂量组第1~4周体质量均显著降低($P < 0.05, 0.01$); 与模型组比较, AVLWE高剂量组脑系数显著升高($P < 0.05$); 右佐匹克隆片组、AVLWE高剂量组DA水平显著降低($P < 0.05$), 5-HIAA水平显著升高($P < 0.01$), AVLWE低、中、高剂量组5-HT水平显著升高($P < 0.05, 0.01$)。结论 AVLWE具有改善睡眠的作用, 机制可能与上调下丘脑5-HT水平、下调DA水平有关。

关键词: 罗布麻叶水提物; 镇静催眠; 神经递质; 5-羟色胺; 多巴胺; 5-羟吲哚乙酸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)02-0274-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.010

Sedative and hypnotic effects of water extract of *Apocynum venetum* leaves

HE Wei¹, WANG Li¹, HUANG Jingfeng¹, LIU Lei¹, LIU Xiaoyu¹, DU Tianfang², LI Zhijian², MA Li², Aili Maimaiti²

1. Altay Gebao Tea Co., Ltd., Altay 836500, China

2. Laboratory of Toxicology, Institute of Traditional Uighur Medicine of Xinjiang, Urumqi 830049, China

Abstract: **Objective** To explore the sedative and hypnotic effects of water extract of *Apocynum venetum* leaves (AVLWE) and its preliminary mechanism. **Methods** ICR mice were randomly divided into control group, dexzopicron (positive drug, 0.40 mg·kg⁻¹) group and AVLWE low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.58, 1.17, 2.34 g·kg⁻¹), ig once a day for four weeks, and body weight was weighed weekly. After 60 min of administration one day before the last administration, open field video analysis system was used to detect 5 min autonomous activities of mice in each group. 45 min after the last administration, animals in each group were given a subthreshold hypnotic dose of 1% pentobarbital sodium (35 mg·kg⁻¹), and the sleep latency, number of sleeping animals and sleep time within 30 min were recorded. After anesthesia, the animals were killed, the brain was weighed and the brain coefficient was calculated. SD rats were divided into control group, model group, dexzopicron (positive drug, 0.27 mg·kg⁻¹) group and AVLWE low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.40, 0.81, 1.62 g·kg⁻¹), ig once a day for four weeks, and body weight was weighed weekly. Except for the control group, the insomnia model of rats was prepared by ip p-chlorophenylalanine (PCPA) on the 28th and 29th day of administration. At the end of administration, the brain weight was measured and the brain coefficient was

收稿日期: 2021-06-07

基金项目: 新疆维吾尔自治区重大科技专项项目(2016A03006, 2016A03006-2, 2016A03006-4)

第一作者: 何伟(1986—), 男, 汉, 硕士, 工程师, 主要从事罗布麻产品研究。Tel: 13579263002 E-mail: 64432577@qq.com

*共同通信作者: 马丽(1983—), 女, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: 83988251@qq.com

买买提·艾力(1971—), 男, 主治医师, 研究方向为中药药理学。E-mail: 181097825@qq.com

calculated. The hypothalamus was taken and the contents of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were determined by ELISA kit method. **Results** The results of mouse experiment showed that compared with the control group, the body weight of each administration group was significantly decreased from week one to four ($P < 0.01$). The incidence of sleep in dexzopiclone tablets and AVLWE medium and high dose groups was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); Sleep time of dexzopiclone tablets and AVLWE medium and high dose groups was significantly prolonged ($P < 0.05$); The brain coefficients of AVLWE low-dose, medium-dose and high-dose groups were significantly increased ($P < 0.01$). Experimental results in rats showed that, compared with control group, body weight of AVLWE high-dose group was significantly decreased from week one to four ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, brain coefficient of AVLWE high-dose group was significantly increased ($P < 0.05$); DA was significantly decreased ($P < 0.05$) and 5-HIAA was significantly increased ($P < 0.01$) in dexzopiclone tablet group and high dose AVLWE group, while 5-HT was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$) in low, medium and high dose AVLWE groups. **Conclusion** AVLWE has the effect of improving sleep. The mechanism of action may be related to the content of 5-HT and DA.

Key words: water extract of *Apocynum venetum* leaves; sedation and hypnosis; neurotransmitter; 5-hydroxytryptamine; dopamine; 5-hydroxyindoleacetic acid

睡眠剥夺或慢性睡眠限制(失眠)已成为一个严峻的健康问题,大部分失眠由一些社会因素引起,如电子产品和网络的广泛使用、夜班或加班、以及慢性病等^[1-3]。研究表明,失眠会导致一些与衰老相关的疾病,包括慢性炎症、阿尔茨海默病和心血管疾病^[4],甚至在个人严重睡眠不足时导致死亡^[5]。罗布麻 *Apocynum venetum* L. 是夹竹桃科罗布麻属多年生宿根草本植物,唐代《新修本草》、明代《救荒本草》称“漆泽”,近代《中国高等植物》称“茶叶花”。罗布麻(红麻)叶具有调血脂、降血压、降血糖^[6]、解郁安神、清热消炎、利尿消肿、抗氧化等功效。研究证实,罗布麻多酚、罗布麻总黄酮是罗布麻叶中的活性成分^[7],罗布麻叶泡茶(每日剂量为3~5 g,用开水冲泡当茶喝,服用2~11周)对人睡眠有明显的改善作用^[8]。中医认为罗布麻归肝经,能养心安神,平肝,主治神经衰弱、失眠心悸^[9],但其药理作用特点尚不清楚。本实验拟通过戊巴比妥钠阈下催眠和自发活动实验,以及对失眠大鼠脑内5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和多巴胺(DA)等中枢神经递质影响的研究,初步探讨罗布麻(红麻)叶水提物(water extract from *Apocynum venetum* leaves, AVLWE)镇静催眠作用及机制。

1 材料

1.1 动物

SPF级ICR小鼠,雄性,50只,5~6周龄,购入时体质量13.7~19.5 g,适应性饲养,使用时体质量21.2~25.0 g; SPF级SD大鼠,雄性,60只,购入时5~6周龄,体质量80~120 g,使用时体质量170.2~223.7 g,供应单位均为新疆医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(新)2018-0002,新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所实验动物使

用许可证号SYXK(新)2018-0001,实验伦理学批准号nGLP2019-006。大鼠饲养室温度(23 ± 3) °C、湿度40%~70%、噪音<85 dB,12 h/12 h白天和黑夜循环照明。

1.2 药物与主要试剂

AVLWE,批号20181228,棕褐色粉末,总黄酮质量分数(以芦丁计)为7.3%,由阿勒泰戈宝茶股份有限公司提供;右佐匹克隆片,批号190305,成都康弘药业集团股份有限公司;0.9%氯化钠注射液,批号N18012106-1,四川科伦药业股份有限公司;戊巴比妥钠,批号AM00469,北京化学试剂公司,德国进口分装Q/H82-F158-2002;对氯苯丙氨酸(PCPA),批号SHBK3607,美国Sigma公司;5-HT、5-HIAA和DA测试盒均购自上海酶联科技生物有限公司(批号202009)。

1.3 主要仪器

XR-XY1032旷场视频分析系统购自上海欣软有限公司;高速离心机购自美国Thermo公司;Tecan Infinite F50酶标仪购自瑞士帝肯公司。

2 方法

2.1 AVLWE对小鼠镇静催眠作用

雄性ICR小鼠50只,随机分为5组,每组10只,分别为对照组、右佐匹克隆片(阳性药,0.40 mg·kg⁻¹)组和AVLWE低、中、高剂量(0.58、1.17、2.34 g·kg⁻¹,临床等效剂量的1、2、4倍)组。各组ig给药,对照组ig给予纯水,每天1次,连续4周,每周称体质量。于末次给药前1 d给药60 min后,应用旷场视频分析系统检测各组小鼠5 min自主活动,动物须在检测开始前2 min放入旷场箱内适应;于末次给药45 min后,各组动物ip 1%戊巴比妥钠阈下催眠剂量(35 mg·kg⁻¹,给药体积3.5 mL·kg⁻¹),记录30 min

内入睡潜伏期、入睡动物数(翻正反射消失达60 s以上者)、睡眠时间^[10]。结束后麻醉处死动物,取脑称质量并计算脑系数。

脑系数=脑湿质量/体质量

2.2 AVLWE对失眠大鼠脑神经递质的影响

雄性SD成年大鼠60只,按体质量随机分为6组,每组10只,分别为对照组、模型组、右佐匹克隆片(阳性药,0.27 mg·kg⁻¹)组和AVLWE低、中、高剂量(0.40、0.81、1.62 g·kg⁻¹)组。ig给药,每天1次,连续4周,对照组、模型组ig纯水,每周称体质量。除对照组外,采用ip PCPA(临用前用生理盐水配制成混悬液)制备失眠大鼠模型^[11-12],给药第28天,按照400 mg·kg⁻¹(10 mL·kg⁻¹) ip PCPA造模,给药第29天按照180 mg·kg⁻¹(10 mL·kg⁻¹)再次ip PCPA造模,同时按组别ig给药,末次给药后1 h麻醉处死动物,快速取出脑组织,称取脑质量并计算脑系数。4℃分离出下丘脑后于生理盐水中洗净,锡纸包裹存入液氮。取出冻存组织,制备匀浆,离心取上清液,ELISA试剂盒法检测下丘脑神经递质5-HT、DA、5-HIAA含量。

2.3 统计方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 16.0软件进行统计处理。用Leven's test法检验方差齐性。如

果方差齐,用单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析,如果ANOVA有统计学意义,用LSD test(参数法)进行比较分析。如果方差不齐,则用Kruskal-Wallis检验,如Kruskal-Wallis检验有统计学意义,则用Dunnett's test(非参数方法)进行比较分析,评价时考虑统计学差异和生物学意义。

3 结果

3.1 AVLWE对正常小鼠镇静催眠作用

3.1.1 AVLWE对正常小鼠体质量的影响 与对照组比较,各给药组第1~4周体质量均显著降低($P < 0.01$)。见表1。

3.1.2 AVLWE对正常小鼠入睡情况的影响 对照组、右佐匹克隆片组和AVLWE低、中、高剂量组动物入睡率分别为20%、90%、40%、80%、80%,与对照组比较,右佐匹克隆片组睡眠发生率显著增加($P < 0.01$),AVLWE中、高剂量组睡眠发生率均显著增加($P < 0.05$);与对照组比较,右佐匹克隆片组睡眠时间显著延长($P < 0.05$),AVLWE中、高剂量组睡眠时间亦显著延长($P < 0.05$);右佐匹克隆片、AVLWE对小鼠入睡潜伏期未见明显影响。见表2。

3.1.3 对小鼠行为学的影响 与对照组比较,右佐匹克隆片组和AVLWE低、中、高剂量组动物自主活

表1 AVLWE对正常小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of AVLWE on mice body weight ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		给药前	给药第1周	给药第2周	给药第3周	给药第4周
对照	—	23.6±1.2	31.9±2.3	35.7±2.5	36.9±2.9	35.9±2.8
右佐匹克隆片	0.000 4	23.0±1.0	28.0±2.3**	30.8±1.9**	33.1±2.1**	33.8±2.1
AVLWE	0.58	22.9±1.2	28.4±1.9**	30.8±1.9**	32.8±2.3**	31.7±2.5**
	1.17	23.1±1.0	26.9±1.0**	30.0±1.6**	32.4±1.4**	31.5±1.0**
	2.34	23.0±1.0	27.2±2.3**	30.3±2.2**	32.2±1.6**	31.2±1.6**

与对照组比较:** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表2 AVLWE对正常小鼠入睡情况的影响($n=10$)

Table 2 Effect of AVLWE on sleep condition of mice ($n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	入睡动物数	未入睡动物数	睡眠发生率/%	入睡潜伏期/min	睡眠时间/min
对照	—	2	8	20	6.0±1.4	6.5±2.1
右佐匹克隆片	0.000 4	9	1	90**	5.0±1.5	35.9±18.8*
AVLWE	0.58	4	6	40	5.3±2.1	16.0±17.7
	1.17	8	2	80*	5.3±1.8	23.1±19.2*
	2.34	8	2	80*	5.3±1.3	29.4±17.3*

与对照组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

动总路程、总时间及外围进入次数有降低趋势,但无统计学差异。见表3。

3.1.4 对小鼠脑系数的影响 与对照组比较,各组动物脑湿质量均无统计学差异,但AVLWE低、中、高剂量组脑系数均显著升高($P<0.01$)。见表4。

3.2 AVLWE对失眠大鼠脑神经递质的影响

3.2.1 AVLWE对大鼠体质量的影响 与对照组比较,AVLWE高剂量组第1~4周体质量均显著降低($P<0.05, 0.01$),其余各组均无统计学差异。见表5。

3.2.2 AVLWE对失眠大鼠脑系数的影响 与对照组比较,AVLWE高剂量组禁食体质量显著降低($P<0.01$);模型组动物脑湿质量显著降低($P<0.05$),脑系数亦有降低趋势;AVLWE中、高剂量组脑湿质量显著降

低($P<0.01$)。与模型组比较,AVLWE高剂量组脑系数明显升高($P<0.05$)。见表6。

3.2.3 AVLWE对失眠大鼠下丘脑神经递质5-HT、5-HIAA和DA水平的影响 与对照组比较,模型组5-HT、5-HIAA水平显著降低($P<0.05, 0.01$),DA水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,右佐匹克隆片组、AVLWE高剂量组DA显著降低($P<0.05$)、5-HIAA显著升高($P<0.05, 0.01$),AVLWE低、中、高剂量组5-HT显著升高($P<0.05, 0.01$),右佐匹克隆片组有升高趋势,但无统计学差异。见表7。

4 讨论

睡眠是一种生理状态,对个人的生活质量至关重要,在大多数人的一天中占据1/4~1/3的时间。

表3 AVLWE对正常小鼠自主活动的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of AVLWE on autonomous activities of mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	总路程/mm	总时间/s	外围进入次数
对照	—	8 405.91±2 072.88	228.52±75.12	17.90±9.84
右佐匹克隆片	0.000 4	7 409.87±2 326.66	218.40±98.65	15.80±7.64
AVLWE	0.58	8 154.91±3 580.03	208.80±94.66	17.10±10.25
	1.17	7 362.38±2 204.50	204.29±93.24	14.50±9.06
	2.34	7 531.09±3 516.25	198.18±86.60	16.30±9.27

表4 AVLWE对正常小鼠脑系数的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Influence of AVLWE on brain coefficient ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g	脑湿质量/g	脑系数/%
对照	—	35.24±2.39	0.415±0.023	1.18±0.10
右佐匹克隆片	0.000 4	32.10±2.61**	0.403±0.023	1.26±0.07
AVLWE	0.58	31.26±2.41**	0.417±0.030	1.34±0.13**
	1.17	30.75±1.27**	0.410±0.025	1.34±0.11**
	2.34	30.50±1.37**	0.419±0.022	1.38±0.11**

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表5 AVLWE对大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effect of AVLWE on body weight of insomnia rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		给药前	第1周	第2周	第3周	第4周
对照	—	198.46±12.07	257.50±16.79	300.94±24.78	325.07±31.93	339.70±30.77
模型	—	198.81±11.79	257.07±11.53	299.10±14.72	326.13±19.18	330.09±20.49
右佐匹克隆片	0.000 27	197.12±13.28	255.40±14.66	298.07±19.30	314.31±21.98	332.98±28.48
AVLWE	0.40	198.50±13.73	251.30±14.15	294.93±18.22	326.32±21.49	338.23±23.24
	0.81	197.94±12.77	247.24±15.62	291.91±17.87	326.31±20.27	334.77±18.30
	1.62	196.87±10.80	240.66±11.92*#	278.08±14.13***	298.73±26.79*##	304.51±18.76***

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$;与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group

表6 AVLWE对失眠大鼠脑系数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 6 Influence of AVLWE on insomnia rats brain coefficient ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	禁食体质量/g	脑湿质量/g	脑系数/%
对照	—	340.01±28.80	1.917±0.101	0.57±0.05
模型	—	327.59±18.66	1.815±0.118*	0.55±0.03
右佐匹克隆片	0.000 27	329.97±27.72	1.835±0.072	0.56±0.04
AVLWE	0.40	331.98±22.52	1.861±0.080	0.56±0.04
	0.81	328.16±20.10	1.785±0.104**	0.55±0.04
	1.62	298.76±21.59**	1.777±0.070**	0.60±0.06 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: $^{\#}P < 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; $^{\#}P < 0.05$ vs model group表7 AVLWE对失眠大鼠下丘脑神经递质5-HT、DA、5-HIAA的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 7 Effect of AVLWE on neurotransmitter 5-HT, DA and 5-HIAA of insomnia rat hypothalamus ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	DA/(pg·mL ⁻¹)	5-HIAA/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	90.9±12.4	379.0±68.2	405.5±57.5
模型	—	73.9±5.3*	503.7±107.1**	300.5±51.2**
右佐匹克隆片	0.000 27	88.0±20.7	337.4±133.0 [#]	406.9±40.6 ^{##}
AVLWE	0.40	90.8±16.6 [#]	393.3±93.1	319.0±50.8
	0.81	97.7±9.8 ^{##}	412.0±153.9	359.0±39.5
	1.62	92.7±13.3 ^{##}	357.5±104.1 [#]	387.3±62.7 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: $^{\#}P < 0.05$ $^{\# \#}P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; $^{\#}P < 0.05$ $^{\# \#}P < 0.01$ vs model group

在睡眠中,身体的大部分系统处于合成状态,帮助免疫、神经、骨骼和肌肉系统恢复,这些系统对保持情绪、记忆和认知功能非常重要^[13]。失眠是一种常见的现象,会导致身心健康受损^[14],然而,现有的失眠治疗方案有限。尤其失眠和焦虑通常用苯二氮草类药物治疗,但苯二氮草类药物常引起失忆、头晕等副作用,如果长期使用,会有滥用和依赖的风险^[15]。因此,有必要开发出与苯二氮草作用机制不同的新药。罗布麻(红麻)叶具有解郁安神之功效,在生活中饮用罗布麻茶叶,发现其助睡眠作用明显,由于罗布麻(红麻)叶是药食同源的植物,长期食用是相对安全的,适合于日常摄入,以提高睡眠质量,减少苯二氮草类药物的摄入量。

在本研究中,右佐匹克隆片和 AVLWE 可促进戊巴比妥钠阈下剂量小鼠睡眠,证明其具有催眠镇静作用。已有文献报道给予小鼠罗布麻叶总黄酮,小鼠的运动距离与正常小鼠相比没有显著差异^[16],这与本研究结果一致,表明罗布麻叶对正常小鼠没有明显的中枢兴奋或抑制作用。AVLWE 可使小鼠、大鼠体质量明显降低,与之前的研究报道一致^[17],罗布麻具有利尿以及增加肠蠕动作用,从而

促进代谢功能,降低体质量^[18],引起动物脑系数的升高。

在中枢神经系统中,5-HT 水平与睡眠、抑郁、焦虑、攻击性、食欲、体温、性行为 and 疼痛感等的调节有关^[19]。5-HIAA 是脑内 5-HT 的代谢产物,其含量的增加代表 5-HT 的合成和代谢增强,脑内 5-HT 及 5-HIAA 含量的变化是反映大鼠失眠发生的指标之一。在大脑中,内源性神经递质如 DA、5-HT、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、组胺和神经肽被认为在睡眠机制中有重要作用^[20]。PCPA 是色氨酸羟化酶的阻滞剂,可抑制 5-HT 生物合成,PCPA 的作用特点是初期的镇静阶段,随后是睡眠减少和恢复阶段。给予大鼠 PCPA 可导致完全失眠或睡眠大大减少^[21]。由于 5-HT 与睡眠的关系,有研究认为 5-HT 系统是催眠的,当 5-HT 浓度降低,或脑干中缝背核(包含大脑的大多数 5-HT 能细胞体)被破坏后,睡眠减少^[22]。5-HT 在睡眠调节中的复杂作用部分是由于 5-HT 可能存在于大脑参与睡眠和觉醒控制的不同区域^[23]。本研究结果表明,AVLWE 改善了 PCPA 模型大鼠脑组织中神经递质 5-HT、DA 的水平,尤其能逆转 PCPA 引起的大脑组织 5-HT 的下

降。表明AVLWE抗失眠作用可能涉及到促进5-HT的生物合成过程,从而恢复或者协助恢复睡眠。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ghanem E, Al Bitar S, Dib R, et al. Sleep restriction alters the temporal expression of major histocompatibility complex class II molecules in murine lymphoid tissues [J]. Behav Brain Res, 2019, 362: 152-159.
- [2] Exelmans L, van den Bulck J. Bedtime mobile phone use and sleep in adults [J]. Soc Sci Med, 2016, 148: 93-101.
- [3] Caruso C C. Negative impacts of shiftwork and long work hours [J]. Rehabil Nurs, 2014, 39(1): 16-25.
- [4] Mullington J M, Haack M, Toth M, et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2009, 51(4): 294-302.
- [5] Vgontzas A N, Fernandez-Mendoza J, Liao D P, et al. Insomnia with objective short sleep duration: The most biologically severe phenotype of the disorder [J]. Sleep Med Rev, 2013, 17(4): 241-254.
- [6] 黄景凤, 王莉, 何伟, 等. 罗布麻叶水提取物对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的治疗作用及对肠道GLP-1蛋白表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 984-989.
Huang J F, Wang L, He W, et al. Therapeutic effect of water extract of *Apocynum venetum* leaves on STZ induced diabetic mice and its effect on intestinal GLP-1 protein expression [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 984-989.
- [7] 谭晓蕾, 彭勇. 罗布麻茶的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(8): 666-673, 680.
Tan X L, Peng Y. Research progress of *Apocynum venetum* tea [J]. Mod Chin Med, 2014, 16(8): 666-673, 680.
- [8] 中国医学科学院药物研究所高血压小组, 中国医学科学院阜外医院高血压小组. 罗布麻叶的临床疗效观察和实验研究 [J]. 新医药学杂志, 1975, 16(2): 26-27.
Hypertension Group, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Hypertension Group, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. Clinical observation and experimental study of *Apocynum venetum* leaves [J]. J Tradit Chin Med, 1975, 16(2): 26-27.
- [9] 丰云舒, 刘艳骄. 安徽地方中药中有关睡眠中药文献辑述 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(11): 1275-1278.
Feng Y S, Liu Y J. Literature compilation of sleep medicine in local medicine of Anhui [J]. World J Sleep Med, 2018, 5(11): 1275-1278.
- [10] 张忠亮, 王玉芹, 樊美珍. 培育蝉花改善小鼠睡眠功能的试验研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2016, 32(6): 663-667.
Zhang Z L, Wang Y Q, Fan M Z. Experimental study of effect for *Synnema* and mycelial of *Isaria cicadae* on sleeping [J]. J Harbin Univ Commer Nat Sci Ed, 2016, 32(6): 66.
- [11] 魏歆然, 郑雪娜, 裴芸, 等. 大鼠失眠模型造模中对氯苯丙氨酸混悬液改良法的探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9): 986-989.
Wei X R, Zheng X N, Pei Y, et al. An improved method for the preparation of Para-chlorobenzalanine suspension in a rat model of insomnia [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2018, 38(9): 986-989.
- [12] 高家荣, 季文博, 姜辉, 等. 酸枣仁-五味子药对醇水双提物对PCPA致失眠大鼠氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1635-1639.
Gao J R, Ji W B, Jiang H, et al. Effects of extracts from *Ziziphi spinosae semen* and *Schisandrae Chinensis fructus* on amino acid neurotransmitter in rats with insomnia induced by PCPA [J]. J Chin Med Mater, 2013, 36(10): 1635-1639.
- [13] Gottlieb D J, Bhatt D L. More evidence that we could all use a good night's sleep [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(2): 145-147.
- [14] Putnins S I, Griffin M L, Fitzmaurice G M, et al. Poor sleep at baseline predicts worse mood outcomes in patients with co-occurring bipolar disorder and substance dependence [J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(5): 703-708.
- [15] Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, et al. Side effects of treatment with benzodiazepines [J]. Psychiatr Danub, 2010, 22(1): 90-93.
- [16] 郑梅竹, 吴山力, 时东方, 等. 罗布麻叶总黄酮抗抑郁作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2468-2470.
Zheng M Z, Wu S L, Shi D F, et al. Antidepressive-like effects of total flavonoids from *Apocynum venetum* leaves and their mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(12): 2468-2470.
- [17] 杨守业, 包建华, 谢利民. 罗布麻叶水浸膏降血脂作用的研究 [J]. 中药通报, 1986, 11(6): 50-52.
Yang S Y, Bao J H, Xie L M. Study on hypolipidemic effect of *Apocynum venetum* leaf water extract [J]. China J Chin Mat Med, 1986, 11(6): 50-52.
- [18] 郭瑜, 何伟, 罗福祥, 等. 罗布红麻提取物单次给药及20天亚急性毒性实验研究 [J]. 新疆医学, 2019, 49(8): 770-773.

- Guo Y, He W, Luo F X, et al. Study the Acute? Toxicity and sub-acute toxicity of *Apocynum* extract in mice by intragastric administration [J]. Xinjiang Med J, 2019, 49 (8): 770-773.
- [19] Shelton R C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 250: 145-180.
- [20] Monti J M, BaHamam A S, Pandi-Perumal S R, et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 43: 209-216.
- [21] Borbély A A, Neuhaus H U, Tobler I. Effect of p-chlorophenylalanine and tryptophan on sleep, EEG and motor activity in the rat [J]. Behav Brain Res, 1981, 2(1): 1-22.
- [22] Gianotti M, Botta M, Brough S, et al. Novel spirotricyclic zwitterionic dual H(1)/5-HT(2A) receptor antagonists for the treatment of sleep disorders [J]. J Med Chem, 2010, 53(21): 7778-7795.
- [23] Dugovic C. Role of serotonin in sleep mechanisms [J]. Rev Neurol (Paris), 2001, 157(11 Pt 2): S16-S19.

【责任编辑 兰新新】