

## 姜油对小鼠中枢神经系统的影响

蒋苏贞<sup>\*</sup>, 周婷婷

(广州中医药大学 中药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 研究姜油对中枢神经系统的药理作用。方法: 采用小鼠自主活动法、延长戊巴比妥钠睡眠时间法、抗硝酸士的宁致惊厥试验法及醋酸诱导扭体反应和热板致痛试验法, 观察姜油的镇静催眠、抗惊厥和镇痛作用。结果: 姜油能明显减少小鼠自发活动, 延长戊巴比妥钠阈剂量睡眠时间, 延长小鼠发生惊厥的潜伏期, 大剂量能减少醋酸致小鼠扭体反应次数及抑制热板引起的疼痛。结论: 姜油具有显著的中枢抑制作用。

[关键词] 姜油; 镇静; 催眠; 镇痛; 抗惊厥

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0180-03

### Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Oleoresin on Central Nervous System in Mice

JIANG Su-zhen<sup>\*</sup>, ZHOU Ting-ting

(School of Chinese Pharmacy, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 51006, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the pharmacological action of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) oleoresin on central nervous system (CNS). **Method:** After i. g. administration of ginger oleoresin upon mice, the spontaneous activity of mice was determined, latency and sleeping time induced by pentobarbital were measured, strychnine-induced convulsion was observed, acetic acid-induced writhing and hot plate-induced pain were tested. **Results:** Ginger oleoresin could significantly reduced mice locomotor activity, prolonged pentobarbital-induced sleep time of mice, delayed latency of convulsion induced by strychnine, reduced the number of writhing and stretching induced by the acetic acid and delayed latency of reaction to the thermal stimulus. **Conclusion:** Ginger oleoresin has significant inhibitory effect on CNS.

**[Key words]** ginger oleoresin; sedative; hypnotize; analgesia; anti-hyperspasmia

姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的根茎, 是一种广泛应用的药食两用植物。姜的化学成分主要包括挥发油、姜辣素(烷基酚类)、不饱和脂肪酸酯苷类等成分, 其中姜辣素是姜特征性辛辣风味的主要呈味物质。采用超临界二氧化碳萃取技术, 能同时获得挥发性和非挥发性姜油, 反应条件温和, 萃取率高<sup>[1]</sup>。近年来大量研究发现, 姜主要成分挥发油、姜辣素具有止呕、抗晕动病、降血压、降血脂、抗氧化、抗肿瘤、抑制病原微生物、抗炎、保肝利

胆、解热镇痛等广泛药理作用, 具有良好的应用前景<sup>[2-3]</sup>。本实验对姜油(姜超临界提取物)对中枢神经系统的药理作用进行研究, 为姜的开发利用提供实验依据。

#### 1 材料

**1.1 药物与试剂** 姜油, 广州无止境有限公司, 批号 20090521; 戊巴比妥钠, Sigma 产品, 上海化学试剂公司分装, 批号 F20080615; 硝酸士的宁, Sigma 产品, 上海化学试剂公司分装, 批号 F20080421; 地西洋, 5 mg/片, 购自广州中医药大学第一附属医院; 强通定片, 广州康和药业有限公司, 批号 H44023414; 吐温-80, 醋酸, 市购, 分析纯。实验用水为超纯水。

**1.2 动物** NIH 小鼠, 体重(22 ± 2) g, 雌雄各半,

[收稿日期] 20100201(001)

[通讯作者] \* 蒋苏贞, 女, 博士, 研究方向中药安全性及有效性评价, Tel: (020) 39358085; E-mail: jsz8815@163.com

SPF 级, 由广州中医药大学实验动物中心提供, 合格证号 2008A020。

**1.3 仪器** 22-6 小鼠自主活动测试仪, 成都泰盟科技有限公司; YLS-6B 智能热板仪, 山东省医学科学院设备站。

## 2 方法

**2.1 小鼠给药剂量** 姜油给药组设低、中、高 3 个剂量组, 分别为姜油小鼠急性毒性实验所得姜油半数致死量(LD<sub>50</sub>) 的 1/60, 1/30, 1/15, 即 71, 142, 284 mg·kg<sup>-1</sup>; 对照药物地西洋剂量以人临床常用剂量折算成小鼠等效剂量为 1 mg·kg<sup>-1</sup>。药物临用前用 1% 吐温-80 蒸馏水配制。小鼠 ig 给药, 给药体积为 20 mL·kg<sup>-1</sup>。

**2.2 对小鼠自主活动的影响**<sup>[4]</sup> 取小鼠 60 只, 雌雄各半, 实验前禁食不禁水 12 h。将小鼠随机分为 5 组, 即溶媒对照组(给予等容量 1% 吐温-80 蒸馏水), 姜油低(71 mg·kg<sup>-1</sup>)、中(142 mg·kg<sup>-1</sup>)、高(284 mg·kg<sup>-1</sup>) 3 个剂量组, 阳性对照组(地西洋, 1 mg·kg<sup>-1</sup>)。每组 12 只动物。将各组小鼠放入小动物自主活动记录仪中, 适应 5 min 后, 测定小鼠给药前的自主活动次数, 记录时间为 5 min。记录时室内保持安静。然后按剂量给各组小鼠 ig 给药。分别于给药后 15, 30, 60 min 各测定 1 次自主活动次数, 记录 5 min 内各小鼠的活动次数。

**2.3 对戊巴比妥钠睡眠时间的影响**<sup>[4]</sup> 动物分组及给药方法同 2.2 项。给药 15 min 后, 各组小鼠分别 ip 戊巴比妥钠 50 mg·kg<sup>-1</sup>, 以注射后 15 min 内小鼠翻正反射消失时间为睡眠潜伏期, 以小鼠翻正反射消失至恢复为睡眠持续时间, 观察并记录各组小鼠睡眠潜伏期和睡眠持续时间。

**2.4 对硝酸士的宁致小鼠惊厥作用的影响**<sup>[4]</sup> 动

物分组及给药方法同 2.2 项。给药 15 min 后, 各组小鼠分别 ip 硝酸士的宁 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>, 记录出现惊厥反应的时间、动物数和死亡时间。

## 2.5 对小鼠镇痛作用

**2.5.1 醋酸扭体法镇痛试验**<sup>[4]</sup> 取雄性小鼠 60 只, 实验前禁食不禁水 12 h。将小鼠随机分为 5 组, 即溶媒对照组(给予等容量 1% 吐温-80 蒸馏水), 姜油低(71 mg·kg<sup>-1</sup>)、中(142 mg·kg<sup>-1</sup>)、高(284 mg·kg<sup>-1</sup>) 3 个剂量组, 阳性对照组(强痛定, 30 mg·kg<sup>-1</sup>)。每组 12 只动物。溶媒组及姜油各组分别于 ig 给药后 15 min, 强痛定组给药后 30 min, ip 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL/只, ip 醋酸后立即观察小鼠 15 min 扭体次数, 以腹部内凹, 躯干与后腿伸张, 臀部高起作为产生扭体反应的标准。

**2.5.2 热板法镇痛试验**<sup>[4]</sup> 取雌性小鼠, 置热板上, 以出现舔后足反应的时间作为其疼痛阈值, 筛选疼痛阈值在 5 ~30 s 之内的小鼠用于实验。取经筛选的雌性小鼠 60 只, 分组及给药方法同 2.5.1。分别于给药前及给药后 15, 30 min 测定其痛阈值, 超过 60 s 时按 60 s 计算。

**2.6 统计学处理** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析或两独立样本 *t* 检验, 组间多重比较方差齐时用 LSD 方法, 不齐时用 Games-Howell 方法。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对小鼠自主活动的影响** 姜油各剂量组均能明显减少小鼠自主活动次数, 与溶媒组比较, 各剂量组均有显著性差异(P < 0.05, 0.01)。姜油对小鼠自主活动的抑制随剂量加大而加强, 小鼠 ig 给药后 15 min 即显效, 可持续 1 h。结果见表 1。

表 1 姜油对小鼠自主活动的影响( $\bar{x} \pm s$  n = 12)

组别	剂量 / mg·kg <sup>-1</sup>	给药前	药后 15 min	药后 30 min	药后 60 min
溶媒	0	108.6 ±26.9	99.4 ±32.7	118.6 ±22.9	112.6 ±31.8
地西洋	1	98.6 ±30.9	88.6 ±20.8 <sup>1)</sup>	68.4 ±19.3 <sup>2,4)</sup>	60.1 ±28.2 <sup>2,4)</sup>
姜油	71	112.2 ±42.3	99.7 ±31.3	92.6 ±23.9 <sup>1,3)</sup>	101.2 ±32.3
	142	102.1 ±34.7	82.2 ±24.3 <sup>1,3)</sup>	69.6 ±31.9 <sup>2,4)</sup>	68.7 ±22.4 <sup>2,4)</sup>
	284	111.6 ±30.3	72.6 ±32.6 <sup>2,4)</sup>	55.6 ±25.7 <sup>2,4)</sup>	64.0 ±27.7 <sup>2,4)</sup>

注: 与溶媒组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与给药前比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01(下同)

**3.2 对戊巴比妥钠睡眠时间的影响** 姜油各剂量组对小鼠入睡潜伏期无明显影响, 但各剂量组均能延长小鼠戊巴比妥钠睡眠持续时间, 与溶媒组比较,

低、中、高剂量组均有极显著性差异(P < 0.01)。表明姜油有一定催眠作用。结果见表 2。

表 2 姜油对戊巴比妥钠睡眠时间的影响( 柳±s, n = 12)

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	潜伏期 /min	睡眠时间 /min
溶媒	0	5.9 ±3.9	14.6 ±12.8
姜油	71	5.9 ±1.6	22.7 ±15.5 <sup>2)</sup>
	142	5.5 ±2.5	26.6 ±12.6 <sup>2)</sup>
	284	5.6 ±2.5	25.0 ±13.6 <sup>2)</sup>

**3.3 对硝酸土的宁致小鼠惊厥作用的影响** 姜油各剂量组均不能减少发生惊厥小鼠数量, 但可延长小鼠出现惊厥反应的时间, 高剂量可延长小鼠死亡时间, 与溶媒组比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 表明姜油可延缓硝酸土的宁致惊厥作用。结果见表 3。

表 3 姜油对硝酸土的宁致小鼠惊厥作用的影响( 柳±s, n = 12)

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	惊厥反应时间 /min	死亡时间 /min	惊厥率 /%
溶媒	0	4.4 ±0.7	3.2 ±2.9	100
地西洋	1	9.9 ±1.2 <sup>2)</sup>	12.7 ±1.5 <sup>2)</sup>	75
姜油	71	8.9 ±0.9 <sup>2)</sup>	3.7 ±2.5	100
	142	8.4 ±0.7 <sup>2)</sup>	3.6 ±1.6	100
	284	9.7 ±1.8 <sup>2)</sup>	5.2 ±3.6 <sup>1)</sup>	100

**3.4 在醋酸诱导的小鼠扭体模型中的镇痛作用** 姜油低、中剂量组小鼠扭体反应次数与溶媒组无差异。高剂量组小鼠扭体反应次数显著低于溶媒组, 抑制率为 46.0% ( $P < 0.01$ ), 表明姜油大剂量有较明显抗化学刺激诱导的炎性疼痛作用。结果见表 4。

表 4 姜油对醋酸致小鼠扭体反应次数的影响( 柳±s, n = 12)

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	扭体反应次数 /次	抑制率 /%
溶媒	0	29.8 ±14.6	0
强痛定	30	12.9 ±8.2 <sup>2)</sup>	56.7
姜油	71	31.4 ±15.5	- 5.6
	142	25.2 ±15.7	15.4
	284	16.6 ±14.5 <sup>2)</sup>	46.0

**3.5 在热板试验中的镇痛作用** 姜油中、高剂量药后 15, 30 min 对于热板引起的中枢神经性疼痛有明显抑制作用 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 药后 30 min 作用更显著, 剂量越大作用越强。结果见表 5。

表 5 姜油对小鼠热板法痛阈值的影响( 柳±s, n = 12)

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	痛阈值 /s		
		给药前	药后 15 min	药后 30 min
溶媒	0	11.4 ±2.9	10.9 ±6.6	9.8 ±2.6
强痛定	30	13.3 ±2.8	20.8 ±3.2 <sup>2,4)</sup>	24.3 ±4.4 <sup>2,4)</sup>
姜油	71	14.9 ±5.9	11.5 ±3.8	12.4 ±4.8
	142	14.5 ±6.4	16.0 ±4.1 <sup>1)</sup>	19.6 ±8.8 <sup>2,3)</sup>
	284	11.2 ±3.5	15.2 ±3.6 <sup>1,3)</sup>	22.8 ±6.1 <sup>2,4)</sup>

## 4 讨论

姜 *Z. officinale* 世界范围内的一种重要的香辛

调味料, 也是亚洲传统的药食两用植物。采用超临界二氧化碳萃取技术所得姜油, 姜的主要风味成分-姜辣素得率高。姜辣素中姜酚类化合物是姜的主要生物活性物质, 具有良好的抗氧化、抗肿瘤、降血脂、抗血小板聚集、解热镇痛、止吐等作用。因此, 姜油可作为原材料应用于食品、药品、保健品、化妆品等行业, 具有极高的应用价值。

本实验对姜油对中枢神经系统的药理作用进行了研究。我们前期姜酚药动学研究结果表明, 姜酚单剂量口服给药后, 在大鼠体内迅速吸收分布, 能通过血脑屏障分布于脑组织, 药后 5 min 脑组织即可检测到药物, 30 min 脑组织药物含量高于血浆<sup>[5]</sup>。因此, 我们选择姜油给药后 15, 30, 60 min 为药效观察时间点。研究结果显示, 姜油能抑制小鼠自主活动, 可协同戊巴比妥钠的镇静催眠作用, 其抑制作用随剂量加大而加强; 虽不能减少硝酸土的宁致小鼠惊厥的动物数和死亡动物数, 但可延长惊厥反应发生的时间和死亡时间; 对于热板引起的中枢神经性疼痛有明显镇痛作用, 大剂量对醋酸引起的化学刺激性疼痛也有良好的镇痛作用。

实验结果表明姜油具有一定的镇静催眠镇痛作用, 其作用强度与剂量有一定关系。前期姜油急性毒性实验提示, 小鼠急性毒性反应主要表现为先兴奋后抑制, 部分出现麻醉状态, 也表明大剂量姜油对中枢具有抑制性作用。姜油抑制中枢神经系统的物质基础可能主要是姜酚类化合物, 其镇静催眠作用机制有待进一步深入研究。

## [参考文献]

- [1] 陈燕, 倪元颖, 蔡同一. 生姜提取物—精油与油树脂的研究进展[J]. 食品科学, 2000, 21(8): 6.
- [2] 何文姗, 严玉霞, 郭宝江. 生姜的化学成分及生物活性研究概况[J]. 中药材, 2001, 24(5): 376.
- [3] S Chrubasik, M H Pittler, B D Roufogalis. Zingiberis rhizoma: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles[J]. Phytomedicine, 2005, 12: 684.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 801.
- [5] Jiang S Z, Wang N S, Mi S Q. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats[J]. Biopharm Drug Dispos, 2008, 29(9): 529.

[责任编辑 聂淑琴]