

百麦安神冲剂对自由活动大鼠睡眠时相的影响

杜娟¹, 霍荣¹, 王宝珍², 李廷利^{1*}, 姜珊珊¹

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150001; 2. 黑龙江省齐齐哈尔市中医院, 齐齐哈尔 161000)

[摘要] 目的: 通过对自由活动大鼠睡眠时相影响的研究, 为百麦安神冲剂改善睡眠, 治疗神经衰弱提供实验依据。方法: 将埋好电极的大鼠 24 只随机分成百麦安神冲剂低、中、高剂量组。术后第 8d 给予药量同等体积的 0.5% 的羧甲基纤维素钠(CMC-NA)溶液, 记录给药前大鼠的脑电(EEG)信号。描记时间为 9:00 ~17:00, 共计 8 h。次日上午 8:30 经 ig 给予实验动物 0.675, 1.35, 2.7 g·kg⁻¹ 的百麦安神冲剂, 连续给药 7 d, 于末次给药 30 min 后, 对大鼠进行 8 h 的脑电描记。计算大鼠觉醒(Wake), 慢波睡眠 1 期(SWS1), 慢波睡眠 2 期(SWS2), 快动眼睡眠(REMS), 总睡眠时间(TST)内的总时间, 应用自身配对 t 检验法进行统计比较。结果: 百麦安神冲剂中、低剂量均能显著性延长自由活动大鼠的 SWS2 期, REMS 期和 TST; 高剂量虽不能显著性延长 TST, 但其仍显著性延长 SWS2 期和 REMS 期。结论: 百麦安神冲剂对自由活动大鼠具有改善睡眠的作用。

[关键词] 百麦安神冲剂; 脑电图; 睡眠时相

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0125-03

百麦安神冲剂是齐齐哈尔中医院经多年临床验证具有改善睡眠作用的医院制剂, 百麦安神冲剂具有益气养阴, 清热安神之功效。在临床中常用于治疗心阴不足, 虚热内扰或气阴两虚, 心神失养等所致

失眠症。临床应用多年在改善睡眠、治疗失眠方面取得了很好的治疗效果, 但其改善睡眠、治疗失眠的功效缺乏现代药理实验研究基础。本实验采用多导睡眠描记术(PSG), 通过对百麦安神冲剂对自由活动大鼠的脑电图(EEG)的影响进行分析, 来确定百麦安神冲剂对自由活动大鼠的睡眠是否具有改善作用。

[收稿日期] 2009-09-14

[通讯作者] * 李廷利, Tel: (0451) 82196294; E-mail: litingli8888@souhu.com

祖国医学认为, 心力衰竭病机特点为本虚标实, 因虚致实。虚者, 以气虚为本; 实者, 以瘀血、水结为主^[6]。气虚血瘀是心衰的基本病机, 并贯穿其病程始终^[7]。故补益心气、活血利水成为本病治疗的基本原则, 临床已有广泛的应用, 且取得了良好效果。

本实验选用能表现心力衰竭严重程度的 LVEF, FS, BNP 作为观察指标, 发现心衰模型大鼠的 LVEF, FS 降低, BNP 升高; 通过常规西药与当归补血汤辅助治疗后, LVEF, FS 升高, BNP 下降。且当归补血汤能提高西药治疗的疗效, 尤以常规治疗加中药高剂量组大鼠各指标改善明显。说明当归补血汤能提高西药常规治疗的疗效, 达到增强防治 CHF 的目的。

[参考文献]

[1] Dayer M, Cowie MR. Heart failure: diagnosis and healthcare burden. Clin Med 2004; 4(1): 13.

- [2] 顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 中华心血管病杂志 2003; 31(1): 3.
- [3] Rona G, Chappel CI, Blalazs J, et al. An Infarct like myocardial lesion and other toxic manifestation produced by isoproterenol In the rat[J]. Am Physiol, 1959, 67(4): 443.
- [4] Mikkelsen KV, Bie P, Maller JE, et al. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac pep tides in patients with suspected mild heart failure [J]. Int J Cardiol, 2006, 110(3): 324.
- [5] Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hy-pertensive heart failure [J]. J Hypertens, 2001, 19(10): 1905.
- [6] 王永炎, 沈绍功. 今日中医内科学[M]. (上卷), 北京: 人民卫生出版社, 2000: 526.
- [7] 李晓娜, 徐厚谦. 心力衰竭病机探讨[J]. 光明中医, 2009, 24(4): 637.

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠, 雄性, 体重(220 ±5) g(黑龙江中医药大学实验动物中心提供许可证号 FCXK: 京 2007-0001)

1.2 药品与试剂 戊巴比妥钠(上海化学试剂采购供应站分装厂批号 060402, 蒸馏水新鲜配制成 1% 溶液), 自凝牙托水(哈尔滨齿科器材厂批号 07-03-17), 自凝牙托粉(哈尔滨齿科器材厂批号 07-04-02), 注射用青霉素钠(哈药集团制药总厂批号 A07065612), 百麦安神冲剂(由齐齐哈尔中医院提供, 批号 051230)。

1.3 仪器 ND-97 数字化脑电图仪(上海医疗器械高技术公司), 恒温恒湿自动光控电子屏蔽室, 大鼠脑立体定位仪(美国 Stoelting 公司)。

2 方法

2.1 药物的制备: 百麦安神冲剂由百合 30 g, 淮小麦 30 g, 夜交藤 15 g, 莲子肉 15 g, 大枣 10 g, 甘草 6 g 等组成。取淮小麦、莲子肉、夜交藤等粉碎, 过筛备用。另取百合、大枣、甘草等加水浸泡 30 min 后, 加热煎煮, 第 1 次 40 min, 第 2 次 30 min, 合并两次滤液浓缩成流浸膏, 加入备用细粉, 真空干燥, 粉碎, 制粒, 即得。

2.2 动物及分组 采用戊巴比妥钠将大鼠麻醉(40 mg·kg⁻¹ ip) 后, 用脑立体定位仪固定, 头部剪毛, 消毒后, 剪去头部皮肤, 充分暴露颅骨, 剥离骨膜。分别于颅骨上(AP-2, R2; AP+2, R2) 钻孔, 将 2 个直径 1 mm 不锈钢螺丝钉植入颅骨内, 使之与硬脑膜接触, 但不穿透硬脑膜, 作为皮层电极; 在额骨正中(AP+5, R0) 钻孔安置接地电极, 并将电极螺丝钉制成微型插座, 以牙科水泥固定^[1-4]。术后将实验动物置于特制的有机玻璃筒内, 置于屏蔽室内单笼饲养。连续 3 d ip 4 万单位青霉素, 恢复 7 d 待测。在

正式进行脑电描记前将附有导线的插头与大鼠头部电极插座相连, 进行大鼠对电极插座连接的适应性训练, 训练 4.5 h。将手术恢复后的大鼠 24 只随机分成百麦安神冲剂低剂量组、中剂量组、高剂量组。

2.3 实验内容

2.3.1 实验环境控制 实验环境为通风、避光、电磁屏蔽, 采用自动定时光控系统对大鼠生活环境实行每天 12 h 的明暗光照周期处理, 实验温度(23 ± 2), 相对湿度 45% ~50%。

2.3.2 实验时间 每天上午 8:30 将大鼠脑部电极插座与仪器相连, 开机运行 0.5 h, 并于上午 9:00 正式开始描记实验。在记录皮层脑电时以视频监控系系统观察大鼠状态。

2.3.3 实验操作 将手术恢复后的大鼠 24 只随机分成百麦安神冲剂低剂量组、中剂量组、高剂量组。术后第 8 d 给予 3 组大鼠与药量同等体积的 0.5% 的 CMC-NA 溶液, 记录给药前的自由活动大鼠的脑电(EEG) 信号。描记时间为 9:00 ~17:00, 共计 8 h。次日上午 8:30 经 ig 分别给予实验动物 0.675, 1.35, 2.7 g·kg⁻¹ 生药量的百麦安神冲剂, 连续给药 7 d, 于末次给药 30 min 后, 再对大鼠进行 8 h 的脑电描记。

2.4 观察指标 根据大鼠脑电图, 并参考有关文献^[5-10], 将大鼠觉醒-睡眠周期分为觉醒(Wake)、慢波睡眠期(SWS1)、慢波睡眠期(SWS2)和快动眼睡眠(REMS) 4 个时相。分别计算此描记时间段内给药前后高中低剂量组正常大鼠 Wake, SWS1, SWS2, REMS, TST 内各自的总时间。

2.5 统计学处理 实验结果以均数 ± 标准差(̄±s) 表示, 应用自身配对 t 检验法进行统计分析。

3 结果

实验结果见表 1。

表 1 百麦安神冲剂对自由活动大鼠睡眠时相的影响(̄±S, n=8)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Wake/min	SWS1/min	SWS2/min	REMS/min	TST/min
低剂量给药前	—	219.3 ±20.2	204.0 ±24.4	51.1 ±9.3	5.6 ±1.7	260.7 ±20.2
百麦安神给药后	0.675	192.7 ±35.3 ²⁾	215.3 ±35.6	64.3 ±9.4 ¹⁾	7.7 ±2.6 ¹⁾	287.3 ±35.3 ²⁾
中剂量给药前	—	230.8 ±27.9	195.6 ±26.5	50.1 ±9.2	3.5 ±1.3	249.2 ±27.9
百麦安神给药后	1.35	198.4 ±29.7 ²⁾	211.5 ±26.8	65.0 ±12.7 ²⁾	5.1 ±0.7 ¹⁾	281.6 ±29.7 ²⁾
高剂量给药前	—	229.3 ±12.7	197.4 ±16.6	47.1 ±7.5	6.3 ±1.5	250.7 ±12.7
百麦安神给药后	2.7	218.2 ±21.6	201.8 ±26.9	52.1 ±12.2 ¹⁾	7.9 ±2.0 ¹⁾	261.8 ±21.6

注: 与给药前比较¹⁾ P<0.05, ²⁾ P<0.01

实验结果显示, 给予百麦安神冲剂后, 与给药前比较, 低剂量百麦安神冲剂能显著性延长自由活动大鼠慢波睡眠期(SWS2) ($P < 0.05$)、快动眼睡眠(REMS) ($P < 0.05$) 及睡眠总时间(TST) ($P < 0.01$); 中剂量百麦安神冲剂显著性延长 REMS 期 ($P < 0.05$), 极显著性延长 SWS2 期 ($P < 0.005$)、TST ($P < 0.005$); 高剂量百麦安神冲剂显著性延长自由活动大鼠 SWS2 ($P < 0.05$) 期和 REMS 期 ($P < 0.05$), 对 TST 无显著性影响。

4 讨论

百麦安神冲剂中剂量对自由活动大鼠睡眠的改善作用好于低剂量, 但高剂量的作用却不及中剂量及低剂量, 这说明百麦安神冲剂存在一定的量效关系, 但当剂量达到某一值时, 剂量继续加大效应并不继续增加。睡眠是人类最基本的生理行为, 在睡眠各期中 SWS 和 REMS 最为重要。前者对机体的发育和疲劳的恢复起着重要的作用。此期间生长激素分泌达高峰, 而且脑的葡萄糖代谢明显降低, 脑部的血流量有所下降, 提示此期睡眠有保存脑部能量, 并使整个躯体功能获得恢复的作用。后者则对脑的发育和智力的发达起重要的作用。在 REMS 期脑的耗氧量增加, 血流加快, 体温稍有升高, 反映大脑皮质处在紧张状态, REMS 与幼儿神经系统的成熟有密切关系, 可能有利于建立新的突触联系而促进记忆活动。百麦安神冲剂改善睡眠作用不同于化学合成类药物, 化学合成类镇静催眠药主要是通过不同程度地缩短睡眠时相中的 SWS2 和 REMS, 相对延长 SWS1 而达到延长总睡眠时间的作用, 虽然能使人进入睡眠状态, 但其连续用药后易产生头昏、宿醉、嗜睡等症状, 久服产生依赖性和成瘾性, 停药时出现反跳和戒断症状等诸多不良反应。而百麦安神冲剂是通过延长大鼠睡眠时相中的 SWS2 期和 REMS 期来延长 TST 的, 具有较少的不良反应及副作用。因此, 此实验研究为安神剂更好的应用于临床奠定了基础, 为其在改善睡眠作用的现代研究中提供了理论依据。现代医学研究结果表明, 睡眠是受神经和神经递质的共同调节 以达到睡眠—觉醒的平衡。5-HT, 细胞因子 IL-1, 腺苷, γ -睡眠肽(DSIP) 均可促进和增加 SWS; NE 和 Ach 参与 REMS 的形成; DA, cGMP 和

NE 可促进觉醒(Wake)。递质释放的部位及含量的不同可能导致药物对各睡眠时相的影响不同。今后可从百麦安神方药在大鼠脑内神经递质含量影响的研究角度出发, 以便其在睡眠时相影响及机制上进行进一步探讨, 为提高疗效剂型奠定基础。

[参考文献]

- [1] 金阳. 酸枣仁汤与朱砂安神丸水煎剂对失眠大鼠睡眠时相的影响的比较研究 [D]. 黑龙江中医药大学硕士学位论文, 2006, 5: 28.
- [2] Depoortere H. Some aspects of the polygraphic studies on sleep-wakefulness cycle in rat [J]. *Waking And Sleeping*, 1980, 4(1): 47.
- [3] 董承统, 王振中. 大鼠失眠状态的复制 [M]. 人类疾病的动物模型. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 348.
- [4] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 89.
- [5] 田新英, 董承统. 促睡眠植物提取液调节大鼠觉醒 - 睡眠周期的研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2003, 01(1): 36.
- [6] Claude Gottesmann, The transition from slow-wave sleep to paradoxical sleep: evolving facts and concepts of the neurophysiological processes underlying the intermediate stage of sleep [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1996, 20 (3): 367.
- [7] Pierre Gauthier, Christian Arnaud, Gabriel Gandolfo, et al. Influence of GABAB receptor antagonist on the sleep-waking cycle in the rat [J]. *BrainResearch*, 1997, 773 (10): 8.
- [8] M. Yoshimoto, H. Higuchi, M. Kamata, et al. The effects of benzodiazepine (triazolam), cyclopyrrolone (zopiclone) and imidazopyridine (zolpidem) hypnotics on the frequency of hippocampal theta activity and sleep structure in rats [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 1999, 9 (1): 29.
- [9] Koichi Saitou, Yoshio Kaneko, Yukio Sugimoto, et al. Slow wave sleep-inducing effects of first generation H1-antagonists [J]. *Biol. Pharm. Bull*, 1999, 22 (6): 1079.
- [10] Imeri L, Mancina M, Opp M. R. Blockade of 5-hydroxytryptamine (serotonin) -2 receptors alters interleukin-1-induced changes in rat sleep [J]. *Neuroscience*, 1999, 92(5): 745.