

灯盏细辛和灯盏花素对戊巴比妥钠致小鼠催眠的影响

林焕冰¹, 钟文², 李铁军³, 芮耀诚³, 徐江平¹, 张卫东^{3*} (1. 南方医科大学基础部药理学教研室, 广州 广东 510515; 2. 中国人民解放军第422医院高压氧科, 广东 堰江 524005; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:观察灯盏细辛和灯盏花素对戊巴比妥钠催眠小鼠的影响。**方法:**将小鼠随机分为灯盏细辛组、灯盏花素组、纳洛酮组及生理盐水组, 观察对阈上剂量和催眠剂量的戊巴比妥钠致小鼠睡眠的影响, 并考察了对小鼠自发活动和对小鼠的平衡功能影响。**结果:**灯盏细辛组、灯盏花素组及纳洛酮组与生理盐水组比较, 能显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡时间, 缩短睡眠持续时间($P < 0.05$); 缩短催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠翻正反射消失的持续时间($P < 0.05$); 对小鼠自发活动和小鼠平衡功能无明显影响。**结论:**灯盏细辛和灯盏花素对戊巴比妥钠催眠小鼠有催醒作用。

关键词 灯盏细辛; 灯盏花素; 戊巴比妥钠; 催眠作用

中图分类号: R338.63 文章标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)02-0085-03

Influence of Dengzhanxixin injection and breviscapine on the hypnotic effects of pentobarbital sodium in mice

LIN Huan-bing¹, ZHONG Wen², LI Tie-jun³, RUI Yao-cheng³, XU Jiang-Ping¹, ZHANG Wei-Dong³ (1. Department of Pharmacology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of HBO, No. 422 Hospital of PLA, Zhanjiang 534005, China; 3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To survey the influence of the Dengzhanxixin injection and breviscapine on the hypnotic effects of pentobarbital sodium in mice. **Methods:** ICR mice were randomly divided into 4 equal groups (Dengzhanxixin injection group, breviscapine group, naloxone hydrochloride group and sodium chloride group), effects of drug on mice hypnosis induced by pentobarbital sodium in suprathreshold dose or hypnotic dose was observed. Effects of drugs on mice spontaneous movement and equilibrium function was also observed. **Results:** Comparing with the group of sodium chloride, the group of Dengzhanxixin injection, breviscapine and naloxone hydrochloride significantly prolonged the time of falling asleep, shorted the duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium in suprathreshold dose in mice respectively ($P < 0.05$), shorted vanishing period of righting reflex in the mice induced by pentobarbital sodium in hypnotic dose ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dengzhanxixin injection and breviscapine had arousal effects on pentobarbital sodium treated mice.

KEY WORDS Dengzhanxixin injection; breviscapine; pentobarbital sodium; hypnotic effect

灯盏花又名灯盏细辛, 为菊科飞蓬属植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz. 的全草, 主要分布于我国云南、广西、四川、贵州、西藏等地。灯盏细辛是灯盏花中提取的有效成分, 包括焦袂康酸、原儿茶酸及灯盏花乙素、芹菜素、黄芩素等黄酮类化合物。灯盏花素 (breviscapine) 是从灯盏花中提取的黄酮类成分, 以灯盏乙素 (scutellarin) 为主, 含有少量灯盏甲素。灯盏细辛和灯盏花素具有扩张微血管、降低血液黏稠度和脑血管阻力、增加脑血流量、改善微循环的作用, 可用于缺血性脑血管病的治疗^[1,2]。本实验主要探讨灯盏细辛和灯盏花素

对戊巴比妥钠催眠小鼠的影响。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器 灯盏细辛、灯盏花素 (第二军医大学药学院天然药物化学教研室张卫东教授提供), 纳洛酮 (北京四环医药科技股份有限公司, 批号: 0501132), 戊巴比妥钠 (中国医药集团上海化学试剂公司分装, 批号: F20030816)。RH-2 型小鼠自发活动计数器, 浙江医科大学医用仪器厂生产。

1.2 动物 ICR 小鼠, 体重 (20 ± 2) g, 雌雄各半。购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 许可证号: SCXK(沪)2003-0003。

1.3 对阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间的影响^[3,4] 取小鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只, 灯

作者简介: 林焕冰 (1980-), 男 (汉族), 硕士。

通讯作者: 张卫东 (1966-), 男, 教授. E-mail: zhangweidong@smmu.edu.cn

盏细辛组、灯盏花素组及纳洛酮组小鼠按 25 mg/kg、25 mg/kg 及 0.4 mg/kg 分别腹腔注射给药,对照组给予等体积生理盐水,连续给药 3 d,末次给药后 30 min,腹腔注射 35 mg/kg 戊巴比妥钠,立即观察并记录小鼠入睡时间(给药至小鼠翻正反射消失),睡眠持续时间(翻正反射消失至恢复时间)。

1.4 对戊巴比妥钠致小鼠睡眠的催醒实验^[5,6]

小鼠腹腔注射 40 mg/kg 戊巴比妥钠,待翻正反射消失后 1 min,各组再分别给予腹腔注射灯盏细辛(25 mg/kg)、灯盏花素(25 mg/kg)、纳洛酮(0.4 mg/kg)及生理盐水(10 mL/kg),观察小鼠翻正反射消失的持续时间(睡眠时间),记录结果。

1.5 对小鼠自发性活动计数的影响(光电管法)

实验分组及给药同上。每组在给药前一天先测定给药前各动物 10 min 内的活动次数,在给药后 15、30、60、90 及 120 min 时分别再次测定各组各动物 10 min 内的活动次数。

1.6 小鼠爬竿实验 取昆明种小鼠分别轻提其尾,将其置于高 60 cm 的铁支架顶端,令其头朝下沿竿爬行至地面,将不能顺利爬至地面而掉落的动物淘汰。实验分组及给药同上。给药后 15、30、60、90 及 120 min 时分别再次重复上述实验。记录各组不能顺利爬至地面而从竿上掉落的动物数。

1.7 数据处理 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,均数的比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 对阈上剂量戊巴比妥钠催眠作用的影响 各组小鼠灌胃 30 min 后再腹腔注射阈上剂量戊巴比妥钠 35 mg/kg,灯盏细辛组、灯盏花素组、纳洛酮组

与生理盐水组比较,小鼠入睡时间显著延长,催眠持续时间显著缩短($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 药物对阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(mL/kg)	入睡时间(min)	睡眠时间(min)
生理盐水组	0.1	4.9 ± 1.26	47.7 ± 11.7
纳洛酮组	0.4	6.25 ± 1.08 ¹⁾	28.3 ± 8.1 ²⁾
灯盏花素组	25	6.21 ± 0.943 ¹⁾	30.5 ± 11.1 ²⁾
灯盏细辛组	25	6.12 ± 1.11 ¹⁾	34.9 ± 11.9 ²⁾

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 与生理盐水组比较。

2.2 对戊巴比妥钠致小鼠睡眠的催醒作用 小鼠腹腔注射 40 mg/kg 戊巴比妥钠,睡眠 1 min 后给药,结果显示灯盏细辛组、灯盏花素组、纳洛酮组与生理盐水组比较,小鼠睡眠持续时间显著缩短($P < 0.05$)。结果提示灯盏细辛和灯盏花素对戊巴比妥钠催眠小鼠有催醒作用(表 2)。

表 2 药物对戊巴比妥钠催眠小鼠作用的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(mL/kg)	催眠时间(min)
生理盐水组	0.1	61.8 ± 12.2
纳洛酮组	0.4	45.7 ± 10.3 ²⁾
灯盏花素组	25	47.3 ± 12.3 ¹⁾
灯盏细辛组	25	49.9 ± 11.9 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 与生理盐水组比较。

2.3 对小鼠自发活动的影响 在给药后不同观察时间点各组间及各组给药前后小鼠在 10 min 内的自发活动次数均无明显改变。即该药灯盏细辛、灯盏花素不影响小鼠的自发活动(表 3)。

表 3 药物对小鼠自发活动的影响 ($\bar{x} \pm s$, 次/10 min, $n = 10$)

组别	剂量(mL/kg)	给药前	给药后				
			15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	0.1	295.6 ± 79.2	301.7 ± 66.4	300.3 ± 68.9	304.8 ± 74.7	307.7 ± 60.5	304.2 ± 58.6
纳洛酮组	0.4	291.2 ± 64.5	302.4 ± 59.8	311.1 ± 63.6	304.6 ± 63.1	298.5 ± 61.3	305.0 ± 59.3
灯盏花素组	25	306.3 ± 71.0	307.4 ± 66.3	311.4 ± 65.9	307.9 ± 70.7	303.5 ± 66.6	310.2 ± 60.4
灯盏细辛组	25	310.3 ± 67.6	313.0 ± 65.8	309.5 ± 77.2	306.3 ± 52.4	312.9 ± 77.7	314.6 ± 60.7

2.4 对小鼠平衡功能的影响(爬竿实验) 给药前及给药后,全部动物均能顺利从竿顶部爬至地面,表

明药物对小鼠的平衡功能无明显影响(表 4)。

表 4 小鼠爬竿实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$, 只)

组别	剂量(mL/kg)	给药前	给药后			
			15 min	30 min	60 min	90 min
生理盐水组	0.1	0	0	0	0	0
纳洛酮组	0.4	0	0	0	0	0
灯盏花素组	25	0	0	0	0	0
灯盏细辛组	25	0	0	0	0	0

3 讨论

中药制剂灯盏花以其扩血管、活血化瘀而广泛应用于缺血性脑血管病的治疗。灯盏细辛注射液和灯盏花素注射液均是灯盏花中药制剂,灯盏细辛有效成分为二咖啡酰奎宁酸、焦袂康酸及灯盏乙素等黄酮类化合物,灯盏花素有效成分主要是灯盏乙素。灯盏花制剂其药理作用最主要的是扩张微小血管,改善微循环,可增加脑血流量及降低外周血管阻力。

灯盏细辛注射液和灯盏花素注射液目前广泛应用于危重病人的救治工作,李宏伟等^[7]报道在临床上应用灯盏细辛注射液治疗重度颅脑损伤的病人,病人清醒质量提高、后遗症少,可作为治疗重度颅脑损伤病人的辅助药物,并认为与改善红细胞的变形性,抑制血小板的聚集,降低血液黏度,增强血液流动性有关。我们研究了灯盏花制剂的促醒作用,结果显示灯盏细辛和灯盏花素均能显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡时间,缩短睡眠持续时间;还缩短催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠翻正反射消失的

持续时间,灯盏花素的作用略强于灯盏细辛,提示灯盏细辛、灯盏花素具有催醒作用,具体促醒机制有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 张俊,李雪松,张卫东. 中药灯盏花化学成分与药理活性研究进展[J]. 药理学杂志, 2002, 20(2): 103.
- [2] 于小平. 灯盏细辛注射液治疗冠心病临床观察[J]. 实用中西医结合杂志, 1998, 11(12): 1077.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 489.
- [4] 李玉娟,王瑞,陈雯,等. 不同提取工艺酸枣仁汤的药效学研究[J]. 中药材, 2001, 24(12): 884.
- [5] 王亢,孙玲珍,刘彬,等. 不同药物对地西洋小鼠的催醒作用[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(2): 139.
- [6] 方芳,冯会,祖翠华,等. 氟马西尼对安氟烷、异氟烷和乙醚麻醉小鼠无催醒作用[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(2): 140.
- [7] 李宏伟,郑俊宁,张永福,等. 灯盏细辛注射液对血流动力学影响的实验研究[J]. 世界医学杂志, 2001, 5(6): 83.

收稿日期: 2006-12-25

(上接第 79 页)

动物半规管受到交替变化的角加速度刺激,由于有垂直旋转半径的存在,产生不断变化的向心力,刺激动物的耳石系统。多种加速度的联合作用导致了大鼠晕动病的发生,这与人体所受的 Coriolis 加速度刺激相似^[9],能较好的诱发大鼠晕动病的发生。Mitchell^[7]研究表明,高岭土的摄取量与大鼠的旋转刺激量存在量效关系。本实验中,旋转方式 2 组大鼠遭受 90 min 的旋转刺激较 60 min 的旋转方式 1 组和旋转方式 3 组高岭土的摄取量显著增加,也正反映了此特点。刺激模式 2 刺激时间 90 min,强度适中,符合人类晕动病发作时的实际情况,适于防晕船药物的初步筛选和晕动病机制的研究。

参考文献:

- [1] 王尔贵,薛龙增,张炳新,等. 晕动病的病因及防治[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2002, 10(4): 276.
- [2] Takeda N, Morita M, Kubo T, et al. Histaminergic mechanism of motion sickness: neurochemical and neuropharmacological studies in rats [J]. Acta Otolaryngol, 1986, 101 (5-6): 416.

- [3] Fox RA, Dauntun NG. Conditioned feeding suppression in rats produced by cross-coupled and simple motions [J]. Aviat Space Environ Med, 1982, 53(3): 218.
- [4] Crampton GH, Lucot JB. A stimulator for laboratory studies of motion sickness in cats [J]. Aviat Space Environ Med, 1985, 56(5): 462.
- [5] Horii A, Takeda N, Morita M, et al. Motion sickness induced by sinusoidal linear acceleration in rats [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1993, 501: 31.
- [6] Takeda N, Horii A, Uno A, et al. A ground-based animal model of space adaptation syndrome [J]. J Vestib Res, 1996, 6(6): 4039.
- [7] Mitchell D, Krusemark ML, Hafner D. Pica: a species relevant behavioral assay of motion sickness in the rat [J]. Physiol Behav, 1977, 18(1): 125.
- [8] 付静宜,于立身,刘丽,等. 以食高岭土作为判定大鼠发生运动病指标的有效性[J]. 中国航空航天医学杂志, 2003, 14(1): 39.
- [9] 王林杰,裴静琛,张洪义,等. Coriolis 加速度对人体动态姿势平衡的影响[J]. 中华航空医学杂志, 2003, 14(2): 83.

收稿日期: 2006-05-10