

分心木镇静催眠作用探究

张天睿, 杨爱玲, 张天艺, 张硕峰* (北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

摘要 目的: 研究分心木水提物和醇提物的中枢抑制作用, 为该药后续的保健品开发、镇静催眠的临床应用提供实验依据。方法: 观察分心木水提物和醇提物对 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 浓度的戊巴比妥钠的协同作用, 探究分心木水提物和醇提物与戊巴比妥钠合用对小鼠睡眠发生率、睡眠时间和自主活动的影响。结果: 分心木醇提物能显著缩短睡眠潜伏时间, 有协同戊巴比妥钠的作用, 能提高睡眠发生率, 大幅度延长睡眠时间。分心木水提物有部分镇静催眠趋势, 但无统计学意义。结论: 分心木具有一定的镇静催眠作用, 具有开发相应保健品的价值。

关键词: 分心木; 胡桃夹; 睡眠潜伏期; 睡眠发生率; 睡眠时间; 自主活动; 中枢抑制; 催眠; 戊巴比妥钠协同作用

中图分类号: R961 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)08-0960-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.08.021

Study on Sedative and Hypnotic Effect of *Semen Juglandis*

Zhang Tianrui, Yang Ailing, Zhang Tianyi, Zhang Shuofeng* (College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To explore the inhibitory effect of central nervous system of the aqueous extract and alcohol extract of *Semen Juglandis*. **Methods:** The synergistic effect of the aqueous extract and alcohol extract of *Semen Juglandis* on pentobarbital sodium at the concentration of $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was studied. Moreover, the effects of aqueous extract and alcohol extract of *Semen Juglandis* combined with pentobarbital sodium on the sleep incidence, sleep time and autonomic activity of mice were explored. **Results:** The alcohol extract of *Semen Juglandis* could significantly shorten sleep latency time, have a synergistic effect on sodium pentobarbital, improve the sleep incidence and extend the sleep time significantly. The aqueous extract of *Semen Juglandis* had certain sedative and hypnotic tendency, but there was no statistical significance. **Conclusion:** *Semen Juglandis* has certain sedative and hypnotic effect, with the potential value to be developed as corresponding health products.

Keywords: *Semen Juglandis*; walnut clip; sleep latency; sleep incidence; sleep time; automatic activities; central inhibition; hypnosis; Pentobarbital sodium synergistic effect

分心木 (*Diaphragma juglandis Fructus*) 为胡桃科植物胡桃 (*Juglans regia L.*) 果实子房室的膜质中隔, 又叫隔心木、胡桃衣、胡桃夹等, 拉丁名 *Semen Juglandis*。《本草再新》记载, 其“味

苦涩, 性平, 无毒; 入脾、肾二经”。可固肾涩精, 宁心安神。民间常用分心木浸泡药酒, 具有补肾涩精的功能, 用于失眠、多汗、盗汗、尿频、遗尿等病症^[1]。现代药理实验表明, 分心木不

同溶剂提取物有改善小鼠阳虚模型症状^[2]、抗氧化^[3]及抗菌作用^[1]。本研究主要通过分心木与戊巴比妥的协同作用,探究分心木的镇静催眠作用。

1 材料与方法

1.1 药物与仪器

分心木水提物和醇提物,由北京中医药大学中药制剂系提供。戊巴比妥钠为Sigma公司产品。小动物自主活动仪(日产, MK-ANIMEX)。

1.2 实验动物

健康ICR小鼠,雄性,体重19~20 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

1.3 试验方法

1.3.1 样品制备

分心木水提物:取分心木,加8倍量水,煎煮2次,每次提取1.5 h,收集滤液,浓缩,减压干燥,即得分心木水提物。出膏率为10%。

分心木醇提物:取分心木,加8倍量70%乙醇回流提取2次,每次提取1.5 h,收集滤液,减压浓缩,回收乙醇,稠膏减压干燥,即得分心木醇提物。出膏率为9.54%。

1.3.2 分心木水提物、醇提物与戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹的协同作用

实验动物随机分为7组,即对照组,分心木水提物0.5、1.0、1.5 g生药·kg⁻¹组及分心木醇提物0.5、1.0、1.5 g生药·kg⁻¹组,每组10只小鼠。按0.1 mL·10g⁻¹灌胃给药,对照组给予等量饮用水,每日一次,给药7天。连续灌胃7天后,给各组小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(30 mg·kg⁻¹),记录小鼠睡眠发生率,对比分心木水提物、醇提物合用戊巴比妥钠30 mg·kg⁻¹与单用巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹的作用差异。

1.3.3 分心木水提物、醇提物与戊巴比妥钠 45 mg·kg⁻¹的协同作用

分组与给药同1.3.2,连续灌胃7天后,各组小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(45 mg·kg⁻¹),记录小鼠的睡眠潜伏时间与睡眠时间,对比分心木水提物、醇提物合用戊巴比妥钠45 mg·kg⁻¹与单用巴比妥钠45 mg·kg⁻¹的作用差异。

1.3.4 分心木对小鼠自主活动的影响

分组同1.3.2。按0.1 mL·10g⁻¹灌胃给药,对照

组给予等量饮用水,每日一次。给药7次,测定分心木水提物、醇提物对小鼠自主活动等影响。

连续灌胃7天后,将小鼠放置于小动物自主活动仪中适应2 min后,测定小鼠自主活动6 min,对比给药组与对照组间的差异。

1.4 观察指标

腹腔注射戊巴比妥钠后记录给药时间T₁、小鼠正反翻正消失记录时间T₂及小鼠正反翻正重现的记录时间T₃。

睡眠潜伏时间 = T₂-T₁。

睡眠时间 = T₃-T₂。

自主活动检测:记录6 min内小鼠活动的次数。

1.5 统计方法

利用9.3版STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM统计分析软件,结果以“均值±标准差(x±s)”表示;对分心木水提物、醇提物与戊巴比妥钠30 mg·kg⁻¹协同作用的结果进行卡方检验,其余实验组结果利用t检验及非参数检验进行统计。

2 实验结果

2.1 分心木水提物、醇提物与戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹的协同作用

由表1可见,分心木水提物、醇提物与30 mg·kg⁻¹的戊巴比妥合用可不同程度增加小鼠入睡阳性率。其中分心木醇提物作用明显,5、10、15 g生药·kg⁻¹可明显增加小鼠入睡阳性率(与对照组比较P<0.01);分心木水提物作用较弱,仅10 g生药·kg⁻¹可增加小鼠入睡阳性率(与对照组比较P<0.05)。

2.2 分心木水提物、醇提物与戊巴比妥钠 45 mg·kg⁻¹的协同作用

表2结果表明,分心木水提物、醇提物与45 mg·kg⁻¹的戊巴比妥合用可不同程度缩短小鼠的睡眠潜伏时间,延长小鼠睡眠时间。其中分心木醇提物作用明显,5、10、15 g生药·kg⁻¹可明显延长小鼠睡眠时间,5、15 g生药·kg⁻¹可明显缩短小鼠睡眠潜伏期(与对照组比较P<0.05);分心木水提物作用较弱,仅10 g生药·kg⁻¹可明显延长小鼠睡眠时间(与对照组比较P<0.05)。

表1 分心木水提物和醇提物与戊巴比妥 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 阈下催眠量的协同作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动物数	入睡动物数	睡眠发生率 /%
阴性对照组	--	10	1	10
水提物组	5	10	2	20
	10	10	6	60*
	15	10	3	30
醇提物组	5	10	8	80**
	10	10	9	90**
	15	10	10	100**

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表2 分心木水提物和醇提物与 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠的协同作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动物数	睡眠潜伏时间 /min	睡眠时间 /min
阴性对照组	--	10	5.6 ± 1.7	31.9 ± 8.6
水提物组	5	10	5.9 ± 1.5	33.9 ± 8.3
	10	10	6.1 ± 1.6	$39.5 \pm 9.7^*$
	15	10	5.8 ± 2.4	38.1 ± 11.8
醇提物组	5	10	$4.0 \pm 1.6^*$	$51.9 \pm 7.7^*$
	10	10	4.5 ± 1.6	$51.8 \pm 14.1^*$
	15	10	$3.7 \pm 0.7^*$	$65.2 \pm 9.9^*$

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 分心木对小鼠自主活动的影响

由表3可得出, 分心木水提物和醇提物对小

鼠自主活动的影响均不明显。

表3 分心木水提物和醇提物对小鼠自主活动的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (g · kg ⁻¹)	动物数	自主活动 / 次
阴性对照组	--	10	748 ± 148
水提物组	5	10	749 ± 72
	10	10	811 ± 140
	15	10	827 ± 80
醇提物组	5	10	742 ± 74
	10	10	762 ± 106
	15	10	702 ± 84

注：与对照组比较， $P > 0.05$ 。

3 讨论与结论

失眠症 (insomnia) 又称入睡和维持睡眠障碍 (DIMS)，长时间不能获得睡眠或睡眠质量不佳的生理障碍，对失眠产生恐惧或忧虑是其致病心理因素。临床表现为睡眠的质与量严重不足，轻者入睡困难或寐而易醒，醒后不能再寐，甚者彻夜难眠，常伴有头痛、头昏、心悸、健忘、多梦、神疲乏力、腰膝酸软、盗汗、五心烦热等症^[4-6]。失眠对人体的伤害主要是精神上的，一般不会使人致命，但失眠会使身体免疫力下降，对各种疾病的抵抗力减弱；长期失眠会引发高血压、心脏病、高血脂、老年痴呆^[7]；少年儿童的长期失眠会导致生长素的分泌减少，不利于身体的生长发育；同时，失眠症状也是抑郁症、焦虑症发生前的重要症状，并贯穿于患者整个病程的始终。流行病学调查显示，失眠症发病率在美国为33%，在欧洲为4%~22%，在中国也高达10%~20%^[8]。目前临床对需要就医的失眠患者的治疗以药物治疗为主。这些药物主要包括 γ -氨基丁酸 A (GABA A) 复合体激动药、褪黑素受体激动药、抗抑郁药、非经典抗精神病药、抗组胺药等^[9]。但是西药的使用限制较多，而且长期使用有较大肝肾毒性、耐药性以及成瘾性^[10]。

中医学认为，失眠症是由于心神失养或心肾不交而导致，又称“不寐”“不得眠”“不得

卧”“目不瞑”等^[11]。《景岳全书·不寐》篇曰：“盖寐本乎阴，神其主也。神安则寐，神不安则不寐。其所以不安者，一由邪气之扰，一由营气之不足耳，有邪者多实，无邪者皆虚”。失眠症可分为肝郁化火、痰热内扰、阴虚火旺、心脾两虚、心胆气虚、心火偏亢、胃气失和7种类型；治则以平心火、补肝肾、健脾胃为主。

胡桃为云南大姚县支柱性经济产业，也是漾濞泡核桃 (*Juglanssi-gillata*Dode) 的主产区，产量达到12.33万吨^[12]，其果实子房室的膜质中隔——分心木产量达6千吨以上，全省分心木资源蕴藏量更是十分巨大^[1]。《本草再新》记载，分心木“味苦涩，性平，无毒；入脾、肾二经”，可固肾涩精，宁心安神。当地民间常用于制作药酒以治疗失眠、尿频、遗尿等病症。因此有望开发成为一种保健品或功能性食品用来改善失眠患者长期服药的耐药性和加强镇静催眠类药物的作用效果。目前，国家食品药品监督管理总局共批准具有“改善睡眠”功效的国产保健食品515种、进口保健食品48种，主要是含褪黑素类物质的产品，其他产品中所含中药主要是养心安神、补肾滋阴等几类，未见含有分心木成分的保健品^[13]。为此，明确分心木的中枢抑制作用对进一步开发其药用价值和经济价值具有重大意义。

研究表明，分心木醇提物、水提物的中枢抑

制作用较弱,单独应用对小鼠的自主活动无明显影响。但与戊巴比妥合用,分心木的醇提取物较水提取物具有更明显的中枢抑制作用,能明显缩短小鼠的睡眠潜伏时间,延长睡眠时间,提高睡眠发生率。

综上所述,分心木具有一定的中枢抑制作用,其镇静催眠的主要有效成分存在其醇溶部分,并且对日常自主活动无明显影响。可利用其开发相应的产品,增加核桃的综合利用,拉动地方经济增长水平,实现资源的开发再利用。

参考文献:

- [1] 杨明珠,田新雁,肖朝江,等.核桃分心木化学成分与生物活性研究[J].天然产物研究与开发,2012,(12):1707-1711,1728.
- [2] 王艳,迪丽达尔·马合木提.维吾尔药核桃分心木不同提取物对肾虚模型小鼠的实验研究[J].新疆医科大学学报,2012,(2):153-157.
- [3] 邵双双,贺亮,韦朝阳,等.分心木酸性多糖SJP-2的理化性质及其抗氧化活性研究[J].食品工业科技,2016,(5):59-63.
- [4] 吴文岭.麦味地黄汤加减治疗肝肾阴虚型失眠38例[J].湖南中医杂志,2013,(8):39-40.
- [5] 潘集阳.睡眠障碍临床诊疗[M].广州:华南理工大学出版社,2001:123-177.
- [6] 徐志鹏,陈文军,黎红华,等.失眠症的研究与治疗[J].中国临床康复,2006,(22):151-153.
- [7] 韩玉娟.失眠的危害[J].抗癌之窗,2014,(7):69-72.
- [8] MalloryLJ, TaylorDJ, LichsteinKL, et al. Epidemiology of Insomnia and Medical Disorders [J]. SLEEP, 2006,(29):245-246.
- [9] 瞿萍,陈贵海.失眠的药物治疗[J].临床药物治疗杂志,2012,(2):50-54.
- [10] 李清亚,王晓慧,宋瑞华,等.中医治疗失眠症的现状[J].临床心身疾病杂志,2008,(1):85-87.
- [11] 赵晓东,时晶,杨益昌,等.失眠的诊断与中西医治疗[J].中华中医药杂志,2011,(11):2641-2643.
- [12] 奚声珂.我国胡桃属(*Juglans L.*)种质资源与核桃(*Juglansregia L.*)育种[J].林业科学,1987,(3):342-350.
- [13] 贾娇,任燕,杨红.褪黑素及褪黑素能药物临床应用的研究进展[J].国际精神病学杂志,2014,(3):185-188.

(收稿日期 2016年7月7日 编辑 邹宇玲)