

· 论著 ·

# 酸枣仁提取物配五味子提取物组方对小鼠睡眠的影响

汪涛 李蔚 陈慧慧 陆文铨

**【摘要】 目的** 探讨酸枣仁提取物配五味子提取物(以下简称“酸枣仁五味子提取物”)组方对小鼠睡眠的影响。**方法** 将 50 只 ICR 小鼠随机分为正常对照组、酸枣仁五味子提取物组方(0.075 g/kg、0.15 g/kg、0.3 g/kg)组和枣仁安神胶囊(0.45 g/kg)阳性对照组。连续灌胃给药 7 天后,通过直接睡眠实验、延长戊巴比妥钠睡眠时间实验、戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验、巴比妥钠睡眠潜伏期实验,观察各组对小鼠睡眠的影响。**结果** 酸枣仁五味子提取物组方灌胃给药后对小鼠无直接睡眠作用;与正常对照组比,酸枣仁五味子提取物组方低、中、高剂量组能显著性延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );能显著增加戊巴比妥钠阈下剂量诱导小鼠睡眠发生率,与阈下剂量戊巴比妥钠有协调催眠作用( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );能有效缩短小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 酸枣仁五味子提取物组方具有明显的镇静、催眠作用,可有效地改善睡眠。

**【关键词】** 酸枣仁提取物; 五味子提取物; 催眠; ICR 小鼠

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.10.002

## Effects of spina date seed extract, schisandra chinens P. E compound on the hypnotic of mice

WANG Tao, LI Wei, CHEN Hui-hui, et al. Department of Pharmacy, No. 105 Hospital of PLA, Hefei 230031, China

Corresponding author: LU Wen-quan, E-mail: luwenquan@126.com

**【Abstract】 Objective** To study the effects of spina date seed extract, schisandra chinens P. E compound on the hypnotic of mice. **Methods** 50 ICR mice were randomly divided into normal control group, spina date seed extract, schisandra chinens P. E compound (0.075 g/kg, 0.15 g/kg, 0.3 g/kg) group and zaoren sedative capsule (0.45 g/kg) group. After giving drugs via oral gavage for seven days, the effects of the hypnotic of mice was studied by the experiments of sleep-induced directly, prolonging sleeping time induced by pentobarbital sodium, affecting mice sleeping rate under the threshold hypnogenesis dosage of pentobarbital sodium and affecting sleeping delitescence induced by tobarbital sodium. **Results** Spina date seed extract, schisandra chinens P. E compound had not sleep-induced directly whereas the compounds could significance prolong sleeping time induced by pentobarbital sodium ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), increased the incidence rate of sleeping induced by subthreshold dose pentobarbital sodium ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and shorten sleeping delitescence induced by tobarbital sodium ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** Spina date seed extract, schisandra chinens P. E compound have obvious sedative and hypnotic effects and can improve sleeping efficiently.

**【Key words】** Spina date seed extract; Schisandra chinens P. E; Hypnotic; ICR mice

酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *Spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种

子。味甘,性平,归心、脾、肝、胆经,具有宁心安神、养肝、生津敛汗之功效。中医多用于治疗虚烦不

作者单位:230031 合肥,中国人民解放军第 105 医院药剂科(汪涛、李蔚、陈慧慧);上海长征医院药学部(陆文铨)

作者简介:汪涛(1972-),女,硕士,副主任药师。研究方向:临床药理。E-mail: lizywt@sohu.com

通讯作者:陆文铨(1973-),博士,副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: luwenquan@126.com

眠、惊悸多梦、体虚多汗、津伤口渴等症<sup>[1]</sup>。五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实,具有收敛固涩、益气生津和安神定志功效。中药五味子的主要活性成分为木脂素类化合物;是滋养安神常用中药之一,可与多种中药配伍组方。

酸枣仁-五味子合用为临床常用滋养安神药对,它们常以不同配伍比例相须用于许多中医方剂和现代中药复方中。酸枣仁-五味子配伍比例不同,功效主治亦不同<sup>[2]</sup>。将两药与多味中药组方于复方中,具有养心宁心,安神除烦的功效,对抑郁症疗效等;王晓雯等<sup>[3]</sup>报道采用醇提或醇水双提方法所得的酸枣仁、五味子提取物具有镇静催眠作用;对酸枣仁提取物改善睡眠方面报道较多,但对不同工艺下制备的酸枣仁、五味子提取物进行配比后对睡眠的影响研究甚少。本课题旨在结合现代药物提取制备的新工艺方法,将酸枣仁与五味子提取物进行科学、合理、有效的组方,考察其对改善睡眠的效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

ICR 小鼠,雄性,18~22 g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,实验动物许可证号:SCXK(沪)2008-0016。受试动物喂全价颗粒饲料,自由饮水,室温(20±2)℃,湿度45%~65%;受试动物于购进后适应性饲养一周后再进行正式试验。

### 1.2 药品与试剂

酸枣仁提取物配五味子提取物(以下简称“酸枣仁五味子提取物”)(提取物配伍比例为1:1,由中国人民解放军第105医院制剂室提供),两种提取物分别单独进行提取,按照1:1的比例进行配伍。酸枣仁提取物采用乙醇超声提取酸枣仁皂苷,每克酸枣仁提取物相当于10.5 g 生药量。五味子提取物采用植物油提取工艺得到木脂素类,每克提取物相当于8.94 g 原药材;枣仁安神胶囊(贵州同济堂制药有限公司,批号:100910);戊巴比妥钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);巴比妥钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

### 1.3 动物分组

选取雄性 ICR 小鼠,适应饲养 7 天后称重,按体重将小鼠随机分为 5 个组,每组 10 只,分别为酸枣仁五味子提取物组方低、中、高剂量组(0.075 g/kg、

0.15 g/kg、0.3 g/kg),枣仁安神胶囊组(0.45 g/kg)和正常对照组(给予同等体积蒸馏水)。给药容积 20 ml/kg 体重。

### 1.4 直接睡眠实验<sup>[4]</sup>

末次灌胃给药后 30 分钟内,观察小鼠的睡眠情况。睡眠以翻正反射消失为判断指标,当小鼠置于背卧位时,超过 60 秒不能翻正者,即认为翻正反射消失,进入睡眠,从翻正反射消失至翻正反射恢复的时间为小鼠睡眠时间。观察各组小鼠的入睡动物数、睡眠发生率及睡眠时间。如试验组入睡动物数及睡眠时间增加并与正常对照组有显著性差异,即判定该项试验结果为阳性。

### 1.5 延长戊巴比妥钠睡眠时间实验<sup>[5]</sup>

在戊巴比妥钠催眠的基础上,观察各受试药物是否延长睡眠时间,如时间延长,则说明受试药物与戊巴比妥钠有协同作用。做正式实验之前进行了预实验,确定使 100% 动物入睡,并且睡眠时间又不致太长的戊巴比妥钠剂量为 40 mg/kg。小鼠末次给药 30 分钟后,各组腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg,0.2 ml/10 g),以小鼠翻正反射消失为睡眠判断指标,观察记录各组小鼠的睡眠时间。

### 1.6 戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验<sup>[3]</sup>

观察受试药物与戊巴比妥钠的协同作用。做正式实验前,进行预实验确定戊巴比妥钠的阈下催眠剂量,即使 80% 至 90% 小鼠翻正反射不消失的戊巴比妥钠最大阈下剂量为 25 mg/kg。小鼠末次给药 30 分钟后,各组腹腔注射戊巴比妥钠(25 mg/kg,0.2 ml/10 g),以小鼠翻正反射消失达 60 秒以上为入睡判断标准,观察各组小鼠的入睡只数、入睡发生率。

### 1.7 巴比妥钠睡眠潜伏期实验<sup>[6]</sup>

在巴比妥钠催眠的基础上,观察受试药物是否能缩短入睡潜伏期。选择使 100% 动物入睡,睡眠时间又不至太长的巴比妥钠剂量为 280 mg/kg。小鼠末次给药 30 分钟后,各组腹腔注射巴比妥钠(280 mg/kg,0.2 ml/10 g),以小鼠翻正反射消失为睡眠指标,观察记录各组小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期。

### 1.8 统计分析

实验数据使用 SPSS 13.0 软件进行处理,对试验结果进行单因素方差分析及 $\chi^2$ 检验。

对睡眠时间、睡眠潜伏期实验计量资料采用单因素方差(one-way ANOVA)分析;对睡眠延长率、入睡率等计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 直接对睡眠的影响

各组小鼠灌胃给药 30 分钟后,小鼠多表现为安静或活动减少,无翻正反射消失现象出现,正常对照组小鼠全部状态清醒,说明酸枣仁与五味子提取物组方对小鼠无直接催眠作用,根据《保健食品检验和评价技术规范实施手册》<sup>[7]</sup>规定,可进行其它后续实验。

### 2.2 对延长戊巴比妥钠睡眠时间的影响

在戊巴比妥钠(40 mg/kg)的催眠作用下,酸枣仁五味子提取物组方低、中、高剂量组睡眠时间比正常对照组都有显著性延长( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),说明酸枣仁与五味子提取物组方能延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间(见表 1)。与正常对照组比较,枣仁安神胶囊组显著性延长小鼠睡眠时间( $P<0.05$ )。酸枣仁五味子提取物低、中、高剂量组与枣仁安神胶囊组比,小鼠的睡眠时间无显著性差异( $P>0.05$ )。

表 1 酸枣仁与五味子提取物组方对延长戊巴比妥钠睡眠时间的影响( $n=10$ )

组别	睡眠时间(min)	延长率(%)
酸枣仁五味子提取物低剂量组 0.075 g/kg	35.4±8.4 <sup>a</sup>	25.5
酸枣仁五味子提取物中剂量组 0.15 g/kg	38.9±4.7 <sup>b</sup>	37.9
酸枣仁五味子提取物高剂量组 0.3 g/kg	39.7±7.3 <sup>b</sup>	40.8
枣仁安神胶囊组	35.4±5.0 <sup>a</sup>	25.5
正常对照组	28.2±6.3	—

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

### 2.3 对戊巴比妥钠阈下剂量催眠的影响

各受试药物剂量组入睡动物发生率和正常对照组比较,都有所增加。其中酸枣仁与五味子提取物组方中、高剂量组,与对照组比较,有显著性差异( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),说明酸枣仁与五味子提取物组方能增加戊巴比妥钠阈下剂量(25 mg/kg)诱导小鼠睡眠发生率,与阈下剂量戊巴比妥钠有协调催眠作用(见表 2)。与枣仁安神胶囊组比较,酸枣仁五味子提取物低、中、高剂量组小鼠入睡动物数及入睡发生率无显著性差异( $P>0.05$ )。

### 2.4 对巴比妥钠睡眠潜伏期的影响

从注射巴比妥钠(280 mg/kg)到进入熟睡状态

的这段时间是睡眠潜伏期,灌胃酸枣仁提取物与五味子提取物组方各组小鼠的睡眠潜伏期与正常对照组比较,有不同程度的显著性缩短( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),说明酸枣仁提取物与五味子提取物组方能有效缩短小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期,使小鼠更快地进入睡眠状态,见表 3。与正常对照组比,枣仁安神胶囊组能显著缩短小鼠睡眠潜伏期( $P<0.05$ );酸枣仁五味子提取物低、中、高剂量组与枣仁安神胶囊组比,小鼠睡眠潜伏期无统计学差异( $P>0.05$ )。

表 2 酸枣仁与五味子提取物组方对戊巴比妥钠阈下剂量催眠的影响

组别	$n$	入睡动物数(只)	入睡率(%)
酸枣仁五味子提取物低剂量组 0.075 g/kg	10	4	40
酸枣仁五味子提取物中剂量组 0.15 g/kg	10	6 <sup>a</sup>	60
酸枣仁五味子提取物高剂量组 0.3 g/kg	10	9 <sup>b</sup>	90
枣仁安神胶囊组 0.45 g/kg	10	6 <sup>a</sup>	60
正常对照组	10	1	10

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

表 3 酸枣仁与五味子提取物组方对巴比妥钠睡眠潜伏期的影响( $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	睡眠潜伏期(min)
酸枣仁五味子提取物低剂量组 0.075 g/kg	14.0±2.3 <sup>a</sup>
酸枣仁五味子提取物中剂量组 0.15 g/kg	13.7±3.9 <sup>a</sup>
酸枣仁五味子提取物高剂量组 0.3 g/kg	11.8±3.8 <sup>b</sup>
枣仁安神胶囊组 0.45 g/kg	13.5±4.6 <sup>a</sup>
正常对照组	18.2±4.1

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

## 3 讨论

睡眠是人类的生理行为,也是生命过程中的一种重要生理现象,对人类的生活和健康有着重要的影响,作为生命所必须的过程,是机体复原、整合和巩固记忆的重要环节,是保障身心健康的重要条件,良好的睡眠可以使人消除疲劳,更好地恢复精神和体力,保持良好的觉醒状态,因此,睡眠质量直接影响人们的身心健康、正常的生活和工作。

酸枣仁或五味子单独一味药物提取物具有镇静催眠或改善睡眠作用有过研究报道<sup>[8-9]</sup>,但未见对将二者的提取物再次进行配比后对睡眠方面的研究。根据中医药配伍理论,酸枣仁与五味子符合



“七情和合”的组合原理,并利用现代医药技术进行制剂、质量标准、药理实验等研究;本实验研究在采用乙醇超声方法提取酸枣仁皂苷、植物油新工艺提取五味子木脂素基础上,将五味子提取物与酸枣仁提取物发挥睡眠作用的主要成分进行科学、合理、有效地配组方。

本实验结果显示,酸枣仁提取物与五味子提取物组方各剂量组对受试小鼠无直接睡眠作用,与正常对照组比较,各剂量组能延长戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间,增加戊巴比妥钠阈下剂量催眠小鼠只数,且能缩短巴比妥钠睡眠潜伏期;实验结果表明,酸枣仁提取物与五味子提取物组方有明显的镇静、催眠作用,具有一定改善睡眠的功效。中药五味子、酸枣仁均供食用药用,具有安全、有效性,并有着古今中外悠久的历史基础经验,其开发利用价值前景极为广阔。

#### 参 考 文 献

[1] 李培育. 酸枣仁提取物对小鼠镇静催眠作用的研究[J]. 中国

民康医学,2011,23(21):2627,2630.

- [2] 吴溪,高家荣,吴德林,等. 酸枣仁-五味子药对不同配比的中  
医应用数据分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):  
273-276.
- [3] 王晓雯,陆兔林,毛春芹,等. 枣味不同提取物镇静催眠作用研  
究[J]. 医药导报,2010,29(5):558-560.
- [4] 林蔚,黄宗锈,陈冠敏,等. 中药五味子改善小鼠睡眠作用的研  
究[J]. 海峡预防医学杂志,2009,15(4):51-52.
- [5] 饶曼妮,杨宏图,罗焕敏,等. 五味子宁神口服液液的镇静及催眠  
作用研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(11):2630-2631.
- [6] 张焱,李立,王海玉,等. 松果体素片对小鼠睡眠的影响[J]. 实  
用预防医学,2010,17(11):2294-2296.
- [7] 中华人民共和国卫生部(2003 版). 保健食品功能学检验与技  
术评价规范[S]. 北京:中国标准出版社,2003.
- [8] 徐仲航,金向群. 植物油提取新工艺得到的五味子提取物对小  
鼠睡眠影响的实验研究[J]. 中国实验诊断学,2011,15(5):  
819-821.
- [9] 王丽娟,张明春,李彬,等. 酸枣仁半仿生提取物和醇提取物对  
睡眠的改善作用[J]. 时珍国医国药,2010,21(12):封3-封4.

(收稿日期: 2012-08-24)

(本文编辑: 秦楠)

## · 信息之窗 ·

### 本刊《中医病案析评》栏目征稿

《环球中医药》杂志开辟《中医病案析评》栏目。中医医籍医案是中医学术传承的宝库,中医住院病历的书写也对中医师分析病案提出了较高的要求,希望通过本栏目,广大读者将临床中遇到的典型病案或疑难病案整理刊发,交流辨证体会、临床心得,提高学术水平,共同成长。

#### 写作格式与要求

文题可以用中医辨证、中医诊断命名,也可以用主要症状、体征、西医诊断命名,也可以用中医证名和西医病名混合命名。无需英文文题。

本栏目文章结构分为“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。“病历摘要”用准确简洁语言交代清楚患者主诉、病史、中医西医诊断、中医辨证、治法、用药、复诊情况等。“分析与讨论”部分要求逻辑性强、说理清楚、体现良好的中医辨证素养与临床思维模式,展示出对临床工作的实际借鉴意义。

讨论开始部分请明确指出本病案分析讨论的要点和重点。请作者给出诊断和辨证的结论或意见,所分析的病案应有西医诊断结果和确诊证据。请总结相关疾病的国内外研究作简要评述。文后列出主要参考文献。

总字数控制在 5000 字以下。需中文摘要及关键词。

作者在文题下署名,拥有本文著作权,论文性质等同于本刊论著,文献标识码为 A。

文章形式建议由作者系统归纳,形成思路清晰、条理清楚、科学性强的临床论文;也可以采用依次发言形式或师生问答形式。

本栏目论文目的在于共同学习,请勿文过饰非,修改原始处方和病例。引用中医典籍中基础理论不宜过多。