

巴戟天和天麻复合物改善睡眠作用的研究

欧慧瑜, 吕道俊, 李瑞鹏, 郭秋平*

(广州医药研究总院有限公司药物非临床评价研究中心, 广州 510240)

摘要: **目的** 评价巴戟天和天麻复合物改善睡眠的作用。**方法** 巴戟天和天麻复合物分别以 0.175、0.35、0.70 g/kg 剂量给小鼠连续灌胃给药 30 d 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和巴比妥钠睡眠潜伏期实验来观察小鼠睡眠相关指标。**结果** 与阴性对照组相比, 该复合物 3 个剂量显著延长小鼠在戊巴比妥钠睡眠实验中的睡眠时间($P<0.05$), 明显缩短巴比妥钠睡眠潜伏期($P<0.05$), 但该复合物对直接睡眠无影响, 未增加戊巴比妥钠阈下剂量诱导的小鼠睡眠发生率($P>0.05$)。 **结论** 受试物具有改善小鼠睡眠的作用。

关键词: 巴戟天; 天麻; 改善睡眠

Effect of *Morinda officinalis* and *Gastrodia elata* compound on improving sleep

OU Hui-Yu, LV Dao-Jun, LI Rui-Peng, GUO Qiu-Ping*

(Drug Nonclinical Evaluation and Research Centre of Guangzhou Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510240, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the effect of *Morinda officinalis* and *Gastrodia elata* compound on improving sleep. **Methods** The compounds were consistently administered intragastrically to mice by gavage at doses of 0.175, 0.35, 0.70 g/kg for 30 d. Subsequently, sleeping index of mice were evaluated in the direct sleep test, the extending test with sodium pentobarbital, the hypnosis test under subthreshold dose of sodium pentobarbital, and the incubation period test with barbital sodium. **Results** Compared with the control group, the compounds prolonged the sleep time of sodium pentobarbital with all the dose group ($P<0.05$) and shorten the sleep latency of barbital in the middle and high dose group ($P<0.05$). However, the compounds had no effect on direct sleep, and did not increase the incidence of sleep induced by subthreshold dosage of pentobarbital sodium ($P>0.05$). **Conclusion** The compounds can improve the sleeping quality of mice.

KEY WORDS: *Morinda officinalis*; *Gastrodia elata*; improving sleep

1 引言

随着现代生活节奏的加快, 睡眠障碍已成为影响人们生活质量的普遍疾病, 世界卫生组织的一项研究表明全球约有 27% 的人遭受睡眠病症的困扰^[1]。睡眠障碍严重影响人们的身心健康和工作状态, 对个人家庭造成了巨大的

经济负担。目前针对该疾病, 多用镇静催眠药如苯二氮卓类药物治疗, 虽有一定的疗效, 但长期用药会有宿醉、记忆障碍等副作用出现^[2]。而以药食同源的中药为原料, 研发针对睡眠障碍的产品备受关注。刺五加可益气健脾, 补肾安神, 其水煎剂具有改善睡眠的作用^[3]。酸枣仁各类成分对中枢神经系统有抑制作用, 能有效治疗老年失眠症,

*通讯作者: 郭秋平, 高级工程师, 主要研究方向为功能性评价和毒理学评价。E-mail: vipvivenguoguo@163.com

*Corresponding author: GUO Qiu-Ping, Senior Engineer, Drug Nonclinical Evaluation and Research Centre of Guangzhou Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510240, China. E-mail: vipvivenguoguo@163.com

且不良反应小,可长期服用^[4,5]。巴戟天为茜草科植物巴戟天(*Morinda officinalis* How)的干燥根,其主要成分是蒽醌、多糖、环烯醚萜、有机酸,另含多种人体必需氨基酸如苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等。研究表明巴戟天具有抗疲劳作用^[6]。天麻(*Rhizoma Gastrodiae*)为兰科多年生寄生植物,主产于云南、四川、陕西及贵州等地,研究表明天麻素有协同戊巴比妥钠、水合氯醛及硫喷托钠等的作用,能减少小鼠的自主活动,显示一定的镇静作用^[7,8]。由于尚未见巴戟天和天麻复配对睡眠影响的报道,本研究将巴戟天、天麻的提取物进行复配,观察其改善睡眠的作用,为开发改善睡眠的保健食品提供科学依据。

2 材料和方法

2.1 药物

巴戟天提取物和天麻提取物,由广东青云山药业有限公司提供,其中巴戟天提取物为水提物,天麻提取物为醇提物,样品均为粉末。

2.2 动物

NIH 品系雄性小鼠 260 只,体重 18~22 g,广东省医学实验动物中心提供。动物饲养在广东省医学实验动物中心 SPF 级动物房,实验动物使用许可证号:SYXK(粤)2018-0002。

2.3 试剂

羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)(250 g/瓶,批号为 20170918,天津市大茂化学试剂厂);戊巴比妥钠[纯度大于 99%,中国医药(集团)上海化学试剂公司(进口分装),批号为 180205,25 g/瓶]。

2.4 实验方法

2.4.1 动物分组与给药

本研究包括直接睡眠实验、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和巴比妥钠睡眠潜伏期实验 4 部分。其中直接睡眠实验和延长戊巴比妥钠睡眠时间使用同一批动物,每个实验各 60 只小鼠,按体重随机分为 6 组,分别为空白对照组,单用天麻组,单用巴戟天组,天麻+巴戟天低、中和高剂量组。空白对照组灌胃 0.5% CMC-Na 溶液;单用巴戟天组 0.5 g/kg·bw(相当于人体推荐量的 20 倍),单用天麻组 0.2 g/kg·bw(相当于人体推荐量的 30 倍)。巴戟天低、中、高剂量组为 0.175、0.35、0.7 g/kg·bw(相当于人体推荐量的 5、10、20 倍),给药时间 30 d。阴性对照品及溶媒均为 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液。

2.4.2 直接睡眠实验^[9]

观察给药受试物后,动物是否出现睡眠现象(以翻正反射消失为指标)。

2.4.3 对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间影响实验^[10]

实验前确定使动物 100%入睡,但又不使睡眠时间过长的戊巴比妥钠剂量为 40 mg/kg。末次给药 15~20 min 后,各组动物以 40 mg/kg bw 剂量腹腔注射戊巴比妥钠,观察并记录动物的睡眠持续时间。

2.4.4 戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验^[11]

实验前确定戊巴比妥钠阈下催眠剂量为 28.5 mg/kg。末次给药 15~20 min 后,各组动物以 28.5 mg/kg bw 剂量腹腔注射戊巴比妥钠,记录 30 min 内入睡动物数(以翻正反射消失达 1 min 以上为入睡判断标准)。

2.4.5 巴比妥钠睡眠潜伏期实验^[12]

实验前确定使动物 100%入睡,但又不使睡眠时间过长的巴比妥钠剂量为 250 mg/kg。末次给药 15~20 min 后,各组动物以 250 mg/kg bw 剂量腹腔注射巴比妥钠,观察并记录动物入睡的时间,计算睡眠潜伏期(即入睡时间减去注射巴比妥钠时间)。

2.5 统计方法

采用 SPSS18.0 对实验数据进行统计分析,计量资料以平均值±标准差的形式表示,用单因素方差分析;计数资料用卡方检验。若 $P < 0.05$ 则有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 对小鼠直接睡眠的影响

连续给予 30 d 后,各组动物未见翻正反射消失,提示天麻和巴戟天复配各剂量均无直接睡眠作用。结果见表 1。

表 1 受试物对小鼠直接睡眠的影响
Table 1 Effect of the samples on direct sleep in mice

组别	<i>n</i>	入睡只数	睡眠时间/min
阴性对照组	10	0	0
单用巴戟天组	10	0	0
单用天麻组	10	0	0
巴戟天+天麻低剂量组	10	0	0
巴戟天+天麻中剂量组	10	0	0
巴戟天+天麻高剂量组	10	0	0

3.2 对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响

结果显示,连续给予 30 d 后,与阴性对照组相比,巴戟天和天麻复配低、中、高组动物睡眠时间明显延长,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而巴戟天单用和天麻单用组动物睡眠时间与阴性对照组相比,入睡时间略有延长,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 2。

3.3 对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量催眠作用的影响

结果显示,连续给予 30 d,各组与阴性对照组相比,

小鼠睡眠发生率无统计学差异($P>0.05$)。结果见表 3。

3.2.4 对巴比妥钠诱导小鼠睡眠潜伏期的影响

结果显示, 连续给予 30 d 后, 与阴性对照组相比, 巴戟天+天麻组中、高剂量组小鼠睡眠潜伏期明显缩短, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。而巴戟天和天麻剂量组组睡眠时间与对照组比较, 入睡时间略有延长, 但差异无统计学意义。提示巴戟天和天麻复配能缩短巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期。结果见表 4。

4 结论与讨论

近年来以中药提取物为原料开发治疗睡眠障碍疾病逐渐引起重视。巴戟天和天麻复合物就是拟用于改善睡眠的保健食品。巴戟天味甘、辛, 微温, 具有补肾阳, 强筋骨

等功效。现代研究表明, 巴戟天具有抗衰老、抗疲劳和抗抑郁等功效^[13,14]。天麻性味甘, 平, 具有镇静、抗惊厥、保护神经细胞等功效^[15,16]。由于未见二者复配对睡眠功能影响的报道, 本研究通过直接睡眠实验、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其对小鼠睡眠功能的影响。

结果表明, 连续灌胃给予该复合物 30 d 后, 复合物各剂量无直接睡眠作用; 低、中、高剂量能明显延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间; 中、高剂量能明显缩短巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期。根据《保健食品检验与评价技术规范》(2003 版)中改善睡眠功能的判定标准, 认为巴戟天和天麻复合物具有改善小鼠睡眠的作用。下一步仍需研究该复合物改善睡眠作用的机制。

表 2 受试物对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响($\bar{x} \pm S$)

Table 2 Effect of the samples on the sleep time induced by pentobarbital sodium in mice ($\bar{x} \pm S$)

分组	<i>n</i>	入睡只数	入睡时间/min
阴性对照组	10	10	51.60±6.60
单用巴戟天组	10	10	55.40±7.28
单用天麻组	10	10	56.30±6.02
巴戟天+天麻低剂量组	10	10	58.30±6.27#
巴戟天+天麻中剂量组	10	10	59.00±7.18#
巴戟天+天麻高剂量组	10	10	58.50±7.28#

注: “#”表示与阴性对照组相比, $P<0.05$ 。

表 3 受试物对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量催眠作用的影响($\bar{x} \pm S$)

Table 3 Effect of the samples on hypnosis induced by subthreshold dose of pentobarbital sodium in mice ($\bar{x} \pm S$)

分组	<i>n</i>	翻正反射消失只数/只	睡眠发生率/%
阴性对照组	10	1	10
单用巴戟天组	10	2	20
单用天麻组	10	3	30
巴戟天+天麻低剂量组	10	3	30
巴戟天+天麻中剂量组	10	4	40
巴戟天+天麻高剂量组	10	3	30

表 4 受试物对巴比妥钠诱导小鼠睡眠潜伏期的影响($\bar{x} \pm S$)

Table 4 Effect of the samples on sleep latency induced by sodium barbiturate in mice ($\bar{x} \pm S$)

分组	<i>n</i>	入睡只数	睡眠潜伏期/min
阴性对照组	10	10	18.60±5.95
单用巴戟天组	10	10	18.20±7.58
单用天麻组	10	10	15.20±4.71
巴戟天+天麻低剂量组	10	10	14.50±4.77
巴戟天+天麻中剂量组	10	10	12.90±6.1#
巴戟天+天麻高剂量组	10	10	12.00±5.75#

注: 与阴性对照组相比, “#”表示 $P<0.05$ 。

参考文献

- [1] Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor [J]. *Behav Sleep Med*, 2003, 1(4): 227–247.
- [2] Chen X, Broeyer F, de Kam M, *et al.* Pharmacodynamic response profiles of anxiolytic and sedative drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(5): 1028–1038.
- [3] 韩春霞, 李廷利, 郭冷秋. 刺五加水煎剂改善睡眠作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(10): 2084–2085.
Han CX, Li TL, Guo LQ. Sleep effects of aqueous extract *Manyprickle acanthopanax* root [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2007, 25(10): 2084–2085.
- [4] 杨玉玲, 王雪婷, 田玉双, 等. 酸枣仁治疗老年失眠症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(3): 258–259.
Yang YL, Wang XT, Tian YS, *et al.* Effect of *Semen ziziphi spinosae* on senile insomnia [J]. *Mod J Integ Tradit Chin West Med*, 2012, 21(3): 258–259.
- [5] 胡明亚. 酸枣仁的药理作用及现代临床应用研究[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(19): 20–22.
Hu MY. Pharmacological effects and modern clinical application research of *Semen ziziphi spinosae* [J]. *Clin J Chin Med*, 2012, 4(19): 20–22.
- [6] 龙碧波, 徐海衡, 张新定. 巴戟天抗疲劳药理活性的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(2): 298–300.
Long BB, Xu HH, Zhang XD. Anti-fatigue effect of *Morinda officinalis* How [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2013, 24(2): 298–300.
- [7] 周慧君. 天麻有效成分的药理作用与临床应用研究进展[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(22): 56–58.
Zhou HJ. A review on pharmacological action of active principle in *Gastrodia elata* and the clinical application [J]. *Clin J Chin Med*, 2016, 8(22): 56–58.
- [8] 李燕, 谢森, 邵明莎, 等. 近 10 年来天麻的药理作用及化学成分研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 2987–2993.
Li Y, Xie M, Shao MS, *et al.* Research progress on pharmacological activities and chemical constituents of last ten years on *Gastrodia elata* blume [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2017, 35(12): 2987–2993.
- [9] 黄远英, 袁根良. 酪蛋白水解物与 γ -氨基丁酸复配制剂改善睡眠功能的研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(1): 351–355.
Huang YY, Yuan GL. Study on improvement of sleep function by the compound of casein [J]. *J Food Saf Qual*, 2016, 7(1): 351–355.
- [10] 袁根良, 蒋丽, 殷光玲, 等. 天麻酸枣仁复合胶囊改善睡眠功能的研究[J]. *食品科技*, 2014, 39(1): 62–65.
Yuan GL, Jiang L, Yin GL, *et al.* Sleep improvement by *Gastrodiae rhizome-Ziziphi spinosae* semen compound capsule [J]. *Food Sci Technol*, 2014, 39(1): 62–65.
- [11] 杨文彬, 陈磊, 王美, 等. CSP 对改善小鼠睡眠功能的研究[J]. *山西中医学院学报*, 2017, 18(6): 14–16.
Yang WB, Chen L, Wang M, *et al.* Assessment of sleep improvement function of CSP [J]. *J Shanxi Univ Tradit Chin Med*, 2017, 18(6): 14–16.
- [12] 朴玮, 韩枫, 徐维盛, 等. 破壁灵芝孢子粉及灵芝提取物的混合物对改善小鼠睡眠功能的研究[J]. *食品科技*, 2015, 40(11): 172–175.
Piao W, Han F, Xu WS, *et al.* The compound preparation of cracked spores powder and the extracts of *Ganoderma lucidum* on the sleep-improvement function in mice [J]. *Food Sci Technol*, 2015, 40(11): 172–175.
- [13] 沈杰, 马恩耀, 赵志敏, 等. 巴戟天多糖的提取、分离及生物活性研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(2): 246–250.
Shen J, Ma EY, Zhao ZM, *et al.* Research progress on extraction, separation, and biological activities of polyaccharides from *Morinda officinalis* radix [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm*, 2020, 31(2): 246–250.
- [14] 朗霞, 张海虹, 李会芳. 巴戟天治疗抑郁症在整合药理学下的作用机制探索[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(1): 63–69.
Lang X, Zhang HH, Li HF. Mechanism of *Morinda officinalis* in treatment of depression based on integrative pharmacology [J]. *Drug Evalu Res*, 2019, 42(1): 63–69.
- [15] 郑丹丹. 天麻素在神经及精神系统疾病中的应用进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 27(1): 68–72.
Zheng DD. Application progress of gastrodin in neurological and mental diseases [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2018, 27(1): 68–72.
- [16] Choi DK, Koppula S, Suk K. Inhibitors of microglial neurotoxicity: Focus on natural products [J]. *Molecules*, 2011, 16(2): 1021–1043.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介

欧慧瑜, 高级工程师, 主要研究方向为功能性评价和毒理学评价。
E-mail: ohy76@126.com

郭秋平, 高级工程师, 主要研究方向为功能性评价和毒理学评价。
E-mail: vipvenguoguo@126.com