

· 毒理 ·

南五味子软胶囊的一般药理作用研究

胡正芳*,李除夕,柳燕,丁菲,贾树田
(南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司,南京 210049)

[摘要] 目的:观察南五味子软胶囊口服给药对小鼠精神神经系统和麻醉犬心血管系统及呼吸系统的影响,探讨其用药安全性。方法:以不同剂量南五味子软胶囊给予小鼠(100,200,400 mg·kg⁻¹) ig 给药,观察给药后小鼠的一般行为表现、自主活动、协调运动能力和协同戊巴比妥钠作用,考察对其精神神经系统的影响;以不同剂量南五味子软胶囊(50,100,200 mg·kg⁻¹)对麻醉犬十二指肠给药,观察给药前后相关指标的变化,考察其对麻醉犬心血管系统及呼吸系统的影响。结果:南五味子软胶囊对小鼠一般行为表现无明显影响,在转棒和平衡木实验中未表现出肌松作用,对小鼠自主活动(中央穿格次数、直立、整毛及排便次数)有抑制作用,与戊巴比妥钠有协同作用,可缩短入睡潜伏期,延长睡眠持续时间。经十二指肠给药后,对麻醉犬呼吸幅度、呼吸频率、SBP(收缩压)、DBP(舒张压)、MBP(平均血压)、HR(心率)、T波、P波、PR间期、QRS、QT间期均无明显影响。结论:南五味子软胶囊对小鼠一般行为、运动协调能力以及麻醉犬心血管系统和呼吸系统无明显影响,抑制小鼠自主活动次数,与戊巴比妥钠有协同作用,提示南五味子软胶囊对精神神经系统有一定抑制作用,这与该药镇静安神助眠的药效相符。

[关键词] 南五味子软胶囊;一般药理作用;神经系统;心血管系统;呼吸系统

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)05-0184-04

[doi] 10.11653/syfy2014050184

Study on General Pharmacology of Nanwuweizi Softcapsule

HU Zheng-fang*, LI Chu-xi, LIU Yan, DING Fei, JIA Shu-tian
(Nanjing Hailing R&D for Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Nanjing 210049, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Nanwuweizi softcapsule on nervous system in mice as well as respiration system and cardiovascular system in dogs. **Method:** Mice were given oral medicine with different doses (100, 200, 400 mg·kg⁻¹) of Nanwuweizi softcapsule, and general behavior, spontaneous locomotor test, cooperation movement ability and synergistic effect with pentobarbital-sodium in mice were observed. Anesthetized dog were given Nanwuweizi softcapsule via duodenum with different doses (50, 100, 200 mg·kg⁻¹) to observe the effect on respiration system and cardiovascular system in dogs. **Result:** Nanwuweizi softcapsule had no affect on mice's general behavior, rotating bar and balance beam activity, as well as canine respiration system and cardiovascular system, including frequency and depth of respiration, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), heart rate (HR), T-wave, P-wave, PR, QRS, QT interval segment of electrocardiogram. It decreased the locomotor activity and had synergistic effect with pentobarbital-sodium in mice with shorter sleep latency and longer sleep lasting time. **Conclusion:** Nanwuweizi softcapsule had no significant effects on general behavior, cooperation movement ability in mice as well as respiration and cardiovascular system in dogs. Nanwuweizi softcapsule had suppressive effect on spontaneous locomotor test and synergistic effect with pentobarbital-sodium in mice, which was consistent with the hypnagogic activity of Nanwuweizi softcapsule.

[收稿日期] 20130509(014)
[基金项目] 南京市2010年第二批科技发展计划项目(201002018)
[通讯作者] * 胡正芳,博士,中级工程师,从事中药新药研发工作,Tel:025-85305999,E-mail:njhlyy@163.com

[**Key words**] Nanwuweizi softcapsule; general pharmacological effect; nervous system; cardiovascular systems; respiratory system

南五味子软胶囊是从南五味子 *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. 药材中提取的有效部位总木脂素制成的软胶囊制剂。可安神、改善睡眠,用于治疗失眠^[1-3]。南五味子作为药食同源的佳品,与人类健康的关系十分密切。国内学者对南五味子及其制剂进行了物质基础、活性、质量标准等多方面的研究^[4-8],但其一般药理作用研究未见报道。本实验对南五味子软胶囊进行一般药理作用研究,观察其对实验动物精神神经系统、心血管系统及呼吸系统的影响,为临床应用提供参考。

1 材料

1.1 动物 ICR 小鼠,体重 18 ~ 22 g,雌雄各半;杂种犬,健康,体重(8.04 ± 0.74) kg,雌雄不拘,购自南京江宁青龙山动物繁殖场,实验动物质量合格证 SCXK(苏)2002-0018。饲养室温度(20 ~ 24 ℃),相对湿度(45% ~ 65%),光照周期为自然光照,用全价颗粒饲料喂养,自由进食和饮水。

1.2 药物与试剂 南五味子软胶囊(南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司制备,批号 20100524,每粒含内容物 300 mg。内容物含 44% 南五味子总木脂素提取物^[9-10])。用蒸馏水配制。戊巴比妥钠和肝素钠购自中国医药集团上海化学试剂公司。其余试剂均为市售分析纯。

1.3 仪器 DXP-2 型大小鼠疲劳仪(中国医学科学院药物研究所),成都泰盟 BL-410 生理记录仪(成都仪器厂),HX101 型呼吸传感器和 YP100 型压力传感器(高碑店市新航机电设备有限公司),DXH-3 心电图机(上海医用电子仪器厂)。

2 方法

2.1 对小鼠一般行为的影响 取小鼠 48 只,雌雄各半,按体重随机分为 4 组,分别为空白对照组,南五味子软胶囊 100,200,400 mg·kg⁻¹ 3 个剂量组,1 次灌胃给药后观察小鼠步态、翻正反射、肌颤、流涎和眼球震颤等现象。

2.2 对小鼠自主活动的影响 取小鼠 48 只,雌雄各半,按体重随机分为 4 组,剂量设置和给药方法同 2.1。给药后 40 min,放入自主活动箱,记录小鼠在箱内 2 min 内的整毛次数、排便次数、直立次数及活动轨迹,根据描记轨迹计算总穿格次数和在中央区域的穿格次数(中央区域包括圆心以内)。

2.3 对小鼠协调运动的影响

2.3.1 转棒法^[11] 实验前将小鼠在大小鼠转棒仪(8 r·min⁻¹)上训练 3 次,筛选能停留 2 min 者进行实验。取合适小鼠 48 只,随机分为 4 组,每组 12 只,剂量设置和给药方法同 2.1。分别在给药后 15,40 min 对小鼠进行转棒测试,记录小鼠 2 min 内在转棒上的跌落潜伏期和跌落次数。

2.3.2 平衡木法^[12] 实验前将小鼠放在平衡木(长 2 m、直径 1.5 cm)上训练 3 d,筛选 30 s 内能走完平衡木者进行实验。取合适小鼠 48 只,随机分为 4 组,剂量设置和给药方法同 2.1。分别在给药后 15,40 min 对小鼠进行平衡木测试,记录小鼠走过平衡木的总时间(TST),行走过程中的停留时间和行走距离,并计算其行走速度。如果小鼠从杆上掉下,总时间记为 120 min,停留时间,行走距离和行走速度记为 0。

行走速度 = 行走距离 / (总时间 - 停留时间)

2.4 协同戊巴比妥钠睡眠作用

2.4.1 对阈下剂量戊巴比妥钠的协同作用 取小鼠 48 只,雌雄各半,按体重随机分为 4 组,剂量设置和给药方法同 2.1。给药 40 min 后,ip 戊巴比妥钠 25 mg·kg⁻¹,以翻正反射消失为睡眠指标,观察 ip 戊巴比妥钠后 1 h 内睡眠鼠数(以翻正反射消失 1 min 以上者为阳性),并记录入睡时间和苏醒时间,计算入睡潜伏期和睡眠持续时间(若动物在 1 h 内翻正反射未消失,其入睡潜伏期记为 60 min,睡眠持续时间记为 0)。

入睡潜伏期 = 翻正反射消失时间 - 腹腔注射戊巴比妥钠的时间

睡眠持续时间 = 苏醒时间 - 翻正反射消失时间

2.4.2 对阈上剂量戊巴比妥钠的协同作用 取小鼠 48 只,雌雄各半,按体重随机分为 4 组,剂量设置和给药方法同 2.1。给药 40 min 后,ip 戊巴比妥钠 35 mg·kg⁻¹,观察注射后小鼠翻正反射消失和恢复情况,并记录入睡时间和苏醒时间,计算入睡潜伏期和睡眠时间。计算公式参见 2.4.1。

2.5 对麻醉犬心血管及呼吸系统的影响 杂种犬 24 只,体重(8.04 ± 0.74) kg,随机分为 4 组,每组 6 只,雌雄不拘,分别为空白对照组,南五味子软胶囊 50,100,200 mg·kg⁻¹ 3 个剂量组。戊巴比妥钠(30 mg·kg⁻¹ iv)麻醉,手术分离颈总动脉,以充满 0.1% 肝素生理盐水的动脉插管插入颈总动脉,通过压力

换能器与四道生理记录仪相连,记录颈总动脉的收缩压(SBP),舒张压(DBP),平均动脉压(MBP)和心率(HR);通过呼吸换能器与四道生理记录仪相连,以记录犬的呼吸曲线;针电极刺入皮下测标准Ⅱ导联心电图。待各参数基本稳定后以 1 mL·kg⁻¹十二指肠给药。观察并记录给药前和给药后 180 min 内各时间点各项指标的变化。

2.6 数据处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,质反应资料采用卡方检验,量反应资料采用 *t* 检验。采用统计软件 SPSS 17.0 进行数据统计。*P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠一般行为的影响 小鼠在给药后 3 h 内步态正常,未见肌颤、流涎和眼球震颤等现象,未见翻正反射消失现象。表明南五味子软胶囊对一般行为无明显影响。

3.2 对小鼠自主活动的影响 南五味子软胶囊对动物总的穿格次数未见明显影响。南五味子软胶

囊 100 mg·kg⁻¹明显降低动物的整毛次数和排便次数;南五味子软胶囊 200 mg·kg⁻¹使正常小鼠在中央区域的穿格次数减少,直立、整毛、排便次数也明显降低;南五味子软胶囊原料药 400 mg·kg⁻¹对动物的穿格次数、直立、整毛、排便次数有一定的影响。结果提示南五味子软胶囊在 100,200,400 mg·kg⁻¹剂量下对小鼠自发活动有一定抑制作用。见表 1。

3.3 对小鼠协调运动的影响

3.3.1 转棒法 南五味子软胶囊给药后,小鼠的跌落潜伏期在 40 min 时有一定的缩短,但高、中剂量组统计未见明显差异,2 min 内的跌落次数均未见显著变化。见表 2。

3.3.2 平衡木法 南五味子软胶囊给药后,对小鼠协调运动无明显影响。与空白对照组比较,南五味子软胶囊组的动物从平衡木上的跌落只数、行走总时间均未见明显变化,高剂量组 15 min 时的行走速度有显著降低,40 min 时未见显著变化。见表 3。

表 1 南五味子软胶囊对小鼠自主活动次数的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	穿格数/次		中央/总	直立数/次	整毛数/次	排便数/次
		总	中央				
空白对照	-	73.8 ± 32.6	23.1 ± 21.6	0.28 ± 0.20	6.9 ± 5.6	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.8
南五味子软胶囊	100	59.6 ± 23.4	12.9 ± 10.7	0.20 ± 0.13	3.1 ± 6.4	0.5 ± 0.7 ²⁾	0.5 ± 0.9 ²⁾
	200	57.2 ± 29.2	11.6 ± 7.6 ¹⁾	0.22 ± 0.13	1.8 ± 3.1 ²⁾	0.6 ± 1.0 ²⁾	0.4 ± 0.5 ²⁾
	400	70.4 ± 34.2	13.4 ± 12.1	0.19 ± 0.15	3.2 ± 5.0	0.3 ± 0.5 ²⁾	1.0 ± 0.9

注:与空白对照组比较¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01 (表 2 ~ 5 同)。

表 2 南五味子软胶囊对小鼠协调运动的影响-转棒法($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	跌落潜伏期/s		跌落数/次	
		15 min	40 min	15 min	40 min
空白对照	-	112.5 ± 18.6	113.3 ± 13.1	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5
南五味子软胶囊	100	89.6 ± 40.4	82.8 ± 42.9 ¹⁾	1.3 ± 1.9	0.6 ± 0.8
	200	107.1 ± 27.1	95.0 ± 40.8	0.3 ± 0.7	0.7 ± 1.2
	400	114.0 ± 20.8	89.7 ± 40.1	0.3 ± 0.9	1.1 ± 1.7

表 3 南五味子软胶囊对小鼠协调运动的影响-平衡木法($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	跌落数/只		总时间/s		行走速度/m·s ⁻¹	
		15 min	40 min	15 min	40 min	15 min	40 min
空白对照	-	0	0	5.1 ± 3.9	17.1 ± 28.4	0.25 ± 0.09	0.18 ± 0.08
南五味子软胶囊	100	0	0	5.8 ± 2.9	9.2 ± 7.0	0.21 ± 0.08	0.20 ± 0.10
	200	0	1	7.4 ± 6.4	15.9 ± 28.3	0.21 ± 0.06	0.22 ± 0.09
	400	2	0	21.9 ± 37.7	12.4 ± 10.5	0.17 ± 0.09 ²⁾	0.21 ± 0.09

3.4 协同戊巴比妥钠睡眠作用

3.4.1 对阈下剂量戊巴比妥钠的协同作用 南五味子软胶囊 3 个剂量与空白对照组比较,入睡潜伏

期和睡眠持续时间均有显著差异,表明该药与阈下剂量戊巴比妥钠有显著的协同作用。见表 4。

3.4.2 对阈上剂量戊巴比妥钠的协同作用 南五

味子软胶囊 3 个剂量均能显著延长戊巴比妥钠阈剂量引起的睡眠时间,100 mg·kg⁻¹剂量可明显缩短入睡潜伏期,有协同戊巴比妥钠催眠的作用。见表 5。

表 4 南五味子软胶囊对阈下剂量戊巴比妥钠的
协同作用 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	入睡数 /只	入睡潜伏期 /min	睡眠时间 /min
空白对照	-	0	60.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
南五味子	100	8 ²⁾	27.41 ± 24.11 ²⁾	10.78 ± 9.44 ²⁾
软胶囊	200	6 ²⁾	35.40 ± 25.75 ²⁾	11.58 ± 13.37 ²⁾
	400	10 ²⁾	18.87 ± 19.43 ²⁾	25.82 ± 15.54 ²⁾

表 5 南五味子软胶囊对阈上剂量戊巴比妥钠的
协同作用 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	入睡潜伏期 /min	睡眠时间 /min
空白对照	-	8.1 ± 3.5	29.0 ± 10.6
南五味子软胶囊	100	4.3 ± 1.8 ²⁾	65.2 ± 20.4 ²⁾
	200	9.9 ± 5.4	44.3 ± 18.4 ¹⁾
	400	10.2 ± 6.8	63.1 ± 34.0 ²⁾

3.5 对麻醉犬心血管及呼吸系统的影响 与给药前和对照组比较,南五味子软胶囊低、中、高剂量对麻醉犬 SBP,DBP,MBP,HR,心电、呼吸幅度及频率均无明显影响。表明南五味子软胶囊原料药 50, 100,200 mg·kg⁻¹ig 对心血管系统和呼吸系统均无明显影响。

4 讨论

睡眠是人最基本的生理行为之一,也是保障身心健康的最重要条件,睡眠障碍是常见的疾病和多种疾病伴随症状。近年来随着生活方式改变、社会压力增大等原因,致使世界范围内的失眠患者日益增多,这已受到越来越多的关注和重视,然而理想的治疗药物并不多见。南五味子作为经典的养心安神药物,现代科学研究证明有效部位总木脂素具有显著的镇静、催眠作用,能延长深慢波睡眠时相,为一种新型高效的助眠药物开发带来了可能性。由南五味子总木脂素制成的南五味子软胶囊能安神助眠,用于治疗失眠,已获得国家食品药品监督管理局颁发的中药五类新药药物临床试验批件。

本文首次对南五味子软胶囊进行一般药理作用研究,结果显示南五味子软胶囊灌胃给药后,100, 200,400 mg·kg⁻¹ 3 个剂量组对小鼠一般行为表现包括步态、翻正反射、肌颤、流涎和眼球震颤等现象以及运动协调能力无明显影响;但抑制小鼠自主活

动次数,与戊巴比妥钠有明显协同作用。南五味子软胶囊经十二指肠给药后,50,100,200 mg·kg⁻¹ 3 个剂量组对麻醉犬心血管系统和呼吸系统均无明显影响,各项指标基本正常。提示南五味子软胶囊对心血管系统和呼吸系统无明显影响,对精神神经系统有一定抑制作用,这与该药安神助眠的药效相符。本研究为开发南五味子软胶囊新药提供了一定的一般药理学依据。

[参考文献]

[1] 李晓光,罗焕敏. 南五味子属植物化学成分及其活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2003,28(12):1120.

[2] 谭春梅,黄琴伟,张文婷,等. 五味子和南五味子的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国现代应用药学,2008, 25(6):514.

[3] 张朝波,柳燕,李林燕,等. 南五味子总木脂素有效部位镇静、催眠作用研究[J]. 中药药理与临床,2011, 27(1):29.

[4] 许丽丽,章曙丹,杨苏蓓. 五味子提取物定性鉴别和含量测定研究[J]. 中国现代应用药学,2009,26 (6):467.

[5] 苗明三,张广伟,马霄. 五味子醇提部位对反复脑缺血再灌注致记忆障碍模型小鼠学习记忆的影响[J]. 中国现代应用药学,2009,26(5):353.

[6] 郭民,樊林花,刘田福. 五味子乙素对实验性矽肺大鼠肺组织 MMP-2 和 TIMP-1 蛋白含量的影响[J]. 中国新药杂志,2012,21(9):1059,1066.

[7] 郑洁,张萌,邓翀,等. 从抗氧化角度评价南五味子“醋制入肝”的炮制机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(20):189.

[8] 邓翀,颜永刚,梁婷,等. 多指标综合评价南五味子木脂素提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17 (9):4.

[9] 柳燕,林勇,李林燕,等. 南五味子有效部位前处理及提取的工艺研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13 (7):40.

[10] 胡正芳,柳燕,贾树田,等. 大孔树脂与氧化铝联用纯化南五味子总木脂素的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):36.

[11] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1991:331.

[12] Lalonde R, Marchetti N, Strazielle C. Primary neurologic screening and motor coordination of Dstdt-J mutant mice (dystonia musculorum) with spinocerebellar atrophy[J]. Physiology Behavior, 2005, 86(1/2):46.

[责任编辑 聂淑琴]