

Advances in Sedative-Hypnotic Natural Plant Active Ingredients

Ying Zhang¹, Mixia Ma^{1,2}, Gang Wang³, Menglei Fu⁴, Youle Qu⁴, Wenxiang Hu^{1,5*}

¹Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

²Beijing Union University, Beijing

³Beijing Institute of Information Technology, Beijing

⁴College of Food and Medicine, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang

⁵Chinese People's Liberation Army Strategic Support Troops, Space Systems Division, Beijing

Email: *huwx66@163.com

Received: May 25th, 2018; accepted: Jun. 14th, 2018; published: Jun. 21st, 2018

Abstract

By retrieving relevant literature, experimental research progress was given, as so as the sedative and hypnotic effects of plant effective part and the active ingredient. Different types of chemical composition of these plants have sedative and hypnotic effects in varying degrees. It is clear that their chemical composition of molecular structure will provide the intuitive material basis for the sedative hypnotic drugs synthesis and structural modification. They play the role not only to provide the material basis for plants sedative-hypnotic effects, but also to find and develop new sedative hypnotic drugs experimental basis.

Keywords

Plant Active Ingredient, Effective Parts of Plants, Sedative-Hypnotic

镇静催眠天然植物有效成分研究进展

张莹¹, 马密霞^{1,2}, 王刚³, 付梦蕾⁴, 曲有乐⁴, 胡文祥^{1,5*}

¹北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

²北京联合大学, 北京

³北京信息技术研究所, 北京

⁴浙江海洋大学食品与医药学院, 浙江 舟山

⁵中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *huwx66@163.com

收稿日期: 2018年5月25日; 录用日期: 2018年6月14日; 发布日期: 2018年6月21日

*通讯作者。

摘要

本文叙述了具有镇静催眠作用的植物有效部位及植物活性成分, 这些植物中不同种类的化学成分均具有不同程度的镇静催眠作用, 有明确的分子结构的化学成分的集结, 将为镇静催眠药物的合成及结构改造提供直观的物质基础。

关键词

植物有效部位, 植物活性成分, 镇静催眠

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



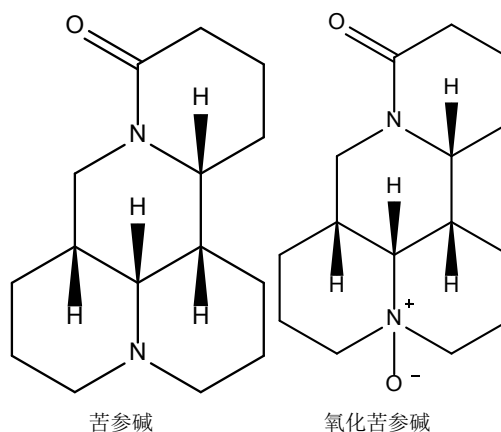
Open Access

1. 引言

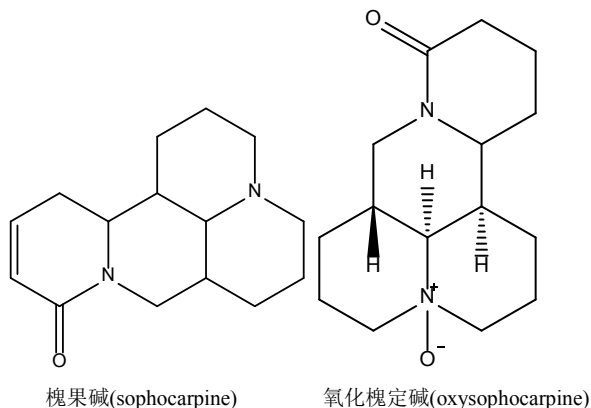
睡眠是一种最基本的生理行为, 也是保障身心健康的重要条件。当今社会节奏快, 很多人都或多或少的存在失眠或睡眠质量不高的情况。临床上常用的镇静催眠药物几乎均缩短 SWS1 (浅慢波睡眠)和 REMS (非快速眼球运动睡眠), 延长的是浅睡眠。即这些治疗失眠的药物虽然延长了总睡眠时间, 却损害了睡眠的两种重要成分 SWS 和 REMS (后者保持固定的比例最为重要), 并未起到改善睡眠质量的作用。经常有患者出现头晕、乏力、困倦、注意力不集中, 甚至健忘(如安定类)和宿醉现象(如长效巴比妥类)。突然停药会出现 REMS 反跳现象, 如焦虑不安、失眠、多梦等。如何改善睡眠, 提高睡眠质量, 寻找选择性延长深慢波睡眠(SWS2), 同时能够保证 REMS 正常比例的药物, 是目前的研究方向, 近几年来研究结果表明, 许多中药单体具有良好镇静催眠作用且不良反应少, 应用前景广阔。因此发挥我国传统的植物药优势, 寻找高效、副作用少的植物药的有效成分对镇静催眠药的发展有深远的意义[1] [2]。下面分 7 个类型分别叙述与镇静催眠有关的植物有效部位及成分。

2. 生物碱类

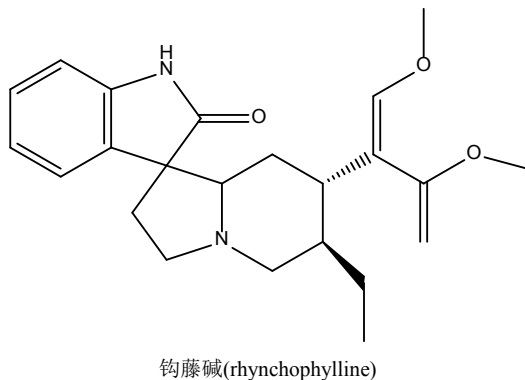
【苦参】耿群美等对苦参中的苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)给予小鼠腹腔注射, 以薄层扫描测定其脑中递质 γ -氨基丁酸和甘氨酸含量, 结果证实其均增加脑中递质呈镇静作用[3]。



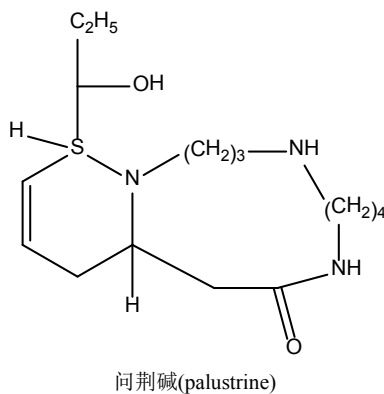
【苦豆子】刘国卿等人在筛选苦豆子神经药理作用的有效成分时，观察到槐果碱(sophocarpine)和拉马宁碱(lehman-nine)以及氧化槐定碱(oxysophocarpine)对小鼠中枢神经系统均呈抑制作用[4]。



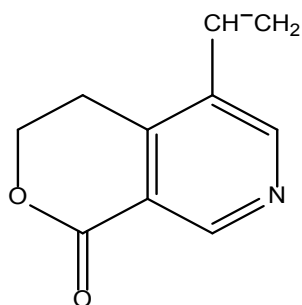
【钩藤碱】石京山研究表明，钩藤碱(rhynchophylline)能使小鼠自发活动减少，加强戊巴比妥的镇静催眠作用，采用荧光分光光度法测定大鼠脑内单胺递质，发现其能增加下丘脑和杏仁核 5-HT 含量，而皮层杏仁核和脊髓的 DA 减少[5]。



【问荆】从木贼科植物草问荆中分离获得的问荆碱(palustrine)，具有抑制 Mg^{2+} -ATPase、 Ca^{2+} -ATPase 活性作用。草问荆具有催眠、镇静与地西洋类似作用，可能是由于问荆碱抑制了 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} -ATPase 酶活性，使单胺类神经递质增加，从而使中枢兴奋性降低所致[2] [6]。

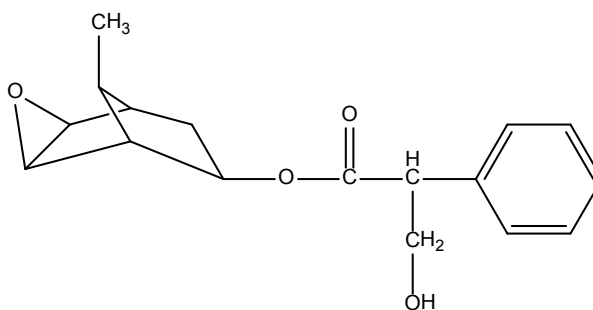


【秦艽】陈先瑜等报道，从秦艽中分离的秦艽碱甲(龙胆碱 gentia-nine)，给小鼠腹腔或灌服，表现出镇静作用，还能增强戊巴比妥对小鼠和大鼠的催眠作用，但剂量加大时，呈现中枢兴奋现象[7]。



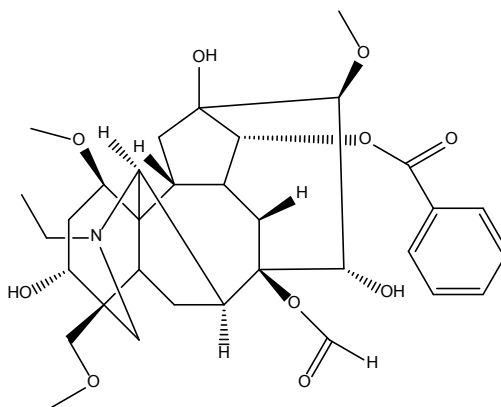
秦艽碱甲(龙胆碱 gentia-nine)

【天仙子】从天仙子分离得到的东莨菪碱(scopolamine)和从唐古特中提取的樟柳碱(anisodine)，家兔脑室注射，EEG 均出现不规则高幅慢波，呈现中枢抑制作用。东莨菪碱可以增强盐酸氯胺酮的镇痛、催眠作用，且 LD50 仅轻度增大，说明东莨菪碱可增强氯胺酮的麻醉作用而不增加其毒性。东莨菪碱对中枢有双重作用，以抑制作用为主。现在认为东莨菪碱可能作用于大脑皮层和皮质下结构，主要与阻断大脑皮层与脑干网状结构起兴奋作用的 M 胆碱受体有关，也可能与其阻断中枢 α 受体有关。东莨菪碱可以增强吗啡类药物的镇痛作用，可能是阻断中枢 M 胆碱受体的结果，但具体机制仍未阐明[2]。

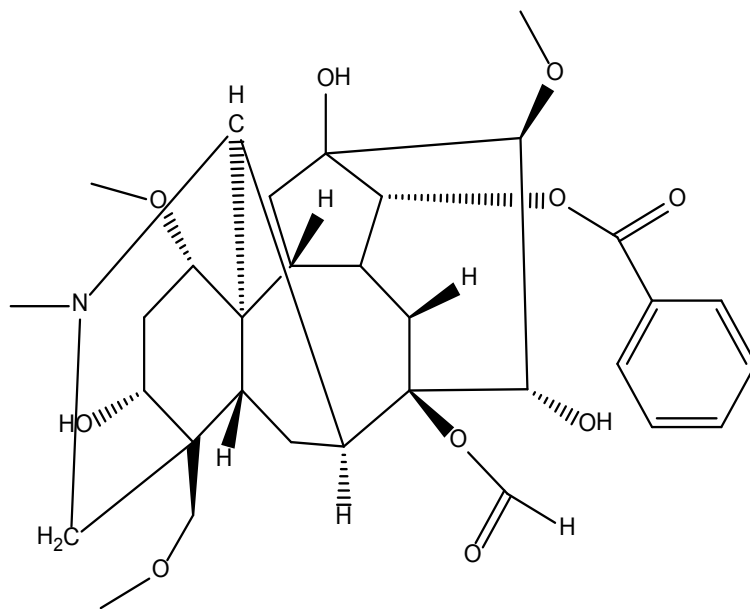


樟柳碱(anisodine)

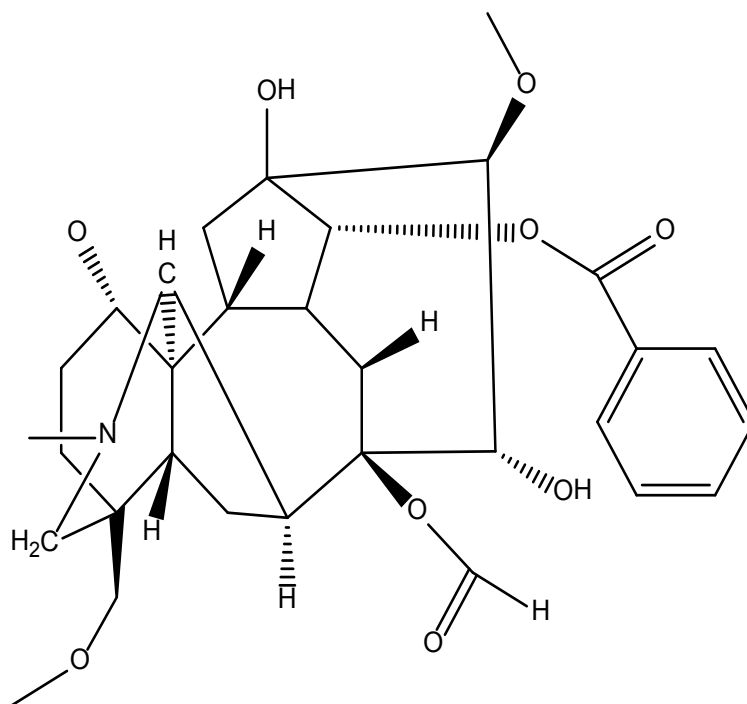
【附子】周远鹏等对附子中有生理活性的二萜类生物碱-乌头碱(acontitine)、中乌头碱(mesacontine)、下乌头碱(hypaconitine)进行研究，证实其均有中枢抑制作用[8]。



二萜类生物碱-乌头碱(acontitine)

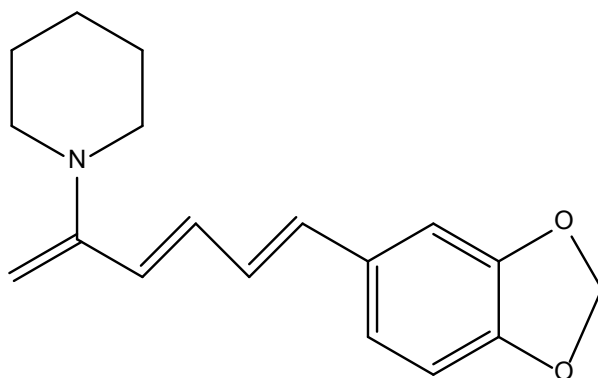


中乌头碱(mesacontine)



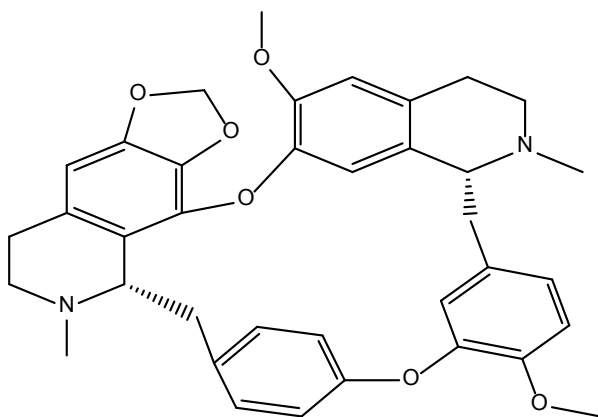
下乌头碱(hypaconitine)

【胡椒碱】裴印权等研究表明胡椒碱(piperine)及其衍生物对小鼠有镇静作用，与硫喷妥钠有协同作用。卡瓦胡椒(*piper methysticum* forst)是胡椒科多年直立木药用植物，产于南太平洋，根或根茎入药，鲜叶亦可入药。王厄舟等发现卡瓦胡椒有显著的镇静催眠作用，且无致幻性和成瘾性。以卡瓦胡椒根的精粉、氯仿提取物和 methysticin、kavain、dihydromethysticin 等单体，进行动物实验发现能显著延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间，其中以 dihydromethysticin 作用最强[9]。



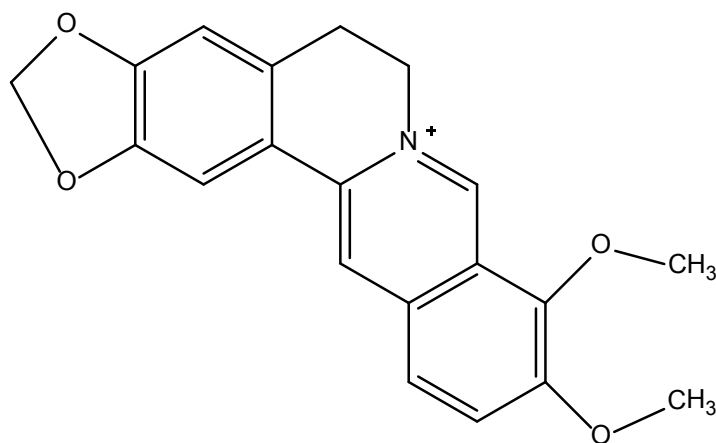
胡椒碱(piperine)

【千金藤】从千金藤中提出的左旋千金藤碱[(-)-stephanine]，马志清等实验研究表明，其具有明显的中枢抑制作用，显著减少小鼠自发活动，对戊巴比妥钠的催眠作用产生协同作用，其具有的多巴胺受体阻断作用，可能为其镇静作用机制之一[10]。



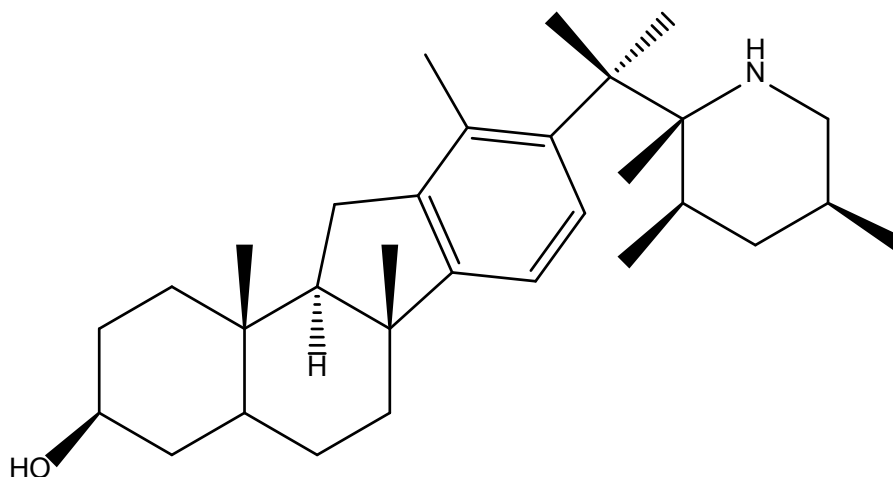
左旋千金藤碱[(-)-stephanine]

【黄连】黄连中的小檗碱(berberine)剂量为 10 mg/kg 时，可使小鼠自主活动减少，对戊巴比妥钠的催眠作用产生协同作用[1]。



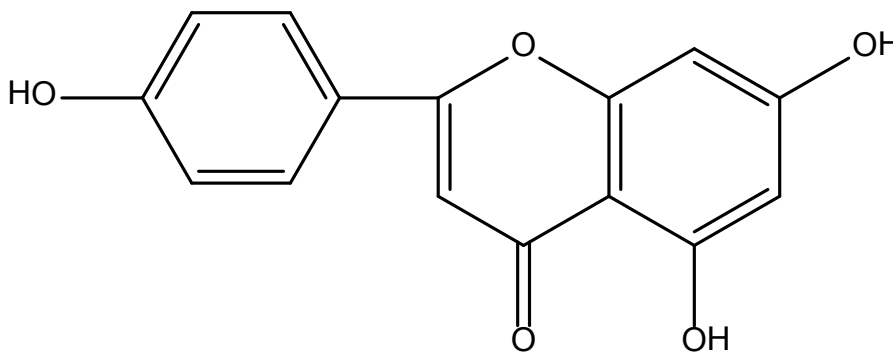
小檗碱(berberine)

【黎芦】乌苏里藜芦醇碱(veratrumine) 20 ug/kg 腹腔注射，显著降低小鼠自发活动次数，当 40 ug/kg 腹腔注射时，可加强戊巴比妥那的催眠作用，增强氯丙嗪的中枢抑制作用[1]。

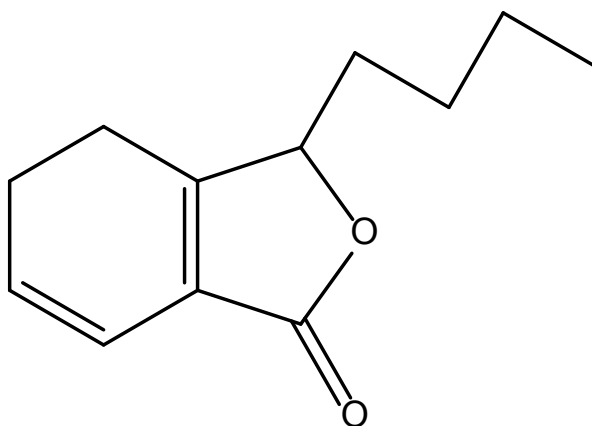


乌苏里藜芦醇碱(Veratramine)

【芹菜】从芹菜挥发油中分离出的芹菜甲素(butyl phthalide)和芹菜乙素(3-butyl-4, 5-dihydrophthalide)腹腔注射均能减少小鼠自主活动，与阈下剂量戊巴比妥钠有协同作用，使睡眠小鼠数明显增加[1]。

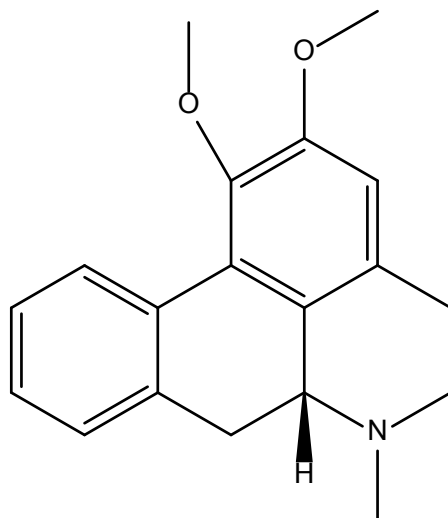


芹菜甲素(butyl Phthalide)



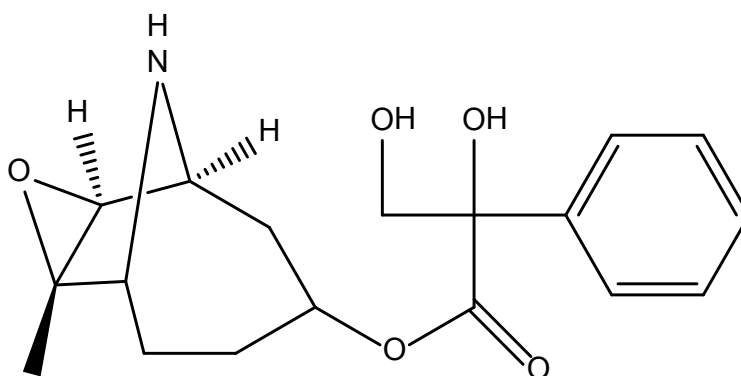
芹菜乙素(3-butyl-4,5-dihydrophthalide)

【荷叶】荷叶乙醇提取物具有显著的镇静催眠作用，生物碱是其主要活性成分[1][11]。



荷叶碱(nuciferine)

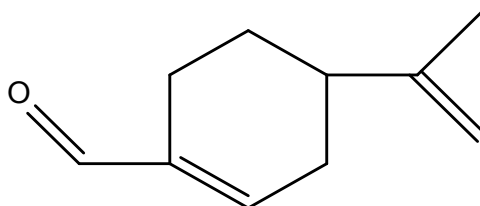
【唐古】从天仙子分离得到的东莨菪碱(scopolamine)和从唐古特中提取的樟柳碱(anisodine)，家兔脑室注射，EEG 均出现不规则高幅慢波，呈现中枢抑制作用[1]。



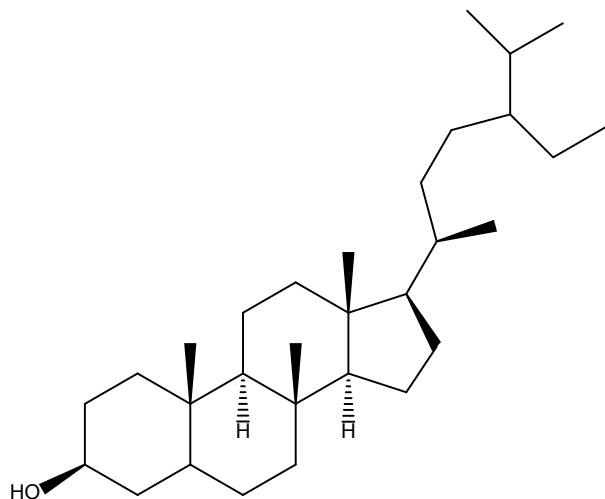
东莨菪碱(scopolamine)

3. 萜类及挥发油

【紫苏叶】Honda 等给小鼠灌胃紫苏叶中的甲醇提取物也能延长戊巴比妥的催眠时间，并证明其有效成分是紫苏醛(perillaldehyde)和豆甾醇[1]。化学型为 PP-DM 的紫苏(主要成分为 dillapiol，副成分为 myristicin)，其甲醇提取物延长戊巴比妥催眠作用时间的有效成分为苜蓿油脑[12][13]。

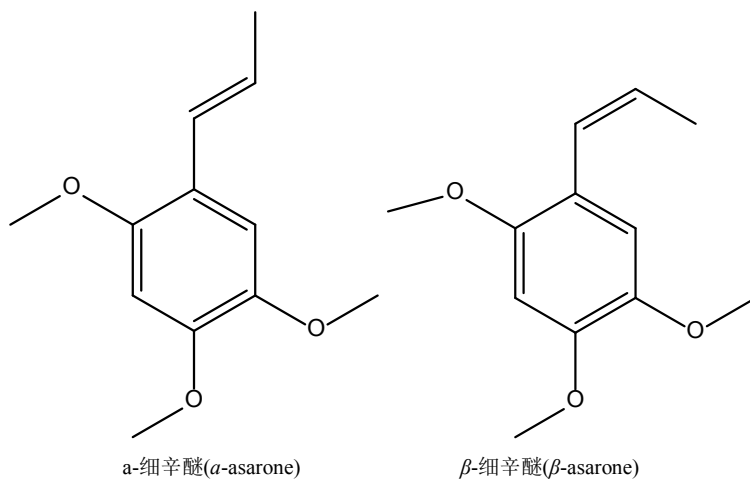


紫苏醛(L-perilla aldehyde)

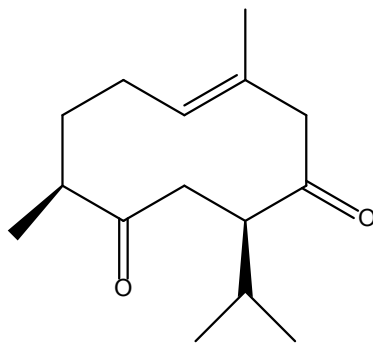


豆甾醇(stigmasterol)

【石菖蒲】石菖蒲总挥发油是其镇静催眠、抗惊厥的主要活性成分， α -细辛醚(α -asarone)及 β -细辛醚(β -asarone)。当其剂量增至 24~48 mg/kg 时，对阈下剂量戊巴比妥钠有一定协同作用[1]。

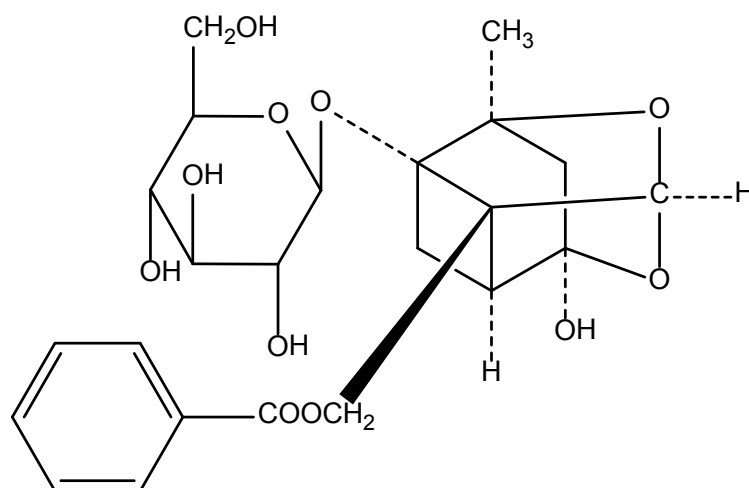
 α -细辛醚(α -asarone) β -细辛醚(β -asarone)

【郁金】郁金二酮(curdione)是郁金挥发油主要有效成分之一。郝洪谦等研究表明，郁金二酮能明显延长家猫各期睡眠。尤其对 SWS2、REM 期睡眠延长作用明显，具有明显的中枢神经抑制效应[1]。



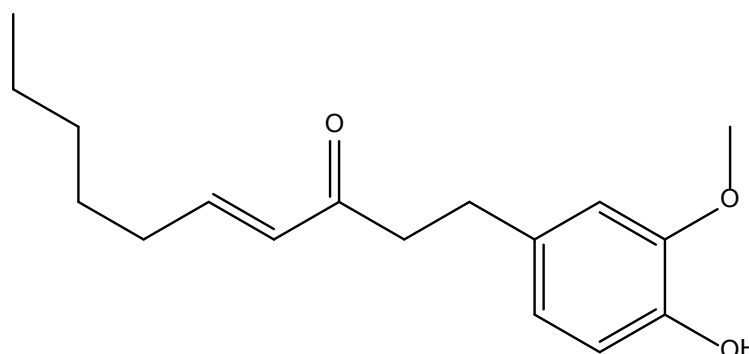
郁金二酮(curdione)

【白芍】张安平等在白芍总甙对大鼠的实验研究中显示，芍药甙可延长正常大鼠慢波睡眠，并能使咖啡因诱导的失眠大鼠恢复正常[14]。

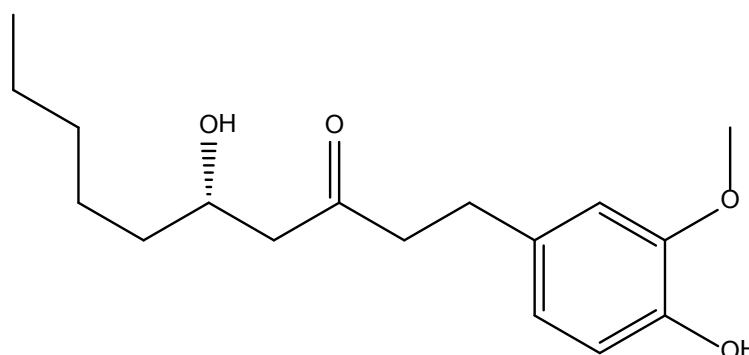


白芍总甙(Total glucosides of paeonia)

【生姜】生姜中的辣味成分：姜酚(gingerol) 6.5mg/kg 和姜稀酚(6-shagaol) 2.5mg/kg 分别给小鼠静注，均呈中枢抑制作用，并能延长环己烯巴比妥的睡眠时间，并且姜烯酚作用强于姜酚[1]。



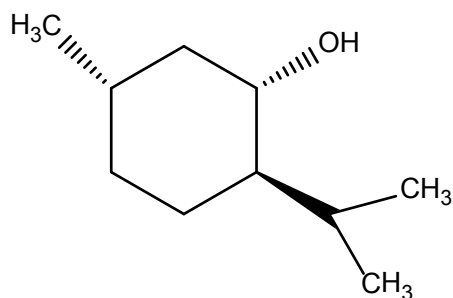
姜稀酚(6-shagaol)



姜酚(gingerol)

【薄荷】薄荷中的薄荷醇(menthol)对戊巴比妥的中枢抑制具有一定量效关系，含 4.5%的薄荷醇液明

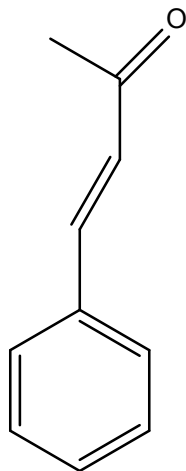
显使小鼠入睡时间短，而 1.5%、0.5%薄荷醇对戊巴比妥中枢作用无明显影响[1]。



薄荷醇(menthol)

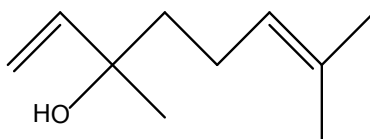
【酸枣仁】酸枣仁油可以缩短睡眠潜伏期，使睡眠时间延长，随用药时间延长，它的催眠作用趋于明显，提示其对小鼠有直接催眠作用[1]。郭胜民等实验研究，酸枣仁总黄酮可明显减少小鼠自发活动，协同戊巴比妥的中枢抑制作用，拮抗苯丙胺的中枢兴奋作用，其中中枢抑制作用呈剂量依赖性。给小鼠腹腔注射酸枣总皂苷 20~80mg/kg，可减少小鼠自发活动，显著延长阈上剂量戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间，增加阈下剂量戊巴比妥钠睡眠动物数和时间，提示皂苷类成分可能是酸枣仁中枢抑制有效部位[15]。

【桂皮】桂皮挥发油中主要成分为桂皮醛(cinnamaldehyde) (62.29%~78.75%)。经日本学者证明，桂皮醛有明显镇静作用[1]。



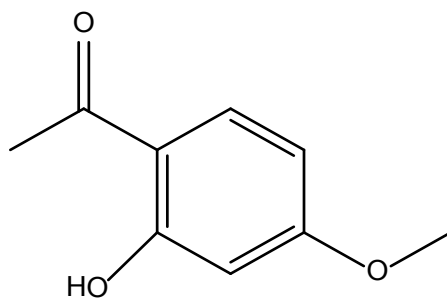
桂皮醛(cinnamaldehyde)

【枳实】胡盛珊等实验研究表明，挥发油可使醋酸引起的小鼠扭体和小鼠自发活动次数显著减少，表现了一定程度的镇痛和中枢抑制作用。枳实挥发油中所含的重要成分之一芳樟醇，占枳实挥发油的 26.1% [16] [17]。芳樟醇为链状单萜，具有防腐抗菌、抗病毒、镇静的作用。



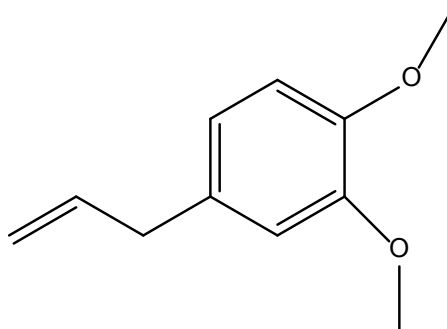
芳樟醇(linalool)

【牡丹皮】铃木杏子对牡丹皮中的丹皮酚(paeonol)的实验表明, 其腹腔注射和口服可减少小鼠自发活动, 加大剂量能使翻正反射消失[18]。



丹皮酚(paeonol)

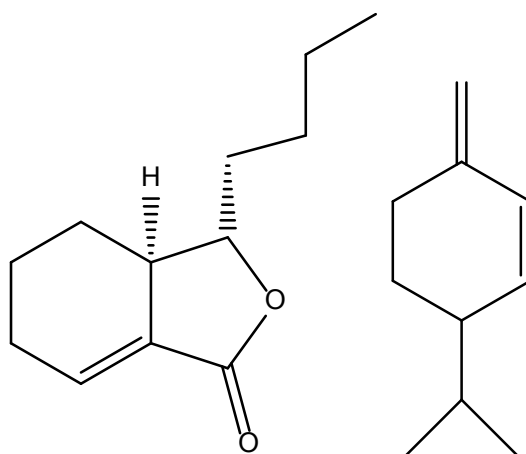
【细辛】周慧秋等对细辛挥发油成分甲基丁香酚(methyl eugenol)研究表明, 其能明显减少小鼠活动, 呈中枢镇静作用[19]。



甲基丁香酚(methyl eugenol)

【荆芥】有学者从荆芥中提取的荆芥油, 给家兔灌胃 0.5 mg/kg, 可见活动明显减少, 四肢肌肉略有松弛, 呈镇静作用[1]。

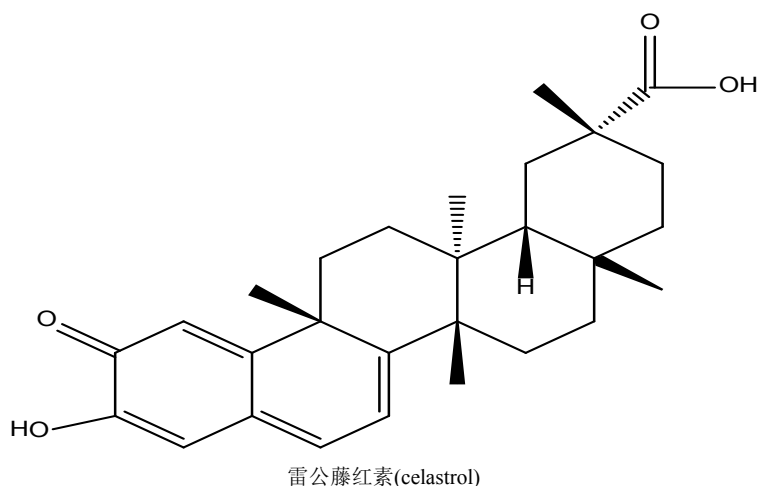
【蒿本】蒿本中性油中主要成分为新蛇床内酯(neo-cnidilide)、 β -水芹烯(β -phellandrene), 经实验证明其中性油有中枢镇静作用, 可增强硫喷妥钠催眠作用[1]。



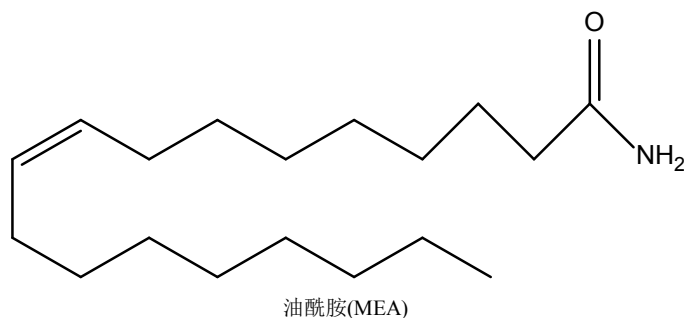
新蛇床内酯(sedanolide)

 β -水芹烯(β -phellandrene)

【雷公藤】张罗修等研究证明雷公藤红素可延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间，且随剂量升高而作用加强[20] [21]。



【栀子】栀子的有效部位及酸枣仁复方酸枣仁油栀子油组方合理，具有镇静、催眠作用；复方中酸枣仁油、栀子油起协同作用。酸枣仁、栀子具有明显的镇静、催眠作用。近年来研究表明，超临界 CO₂ 萃取的酸枣仁油、栀子油主要含油酸、亚油酸。油酸、亚油酸在体内可转化成 r-亚麻酸、花生四烯酸，花生四烯酸又进一步生成前列腺素(PGS)、前列环素、血栓素，脂毒素及白三烯等。亚油酸、r-亚麻酸、花生四烯酸等游离脂肪酸通过 GPR40 受体的介导促进胰岛素分泌。LTB₄、LTD₄ 可刺激外周血单核细胞和 T 细胞产生白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子-a(TNF-a)。油酸还可在体内酰化生成油酰胺。已知 PG₂、IL-1、TNF-a、胰岛素、油酰胺等为内源性睡眠诱导物，PG₂、IL-1、TNF-a 等的合成和释放与睡眠—觉醒周期密切相关，它们能促进不同种属的动物的非快眼动睡眠，其内源性合成的抑制会导致自发性睡眠的减少。胰岛素、油酰胺等具有调节慢波睡眠，诱导生理性睡眠的作用[22]。



【败酱根、异叶败酱】齐治等观察了败酱科植物糙叶败酱根及根茎中挥发油的镇静作用，并与黄花败酱挥发油做了比较，结果表明其能显著延长戊巴比妥钠引起的小鼠睡眠时间，但弱于黄花败酱挥发油[23]。齐治等观察了败酱科植物糙叶败酱根及根茎中挥发油的镇静作用，并与黄花败酱挥发油做了比较，结果表明其能显著延长戊巴比妥钠引起的小鼠睡眠时间，但弱于黄花败酱挥发油[23]。黄花败酱及异叶败酱基本相同。对 P-450 具有激活作用，说明异叶败酱挥发油协同戊巴比妥钠作用是由于其本身具有中枢抑制作用，而不是通过影响戊巴比妥钠代谢作用产生的。败酱挥发油中亚油酸和十六酸的含量比较高[23]。

【天冬种子】其不饱和脂肪酸占总脂肪酸的 82.85%，主要为油酸和亚油酸等，镇静催眠作用初步实验提示，中低剂量(4.65 g/kg 和 2.33 g/kg)的天冬种子油能明显抑制小鼠的自主活动，并增加对阈下剂量戊巴比妥钠所致小鼠睡眠只数，有关药效物质及其机制有待进一步研究分析[24]。

【羊躑躅】也叫闹羊花，现代药理亦有报道其有镇痛、抗心律失常和降压作用。文献报道闹羊花中的化合物主要为二萜类化合物，三萜类，木脂素类，酚类及其苷类、香豆素类、醌类、二氢黄酮类以及甾体类化合物。70%乙醇提取物中已分离出 9 个黄酮类化合物：槲皮素、槲皮苷、槲皮素-3-o-a-L-阿拉伯糖苷、槲皮素-3-o-β-D-半乳糖苷、山奈酚、山核桃素和异鼠李素等[25]。

【车前草】迄今为止，已从 3 种车前草中分离和鉴定超过 60 种化合物，按其主要结构类型可分为黄酮、苯乙醇苷、环烯醚萜、三萜及甾醇类等。车前草中含有绿原酸及其它有机酸类成分。亦含有多糖类成分，微量元素。挥发油川、生物碱和蛋白质等其它成分，三萜及甾醇类中的熊果酸有助睡眠的作用[26]。

【天南星】天南星生、制品浸剂有一定的镇静作用。天南星煎剂有明显的镇静、镇痛作用，并能明显延长戊巴比妥钠对小鼠催眠的作用。小鼠腹腔注射天南星水浸剂，可明显降低土的宁的惊厥率和死亡率，天南星主要含有生物碱、甾醇、氨基酸、凝集素、苷类等多种化学成分，具有镇静、镇痛、抗氧化、抗心率失常、抗肿瘤、抗惊厥及祛痰作用[27] [28]。

【厚朴】厚朴中含有少量的挥发油，占有 1%左右，这些挥发油多是起镇静作用。有学者通过 GC-MS 分析研究从厚朴中分离鉴定出 48 种挥发油化学成分，其中的主要成分为叶油醇及异构体，其次是聚伞花素类，另外还有较高含量的佳味酚、樟脑、龙脑、桉叶油等[29]。

4. 黄酮类

【雪莲】雪莲中的雪莲黄酮甙 A(saussurea flavone glycoside)，能使小鼠脑电图 Θ 波均有不同程度的增加，同时尚有 α 波减少。说明能加强戊巴比妥钠的中枢抑制作用[1]。

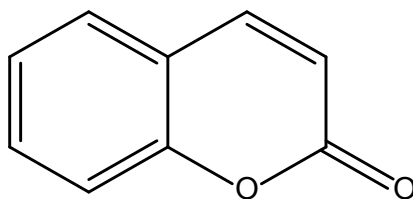
【黄芩】从黄芩中提取的黄芩苷(baicalin)，小鼠腹腔注射 500~1000 mg/kg，有镇静效果。能抑制小鼠自发活动，抑制阳性条件反射[1]。

【淫羊藿】淫羊藿总黄酮，小鼠口服 25 mg/kg，连续 5 天，能增强对戊巴比妥镇静催眠作用[1]。

【黄芪、党参】研究表明在对中枢神经系统的作用上，党参优于黄芪。党参、黄芪对戊巴比妥钠及乙醚引起的睡眠时间均能延长，说明两者均有镇静作用。可能与其所含的总黄酮有关，总黄酮有扩张脑血管、改善脑组织供血的作用。党参、黄芪水提物对抗东莨菪碱的作用，也可能与增加大脑 M 乙酰胆碱能受体有关。据报道，党参总碱对动物的学习记忆有改善作用，而黄芪则未见报道。党参作用优于黄芪，可能与党参所含的总碱有关[20]。

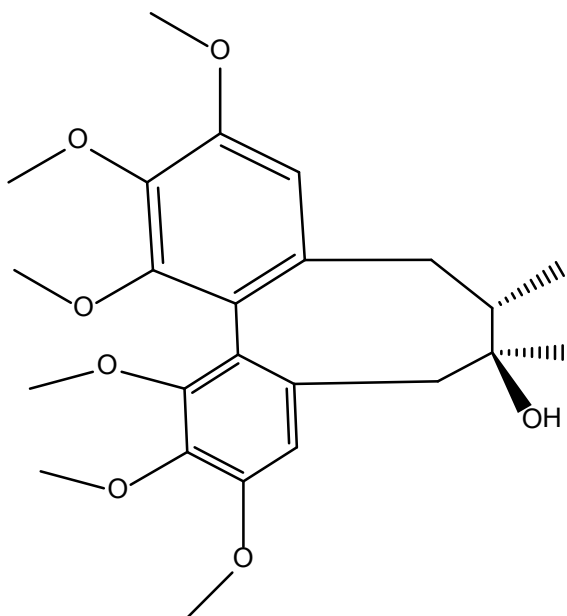
5. 香豆素与木脂素类

【蛇床子】从中药蛇床子中提取分离的香豆素成分蛇床子毒素(osthol)，经连其琛等实验研究表明，对中枢神经有一定抑制作用，可增强阈下催眠剂量戊巴比妥引起小鼠的镇静作用，且此作用与剂量有关。现代药理学研究显示，蛇床子有抗心律失常作用，扩张血管作用；镇静作用、促进记忆作用、局部麻醉作用和防治骨质疏松作用以及抗诱变、抗肿瘤、抗菌抗炎、抗病毒、抗衰老作用。贺娟等研究初步确定蛇床子醇提物、总香豆素具有明显的镇静催眠作用，以醇提物作用较强。其中总香豆素类化合物以简单香豆素类、线形呋喃香豆素类，角形呋喃香豆素类蛇床子素，欧芹属素乙为主，此外，还有佛手柑丙酯、异虎耳草素，花椒毒酚等[30]。



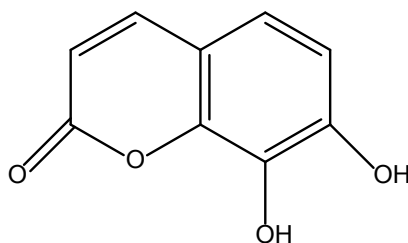
香豆素的母核结构(mother nucleus of the coumarin)

【五味子】五味子醇甲(schisandrin)是五味子仁乙醇提取物重要成分之一，五味子乙醇提取物有中枢抑制作用，醇甲作用基本与之相似。实验表明，醇甲并非通过直接作用于单胺类受体而使脑内单胺类递质含量改变而呈中枢抑制作用[20]。



五味子醇甲(schisandrin)

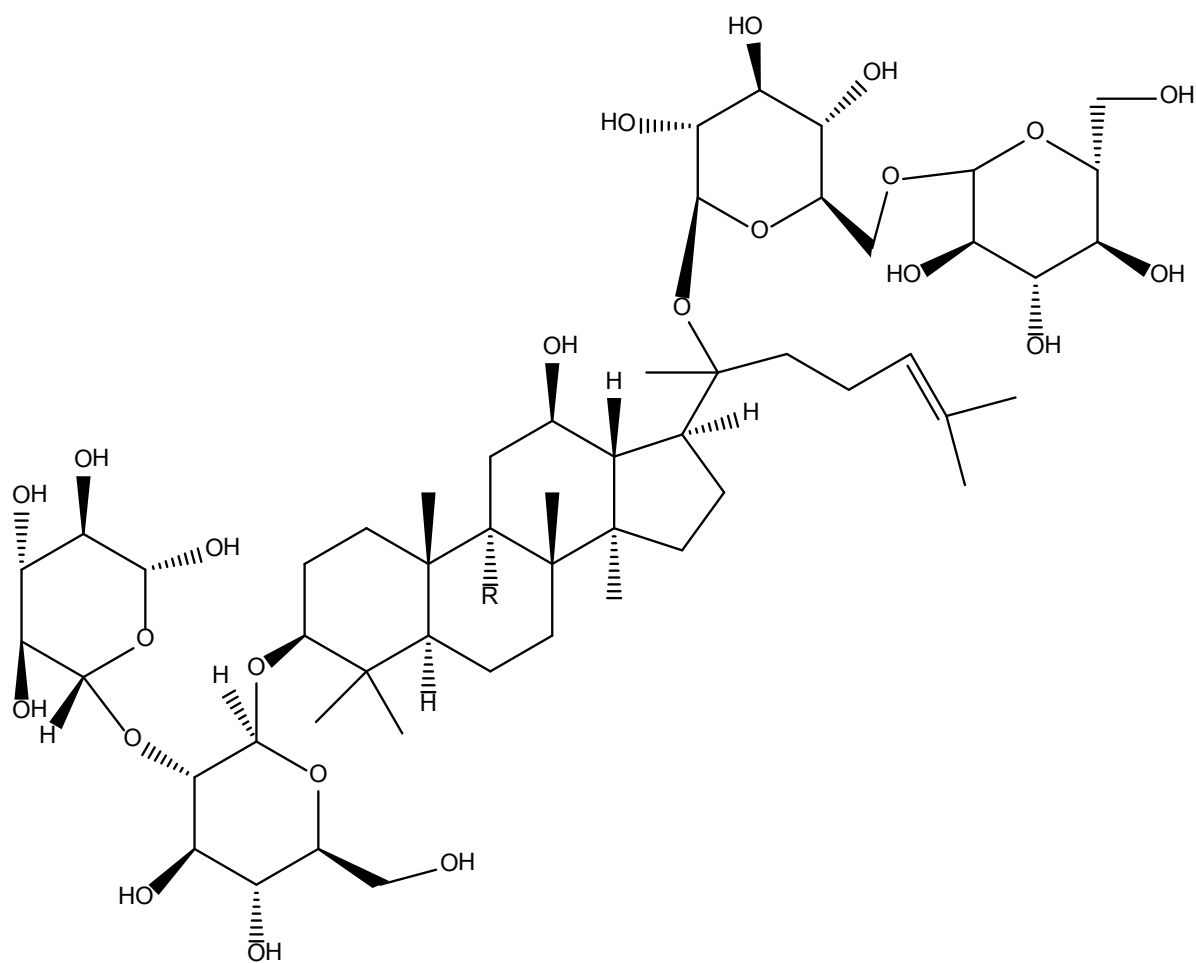
【祖师麻】祖师麻中的瑞香素(daphnetin)给小鼠腹腔注射 300 mg/kg，家兔静注 150、200 mg/kg 均出现催眠麻醉作用[1]。



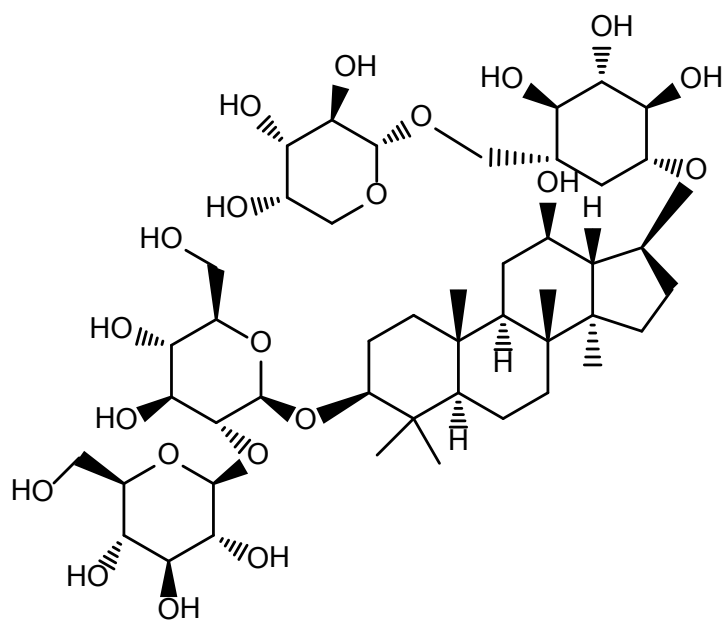
瑞香素结构

6. 皂苷类

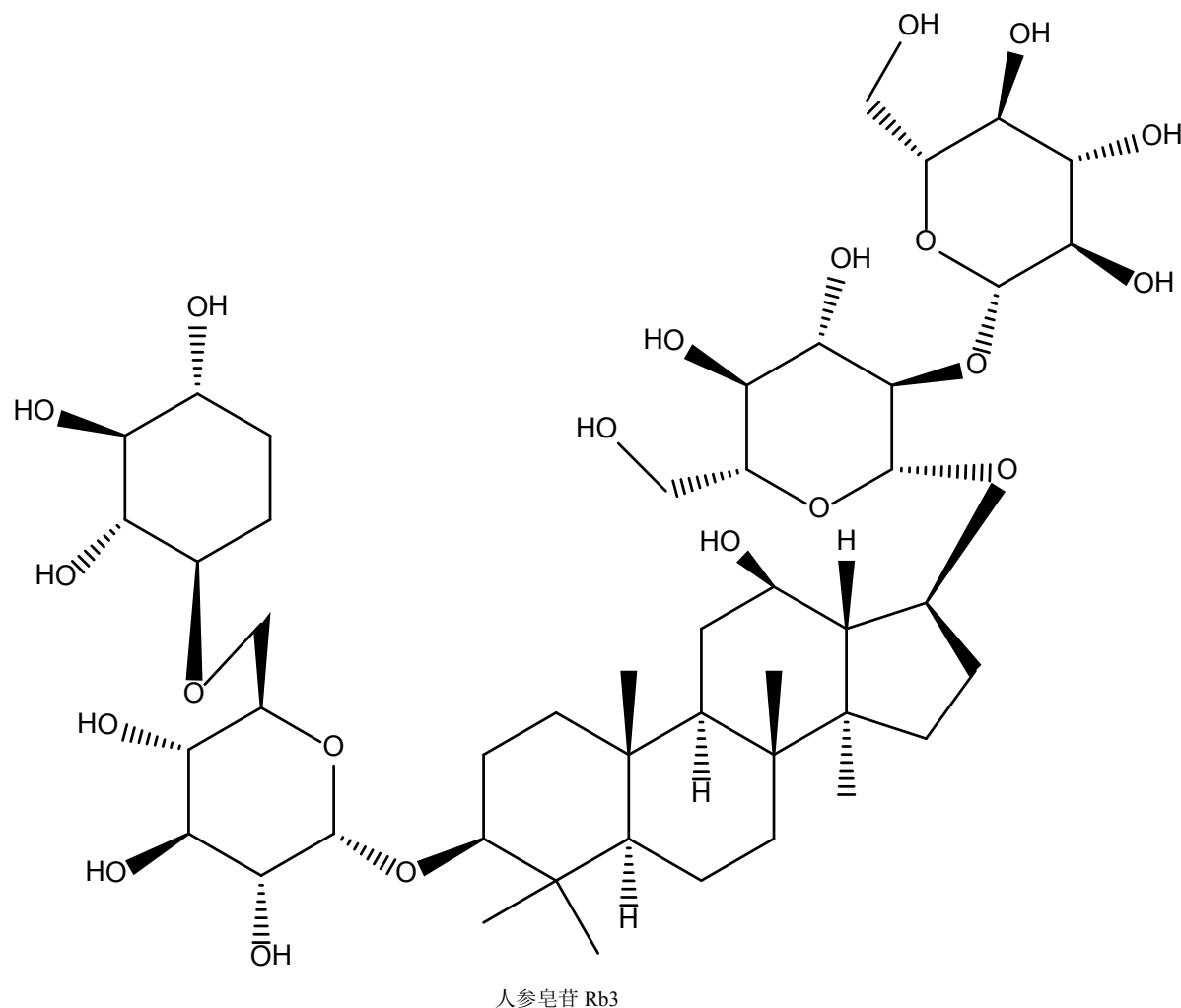
【人参】人参茎叶及根部皂苷具有中枢兴奋作用，同时根皂苷还具有中枢镇静作用，提示发挥中枢镇静作用的可能主要是人参皂苷 Rb 成分[1]。



人参皂苷 Rb1



人参皂苷 Rb2



【柴胡】孙兵等给猫腹腔注射 1 ml/kg 柴胡皂甙，发现其可延长猫的睡眠时间，特别是慢波睡眠 II 期和快动眼睡眠期[2] [31]。

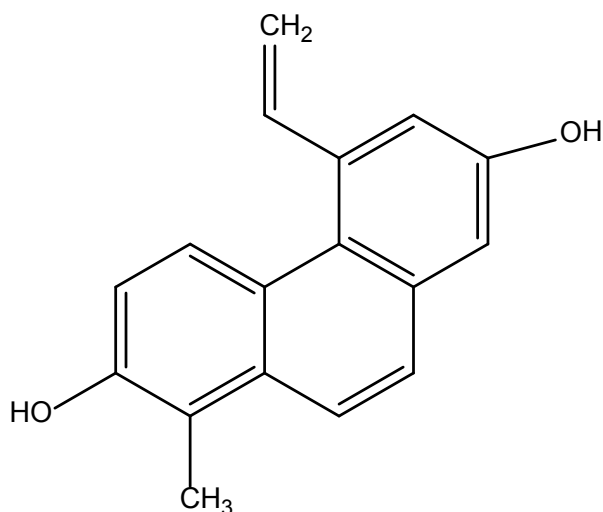
【绞股蓝】绞股蓝皂苷 SH-6 (gynosaponin SH-6)可抑制小白鼠自发性运动，增加戊巴比妥钠阈下剂量的睡眠率和延长其睡眠剂量的睡眠时间，结果表明其镇静催眠作用可能与降低脑内边缘叶单胺递质有关[1]。

【山麦冬】高广猷等实验研究证明山麦冬总皂苷能明显降低小鼠自发活动数，并可明显对抗苯甲酸钠、咖啡因所致的运动性兴奋，可加强戊巴比妥、氯丙嗪伍用，可出现协同的中枢抑制效应[32]。

【九子参】邝荔香在九子参总皂苷药理研究中阐明，其对中枢神经系统有抑制作用，可减少小鼠自发活动，协同戊巴比妥催眠，并有一定的镇痛作用[33]。

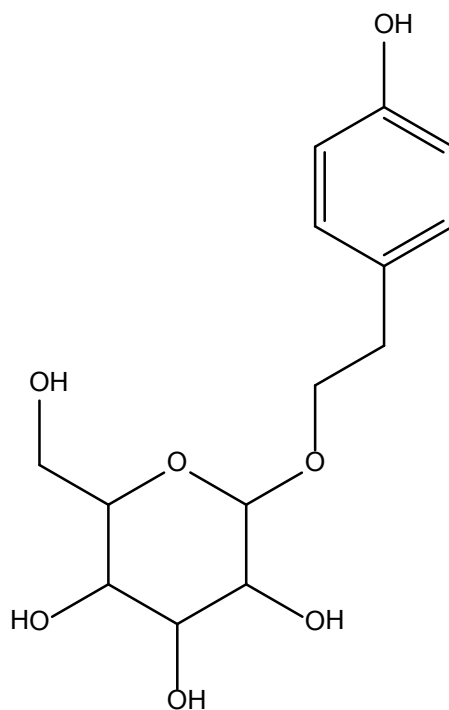
【柏子仁】柏子仁皂苷和柏子仁油均具有镇静催眠作用，柏子仁皂苷作用在一定范围内随着剂量增加镇静催眠作用加强，柏子仁油镇静催眠作用在较低浓度时作用增强，在一定范围内又随浓度的增高而药效学作用降低[34]。

【灯芯草】灯心草中的去氢厄弗酚在低剂量时能明显的减少小鼠自主活动的作用。某些单味中药对某种睡眠障碍有效，临床使用一定要有针对性，如灯心草治疗睡惊症，而灯心草炭则可见夜间多梦的发生，这在药理学实验中我们无法证实[35]。



去氢厄弗酚(dehydroeffusol, 化学名为 2, 7-二羟基-1-甲基-5-乙烯基菲)

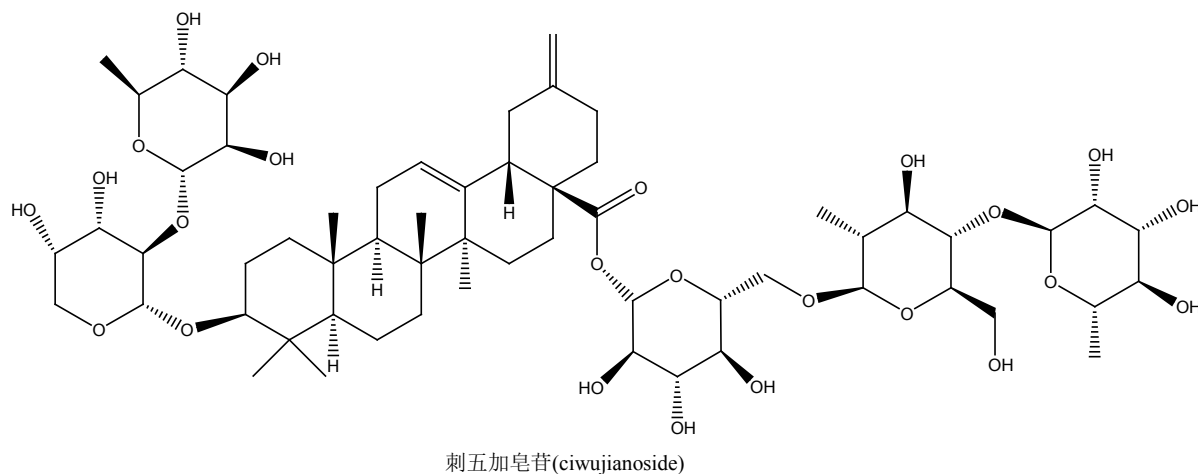
【红景天】实验结果表明, 红景天苷对戊巴比妥钠所致小鼠睡眠具有明显的协同作用, 明显缩短睡眠潜伏期和显著地增加了睡眠持续时间; 红景天苷对失眠大鼠睡眠周期的影响, 红景天苷低、中、高剂量给药组均能显著延长失眠大鼠的总睡眠时间。通过对阳性药物对照组和药物低、中、高剂量给药组的各睡眠时相分别与空白组各睡眠时相进行比较分析, 地西洋能显著延长 SWS1 期导致 SWS2 期和 REMS 期所占比例相对不足, 而红景天苷主要显著延长 SWS2 期和 REMS 期, 对 SWS1 期影响相对不明显, 结果表明红景天苷能够使失眠大鼠睡眠时相各期与正常大鼠睡眠时相各期所占的比例接近[2] [36]。



红景天苷(salidroside)

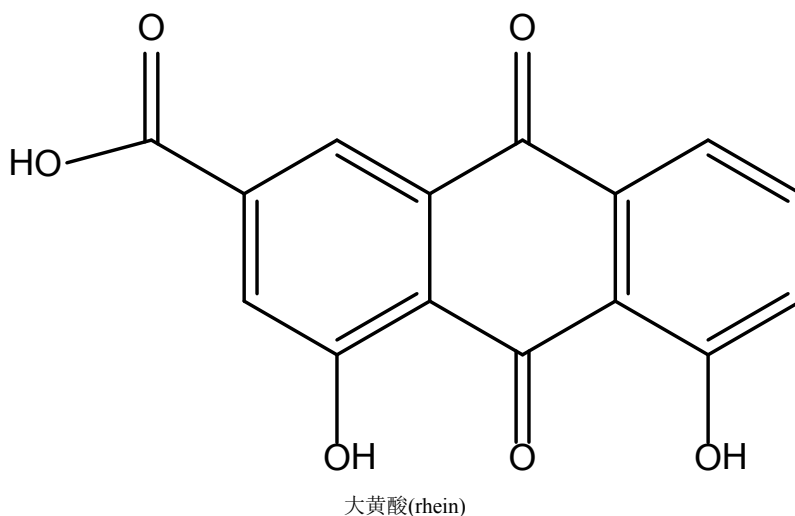
【刺五加】刺五加作为中草药, 被认为具有镇定安神等作用并常用于促进睡眠, 实验中未发现刺五

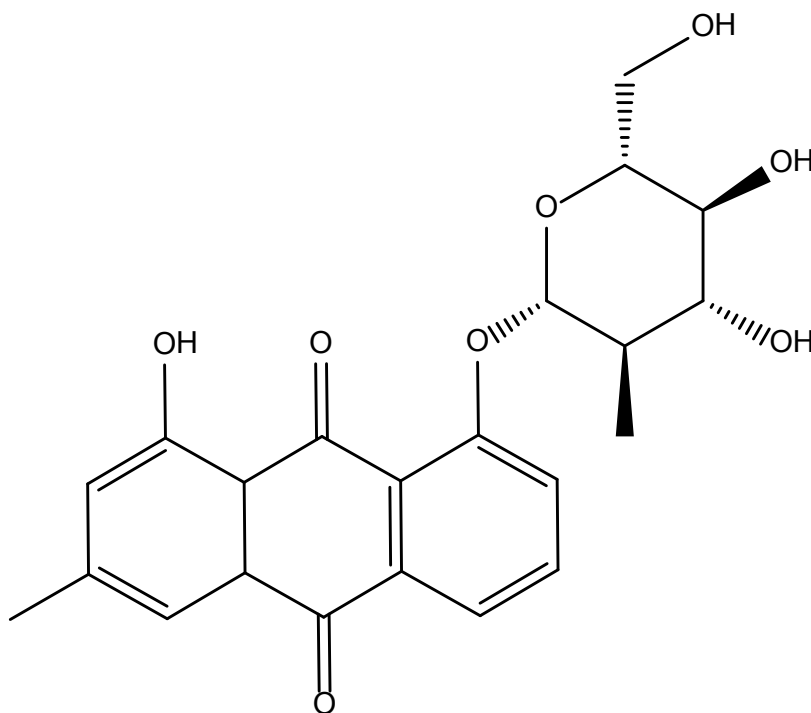
加皂甙对小鼠有直接睡眠作用。结果显示刺五加皂甙提取物具有促进小鼠改善睡眠的作用。采用纯天然野生刺五加的茎叶用常规方法制成的灭菌水溶液，其主要成分为总黄酮、异嗪皮定、丁香甙、刺五加多甙等[37]。



【红毛五加】红毛五加(*Acanthopanax giraldii* Harms)植物之根皮，分布较广，资源丰富。五加有强意志，不劳延年，不忘事等作用。都与中枢神经系统的作用有密切关系。邓虹蛛等发现红毛五加可减少小鼠的自发活动，无论口服或腹腔注射给药均能延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠催眠时间，并能对苯丙胺引起的小鼠的兴奋作用，而不能拮抗印防己毒素的惊厥作用，提示红毛五加惊厥作用，反而使小鼠警觉和死亡率增加，提示红毛五加中枢镇静作用与苯二氮卓类有别，即不通过 GABA 系统来完成[38]。

【夜交藤】夜交藤中主要含有蒽醌类成分、二苯乙烯苷类成分，含量较高的代表性化合物分别为大黄素、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷。关于蒽醌类成分改善睡眠功能的报道,有学者提到大黄能延长巴比妥类药物助睡眠时间，大黄素 42 mg/kg 可延长睡眠时间 18.7%，芦荟大黄素 40 mg/kg 可延长睡眠时间 64.3%，大黄酸作用最强，47 mg/kg 可延长睡眠时间 87.8%。本研究发现大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷也有改善睡眠的作用，而大黄素改善睡眠的作用与空白组比较差异不显著。汲广全等研究发现大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷是夜交藤中改善睡眠的活性成分之一[39] [40]。





大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷(chrysohol-8-O- β -D-glucopyranoside)

7. 多糖类

【茯苓】茯苓能改善苯巴比妥钠所致记忆障碍，增强小鼠的学习记忆能力，也具有明显镇静催眠作用。茯苓、茯苓水煎液具有一定的镇静催眠作用且茯苓神强于茯苓。茯苓神的镇静催眠和安神作用明显强于茯苓和茯苓皮，有关报道显示其安神作用主要是由于茯苓多糖的原因，其中多糖主要是 β -(1 \rightarrow 6)-D-葡聚糖支链[41] [42]。

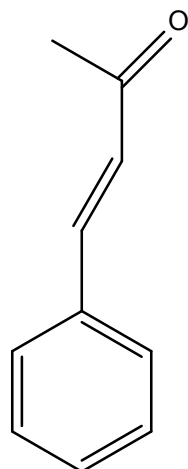
8. 其他类

【黄精】黄精味甘性平，入脾、肺二经，具有补中益气，养阴润肺生津，强壮筋骨等功效，常用于脾胃气虚，倦怠乏力，肺癆咳血，产后虚弱等症。笔者在多年的临床实践中，遇有因频咳影响夜间睡眠的患者，随症加入黄精，多可收到显著的镇静止咳效果[43]。

【半夏和掌叶半夏】半夏和掌叶半夏的75%乙醇提取物，其醇提物的浓度相当于生药浓度为0.8/ml，具有提高小鼠的镇静催眠作用[44] [45]。

【当归】当归醇提取物具有镇痛、抗炎作用，能明显提高小鼠对热刺激致痛的痛阈，抑制小鼠对化学刺激致痛的扭体反应。当归中含有挥发油、苯酚类、苯酚类二聚体、有机酸类、多糖类、黄酮类、当归中还含有苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等多种氨基酸，以及铜、铁、锰、锌等各种微量元素。此外，当归中还含有尿嘧啶、腺嘌呤、维生素E、青霉菌属的代谢产物，以及香豆素类成分[46]。

【肉桂】肉桂黄连1:2组具有抗心律失常和镇静安神的作用，效果好于单味黄连和肉桂。黄连和肉桂组成交泰丸，出自《韩氏医通》。黄连、肉桂寒热相伍，清温并用，交通心肾，引火归元，对心肾不交的失眠症有独特疗效，经后世推广，又用来治疗心悸、癫狂、郁证、咽痛、口舌生疮等多种疾病[47]。



肉桂酚(cinnamaldehyde)

【甘草】甘草浸膏小鼠腹腔注射(ip)的LD₅₀为2.2 g/kg。注入甘草浸膏 50 mg/kg 可显著减少小鼠的自发活动和明显加强戊巴比妥钠对小鼠的催眠作用；注入甘草浸膏 250 mg/kg 可明显延长小鼠戊巴比妥钠的睡眠时间。结果提示甘草具有镇静催眠作用[48]。

【杜仲】杜仲雄花乙酸乙酯提取物具有良好的镇静催眠作用，是杜仲雄花镇静催眠活性的有效组分。杜仲雄花水溶性生物碱能有效减少小鼠的自主活动次数，与戊巴比妥钠有较好的协同作用，能显著增加阈下剂量的小鼠睡眠率，延长阈下剂量及阈上剂量的睡眠时间，并缩短睡眠潜伏期，还能有效降低尼可刹米所致的小鼠惊厥率，延长惊厥潜伏期，具有良好的镇静催眠作用。杜仲糖苷能有效降低血压，机制可能与调节血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)有关。籽总苷可对抗糖皮质激素所致骨质疏松小鼠体质量的降低，增加大鼠股骨的骨密度和骨强度，股物的生物力学质量显著增加，改进微体系结构，显著增加股骨远端骨体积与组织体积比率连接密度骨小梁数量骨小梁厚度，明显减少正常大鼠骨小梁分离和结构模型指数，因此，可作为潜在的替代药物用于治疗骨质疏松症；能明显减少二甲苯所致小鼠耳肿胀的体积，明显减少大鼠角叉菜胶足肿胀率，能显著提高热板和光电引起小鼠的痛阈值，能显著减少醋酸引起的扭体次数，具有较强的抗炎、镇痛作用[49]。

【苦荞】苦荞醇提物能延长戊巴比妥钠阈上剂量引起的小鼠睡眠持续时间，增加戊巴比妥钠阈下剂量引起的小鼠睡眠只数，且能显著减少小鼠自主活动次数[50]。

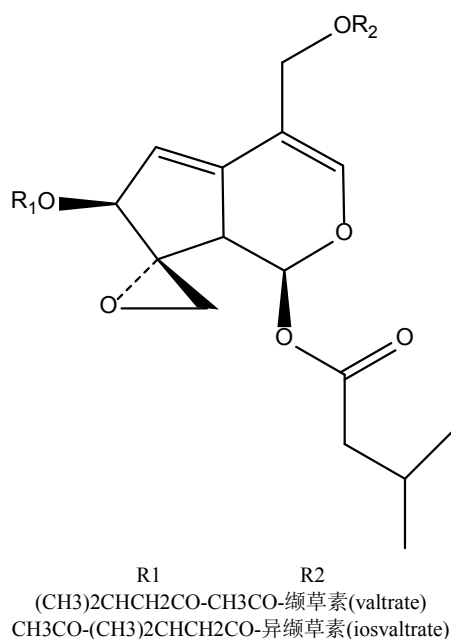
有研究发现鸡血藤水提物能明显减少小鼠自主活动次数，延长戊巴比妥钠阈上剂量致小鼠睡眠时间，说明鸡血藤具有明显的镇静催眠作用，并与剂量呈现一定的相关性，其作用机制还有待于进一步深入研究[51]。

【花生枝叶】花生枝叶提取物可以减少小鼠自发活动，有镇静催眠作用。通过对临床 120 例病患全盲验证实验证明：落花生枝叶制剂是一种有效而安全的治疗失眠症中药，不仅能改善睡眠且适应症候广泛、未发现毒副作用，服用又较方便。不仅如此，它在提高老年大鼠学习记忆能力，增强调整免疫功能，扩张椎基底动脉的方面也都有作用[52]。

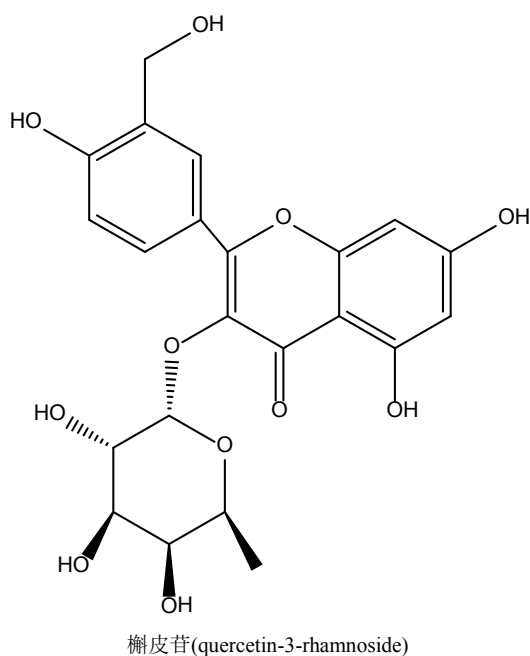
【萱草】萱草(*Heemerocallis fulva* L.)的花蕾，又名金针菜。范立斌等发现给正常小鼠萱草花 0.01 mg/g 灌胃，可使其活动在给药后 15、30、45、60、90 min 显著减少，120 min 后逐渐恢复。同样剂量的萱草花灌胃 60 min 后，腹腔注射不同剂量的戊巴比妥钠，ED₅₀ 剂量从 17.38 mg/kg 减少到 15.67 mg/kg。提示萱草花有明显的镇静催眠作用。

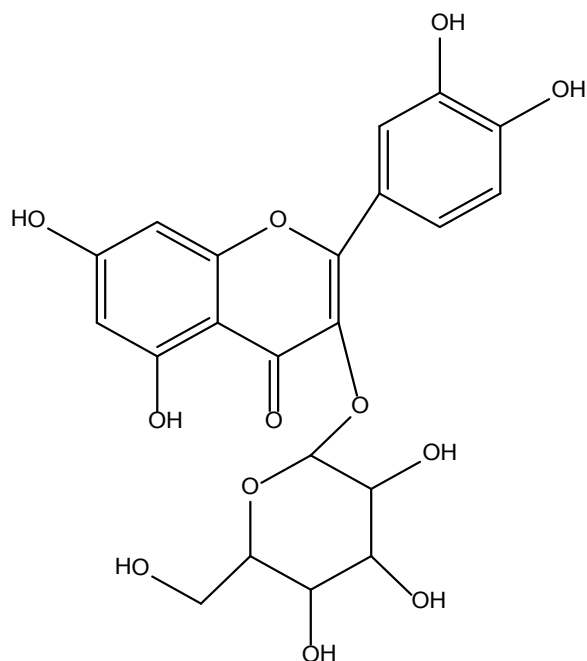
【蜘蛛香】曹斌等报道蜘蛛香水提物毒性低，具有明显抑制小鼠的自主活动，延长戊巴比妥钠小鼠

睡眠时间, 增加入睡小鼠数, 对抗印防己毒素、硫代氨基脲诱发小鼠惊厥等作用, 还提出其水提物能明显对抗印防己毒素、硫代氨基脲诱发惊厥可能与 GABA 有关。陈磊等报道总缬草素是蜘蛛香镇静催眠的主要活性成分, 药效学研究表明总缬草素能显著减少小鼠的自主活动次数, 能明显延长戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间并且能提高阈下剂量戊巴比妥钠小鼠入睡数, 有明显的镇静催眠活性[53]。



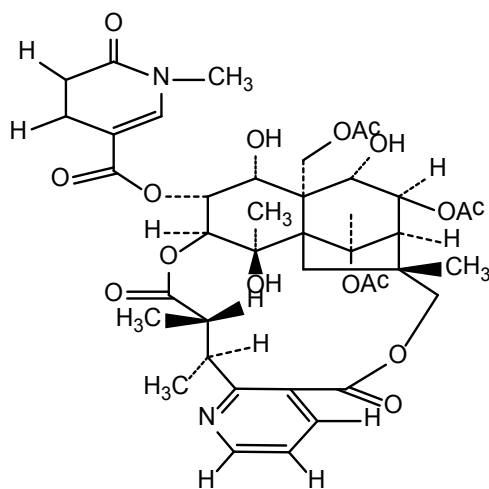
【合欢花】历代文献对合欢花的镇静催眠作用记载较多。22.5 g/kg 浓度的合欢花水煎剂和 45 g/kg 的南蛇藤果镇静、催眠效果无显著的差异($p > 0.05$)。现代药理实验研究表明, 合欢花的水煎液及其所含的槲皮苷、异槲皮苷均有较强的镇静催眠作用; 合欢花水提物对“行为绝望”动物模型有明显的抗抑郁作用。其主要化学成分为槲皮苷、槲皮素、异槲皮苷、芦丁、山奈酚和异鼠李素等黄酮化合物[54]。





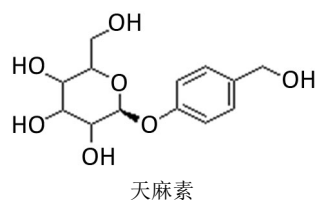
异槲皮苷(isoquercitrin)

【南蛇藤】系卫矛科南蛇藤属植物，广泛分布于全国各地。南蛇藤主要含有倍半萜类、黄酮类三萜类等化合物，据文献报道，其果实性平，味甘、微苦，具有镇静、催眠、抗炎、抗癌、昆虫拒食等作用，由溃南蛇藤(*Celastrus paniculatus*)种子中提出的一种 Crude malkanguni oil 对大鼠有镇静及安定作用。经逆流分溶提纯后得到的 Mal-III 组分仍具有安定作用。将进一步提纯所得的 Mal-IHA 混悬于吐温 80 中，给猴、狗、猫、大鼠、小鼠分别腹腔注射，均显示有显著的安定作用，并能够增强环己巴比妥的作用，降低小鼠的自发活动。南蛇藤果实在某些地区代替合欢花用于镇静、催眠。单国存等将南蛇藤果与合欢花水煎剂的镇静催眠作用进行比较，实验证实，南蛇藤果实水煎剂以 45 g/kg、22.5 g/kg 分别给小鼠灌胃，高剂量组有 40%动物呈现镇静作用、30%动物呈现睡眠；低剂量组中有 50%动物呈现镇静、10%动物呈现睡眠，证明该煎液有增强异戊巴比妥钠的催眠作用：剂量为 20 g 的水煎剂能显著抑制小鼠的自发活动。二氢沉香呋喃型倍半萜是南蛇藤属植物主要活性成分之一[55]。



二氢沉香呋喃倍半萜(dihydroagarofuran sesquiterpene)

【天麻】天麻中活性成分含量最高的有效单体成分是天麻素，天麻素能显著减少小鼠自主活动次数，阈下剂量巴比妥钠致小鼠睡眠只数，天麻素对小鼠具有明显的镇静、催眠作用。天麻素具有镇痛、镇静及增加脑血流量，减少脑血流量阻力，特别是能增加椎—基底动脉供血，改善迷路动脉及内耳血供，近年药理研究表明，天麻素对中枢神经系统，心血管系统和免疫系统等方面也有较广泛的药理活性[56]。



刘冰等采用行为药理试验进行神经药物筛选，且采用小鼠自身对比的方法进行组间的比较。灌胃前 24 h 先用小鼠自主活动仪记录小鼠的自主活动。通过对小鼠自主活动和戊巴比妥钠诱导睡眠的影响，对益智仁不同溶剂提取部位的镇静、催眠活性进行比较，结果发现益智仁醇提取物氯仿层，正丁醇层和水提取物是益智仁的镇静催眠活性部位[57]。

取昆明种小鼠 30 只，随机分为生理盐水组、迎春花水提取物组。采用抖笼法测定小鼠自发活动和对阈上、阈下剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠时间的影响。结果 0.1 g/kg、0.2 g/kg 的迎春花水提取物对小鼠自发活动具有明显抑制作用($p < 0.05$; $p < 0.01$)。迎春花水提取物能显著加速戊巴比妥钠的入睡时间和显著延长戊巴比妥钠的睡眠时间，并与戊巴比妥钠有协同作用。迎春花水提取物具有明显的抑制小鼠自发活动和镇静催眠作用[58]。

9. 结语

总之，大量实验结果表明植物中许多不同种类的有明确分子结构的化学成分均具有不同程度的镇静催眠作用，将为镇静催眠药物的寻找提供直观的物质基础，为寻找与研制新的镇静催眠药物奠定实验基础，也为化学合成工作者用新的思路合成和改造镇静催眠药物结构及开发新复方制剂研究提供帮助。

2017 年 10 月 2 日诺贝尔生理学或医学奖颁给了三位美国科学家，以表彰他们发现了控制睡眠的分子机制[59]。早在二十多年前的 20 世纪 90 年代初期，胡文祥教授为了解决航天员的太空睡眠问题，奋力攻关，成功研发了航天牌眠尔康，2004 年获得了国家保健食品批准文号[60]。他用微波催化合成成人脑内源性分子松果体素，并结合钙维康巧妙组方，研制成功航天牌眠尔康胶囊，用来改善睡眠，在补钙的同时，协同调节了人类在非原居住地或太空中的生物钟和时差不适，并具有其它生理作用，成为了全国知名品牌：唯一的航天牌医药保健品，产生了显著的军事社会效益。

参考文献

- [1] 李廷利, 黄莉莉, 等. 具有镇静催眠作用的中药活性成分研究进展[J]. 中医药信息, 2003, 20(3): 18-20.
- [2] 刘珊珊. 槲皮苷和熊果酸对睡眠内源性物质影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2008.
- [3] 耿群美, 李兰城, 等. 苦参碱氧化苦参碱对小鼠脑中 γ -氨基丁酸和甘氨酸含量的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 1992(1), 8-9.
- [4] 刘国卿, 袁惠南, 等. 槐果碱等苦豆子生物碱对大鼠单胺代谢及多巴胺和 5-羟色胺受体作用[J]. 药学报, 1987(9): 645.
- [5] 石京山, 黄彬. 钩藤碱对小鼠活动和大鼠脑内的 5-羟色胺及多巴胺影响[J]. 中国药理学报, 1993(2): 114-117.
- [6] 李熙灿, 杨晓冬. 问荆化学成分及其药理作用的研究进展[J]. 辽宁中医学院学报, 2005, 7(6): 633-635.
- [7] 何士剑. 秦艽育苗技术[J]. 甘肃农业科技, 2002(12): 44.

- [8] 周远鹏, 江京莉. 附子的研究(IV)附子中乌头碱及有关化合物的药理作用[J]. 中药药理与临床, 1992(5): 45-49.
- [9] 裴印权, 丘微, 等. 胡椒碱衍生物的中枢药理作用研究[J]. 药化学报, 1980(4): 198.
- [10] 马志清, 刘国卿, 等. 左旋千金藤碱的中枢抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 1990(2): 107.
- [11] 闫明珠, 钟雨, 等. 荷叶提取物的镇静催眠作用[J]. 食品科学, 2015, 36(5): 168-171.
- [12] Honda, G. (1986) Isolation of Sedative Principles from *Perilla frutescens*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **34**, 1672. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.1672>
- [13] Honda, G. (1988) Isolation of Dillapiole from a Chemotype of *Perilla* for Prolonging Bexobar-Bital-Induced Sleep. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **8**, 3153. <https://doi.org/10.1248/cpb.36.3153>
- [14] 张安平, 陈敏珠, 徐叔云. 白芍总甙对大白鼠睡眠节律电活动的调制作用[J]. 中药药理学通报, 1993(6): 454-457.
- [15] 郭胜民, 范晓雯, 等. 酸枣仁总黄酮的中枢抑制作用[J]. 中药材, 1998(11): 578-579.
- [16] 胡盛珊, 王大元. 枳实有效成分的药理活性比较[J]. 中草药, 1994(8): 419-421.
- [17] 铃木幸子. 丹皮酚的中枢作用[J]. 国外医学. 中医中药分册, 1983, 5: 54.
- [18] 廖凤霞, 辛龙涛, 陈华, 夏之宁. 中药枳实与枳壳挥发油成分对比分析[J]. 重庆大学学报, 2004, 27(5): 38-40.
- [19] 周慧秋, 于滨, 等. 甲基丁香酚药理作用研究[J]. 中医药学报, 2000(2): 79.
- [20] 张罗修, 余方考, 等. 雷公藤红素抑制抗体形成及抗炎作用[J]. 药化学报, 1990(8): 573-577.
- [21] 陈铭祥, 冯玉静, 王定勇, 杨雯. 雷公藤红素的研究进展[J]. 中成药, 2010, 32(3): 473-476.
- [22] 张熠, 顾振纶. 具有镇静催眠作用中草药的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(6): 4-6.
- [23] 齐治, 田珍, 秦玉香, 楼之岑. 糙叶败酱挥发油镇静作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 1989(1): 82-84.
- [24] 王森弘, 唐清, 尚芳红, 周衍晶, 徐晓玉. 天冬种子油营养成分分析及镇静催眠作用观察[J]. 食品科学, 2014, 35(9): 264-268.
- [25] 隆清娥. 羊蹄躅根有效部位及其药理作用研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [26] 杨亚军, 周秋贵. 车前草化学成分及新生物活性研究进展[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1771-1773.
- [27] 王荣斌, 王存琴, 刘晓龙. 天南星(虎掌南星)的化学成分和药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(4): 590-592.
- [28] 汤建华, 任雁林, 刘克勤, 苏隽, 张志林. 天南星药理作用和临床应用研究概况[J]. 山西中医, 2010, 31(4): 478-479.
- [29] 刘之华. 和厚朴酚的合成研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西南交通大学, 2011.
- [30] 贺娟, 冯玛莉, 等. 蛇床子提取物的镇静催眠作用[J]. 山西中医, 2007, 23(5): 61-63.
- [31] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 张际国. 柴胡皂甙对猫睡眠节律电活动调制的实验研究[J]. 中草药, 1994(2): 82.
- [32] 高广猷, 李传勋. 山麦冬总皂甙对中枢神经系统抑制作用[J]. 中药药理与临床, 1990(1): 35-37.
- [33] 邝荔香. 九子参总皂甙药理研究[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(7): 492-493.
- [34] 孙付军, 陈慧慧, 王春芳, 闫雪生. 柏子仁皂甙和柏子仁油改善睡眠作用的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 394-395.
- [35] 王永刚. 灯心草镇静作用的物质基础研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [36] 许光辉. 红景天苷镇静催眠作用的药理学研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
- [37] 李文仙, 周一萍. 刺五加皂苷提取物对小鼠睡眠作用观察[J]. 中国食品添加剂, 2010(2): 75-76.
- [38] 刘志友. 红毛五加、刺五加、五加皮及香加皮的区别[J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(6): 402.
- [39] 李智欣, 杨中平. 夜交藤中改善睡眠成分的研究[J]. 食品科学, 2007, 28(4): 327-331.
- [40] 汲广全, 杨娟, 杨小生. 夜交藤改善睡眠活性成分研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 514-516.
- [41] 游秋云, 王萍. 茯苓、茯神水煎液对小鼠镇静催眠作用的比较研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(2): 15-17.
- [42] 李明玉, 徐煜姗, 徐志立, 陈静, 窦德强. 茯苓改善学习记忆及镇静催眠作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014(5): 25-26.
- [43] 陈秀杉. 黄精为镇静良药[J]. 中医杂志, 2001, 42(1): 12.
- [44] 詹爱萍, 王平, 陈科力. 半夏、掌叶半夏和水半夏对小鼠镇静催眠作用的比较[J]. 中药材, 2006, 29(9): 964-965.

- [45] 赵江丽, 赵婷, 等. 半夏不同溶剂提取物镇静催眠活性比较[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(35): 21627-21628.
- [46] 李曦, 张丽宏, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1026.
- [47] 郭健, 度时芳, 张莉. 不同配比黄连肉桂煎剂抗心律失常和镇静安神作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(7): 454-455.
- [48] 金丽容. 甘草的镇静催眠作用[J]. 宁夏医学院学报, 1993(4): 305-306.
- [49] 李欣, 王卉, 等. 杜仲雄花乙酸乙酯提取物镇静催眠作用研究[J]. 食品科学, 2009, 30(21): 360-363.
- [50] 胡一冰, 赵刚, 彭镰心, 邹亮. 苦荞醇提物的镇静催眠作用研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(5): 2354-2355.
- [51] 李娜, 李晶磊. 鸡血藤水提物的镇静催眠作用研究[J]. 中国科技纵横, 2011(20): 325.
- [52] 张晓峰, 庞传字, 王翹楚, 徐建. 花生枝叶制剂的镇静催眠作用研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 23-24.
- [53] 王春国, 刘勇, 等. 缬草素及其同分异构体异缬草素的电喷雾多级质谱区分[J]. 药物分析杂志, 2013, 5(11): 1877-1881.
- [54] 单国存, 石磊虹. 合欢花与南蛇藤果实水煎剂镇静、催眠作用的比较[J]. 中药材, 1989(5): 36-37.
- [55] 郭远强. 南蛇藤果实化学成分和药理活性研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [56] 邹宁, 吕剑涛, 薛仁余, 柏新富, 徐桂萍. 天麻素对小鼠的镇静催眠作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 807-809.
- [57] 刘冰, 于宏伟, 等. 益智仁镇静催眠活性部位的筛选[J]. 时珍国医国药, 2015(1): 53-55.
- [58] 潘莉丽, 徐晰, 徐升贵. 迎春花水提取物镇静催眠作用的研究[J]. 江西医药, 2014(12): 1414-1415.
- [59] 2017 年度诺贝尔生理学或医学奖揭晓, 三位美国科学家获奖[EB/OL]. http://tech.ifeng.com/a/20171002/44706121_0.shtml, 2017-10-02.
- [60] 胡文祥, 王建营. 褪黑素的制备方法[P]. 中国国防发明 ZL02101035.8.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4127, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: cc@hanspub.org