

OH), 10.82(7-OH), 10.1(4'-OH), 7.97(2H, d, J=9Hz, 2', 6'-H), 6.85(2H, d, J=9Hz, 3', 5'-H), 6.39(1H, d, J=2Hz, 8-H), 6.18(1H, d, J=2Hz, 6-H), 5.3(1H, d, J=8Hz, Glu 1-H), 4.4(1H, br. s, Rhm 1-H), 3-4(m, 糖上羟基碳上的氢), 0.96(3H, d, Rhm 6-CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 1.25MHz) δ 177.5(C-4), 164.2(C-7), 161.3(C-5), 159.9(C-4'), 156.9(C-9), 156.6(C-2), 133.5(C-3), 130.9(C-6), 130.9(C-2), 121.1(C-1), 115.2(C-3), 115.2(C-5'), 104.2(C-10), 98.8(C-6), 93.8(C-8), Glu: 101.5(C-1), 76.5(C-3), 74.2(C-2), 75.8(C-5), 70.1(C-4), 66.9(C-6)。 Rhm: 100.6(C-1), 72.0(C-4), 70.7(C-3), 70.3(C-2), 68.1(C-5), 17.4(C-6)。与标准品混合熔点不下降, 薄层层析 R<sub>f</sub> 值一致, 理化性质及四谱光谱数据与文献<sup>[9]</sup>报道山柰酚-3-O 芸香糖苷一致, 故鉴定化合物 IV 为山柰酚-3-O-芸香糖苷。

#### 4 讨论

对不同产地的苦荞做含量测定, 发现以上 4 个化合物以芦丁含量最高(1%), 但在植物中很常见; 槲皮素、山柰酚含量很

低, 均在十万分之一以下, 难以检测; 而山柰酚-3-O 芸香糖苷<sup>[3]</sup>因为含量适中, 为 0.1% 左右。且这个含量用高效液相色谱法和薄层色谱法测定很方便, 故定为苦荞特征性成分。

#### 参考文献:

- [1] 肖崇厚. 中药化学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1997. 6
- [2] 王静, 彭树林. 金丝桃的化学成分[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 120
- [3] 池静瑞, 刘爱茹. HPLC 法测定苦荞中三种黄酮成分含量[A]. 中国化学学会色谱学会第五次色谱化学学术报告论文集[C]. 北京: 中国化学学会色谱委员会, 1998
- [4] 贾冬英, 耿磊, 姚开. 苦荞茎及籽壳中黄酮类化合物的提取及其鉴定[J]. FOOD SCIENCE, 1998, 19(9): 46.
- [5] 于德泉, 杨峻山. 分析化学手册第五分册·核磁共振波谱分析[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 820.
- [6] 中国科学院上海药物研究所. 黄酮化合物鉴定手册[M]. 北京: 科学出版社, 1981. 639.
- [7] 钱广生. 银杏和苦荞麦制品中芦丁的 RP-HPLC 测定[J]. 华西药杂志, 1996, 11(1): 48.

## 具有镇静催眠作用的中药活性成分研究进展<sup>\*</sup>

李廷利, 黄莉莉, 郝丽莉, 郭冷秋, 朱维莉

(黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要:** 通过查阅近 20 年来的有关文献资料, 对具有镇静催眠作用的中药活性成分的实验研究进展进行了综述。大量实验结果表明中药中许多不同种类的化学成分均具有不同程度的镇静催眠作用。这些研究结果将为中药安神作用提供物质基础, 为寻找与研制新的镇静催眠药物奠定实验基础。

**关键词:** 中药活性成分; 镇静催眠; 实验研究

中图分类号: R971.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-2406(2003)03-0018-03

失眠是指正常睡眠被扰乱, 并对患者白天活动有明显不良影响的一种生理现象。失眠是一种常见病。长期失眠不仅损害人的思维活动, 甚至会影响人的免疫系统。在临床上常用具有镇静催眠作用的化学合成药物治疗失眠, 根据问卷结果表明, 约 44% 的患者长期服苯二氮卓类(BDZ)和巴比妥类药物催眠, 但这些药物因具有副作用及成瘾性使其应用受到限制。近几年来研究结果表明, 许多中药成分具有良好镇静催眠作用且不良反应少, 具有广阔应用前景。本文介绍了近 20 多年来具有镇静催眠作用的中药活性成分及其相关的实验研究, 按中药活性成分的种类分类综述如下。

#### 1 生物碱类

耿群美等<sup>[1]</sup>对苦参中的苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)给予小鼠腹腔注射, 以薄层扫描仪测定其脑中递质 γ-氨基丁酸和甘氨酸含量, 结果证实均增加脑中递质呈镇

静作用。另刘国卿、余建强等<sup>[2,3]</sup>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(lehmannine)以及氧化槐定碱(oxysophocarpine)对小鼠中枢神经系统均呈抑制作用。

从木贼科植物草问荆中分离获得的问荆碱(palustrine), 具有抑制 Mg<sup>2+</sup>-ATPase、Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性作用。草问荆具有催眠、镇静、安定作用, 可能是由于问荆碱抑制了 Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>-ATP 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<sup>[4]</sup>。

石京山等<sup>[5]</sup>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中单胺递质, 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。

陈先瑜等报道<sup>[6]</sup>, 从秦艽中分离的秦艽碱甲(龙胆碱 gentianine), 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。

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<sup>[7]</sup>。

基金项目: 黑龙江省高校骨干教师创新能力项目(70005)。

作者简介: 李廷利(1957-), 男, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中药药理学教学及科研工作。

收稿日期: 2003-01-18

周远鹏等<sup>[8]</sup>对附子中有生理活性的二萜类生物碱—乌头碱(aconitine)、中乌头碱(mesaconitine)、下乌头碱进行研究,证实其均有中枢抑制作用。裴印权等<sup>[9]</sup>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。

黄连中的小檗碱(berberine)剂量为  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  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<sup>[10]</sup>。

从千金藤中提出的左旋千金藤碱[(-)-stephanine],马志清等<sup>[11]</sup>实验研究表明,其具有明显中枢抑制作用,显著减少小鼠自发活动,对戊巴比妥钠有明显协同作用,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。

戴淑芳等<sup>[12]</sup>研究表明,乌苏里黎芦碱(veratrumine)  $20\text{ug} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射,显著降低小鼠自发活动次数,当  $40\text{ug} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射时,可加强戊巴比妥钠的催眠作用,增强氯丙嗪的中枢抑制作用。

## 2 萜类及挥发油

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<sup>[13]</sup>。化学型为 PP-DM 的紫苏(主成分为 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茛苳油脑(dillapiol)<sup>[14]</sup>。

石菖蒲总挥发油是其镇静催眠、抗惊厥的主要活性成分,其中  $\alpha$ -细辛醚及  $\beta$ -细辛醚( $\alpha$ -asarone 及  $\beta$ -asarone)是石菖蒲上述作用的主要活性成分,当其剂量增至  $24 \sim 48\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,对阈下剂量戊巴比妥钠有一定协同作用<sup>[15]</sup>。

郁金二酮(curdione)是郁金挥发油主要有效成分之一。郝洪谦等<sup>[16]</sup>研究表明,郁金二酮能明显延长家猫各期睡眠。尤其对 SWSII、REM 期睡眠延长作用明显,具有明显的中枢神经抑制效应。

张安平等<sup>[17]</sup>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各参数恢复正常。

生姜中的辣味成分:姜酚(gingerol)及(6)-姜烯酚(6-shagaol)药理研究证明,姜酚  $6.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和姜烯酚  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  分别给小鼠静注,均呈中枢制作用,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<sup>[18]</sup>。

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% 薄荷醇液对戊巴比妥中枢作用无明显影响<sup>[19]</sup>。

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<sup>[20]</sup>。

齐治等<sup>[21]</sup>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。马越美等<sup>[22]</sup>观察了异叶败酱挥发油的镇静和安眠作用,其强度与黄花败酱挥发油基本相同。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。

吴尚霖等<sup>[23]</sup>实验证明,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。

桂皮挥发油中主要成分为桂皮醛( $62.29\% \sim 78.75\%$ )(cinnamaldehyde)。经日本学者证明,桂皮醛有明显镇静作用<sup>[24]</sup>。

胡盛珊等<sup>[25]</sup>实验研究表明,枳实挥发油可使醋酸引起的小鼠扭体和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。

铃木幸子<sup>[26]</sup>对牡丹皮中的丹皮酚(paeonol)的实验表明,其腹腔注射或口服可减少小鼠自发活动,加大剂量能使翻正反射消失。周慧秋等<sup>[27]</sup>对细辛挥发油成分甲基丁香酚(methyleugenol)研究表明,其能明显减少小鼠活动,呈中枢镇静作用。

卞如瀛<sup>[28]</sup>对从荆芥中提取的荆芥油,给家兔灌胃  $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,可见活动明显减少,四肢肌肉略有松弛,呈镇静作用。

藁本中性油中主要成分为新蛇床酞内酯(neo-cnidilide)、 $\beta$ -水芹烯( $\beta$ -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<sup>[29]</sup>。

张罗修等<sup>[30]</sup>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。

## 3 黄酮类

崔志清等<sup>[31]</sup>研究表明,雪莲中的雪莲黄酮甙 A (saussurea flavone glycoside),能使小鼠脑电图  $\theta$  波均有不同程度的增加,同时尚有  $\alpha$  波减少。说明能加强戊巴比妥钠的中枢抑制作用。

从黄芩中提取的黄芩苷(baicalin),小鼠腹腔注射  $500 \sim 1000\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,有镇静效果。能抑制小鼠自发活动,抑制阳性条件反射<sup>[32]</sup>。

郭胜民等<sup>[33]</sup>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。

高基铭等<sup>[34]</sup>研究表明,淫羊藿总黄酮,小鼠口服  $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续 5 天,能增强对戊巴比妥镇静催眠作用。

## 4 香豆素与木脂素类

从中药蛇床子中提取分离的香豆素成分蛇床子素(osthol),经连其琛等<sup>[35]</sup>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催眠作用,且此作用与剂量有关。

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<sup>[36]</sup>。

祖师麻中的瑞香素(daphnetin)给小鼠腹腔注射  $300\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,家兔静注  $150、200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  均出现催眠麻醉作用<sup>[37]</sup>。

## 5 皂苷类

在对人参单体成分分析时发现人参根皂苷 Rb 的含量远比茎叶中多,而人参根及茎叶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<sup>[38]</sup>。

郭胜民等<sup>[39]</sup>给小鼠腹腔注射酸枣仁总皂甙  $20 \sim 80\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,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。

孙兵等<sup>[40]</sup>给猫腹腔注射  $1\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  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。

绞股蓝皂甙 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<sup>[41]</sup>。

高广猷等<sup>[42]</sup>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, 可加强戊巴比妥钠的催眠作用。

高勃等对橐木总皂苷实验研究证明, 其与戊巴比妥、氯丙嗪伍用, 可出现协同的中枢抑制效应<sup>[43]</sup>。

邝荔香<sup>[44]</sup>在九子参总皂甙药理研究中阐明, 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。

综上所述, 大量实验结果表明中药中许多不同种类的化学成分均具有不同程度的镇静催眠作用。这些研究结果将为中药安神作用提供物质基础, 为寻找与研制新的镇静催眠药物奠定实验基础。

#### 参考文献:

- [1] 耿群美, 李兰城, 贾小英. 苦参碱氧化苦参碱对小鼠脑中  $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量影响[J]. 内蒙古医学杂志, 1993, 13(1): 3.
- [2] 刘国卿, 袁惠南, 谢林, 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]. 药理学学报, 1987, (22): 645.
- [3] 余建强, 蒋袁絮, 彭建中. 氧化槐定碱对小鼠神经系统的影响[J]. 广东医学, 2001, 22(8): 577.
- [4] 季宇彬, 王月兰, 台宝山, 等. 问荆碱对大鼠脑囊泡膜  $Mg^{2+}$ -ATPase、 $Ca^{2+}$ -ATPase 抑制作用的动力学研究[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(1): 42.
- [5] 石京山, 黄彬, 吴芹, 等. 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, 14(2): 114.
- [6] 陈先瑜. 秦艽生物碱药理作用(IV)对中枢神经系统作用[J]. 中药药理与临床, 1992, 8(5): 45.
- [7] 彭建中, 金丽容, 陈先瑜, 等. 脑室注射山莨菪碱、阿托品、樟柳碱和东莨菪碱的中枢作用[J]. 中国药理学报, 1983, 4(2): 81.
- [8] 周远鹏, 江京莉. 附子的研究(VI)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, 8(5): 45.
- [9] 裴印权, 岳微, 崔景荣, 等. 胡椒碱衍生物的中枢药理作用研究[J]. 药理学学报, 1980, 15(4): 198.
- [10] 陈淑清, 陈淑杰, 刘健, 等. 不同产地黄连的体外抑菌活性与镇静作用[J]. 华西药理学杂志, 1990, 5(3): 168.
- [11] 马志清, 刘国卿, 霍小萍, 等. 左旋千金藤碱的中枢抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(2): 107.
- [12] 戴淑芳, 高广猷. 乌苏里藜芦碱对中枢神经系统的抑制作用[J]. 大连医科大学学报, 1997, 19(1): 11.
- [13] Honda, G. Isolation of Sedative Principles From Perilla Frutescens[J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34(4): 1672.
- [14] Honda, G. Isolation of dillapiol from a Chemotype of Perilla for Prolonging hexobarbital-induced sleep[J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(8): 3153.
- [15] 顾健, 胡锦涛. 石菖蒲及有效成分对中枢神经系统作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 19.
- [16] 郝洪谦, 孙兵, 郑开俊, 等. 郁金二酮对家猫睡眠节律电活动的调制作用[J]. 中草药, 1994, 25(8): 423.
- [17] 张安平, 陈敏珠, 徐淑云. 白芍总甙对大白鼠睡眠节律的影响[J]. 中药药理学通报, 1993, 9(6): 454.
- [18] 池田正树. 生姜的药理研究[J]. 国外医学·中医中药分册, 1981,

(2): 53.

- [19] 王晖, 许亚铭, 王宗锐. 薄荷醇对戊巴比妥中枢抑制作用的影响[J]. 现代应用药学, 1995, 12(3): 1.
- [20] 于澍仁, 尤胜权. 芹菜甲素与乙素的抗惊厥作用[J]. 药理学学报, 1984, (8): 566.
- [21] 齐治, 田珍, 秦玉香, 等. 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(1): 82.
- [22] 马越美, 齐治, 崔景荣, 等. 异叶败酱挥发油镇静作用的研究[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(11): 671.
- [23] 吴尚霖, 袁秉祥, 马志义. 酸枣仁油长期使用对小鼠催眠作用的影响[J]. 西北药理学杂志, 2001, 15(3): 114.
- [24] 原田正敏. 桂皮的药理学研究(第一版)Cinnamaldehyde. 中枢作用[J]. 药理学杂志, 1972, 92(2): 135.
- [25] 胡盛珊, 王大元, 邱萍, 等. 枳实有效成分的药理活性比较[J]. 中草药, 1994, 25(8): 419.
- [26] 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.
- [27] 周慧秋, 于滨, 乔婉红, 等. 甲基丁香酚药理作用研究[J]. 中国药学报, 2000, 28(2): 79.
- [28] 卞如瀛. 荆芥油的药理研究[J]. 浙江医科大学学报, 1981, 10(5): 219.
- [29] 沈雅琴, 陈光娟, 马树德, 等. 藁本中性油的镇静、镇痛、解热和抗炎作用[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(12): 738.
- [30] 张罗修, 余方考, 郑秋影, 等. 雷公藤红素抑制抗体形成及抗炎作用[J]. 药理学学报, 1990, 25(8): 573.
- [31] 崔志清, 王国祥, 王立斌, 等. 雪莲黄酮甙  $A_1$  对小鼠中枢神经系统作用[J]. 中草药, 1995, 26(5): 247.
- [32] Rinura, Y. Studies on Scutellariae Radix[J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29(8): 2308.
- [33] 郭胜民, 范晓霞, 何建伟. 酸枣仁总黄酮的中枢抑制作用[J]. 中药材, 1998, 21(11): 578.
- [34] 高基铭, 袁秉祥, 李生正, 等. 淫羊藿总黄酮对家兔血小板功能及小鼠镇静、催眠及耐力作用的影响[J]. 西北药理学杂志, 1992, 7(3): 15.
- [35] 连其琛, 胡晓, 上官珠, 等. 蛇床子素镇静作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 244.
- [36] 汤臣康. 五味子的化学和药理研究新进展[J]. 西北药理学杂志, 1994, 9(6): 279.
- [37] 姜秀莲, 曲淑岩, 王一华, 等. 瑞香素对 CNS 的抑制作用[J]. 中药通报, 1986, 11(3): 封 2.
- [38] 倪小虎, 杨柳, 吕育齐, 等. 人参根及茎叶皂甙对群养及隔离孤独饲养小鼠神经药理作用的研究[J]. 中草药, 1999, 30(3): 193.
- [39] 郭胜民, 范晓霞, 宋少刚, 等. 酸枣仁总皂甙中枢抑制作用研究[J]. 西北药理学杂志, 1996, 11(4): 166.
- [40] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 等. 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, 25(2): 82.
- [41] 冯冰虹, 孟青, 郭晓玲, 等. 绞股蓝皂甙 SH-6 对脑内单胺递质及代谢产物的影响[J]. 中药新药与临床药理, 1998, 9(2): 87.
- [42] 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, 6(1): 35.
- [43] 高勃. 橐木总皂甙的中枢抑制作用[J]. 第四军医大学学报, 1988, 9(1): 55.
- [44] 邝荔香. 九子参总皂甙药理研究[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(7): 492.