

· 基础研究 ·

人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对睡眠干扰所致 SD 大鼠认知和运动行为障碍的影响[△]卢聪¹, 金剑², 王克柱¹, 李莹辉³, 曲丽娜³, 刘新民^{1,4*}, 斯拉甫·艾白⁵

(1. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100193;

2. 中国医学科学院 医学实验动物研究所, 北京 100021;

3. 中国航天员中心 航天医学基础与应用国家重点实验室, 北京 100094;

4. 湖南省实验动物中心 湖南省药物安全评价研究中心, 湖南 长沙 410331;

5. 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830049)

[摘要] 目的: 研究人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 对睡眠干扰致 SD 大鼠认知和运动行为障碍的影响。方法: 将 70 只 Sprague-Dawley 雄性大鼠随机分为 7 组, 每组 10 只, 分别为: 对照组(control)、模型组(model)、莫达非尼组(Modafinil, 300 mg·kg⁻¹)、Rg₁ 高剂量组(Rg₁, 12 mg·kg⁻¹)、Rg₁ 低剂量组(Rg₁, 6 mg·kg⁻¹)、Rb₁ 高剂量组(Rb₁, 12 mg·kg⁻¹)、Rb₁ 低剂量组(Rb₁, 6 mg·kg⁻¹)。滚筒适应 3 d 后开始连续 15 d 睡眠干扰造模并同时进行给药, 于第 15 天开始自主活动实验、步态实验和 Morris 水迷宫实验。结果: 经过连续 15 d 的睡眠干扰后, 模型组大鼠的自主活动和步态行为均受到一定程度的下降, 在水迷宫中潜伏期明显增加, 穿台次数显著下降, 而莫达非尼和人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 各给药组能不同程度地增加睡眠干扰大鼠的自主活动, 增强大鼠左右肢的协调性, 降低水迷宫中潜伏期。结论: 两种人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 对睡眠干扰 15 d 后 SD 大鼠的认知和运动能力有改善作用。

[关键词] 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Rb₁; 睡眠干扰; SD 大鼠; 自主活动; 水迷宫; 步态

Effects of Ginsenoside Rg₁ and Rb₁ on SD Rats' s Cognition and Exercise Behavior Disorder due to Sleep Interruption

LU Cong¹, JIN Jian², WANG Kezhu¹, LI Yinghui³, QU Lina³, LIU Xinmin^{1,4*}, SI Lafu·Ai Bai⁵

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;

2. Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China;

3. China Astronaut Research and Training Center, State Key Lab of Space Medicine Fundamentals and Application, Beijing 100094, China;

4. Hunan Laboratory Animal Center, Hunan Provincial Research Center for Safety Evaluation of Drugs, Changsha 41033, China;

5. Xinjiang Institute of Traditional Uighur Medicine, Urumqi 830049, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of ginsenoside Rg₁ and Rb₁ on SD rats' s cognition and exercise behavior disorder due to sleep interruption. **Methods:** Seventy healthy adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, model group, 300 mg·kg⁻¹ of Modafinil group, 4 treatment groups (6 mg·kg⁻¹, 12 mg·kg⁻¹ of ginsenoside Rg₁, 6 mg·kg⁻¹, 12 mg·kg⁻¹ of ginsenoside Rb₁). After 3 days of adaptation, the rats were administrated orally the treatments for consecutive 15 days with sleep disturbances at the same time, and then adopted locomotor activity, gait instrument, and Morris water maze to evaluate. **Results:** After 15 days of sleep disturbances, the locomotor activities and gait behaviors of the model group rats were reduced to a certain extent, the latency of place navigation in the Morris water maze was increased significantly and the number of crossing in the target quadranta was significantly reduced. While these indexes were

[△]**[基金项目]** 科技部国际科技合作与交流专项(2011DFA32730); 全军医学科技“十二五”科研项目(BWS11J052); 新疆科技厅援疆项目(201491174)

***[通信作者]** 刘新民, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理学; Tel: (010)57833245, E-mail: liuxinmin@hotmail.com

improved to different extents after modafinil and ginsenosides R_{g_1} and R_{b_1} oral administration. **Conclusion:** Ginsenosides R_{g_1} and R_{b_1} have a significant improvement in cognitive and motor ability of SD rats after 15 days' sleep interruption.

[Keywords] Ginsenoside R_{g_1} ; ginsenoside R_{b_1} ; sleep interruption; SD rats; locomotor activity; Morris water maze; Gait instrument

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2016.1.010

随着现代社会的快速发展,人们面临着更多的连续性工作与学习的挑战。在连续工作的状态下,不可避免地会导致睡眠时间直线减少,睡眠质量严重降低。有研究表明睡眠干扰(Sleep PInterruption, SI)或睡眠缺失(Sleep PLoss, SL)可造成机体免疫力、作业能力、警觉性水平和判断力降低,其中睡眠干扰对认知功能的影响最受关注^[1]。因此,需要安全有效的防治措施改善睡眠,对提高工作效率、保障身心健康具有重要意义。目前,睡眠干扰的对抗措施主要包括药物和非药物疗法两种。非药物疗法主要通过制定合理的值班表、让连续作业人员进行必要的体育锻炼并给予必要的环境刺激,以此保证最佳身体状态。药物的应用主要为化学药,如镇静催眠药、中枢兴奋药等,而对传统中医药研究相对较少。《神农本草经》中记载人参“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智。久服,轻身延年”。相关研究表明,人参的多种成分如人参总皂苷、人参皂苷 R_{b_1} 等有改善学习记忆的作用。本实验室前期研究也发现人参皂苷 R_{g_1} 和 R_{b_1} 对东莨菪碱模型痴呆小鼠认知功能有改善作用^[2];杨国榆等^[3]报道了人参皂苷对睡眠干扰大鼠行为、学习能力和记忆保持的影响。由于中医药在长期的临床实践中积累了丰富的临床经验和有效方剂,因此有着极好的应用前景,并需要现代方法进行评价。因此,本实验选用人参皂苷 R_{g_1} 和 R_{b_1} 探索其对睡眠干扰所导致的认知和运动行为障碍的影响。

1 材料

1.1 药物与仪器

人参皂苷单体 R_{g_1} 和 R_{b_1} (大连泓亿生物技术有限公司,纯度95%);莫达非尼(广州湘北威尔曼公司)。

滚筒式大小鼠睡眠干扰仪,大鼠自主活动实验计算机图像实时监测分析处理系统、大鼠 Morris 水迷宫计算机自动测试分析处理系统及大小鼠步态实时检测分析处理系统(北京鑫海华仪有限公司、中国

航天员中心和中国医学科学院药用植物研究所联合研制);分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 动物

SPF级 Sprague-Dawley 雄性大鼠 70 只,体重 220~240 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK 京 2006-0009。饲养条件:自由摄食饮水,实验室安静,温度:22~24℃,湿度:40%~60%,12 h 照明/12 h 黑暗环境(8:00 开灯,20:00 关灯)。本实验遵循实验动物伦理原则。

2 方法

2.1 实验动物分组

采用随机数字表法将动物分为对照组、睡眠干扰模型组、阳性药莫达非尼组($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、人参皂苷 R_{g_1} 高剂量组($12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、人参皂苷 R_{g_1} 低剂量组($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、人参皂苷 R_{b_1} 高剂量组($12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、人参皂苷 R_{b_1} 低剂量组($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),分笼饲养,共 7 组,每组 10 只。依次进行自主活动实验、步态实验和 Morris 水迷宫实验。

2.2 给药方法

睡眠干扰前一天(8:00)开始灌胃给药,每只动物每天按 $8\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃给药 1 次。行为学检测期间,每只动物检测前 1 h 给药。给药持续直到行为学检测全部结束。

2.3 睡眠干扰实验

实验前先将动物放入滚筒式睡眠干扰仪中适应,连续 3 d,每天 3 h(滚筒转速:1 圈 $\cdot\text{min}^{-1}$,每转 3 圈,休息 5 min)^[4],在滚筒适应最后一天 8:00 开始给药。在适应 3 d 后,将模型组及各给药组动物灌胃给药后放入滚筒(8:00)中,开始进行睡眠干扰,参数设置与适应时保持一致,每天除取出灌胃给药的时间之外动物全部在转笼内进行睡眠干扰,连续干扰 15 d 并于第 15 天开始进行行为学检测,同样测试完毕后继续放入滚筒进行睡眠干扰,直至行为学检测完全结束。对照组常规饲养。

2.4 自主活动实验

睡眠干扰15 d, 于第15天8:00开始进行自主活动检测。

通过大鼠自主活动实时测试分析处理系统^[5]进行测试, 该系统由自主活动测试箱和图像采集分析系统两部分组成。动物活动场放置于测试箱内, 在圆柱形桶的正上方安装有摄像头, 自动监测动物的运动轨迹并将所检测到的活动信息传送至计算机系统, 软件对采集到的动物运动轨迹进行分析, 通过总路程、运动总时间等指标来反映动物的自主活动情况。实验时间为10 min, 具体自主活动实验步骤参照文献进行^[6-7]。

2.5 步态实验

睡眠干扰第16天8:00开始使用大小鼠步态实时检测分析处理系统对运动中的步态组大鼠进行步态分析。光线从荧光管中发出, 透过玻璃平板。当大鼠的脚掌与玻璃平板的表面接触时, 光线向下反射, 使得下方的高速摄像头捕捉到清晰的脚印图像, 通过大小鼠步态实时检测分析处理系统全程采集大鼠行走过程的足印信息, 然后利用步态分析系统自动识别分析大鼠足迹的步行周期、支撑距离、支撑时长、摆动时长、制动时长、推进时长、步频等97种指标, 以此客观、准确和全面地反映动物步态的变化情况。在模型制作前, 将大鼠置于大小鼠步态实时检测分析处理系统中训练1周, 每天训练3次, 使大鼠在实验时能以恒速无停顿地通过大小鼠步态实时检测分析处理系统的通道。

2.6 Morris 水迷宫实验

睡眠干扰第17天8:00开始进行水迷宫定位航行试验。定位航行连续检测5 d, 实验时间为60 s, 定位航行检测结束后24 h进行空间探索试验。

大鼠 Morris 水迷宫计算机自动测试分析处理系统由一个直径180 cm、高38 cm的圆水池, 摄像头和分析系统组成。圆柱形平台高13 cm, 圆面直径为6 cm, 水深15 cm, 水温控制在 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, 室温 25°C , 实验室内物品与人员位置保持不变, 照明设备四周对称, 光照恒定, 无光线直射在水池内。测试时将水迷宫中注入水, 平台隐于水面下2 cm处, 在水中加入墨汁调黑, 以避免实验动物直接观察到平台, 并保证系统对目标正确识别。将水池平面划分为4个象限(NE、SE、SW、NW), 平台放置于目

标象限的正中水域内, 采用大鼠 Morris 水迷宫计算机自动测试分析处理系统自动记录动物的运动轨迹, 用于指标提取和分析。测试分为定位航行试验和空间探索试验两个阶段。

定位航行(place navigation)试验: 连续检测5 d, 测试动物空间定位能力。将动物从入水到寻台成功所需的时间记作潜伏期。用潜伏期评价动物空间定位学习能力。

空间探索(spatial probe): 在实验第6天拆除平台, 从平台所在象限的对侧象限将动物面向池壁放入水中, 让动物在水中自由游泳。以实验设定时间内穿过原平台位置的次数、平台象限的游程比率、平台象限的时间比率等来评价动物空间记忆能力。空间探索实验与定位航行实验时间相同(90 s)。

2.7 统计学处理

实验结果采用SPSS19.0软件对数据进行统计分析, 组间比较采用单因素方差分析, 当组间存在统计学差异时采用LSD进行组内两两比较, 数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 时表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 人参皂苷 R_{g_1} 、 R_{b_1} 对睡眠干扰大鼠自主活动的影响

如表1显示, 与对照组比较, 模型组的总路程、平均速度、运动总时间显著降低($P < 0.01$); 静息总时间显著增加($P < 0.01$); 边缘区时间降低($P < 0.05$)。与模型组比, R_{g_1} 高剂量组的总路程、平均速度、运动总时间增加($P < 0.05$); 静息总时间降低($P < 0.05$)。与模型组比, 阳性药组的总路程、平均速度、运动总时间显著增加($P < 0.01$); 静息总时间显著降低($P < 0.01$)。

3.2 人参皂苷 R_{g_1} 、 R_{b_1} 对睡眠干扰大鼠步态的影响

如表2显示, 模型组与对照组比较, 后肢步宽、左前推进指数显著性增加($P < 0.01$), 双支持时向-左前-右后、左前步幅、右前足迹最大面积、右前足迹最大强度、左后摆动时长、右前相对于左后对侧协调性等21项指标降低($P < 0.05$)。与模型组比较, R_{g_1} 低剂量组、 R_{b_1} 高剂量组左前推进指数显著性降低($P < 0.01$), R_{b_1} 低剂量组后置步宽显著性降低($P < 0.01$); R_{g_1} 高剂量、 R_{b_1} 高剂量后肢步宽显

著降低($P<0.01$), Rb₁ 低剂量组左前推进指数显著降低($P<0.01$); Rg₁ 低剂量组后肢步宽降低($P<0.05$)。阳性药组与模型组比, 左前足迹最大面积、左前摆动时长等 5 项指标显著增加($P<0.01$); 左前足迹平均强度、左后摆动时长、右前摆动时长增加($P<0.05$)。Rg₁ 高剂量组与模型组比, 左前步幅等 10 项指标显著增加($P<0.01$)。Rg₁ 低剂量组与模型组比, 右前摆动时长、右前相对于左后对侧协调性增加($P<0.05$); 左后摆动时长等 12 项指标显著增加($P<0.01$)。Rb₁ 高剂量组与模型组比, 左前摆动时长等 12 项指标显著增加($P<0.01$)。Rb₁ 低剂量组与模型组比, 左后相对于左前同侧协调性增加($P<0.05$); 右前相对于左后对侧协调性等 10 项

指标显著增加($P<0.01$)。

3.3 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对睡眠干扰大鼠水迷宫成绩的影响

3.3.1 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对睡眠干扰大鼠水迷宫定位航行的影响 如表 3 显示, 与对照组比较, 模型组在第 2~5 天的潜伏期显著增加($P<0.01$)。与模型组比, Rg₁ 高剂量组在第 2 天显著降低($P<0.01$); 第 4 天降低($P<0.05$)。Rb₁ 高剂量组在第 2 天显著降低($P<0.01$); 第 5 天降低($P<0.05$)。Rg₁ 低剂量组在第 2 天降低($P<0.05$); Rg₁、Rb₁ 高剂量组, Rg₁、Rb₁ 低剂量组、阳性药组在第 3 天显著降低($P<0.01$)。

表 1 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对睡眠干扰大鼠自主活动的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	总路程/cm	平均速度/cm·s ⁻¹	运动总时间	静息总时间	中央区运动时间	边缘区运动时间
对照组	5 777.94±446.62	9.63±0.74	362.30±33.00	237.68±32.99	41.11±23.10	113.20±36.01
模型组	4 184.53±436.45**	6.97±0.73**	239.25±38.02**	360.75±38.01**	35.37±16.32	83.62±20.62*
莫达非尼组	5 662.11±1 175.91**	9.44±1.96**	321.35±72.69**	278.64±72.69**	43.95±22.75	101.10±35.10
Rg ₁ 高剂量组	4 879.29±606.86#	8.13±1.01#	291.46±36.48#	308.53±36.48#	37.37±13.88	97.54±24.36
Rg ₁ 低剂量组	4 559.83±655.80	7.60±1.09	267.92±45.61	332.06±45.61	32.55±17.66	85.55±30.77
Rb ₁ 高剂量组	4 545.37±499.01	7.58±0.83	281.42±24.51	318.57±24.52	32.33±11.75	92.09±12.58
Rb ₁ 低剂量组	4 695.18±698.78	7.83±1.16	263.13±57.05	336.86±57.04	40.48±18.68	84.21±26.22

注: 给药组与模型组比较, # $P<0.05$, ** $P<0.01$; 模型组与对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 下同。

表 2 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对睡眠干扰大鼠步态的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

指标	对照组	模型组	莫达非尼组	Rg ₁ 高剂量组	Rg ₁ 低剂量组	Rb ₁ 高剂量组	Rb ₁ 低剂量组
后肢步宽/mm	20.11±3.67	29.1±9.21**	28.77±3.7	18.31±4.23**	21.99±4.13#	19.23±1.85**	16.51±2.80**
双支持时间-左前-右后	0.41±0.05	0.35±0.03	0.33±0.12	0.35±0.06	0.35±0.04	0.34±0.06	0.36±0.03
双支持时间-左后-右前	0.41±0.05	0.34±0.02*	0.33±0.09	0.34±0.05	0.34±0.05	0.35±0.06	0.34±0.06
左前步幅/mm	211.98±27.77	176±27.96*	169.44±7.22	219.14±46.60**	197.1±11.27	166.58±6.52	176.08±21.54
左前足迹最大面积/mm ²	151.58±14.03	71.67±12.52**	105.39±22.43**	121.81±17.34#	119.44±25.79**	152.07±19.80**	158.94±28.53#
左前足迹平均面积/mm ²	26.37±3.18	12.21±1.00**	13.46±3.06	23.18±2.98**	19.09±3.66**	23.8±4.18**	27.29±4.66**
左前足迹最大强度	289.11±18.52	182.25±24.58**	246.35±23.33**	294.07±49.39**	252.44±40.12**	283.94±11.88**	247.11±45.47**
左前足迹平均强度	68.1±5.87	28.97±3.15**	40.14±9.16#	59.85±13.33**	48.61±7.37**	56.52±8.40**	49.3±9.04**
左后步幅/mm	165.05±14.55	153.35±16.05	150.67±15.73	153.99±7.4	139.41±13.48	161.75±14.94	142±12.58
右前步幅/mm	213.59±13.01	174.96±15.36**	190.14±17.45	190.21±14.68	181.93±17.64	193.15±21.86	187.66±12.07
右前足迹最大面积/mm ²	173.44±16.45	106.56±13.86**	109.5±26.33	135.65±13.20**	163.61±15.70**	175.47±6.28**	156.74±14.51**
右前足迹平均面积/mm ²	27.94±2.61	16.2±2.28**	18.83±5.83	25.77±5.76**	26.96±4.41**	28.76±2.78**	27.36±1.51**

表2(续)

指标	对照组	模型组	莫达非尼组	R _{g₁} 高剂量组	R _{g₁} 低剂量组	R _{b₁} 高剂量组	R _{b₁} 低剂量组
右前足迹最大强度	297.47 ± 22.29	192.19 ± 26.99 **	272 ± 41.10 ^{##}	342.9 ± 13.21 ^{##}	274.54 ± 40.85 ^{##}	290.49 ± 24.22 ^{##}	249.42 ± 21.64 ^{##}
右前足迹平均强度	62.42 ± 3.63	36.31 ± 3.58 **	50.39 ± 8.60 ^{##}	69.03 ± 2.81 ^{##}	49.64 ± 7.65 ^{##}	57.97 ± 8.52 ^{##}	52.02 ± 3.86 ^{##}
右后步幅/mm	153.11 ± 24.86	158.96 ± 7.85	155.23 ± 6.77	151.53 ± 2.92	153.54 ± 8.54	150.4 ± 11.94	152.98 ± 11.15
左前摆动时长	0.16 ± 0.01	0.13 ± 0.01 **	0.15 ± 0.01 ^{##}	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.01 ^{##}	0.15 ± 0.01 ^{##}	0.13 ± 0.01
左前推进指数	0.46 ± 0.05	0.6 ± 0.04 **	0.55 ± 0.08	0.56 ± 0.05	0.52 ± 0.06 ^{##}	0.49 ± 0.04 ^{##}	0.51 ± 0.01 ^{##}
左后摆动时长	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.01 **	0.13 ± 0.01 [#]	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01 ^{##}	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01
右前摆动时长	0.15 ± 0.01	0.13 ± 0.01 *	0.15 ± 0.02 [#]	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.02 [#]	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01
左后相对于左前同侧协调性	0.56 ± 0.02	0.49 ± 0.01 **	0.51 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.56 ± 0.06 ^{##}	0.61 ± 0.04 ^{##}	0.55 ± 0.04 [#]
左前相对于右后对侧协调性	0.53 ± 0.02	0.48 ± 0.04 *	0.51 ± 0.05	0.55 ± 0.04 ^{##}	0.54 ± 0.03 ^{##}	0.56 ± 0.04 ^{##}	0.59 ± 0.02 ^{##}
右前相对于左后对侧协调性	0.55 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.52 ± 0.05	0.51 ± 0.03	0.56 ± 0.06 [#]	0.58 ± 0.04 ^{##}	0.6 ± 0.02 ^{##}

表3 人参皂苷 R_{g₁}、R_{b₁} 对睡眠干扰大鼠定位航行潜伏期的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
对照组	52.84 ± 8.61	16.78 ± 4.89	11.13 ± 4.08	8.27 ± 1.80	7.31 ± 0.86
模型组	67.56 ± 12.42	50.87 ± 6.85 **	55.62 ± 10.91 **	36.34 ± 7.12 **	20.74 ± 8.31 **
莫达非尼组	64.38 ± 11.50	42.17 ± 11.17	23.18 ± 9.04 ^{##}	30.44 ± 11.82	15.66 ± 8.13
R _{g₁} 高剂量组	68.94 ± 16.09	25.11 ± 12.20 ^{##}	11.77 ± 2.61 ^{##}	21.07 ± 12.44 [#]	21.79 ± 5.97
R _{g₁} 低剂量组	54.64 ± 11.67	31.56 ± 12.71 [#]	26.62 ± 19.06 ^{##}	23.88 ± 4.73	13.55 ± 6.64
R _{b₁} 高剂量组	57.88 ± 9.02	24.50 ± 10.36 ^{##}	23.28 ± 14.67 ^{##}	33.68 ± 12.01	12.66 ± 4.33 [#]
R _{b₁} 低剂量组	56.06 ± 3.97	36.49 ± 15.86	25.95 ± 7.67 ^{##}	28.22 ± 13.10	14.94 ± 5.53

3.3.2 人参皂苷 R_{g₁}、R_{b₁} 对睡眠干扰大鼠水迷宫空间探索的影响 如表4显示,与对照组比较,模型组的穿台次数显著降低($P < 0.01$)。与模型组比,阳性药组的穿台次数增加($P < 0.05$)。

表4 人参皂苷 R_{g₁}、R_{b₁} 对睡眠干扰大鼠空间探索的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	目标象限穿台次数	目标象限游程比率(%)	目标象限时间比率(%)
对照组	2.67 ± 1.21	0.32 ± 0.10	0.32 ± 0.10
模型组	0.83 ± 0.75 **	0.28 ± 0.08	0.28 ± 0.09
莫达非尼组	2.00 ± 1.22 [#]	0.27 ± 0.15	0.27 ± 0.16
R _{g₁} 高剂量组	1.33 ± 0.52	0.28 ± 0.08	0.27 ± 0.08
R _{g₁} 低剂量组	1.33 ± 0.52	0.24 ± 0.05	0.22 ± 0.06
R _{b₁} 高剂量组	1.50 ± 0.84	0.26 ± 0.08	0.26 ± 0.09
R _{b₁} 低剂量组	1.17 ± 0.41	0.23 ± 0.08	0.24 ± 0.07

4 讨论

睡眠干扰与认知功能下降、焦虑等神经精神疾病关系密切^[8-11]。关于对抗睡眠干扰的措施,有作

息制度的制定、睡眠卫生等,药物的研究主要是中枢兴奋性药和镇静催眠药等化学药^[12]。而以上两类化学药都存在严重的不良反应,比如中枢兴奋药可以产生失眠,而镇静催眠药长期使用有耐受性、成瘾性。此类化学药多属于精神药品,其应用受到严格的限制^[13]。所以人们将更多的目光投向了作用缓和、不良反应小的中药。人参因其作用广泛而备受国内外学者的关注。相关研究表明,口服人参皂苷对睡眠干扰大鼠学习记忆能力受损有明显的保护作用^[14]。

从自主活动结果来看,睡眠干扰15 d对SD大鼠自主活动影响显著。人参对中枢神经系统的镇静和兴奋双向调节作用与用药时神经系统的功能状态、用药剂量及人参不同成分有关^[15]。与模型组相比,R_{g₁}高剂量组动物自主活动增加,可能与以上因素相关,而其他给药组的自主活动未显现出显著差异,可能与动物已适应该种滚筒转动有关,但仍需进一步的研究。步态实验结果表明,睡眠干扰15 d后会

造成SD大鼠运动行为障碍。人参皂苷Rg₁、Rb₁给药后则可以显著改善大鼠运动行为。研究发现人参皂苷Rg₁、Rb₁可以提高东莨菪碱痴呆动物的水迷宫空间定位学习和记忆能力^[2,16-17]。人参茎叶皂苷对睡眠干扰大鼠“Y”迷宫空间分辨学习能力有明显改善作用^[18]。人参皂苷的主要促智成分Rb₁和Rg₁可增强胆碱能系统的功能,增加脑突触受体对3H-胆碱的摄取,增加乙酰胆碱的合成与释放^[19]。相关研究表明人参皂苷Rg₁可通过多种途径增加神经可塑性,如提高突触效能、M-胆碱受体密度增加与BDNF表达增加^[20-22]。水迷宫实验结果表明,睡眠干扰15 d后会造动物空间记忆能力下降,两种人参单体Rg₁、Rb₁给药在一定程度上可以改善大鼠空间记忆能力,但并不明显,其作用有待进一步研究。

综上所述,滚筒法睡眠干扰(20 h·d⁻¹)15 d使SD大鼠认知和运动能力下降,而人参皂苷Rg₁和Rb₁给药可以改善以上能力的降低,尤其是对运动能力的改善较为显著,可为中药的相关研究提供参考。

参考文献

- [1] Fontanez D E, Porter J T. Adenosine A1 receptors decrease thalamic excitation of inhibitory and excitatory neurons in the barrel cortex [J]. *Neuroscience*, 2006, 137 (4): 1177-84.
- [2] Wang Q, Sun LH, Liu XM, et al. Comparison of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ for their effects on improving scopolamine-induced learning and memory impairment in mice [J]. *Phytother Res*, 2010, 24 (12): 1748-1754.
- [3] 杨国愉,皇甫恩,苗丹民. 人参皂甙对睡眠剥夺大鼠行为的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2001, 10(2): 84-86.
- [4] 金剑. 一种基于睡眠干扰动物模型的中草药效研究方法[D]. 长春: 长春中医药大学, 2013.
- [5] Pokk P, Vali M. The effects of the nitric oxide synthase inhibitors on the behaviour of small-platform-stressed mice in the plus-maze test [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26 (2): 241-7.
- [6] 王琼, 买文丽, 李翊华, 等. 自主活动实时测试分析处理系统的建立与开心散安神镇静作用验证[J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1773-1779.
- [7] 买文丽, 王琼, 刘新民, 等. 小鼠自主活动实验中的评价指标[J]. *中国实验动物学报*, 2008, 16(3): 172-175.
- [8] Wafford K A, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(6): 530-540.
- [9] Reynolds A C, Banks S. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 185: 91-103.
- [10] Patti C L, Zanin K A, Sanday L, et al. Effects of sleep deprivation on memory in mice: role of state-dependent learning [J]. *Sleep*, 2010, 33 (12): 1669-1679.
- [11] Kahn-Greene E T, Killgore D B, Kamimori G H, et al. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(3): 215-221.
- [12] 邢雅玲, 余林中. 睡眠剥夺机制和中医药干预的进展[J]. *中药药理与临床*, 2003, 19(6): 47-49.
- [13] 詹皓. 持续军事飞行任务时睡眠剥夺和疲劳对工作能力的影响及其综合对策[J]. *中华航天医学杂志*, 2002, 13(4): 263-266.
- [14] 杨国愉, 皇甫恩, 张大均, 等. 人参皂甙对睡眠剥夺大鼠学习记忆和活动性的影响[J]. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(1): 81-84.
- [15] 黎阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参化学成分和药理研究进展[J]. *中草药*, 2009, 40(1): 164, 附1-2.
- [16] Zhang J T, Qu Z W, Liu Y, et al. Preliminary study on anti-amnesic mechanism of ginsenoside Rg₁ and Rb₁ [J]. *Chin Med J (Engl)*, 1990, 103(11): 932-938.
- [17] Chen S W, Wang L J, Wang Y, et al. Effects of ginsenoside Rb₁ and Rd on learning and memory function of mice [J]. *Chinese J Pharmacol and Toxicol*, 2001, 15: 330-332.
- [18] Wafford K A, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(6): 530-540.
- [19] Salim K N, McEwen B S, Chao H M. Ginsenoside Rb₁ regulates ChAT, NGF and trkA mRNA expression in the rat brain [J]. *Brain Res*, 1997, 47(1-2): 177-182.
- [20] Wang X Y, Zhang J T. Effect of ginsenoside Rg₁ on synaptic plasticity of freely moving rats and its mechanism of action [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(7): 657-662.
- [21] Zhang J T, Liu M. Modern research on the nootropic and anti-aging effects of ginseng [C]// *Advance in Pharmacological and Clinical Research*, 1996: 170-179.
- [22] Zhang J T. New progress in the study of ginsenoside Rg₁ and Rb₁ [C]// *The 14th symposium on natural products research*, 1999: 1-4.

(收稿日期 2015-09-21)