

神乐康对中枢神经系统功能的影响^{*}

陈 真 郭青龙¹ 于忠晓²

(中国药科大学药理学教研室, 生理学教研室, 南京 210009)

摘要 神乐康(SLK)(3, 9 g/kg, ig)可显著提高小鼠学习记忆成绩, 明显抑制小鼠自主活动, 神乐康(9 g/kg)可明显延长戊巴比妥钠小鼠睡眠时间, 并明显增加阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的入睡个数, 不增加戊巴比妥钠小鼠的再入睡动物个数, 神乐康(27 g/kg)对小鼠电惊厥有显著的保护作用。

关键词 神乐康; 学习记忆; 自主活动; 睡眠时间; 电惊厥

神乐康是根据中医理论和多年临床实践而研制成的用于治疗神经衰弱的口服中药制剂, 由钩藤、酸枣仁、萝芙木三味中药组成。其定量标准为: 本品含钩藤碱不得少于 0.1 μg/g^[1]。其主要功用是平肝息风, 养阴宁心, 用于失眠、头昏、头痛、多梦、记忆力减退等神经衰弱症, 在临幊上已取得了明显的效果。本文对其进行了学习记忆, 镇静、催眠, 抗惊厥实验, 以验证其主要功效。

1 仪器与材料

昆明种小白鼠, 中国药科大学动物室提供。

Y-迷宫(浙江宁波白石药检仪器厂), XZ-4 小鼠自由活动计数器(中国医学科学院药物研究所), YSD-4G 药理生理实验多用仪(蚌埠医学院、蚌埠无线电二厂)。

神乐康(Shen Le Kan, SLK), 批号: 961028(南京汉合制药有限公司); 脑力宝(Nao Li Bao, NLB), 批号: 9407221(广东汕头制药厂); 戊巴比妥钠, 批号: 961030(广州南方化玻公司, 进口分装)。

2 方法与结果

2.1 神乐康对小鼠学习记忆的影响

参照文献方法^[2], 取雌性小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 设空白对照组(0.5% CMC), 脑力宝组(1.8 g/kg), 神乐康组(9, 3, 1 g/kg), 灌胃给药(ig), 每日一次, 连续 7 d, 末次给药后 1 h 进行 Y-迷宫行为实验, 学习和记忆试验: 将小鼠放入 Y 形迷宫起步区(工臂)休息 5 min, 接着通电(36~40 V),

凡小鼠受电击后能从起步区直接逃至 II 臂安全区的反应称为“正确反应”, 否则均为“错误反应”。小鼠逃至安全区后停留 30 s; 将小鼠放回工臂安全区休息 1 min, 再给予第 2 次电击。依次重复训练, 以连续二次正确为学会指标, 达到标准前所需的电击次数为学习成绩, 次日实验前 1 h 再给药一次, 测定经学习后 24 h 时的不巩固记忆成绩, 并计算记忆保持率。学习成绩用均数 ± 标准差表示($\bar{x} \pm s$), 以 *t* 检验作统计学处理。结果见表 1。

$$\text{记忆保持率} = \frac{\text{学习成绩} - \text{记忆成绩}}{\text{学习成绩}} \times 100\%$$

Tab 1. Effect of SLK on learning and memory in mice($\bar{x} \pm s$)

Group	Mice	Dose (g/kg)	Learning scores (n)	Memory maintenance ratio (%)
Control	10		8.70 ± 4.00	68.50 ± 26.60
SLK	10	9	3.60 ± 3.10 ^{**}	60.00 ± 57.00
	10	3	5.10 ± 2.92 [*]	53.40 ± 51.00
	10	1	6.40 ± 4.09	68.60 ± 41.00
NLB	10	1.8	8.60 ± 4.50	90.50 ± 13.30 [*]

^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, vs control group

结果表明: 与对照组相比神乐康组(9 g/kg)可非常显著提高小鼠学习成绩($P < 0.01$), 神乐康(3 g/kg)可显著提高小鼠学习成绩($P < 0.05$), 脑力宝(1.8 g/kg)可显著提高小鼠学习记忆保持率($P < 0.05$)。

2.2 神乐康对小鼠自主活动的影响

参照文献方法^[3], 取小鼠测定其 10 min 的自发活动数, 剔除不合格小鼠, 按性别、活动数分层随机分为 5 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 设对照组(0.5%

^{*} 收稿日期 1999-04-01 ² 中国药科大学 1997 届本科毕业生

© 1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

CMC), 脑力宝组(3.6 g/kg), 神乐康组(9, 3, 1 g/kg), 测定给药前各组动物10 min内自主活动数, 并于灌胃给药后1 h再次测定10 min内自主活动数。结果见表2。

Tab 2. Effect of SIK on spontaneous activity in mice($\bar{x} \pm s$)

Group	Mice	Dose (g/kg)	Number of time on spontaneous activity within 10 min	
			Pre-treating	Post-treating
Control	10		275±61	274±38
SLK	10	9	280±57	210±45 ^{**}
	10	3	278±63	220±52 [*]
	10	1	276±59	268±32
NLB	10	3.6	274±58	217±67 [*]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs control group

结果表明: 与对照组相比, 神乐康(9 g/kg)可非常显著抑制小鼠自主活动($P < 0.01$), 神乐康(3 g/kg)及脑力宝(3.6 g/kg)可显著抑制小鼠自主活动($P < 0.05$)。

2.3 神乐康对戊巴比妥钠小鼠睡眠时间的影响

参照文献方法^[4]取小鼠50只, 随机分成5组, 每组10只, 雌雄各半。设对照组(0.5%CMC), 脑力宝组(3.6 g/kg), 神乐康组(9, 3, 1 g/kg), 灌胃给药, 1 h后腹腔注射戊巴比妥钠40 mg/kg, 以翻正反射消失作为动物睡眠指标, 记录小鼠睡眠时间。结果见表3。

Tab 3. Effect of SIK on hypnosis in mice post-treated with pentobarbital ($\bar{x} \pm s$)

Group	Mice	Dose (g/kg)	Sleeping time (min)
Control	10		40.40±17.80
SLK	10	9	60.70±12.20 ^{**}
	10	3	39.20±8.15
	10	1	40.60±7.96
NLB	10	3.6	59.80±15.40 [*]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs control group

结果表明: 与对照组相比, 神乐康(9 g/kg)可明显延长小鼠的睡眠时间($P < 0.01$), 脑力宝(3.6 g/kg)可显著延长小鼠的睡眠时间($P < 0.05$)。

2.4 神乐康对阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的影响

取小鼠100只, 随机分成5组, 每组20只, 雌雄各半, 设对照组(0.5%CMC), 脑力宝组(3.6 g/kg), 神乐康组(9, 3, 1 g/kg), 以小鼠翻正反射消失1

min以上为动物入睡标准。每组先灌胃给药, 1 h后腹腔注射戊巴比妥钠30 mg/kg, 记录注射戊巴比妥钠30 min内各组入睡动物数。结果见表4。实验结果用阳性反应动物数/组内动物总数表示, 以确切概率法作统计处理。

Tab 4. Effect of SIK on hypnosis in mice post-treated with hypotreshold dose pentobarbital

Group	Mice	Dose (g/kg)	Number of sleeping mice/number in group
Control	20		0/20
SIK	20	9	5/20 [*]
	20	3	1/20
	20	1	0/20
NLB	20	3.6	6/20 [*]

* $P < 0.05$, vs control group

结果表明: 与对照组相比, 神乐康(9 g/kg)及脑力宝(3.6 g/kg)可显著增加阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的入睡个数($P < 0.05$)。

2.5 神乐康对小鼠再入睡试验的影响

取小鼠50只, 随机分为5组, 每组10只, 设对照组(0.5%CMC), 脑力宝组(3.6 g/kg), 神乐康组(9, 3, 1 g/kg), 各组均腹腔注射戊巴比妥钠50 mg/kg, 当鼠睡眠醒来后, 立即灌胃药物, 观察小鼠是否又进入睡眠, 比较各组再入睡动物个数。结果见表5。

Tab 5. Effect of SIK on hypnosis in mice pre-treated with pentobarbital

Group	Mice	Dose (g/kg)	Number of resleeping mice (n)
Control	10		0
SIK	10	9	0
	10	3	0
	10	1	0
NLB	10	3.6	0

结果表明: 与对照组相比, 神乐康及脑力宝均无促进小鼠再入睡作用。

2.6 神乐康抗电惊厥作用

筛选电惊厥合格小鼠50只, 雄性, 随机分为5组, 每组10只, 设对照组(0.5%CMC), 脑力宝组(1.8 g/kg), 神乐康组(27, 9, 3 g/kg), 各鼠均灌胃给药, 每日一次, 连续7 d, 末次给药后1 h, 相同参数下再次测定动物电惊厥发生数。结果见表6。实验结果以确切概率法作统计处理。

Tab 6. Antagonism of SLK on electric shock in mice

Group	Mice	Dose (g/kg)	Animal number of electric shock	
			pre-treating	post-treating
Control	10		10	10
SLK	10	27	10	4 *
	10	9	10	7
	10	3	10	10
NLB	10	1.8	10	5 *

* $P < 0.05$ vs control group

结果表明, 与对照组相比, 神乐康(27 g/kg)、脑力宝(1.8 g/kg)对小鼠电惊厥有显著的保护作用($P < 0.05$)。

3 讨 论

神经衰弱是一种多因素的疾病, 其确切病因不明, 主要临床症状有失眠、注意力不集中、记忆力减退等。目前传统的治疗方法多采用脑干网状结构上行激活系统抑制剂, 但该类药物副作用大, 长期应用有依赖性, 而神乐康为纯中药制剂。本实验结果表明神乐康可提高小鼠Y-迷宫实验的学习成绩, 但不提高记忆成绩; 表明神乐康可提高新行为的获得和发展, 但不改善获得的经验的保持和再现。神乐康可抑制小鼠自主活动; 经与经典镇静催眠药戊巴比妥钠的相互作用实验结果表明, 神乐康

可促进阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的入睡, 并延长戊巴比妥钠小鼠睡眠的时间, 但不增加戊巴比妥钠小鼠的再入睡动物个数; 表明其有镇静作用, 但无维持生理睡眠作用; 提示本品临床应用可能可以避免镇静催眠药常见的头昏、嗜睡等不良反应。经电惊厥实验表明, SLK具有抗电惊厥作用。由此可见神乐康具有安神、宁志、镇痉熄风之功效, 对神经衰弱有一定的治疗基础。神乐康对神经衰弱治疗作用可能与其影响中枢单胺类递质及其代谢产物有关。本室对神乐康作用机理研究结果表明, 本药可增加边缘区和纹状体内DA合成、释放和增加其代谢速率, 而人类的边缘系统和纹状体, 尤以前者对情感和情绪活动关系密切, 单胺类神经递质为此二部位已知的主要神经递质之一, 其含量的改变会影响人类的情感与情绪状态。

参 考 文 献

- 1 王旭敏, 周素娣, 李静瑜. 神乐康中钩藤碱的双波长薄层扫描定量法. 中国药科大学学报, 1997, 28(2): 97
- 2 韩怡凡, 陈先瑜. 樟柳碱及其它胆碱能药物对小鼠空间分辩学习和记忆的影响. 中国药理学报, 1983, 4(4): 220
- 3 伍杰雄, 王锦群. 滋肾宁神丸对小鼠行为的影响. 中草药, 1993, 24(7): 360
- 4 许慧琪, 朱荃, 徐立, 等. 人培与野生天麻药理作用的比较研究. 南京中医学院学报, 1986, 4: 35

Influence of SLK on CNS of Mice

Chen Zhen, Guo Qinglong¹, Yu Zhongxiao

Department of Pharmacology, Department of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract SLK(3, 9 g/kg, ig) could markedly facilitate the learning of mice. SLK(3, 9 g/kg, ig) could inhibit the spontaneous activity in mice. SLK(9 g/kg) could prolong the sleeping time in mice induced by pentobarbital, increase the number of sleeping mice induced by pentobarbital under threshold dose and had no rehypnotic effect on mice induced by pentobarbital. SLK(27 g/kg, ig) could noticeably protect the mice in electric shock.

Key words SLK; Learning and memory; Spontaneous activity; Sleeping time; Electric shock