

## 缬草挥发油与水提物镇静催眠作用比较研究

丁菲<sup>1</sup> 方颖<sup>1</sup> 文莉<sup>2</sup> 刘焱文<sup>1</sup> (1.湖北中医药大学中药资源与中药复方教育部重点实验室 武汉 430065;2.湖北中医药大学药理教研室)

**摘要** 目的:了解缬草镇静催眠的主要药效物质,为深入研究其有效成分提供物质基础。方法:通过缬草挥发油急性毒性实验,了解挥发油毒性的大小,确定药效实验剂量。采用镇静催眠的药效学实验,比较缬草挥发油与水提物协同戊巴比妥钠对小鼠的催眠作用。结果:小鼠灌胃缬草挥发油的LD<sub>50</sub>为278.99 g·kg<sup>-1</sup>(以生药计),从而确定药效试验的给药剂量为高剂量组(85.71 g·kg<sup>-1</sup>)、中剂量组(57.14 g·kg<sup>-1</sup>)和低剂量组(28.57 g·kg<sup>-1</sup>);缬草镇静催眠药效学实验表明,缬草挥发油可促进小鼠入睡效率,延长小鼠睡眠时间;水提物仅可延长小鼠的睡眠时间,与水提物相比,缬草挥发油能有效延长小鼠的睡眠时间。结论:缬草挥发油的镇静催眠效果明显优于其水溶性物质。

**关键词** 缬草挥发油;水提物;镇静催眠作用

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2011)10-1411-03

### Comparative Study on Sedative and Hypnotic Effects of Volatile Oil and Water Extract from Valerian

Ding Fei<sup>1</sup>, Fang Ying<sup>1</sup>, Wen Li<sup>2</sup>, Liu Yanwen<sup>1</sup> (1. Education Key Laboratory of Chinese Medicine Resources and Chinese Herbal Compound, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Dept. of Pharmacology, Hubei University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT Objective:** To understand the primary materials from valerian with sedative and hypnotic effects to provide basis for further research on the effective component. **Method:** Through the acute toxicity test, the toxicity of valerian volatile oil could be detected to decide the dosage in the efficacy trials. Through the sedative and hypnotic experiment, the cooperative effects of valerian volatile oil and water extract with pentobarbital sodium in mice were studied and compared. **Result:** The LD<sub>50</sub> of valerian volatile oil in mice was 278.99 g·kg<sup>-1</sup> (calculated by crude drug), and the determined dosage in the efficacy trials was high dosage group of 85.71 g·kg<sup>-1</sup>, middle dose group of 57.14 g·kg<sup>-1</sup> and low dose group of 28.57 g·kg<sup>-1</sup>. Valerian volatile oil could obviously improve the sleep efficiency and prolonged the sleep time of mice. The water extract prolonged the sleep time only and valerian volatile oil showed more promising effect. **Conclusion:** The sedative and hypnotic effects of valerian volatile oil are obviously better than those of the water extract.

**KEY WORDS** Valerian volatile oil; Water extract; Sedative and hypnotic effects

缬草 (*Valeriana officinalis* L.) 系败酱科 (*Valerianaceae*) 缬草属 (*Valeriana*) 多年生植物, 药用根及根茎, 具有镇静安神、解痉止痛等功效, 在国内外均有应用<sup>[1]</sup>。据文献报道, 缬草含有挥发油、环烯醚萜类、黄酮类、生物碱类等化学成分, 缬草挥发油具有较好镇静催眠的作用<sup>[2]</sup>。研究表明, 缬草挥发油主要成分冰片酯无法解释总提取物的镇静活性<sup>[3]</sup>; 此后的研究发现缬草三酯仍然不能解释缬草的镇静活性, 且有研究证实缬草水提物也有镇静活性。故目前虽已确定挥发油部位确定为镇静催眠有效部位, 但缬草镇静催眠作用的主要药效物质基础尚不明确, 即缬草挥发油是否为主要有效部位, 或其非挥发油部位是否为镇静催眠的主要活性物质有待进一步研究。本文通过对缬草挥发油与其水提物的药理学比较研究, 以期探讨缬草镇静催眠的药效物质基础。

### 1 实验材料

#### 1.1 实验动物

昆明种小鼠, 体质量 18 ~ 22 g, 雌雄各半, 由湖北省实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK (鄂) 2008-0005; 温度 22 °C, 相对湿度 50% ~ 70%。

#### 1.2 药物和试剂

0.9% 氯化钠注射液 (武汉滨湖双鹤药业有限责任公司, 批号: 100920103); 吐温-80 (武汉市中天化工有限责任公司); 羧甲基纤维素钠 (天津市科密欧化学试剂有限责任公司, 批号: 20100110); 戊巴比妥钠 (bioszune life sciences dep., 批号: 018K0754); 艾司唑仑片 (湖北制药有限公司, 批号: 20100303); 缬草于 2009 年 6 月采于湖北民族学院栽培基地。

#### 1.3 供试药物的制备

称取 2 kg 缬草干药材, 水蒸汽蒸馏提取, 得缬草挥发油; 将蒸馏过程的水提取液滤过, 浓缩至 2

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 30500053); 湖北省教育厅科学技术研究计划 (编号: Q20101806)

通讯作者: 刘焱文 Tel: 15327285560 E-mail: ywliu@public.wh.hb.cn

L,用60%乙醇醇沉,滤过,滤液减压回收溶剂,得缬草水提物;挥发油得率为1.32%,水提物得率为7%。上述提取物分别加入1%的吐温-80及1%浓度为0.3% CMC-Na溶液,用生理盐水稀释制成不同浓度的混悬液(以生药计算),作为供试品药液。以含1%的吐温-80及1%浓度为0.3% CMC-Na溶液的生理盐水为空白对照液。取艾司唑仑片2.5 mg碾成粉末,溶于10 ml生理盐水中,摇匀,作为阳性对照液。

## 2 方法与结果

### 2.1 缬草挥发油灌胃急性毒性实验

预实验:根据文献报道缬草挥发油引起小鼠0~100%死亡率的致死量范围,将最高浓度的药液定为800 g生药·kg<sup>-1</sup>[4]。将小鼠分为4组,每组3只,用1:2剂量给药(800 g生药·kg<sup>-1</sup>,400 g生药·kg<sup>-1</sup>,200 g生药·kg<sup>-1</sup>,100 g生药·kg<sup>-1</sup>),得出100%致死量为400 g生药·kg<sup>-1</sup>。0%致死量为200 g生药·kg<sup>-1</sup>。

小鼠50只,雌雄各半,按体质量随机分为5组,每组10只,各组动物均灌胃给药,给药容量为20 ml·kg<sup>-1</sup>。根据预实验结果,最高剂量组为400 g·kg<sup>-1</sup>,最低剂量组为200 g·kg<sup>-1</sup>,组间剂量之比为1:0.85。给药前禁食(不禁水)12 h,饲养观察7 d,记录小鼠的死亡情况。采用BLISS法计算小鼠的半数致死量(LD<sub>50</sub>)<sup>[5]</sup>,结果见表1。由实验可知在小鼠灌胃给予挥发油后,各组小鼠均出现毒性反应,小鼠出现精神萎靡,活动减少,行动迟缓,甚至出现死亡等现象,剂量越高,毒性症状越明显,各组未死亡小鼠在12 h内恢复正常活动,1周内体质量均较给药前明显增加。结果表明:小鼠灌胃给予缬草挥发油,LD<sub>50</sub>为278.99 g·kg<sup>-1</sup>,95%可信限为250.78~310.37 g·kg<sup>-1</sup>。

表1 缬草挥发油小鼠急性毒性实验结果

组别(N)	鼠数(只)	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	死亡数(只)	死亡率(%)	半数单位(Y)	LD <sub>50</sub> (g·kg <sup>-1</sup> )	95%可信限(g·kg <sup>-1</sup> )
1	10	400.00	10	100	7.33		
2	10	342.86	8	80	5.84		
3	10	285.71	5	50	5.00	278.99	250.78~310.37
4	10	242.86	3	30	4.48		
5	10	200.00	0	0	0.00		

## 2.2 缬草挥发油对戊巴比妥钠的协同作用<sup>[6]</sup>

2.2.1 缬草挥发油对戊巴比妥钠阈下催眠作用的影响 按照《中药新药临床研究指导原则》剂量选择的方法,采用缬草挥发油急毒LD<sub>50</sub>的十分之一开

始实验,首先确定挥发油有效剂量,然后确定给药剂量。水提物给药剂量与挥发油相同。取小鼠80只,雌雄各半,随机分为8组,分别为生理盐水组、阳性对照组(0.05 g·kg<sup>-1</sup>)、挥发油高剂量组(85.71 g·kg<sup>-1</sup>)、挥发油中剂量组(57.14 g·kg<sup>-1</sup>)、挥发油低剂量组(28.57 g·kg<sup>-1</sup>)、水提物高剂量组(85.71 g·kg<sup>-1</sup>)、水提物中剂量组(57.14 g·kg<sup>-1</sup>)、水提物低剂量组(28.57 g·kg<sup>-1</sup>);各组动物均灌胃给药,给药容量为20 ml·kg<sup>-1</sup>;30 min后腹腔注射戊巴比妥钠26 mg·kg<sup>-1</sup>,记录注射后15 min内小鼠翻正反射消失达1 min以上的鼠数为入睡动物数,测小鼠睡眠发生率,用χ<sup>2</sup>检验进行统计学处理,结果见表2。结果表明:缬草挥发油剂量组15 min内小鼠的入睡率与生理盐水组比较,差异有统计学意义(P<0.05),显示缬草挥发油3个剂量组均可明显提高小鼠入睡率,且剂量越大,入睡率越大;水提物组15 min内小鼠的入睡率与生理盐水组比较差异无统计学意义(P>0.05),显示缬草水提物不能提高小鼠入睡率,以上表明挥发油在本实验所用剂量范围内增加小鼠入睡率的效果较水提物强。

表2 缬草挥发油对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠作用的影响

组别	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	鼠数(只)	睡眠数(只)	入睡率(%)
生理盐水组	-	10	0	0
阳性对照组	0.05	10	9	90*
挥发油高剂量组	85.71	10	8	80*
挥发油中剂量组	57.14	10	6	60*
挥发油低剂量组	28.57	10	2	20*
水提物高剂量组	85.71	10	0	0
水提物中剂量组	57.14	10	0	0
水提物低剂量组	28.57	10	0	0

注:与生理盐水组比较,\*P<0.05。

### 2.2.2 缬草挥发油对戊巴比妥钠催眠时间的影响

取小鼠80只,雌雄各半,按“2.2.1”项下随机分为8组,各组动物均灌胃给药,给药容量为20 ml·kg<sup>-1</sup>;30 min后腹腔注射戊巴比妥钠45 mg·kg<sup>-1</sup>,以小鼠翻正反射消失至恢复的时间为睡眠持续时间,用t检验进行统计学处理,结果见表3。研究结果表明,除水提物低剂量组外,其他组小鼠睡眠持续时间与生理盐水组比较,差异均有统计学意义(P<0.01),提示缬草挥发油与水提物均能不同程度的延长小鼠睡眠时间;安定组与其他组小鼠睡眠持续时间比较,差异有统计学意义(P<0.01);缬草挥发油低剂量组小鼠睡眠持续时间与水提物各剂量组比

较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示缬草挥发油与水提物对小鼠均有镇静作用,挥发油的镇静效果强于水提物。

表3 缬草挥发油对小鼠戊巴比妥钠催眠时间的影响

组别	剂量( $g \cdot kg^{-1}$ )	鼠数(n)	睡眠持续时间(min)
生理盐水组	-	10	9.00 ± 5.33
阳性对照组	0.05	10	108.25 ± 16.46 <sup>a</sup>
挥发油高剂量组	85.71	10	59.70 ± 14.67 <sup>ab</sup>
挥发油中剂量组	57.14	10	68.10 ± 4.33 <sup>ab</sup>
挥发油低剂量组	28.57	10	48.10 ± 5.85 <sup>ab</sup>
水提物高剂量组	85.71	10	34.50 ± 6.00 <sup>abc</sup>
水提物中剂量组	57.14	10	23.30 ± 10.49 <sup>abc</sup>
水提物低剂量组	28.57	10	13.90 ± 8.61 <sup>bc</sup>

注:与生理盐水组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与阳性对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与挥发油低剂量组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

缬草提取物及其制剂十分畅销,销售额列植物药前10名<sup>[7]</sup>,主要用于睡眠镇静、解除胃肠痉挛、神经性头痛、胃肠胀气等症,在我国民间缬草长期以来一直作为镇静药,早在明代《本草纲目》中就有记载,其疗效也一直被研究者所关注,但缬草在我国开发利用较少,至今我国药典尚未收载,因此,缬草作为镇静药极具开发利用前景。

据文献报道,缬草挥发油具有一定毒性<sup>[4]</sup>,其中水提物未见毒性报道。急性毒性试验是新药安全评价的一项重要内容,评价药物的安全性和有效性,故急性毒性实验应在药效学初筛后,主要药效学前做。由此,本实验在药效实验前对缬草挥发油的急性毒性进行了考察。结合药效学实验可知,缬草挥

发油的有效剂量约为LD<sub>50</sub>值的1/10,表明缬草挥发油的中毒剂量与有效剂量并不十分接近,但也提示缬草挥发油在临床应用时,其剂量选择仍需慎重。本实验结果表明,缬草挥发油能明显增加阈下剂量戊巴比妥钠引起的小鼠入睡率,并能显著延长催眠剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间;相同剂量的缬草水提物延长催眠剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间较挥发油短,提示缬草挥发油与水提物均有神经中枢抑制作用,挥发油的抑制作用强于水提物。

综上所述,缬草挥发油的镇静催眠效果明显优于其水溶性物质,从而确定了缬草挥发油为该中药的主要有效物质,这对于诠释缬草的药效物质基础具有重大意义。

### 参 考 文 献

- 1 鄯建坤,屈会化,栾新慧. 缬草属植物化学成分及药理研究概况[J]. 中国药理学杂志,2002,37(10):729-733
- 2 周霆,黄宝康. 缬草挥发油的化学成分及药理活性研究进展[J]. 时珍国医国药,2008,19(11):2663-2664
- 3 黄宝康,郑汉臣,秦路平. 缬草属植物的镇静催眠作用及机制[J]. 药学实践杂志,2007,25(3):134-136
- 4 徐红,袁惠南,潘丽华,等. 缬草挥发油对中枢神经系统药理作用的研究[J]. 药物分析杂志,1997,17(6):399-401
- 5 祝清芬,候传香. 替莫唑胺的小鼠急性毒性试验[J]. 药品评价,2005,2(3):194-196
- 6 陶涛,朱全红. 缬草镇静催眠作用的研究[J]. 中药材,2004,27(3):208-209
- 7 邵云东,高文远,刘丹,等. 植物提取物的质量控制[J]. 中国中药杂志,2003,28(10):899-903

(2011-06-03 收稿 2011-07-14 修回)

## 《中国药师》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国药师》1998年6月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北医学优秀精品期刊,国内各大检索数据库和《国际药文摘》收录,2010年被遴选进入WHO西太平洋地区医学索引。设有“研究论文”“继续教育”“药学进展”“研究报告”“药学与临床”“药品监管”“综述与专论”“科技交流”“医药信息”栏目,国内统一刊号CN42-1626/R,月刊,大16开152页,每期定价18.00元,全年216.00元,邮发代号38-325,漏订者可向编辑部补订。地址:湖北省武汉市兰陵路2号《中国药师》发行部,邮编:430014,电话:027-82778580,82835077。杂志网址:<http://www.zgys.org>。在线投稿网址:<http://tg.zgys.org>,投稿备份信箱zgysyg@163.com。欢迎踊跃投稿!

该刊早在2003年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,成为受作者青睐的重点。编辑部承诺:在作者密切配合下,70天内可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文60天左右内刊登;国家级基金首发论文30天左右刊登。