

睡眠障碍动物实验研究主题状况及分析

★ 胡斌 (河南中医学院针灸推拿学院 郑州 450008)

★ 马巧琳 (河南中医学院 郑州 450008)

★ 指导:高希言 (河南中医学院 郑州 450008)

关键词:睡眠障碍;动物实验;综述

中图分类号:R 965 文献标识码:A

睡眠是人体的一种特殊的运动形式,是人体所具有的一种规律性的自我保护性抑制,意义在于调节人体与环境的昼夜变化,使其协调统一,从而保证人体生理和生态活动的相对稳定,提高人体的免疫能力与适应性。近年来随着社会的发展,睡眠障碍以及由其所引发的各种问题日益增多,虽然何谓睡眠障碍(疾病),至今尚未有明确的界定,睡眠的机理也尚未探明,但有关睡眠及睡眠障碍的临床及实验科研从未停止并日益成为生命科学及医学领域研究的热点,其中睡眠障碍相关动物实验是当前睡眠学科研的一大难点。本文就近期睡眠障碍相关动物实验研究主题状况进行综述,试就存在的问题及未来的研究方向和前景做一探讨。

1 动物实验研究主题状况

1.1 对睡眠固有机制的探索性研究 李求实等^[1]观察睡眠剥夺(SD)后大鼠各脑区脑组织 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(GLU)含量(高效液相色谱法测定)、GABA/GLU 值,认为睡眠剥夺导致大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量及比例的改变,是睡眠剥夺过程的神经生物学机制之一。宋国萍^[2]等用免疫组化的方法测量脑中 fos 蛋白的表达,观察不同时段睡眠剥夺对大鼠脑内 c-fos 表达的影响,探索睡眠剥夺的脑机制。郑乐颖等^[3]采用荧光法分别测定水上转盆睡眠剥夺 24、48、72 小时大鼠模型下丘脑和脑干 5-HT(5-羟色胺)、5-HIAA 含量,探讨长时间睡眠剥夺对大鼠脑 5-HT 代谢及行为的影响,认为长时间睡眠剥夺对大鼠行为的影响是一个由兴奋到抑制的过程,这种变化可能与下丘脑和脑干的 5-HT 代谢有关。吴兴曲等^[4]采用小平台水环境法制作大鼠睡眠剥夺模型,以黄嘌呤氧化酶法测定睡眠剥夺后大鼠额叶、海马、脑干和下丘脑 SOD 含量变化,研究睡眠剥夺对大鼠脑组织 SOD 的影响,探讨睡眠

剥夺引起的脑损害机制,认为睡眠剥夺过程可能存在自由基损害影响。王升旭等^[5]采用高效液相色谱法测定睡眠剥夺后大鼠额叶皮质、脑干、下丘脑等脑 GABA(γ -氨基丁酸)、GLU(谷氨酸)含量及比例的变化,观察睡眠剥夺对大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量的影响,研究睡眠剥夺的机制,发现睡眠剥夺可伴有大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量及比例的变化。

1.2 药效学研究 张华^[6]通过检测大鼠脑脊液(CSF)中前列腺素(PG)的含量,探讨保神开郁冲剂治疗失眠的机理,推测保神开郁冲剂是通过提高 PGD2 的含量而作用于睡眠-觉醒机制。刘彬^[7]通过建立失眠大鼠模型,予保神开郁冲剂高、低剂量组及各对照组灌胃治疗,利用荧光分光光度法检测大鼠中脑、桥脑、延脑等 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)含量的变化,分析保神开郁冲剂增加深睡,提高睡眠质量的机理,认为保神开郁冲剂增加深睡的内在机理是影响脑内 5-HT、NA、DA 的含量而作用于睡眠-觉醒机制的。饭冢进^[8]测定戊巴比妥钠睡眠持续时间、下丘脑 NA 代谢转换,探讨当归芍药散对卵巢摘除动物模型睡眠障碍的作用机理,认为当归芍药散对动物模型睡眠的改善可能与抑制了下丘脑 NA 的代谢转换亢进有关。苏晶等^[9]采用准弹性光散射测定大鼠脑神经细胞的电泳速度,荧光偏振测定大鼠脑神经细胞膜荧光偏振度研究调理阴阳方对倒班大鼠脑神经细胞膜的作用,认为该方能调节神经细胞膜的流动性,具有保护神经细胞膜和神经细胞功能的作用且具有双向调节功能,并发现倒班综合精神神经系统症状可能与中枢神经细胞的功能活动有关。吴兴曲等^[4]采用黄嘌呤氧化酶法测定睡眠剥夺后大鼠额叶、海马、脑干和下丘脑 SOD 含量变化并

观察黄芪干预对 SOD 活性的影响,认为睡眠剥夺过程可能存在自由基损害影响,黄芪有一定的抗氧化应激作用。王芳等^[10]采用纸电泳双波长扫描法测定小鼠不同脑区中 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸(Glu)含量,研究褪黑素对睡眠的调节作用及与脑内氨基酸递质的关系,认为褪黑素促眠作用可能与小鼠下丘脑中 GABA 含量升高有关。李哲^[11]用 RIA 法检测灌服酸枣仁汤后小鼠脑组织 LEK(亮氨酸脑啡肽)、 β -EP(β -内啡肽),DynA1-13(强啡肽 A1-13)等内啡肽物质的含量变化,以探索这些物质在服用酸枣仁汤后可能起到的作用,认为酸枣仁汤的镇静催眠作用可能与 β -EP 及 DynA1-13 的升高有关。

经方:饭冢进^[12]对柴胡加龙骨牡蛎汤对 EI 小鼠白发运动量及睡眠的影响进行研究,认为该方对于因紧张等兴奋引起的睡眠障碍有效。早苗富士子^[13]对柴胡加龙骨牡蛎汤对茶碱中枢兴奋作用的影响进行研究,认为该方有益于减轻茶碱的中枢兴奋作用。松田宗人^[14]对黄连解毒汤、柴胡加龙骨牡蛎汤和加味归脾汤对长期单独饲养小鼠戊巴比妥诱发睡眠的作用进行研究,证实了上述三方治疗失眠的效果。Saito^[15]对酸枣仁汤对不同应激状态的病理模型小鼠戊巴比妥睡眠时间的变化进行研究,结果表明该方确有催眠作用并具特殊活性。

自拟方:霍长虹等^[16]对合欢皮水煎剂催眠作用进行药理研究,认为合欢皮具有双向调节作用,在临床用于失眠症时以较低剂量为佳。

中成药及保健品:马志义等^[17]对补脑丸对小鼠的镇静催眠作用进行研究,证实的确有效。田新英等^[18]对促睡眠植物提取液调节大鼠觉醒-睡眠周期进行研究,证实该药有镇静催眠效果。庞辉群^[19]对健脑导眠冲剂对小鼠睡眠的影响进行研究,结果显示该药有活血化瘀、提高应激能力、镇静、促眠作用,提示其通过养心安神、交通心肾而达到避免早醒、减少梦幻之目的。王志平等^[20]对利脑康药理学进行研究,发现该药能明显延长全脑缺血的存活时间,高、中剂量组均能提高小鼠抗疲劳的能力,有明显促眠的作用。关建红等^[21]对玫瑰晚茶抗疲劳和镇静催眠作用进行研究,认为该药具显著抗疲劳及镇静催眠作用,是一个适用于紧张状态人群及失眠症患者晚间饮用,有利于放松心神、消除疲劳和促进睡眠的保健茶剂。明亮等^[22]对脑乐静口服液进行药理研究,发现脑乐静口服液毒性小,有一定的镇静、催眠及抗惊厥作用。邓江等^[25]对脑灵素胶囊对小鼠大脑耐缺血能力及阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠的影响进行研究,认为脑灵素胶囊具有明显抗脑缺

血作用及催眠作用。姚权瑞^[24]对脑智灵药理作用进行研究,认为本品具有补肾壮阳、增强小鼠记忆力、镇静催眠、增加小鼠免疫器官-胸腺及脾脏重量、提高免疫功能、抗暴、抗疲劳、抗缺氧、降压等作用。吴启端等^[25]对清脑复神液主要药效学进行研究,结果证实该药确有治疗神经衰弱、失眠、顽固性头痛、脑震荡后遗症所致的头痛、眩晕、健忘、失眠等症的功效。向绍杰等^[26]对茸血补脑液药效学进行研究,证实本品确有催眠、镇静、抗疲劳作用,并能改善环磷酸胺所致肾阳(精)虚模型小鼠的肾阳(精)虚症状,对模型小鼠血液红、白细胞的恢复,抑制模型小鼠体重减轻,抗胸腺和脾脏萎缩均有一定的作用。丁伯平等^[27]对益脑胶囊药效学进行研究,认为本品具有较好镇静、诱导催眠、耐缺氧、抗疲劳作用。

西药:张连龙等^[28]对脑白金胶囊改善睡眠作用进行研究,认为脑白金(褪黑素)胶囊有促眠作用。

外用药:赵一等^[29]对失眠安贴催眠作用的实验研究证实本品具促眠及延长睡眠时间的作用。

非药物疗法:王频等^[30]对脑电-穴位反馈对咖啡因致皮层兴奋大鼠白发脑电的影响进行研究,实验运用生物信息反馈的方法,结合中医学的腧穴理论,将由信号发生器模拟的 δ 波经脑户和神庭两穴,导入皮层兴奋大鼠大脑,观察 δ 波对皮层兴奋大鼠 EEG 的影响,为进一步确定脑电-穴位反馈疗法可能具有的镇静催眠作用提供了客观指标。

2 讨论

睡眠机制研究是目前研究的一大热点,研究内容带有相当的探索性,这是由整个睡眠学及睡眠实验研究的发展特点决定的。同时目前来看实验条件相对简陋,缺乏好的实验室环境、先进的无创伤的检测设备,也制约睡眠障碍科研的发展。且研究内容也反映了睡眠机制的复杂性。睡眠是一个特殊而复杂的生理现象,它的确切机制和功能至今远未探明,但从现有的研究成果来看,它涉及生物体多系统。目前大体认为睡眠具有促进脑功能的发育和发展、保存脑的能量、巩固记忆及保证大脑发挥最佳功能状态、促进机体生长、延缓衰老、增强机体的免疫机制、保护中枢神经系统等功能,因此,未来的实验研究可围绕整个生物体进行内涵和外延的多方研发。

从睡眠障碍病种分类上来看,近年的研究主要集中在失眠相关疾病上,对失眠外睡眠障碍的研究较少。动物试验的最终目的是为临床服务的。现代睡眠疾病的分类,主要根据睡眠结构的特点加以确定,包括内源性睡眠障碍、外源性睡眠障碍、昼夜节律性睡眠障碍、睡眠与觉醒节律的异常、睡眠伴随内

科或精神科疾病,以及确认的一些与睡眠有关的障碍。目前通常认为睡眠障碍主要包括:睡眠期间的固有障碍(疾病)(如失眠、嗜睡、睡行症、夜惊等),睡眠期间伴随障碍(疾病)(睡眠癫痫、睡眠头痛等),睡眠期间相关疾病(疾病)(如在睡眠期间发生的各种疾病等)。近年的睡眠障碍动物实验主要用于研究药物的镇静、催眠作用,即主要针对入眠进行研究,因此种类单调,尚存在大片空白领域。

近年的睡眠障碍动物实验大多仍为疗效验证性实验,并且主要集中在对药物疗效进行验证上。目前临床用于调整睡眠的方法主要有口服西药、中药汤药、中成药,外用药物,针灸体针、头针、耳针,推拿、足疗、刮痧,耳穴贴压、穴位贴敷,气功疗法,心理疗法,音乐疗法,理疗仪器疗法,松弛疗法,运动疗法,水疗,作业疗法等,从临床调整睡眠障碍疗法的多样性来看,有关非药物类疗法的研究较少,而从临床观察许多非药物类疗法的疗效是可以肯定的,因此其疗效评价、机理探讨等实验研究应该进一步的受到重视。

从相关药物研究来看,对中药的研究占优势。对于睡眠医学而言,由于现代医学过分强调病因学的诊断和针对性的治疗,不可避免的会产生某些不足,中医学的整体观念、系统论思想、双向调节理论正好可以弥补现代医学的某些不足,因此临床的发展对包括中医睡眠生理学、中医睡眠病理学、中医睡眠医学方法学等在内的中医睡眠学的基础研究提出了新的挑战。同时睡眠障碍动物实验可以对各种自然条件进行严密的监控,摆脱许多偶然性因素的干扰,可以重现某些现象,对其进行对照比较分析,对各种睡眠生理现象、病理现象间的联系和关联程度进行研究,揭示各种现象的规律,从而更好的指导临床,因此对中药调整睡眠的作用及机理进行动物研究是中医睡眠学自身体系的进一步完善和层次的进一步加深。

参考文献

- [1]李求实,王升旭. REM睡眠剥夺后大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量的变化[J]. 华南国防医学杂志, 2002, 16(3): 1
- [2]宋国萍, 皇甫恩, 苗丹民, 等. 不同时段睡眠剥夺对大鼠脑内AA0h表达的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2002, 10(2): 103
- [3]郑乐颖, 季红光, 王海明, 等. 睡眠剥夺对大鼠脑5-羟色胺代谢及行为的影响[J]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science, 1998, 7(4): 256
- [4]吴兴曲, 杨来启, 王晓峰, 等. 睡眠剥夺对大鼠脑组织SOD的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2002, 20(3): 761
- [5]王升旭, 李求实. 睡眠剥夺对大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 888
- [6]张华. 保神开郁冲剂对大鼠脑脊液中前列腺素含量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(6): 376
- [7]刘彬, 臧佩林. 保神开郁冲剂影响失眠鼠中枢递质的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(2): 92
- [8]饭冢进. 柴胡加龙骨牡蛎汤对EI小鼠自发运动量及睡眠的影响[J]. 日本东洋医学杂志, 1996, 46(6): 89
- [9]苏晶, 程士德, 齐治家, 等. 调理阴阳方对倒班大鼠脑神经细胞膜作用的研究[J]. 中国医药学报, 1996, 11(2): 30
- [10]王芳, 李经才, 徐峰, 等. 褪黑素对睡眠的调节作用及与脑内氨基酸递质的关系[J]. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(6): 863
- [11]李哲. 酸枣仁汤对小鼠脑组织内啡肽的影响[J]. 河南中医, 2001, 21(5): 21
- [12]饭冢进. 当归芍药散对卵巢摘除动物模型睡眠障碍的作用机理的探讨[J]. 和汉医药学杂志, 1996, 13(4): 418
- [13]早苗富士子. 柴胡加龙骨牡蛎汤对茶碱中枢兴奋作用的影响[J]. 国外医学中医中药分册, 1999, 21(2): 53
- [14]松田宗人. 汉方药对长期单独饲养小鼠戊巴比妥诱发睡眠的作用[J]. 国外医学中医中药分册, 2001, 23(2): 94
- [15]Saito. 酸枣仁汤对小鼠戊巴比妥睡眠时间的影响[J]. 国外医学中医中药分册, 2001, 23(2): 95
- [16]霍长虹, 郝存书, 李作平, 等. 合欢皮水煎剂催眠作用的药理实验研究[J]. 河北医科大学学报, 2002, 23(4): 216
- [17]马志义, 王秉文, 刘冬平, 等. 补脑丸对小鼠的镇静催眠作用[J]. 陕西中医, 1997, 18(12): 566
- [18]田新英, 董承统. 促睡眠植物提取液调节大鼠觉醒-睡眠周期的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2003, 11(1): 36
- [19]庞辉群, 胡晓灵, 陈希元. 健脑导眠冲剂对小鼠睡眠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(2): 49
- [20]王志平, 李元平, 闫子星, 等. 利脑康抗脑缺血睡眠和抗疲劳药效学研究[J]. 山西临床医药杂志, 1999, 8(5): 742
- [21]关建红, 冯前进, 冯玛莉, 等. 玫瑰晚茶抗疲劳和镇静催眠作用的实验研究[J]. 山西中医学院学报, 2000, 1(3): 1
- [22]明亮, 李卫平, 张艳, 等. 脑乐静口服液的药理研究[J]. 安徽医科大学学报, 1997, 32(5): 235
- [23]邓江, 文国容, 金凤, 等. 脑素胶囊对小鼠大脑耐缺血能力及阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠的影响[J]. 遵义医学院学报, 2002, 25(2): 116
- [24]姚权瑞. 脑智灵药理作用研究[J]. 桂林医学院学报, 1997, 10(2): 660
- [25]吴启端, 万永奇, 邹衍衍, 等. 清脑复神液主要药效学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 141
- [26]向绍杰, 李显华, 张宏, 等. 茸血补脑液药效学研究[J]. 中成药, 1999, 21(11): 591
- [27]丁伯平, 杨解人, 陈国祥, 等. 益脑胶囊的药效学研究[J]. 中成药, 2000, 22(4): 381
- [28]张连龙, 金宗谦. 脑白金胶囊改善睡眠作用的实验研究[J]. 安徽医药, 1999, 3(1): 9
- [29]赵一, 刘方洲, 余月娟. 失眠安贴催眠作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(1): 2
- [30]王频, 杨帆, 徐国龙, 等. 脑电-穴位反馈对咖啡因致皮层兴奋大鼠自发脑电的影响[J]. 国医论坛, 2002, 17(2): 28

(收稿日期: 2005-02-02)