

苏格木勒-3汤水提物对小鼠镇静、催眠及失眠模型大鼠催眠的作用机制研究[△]

韩金美*,王树梅,萨础拉[#](内蒙古医科大学蒙医药学院,呼和浩特 010110)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3232-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.14

摘要 目的:研究苏格木勒-3汤水提物对小鼠镇静、催眠及对失眠模型大鼠催眠的作用机制。方法:将小鼠随机分为空白组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.15 mg/kg)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(90.0、45.0 mg/kg,以生药量计,下同),每组12只,各组小鼠每天灌胃给药1次,连续给药5 d,观察小鼠自主活动(活动时间和站立次数)变化及在戊巴比妥钠催眠剂量下(50 mg/kg)对小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间的影响。采用腹腔注射氯苯丙氨酸建立大鼠失眠模型,将成模大鼠随机分为模型组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.09 mg/kg)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(108.0、54.0 mg/kg),每组10只,并另取10只正常大鼠作为空白组(生理盐水,2 mL/100 g),各组大鼠每天灌胃给药1次,连续给药7 d后处死;采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠脑组织内5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的含量。结果:在镇静、催眠实验中,与空白组比较,其余各组小鼠活动时间和站立次数均显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);苏格木勒-3汤水提物高剂量组和阳性对照组小鼠入睡潜伏期均显著缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),苏格木勒-3汤水提物高剂量组小鼠睡眠持续时间显著延长($P < 0.05$)。在催眠作用机制实验中,与空白组比较,模型组大鼠脑组织内5-HT及GABA、SOD含量显著降低($P < 0.05$),IL-1 β 、MDA含量显著增加($P < 0.05$)。与模型组比较,阳性对照组和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组大鼠脑组织内5-HT含量显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);苏格木勒-3汤水提物高剂量组、阳性对照组大鼠脑组织内GABA、SOD含量显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组IL-1 β 含量显著降低($P < 0.05$),其余指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:苏格木勒-3汤水提物具有较好的镇静、催眠作用,其催眠作用机制可能与中枢神经递质5-HT、GABA及细胞因子IL-1 β 水平有关。

关键词 苏格木勒-3汤;水提物;失眠;镇静;催眠;大鼠;小鼠

Study on the Mechanism of Sedative and Hypnotic Effects of Water Extract of Sugmel-3 Decoction on Mice and Hypnotic Activity in Insomnia Model Rats

HAN Jinmei, WANG Shumei, Sachula (School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the hypnotic and sedative effects of water extract of Sugmel-3 decoction on mice and its effects on insomnia of insomnia model rats. METHODS: The mice were randomly divided into blank group (normal saline, 2 mL/100 g), positive control group (alprazolam, 0.15 mg/kg), water extract of Sugmel-3 decoction high-dose and low-dose groups

- [9] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.
- [10] 许海玉,杨洪军.整合药理学:中药现代研究新模式[J].中国中药杂志,2014,39(3):357-362.
- [11] 宗阳,孙明明,乐音子,等.基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J].中国药房,2018,29(13):1798-1802.
- [12] 赵志玥,张明雪,邹宏,等.温胆汤加减方治疗冠心病Meta分析[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(4):97-103.
- [13] 燕珊,陈群,王剑,等.黄连温胆汤对ApoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J].上海中医药大学学报,2014,28(5):61-65.
- [14] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学学报,2012,47(6):696-703.
- [15] 于泽胜,李沛纯,姚璐,等.基于NF- κ B信号转导通路的中医药干预冠心病研究进展[J].中草药,2016,47(9):1614-1618.
- [16] 潘晔,殷佳,蔡雪朦,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J].中草药,2017,48(19):4100-4104.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560705)

* 硕士研究生。研究方向:中蒙药药效物质基础研究及质量控制。电话:0417-6657613。E-mail:1508020085@qq.com

[#] 通信作者:副教授,博士。研究方向:中蒙药药效物质基础研究及质量控制。电话:0417-6657613。E-mail:haisachula@126.com

(收稿日期:2018-07-03 修回日期:2018-10-23)

(编辑:唐晓莲)

(90.0, 45.0 mg/kg, calculated by crude drug, similarly hereinafter), with 12 mice in each group. Each group was given relevant medicine intragastrically once a day, for consecutive 5 days. The change of spontaneous activity (activity time and the number of standing), the effects of hypnotic dose of pentobarbital sodium (50 mg/kg) on latency and duration of sleep were observed in mice. Insomnia rat model was induced by intraperitoneal injection of para-chlorophenylalanine. Model rats were randomly divided into model group (normal saline, 2 mL/100 g), positive control group (alprazolam, 0.09 mg/kg), water extract of Sugmel-3 decoction high-dose and low-dose groups (108.0, 54.0 mg/kg), with 10 rats in each group. Other 10 normal rats were included in blank group (normal saline, 2 mL/100 g). Other groups were given relevant medicine intragastrically once a day, and then sacrificed after consecutive administration of 7 d. ELISA assay was used to detect the contents of 5-HT, GABA, IL-1 β , SOD and MDA in cerebral tissue of rats. RESULTS: In the experiment of sedation and hypnosis, compared with blank group, the activity time and the number of standings of mice in other groups were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), sleep latency of mice was shortened significantly in water extract of Sugmel-3 decoction high-dosage group and positive control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The sleep duration of mice was prolonged significantly in water extract high-dose group of Sugmel-3 decoction ($P < 0.05$). In the experiment of hypnotic mechanism, compared with blank group, the contents of 5-HT, GABA and SOD in cerebral tissue of rats were decreased significantly in model group ($P < 0.05$), the contents of IL-1 β and MDA were increased significantly ($P < 0.05$). Compared with model group, the content of 5-HT of rats was increased significantly in positive control group, water extract of Sugmel-3 decoction high-dose and low-dose group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The contents of GABA and SOD in cerebral tissue of rats were increased significantly in water extract of Sugmel-3 decoction high-dose group and positive control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The content of IL-1 β of rats in water extract of Sugmel-3 decoction high-dose and low-dose group were decreased significantly ($P < 0.05$), the others indexes differences were not statistically significant ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The water extract of Sugmel-3 decoction has good sedative and hypnotic effects, and its hypnotic mechanism may be related to the regulation of level of 5-HT and GABA in central neurotransmitters and the cytokine IL-1 β .

KEYWORDS Sugmel-3 decoction; Water extract; Insomnia; Sedation; Hypnosis; Rats; Mice

失眠在蒙医学上指失去正常睡眠习惯、无困意、长期处于清醒状态的症状。蒙医理论认为,引起失眠的原因有劳逸失调、受到惊吓、思虑过多或者体内“赫依”(蒙医理论里具有调节人体机制平衡的物质)增多紊乱,最后导致机体失调,引起心、脑、肾、血管、神经等相关疾病^[1]。有研究发现,在睡眠-觉醒节律过程中,相关的神经递质5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、细胞因子白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等起到重要作用^[2];朱国庆^[3]发现选择性阻断脑组织内5-HT的合成,可致大鼠失眠;Sherin JE等^[4]发现增加脑组织内GABA含量,可提高慢波睡眠质量;宋媛等^[5]发现增加脑组织内IL-1 β 的含量,能治疗失眠。超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)也被发现在睡眠-觉醒节律过程中起到一定的作用^[6],当大鼠脑组织内SOD活性降低、MDA含量增加时,大鼠出现失眠症状^[7]。

蒙药苏格木勒-3汤为蒙医临床常用主治失眠的方剂,始载于《四部医典》^[8],由白豆蔻(君药)、香旱芹、葶苈组成,具有治疗失眠、消化不良等功效^[9-11]。本研究通过灌胃苏格木勒-3汤水提物观察其对小鼠自主活动(活动时间和站立次数)变化的影响,对戊巴比妥钠催眠剂量下(50 mg/kg)小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间的影响;对氯苯丙氨酸(PCPA)致失眠模型大鼠脑组织内5-HT、GABA、IL-1 β 、SOD、MDA含量的影响,初步探讨苏格木勒-3汤水提物的镇静、催眠作用及改善大鼠失眠的作用机制,为苏格木勒-3汤水提物的进一步探究提供

参考。

1 材料

1.1 仪器

BS323S电子天平(北京赛多利斯科技仪器有限公司);FW135中草药粉碎机(天津华新仪器厂);ZZ-6小鼠自主活动测试仪(成都泰盟科技有限公司);MK3全自动多功能酶标仪(德国赛默飞世尔科技有限公司);DH4000A电热恒温培养箱(天津泰斯特仪器有限公司);离心机(赛默飞世尔科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

白豆蔻、香旱芹与葶苈购自内蒙古天立药材公司,经内蒙古医科大学蒙医药学院图门巴雅尔教授鉴定为真品;注射用戊巴比妥钠粉末(德国西蒙-奥德里奇生物与化学制品有限公司,批号:101B54076,纯度: $\geq 97.0\%$);阿普唑仑片(江苏恩华药业股份有限公司,批号:H32020215,规格:0.4 mg/片);0.9%生理盐水(山东科伦药业有限公司,批号:H37022918);PCPA(美国Sigma公司);水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号:20171211);IL-1 β 试剂盒(联科生物技术股份有限公司,批号:2301b71122);5-HT试剂盒(批号:20180425)、GABA试剂盒(批号:20180425)均购自上海蓝基生物科技有限公司;SOD测试盒(批号:A001-1)、MDA测试盒(批号:A003-1)均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 动物

ICR小鼠48只,♂,体质量18~22 g,由北京海淀区

兴隆实验动物生长繁殖中心提供,动物生产合格证号:SCXK(京)2012-0004。SPF级SD大鼠50只,♀♂各半,体质量180~220 g,分笼饲养,购自北京市海淀区兴隆实验动物生长繁殖中心,动物生产合格证号:SCXK(京)2014-0004。各动物在常温安静动物室环境下正常饲养。

2 方法

2.1 苏格木勒-3汤水提物的制备

取一定量的白豆蔻、香早芹、荜茇分别加入粉碎机中粉碎,过50目筛。分别称取粉碎过筛后的白豆蔻25 g、香早芹17 g、荜茇8 g共50 g,然后加1 000 mL蒸馏水,煎煮30 min后,滤过;滤液倒入蒸发皿中,置于水浴锅蒸干,得到苏格木勒-3汤水提物浸膏,得率为18%(计算公式:滤液蒸干后质量/药材总质量×100%)。

2.2 失眠大鼠模型的制备

大鼠适应性喂养7 d后,除空白组外,其余各组大鼠每天上午8:00—9:00腹腔注射PCPA混悬液(300 mg/kg)(生理盐水溶解,pH为7~8),每天1次,连续注射2 d,观察大鼠行为。2 d后,与空白组比较,其他组大鼠出现昼夜节律紊乱、白天活动不停、毛发杂乱、兴奋性增强、攻击性增强、大便灰白等显著的行为学改变,表明大鼠失眠模型制备成功^[12]。

2.3 分组与给药

小鼠随机分为空白组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.15 mg/kg,根据成人临床常用剂量换算而得)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(90.0、45.0 mg/kg,以生药量计),每组12只,各组小鼠每天上午8:00—9:00灌胃给药1次,连续给药5 d。大鼠随机分为空白组(生理盐水,2 mL/100 g)、模型组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.09 mg/kg,根据成人临床常用剂量换算而得)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(108.0、54.0 mg/kg,以生药量计),每组10只,各组大鼠每天上午8:00—9:00灌胃给药1次,连续给药7 d。苏格木勒-3汤水提物给药剂量参考萨础拉等^[13]研究中的剂量并加以调整得到。

2.4 苏格木勒-3汤水提物对小鼠自主活动的影响

参考文献^[14]方法,在小鼠第5天给药前,先将各组小鼠投入自主活动测试仪中适应2 min,再灌胃给药,60 min后开始记录各组小鼠5 min内的活动时间和站立次数(前肢向上抬举次数)。

2.5 苏格木勒-3汤水提物对戊巴比妥钠催眠剂量下小鼠睡眠时间的影响

参考文献^[15]方法,小鼠连续灌胃5 d,末次给药1 h后,小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg),观察记录小鼠入睡潜伏期(翻正反射消失时间)和睡眠持续时间(翻正反射消失至恢复的时间)。

2.6 苏格木勒-3汤水提物对失眠模型大鼠脑组织内5-HT、GABA、IL-1 β 、SOD、MDA含量的影响

各组大鼠灌胃给药7 d后,将其断头处死,迅速取出

大鼠脑组织,经生理盐水冲洗后称质量,每只取100 mg组织加入1 mL生理盐水中,用电动匀浆器匀浆。4℃下3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm)后取上清液,于-20℃或-80℃低温保存。采用酶联免疫吸附法严格按照相应试剂盒说明书进行操作,测定各组大鼠脑组织内5-HT、GABA、IL-1 β 、SOD、MDA的含量。

2.7 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间差异比较采用单因素方差分析,两组间均数比较采用*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 苏格木勒-3汤水提物对小鼠自主活动的影响结果

与空白组比较,阳性对照组和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组小鼠的活动时间、站立次数显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),结果详见表1。

表1 各组小鼠自主活动相关指标测定结果($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 1 Determination results of autonomic activity related indexes of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	活动时间,s	站立次数
空白组	25.1±10.7	79.8±17.6
苏格木勒-3汤水提物高剂量组	16.2±8.6*	41.9±14.6**
苏格木勒-3汤水提物低剂量组	13.7±4.5	57.3±22.9*
阳性对照组	10.5±6.1	42.7±24.6**

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note:vs. blank group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 苏格木勒-3汤水提物对戊巴比妥钠催眠剂量下小鼠睡眠的影响结果

与空白组比较,苏格木勒-3汤水提物高剂量组和阳性对照组小鼠的入睡潜伏期显著缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),苏格木勒-3汤水提物高剂量组小鼠的睡眠持续时间显著延长($P < 0.05$),结果详见表2。

表2 各组小鼠睡眠相关指标测定结果($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 2 Determination results of sleep related indexes of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	入睡潜伏期,min	睡眠持续时间,min
空白组	8.3±4.9	56.4±19.1
苏格木勒-3汤水提物高剂量组	4.7±0.9*	75.6±58.2*
苏格木勒-3汤水提物低剂量组	7.0±3.4	33.5±14.5
阳性对照组	3.4±0.6**	63.7±37.1

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note:vs. blank group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.3 苏格木勒-3汤水提物对失眠模型大鼠脑组织内5-HT、GABA、IL-1 β 、SOD、MDA含量的影响结果

与空白组比较,模型组大鼠脑组织内5-HT、GABA及SOD含量显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),IL-1 β 、MDA含量显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组大

鼠脑组织内 5-HT 的含量显著增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 苏格木勒-3 汤水提物高剂量组、阳性对照组大鼠脑组织内 GABA 和 SOD 的含量显著增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 苏格木勒-3 汤水提物高、低剂量组大鼠脑组织内 IL-1 β 含量显著降低 ($P < 0.05$); 其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果详见表 4。

表 3 各组大鼠脑组织内 5-HT、GABA、IL-1 β 、MDA、SOD 的测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 Determination results of the contents of 5-HT, GABA, IL-1 β , MDA and SOD in cerebral tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	5-HT, ng/mg	GABA, ng/mg	IL-1 β , pg/mg	MDA, mmol/mL	SOD, U/mL
空白组	0.749 \pm 0.198	0.508 \pm 0.099	185.18 \pm 50.78	5.31 \pm 0.99	389.56 \pm 87.10
模型组	0.377 \pm 0.064**	0.392 \pm 0.055*	271.77 \pm 45.25*	7.05 \pm 1.17**	231.88 \pm 97.25**
苏格木勒-3 汤水提物高剂量组	1.025 \pm 0.384**	0.615 \pm 0.204*	207.62 \pm 48.48*	7.08 \pm 1.52	387.90 \pm 114.31*
苏格木勒-3 汤水提物低剂量组	0.580 \pm 0.206*	0.455 \pm 0.175	211.86 \pm 32.35*	6.55 \pm 1.22	221.80 \pm 94.22
阳性对照组	0.924 \pm 0.359**	0.690 \pm 0.260**	282.61 \pm 66.47	7.00 \pm 0.89	403.04 \pm 89.44**

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: vs. blank group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

小鼠镇静实验可通过观察小鼠的自主活动情况来反映其中枢神经系统的功能状态, 兴奋时其活动次数增加, 抑制时活动次数减少^[16]。催眠实验以动物的入睡潜伏期、睡眠持续时间及入睡率为指标评价试验药物与戊巴比妥钠的协同催眠作用^[17]。本课题组考察了苏格木勒-3 水提物对小鼠自主活动和在戊巴比妥钠催眠剂量下对小鼠睡眠的影响, 结果表明, 苏格木勒-3 汤水提物能显著减少小鼠自主活动次数, 缩短催眠剂量戊巴比妥钠引起的小鼠入睡潜伏期, 延长睡眠持续时间, 达到镇静、催眠作用。

相关研究表明, 睡眠障碍患者中枢神经系统兴奋和抑制的平衡被破坏可能与神经递质含量的改变有关^[18]。本实验采用腹腔注射 PCPA 构建动物失眠模型, 在预实验中小鼠构建失眠模型, 其死亡率为 12.5%, 而用大鼠构建失眠模型死亡率为 0, 故本研究参考陈金锋等^[19]的方法选择小鼠评价苏格木勒-3 汤的镇静、催眠作用, 选择用大鼠构建失眠模型研究苏格木勒-3 汤水提物的作用机制。结果表明, 灌胃苏格木勒-3 汤水提物后大鼠脑组织内 5-HT、GABA 含量显著增加, IL-1 β 显著减少, 推测其催眠作用机制可能与调节中枢神经递质 5-HT、GABA 及 IL-1 β 水平有关。本实验结果也为苏格木勒-3 汤水提物在治疗失眠上的应用提供了实验依据。

参考文献

[1] 《蒙古学百科全书》编辑委员会. 蒙古学百科全书: 医学卷[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2012: 123.
[2] 齐越, 王振华, 贾冬, 等. 枣参安神颗粒对失眠大鼠脑组织

中胆囊收缩素 8 及氨基酸递质的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 50-52.

[3] 朱国庆. 5-羟色胺和环磷酸腺苷对睡眠的影响[J]. 中国药理学通报, 1999, 19(2): 135-140.
[4] SHERIN JE, ELMQUIST JK, TORREALBA F, et al. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat[J]. *Neurosci*, 1998, 18(2): 4705-4721.
[5] 宋媛, 赵仓焕, 任莉, 等. 不同穴位处方麦粒灸对失眠大鼠下丘脑细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(4): 304-305.
[6] KIKUCHI K, KAWAHARA K, TANCHAROEN S, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cell[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(3): 865-874.
[7] 肖爱娇, 付勇, 王河宝, 等. 热敏灸对 PCPA 致失眠大鼠 SOD、MDA 的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(2): 44-47.
[8] 宇妥·云丹贡布. 四部医典[M]. 赤峰: 内蒙古科技出版社, 1993: 1015.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 167.
[10] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 2524.
[11] 罗布桑. 蒙药学[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2006: 125.
[12] 尚成荣, 马增春, 李海静, 等. PCPA 失眠大鼠模型的制作及其机制[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 326.
[13] 萨础拉, 呼日乐巴根, 阿拉坦敖日格乐, 等. 白豆蔻-白芷挥发油提取工艺及抗失眠药效学研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(14): 8-10.
[14] 刘瑾, 李岩, 王爱洁, 等. 桑椹补脑膏对小鼠镇静催眠作用实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(3): 17-18.
[15] 王贺超, 张宏, 张会宗, 等. 综合评价安眠方剂对小白鼠戊巴比妥钠催眠、阈下催眠量影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科学杂志, 2013, 27(9): 34-47.
[16] 涂人顺, 张国玺, 孙斌辉, 等. 关于小鼠自主活动规律的研究[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(4): 464-465.
[17] 王敏, 许春艳, 等. 近十年失眠症的研究进展[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2002, 17(4): 364-368.
[18] 游秋云, 王平, 吴丽丽, 等. 舒郁安神方对老年肝郁失眠证候模型大鼠学习记忆及脑组织谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(3): 1006-1009.
[19] 陈金锋, 高家荣, 季文博, 等. 酸枣仁-五味子药对镇静催眠作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 128-130.

(收稿日期: 2018-07-07 修回日期: 2018-09-13)

(编辑: 唐晓莲)