

缬草属植物的镇静催眠作用及机制

黄宝康, 郑汉臣, 秦路平 (第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

摘要 缬草属植物广泛分布于欧亚大陆, 其中多种具有镇静催眠活性, 在欧美国家广泛用于治疗轻中度失眠。本文对其镇静催眠的药理活性及作用机制作一概述。

关键词 缬草属; 镇静; 催眠; 作用机制

中图分类号: R931.71

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0111(2007)03 - 0134 - 04

败酱科缬草属 (*Valeriana* L.) 植物全世界约有 200 余种, 分布于欧亚大陆、南美和北美中部。在中国有广泛分布, 一些种类供药用和香料用^[1]。其中缬草 (*Valeriana officinalis*) 在世界上广泛应用, 被英、美、法、德、俄、意等 22 国国家标准收载。其制剂已成为目前欧美市场上最畅销的天然植物制剂之一。多用作镇静剂, 还被欧洲植物药治疗科学合作协会 (ESCOP) 植物药专册目录、英国植物药典的植物目录、德国 E 委员会 (德国卫生部专门负责审查植物药和药用植物制剂的委员会) 植物药专册的植物目录、法国临床植物药所收载。

同属植物蜘蛛香 (*Valeriana jatamansi* Jones) 在我国亦已有悠久的历史, 《滇南本草》及《本草纲目》中均有记载, 中国药典 1977 版也曾收载, 具有理气止痛、消炎止泻、祛风除湿的功效^[2]。其余如宽叶缬草、黑水缬草等在不同地区也多作药用。从上世纪 50 年代至今, 对于缬草属研究最为引人注目的仍集中在其镇静催眠活性。

1 缬草属植物镇静催眠的药理药效

缬草属植物根及根茎作为镇静剂用来改善睡眠已有几个世纪, 早在古希腊及古罗马时就已将缬草作为温和的镇静剂, 在西北欧缬草及其制剂也很早就作为镇静剂使用, 目前应用仍十分广泛。在中国明朝及日本古代也有使用缬草的记录。现在欧美国家用缬草及其提取物来治疗轻中度失眠十分普遍。日本的北海缬草 *V. officinalis* var *latifolia*, 印度缬草 *V. wallichii* 和墨西哥缬草 *V. edulis* Meyer 以及蜘蛛香 *V. jatamansi* Jones 目前仍是药用的商业来源。

1.1 缬草属提取物的药效 缬草属植物用于镇静催眠长期以来多以酊剂 (即乙醇提取物) 来使用的, 其总提物常包括乙醇提取物, 挥发油及水提物。最

初 1912 年 Chevalier 的研究结果表明, 缬草镇静效果是确切的并来源于挥发油组分中, 随着后来对其进行的更为精确地化学分离及结构鉴定, 这一结论越来越令人怀疑。1951 年 Gstimer 指出缬草挥发油只不过占总提取物镇静活性的 1/3, 1957 年 Stoll 的实验也证实了这点, 缬草挥发油主要成分冰片酯无法解释总提取物的活性。但进一步实验证实缬草酊剂的确具有减少小鼠自发活动和改变小鼠对外界反应的作用。

缬草属多种植物的各种提取物均显示了不同程度的镇静作用, 包括醇提物、二氯甲烷提取物以及水提物。在镇静作用方面北海缬草对戊巴比妥诱发睡眠的延长作用稍强于阔叶缬草, 对自主运动抑制作用两者无差别。国产缬草也能延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间, 抑制小鼠自发性活动, 显示良好的镇静作用。

蜘蛛香醇提取物能明显抑制小鼠的自发活动, 延长戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间, 增加入睡小鼠数; 减少小鼠扭体反应次数; 能对抗硫代氨基噻唑 (TSZ) 诱发小鼠惊厥, 对印防己毒素 (PT) 诱发的惊厥虽无明显影响, 但能明显延长其诱发惊厥潜伏期, 其抗惊厥作用可能与 γ -氨基丁酸受体 (GABA) 结合有关。蜘蛛香的水提物也能明显减少小鼠的自发活动, 显著增加阈下剂量戊巴比妥钠的催眠作用 ($P < 0.01$), 显著延长戊巴比妥钠的催眠时间 ($P < 0.05$), 并能显著减弱吗啡引起小鼠的竖尾反应^[3]。

缬草的二氯甲烷提取物对大鼠中枢神经也有抑制活性, 这种抑制作用可能不是缬草醚酯等成分引起, 而是由含量较低的其他成分所引起。

1.2 缬草属化合物组分的药效 缬草挥发油能明显抑制小鼠的外观行为活动, 显著增强戊巴比妥钠及水合氯醛对中枢神经系统的抑制作用, 对戊四氮、电刺激所致的小鼠惊厥有明显的抑制作用, 并可明显延长硫代氨基脲所致小鼠惊厥的潜伏时间。

1966 年 Thies 分离出缬草三酯并证实了其镇静

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30270152)。

作者简介: 黄宝康 (1969-), 男 (汉族), 博士, 副教授。

E-mail: hbk999@smmu.edu.cn

活性。此后对缬草镇静活性的研究主要集中在缬草三酯而非总提取物上。但缬草三酯仍然不能全部解释缬草的镇静活性,如日本北海缬草中缬草三酯含量较低,挥发油含量较高,却比中国缬草(缬草三酯含量更高)具有更强的镇静效果,明显延长由戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间,这可能与其挥发油中高含量的阔叶缬草醇倍半萜衍生物有关。后来又有研究证实缬草水提物也有镇静活性,临床试验也表明缬草水提物样品可减少受试者入睡时间并改善睡眠质量^[4]。

缬草环氧三酯对小鼠和大鼠均显示出很强的镇静、安定活性,能抑制开野实验(open-field)的定向反射,增加和延长巴比妥的睡眠作用及时间,并具有改善适应能力的作用^[5],对猫也显示安定作用。

1957年 Stoll证实缬草烷型倍半萜缬草烯酸对青蛙有镇静作用,但直至 1981年 Hendriks才对包括缬草烯酸在内的 3种缬草烷型倍半萜进行了量效关系的探讨。结果缬草烯酸和缬草醛在剂量 50 mg/kg 时表达出强烈的镇静活性,而缬草酮只有在 100 mg/kg 时才有效,缬草烯酸的镇静作用非常类似于戊巴比妥,可能也有抗抑郁活性^[6]。有研究表明缬草酞剂的镇静活性随放置时间而减少,含缬草三酯的缬草制剂也有类似现象,放置 60 d后,缬草三酯快速水解而转化为缬草醛(baldrinal)和高缬草醛(homo baldrinal)。但也有研究表明缬草三酯水解产物具有更强的镇静活性,而认为它们才是活性形式,当静脉给两种降解产物可以迅速发挥镇静作用。当含缬草三酯的乙醇提取物加入缬草挥发油,小鼠自主活动并未受到明显抑制,说明缬草三酯比挥发油更起决定性作用^[5]。

1.3 缬草复方制剂的药理药效 缬草常和香蜂花、五味子、酸枣仁以及其他具有镇静安神作用的中药配合应用。缬草常和蛇麻花(hop)制成的复方制剂 verum(Ze91019),口服 2片即能减少咖啡因引起的觉醒,剂量增加至 6片则转为抑制作用。其镇静催眠作用可能与中枢腺苷受体竞争性结合机制有关,也与其具有较高的生物利用度有关^[7]。缬草及蛇麻花的提取物还能与褪黑激素受体亚型 ML₁、ML₂ 以及 5-羟色胺受体亚型 5-HT_{1c}、5-HT₆ 和 5-HT₇ 结合^[8]。

2 缬草属植物镇静催眠的作用机制

对于缬草属植物及其提取物或制剂的镇静催眠作用,国内不同研究机构均作了大量的研究,试图阐明它们的作用机制,由于缬草属植物药用种类较多,化学成分也多种多样,研究结果多有不同的结论。

2.1 GABA受体机制 缬草的镇静催眠作用可能通过 γ -氨基丁酸(GABA)能神经机制,已有研究表明缬草提取物可与 GABA受体结合。GABA受体激动剂蝇蕈醇(muscimol)可以降低脑干神经元的代谢率,这种作用可被荷包牡丹碱(bicuculline)所拮抗。缬草提取物(3 mg/mL)与缬草烯酸(100 mM)可以显著抑制代谢率($P < 0.01$),这种作用也可被 GABA受体拮抗剂荷包牡丹碱所拮抗,预先给缬草提取物或缬草烯酸会降低蝇蕈醇对脑干神经元的抑制作用。因此缬草提取物及缬草烯酸通过调节 GABA受体功能起到镇静催眠作用的,对于通过 GABA受体起作用的麻醉剂,术前给缬草作镇定剂时,应考虑它们的相互作用^[9]。

采用 benzodiazepine 结合位点竞争受体结合法从印度缬草 *Valeriana wallichii* DC 根中分离鉴定了有效成分 6-甲基芹菜苷,在生药中含量为 0.001 3% ~ 0.013%,为脑内 GABA受体的竞争性配体。同时也能与苯二氮受体结合^[10]。

在缬草挥发油中存在的二环单萜类成分龙脑在传统中药中应用于麻醉镇痛,有研究证实能有效调节 GABA_A受体,双电位钳位法电生理法分别研究龙脑及 GABA对非洲爪蛙(*Xenopus laevis* oocytes)表达的人重组 α -及 β -GABA_A受体进行了研究,结果表明 (+)-bomeol 的 EC₅₀为 248 μ M, (-)-bomeol 的 EC₅₀为 237 μ M,它们能使低浓度 GABA的作用增强 1 000%。这种增强作用高度依赖于龙脑对映体及 GABA的相对浓度,而对氟马西尼(flumazenil)不敏感,提示龙脑并非作用于传统的苯二氮受体。对 GABA受体的调节作用近似于氟马西尼(etomidate),但要强于地西洋(diazepam)。龙脑这种作用可能与其具有较为紧密的笼型分子结构有关^[11]。

缬草水提物及醇水提取物所含有的氨基酸与缬草烯酸,经 ³H 蝇蕈醇结合实验表明它们在体外能作用于大鼠皮层突触膜 GABA_A受体^[12]。缬草水提物能通过反转 GABA载体抑制大鼠皮层突触体 ³H-GABA的摄入,同时促进释放,这种作用在外界介质中与 K⁺去极化状态无关,而释放依赖于 Na⁺,不依赖于 Ca²⁺。增加 ³H-GABA释放的作用与 Na⁺-K⁺-ATP酶活性及膜电位无关^[13]。

2.2 苯二氮受体机制 缬草中可能含有类似苯二氮的成分,能与中枢苯二氮的受体相结合。缬草提取物能作用于苯二氮位点,低浓度能增强 ³H-氟硝安定(flunitrazepam)的结合(EC₅₀ = 4.13 $\times 10^{-10}$ mg/mL),更高浓度则转为抑制(IC₅₀ = 4.82 $\times 10^{-1}$ mg/mL)。缬草提取物还能促进 K⁺或

藜芦定碱诱导的大鼠海马 GABA 的释放,抑制突触膜 GABA 的摄取,并与去甲槟榔次碱表现为双相作用。因此缬草提取物可能是通过作用于 GABA 神经元突触前某些位点而起作用^[14]。

2.3 腺苷受体机制 通过放射受体结合法研究缬草与 CNS 中参与调节镇静作用的受体间的相互作用,结果显示缬草提取物含有一种或多种成分能与腺苷受体相互作用,而不是与苯二氮_䓂受体作用^[15]。

从缬草根甲醇提取物中分得羟基松脂醇类成分以及 4'-O-β-D-葡萄糖-9-O-6"-脱氧糖苷橄榄脂素,用放射配基结合试验测定它们对 GABA_A, 苯并二氮_䓂受体, 5-羟色胺受体 5-HT (1A) 和腺苷受体 A1 及 A2 的结合试验,结果表明后者为人大鼠腺苷受体 A1 的部分激动剂,也是第一个非核苷类腺苷受体 A1 的激动剂^[16]。进一步的研究表明缬草提取物能作用于腺苷受体 A1AR 亚型,起拮抗或部分激动作用^[17]。

2.4 神经保护机制 缬草通过降低神经系统的兴奋性具有神经保护作用。缬草能对抗 β-淀粉样蛋白 A (25-35) 对体外培养的大鼠海马神经元的毒性。缬草的保护作用是抑制胞内 Ca²⁺ 的过度内流,并能部分抑制维生素 C/铁诱导的过氧化作用。因此包括钙离子及细胞的氧化还原状态在内的信号途径是抗 A (25-35) 而具有神经保护作用的主要机理。缬草乙醇提取物可能用于防止因衰老或神经退行性病变引起的神经系统疾病^[18]。

除上机制外,缬草中分得的 7,9'-二环氧木质素还能与 GABA、阿片受体等结合^[19]。

3 展望

全世界大约 1/3 的成年人都曾遭受过失眠症的折磨,严重影响着人们的生活质量,有相当一部分人需要药物治疗,但目前治疗失眠的药物大多具有较大的副作用,如苯巴比妥类可使肝脏的药物代谢酶增加,从而使多种药物的分解加快,作用减弱。有些催眠药对心、肝、肾均可引起损害。催眠药长期服用还可引起依赖性和耐受性,有的还具有成瘾性。

缬草属许多种植物具有多种镇静催眠活性成分,有的已为临床所证实,且极少有药物依赖性和成瘾性,毒副作用很小,因此开发安全低毒有效的镇静催眠药方面,缬草属植物大有潜力。该属植物已有多个品种供药用,有的已制成一定剂型市售,如缬草酊用于神经衰弱、失眠等症;缬草环氧三酯 (Valtratum) 已作为镇静药用于临床。近来在德国已有 57 种缬草成药作为镇静剂上市 (包括单方和复方),活性部位为挥

发油和缬草三酯混合物,如 1988 年在德国上市的商品名为 Valmane 的缬草酯混合物 (didrovaltrate: valtrate: acevaltrate = 80: 15: 5)。工艺上采用缬草乙醇提取物和水提取物,剂型为胶囊,片剂,酊剂搽剂。工艺质量标准以结构较为稳定的缬草烯酸和缬草素的降解产物缬草醛和高缬草醛作为镇静活性指标以控制药品的质量。缬草还可配制成口香糖用以抗焦虑,制成糖浆用于治疗成人和儿童的失眠症,配以经过脱咖啡因的咖啡茶可用于镇静。

由于缬草的有效成分的多样性,在对缬草进行新药开发时,要考虑到应用单一化合物并不一定比数种成分的混合物效果好。缬草化学成分多样性、多变性以及某些成分的不稳定性如果不加以解决,将会给制剂质量标准化带来严重的问题,由于活性成分是一些群体,因而要考虑影响这些活性的一系列潜在因素。

参考文献:

- [1] 黄宝康,郑汉臣,秦路平,等. 国产缬草属药用植物资源调查[J]. 中药材, 2004, 27(9): 632.
- [2] 中国药典 1977 年版. 一部[S]. 1978: 633.
- [3] 陈磊,秦路平,郑汉臣. 缬草的化学成分、植物资源和药理活性[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(5): 277.
- [4] Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, et al. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1982, 17(1): 65.
- [5] Wagner H, Jurcic K, Schaeffe R. Comparative studies on the sedative action of Valeriana extracts, valepotriates and their degradation products[J]. Planta Med, 1980, 39(4): 358.
- [6] Hendriks H, Bos R, Allersma DP, et al. Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*[J]. Planta Med, 1981, 42(1): 62.
- [7] Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, et al. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism[J]. Planta Med, 2004, 70(7): 594.
- [8] Abourashed EA, Koetter U, Brottstrom A. *In vitro* binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors[J]. Phytomedicine, 2004, 11(7-8): 633.
- [9] Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, et al. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity[J]. Anesth Analg, 2004, 98(2): 353.
- [10] Wasowski C, Marder M, Viola H, et al. Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABA_A receptors, from *Valeriana wallichii*[J]. Planta Med, 2002, 68(10): 934.
- [11] Granger RE, Campbell EL, Johnston GA. (+) - And (-) - bomeol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant alpha(1) beta(2) gamma(2L) GABA(A) receptors[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(7): 1101.

- [5] 陈 霁, 贡岳松, 张均田. 17- β -雌二醇和人参皂苷对去卵巢大鼠记忆障碍的改善作用[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(8): 522.
- [6] 余上才, 增旭东, 顾菊英, 等. 人参皂苷对 淀粉样蛋白诱导 PC12 细胞损伤及凋亡的影响[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(10): 662.
- [7] 高南南, 于 人, 吕瑞绵. 绞股蓝皂甙对老龄大鼠学习技艺的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 1995, 15(6): 359.
- [8] 陈 勤, 曹炎贵, 张传惠. 远志皂苷对 淀粉样肽和鹅膏蕈氨酸引起胆碱能系统功能降低的影响[J]. 药理学报, 2002, 37(12): 913.
- [9] 孙隆儒, 李 锐, 郭月英, 等. 黄精改善小鼠学习记忆障碍等作用的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(4): 286.
- [10] 李琳琳, 毛新民, 三雪飞, 等. 胡芦巴总皂苷对小鼠学习记忆的促进作用及抗脑缺血作用初探[J]. 新疆医科大学学报, 2001, 24(2): 98.
- [11] 王 斌, 刘天培. 柴胡皂甙加强氟西汀在强迫游泳模型上的抗抑郁作用[J]. 中草药, 1997, 28(12): 729.
- [12] 程 彤, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 绞股蓝皂甙对正常及血脂平化小鼠脑单胺递质量和体征的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 34.
- [13] 胡 靖, 付宝忠. 三环类药物及人参皂甙抗抑郁作用的研究[J]. 黑龙江医学, 2003, 27(4): 268.
- [14] 赖 红, 吕永利, 章培军, 等. 自由基对海马神经元的损害及人参皂甙保护作用的免疫组化研究[J]. 中国医科大学学报, 1999, 28(8): 253.
- [15] 崔 丽, 郑惠民, 倪灿荣, 等. 七叶皂苷钠对大鼠脑缺血损伤中神经细胞凋亡的影响[J]. 药学服务与研究, 2000, 2(1): 34.
- [16] Chen XC, Chen LM, Zhu YG, *et al* Involvement of CDK4, pRB, and E2F1 in ginsenoside Rg1 protecting rat cortical neurons from amyloid-induced apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(12): 1259.
- [17] Chen XC, Chen Y, Zhu YG, *et al* Protective effect of ginsenoside Rg1 against MPTP-induced apoptosis in mouse substantia nigra neurons[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(9): 829.
- [18] Hu XM, Zhang Y, Zeng FD. Effects of ginsenoside Rg1 on apoptosis induced by transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(10): 1267.
- [19] 戚云淑, 熊 文, 程 刚. 人参皂甙对兴奋毒损伤的保护作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2003, 7(2): 132.
- [20] 朱陵群, 范吉平, 黄启福, 等. 三七总皂苷抗缺氧缺血再灌注诱导大鼠海马神经细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 52.
- [21] 霍海如, 王天佑, 于澍仁, 等. 毛绞股蓝皂甙对体外培养小鼠脑皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(2): 120.
- [22] 李建华, 柏素霞, 王 绍. 大豆皂甙和 NPY 在下丘脑后核引起的心血管效应关系[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 444.
- [23] 李建华, 柏素霞, 王 绍. 大豆皂甙对下丘脑后核作用的电生理学研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1995, 21(1): 11.
- [24] 郭建晖, 唐毓环, 卫永第, 等. 大豆总皂甙在中枢引起的心血管效应及其与单胺类递质的关系[J]. 中国药理学报, 1996, 17(3): 239.
- [25] 高昌琨, 高 建, 马如龙, 等. 牛膝总皂苷抗炎、镇痛和活血作用研究[J]. 安徽医药, 2003, 7(4): 248.
- [26] 李小川, 郭胜民, 孙海燕, 等. 怀牛膝总皂苷镇痛作用研究[J]. 陕西医学杂志, 1999, 28(12): 735.
- [27] 刘金彪, 张寿熙, 吕昆章, 等. 七叶皂苷钠对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 14(3): 187.
- [28] 徐海伟, 黎海蒂, 王 建, 等. 重楼皂甙翻转急性吗啡耐受关节炎大鼠下丘脑内 ACTH 水平的下降[J]. 中国神经科学杂志, 2001, 17(3): 259.
- [29] 叶文博, 金荣华, 胡 刚, 等. 野木瓜注射液阻滞神经传导[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2002, 31(4): 71.
- [30] 严 灿, 徐志伟, 李 艳, 等. 调肝健脾补肾方药对反复心理应激大鼠的中枢调整作用[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(2): 143.

收稿日期: 2006 - 01 - 18

(上接第 136 页)

- [12] Cavadas C, Araújo I, Cotrim MD, *et al* In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABA_A receptor in rat brain[J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(7): 753.
- [13] Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, *et al* Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier[J]. Arch-Int-Pharmacodyn-Ther, 1994, 327(2): 220.
- [14] Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [³H] flunitrazepam binding, synaptosomal [³H] GABA uptake, and hippocampal [³H] GABA release[J]. Neurochem-Res, 1999, 24(11): 1373.
- [15] Balduini W. Displacement of [³H]-N⁶-cyclohexyladenosine binding to rat cortical membranes by an hydroalcoholic extract of Valeriana officinalis[J]. MED. -SCI -RES, 1989, 17(15): 639.
- [16] Schumacher B, Scholle S, Holz J, *et al* Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A₁ adenosine receptors[J]. J Nat Prod, 2002, 65(10): 1479.
- [17] Muller CE, Schumacher B, Brattstrom A, *et al* A₁ adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments[J]. Famaco, 2001, 56(1-2): 77.
- [18] Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts[J]. Neurotox-Res, 2004, 6(2): 131.
- [19] Bodesheim U, Holz J. Strukturaufklärung und Radiorezeptorassays von Alkaloiden und Lignanen aus Valeriana officinalis L[J]. Pharmazie, 1997, 52(5): 386.

收稿日期: 2006 - 01 - 21