

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.009

臭椿生物碱 canthin-6-one 对小鼠镇静催眠作用的研究 *

邵 青^{1,2} 权 伟² 高 凯³ 陆云阳¹ 张 伟³ 汤海峰^{1Δ}

(1 空军军医大学药理学系中药与天然药物学教研室 陕西 西安 710032;

2 西安市精神卫生中心 陕西 西安 710199; 3 空军军医大学西京医院药剂科 陕西 西安 710032)

摘要 目的: 研究臭椿生物碱 canthin-6-one 对小鼠的镇静催眠作用。**方法:** 选昆明小鼠随机分为空白组、地西洋阳性药物组、canthin-6-one 低、中、高给药组(5、10、20 mg·kg⁻¹),采用阈上剂量和阈下剂量戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠,记录入睡小鼠比例、睡眠潜伏期和睡眠持续时间。此外,酶联免疫法测定小鼠脑组织中 5-HT、NE、DA 和 GABA 含量。**结果:** 中、高剂量 canthin-6-one 可使小鼠的站立次数和自主活动次数均明显减少($P<0.05$),可使阈上剂量戊巴比妥钠诱导的小鼠的睡眠潜伏期缩短($P<0.05$);各剂量组可使阈下剂量戊巴比妥钠诱导的小鼠入睡率提高($P<0.05$)。此外,中、高剂量 canthin-6-one 也可降低小鼠脑组织中 5-HT 和 NE 含量,增加 GABA 含量($P<0.05$),对 DA 的含量有影响,但无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** Canthin-6-one 有明显的协同戊巴比妥钠改善睡眠作用,其作用与相关神经递质(5-HT、NE、GABA)具有密切关系。

关键词: 铁屎米酮生物碱;镇静;催眠;神经递质**中图分类号:** R-33; R964; R493 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)01-46-04

The Effects of Alkaloid Canthin-6-one from Ailanthus Altissima on Sedation and Hypnosis in Mice*

SHAO Qing^{1,2}, QUAN We², GAO Kai³, LU Yun-yang¹, ZHANG Wei³, TANG Hai-feng^{1Δ}

(1 Department of Chinese Materia Medica and Natural Medicines, School of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Xi'an Mental Health Center, Xi'an, Shanxi, 710199, China;

3 Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the effects of alkaloid canthin-6-one from Ailanthus altissima on sedation and hypnosis in mice.

Methods: Kunming mice were randomly divided into a blank group, a diazepam-positive drug group, and a low, medium and high dose groups of canthin-6-one (5, 10, 20 mg·kg⁻¹). Then, the mice were induced to sleep using pentobarbital sodium with suprathreshold and subthreshold dose by intraperitoneal injection. The proportion of sleeping, sleep latency and sleep duration of mice were recorded. The contents of 5-HT, NE, DA and GABA of brain tissue were measured by enzyme linked immunosorbent assay according to the manufacturer's instruction. **Results:** The duration of spontaneous activity and standing was significantly decreased ($P<0.05$), the sleep latency and the sleep time with the suprathreshold dose of pentobarbital sodium were also decreased ($P<0.05$). The proportion of sleeping mice with the subthreshold dose of pentobarbital sodium was significantly improved by-injected with low, medium and high dose of canthin-6-one ($P<0.05$). Moreover, the content of 5-HT, NE in brain tissues were markedly reduced, while the content of GABA was markedly increased by medium and high dose of canthin-6-one ($P<0.05$). The content of DA in brain tissues were influenced by canthin-6-one, but it is not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** Canthin-6-one had obvious synergistic effects on improving sleeping quality combined with pentobarbital sodium. The mechanism is correlated to neurotransmitter (5-HT, NE, GABA) release in the brain.

Key words: Canthinone-type alkaloid; Sedation; Hypnosis; Neurotransmitters**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R964; R493 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2020)01-46-04

前言

睡眠是一种在高等脊柱动物中普遍存在的自然休息状态,也是人类健康与生存的必须。失眠症会导致免疫力减退、人体衰老、精神萎靡及各种疾病的产生,对生活工作产生影响^[1-3],严重

重失眠者还会被高血压、糖尿病及阿尔茨海默病所困扰^[4]。巴比妥类及苯二氮草类药物是目前人们普遍使用的镇静催眠药,然而该类药会有头晕、嗜睡、乏力等副作用,长期服用的患者还会出现成瘾性,停药后也伴随戒断反应。有报道称,连续服用 4 周镇静催眠药物可能出现心理及躯体依赖^[5,6]。中医药对失眠症

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划(2017JM8007);西安市 2019 年“科技+”行动计划-社会发展示范工程项目(J201902026)

作者简介:邵青(1986-),男,硕士研究生,主管药师,主要从事天然药化和中药研究,电话:(029)63609262, E-mail: 170431808@qq.com

Δ 通讯作者:汤海峰,男,主任药师,博士研究生导师,主要从事天然药化研究和中药、海洋药物开发, E-mail: tanghaifeng71@163.com

(收稿日期:2019-08-17 接受日期:2019-09-12)

具有较好的疗效,在解决患者失眠症的同时,不良反应较少,很少有依赖性产生^[7-10]。因此,通过中药挖掘镇静催眠的有效成分已成为医药学家关注的重点。

臭椿 (*Ailanthus altissima* (Mill) Swingle) 是苦木科 (Simaroubaceae) 臭椿属落叶乔木。《本草纲目》记载,椿根皮具有很好的药用价值,较好的镇静催眠作用,但关于其作用的物质基础尚不清楚。臭椿中的主要活性成分是呋喃类生物碱,这是一类具有多种生物活性的天然产物,它的衍生物是治疗多种疾病的先导化合物和研究热点^[11-13],此类生物碱在治疗失眠的相关研究也未见报道。因此,本研究考察腹腔注射阈上剂量和阈下剂量戊巴比妥钠的协同睡眠试验,通过研究小鼠睡眠潜伏期、睡眠时间以及睡眠发生率,从而确定从臭椿中获得的代表性化合物铁屎米酮型生物碱 canthin-6-one (图 1) 改善睡眠的作用,并通过检测小鼠脑内单胺能神经系统多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)和 γ -氨基丁酸(GABA)能神经系统 GABA 的含量,初步探讨 canthin-6-one 改善睡眠的作用机制。

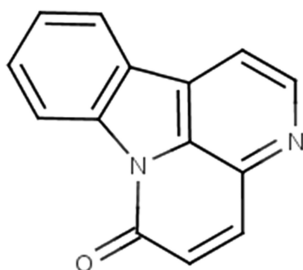


图 1 铁屎米酮型生物碱 canthin-6-one

Fig. 1 Canthinone-type alkaloid canthin-6-one

1 材料与方法

1.1 试验动物

昆明种雄鼠购自空军军医大学(SCXK(陕)-2015-0003), 质量为 (20 ± 2) g。把小鼠饲养在能够照射到阳光的房间中,并每日对其提供干净的饮用水和饲料。控制室温为 $(22 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, 湿度为 $(55 \pm 15)\%$ 。

1.2 试剂

Canthin-6-one(纯度: $\geq 98.0\%$)通过酸提碱沉、萃取、硅胶柱层析、半制备高效液相等技术从臭椿中提取纯化;戊巴比妥钠购自福建省闽东力捷迅药业有限公司(批号:180306);地西洋购自上海旭东海普药业有限公司(批号:AH181103);ELISA 试剂盒购自南京建成生物科技有限公司。

1.3 对小鼠自主活动次数的研究

把 40 只昆明种雄鼠随机分组,分为生理盐水空白组、地西洋阳性药物组、canthin-6-one 低、中、高给药组 $(5, 10, 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$, 每组 8 只。小鼠在多功能自主活动箱预适应 3 d, 每次 30 min。给药组每只小鼠每日给予相应剂量的药物,生理盐水空白组给予等体积盐水,给药时间 1 w, 末次给药 1 h 后,对小鼠的主活动次数进行记录,即记录小鼠的站立次数和活动次数,时间为 5 min。

1.4 不同剂量戊巴比妥钠对小鼠睡眠持续时间的影响

昆明种雄鼠 40 只,随机分为 5 组,分别按 10、20、40、60、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量腹腔注射戊巴比妥钠溶液,并研究其对小鼠睡眠持续时间的影响。阈下剂量和阈上剂量的戊巴比妥钠会对小鼠的睡眠时间产生不同的影响,通过试验,找出可以延长小鼠睡眠时间的最佳剂量。保持室温恒定,以实验动物 100%入睡,且入睡时间不超过 90 min,来确定戊巴比妥钠的最佳剂量,即阈剂量。

1.5 阈上剂量戊巴比妥钠对小鼠睡眠延长的研究

试验分组及给药方式与"1.3"相同,灌胃给药时间 1 w, 末次给药 3/4 h 之后,对 canthin-6-one 低、中、高给药组小鼠注射戊巴比妥钠,剂量为 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (预实验确定该剂量可使 100%动物入睡,但又不使睡眠时间过长),注射体积 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 记录小鼠的睡眠时间及睡眠潜伏期。记录的标准为翻正反射消失 1 min。

1.6 阈下剂量戊巴比妥钠对小鼠入睡试验的研究

试验分组及给药方式与"1.3"相同,灌胃给药时间 1 w, 末次给药 3/4 h 之后,对 canthin-6-one 低、中、高给药组小鼠腹腔注射戊巴比妥钠,剂量为 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (预试确定该剂量可使 80%-90%小鼠的翻正反射不消失,即戊巴比妥钠的最大阈下催眠剂量),注射体积 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 对小鼠 30 min 内的入睡情况进行观察和记录,同时还需要对入睡只数进行记录。记录的标准为翻正反射消失 1 min。

1.7 对小鼠脑内 5-HT、NE、DA 和 GABA 水平的影响

试验分组及给药方式与"1.3"相同,分组后于上午 8:00-10:00 灌胃给药,灌胃量 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每天 1 次,连续 7 d。末次给药 4 h 后,将小鼠处死,快速取出大脑,称重匀浆,离心后采用 ELISA 检测 5-HT、NE、DA 和 GABA 指标。

1.8 统计学方法

数据处理统计方法采用 SPSS 22.0 软件。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析的多重比较进行多组间分析,采用 t 检验进行两组间均数比较。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 Canthin-6-one 抑制小鼠自主活动

与空白组比较,阳性对照组和中、高剂量 canthin-6-one 组小鼠的活动次数、站立次数显著减少($P < 0.05$),结果详见表 1。

2.2 戊巴比妥钠阈剂量的确定

如表 2 所示,戊巴比妥钠阈下剂量为 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,阈上剂量为 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

2.3 Canthin-6-one 能够延长阈上剂量的戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间

与空白组相比,中、高剂量 canthin-6-one 组均可显著缩短小鼠的睡眠潜伏期($P < 0.05$);在对小鼠睡眠持续时间的影响上,与空白组相比,中、高剂量 canthin-6-one 组均可明显延长小鼠睡眠的持续时间($P < 0.05$),提示 canthin-6-one 具有明显的催眠作用,结果详见表 3。

2.4 Canthin-6-one 能够提高戊巴比妥钠阈下剂量小鼠入睡率

试验结果表明,腹腔注射 10 mg/kg 戊巴比妥钠的空白对照组无小鼠入睡,阳性对照组全部入睡,canthin-6-one 各剂量组均可明显增加小鼠的入睡率,这提示 canthin-6-one 有协同戊

巴比妥钠促进睡眠的作用,结果详见表 4。

表 1 Canthin-6-one 对小鼠活动次数和站立次数的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of canthin-6-one on the duration of spontaneous activity and standing in mice($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Groups	Spontaneous activity / N	Standing / N
Sham group	25.13 $\pm$ 4.88	98.38 $\pm$ 27.25
Diazepam group	10.75 $\pm$ 3.15*	42.88 $\pm$ 11.14*
Low dose group	20.25 $\pm$ 3.62	84.13 $\pm$ 9.08
Middle dose group	15.88 $\pm$ 4.36*	58.50 $\pm$ 12.22*
High dose group	12.88 $\pm$ 3.80*	45.88 $\pm$ 12.21*

Note: Compared with the sham group, * $P < 0.05$.

表 2 Canthin-6-one 不同剂量戊巴比妥钠对小鼠睡眠的影响($n = 8$)

Table 2 Effects of canthin-6-one at different doses on the sleep in mice($n = 8$)

Dose /mg·kg ⁻¹	Number of mice fall in sleep / N	Sleep rate / %
10	0	0.0
20	1	12.5
40	3	37.5
60	8	100.0
80	6(2 deaths)	100.0

表 3 Canthin-6-one 对小鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effects of canthin-6-one on the sleep latency and the sleep time in mice($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Groups	Sleep latency / min	Sleep time / min
Sham group	6.25 $\pm$ 1.04	30.13 $\pm$ 5.64
Diazepam group	2.88 $\pm$ 1.25*	65.75 $\pm$ 8.01*
Low dose group	6.25 $\pm$ 1.39	35.00 $\pm$ 6.30
Middle dose group	3.88 $\pm$ 1.25*	58.50 $\pm$ 8.75*
High dose group	3.75 $\pm$ 0.71*	62.88 $\pm$ 7.02*

Note: Compared with the sham group, * $P < 0.05$.

表 4 Canthin-6-one 对戊巴比妥钠所致小鼠睡眠的协同作用($n = 8$)

Table 4 Synergistic effect of canthin-6-one on sleep induced by pentobarbital sodium in mice($n = 8$)

Groups	Number of mice fall in sleep / N	Sleep rate / %
Sham group	0	0.0
Diazepam group	8	100.0*
Low dose group	4	50.0*
Middle dose group	5	62.5*
High dose group	7	87.5*

Note: Compared with the sham group, * $P < 0.05$.

2.5 Canthin-6-one 降低小鼠脑内单胺能神经系统 5-HT 和 NE 的含量

试验结果见表 5。中、高剂量 canthin-6-one 组均能显著降低小鼠脑内睡眠相关物质单胺类神经递质 5-HT 和 NE 含量,对 DA 的含量有影响,但无统计学意义。提示 canthin-6-one 的镇静催眠作用与单胺能神经系统递质水平变化有关。

2.6 Canthin-6-one 增加小鼠脑内 GABA 的含量

试验结果见表 6。中、高剂量 canthin-6-one 组均能显著增加小鼠脑内 GABA 能神经系统 GABA 含量($P < 0.05$),提示 canthin-6-one 能影响小鼠大脑内相关 GABA 能神经系统,这可能是其镇静催眠的重要作用机制之一。

3 讨论

Canthin-6-one 为臭椿中提取的铁屎米酮型生物碱,关于其

表 5 Canthin-6-one 对小鼠脑内 5-HT、NE 和 DA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 5 Effects of canthin-6-one on the contents of 5-HT, NE and DA in mouse brain ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	5-HT / ng·mL ⁻¹	NE / ng·mL ⁻¹	DA / ng·mL ⁻¹
Sham group	12.08 ± 1.21	2.60 ± 0.56	28.76 ± 6.05
Diazepam group	6.42 ± 1.17*	1.61 ± 0.26*	18.44 ± 4.57*
Low dose group	10.27 ± 0.93	2.24 ± 0.27	26.94 ± 2.32
Middle dose group	8.27 ± 1.72*	1.89 ± 0.41*	25.68 ± 3.82
High dose group	7.31 ± 0.63*	1.79 ± 0.35*	21.46 ± 4.68

Note: Compared with the sham group, * $P<0.05$.

表 6 Canthin-6-one 对小鼠脑内 GABA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 6 Effects of canthin-6-one on the contents of GABA in mouse brain ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	GABA / ng·g ⁻¹
Sham group	126.94 ± 40.91
Diazepam group	260.15 ± 46.10*
Low dose group	188.31 ± 33.12
Middle dose group	197.94 ± 27.56*
High dose group	207.40 ± 44.0*

Note: Compared with the sham group, * $P<0.05$.

药理活性已有众多报道,主要包括抗肿瘤、抗真菌、抗溃疡、抗寄生虫、抗炎等^[14-18],但针对镇静催眠的研究未见报道。现在,研究人员主要通过研究试验药物对巴比妥类药物诱导的睡眠时程等的影响,来观察是否与戊巴比妥钠存在药物协同作用,导致小鼠睡眠数量增加,延长睡眠时间,缩短睡眠潜伏期时间。这三项指标中若有两项是符合阳性结果,就可认为药物对改善睡眠有良好的效果^[19-21]。本试验结果显示,canthin-6-one 中、高剂量具有明显的中枢抑制作用,明显抑制小鼠的自发活动,显著减少小鼠自发活动次数;协同戊巴比妥钠阈下剂量增加小鼠入睡数量,提高入睡率;协同戊巴比妥钠阈上剂量显著延长睡眠时间并缩短睡眠潜伏期。这说明 canthin-6-one 具有较好的镇静催眠作用。

对于生物有机体而言,睡眠是一个涉及神经生理的复杂过程,关于睡眠循环过程的机制尚未完全清楚,这与中枢神经系统的众多神经网络及神经递质^[22-24]密切相关。其中神经递质主要有经典小分子递质、气体信使分子和大分子神经肽。经典小分子递质包括单胺类神经递质、氨基酸类神经递质和胆碱类神经递质。单胺类神经递质包括去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)及 5-羟色胺(5-HT)等。 γ -氨基丁酸(GABA)能神经系统递质主要包括 γ -氨基丁酸(GABA)等。在单胺类神经递质中,5-HT 是参与睡眠调节最重要的物质。中枢 NE 能神经纤维的分布非常广泛^[25-27]。研究发现,若增加 NE 神经元放电,则可明显增加觉醒时间、延长睡眠潜伏期^[28]。GABA 为中枢神经系统中抑制性神经递质,在生物机体大脑睡眠调节中发挥重要作用。研究表明,GABA 能够抑制觉醒脑区的神经元,使觉醒状态转换到睡眠状态。GABA 主要通过 GABA 受体发挥作用^[29,30]。本文采用了酶联免疫吸附剂(ELISA)检测小鼠大脑中单胺类

神经递质 5-HT、NE、DA 及 GABA 能神经系统递质 GABA 的含量,结果显示,与空白组相比,canthin-6-one 能够降低小鼠脑组织中 5-HT、NE 含量、增加 GABA 含量。

综上所述,从臭椿提取、分离得到的代表性化合物铁屎米酮型生物碱 canthin-6-one 有明显的协同戊巴比妥钠改善睡眠作用,其作用机制为减少单胺能神经系统 5-HT、NE 的分泌,增加 GABA 能神经系统 GABA 的释放,但具体的分子机制还有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Sheaves B, Porcheret K, Tsanas A, et al. Insomnia, nightmares, and chronotype as markers of risk for severe mental illness: results from a student population[J]. Sleep, 2016, 6(3): 597-650
- [2] 李武,傅莉华,邝颖诗,等. 超微天麻(*Gastrodia elata* Bl)粉的吸收及改善睡眠功能的研究[J]. 食品研究与开发, 2014, 35(20): 27-31
- [3] Lin YF, Liu ZD, Ma W, et al. Hazards of insomnia and the effects of acupuncture treatment on insomnia [J]. J Integr Med, 2016, 14(3): 174-186
- [4] Brasure M, Fuchs E, Macdonald R, et al. Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 113-124
- [5] Petrovic M, Mariman A, Warie H, et al. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature[J]. Acta Clin Belg, 2010, 65(5): 27-36
- [6] Valenstein M, Taylor KK, Austin K, et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings [J]. Am J Psychiatry, 2009, 166(3): 654-661
- [7] Wei B, Li Q, Fan R, et al. Determination of monoamine and amino acid neurotransmitters and their metabolites in rat brain samples by UFLC-MS/MS for the study of the sedative-hypnotic effects observed during treatment with *S. chinensis* [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 88: 416
- [8] Yan MZ, Chang Q, Zhong Y, et al. Lotus leaf alkaloid extract displays sedative-hypnotic and anxiolytic effects through GABA receptor[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(42): 977-985
- [9] 孙延娜. 中医药治疗失眠研究简况 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(07): 85-88
- [10] Singh A, Zhao K. Treatment of Insomnia with Traditional Chinese Herbal Medicine[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 135: 97-115
- [11] 周成勇,冯武臣,张宝秀. 中草药中的生物碱 [J]. 晋东南师专学报, 1999, 12(3): 62-63

(下转第 67 页)

- Hirsutism in Patients With Polycystic Ovarian Syndrome: Associations With Quality of Life and Depression [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(7): 783-788
- [13] 蒋秀英. 性激素结合球蛋白对PCOS患者糖代谢异常及胰岛素抵抗的评估价值[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(3): 427-430
- [14] Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, et al. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(9): 665-667
- [15] Li S, Chu Q, Ma J, et al. Discovery of novel lipid profiles in PCOS: Do insulin and androgen oppositely regulate bioactive lipid production[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 810-821
- [16] 刘静, 张常春, 付秋平, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯青春前期暴露对雌性大鼠性激素水平及卵巢抗氧化系统的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2017, 34(2): 95-98
- [17] 徐芳, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 不同证型多囊卵巢综合征患者的临床和生化特征研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(8): 1527-1531, 1539
- [18] 张育, 杜乃东, 刘岩. Hsp70对糖氧剥夺诱导的星形胶质细胞存活、凋亡及分泌炎症因子的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(40): 37-39
- [19] Yavuz F, Biyik M, Asil M, et al. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(3): 947-953
- [20] Seshadri Reddy V, Bukke S, Munikumar M. Elevated levels of the circulatory ischemia-modified albumin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(10): 868-874
- [21] 万芳, 高应东. 缺血修饰蛋白的临床应用进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(7): 823-826
- [22] Wang H, Tang C, Jiang Z, et al. Glutamine promotes Hsp70 and inhibits α -Synuclein accumulation in pheochromocytoma PC12 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1253-1259
- [23] Gao H, Meng J, Xu M, et al. Serum Heat Shock Protein 70 Concentration in Relation to Polycystic Ovary Syndrome in a Non-Obese Chinese Population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67727
- [24] Hulina A, Rajković M, Jakšić Despot D, et al. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(3): 373-384
- [25] 郝晓园. 性激素结合球蛋白在育龄期多囊卵巢综合征合并糖代谢异常患者血清中的表达及检测价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(2): 172-174
- [26] 袁启龙, 陆杉, 卢兴宏, 等. 性激素及精浆生化检测指标与精液液化时间的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(1): 95-98
- [27] Fang X, Wang L, Wu C, et al. Sex Hormones, Gonadotropins, and Sex Hormone-binding Globulin in Infants Fed Breast Milk, Cow Milk Formula, or Soy Formula[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4332
- [28] Pop B, Niculae AŞ, Pop TL, et al. Individuals with autism have higher 8-Iso-PGF $_{2\alpha}$ levels than controls, but no correlation with quantitative assay of Paraoxonase 1 serum levels[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 1943-1950
- [29] Mikuls TR, Duryee MJ, Rahman R, et al. Enrichment of malondialdehyde-acetaldehyde antibody in the rheumatoid arthritis joint[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(10): 1794-1803
- [30] Asiltas B, Surmen-Gur E, Uncu G. Prediction of first-trimester preeclampsia: Relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG [J]. *Pathophysiology*, 2018, 25(2): 131-135

(上接第49页)

- [12] 齐鑫, 陈智华, 高璐, 等. 椿根皮中生物碱及苦木素类化合物的分离与鉴定[J]. *中草药*, 2011, 42(06): 1057-1060
- [13] 谭庆伟, 吴建建, 欧阳明安. 臭椿化学成分及生物活性研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, (04): 748-755
- [14] Kokai J, Koho T. The physiologically active hydroxyl-methylcanthinone from *Ailanthus altissima* [P]. Japan: JP 83-220600 1983II25, 1985
- [15] Ohmoto T, Sung YI. Antimycotic substances in the crude drugs II[J]. *Jpn J pharmacogn*, 1982, 36: 307-314
- [16] Ohmoto T, Shinho Y, Kajiro NI. Antiulcer alkaloids from *Picrasma ailanthoids*[P]. Japan: JP88-155940, 1988-06-23
- [17] 胡苗芬, 宋新波, 张丽娟. 臭椿唛啉生物碱成分及其生物活性研究进展[J]. *药物评价研究*, 2012, 35(6): 469-472
- [18] Hye MK, Jin SL, Jurdas S, et al. A new canthinone-type alkaloid isolated from *Ailanthus altissima* Swingle[J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 642
- [19] 涂入顺, 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
- [20] 王敏, 许春艳. 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
- [21] 赵颖, 彭纪铭, 路娟, 等. 法菲亚协同戊巴比妥钠改善睡眠作用的研究[J]. *食品与药品*, 2019, 21(02): 7-11
- [22] Scammell TE. Overview of sleep: the neurologic processes of the sleep-wake cycle[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(5): e13
- [23] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*. 2017, 93(4): 747-765
- [24] 范利锋, 王平仁, 兰培敏. 睡眠机制的研究概况[J]. *临床内科杂志*, 2005, (10): 18-20
- [25] 杨岑, 冉明梓, 欧阳鹏荣, 等. 五羟色胺在睡眠-觉醒中作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11): 2191-2194
- [26] 邹品芳, 周奇志, 蔡定均, 等. 针刺调节失眠症睡眠结构和中枢神经递质的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(03): 428-430
- [27] 谢晨, 赵娜, 杨文佳, 等. 针刺对失眠大鼠单胺类神经递质的影响研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2019, (08): 98-101
- [28] 张飞燕. 中药新药欣梦颗粒镇静催眠作用及其机制研究[D]. 中国重庆: 西南大学, 2017
- [29] Singhuber J, Baburin I, Kählig H, et al. GABA $_A$ receptor modulators from Chinese herbal medicines traditionally applied against insomnia and anxiety[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3-4): 334-340
- [30] Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep[J]. *Neuroscience*, 2002, 111(2): 231-239