

## Sodium butyrate 對無拘束大白鼠睡眠型式的影響\*

陳惠娟\*\* 袁穗玲\*\* 吳京一\*\*\*

## 摘 要

給與各種濃度 (5 mM/kg, 10 mM/kg 及 15 mM/kg) 的 C<sub>4</sub> 脂肪酸於無拘束大白鼠上觀察在 4 小時內的覺醒期, 正常睡眠期及反常睡眠期出現率之變遷, 結果發現 5~10 mM/kg 之脂肪酸皆可使正常睡眠期及反常睡眠期增加, 而其增加之程度隨脂肪酸量增多而增加。至 15 mM/kg 的脂肪酸使大白鼠先呈現昏睡狀態, 而後呈現正常及反常睡眠交互出現。用乙醚麻醉之大白鼠其腦波雖然與脂肪酸 15 mM/kg 注射時之腦波甚相似, 但脂肪酸注射所引起之昏睡還有頸肌之緊張性存在。因此吾人懷疑脂肪酸所引起之昏睡與乙醚麻醉引起之昏睡, 其本質是不同的。

## 一、前 言

動物在日常生活中, 大約分為覺醒 (awake AW.) 及睡眠兩種狀況, 而後者即有正常睡眠 (ortho-sleep O. S.) 及反常睡眠 (para-sleep P. S.) 之別 (Wu, 1971)。若以腦波或其他生理狀態見之, O. S. 時即在感覺運動區 (sensory-motor area of cortex) 發現「高電壓的慢波」(high voltage and slow wave) 中混有叢發性紡錘波 (spindle burst)。全身肌肉雖是鬆弛, 但還有點緊張性 (tonus) 之存在。如果在頸部記錄其肌電圖, 則有明顯地可以看出肌肉緊張性之還有存在。呼吸很規則, 眼肌肌電圖表示眼球不動, 血壓亦很穩定。反之, P. S. 時, 感覺運動區之腦波則呈低電壓速波 (low voltage and fast wave), 全身肌肉完全弛緩, 頸肌亦然, 但血壓起伏不定, 呼吸有快有慢, 眼肌肌電圖有銳波出現, 換言之, 有眼球之快速運動。這些多方面之同時記錄 (polygraphic record) 皆與該動物在 AW. 時很相似, 但外表上則睡眠狀態 (Wu, 1971)。

對於引起 O. S. 或 P. S. 之原因, 有許多學說, 有的認為中樞性的神經學說 (Dell, 1961), 有的認為化學物質所引起的 (Kawakami *et al* 1959; Matsuzaki *et al* 1967)。Matsuzaki 及 Takagi 認為 butyric acid (B. A.) 與睡眠有關, 他們認

為脂肪酸中低級的才與睡眠有關。因此我們選擇了 4C 的脂肪酸做最基本的研究, 以便將來做一系統研究睡眠的同學們的參考。

## 材 料 與 方 法

## 一、慢性電極的種植：

以 10 隻體重 250~300 公克的大白鼠上種植電極, 則手術前先用腹部注射 Atropin 1 mg/kg, 以減少氣管內黏液之分泌。經過 30 分鐘後, 再由腹腔注射 Sodium pentobarbital 40 mg/kg 麻醉之。將頭部置於老鼠腦定位儀 (stereotaxic apparatus for rat), 切開頭部皮膚。取 procaine 溶液滴於傷口, 使減少皮膚切開部之痛苦。如果皮膚切開部流血稍多, 即滴 Adrenaline, 以便減少流血。取螺絲電極置於左右運動感覺區 (motor-sensory area of cortex) 各 1 個。左右眼眶上亦有種植螺絲電極以記錄眼球之運動。準備雙極針電極置於背部頸肌記錄頸肌肌電圖。無關電極 (indifferent electrode) 置於鼻骨上。這些電極皆接在頭蓋骨上之插座上, 並以齒科用固着劑 (dental cement) 固定之。種植電極完畢之後, 飼養 3 星期, 然後才供於記錄腦波之用。

## 二、藥 物：

*n*-butyric acid 是強酸之一 (pH 2-3), 因此

\* 本文係陳惠娟、袁穗玲同學之畢業論文之一部分。

\*\* 師大生物學系四年級學生 (七〇級)

\*\*\* 師大生物研究所

先用 30% NaOH 加以滴定為 pH 7.4-7.6 並配做 1 M 的 B. A.。此時的 B. A. 即已成為 Sodium butyrate，實驗時，Sodium butyrate 稀釋使用之。

三、腦波的紀錄：

實驗前一天，先將大白鼠置於實驗用老鼠桶子裏，讓老鼠適應其環境，以減少因新環境之生疏或恐懼感影響腦波。老鼠是夜行性動物，為欲使實驗結果明顯，實驗時間定為晚上 6 時至 10 時。

每隻老鼠先做三次的對照實驗，即不給任何藥物，連續記錄 4 小時之腦波，然後做實驗。這實驗又分二種，一種為注射林格氏液 (Ringer's)，另一種則各種濃度 (5 mM, 10 mM 及 15 mM/kg) 之

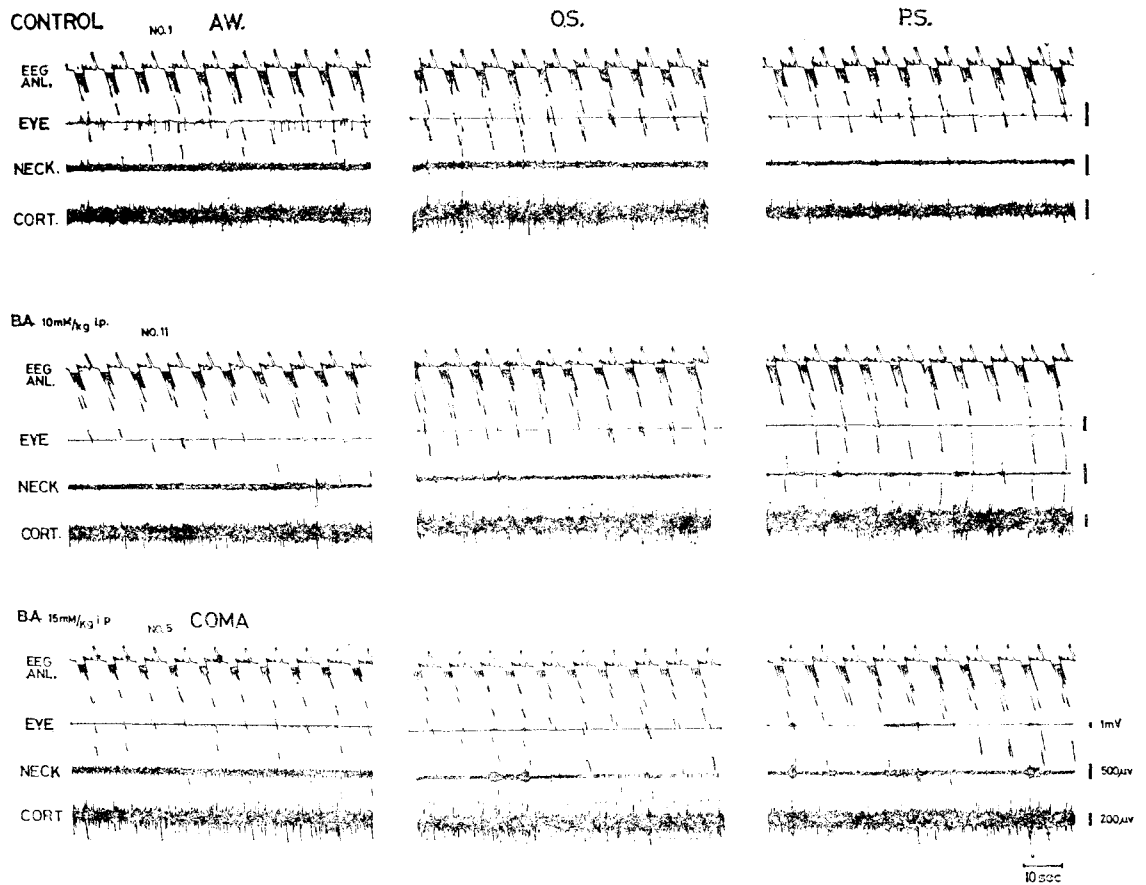
B. A.，林格氏液及各種濃度之 B. A. 即以逢機分組方法給與之。

在腦波儀上記錄運動感覺區腦波、頸肌肌電圖及眼球運動，並使用腦波分析儀以 10 秒鐘之運動感覺區腦波分析成為五種波段 (2-4, 4-8, 8-13, 13-20, 20-30 Hz)，並以其振幅表示百分比，記錄於腦波記錄紙上。

另取乙醚，用蒸氣法麻醉老鼠後記錄其腦波，與 B. A. 給與時比較檢討之。

結 果

動物置於無麻醉且無拘束之狀況下，記錄其



圖一 各種濃度之 B. A. 對老鼠睡眠型式之影響  
 CONTROL：(對照組) AW.：覺醒期 O. S.：正常睡眠期 P. S.：反常睡眠  
 EEG ANAL：腦波分析積分植 (10 秒間) 由前面後各為 2-4, 4-8, 8-13, 13-20, 20-30 Hz  
 EYE：眼球之運動 NECK：頸肌肌電圖 CORT：運動感覺區腦波  
 (以下各圖之略稱皆與上同)  
 B. A.：Butyric acid COMA：昏睡期  
 校正 1 mV, 50 μV 及 200 μV 及 10 sec 各行共通使用

表一 各種濃度之 B. A. 對老鼠睡眠時所引起之各波成分的變遷

CONTROL					
COND.	Hz (%)				
	2-4	4-8	8-13	13-20	20-30
AW.	16.0±0.9	31.0±1.2	21.6±0.6	15.7±0.8	15.8±0.7
O. S.	23.5±0.5	30.7±0.6	23.9±0.7	13.0±0.7	8.8±0.2
P. S.	16.1±0.6	31.5±1.3	23.1±0.9	15.0±0.7	14.2±0.4

5 mM/kg B. A.					
COND.	Hz (%)				
	2-4	4-8	8-13	13-20	20-30
AW.	15.9±0.5	32.1±0.8	21.3±1.1	15.0±0.4	15.8±0.6
O. S.	23.7±1.3	31.8±0.5	24.4±0.9	13.4±0.6	8.7±0.4
P. S.	16.3±0.4	31.1±0.5	23.5±0.7	15.1±0.3	14.0±0.3

10 mM/kg B. A.					
COND.	Hz (%)				
	2-4	4-8	8-13	13-20	20-30
AW.	17.9±1.2	31.7±1.4	21.6±0.8	15.3±0.7	13.5±0.6
O. S.	24.9±0.8	29.6±0.6	24.4±0.3	12.7±0.5	8.3±0.4
P. S.	17.8±1.5	30.2±1.3	23.1±0.8	14.1±0.5	13.8±0.7

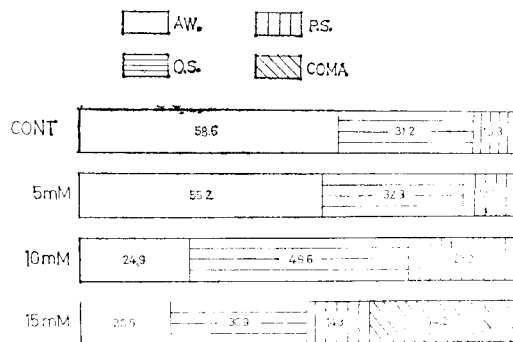
  

15 mM/kg B. A.					
COND.	Hz (%)				
	2-4	4-8	8-13	13-20	20-30
COMA	43.0±1.6	28.1±0.8	17.1±0.4	7.5±0.3	4.3±0.1
O. S.	26.0±0.8	30.2±0.5	21.1±0.6	14.1±0.2	8.3±0.2
P. S.	19.2±0.8	38.7±0.8	20.8±0.9	10.4±0.2	11.1±0.3
AW.	20.8±0.4	32.2±0.8	24.6±0.5	11.2±0.5	11.2±0.3

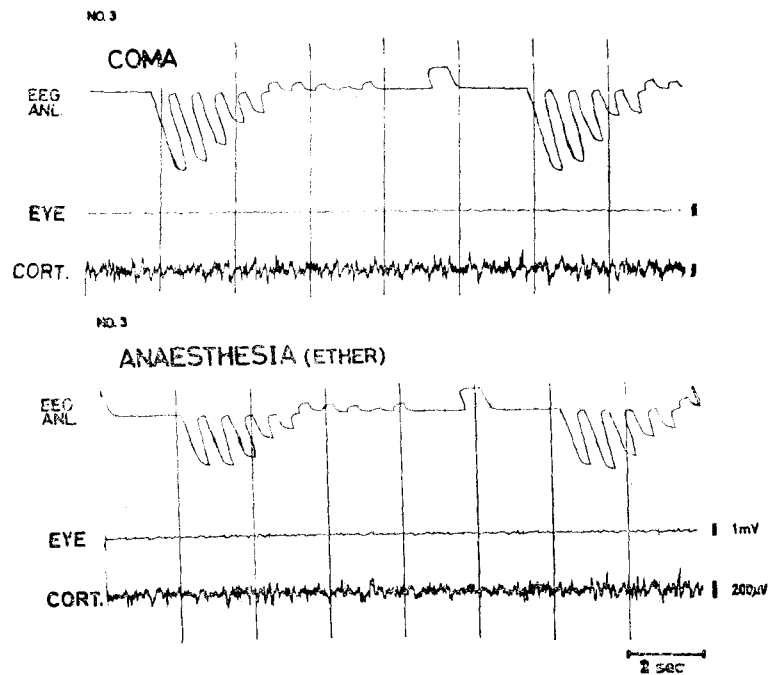
AW., O. S., P. S. 時之腦波。給與林格氏液，其腦波與對照組完全相同。

無論是對照組或給林格氏液，經由腦波分析儀測定結果，AW. 及 P. S. 時在同一時間（在 10 秒鐘內）內各波形之成分幾乎相同，惟 O. S. 與 AW. 及 P. S. 之間即有很大的差異（圖一及表一）。

若注射低濃度（5~10 mM/kg）之 B. A.，其腦波的形式（pattern）與對照組沒有差別。惟在實驗時間（4 小時）內，O. S. 與 P. S. 之出現率，以百分比來觀察，即隨着 B. A. 量之增加而增加（圖一、二、表一）。15 mM/kg B. A. 之給與，在



圖二 各種濃度之 B. A. 對 4 小時內所引起之 AW, P. S. 及 O. S. 或 Coma 之出現百分比，單位為 %



圖三 給 B. A. 15 mM/kg 所引起的昏睡 (COMA) 及乙醚麻醉 ANAESTHESIA (ETHER) 時之皮質腦波 (CORT), 眼球運動 (EYE) 及皮質腦波分析 (EEG ANAL)

腦波上可以看出大振幅之波 (200~300  $\mu$ V), 由外形及腦波上觀之即昏睡 (Okuma, 1964), 但還有眼球之轉動, 頸部肌肉亦有輕度之緊張性。在腦波分析儀上 2~4 Hz 之低頻率特多。這昏睡狀態大約維持 1~1.5 小時後, 才有類似 O. S. 及 P. S. 之交互出現。若以 4 小時 (240 分鐘) 為一單位來觀察即如圖二 (圖二)。

若以乙醚麻醉後, 觀察其腦波, 即與給與 15 mM/kg B. A. 之腦波極相似 (圖三)。

## 討 論

Matsuzaki (1967) 等以貓為對象, 認為低級脂肪酸可引起貓之 O. S. 及 P. S., 惟其量極少 (1~2 mM/kg)。他們認為 B. A. 至肝之後, 合成為 keton 物質, 如 acetoacetate 或  $\beta$ -hydroxybutyrate 等, 而這些物質即不能引起 O. S. 及 P. S.。因此他們認為脂肪酸的 anion 可能引起 P. S. 之主要成分。本次實驗, 即以老鼠做材料, 如果用低濃度 (1~2 mM/kg) 之 B. A. 不易引起 O. S. 及 P. S. 而需要稍大量之 B. A., 才會有 P. S. 或 O. S. 之

產生。這與 Matsuzaki 等之報告不同, 可知動物種類之不同, 所需要的藥量亦不同。

使用乙醚麻醉之老鼠, 其腦波頗與給與多量之 B. A. 所表現者類似 (Okuma, 1964), 這也經腦波分析儀上所表現之腦波積分值上可以看出, Matsuzaki 等認為給與貓 8~10 mM/kg 之 B. A. 就有麻醉現象, 且沒有肌肉 (例如頸肌) 之緊張性。他們認為這起因認為 B. A. 有麻醉作用。在本次實驗, 使引起「麻醉作用」, 其量甚大 (15 mM/kg), 而且始終有頸肌之緊張性。由乙醚之藥理作用見之, 其最先麻醉部分為中樞神經系統之大腦皮質 (陳 1977)。因此 B. A. 之給與所引起之昏睡現象, 可能不只是 B. A. 之麻醉作用而已。中樞神經系統之被麻醉, 會引起中樞神經系所支配之肌肉的緊張性亦應該消失。如前述, 多量之 B. A. 所引起之腦波甚與乙醚麻醉相似, 但因頸肌緊張性之始終存在, 也許需要另一方面之解釋, 例如中腦網樣體 (reticular formation)、錐體路、外錐體路 (pyramidal tract 及 extrapyramidal tract) 或中腦 (mid brain) 之反射運動之變化解釋才合理。

## 參 考 文 獻

- 陳岱全, 1977。藥理學。合記圖書出版社(臺北)。
- DELL P. 1961. Mechanism of reticular deactivation. in CIBA Foundation Symposium.
- KAWAKAMI *et al.* 1959. Induction of behavioral and electroencephalographic changes in the rabbit by hormone administration or brain stimulation. *Endocrinology* 65.
- MATSUZAKI M. and TAKAGI H. 1967. Sleep induced by Butyrate in the cat. *Brain Res.* 4: 206-222.
- OKUMA T. 1964. Clinical electroencephalogram Igaku shoin (Tokyo) p. 321 (in Japanese).
- WU, C. Y. 1971. Physiology of Para-Sleep. *J. Formosan Med. Asso.* 70: 713-724 (in Chinese).

## Effect of Sodium butyrate on the Sleeping Pattern in Free-Moving Rat\*

CHEN, F. C.,\*\* YUEN, S. L.\*\* and WU C. Y.\*\*\*

\*\* *Department of Biology, National Taiwan Normal University*

\*\*\* *Institute of Biological Sciences, National Taiwan Normal University*

### ABSTRACT

The para-sleep and ortho-sleep inducing effect of sodium butyrate were studied polygraphically in ten rats with implanted electrodes.

The intraperitoneal injection of sodium butyrate (5-10 mM/kg) increased the phases of ortho-sleep and para-sleep. A large amount of sodium butyrate (15 mM/kg) induced an ortho- and para-sleep period after a prolonged period of a coma state with a neck muscle discharge.

\* This is a part of thesis of undergraduate student.