

以 C57BL/6 小鼠探討不同種類安眠藥對睡眠、自律神經調控與認知功能之影響差異  
**Differential Effects of Various Types of Sedative-Hypnotics on Sleep, Autonomic Regulation, and Cognitive Function in C57BL/6 Mouse**

李宛庭<sup>1</sup>、陳玠文<sup>1,2,3</sup>、陳鴻彰<sup>1</sup>、陳田育<sup>1,4</sup>、楊靜修\*<sup>1,2,5,6</sup>

1 國立陽明交通大學腦科學研究所，台灣台北 11211

2 國立陽明交通大學睡眠研究中心，台灣台北 11211

3 元培醫事科技大學健康休閒管理系，台灣新竹 30015

4 國防醫學中心醫學院三軍總醫院精神科，台灣台北

5 國立陽明交通大學腦研究中心，台灣台北 11211

6 臺北市立聯合醫院臨床試驗中心，台灣台北 103212

### 摘要

**研究目的：**安眠藥為台灣使用率相當普及的藥物之一，然而目前長期服用安眠藥對於認知功能的影響仍不明確。先前本實驗室已研究過安眠藥對於阿茲海默症基因轉殖小鼠的認知功能影響，其中發現野生型小鼠之認知功能似乎也會受到安眠藥的影響。因此本計畫擬探討長期給予 C57BL/6 (B6) 小鼠安眠藥對各生理訊號以及認知功能造成之影響。

**研究方法：**本論文於 B6 小鼠 18-19 週齡連續兩週每天各別服用 lorazepam、zolpidem 與控制組 vehicle，並每週記錄一次連續 24 小時之腦波、肌電及心電等生理訊號，接著以水迷宮與新物體辨識測驗檢測其長期空間記憶及短期工作記憶，最後犧牲取腦以西方墨點法測量其大腦皮質與海馬迴中神經發炎、神經細胞新生與凋亡等相關蛋白質表現量。

**研究結果：**單次及長期給予 C57BL/6 小鼠 lorazepam 相較於 vehicle，光亮的 paradoxical sleep (PS) 期總時間降低，而單次給予 lorazepam 會造成清醒時間減少、quiet sleep (QS) 時間增加，且效果持續到光暗，然而在長期給予 lorazepam 及 zolpidem 後則是會導致光暗的總清醒時間減少，且服用 zolpidem 的組別在光暗的 PS 時間也顯著增加，而長期給予 lorazepam 還會造成其 Delta power% 下降。單次及長期給予 C57BL/6 小鼠 zolpidem 皆會造成給藥後兩小時內清醒期的平均心跳間距 (R-R interval, RR) 及整體自律神經活性 (total power, TP) 顯著上升，但整體光亮期並無顯著差異；而單次給予 lorazepam 則會造成 C57BL/6 光亮清醒的 RR、光暗清醒及 QS 期的 RR、TP 以及心率變異性的高頻功率 (high frequency power, HF) 顯著上升，並且光亮 PS 期的低頻功率百分比 (normalized low frequency power, LF%) 顯著下降，但長期給予後並無顯著差異。C57BL/6 小鼠在分別長期服用兩種安眠藥後其短期工作記憶皆無顯著差異，但長期服用 lorazepam 會造成 C57BL/6 小鼠的長期空間記憶受損。

**結論：**相比 zolpidem，長期餵以 lorazepam 之 C57BL/6 小鼠對自律神經功能雖較不會有影響，但會有 PS 期受到抑制及睡眠品質下降等問題，且會造成小鼠之長期空間記憶受損。透過此研究確切了解不同種類的安眠藥對認知功能的影響差異，及其中生理因子之潛在調控角色，期望能作為臨床用藥上的重要參考。