

引用:刘瑞连,李鑫,曾普华.千杯少颗粒解酒作用机制研究[J].湖南中医杂志,2020,36(6):136-138.

千杯少颗粒解酒作用机制研究

刘瑞连¹,李鑫²,曾普华¹

(1. 湖南省中医药研究院,湖南长沙,410006;

2. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[摘要] 目的:明确千杯少颗粒解酒作用机制。方法:取 SPF 级 SD 大鼠,按体质量分层随机分为空白组、模型组、阳性对照组(予海王金樽药液干预,给药剂量为 0.81 g/kg)及千杯少颗粒低、中、高剂量组(予千杯少颗粒药液干预,给药剂量分别为 8.1 g/kg、16.2 g/kg、32.4 g/kg)。除空白组外,各组均灌胃 56°二锅头(10 ml/kg)制备醉酒模型,30 min 后,给予相应药物干预,模型组及空白组灌胃等容积蒸馏水。给药 1 h 后将实验动物麻醉,腹主动脉采血,分离血清,测定乙醇含量及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。取肝组织,匀浆后,测定乙醇脱氢酶(ADH)与乙醛脱氢酶(ALDH)的活性。结果:与模型组比较,千杯少颗粒各剂量组均能不同程度地降低大鼠血清中乙醇含量及 ALT、AST 含量,提高大鼠肝组织中 ADH、ALDH 的活性,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:千杯少颗粒解酒作用机制可能与其增强肝组织中 ADH、ALDH 的活性及保护肝脏有关。

[关键词] 千杯少颗粒;药效实验;作用机制;乙醇脱氢酶;乙醛脱氢酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.056

Mechanism of the antialcoholic effect of Qianbeishao granules

LIU Ruilian¹, LI Xin², ZENG Puhua¹

(1. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of the antialcoholic effect of Qianbeishao granules. Methods: Specific pathogen-free Sprague-Dawley rats were stratified by body mass and were then randomly divided into blank group, model group, positive control group (treated with Haiwang Jinzun solution at a dose of 0.81 g/kg), and low-, middle-, and high-dose Qianbeishao granule groups (treated with the solution of Qianbeishao granules at a dose of 8.1 g/kg, 16.2 g/kg, and 32.4 g/kg, respectively). All rats except those in the blank group were given Erguotou with an alcohol content of 56% vol (10 ml/kg) to establish a model of drunkenness, and corresponding drug intervention was given 30 minutes later; the rats in the model group and the blank group were given an equal volume of distilled water by gavage. The rats were anesthetized at 1 hour after administration, and blood samples were collected from the abdominal aorta and serum was obtained to measure the levels of alcohol, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST). Liver tissue was collected to prepare liver homogenate and measure the activities of alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH). Results: Compared with the model group, the Qianbeishao granule groups had varying degrees of reductions in the serum levels of alcohol, ALT, and AST, as well as significant increases in the activities of ADH and ALDH in the liver ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: Qianbeishao granules exert an antialcoholic effect by increasing the activities of ADH and ALDH in the liver and protecting the liver.

[Keywords] Qianbeishao granule; pharmacological experiment; mechanism of action; alcohol dehydrogenase; aldehyde dehydrogenase

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40172); 湖南省中医药科研计划项目(201811, 201875); 全国名老中医药专家黄柏良传承工作室建设项目(湘中医药函[2019]35号); “十三五”省级中医重点专科建设项目(湘中医药函[2017]86号); 国家中药炮制技术传承基地项目; 湖南省长沙市科技计划重点项目(kq1801034)

第一作者: 刘瑞连,女,药学硕士,主任药师,研究方向:中药制剂与炮制研究

通讯作者: 曾普华,男,医学博士后,主任医师,研究方向:中医药临床研究, E-mail: zph120@126.com

千杯少颗粒为临床使用多年的解酒有效验方,为葛花解醒汤^[1]加减而成,由葛花、枳椇子、樟树子、赶黄草、白及等药物组成,具有解酒醒神、解毒护肝、利尿通淋之功,用于饮酒过量出现的头痛头昏、恶心呕吐、步态不稳、嗜睡等症状,效果显著。本文拟在前期研究基础上,明确该药对醉酒大鼠血清中乙醇含量与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)活力的影响,及对醉酒大鼠肝组织中乙醇脱氢酶(ADH)与乙醛脱氢酶(ALDH)活性的影响,以明确其解酒的作用机制。

1 实验材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠,雌雄各半,体质量(200±20)g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:SCXK(湘)2016-0002。饲养于湖南省中医药研究院 SPF级实验动物中心,雌雄分笼饲养,每笼3只。

1.2 药物 千杯少颗粒药物(葛花30g、枳椇子20g、樟树子5g、赶黄草30g、白及10g、川木通5g、酸泡根15g等)购于湖南省中医药研究院附属医院药房,经鉴定符合《中国药典(2015年版)》一部^[2]或《湖南省中药饮片炮制规范》^[3]标准。海王金樽(深圳市海王健康发展有限公司,批号:20190227);红星牌56°二锅头白酒(北京红星股份有限公司,批号:20181026)。

1.3 仪器与试剂 UV-2000型紫外分光光度计(日本岛津);VI6型振动式细胞匀浆机(德国百思科中国有限公司);TP1004型电子天平(奥豪斯国际贸易上海有限公司)。乙醇检测试剂盒(艾美捷科技有限公司,批号:20190306);门冬氨酸转氨酶试剂盒(批号:20190302)、丙氨酸转氨酶试剂盒(批号:201181225)、乙醛脱氢酶测试盒(型号:50T/48样,批号:20190430)、乙醇脱氢酶测试盒(型号:50T/48样,批号:20190508),均购于南京建成生物工程研究所。

2 实验方法

2.1 药物制备 称取千杯少颗粒处方药物,加8倍量水浸泡30min,先武火煮沸,再文火煮沸60min,滤出药液,药渣再加6倍量水煮沸40min,滤过,合并滤液,减压浓缩至1ml稠膏相当于3.5g中药,试验前加蒸馏水将其配制成81%(低剂量,100ml相当于饮片81g)、162%(中剂量,100ml相当于饮片162g)、324%(高剂量,100ml相当于饮片324g)的药液备用。

2.2 造模给药 取大鼠60只,按体质量分层随机分成6组,即空白组、模型组、阳性对照组及千杯少低、中、高剂量组,每组10只。除空白组外,其余各组大鼠灌胃56°二锅头白酒10ml/kg。灌酒30min后,千杯少低、中、高剂量组分别给予千杯少药液8.1、16.2、32.4g/kg,阳性组灌胃海王金樽1.62g/kg,空白组和模型组给予等剂量蒸馏水。

2.3 指标检测 给药60min后,处死动物,取血,分离血清。取血清,分别按乙醇检测试剂盒方法测定血清中乙醇含量^[4];按ALT试剂盒、AST试剂盒方法测定血清中ALT、

AST含量^[5]。取肝脏,匀浆,按试剂盒说明测定ADH与ALDH的活性^[6]。

2.4 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计分析,数据使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,满足正态性和方差齐性,采用单因素方差分析,不满足正态性和方差齐性,采用非参数法进行检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠血清中乙醇含量的比较 与空白组比较,模型组大鼠乙醇含量显著升高,给予海王金樽干预后,阳性对照组大鼠乙醇含量显著降低,差异均有统计学意义,提示造模成功。经千杯少颗粒干预后,低、中、高剂量组大鼠乙醇含量均较模型组显著降低,差异均有统计学意义,且呈剂量依赖性。(见表1)

表1 各组大鼠血清中乙醇含量的比较[例(%)]

组别	剂量(g/kg)	乙醇含量(mg/10ml)
空白组	0	0
模型组	0	22.31 ± 3.04 ^a
千杯少低剂量组	8.1	18.78 ± 2.91
千杯少中剂量组	16.2	16.05 ± 3.02 ^b
千杯少高剂量组	32.4	14.62 ± 2.67 ^b
阳性对照组	1.62	19.24 ± 3.08 ^c

注:与空白组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$ 。

3.2 各组大鼠血清ALT、AST的比较 与空白组比较,模型组大鼠ALT、AST含量显著升高,提示白酒对肝功能有损伤。千杯少颗粒低、中、高剂量组大鼠ALT、AST含量均较模型组显著降低,差异有统计学意义,且呈剂量依赖性。(见表2)

表2 各组大鼠血清ALT、AST的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	ALT(μ L)	AST(μ L)
空白组	0	30.5 ± 5.6	32.1 ± 5.8
模型组	0	41.7 ± 6.5 ^a	43.2 ± 6.9 ^a
千杯少低剂量组	8.1	35.2 ± 5.3 ^b	38.0 ± 5.1 ^b
千杯少中剂量组	16.2	33.1 ± 5.7 ^c	34.8 ± 5.5 ^b
千杯少高剂量组	32.4	31.8 ± 5.6 ^c	32.9 ± 5.7 ^c
阳性对照组	1.62	37.6 ± 5.1	39.7 ± 5.9

注:与空白组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

3.3 各组大鼠肝组织ADH、ALDH活性的比较 与空白组比较,模型组大鼠ADH、ALDH活性显著下降,给予海王金樽干预后,阳性对照组大鼠ADH、ALDH活性显著升高,差异均有统计学意义,提示造模成功。千杯少颗粒低、中、高剂量组大鼠ADH、ALDH活性均较模型组显著升高,差异均有统计学意义,且呈剂量依赖性,提示千杯少颗粒可显著促进ADH、ALDH代谢,防止乙醇或乙醛在体内的蓄积。(见表3)

表3 各组大鼠肝组织中ADH、ALDH活性的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(g/kg)	ADH(μ /mg)	ALDH(μ /mg)
空白组	0	4.95 ± 1.04	4.42 ± 0.83
模型组	0	2.77 ± 0.89 ^a	2.53 ± 0.78 ^a
千杯少低剂量组	8.1	3.89 ± 0.92 ^b	3.48 ± 0.85 ^b
千杯少中剂量组	16.2	4.64 ± 1.08 ^c	3.77 ± 1.06 ^b
千杯少高剂量组	32.4	5.08 ± 1.15 ^c	4.29 ± 0.99 ^c
阳性对照组	1.62	3.76 ± 0.87	3.34 ± 0.77

注:与空白组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

4 讨论

白酒主要含乙醇,饮酒后乙醇通过肠道消化吸收,进入大循环,乙醇穿透细胞膜能力较强,可透过血脑屏障进入大脑,其在脑内的浓度与血中浓度差别不大,因此可以根据血液中乙醇浓度推断酒醉程度。我国规定酒驾血液中乙醇浓度为20~80 mg/100 ml;醉酒驾车标准是 ≥ 80 mg/100 ml。研究结果显示,模型组大鼠乙醇含量较空白组显著升高($P < 0.01$),经千杯少颗粒治疗后,低、中、高剂量组大鼠乙醇含量均较模型组均显著降低($P < 0.01, P < 0.05$),且呈剂量依赖性。研究结果表明,千杯少颗粒具有明显降低醉酒大鼠血液中乙醇浓度的作用,可防止乙醇透过血脑屏障损害神经细胞。

ALT主要存在于肝细胞浆内,是急性肝细胞损害的敏感标志,正常时,只要少量释放入血中,血清中酶的活性即可明显升高。AST主要存在于肝细胞线粒体内,也是急性肝细胞损害的敏感标志。ALT与AST是临床最常见的肝功能指标,其升高程度与肝细胞受损程度呈正相关。过度饮酒,进入血液中的乙醇使肝细胞坏死,通透性增加,细胞中ALT、AST进入血液,使血液中ALT、AST显著升高。实验研究发现,给予白酒灌胃口服后,大鼠血液中ALT、AST含量显著增加($P < 0.01$),提示白酒确实对肝功能有损伤。经千杯少颗粒治疗后,低、中、高剂量组大鼠ALT、AST含量均较模型组显著降低($P < 0.01, P < 0.05$),且呈剂量依赖性,提示千杯少颗粒具有保护肝脏的作用。

哺乳动物中ADH是一个含锌的金属酶,由两个相同亚基组成,有多种同工酶,多分布于肝脏细胞液中。ALDH也是一种含锌酶,分子由两个亚基组成,其中一个位于酶的活性中心,另一个起稳定四级结构的作用,是负责催化乙醛氧化为乙酸反应的主要酶。在生理条件下,95%进入体内的乙醇通过肝脏的酶系统进行氧化代谢,乙醇经ADH代谢为乙醛,生成的乙醛作为底物,在ALDH催化下转变为乙酸,最终代谢为水和二氧化碳而解毒^[7-8]。可见,在乙醇代谢过程中,ADH和ALDH发挥着重要作用,是乙醇代谢的关键酶。

本实验结果显示,模型组大鼠ADH、ALDH活性显著下降($P < 0.01$),提示大量饮酒,超过了ADH和ALDH的代谢

能力,易引起乙醇在体内的蓄积,从而影响身体健康。经千杯少颗粒治疗后,低、中、高剂量组大鼠ADH、ALDH活性均较模型组显著升高($P < 0.01, P < 0.05$),且呈剂量依赖性,提示千杯少颗粒可显著促进ADH、ALDH代谢,防止乙醇或乙醛在体内的蓄积。

综上,本研究明确了千杯少颗粒具有降低血清中乙醇含量及肝脏保护的作用,其作用机制可能与其增强ADH、ALDH活性,促进ADH、ALDH代谢有关,深入的机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李杲. 内外伤辨惑论[M]. 李一鸣,整理. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:103,36,356.
- [3] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范(2010年版)[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2010:198,300,299,322,100.
- [4] 李竹英,唐承爱. 麦冬多糖解酒保肝作用的实验研究[J]. 湘南学院学报:医学版,2017,19(4):20-24.
- [5] 陈绍红,钟赣生,李爱里,等. 枳椇子对酒后血中乙醇质量浓度和肝中乙醇脱氢酶活性的影响[J]. 中国中药杂志,2006,31(13):1094-1096.
- [6] 赵雪珂,程明亮,张权,等. 饮酒对大鼠肝脏乙醇脱氢酶1和乙醛脱氢酶2表达的影响[J]. 中华内科杂志,2013,52(10):855-857.
- [7] 戴雨霖,郑飞,黄鑫,等. 葛花人参配伍的解酒护肝机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(4):45-49.
- [8] 于刚,王立军,曹晓钢. 枳椇子活性多糖的提取工艺及解酒功能研究[J]. 广西轻工业,2007(10):3-4.

(收稿日期:2019-06-17)

当归赤芍治痛经

处方组成:当归10g,川芎12g,赤芍12g,生地12g,红藤30g,败酱草20g,金铃子10g,炒五灵脂12g,炙乳香、炙没药各5g。

用法用量:先将上药用清水浸泡30min,再煎煮30min,每剂煎2次。经行腹痛开始,每天1剂,早晚各服1次。

功效:清热消肿,行瘀止痛。

主治:痛经。属热性者经行腹痛,往往于经行第一天腹痛甚剧,或见血块落下则痛减,舌质红、苔薄黄,脉弦或弦数。

加减:症见膜样痛经,腹痛剧烈兼见呕吐者,加服辅助方:川黄连5g,川贝母粉10g,公丁香5g,肉桂3g,4味药共研细末,分为5包,每天1包,分2次冲服,吐止即停药。平日可加服逍遥丸,每次6g,每天2次。(http://paper.cntcm.com.cn/html/content/2020-06/15/content_624513.htm)