

● 论著 ●

复方片仔癀肝宝对乙醇代谢的影响*

林珊^{1,2} 陈达鑫^{1,2} 赵锦燕^{1,2} 曾建伟^{1,2} 洪振丰^{1,2#}

(1 福建中医药大学中西医结合研究院 福州 350122;

2 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室 福州 350122)

摘要:目的:探讨复方片仔癀肝宝对乙醇代谢的影响。方法:SD 雄性大鼠随机分为正常对照组、模型组、海王金樽组(阳性对照)和复方片仔癀肝宝高、中、低剂量组,每组 8 只。给药后 0.5 h 除了正常对照组,其余各组灌胃白酒。采用顶空气质联用法(HS-GC-MS)测定给酒后 0.5、1、2、3、5 h 大鼠血液中的乙醇浓度,运用 ELISA 法检测乙醇达到峰值时乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的含量。结果:复方片仔癀肝宝组在不同时间点大鼠血液中的乙醇、乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的浓度均低于模型组($P < 0.05$)。结论:复方片仔癀肝宝促进乙醇代谢,达到解酒的目的。

关键词:复方片仔癀肝宝;乙醇代谢;顶空气质联用仪

Effects of Complex Prescription Pianzaihuang Ganbao on Alcohol Metabolism

LIN Shan^{1,2}, CHEN Da-xin^{1,2}, ZHAO Jin-yan^{1,2}, ZENG Jian-wei^{1,2}, HONG Zhen-feng^{1,2#}

(1The Institute of Traditional Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou350122;

2Fujian Provincial Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Fuzhou350122)

Abstract: Objective: To observed the anti-alcoholism effect of complex prescription Pianzaihuang Ganbao (GB). Methods: Male SD rats were divided into six groups randomly as follows: control group, model group, GB low dose group, GB middle dose group, GB high dose group and Haiwangjinzun group (HWJZ, as positive control). After oral medication, the rats were orally administration with alcohol, except for the rats in the control group. Blood was collected after 0.5, 1, 2, 3, 5 hours drinking alcohol separately. The content of alcohol in blood were determined by HS-GC-MS, the content of ethanol dehydrogenase and acetaldehyde dehydrogenase were determined by ELISA. Results: The content of alcohol, ethanol dehydrogenase and acetaldehyde dehydrogenase in blood of the GB groups were decreased ($P < 0.05$). Conclusion: The GB can promote the metabolism of alcohol to accelerate the elimination of ethanol.

Key words: Complex prescription Pianzaihuang Ganbao; Alcohol metabolism; Headspace gas chromatography-mass spectrometry

中图分类号:R285.5

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.001

醉酒是指一次饮酒过量导致血液中乙醇浓度过高,最易诱发肝及神经系统的损伤。含有不同乙醇浓度的酒精进入人体内后,经消化道吸收入血,首先经门静脉入肝脏,肝脏是乙醇的主要代谢场所,因为只有肝脏才具有乙醇代谢所特有的酶类,所以乙醇代谢具有器官特异性。除肝脏外肌肉组织亦可进行少量代谢^[1]。解酒的关键是降低血中乙醇以及代谢产物的浓度,减轻其对各器官的毒性作用^[2]。目前解酒主要采用利尿及对症处理方法,缺乏特效和特异性的解酒药,尤其降低过度饮酒引起的肝损伤。复方片仔癀肝宝是一种由多种中草药混合而成的中成药制剂,含有牛黄、田七、蛇胆、茵陈、龙胆、栀子、白芍等药材,具有较好的保肝护肝作用。课题组已研究表明,复方片仔癀对四氯化碳诱导急性肝损伤具有保护作用^[3]。本实验采用顶空气质联用仪和 ELISA 法观察复方片仔癀对乙醇代谢的影响,探讨复方片仔癀肝宝的保肝解酒作用,为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 实验动物 SD 大鼠购自上海斯莱克实验动物

有限公司,SPF 级,体重(200±20)g,雄性,许可证号:SCXK(沪)2008-0016。动物实验室温度 20~24℃,湿度 40%~70%[(50±5)%],风速 0.1~0.2 m/s,气流≥28 次/min。

1.2 实验药物及试剂 复方片仔癀肝宝由福建省片仔癀药业有限公司提供(批号:1412061);北京红星二锅头(56 度,北京红星股份有限公司);乙醇脱氢酶试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);乙醛脱氢酶试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);乙醇色谱纯(SIGMA)。

1.3 实验仪器 顶空气质联用仪 5977 MSD, 7890B GC system(安捷伦,美国)、微量天平(德国赛多利斯公司)、酶标仪 EXL800(宝特,美国);低温离心机(TDZ4A-WS,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组及给药 SD 雄性大鼠 48 只,随机分为 6 组,每组 8 只,分别为正常对照组、模型组、复方片仔癀肝宝高剂量组(600 mg/kg)、复方片仔癀肝宝中剂量组(300 mg/kg)、复方片仔癀肝宝低剂量组

* 基金项目:2013 年度陈可冀中西医结合发展基金(编号:CJK2013015);福建省教育厅 A 类科技项目(编号:JA14163)

通讯作者:洪振丰, E-mail:zhong1953@163.com

(150 mg/kg)、海王金樽组(300 mg/kg)。正常对照组和模型组给予生理盐水,其它各实验组按照不同剂量灌胃给药,5 ml/kg。0.5 h 后除正常对照组以外,其余各组红星二锅头 5 ml/kg 灌胃。在给酒后 0.5、1、2、3、5 h 眼球后静脉丛取血,4 °C 保存,备用。

2.2 顶空气质联用仪(HS-GC-MS)检测血液中乙醇的浓度

2.2.1 仪器条件 自动顶空条件:样品瓶 80 °C 加热,平衡 5 min。气相色谱条件:Agilent DB-WAX 色谱柱 (30 m× 250 μm,0.25 μm);进样口温度 250 °C;载气为 He,流量 1 ml/min。程序升温条件:初始温度 40 °C,以 30 °C/min 升至 130 °C,保持 2 min。质谱条件:电离方式 EI,电子能量 70 eV;离子源温度 230 °C;数据采集扫描模式为 SIM 扫描。扫描质量范围 25~150 amu。

2.2.2 标准曲线 分别吸取乙醇溶液适量置于容量瓶中,加水配成 0.3、0.15、0.075、0.037 5、0.018 75 mg/ml 溶液,然后各取 1 ml 置于顶空瓶中,待测。

2.2.3 样品处理方法 取各组血液 400 μl 放入 20 ml 的顶空瓶,80 °C 加热 5 min,然后自动吸取顶空

瓶中气体 300 μl 进行气相色谱-质谱检测。

2.3 ELISA 检测血液中乙醇脱氢酶及乙醛脱氢酶的含量 按照试剂盒操作说明,检测血液中乙醇脱氢酶及乙醛脱氢酶的含量。

2.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 统计软件分析,实验数据处理以($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数间比较采用单因素方差分析检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 建立测定乙醇的标准曲线 以复方片仔癀肝宝的浓度为横坐标,乙醇峰面积为纵坐标,回归方程为 $Y=340.42X+6\ 825.5$,回归系数为 0.992 5,线性良好。

3.2 复方片仔癀肝宝对乙醇代谢的影响 模型组在乙醇灌胃后 1 h,乙醇在大鼠血液中的浓度达到最高,而其余实验组血液中乙醇浓度有不同程度的降低,尤其复方片仔癀肝宝组的乙醇浓度显著低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。虽然复方片仔癀肝宝对乙醇代谢的影响没有呈明显的剂量依赖,但高剂量组能明显降低血液中乙醇的浓度。见表 1。

表 1 复方片仔癀肝宝对乙醇代谢的影响(μg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
正常对照组	0	0	0	0	0
模型组	120.579 0± 14.382 7 ^{###}	131.176 9± 22.220 2 ^{##}	124.445 2± 20.895 9 ^{##}	115.538 5± 29.450 5 ^{###}	66.159 8± 33.317 0 [#]
海王金樽组	57.353 4± 21.817 3 ^{**}	85.676 5± 19.970 7 [*]	70.838 6± 25.764 6 [*]	63.376 5± 15.703 6 [*]	28.942 9± 11.131 2
肝宝低剂量组	30.292 4± 16.998 5 ^{**}	43.734 9± 13.146 6 ^{**}	40.776 1± 17.642 3 ^{**}	51.620 4± 4.296 6 [*]	40.084 3± 7.663 9
肝宝中剂量组	32.306 0± 9.384 6 ^{**}	46.847 3± 5.221 8 ^{**}	43.961 5± 11.828 1 ^{**}	42.698 7± 12.201 5 ^{**}	26.103 8± 14.367 3
肝宝高剂量组	22.781 0± 8.453 7 ^{**}	38.428 3± 9.472 3 ^{**}	30.525 9± 6.442 6 ^{**}	35.509 1± 11.722 6 ^{**}	22.548 2± 12.132 4

注:与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

3.3 复方片仔癀肝宝对乙醇脱氢酶及乙醛脱氢酶含量的影响 结果表明,在 1 h 血清中乙醇浓度显著升高,乙醇脱氢酶含量升高,乙醛脱氢酶含量降低。复方片仔癀肝宝组乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶含量明显低于模型组($P < 0.05$),复方片仔癀肝宝未提高血清中乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的含量。见表 2。

表 2 复方片仔癀肝宝对乙醇脱氢酶及乙醛脱氢酶含量的影响(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	乙醇脱氢酶	乙醛脱氢酶
正常对照组	2.002 1± 0.594 4	1.237 2± 0.553 3
模型组	2.282 9± 0.257 2	0.323 0± 0.232 0 [#]
海王金樽组	1.873 3± 0.088 0 [*]	0.267 8± 0.150 3 ^{**}
肝宝低剂量组	1.513 7± 0.191 2 ^{**}	0.165 8± 0.057 5 ^{**}
肝宝中剂量组	1.643 7± 0.181 3 ^{**}	0.220 1± 0.155 4 ^{**}
肝宝高剂量组	1.347 5± 0.314 9 ^{**}	0.300 9± 0.145 0 ^{**}

注:与正常对照组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

4 讨论

乙醇对人体生理上有不利影响,已经多方面被深入研究过,包括神经功能、新陈代谢、心血管机能、温度调节和骨骼肌疾病等^[4]。过量饮酒引起的相关疾病包括口腔、食道、咽喉、乳腺和肝脏等部分的肿

瘤、神经系统性疾病、肝硬化和酒精成瘾等^[5]。因此,研究能够加快乙醇在体内代谢的药物有十分重要的意义。乙醇在体内代谢有三条途径,即乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的转化作用、滑面内质网上的微粒体乙醇氧化系统(MEOS)-有赖于细胞色素 P₄₅₀ 参与的代谢作用和过氧化小体上触媒的代谢作用^[9]。乙醇被生物体吸收入血之后进行代谢,在肝脏中代谢,血液中的含量随时间推移不断减少。通过检测不同时间点血液中乙醇及其代谢酶的浓度,可以观察到乙醇在大鼠体内的代谢过程,其变化过程可反映药物对酒精代谢的影响^[6]。本实验通过优化周凤枝等气质联用仪方法检测血液中乙醇浓度和 ELISA 法检测血液中乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶的浓度^[7-8],结果表明,复方片仔癀肝宝能降低血液中乙醇的浓度,具有解酒作用。其虽然影响了血液中乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶浓度变化,但未提高血液中两种酶的活性。因此,复方片仔癀肝宝加快乙醇在体内代谢有可能是通过其他的代谢途径实现或者是乙醇在肝脏中代

谢后复方片仔癀肝宝直接影响肝脏中的乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶释放到血液中。因此,其解酒作用的机制还有待进一步实验研究。

复方片仔癀肝宝解酒作用的发现对减少酒精对人体的伤害以及中成药的创新应用有重要意义。到底其何种成分起解酒作用以及解酒机制如何,值得进一步深入研究,为临床应用提供实验数据。

参考文献

- [1]韩桂玲,杨海英.酒精的代谢与饮酒对人体的影响[J].山西医药杂志,2012,41(22):1150-1151
[2]徐燕琴,时昭红,冯云霞,等.单味鲜葛花汁对急性酒精中毒大鼠乙醇代谢的影响[J].中西医结合肝病杂志,2012,22(1):38-40

- [3]黄进明,赵锦燕,万芸,等.复方片仔癀肝宝对急性肝损伤的保护作用研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(9):1216-1218
[4]田祯祥.酒精的代谢及与相关疾病的特殊剂量关系[J].枣庄学院学报,2014,31(2):140-144
[5]Sridhar D.Health policy: Regulate alcohol for global health[J].Nature, 2012,482(7385):302
[6]任发政,罗云波,蒋菁莉.枳椇子影响乙醇代谢机理研究[J].食品工业科技,2002,23(12):58-60
[7]周枝凤,陈凌云,沈梅,等.自动顶空-气相色谱-质谱法测定血液中乙醇含量[J].理化检验(化学分册),2010,46(1):22-24
[8]宋莎莎,路景涛,袁平凡,等.复方枳椇子制剂对小鼠酒精中毒的解救作用[J].中国新药杂志,2013,22(21):2524-2528
[9]张行海.乙醇的代谢及毒性机理[J].湖北省卫生职工医学院学报, 1998(2):50-52

(收稿日期: 2016-10-13)

灯盏花素注射液结合髓心减压与坦棒植入治疗 早期股骨头坏死的对比研究

盘荣贵 滕居赞 朱江龙 欧志学 韩杰 王大伟

(广西中医药大学附属瑞康医院骨关节与运动医学科 南宁 530011)

摘要:目的:探讨灯盏花素注射液结合髓心减压与坦棒植入对早期股骨头坏死临床疗效及灯盏花素注射液治疗早期股骨头坏死的机制。方法:45例(53髋)早期股骨头坏死患者随机分为观察组(23例、29髋)和对照组(22例、24髋),并给予髓心减压术。观察组术后当天给予灯盏花素注射液静脉滴注,20 mg/d,连续2周;对照组在髓心减压后植入坦棒,术后不予灯盏花素注射液,其余治疗两组完全相同。分别在治疗前、术后第1、6、15天,观察血液流变学指标变化;在治疗前、治疗后3~6个月,采用Harris评分系统评估髋关节功能,摄X线片评估骨坏死情况。结果:所有患者治疗后Harris评分较治疗前显著提高($P < 0.05$),两组对比无显著差异。观察组患者全血比黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变形指数均降低,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.05$);对照组各项指标与治疗前比较无显著差异($P > 0.05$)。结论:灯盏花素注射液结合髓心减压可以显著减轻髋关节疼痛、改善功能,促进骨修复,延缓骨坏死发展。

关键词:早期股骨头坏死;髓心减压;灯盏花素;机制

Comparative Study on Breviscapine Injection Combined Core Decompression with Tantalum Implant for Treating Early Osteonecrosis of the Femoral Head

PAN Rong-gui, TENG Ju-zan, ZHU Jiang-long, OU Zhi-xue, HAN Jie, WANG Da-wei

(The Department of bone and joint and Sports Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011)

Abstract: Objective: To study the clinical result of Breviscapine injection combined core decompression comparative with tantalum implant for treating early osteonecrosis of the femoral head, and analysis the mechanism. Methods: 44 Patients with early osteonecrosis of the femoral head were divided into observation group (23 cases, 29 hips) and control group (22 cases, 24 hips) randomly. All cases were received core decompression. The observation group was received Breviscapine injection (20 mg/d) at the operative day and the following two weeks, the control group was received tantalum implant without Breviscapine injection. The basic treatment were completely identical in two groups. The hemorh eology indexes and blood lipid level of patients were examined at 0, 1st, 6th, 15th day post-treatment and the Harris score were examined on pre-treatment, 3rd month post-treatment respectively. Results: The Harris score of post-treatment was significantly increased comparing with pre-treatment ($P < 0.05$), but it was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The whole blood contrast viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte sedimentation rat of the observation group were respectively decreased and there were significantly decreased between post-treatment and pre-treatment ($P < 0.05$). Those of the control group was no significant difference between post- and pre-treatment ($P > 0.05$). Conclusion: Breviscapine injection combined core decompression can significantly relieve pain, improvement function of joint, to promote bone repairing, and delay the progress of osteonecrosis.

Key words: Early osteonecrosis of the femoral head; Core decompression; Breviscapine injection; Mechanism

中图分类号: R6

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.002

研究表明^[1],早期股骨头坏死如果不及时进行干预治疗,有超过80%以上的患者会在未来的4年内出现股骨头塌陷和骨关节炎、关节功能障碍,严重

者甚至造成残疾。适合治疗早期股骨头坏死(Steinberg I和II期)的方法有单纯髓芯减压术、髓心减压结合活血化瘀中药、髓心减压结合腓骨移植、