

# 阿日很浩日-11味对小鼠急性酒精中毒的预防作用研究<sup>△</sup>

包勒朝鲁\*, 布仁, 红梅, 阿拉坦敖日格勒, 金花, 那生桑<sup>#</sup>(内蒙古医科大学蒙医药研究院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2654-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.20

**摘要** 目的:研究阿日很浩日-11味对小鼠急性酒精中毒的预防作用。方法:将48只小鼠随机分为模型组(羧甲基纤维素钠)和阿日很浩日-11味低、中、高剂量组[1.23、2.46、4.92 g(生药)/kg],每组12只;各组小鼠均于ig相应药物30 min后ig 56%白酒,复制急性酒精中毒模型,测定小鼠翻正反射消失时间和翻正反射恢复时间。将160只小鼠同法分组、给药和造模,每组40只,分别于酒后0.5、1、2、3 h各选10只小鼠测定其血液中乙醇浓度和肝乙醇脱氢酶(ADH)活性;另选10只小鼠作为正常对照(ig羧甲基纤维素钠)。结果:与模型组比较,阿日很浩日-11味各剂量组小鼠翻正反射消失时间延长、翻正反射恢复时间缩短,酒后0.5、1、2 h血液中乙醇浓度降低、肝ADH活性升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),其中酒后1 h最明显;酒后3 h,阿日很浩日-11味高剂量组小鼠血液中乙醇浓度降低、肝ADH活性升高( $P < 0.05$ ),其余剂量组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:阿日很浩日-11味对小鼠急性酒精中毒有一定的预防作用,并对酒后血液中乙醇浓度和肝ADH活性有一定的正向调节作用。

**关键词** 阿日很浩日-11味;急性酒精中毒;翻正反射;乙醇浓度;乙醇脱氢酶;小鼠

## Study on Preventive Effects of Arhinhor-11 on Acute Alcoholism in Mice

Baolechaolu, Buren, HONG Mei, Alatan' aorigele, JIN Hua, Nashengsang(Mongolian Medicine Research Institute of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the preventive effects of arhinhor-11 on acute alcoholism in mice. METHODS: 48 mice were randomly divided into model group (sodium carboxymethyl cellulose), arhinhor-11 low-dose, medium-dose and high-dose groups [1.23, 2.46, 4.92 g(crude drug)/kg], with 12 mice in each group. Each group was given relevant medicine intragastrically, and 30 min later given 56% liquor intragastrically to induce acute alcoholism model. The disappearance time and recovery time of righting reflex were determined. 160 mice were grouped, given medicine and modeled with the same method, with 40 mice in each group. The alcohol concentration and alcohol dehydrogenase (ADH) activity in liver of 10 mice were determined 0.5, 1, 2, 3 h after giving alcohol. Other 10 mice were included in normal control (ig administration of sodium carboxymethyl cellulose). RESULTS: Compared with model group, the disappearance time of righting reflex were prolonged while recovery time shortened in arhinhor-11 groups, and alcohol concentration and ADH activity increased 0.5, 1, 2, 3 h after giving alcohol ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), especially 1 h after giving alcohol. 3 h after giving alcohol, alcohol concentration in blood of arhinhor-11 high-dose group decreased while ADH activity increased ( $P < 0.05$ ); there was no statistical significance among other arhinhor-11 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Arhinhor-11 has preventive effect on acute alcoholism in mice. It has a positive control effects on the alcohol concentration in blood and ADH activity in liver.

**KEYWORDS** Arhinhor-11; Acute alcoholism; Righting reflex; Alcohol concentration; Alcohol dehydrogenase; Mice

阿日很浩日-11味是由黑冰片、肉豆蔻、沉香、木香、红花、甘草、广枣等11味药材组成的蒙医传统散剂,主要用于治疗心悸、手颤、体颤、失眠、反酸等,尤其是对“阿日很浩日达拉”(酒精中毒)疗效显著<sup>[1]</sup>。该药是国医大师苏荣扎布教授专治“阿日很浩日达拉”的验方,临床应用30年,疗效确切。由于该方为验方,除临床应用外未开展任何现代化研究,为了进一步了解阿日很浩日-11味解酒护肝疗效,笔者观察了其急性酒精中毒小鼠翻正反射和小鼠血液乙醇浓度及肝乙醇脱氢酶(ADH)活性的影响,为其应用提供实验参考。

## 1 材料

<sup>△</sup> 基金项目:内蒙古医科大学科技百万工程项目(No. YKD2014-KJBW013)

\* 讲师,硕士。研究方向:蒙药方剂剂型改革与安全性评价。电话:0471-6653173。E-mail:956613769@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士。研究方向:蒙医药现代化研究。电话:0471-6653163。E-mail:nasensang@yahoo.com.cn

## 1.1 仪器

UV-7504PC紫外分光光度计(上海精科实业有限公司);JA5003N电子天平(上海菁海仪器有限公司);TGL-16M台式高速冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);PHS-3B精密pH计(上海光学仪器厂)。

## 1.2 药品与试剂

阿日很浩日-11味由黑冰片、肉豆蔻、沉香、木香、红花、甘草、广枣等11味药材组成,药材从市场上购买,经内蒙古医科大学曲弼教授鉴定均为真品。56%白酒(红星二锅头,北京红星酿酒股份有限公司,批号:20141125);盐酸氨基脲、甘氨酸、ADH、氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)(北京索莱宝科技有限公司,批号:20150413、0610、13472-36-1、621B022);高氯酸(天津政成化学制品有限公司,批号:20141201),其他试剂均为分析纯。

## 1.3 动物

昆明系小鼠253只,♂,体质量18~22 g,由内蒙古大学实

验动物研究中心提供,许可证号为SCXK(蒙)2002-0001,洁净度为国家二级。饲养室温度为20~24℃,相对湿度为30%~70%,自然光照。

## 2 方法

### 2.1 阿日很浩日-11味混悬液的制备

取方中药材,粉碎后按比例混合,制成散剂,临用时用0.5%的羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液制备成所需质量浓度的混悬液。

### 2.2 灌酒量的选择

取30只小鼠随机分为5组,每组6只。禁食12h后,各组小鼠分别按体质量ig 56%白酒10、12、13、14、16 ml/kg。观察小鼠的醉酒表现,记录小鼠的入睡只数以及死亡只数,选择小鼠入睡只数最多而死亡只数最少的灌酒量为本实验的灌酒量。

### 2.3 阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠自主活动的影响

取小鼠48只,随机分为4组,即模型组和阿日很浩日-11味高、中、低剂量组[1.23、2.46、4.92 g(生药)/kg,根据体表法换算分别为临床人用量的1、2、4倍],每组12只。实验前各组小鼠禁食不禁水12h。实验时,阿日很浩日-11味组小鼠ig阿日很浩日-11味混悬液0.2 ml/10 g,模型组小鼠ig等量0.5% CMC-Na溶液。30 min后各组小鼠均按13 ml/kg ig 56%白酒。以小鼠翻正反射消失为观察指标<sup>[2]</sup>;将小鼠背向下轻轻放下,若仰位姿势保持30 s以上,则认为翻正反射消失。记录小鼠从灌酒到翻正反射消失时间和翻正反射的恢复时间。

### 2.4 阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠血中乙醇浓度和ADH活性的影响<sup>[3]</sup>

2.4.1 标准曲线的绘制 取小鼠5只,摘眼球取血至抗凝管中,取0.25 ml抗凝血加入10 ml带盖离心管中,共6管(编号1~6)。其中管1为对照管,加入生理盐水0.75 ml;管2~6为测试管,加入生理盐水0.65 ml后,再加入质量浓度分别为25、50、75、100、150 mg/L的乙醇溶液各0.1 ml。并在上述6管中分别加入3.4%高氯酸溶液4 ml,混匀。以离心半径为13.5 cm、3 000 r/min离心5 min(下同),收集取上清液作为标准液。另取6只10 ml带盖离心管(编号1'~6'),每管均加入ADH-NAD溶液(称取ADH 1 mg、NAD 8 mg,以氨基豚缓冲液31.2 ml溶解,室温放置30 min即得,临用时现配)4.9 ml。之后,管1'加蒸馏水0.1 ml,作为对照;管2'~6'各加0.1 ml标准液,室温放置60 min后于340 nm波长处测定吸光度。以吸光度(A)为纵坐标、药物质量浓度(c, mg/L)为横坐标进行线性回归,得回归方程为 $A=0.0045c-0.0029$ ( $r=0.9985$ )。结果显示乙醇在0~150 mg/L质量浓度范围内线性关系良好。

2.4.2 样品测试 取小鼠170只,随机分为5组,其中正常对照组10只,阿日很浩日-11味高、中、低剂量组和模型组每组40只。实验前各组小鼠禁食不禁水12h。实验时,阿日很浩日-11味组小鼠ig不同质量浓度阿日很浩日-11味混悬液0.2 ml/10 g,模型组和正常对照组分别ig等量0.5% CMC-Na溶液。30 min后模型组与阿日很浩日-11味组小鼠分别ig 56%白酒13 ml/kg,并在酒后0.5、1、2、3 h分别每组取10只小鼠摘眼球取血,将血样置于抗凝管中抗凝。然后从每个抗凝管中准确吸取0.25 ml抗凝血,加生理盐水0.75 ml和3.4%高氯酸4 ml,混匀,离心,取上清液0.1 ml加入装有ADH-NAD溶液4.9 ml的10 ml带盖离心管中,室温放置1 h后于340 nm波长处测定吸光度。根据绘制的标准曲线求出各样品的乙醇浓度

(mg/L)。取血完成后,脱臼处死所有小鼠,开腹取左肝叶边缘肝脏组织(大约2 mm×2 mm×2 mm),用4℃生理盐水冲洗3次,滤纸吸净后称质量,按质量比1:9加入预冷生理盐水,在冰浴中用玻璃匀浆器制备10%的匀浆,离心,取上清液备用。同时,在1 cm比色杯内加0.002 1 mol/L NAD 2.8 ml,空白管再加蒸馏水0.2 ml,样品管再加0.3 mol/L乙醇和上清液各0.1 ml,混匀后,观测其5 min内吸光度(A)的变化率( $\Delta A/t$ )。

### 2.5 统计学方法

采用SPSS 12软件对实验结果进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用t检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 灌酒量的选择

结果显示,56%白酒剂量为13 ml/kg时,实验小鼠的入睡只数最多且没有小鼠死亡,故选此剂量为灌酒量。小鼠ig不同剂量56%白酒后入睡及死亡情况观察结果见表1。

表1 小鼠ig不同剂量56%白酒后入睡及死亡情况观察结果  
Tab 1 The sleep and death situation of mice after ig administration of different doses of 56% liquor

灌酒量,ml/kg	入睡只数	死亡只数
10	2	0
12	4	0
13	5	0
14	4	2
16	2	4

### 3.2 阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠自主活动的影响结果

与模型组比较,阿日很浩日-11味高、中、低剂量组小鼠翻正反射消失时间延长、翻正反射恢复时间缩短( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠自主活动的影响结果见表2。

表2 阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠自主活动的影响( $\bar{x} \pm s, n=12, \text{min}$ )

Tab 2 Effects of arhinhor-11 on the spontaneous activity of mice with acute alcoholism( $\bar{x} \pm s, n=12, \text{min}$ )

组别	剂量,g(生药)/kg	翻正反射消失时间	翻正反射恢复时间
模型组		22.00±2.89	133.50±9.46
阿日很浩日-11味高剂量组	4.92	47.66±4.53**	109.83±5.48**
阿日很浩日-11味中剂量组	2.46	41.16±4.77**	118.16±3.89*
阿日很浩日-11味低剂量组	1.23	32.83±4.53*	119.83±3.76*

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. model group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3.3 阿日很浩日-11味对急性酒精中毒小鼠血清中乙醇浓度和肝ADH活性的影响结果

与正常对照组比较,模型组和阿日很浩日-11味各剂量组小鼠给药不同时间后肝ADH活性均明显升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,除阿日很浩日-11味中、低剂量组小鼠酒后3 h后血液中乙醇浓度降低和肝ADH活性升高不明显外,其余各组小鼠在酒后不同时间血液中乙醇浓度明显降低、肝ADH活性明显升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。阿日很浩日-11味对小鼠酒后不同时间血液中乙醇浓度和肝ADH活性的影响结果见表3。

## 4 讨论

酒精中毒已成为严重威胁人类健康的世界性社会问题,

表3 阿日很浩日-11味对小鼠酒后不同时间血液中乙醇浓度和肝ADH活性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Tab 3 Effects of arhinhor-11 on alcohol concentration in blood and ADH activity in liver of mice after drinking at different time ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量,g (生药)/kg	乙醇浓度,mg/L				ADH活性,U/g			
		0.5 h	1 h	2 h	3 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h
正常对照组						1.34±0.21	1.34±0.21	1.34±0.21	1.34±0.21
模型组		51.02±7.52	60.52±11.01	54.02±5.45	47.15±8.47	1.58±0.32*	1.67±0.45*	1.62±0.13*	1.59±0.43*
阿日很浩日-11味高剂量组	4.92	41.46±5.76 <sup>##</sup>	41.42±8.24 <sup>##</sup>	43.70±6.55 <sup>##</sup>	32.65±8.35 <sup>#</sup>	1.93±0.41 <sup>###</sup>	2.06±0.33 <sup>###</sup>	1.96±0.31 <sup>###</sup>	1.86±0.31 <sup>###</sup>
阿日很浩日-11味中剂量组	2.46	43.52±7.97 <sup>#</sup>	45.95±9.27 <sup>##</sup>	45.65±10.85 <sup>#</sup>	40.25±8.50	1.75±0.21 <sup>#</sup>	1.94±0.39 <sup>###</sup>	1.80±0.33 <sup>###</sup>	1.69±0.33*
阿日很浩日-11味低剂量组	1.23	43.95±7.05 <sup>#</sup>	51.90±4.75 <sup>#</sup>	47.00±8.90 <sup>#</sup>	42.95±9.69	1.62±0.31 <sup>#</sup>	1.82±0.26 <sup>#</sup>	1.74±0.53 <sup>#</sup>	1.62±0.53*

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ Note: vs. normal control group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ; vs. model group,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ 

其威胁程度排在心脑血管病和癌症之后,居第3位<sup>[4]</sup>。酒精是亲神经的物质,是中枢神经系统直接的抑制剂。过量的酒精可蓄积在大脑组织中,抑制中枢神经系统,并可损伤心、肺、肝等器官<sup>[5]</sup>。酒精中毒在临床上表现为先兴奋后抑制,可出现呼吸中枢麻痹和心脏抑制等症状,重者可危及生命<sup>[6]</sup>。急性酒精中毒的昏睡期是临床最易发生危险的时期,也是最能检验解酒药物是否有效的时期。研究表明,酒精在人体内的代谢主要通过ADH体系、微粒体乙醇氧化体系(MEOS)、过氧化氢酶体系完成的,其中ADH主要存在于肝脏,其在乙醇代谢中起重要作用。ADH活性的变化可影响到血液中酒精的浓度,若该酶活性下降或受到抑制,可使机体对酒精的生物利用度提高,进而加重酒精对脑、肝脏等器官的危害作用。一般情况下,血清中乙醇浓度达5~50 mmol/L时,被称为酒精中毒浓度;不嗜酒者血液中乙醇浓度达10~35 mmol/L时,可出现严重中毒现象,达110 mmol/L时就能致命<sup>[7]</sup>。故肝ADH活性和血液中乙醇浓度是评价治疗酒精中毒药物的重要指标之一。

为进一步了解阿日很浩日-11味解酒护肝的效果,笔者观察了该药对急性酒精中毒小鼠翻正反射及小鼠血液中乙醇浓度、肝ADH活性的影响。结果发现,阿日很浩日-11味可显著延长急性酒精中毒小鼠翻正反射消失时间、缩短翻正反射恢复时间,并呈一定的量效关系;可明显降低小鼠酒后0.5、1、2 h血液中乙醇浓度和升高肝ADH活性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),特别以酒后1 h最为明显;4.92 g(生药)/kg阿日很浩日-11味可明

显降低小鼠低酒后3 h血液中乙醇浓度和升高肝ADH活性( $P<0.05$ )。以上结果提示,阿日很浩日-11味对小鼠急性酒精中毒有良好的预防作用,并对酒后血液中乙醇浓度和肝ADH活性具有良好的正向调节作用。

### 参考文献

- [1] 策·苏荣扎布.蒙医临床学[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,1999:971.
- [2] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:646.
- [3] 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):1 094.
- [4] 刘坤,仓怀芹,高华,等.硫酸软骨素对慢性酒精中毒模型大鼠脑组织神经递质的影响研究[J].中国药房,2011,22(9):798.
- [5] 郑康,张家明.盐酸纳洛酮与盐酸纳美芬用于急性酒精中毒催醒的疗效比较[J].中国药房,2014,25(44):4 184.
- [6] 崔益明,吴德军.盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒昏迷患者的临床观察[J].中国药房,2014,25(12):1 103.
- [7] 林钧材.肝脏生物化学[M].北京:人民卫生出版社,1983:196.

(收稿日期:2015-10-20 修回日期:2016-01-05)

(编辑:林 静)

## 王培安副主任出席重庆市综合医改试点启动暨2016年医改工作会议

**本刊讯** 2016年5月30日,重庆市召开综合医改试点启动暨2016年医改工作会议。国家卫生计生委副主任王培安出席会议并讲话。重庆市综合医改领导小组组长、市长黄奇帆出席会议并讲话,市委常委、常务副市长翁杰明主持会议。

王培安强调,要抓好“保基本、强基层、建机制”的工作,推动医疗卫生工作重心下移和医疗卫生资源下沉,为分级诊疗打下坚实基础。要在新一轮医改健全基本医保制度、建立基本药物制度、推进基本公共卫生服务均等化、巩固完善基层运行新机制等方面取得重要成效的基础上,结合新的形势要求,继续巩固和完善保基本、强基层的改革成果,更加突出建机制的任务,使基本医疗卫生制度不断成熟、定型。

王培安要求,要聚焦重点、着力推进城市公立医院改革各项措施落到实处。要将公平可及、群众受益作为改革的出发点和立足点,紧紧围绕回归公益性、调动积极性、保障可持续

的改革目标,切实解决药品耗材价格虚高的问题,积极稳妥地推进医疗服务价格改革,加快建立符合行业特点的人事薪酬制度,探索建立现代医院管理制度,推动城市公立医院重心下沉,并做好医疗资源配置规划布局等工作。

王培安指出,深化医改要着重处理好六个关系,包括政府、市场、社会之间的关系;医保、医疗、医药的关系;增加财政投入和深化体制机制创新的关系;医疗服务价格调整与医保支付、财政投入的关系;总体设计和重点突破的关系;提高医务人员薪酬待遇与加强思想政治工作的关系。

重庆市综合医改领导小组成员单位、有关部门、各区县政府、万盛经济开发区管理委员会、两江新区管理委员会相关负责人,以及市属医院、驻渝部队医院、有关国有企事业单位院长等近300人参会。