

醒脑静治疗急性酒精中毒的临床和实验研究

白静贞¹ 曾庆¹ 柴枝楠¹ 贾寒冬¹ 郝阿娟¹ 李爱科²

内容提要 目的:探讨中药醒脑静注射液治疗急性酒精中毒(酒厥)的机理。方法:选择单纯酒厥急诊患者(8例)及实验家兔模型(26只),静脉用醒脑静注射液治疗,用药前及清醒后分别测定血浆 β -内啡肽、氧自由基、超氧化物歧化酶(SOD)。结果:醒脑静在促醒酒厥家兔模型及患者的同时, β -内啡肽从酒厥时明显高于健康人,降低至接近正常水平(家兔酒厥时 $127.09 \pm 13.67 \text{ ng/L}$ 、清醒时 $41.48 \pm 7.46 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$;患者酒厥时 $292.97 \pm 14.85 \text{ ng/L}$,清醒时 $221.60 \pm 15.95 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$)。家兔模型及患者的血浆氧自由基与 β -内啡肽有同步变化(家兔酒厥时 $313.39 \pm 15.64 \text{ u/L}$ 、清醒时 $254.27 \pm 21.71 \text{ u/L}$, $P < 0.01$;患者酒厥时 $278.47 \pm 11.18 \text{ u/L}$ 、清醒时 $159.92 \pm 11.51 \text{ u/L}$, $P < 0.01$), SOD 呈反向改变(家兔酒厥时 $53.57 \pm 6.48\%$ 、清醒时 $77.18 \pm 7.89\%$, $P < 0.01$;患者酒厥时 $43.76 \pm 7.84\%$,清醒时 $82.53 \pm 4.33\%$, $P < 0.01$)。结论:醒脑静注射液具有与纯阿片受体拮抗剂纳络酮相同的药理作用,且是一种有效的抗氧化剂,临床可用于治疗酒厥。

关键词 醒脑静注射液 酒厥 β -内啡肽 超氧化物歧化酶

Clinical and Experimental Study on Treatment of Acute Alcohol Intoxication with Xingnaojing Injection Bai Jingzhen, Zeng Qing, Chai Zhinan, et al *Department of Emergency Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)*

Objective: To study the therapeutical mechanism of traditional Chinese medicine Xingnaojing injection (XNJI) for acute alcohol intoxication. **Methods:** XNJI was used in treating the experimental model rabbits ($n = 26$) and the patients ($n = 8$) admitted to the emergency department with acute alcoholism. Before and after the treatment, β -EP, superoxide anion (free radicals) and SOD were measured. **Results:** XNJI could enhance the regaining consciousness of rabbits and patients, simultaneously reduce the concentration of β -EP in plasma to the normal level (drunk rabbits $127.09 \pm 13.67 \text{ ng/L}$, normal rabbits $41.48 \pm 7.46 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$, drunk patients $292.97 \pm 14.85 \text{ ng/L}$, normal people $221.60 \pm 15.95 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$). The concentration change of superoxide anion (free radicals) in plasma of rabbits and patients was similar to β -EP (drunk rabbits $313.39 \pm 15.64 \text{ u/L}$, normal rabbits $254.27 \pm 21.71 \text{ u/L}$, $P < 0.01$; drunk patients $278.47 \pm 11.48 \text{ u/L}$, normal people $159.92 \pm 11.51 \text{ u/L}$, $P < 0.01$), and SOD was inversely changed (drunk rabbits $53.57 \pm 6.48\%$, normal rabbits $77.18 \pm 7.89\%$, $P < 0.01$; drunk patients $43.76 \pm 7.84\%$, normal people $82.53 \pm 4.33\%$, $P < 0.01$). **Conclusions:** XNJI is similar to Naloxone in pharmacologic action. And it is an effective antioxidant. It can be used for treating alcoholism.

Key words Xingnaojing injection, acute alcoholism, β -endorphin, superoxide dismutase

醒脑静注射液是一种由安宫牛黄丸研制而成的水溶性注射剂,在临床实践中发现其对急性酒精中毒(酒厥)有显著治疗作用。为研究在急性酒精中毒时该药的作用机理,本研究测定了血浆 β -内啡肽(β -

endorphin, β -EP)的水平,同时观察血浆氧自由基及超氧化物歧化酶(SOD)的变化,现报告如下。

临床研究

1 临床资料 选择 1996 年 10~12 月来院急诊单纯因酒厥昏睡或昏迷患者(患者组)8例,其中男性 5 例,女性 3 例;年龄 24~48 岁,平均 32.6 岁;体重 61.5~74.8kg,平均 67.3kg;饮白酒 300~900ml,平均

1. 中日友好医院(北京 100029);2. 北京市公安局朝阳分局医院

680.6ml。另选本院医生健康志愿者(健康人组)8名,男4名,女4名;年龄21~32岁,平均28.5岁;体重50.4~68.6kg,平均60.5kg。

2 治疗方法 确诊为酒厥后,立即取患者血样6ml留检,随后给予醒脑静注射液(每支2ml,主要成分为麝香、冰片、栀子、郁金等,无锡健宏药业总公司生产,批号960704)20~40ml加于0.9%生理盐水中静脉滴注,同时给予利尿、胃肠粘膜保护剂等治疗措施,直至患者清醒。此时再取血样6ml留检。

3 观察指标 患者组酒厥时及治疗清醒后抽取的血样6ml,检测血浆 β -EP⁽¹⁾、氧自由基及SOD⁽²⁾,并与健康人组相比较。

4 结果 用醒脑静治疗8例患者,清醒时间为1.5~2.5h,平均2.12h。其血浆 β -EP、氧自由基及SOD的变化与健康人的比较,见表1。

表1 患者组两种状态及健康人组血浆
检测指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	氧自由基(%)	SOD(u/L)	β -EP(ng/L)
健康	148.38 $\pm$ 13.59*	85.59 $\pm$ 5.31*	220.12 $\pm$ 4.70*
患者酒厥	278.47 $\pm$ 11.18	43.76 $\pm$ 7.84	292.97 $\pm$ 14.85
清醒	159.92 $\pm$ 11.51*	82.53 $\pm$ 4.33*	221.60 $\pm$ 15.95*

注:与患者组酒厥时比较,* $P<0.01$;两组均为8例

实验研究

1 材料

1.1 动物 日本大耳白种家兔26只,雌雄各半,体重为1.5~3.5kg,平均2.8 $\pm$ 0.6kg,月龄为6~12个月,平均8.3 $\pm$ 2.9个月。

1.2 药物及试剂 醒脑静注射液来源及规格同前。北京产二锅头白酒(55度)。固体抑肽酶分装粉(5mg/支,德国拜耳公司生产,北京市化学试剂总公司经销);1%肝素生理盐水(自配);1mol/L盐酸液(自配)。0.9%生理盐水用于维持静脉通路。

1.3 主要仪器 静脉导管针型号22G $\times$ 1,开通兔静脉用;橡胶导尿管作兔胃管用;日本HIMAC低温平衡离心机(日本日立公司产);美国RE1电子自旋波谱仪(美国JEOL公司产)。

2 实验方法 实验家兔空腹,用动物板固定,置入牙垫,插入胃管,灌喂二锅头白酒,按5ml/kg的总量(约为人酒厥量的2.5倍),分为3次,每0.5h灌胃1次,至兔酒厥。酒厥状态时,兔耳一只或两只下垂,咀嚼动作迟缓或消失,不能站立行走,疼痛刺激反应迟钝或消失,心跳及呼吸频率分别较酒厥前增加10%及20%,鼾声大作。从白酒灌入、酒厥发生至抽血样、治

疗开始为3h。

2%普鲁卡因1.2ml局部麻醉兔股部皮肤,切开皮肤,暴露股静脉位置,置入导管针固定,接三通管,备输液及取血样用。

正常状态下取兔血1ml,迅速低温平衡离心(3000r/min,5min),取上层分离的血浆标本送检氧自由基及SOD;取兔血5ml,先加入1%肝素生理盐水50 μ l,随即加入抑肽酶水解液100 μ l(5mg/支,用生理盐水100 μ l水解),混匀,迅速低温平衡离心(3000r/min,5min),取上层分离的血浆,再按200 μ l/ml加入1N盐酸液,标本留置-20℃以上冰箱中保存,统一集中实验标本检测 β -EP水平。同一家兔,酒厥状态下,同上述收集处理标本。继之用醒脑静按4ml/kg(约为人用量的3~5倍)配入0.9%盐水50ml中,30min内静脉滴注完。治疗后待兔由昏睡或昏迷阶段转入清醒状态时,同上述收集处理标本。

3 观察指标 测定实验家兔正常、酒厥及转入清醒三种状态下的 β -EP、氧自由基及SOD。

4 结果 醒脑静治疗酒厥家兔清醒时间为2.5~3.5h,平均2.24 $\pm$ 0.82h。恢复正常状态时,兔耳竖立,咀嚼动作频繁,睫毛反射灵敏,站立行走迅速,疼痛反应明显,心跳及呼吸频率稳定,无鼾声。检测指标结果见表2。

表2 26只家兔三种状态下血浆各指标
测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

状态	氧自由基(%)	SOD(u/L)	β -EP(ng/L)
正常	254.10 $\pm$ 3.66*	79.42 $\pm$ 3.30*	38.27 $\pm$ 8.60*
酒厥	313.39 $\pm$ 15.64	53.57 $\pm$ 6.48	127.09 $\pm$ 13.67
清醒	254.27 $\pm$ 21.71*	77.18 $\pm$ 7.89*	41.48 $\pm$ 7.46*

注:与酒厥时比较,* $P<0.01$

讨论

厥脱是中医急诊主要病症之一。“厥逆之证,危证也。”(《景岳全书》),过度饮酒后,酒性强悍滑疾,其气上冲于头部,发为酒厥。患者嗜睡,甚至昏迷或血压下降。本研究结果证实,酒厥时,血浆 β -EP增高,予醒脑静为主治疗后,血浆 β -EP降低至接近正常水平,患者及家兔各自统计学检验,有显著性差异($P<0.01$)。这与Aguirre JC及国内孟庆林等报告一致^(3,4)。目前比较一致的认识是 β -EP是由垂体分泌的一种神经递质,机体处于应激状态时其分泌明显增多,尤其是在有行为模式改变的病理状态下,例如脑血管意外,急性重度酒精中毒及精神病等疾患中⁽⁵⁾。本研究表明,用醒脑静治疗酒厥的实验家兔及急诊患者,

在其酒厥状态消除的同时,观察到血浆 β -EP 由明显增高下降至正常水平,亦表明醒脑静注射液具有与纯阿片受体拮抗剂纳络酮相同的临床效果,进而,可能为醒脑静治疗酒厥提供了初步的理论依据。

中药醒脑静注射液具有开窍醒脑的功效。其中麝香辛温走窜,芳香开窍,具有很好的开窍通闭性能。冰片芳香辟秽,郁金行气解郁,栀子清热泻火。诸药配伍,相辅相成,在酒厥治疗中相得益彰。现代科学证明麝香之有效成分麝香酮和降麝香酮,郁金之茨烯和姜黄烯均有清除自由基的作用。国外文献亦报道,在急性酒精中毒的实验模型中,使用多种抗氧化剂,例如 β -胡萝卜素等,可有效对抗各种自由基对器官的损害⁽⁶⁾。D'souza NB 在酒厥的小鼠模型中发现,酒精可影响肺泡巨噬细胞产生,分泌氧自由基等物质⁽⁷⁾。这些都直接或间接地反映了氧自由基及抗氧化物质在酒厥时的变化。我们的实验测定出酒厥时,血浆氧自由基升高,SOD 下降,在醒脑静为主方案治疗酒厥状态解除后,氧自由基下降、SOD 水平升高,家兔及患者各自统计学检验存在显著性差异($P < 0.01$)。这不仅更直接地证实了文献提供的在急性酒精中毒治疗前后氧自由基、SOD 发生变化的可能性,而且更说明醒脑静是一种有效的抗氧化剂,此为其治疗酒厥的另一药理

基础。

参 考 文 献

1. 祝元祥,管小滨. β -内啡肽的抗血清制备及其放免测定. 第二军医大学学报 1986;7(5):332—336.
2. 安荣姝,陈惟昌,李占魁,等.电子自旋共振技术在临床上的应用与研究.中国医疗器械信息 1996;2(1):28—30.
3. Aguirre JC. Effect of acute alcohol intoxication on the opioid system in humans. Alcohol 1995;12(6):559—562.
4. 孟庆林,胡长林,侯廷奎.盐酸纳络酮拮抗乙醇中毒作用机理的探讨.中国急救医学 1996;5:2—4.
5. Dalayeun JF, Nores JM, Bergal IS. Physiology of betaen-dorphins. A close-up view and view of the literature. Biomed-pharmacother 1993;47(8):311—320.
6. Minenkova EA, Barsel VA, Pichugin VV. The dose-dependent effects of a combination of different classes of antioxidants exemplified by dibunoland betacarotene. Izv Akad Nauk Ser Biol 1996;(2):147—152.
7. D'Souza NB. Alcohol modulates alveolar macrophage tumor necrosis factor-alpha, superoxide anion, and nitric oxide secretion in the rat. Alcohol clinexp Res 1996;20(1):156—163.

(收稿:1997-03-26 修回:1998-03-02)

关于召开“世界中医药学术大会暨庆祝中国中医药学会成立 20 周年”征文通知

1999 年是跨世纪的一年,也是中国中医药学会成立 20 周年。在跨入 21 世纪之际,医学模式正在由生物医学模式向社会心理医学模式转化,作为东方优秀传统文化的中医药,以其独特的理论体系日益引起世界医学的重视,并已传播到世界 100 多个国家和地区。为了更好地“让世界了解中医药,让中医药走向世界”,同时为了检阅建国以来中医药发展的新成就,回顾过去,总结经验,展望未来,在世纪之交掀起中医药学术发展和研究的新高潮,我会拟于 1999 年 5 月 18~22 日在北京举办“世界中医药学术大会暨庆祝中国中医药学会成立 20 周年”活动。大会主题为:中医药与新世纪。有关征文内容如下。

(1)建国以来中医药发展重大科研成果总结;(2)中医药基础理论学术研究;(3)中医药经典医籍的继承与整理;(4)中医药防治常见病、多发病、难治病、现代流行病的临床及实验研究;外治法研究;(5)中医药教育、科研的现状调查及新世纪教育和科研的思路与方法;(6)中西医结合研究与临床实践;(7)针灸、推拿、医疗气功及非药物疗法研究;(8)中医药文化及中医哲学思想研究;(9)建国以来重大中医药管理政策及法规的总结研究;(10)对中医药研究的新学术思想、观点、方法介绍;(11)中医药现代化与新世纪;(12)二十一世纪中医药发展战略及模式、途径探讨;(13)中药的栽培、采集、炮制、储藏、流通研究,中药剂型改革、中药新药开发研究;(14)中医药管理经验总结;(15)名老中医经验总结;(16)其他相关内容。

征文要求:(1)每篇征稿限 5000 字以下,并附 800 字以下摘要。(2)来稿请打印或正楷方格纸抄写。(3)请自留底稿,恕不退稿。(4)请在信封上注明“世界中医大会”字样。(5)每篇征文请寄审稿费 20 元。(6)征文截稿日期:1999 年 1 月 1 日。联系地址:100029,北京樱花东路甲 4 号,中国中医药学会学术部收;电话:(010)64212828;联系人:孙永章。