

葛枳口腔崩解片对酒精性肝损伤小鼠的保护作用

杨文娟¹, 何亚娟¹, 胡媛¹, 侯景龙¹, 毛跟年¹, 马养民^{1,2}

(1. 陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西西安 710021)

(2. 陕西科技大学化学与化工学院, 教育部轻工助剂化学与技术重点实验室, 陕西西安 710021)

摘要: 探讨葛枳口腔崩解片对醉酒小鼠的解酒作用及对酒精性肝损伤小鼠的保肝作用的影响。抗醉酒研究: 造模后采用葛枳口腔崩解片高、中、低剂量组进行灌胃干预, 以纯净水作为对照, 记录翻正反射消失和恢复时间。保肝作用研究: 除正常组灌胃纯净水外, 其余各组每天灌胃 56 度白酒, 30 min 后除空白组和模型组灌胃纯净水外, 阳性药物及高、中、低剂量组灌胃各药物, 连续 10 d。测量小鼠的体重变化并计算其肝脏系数, 检测血清中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 及肝脏组织中超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH) 含量。与模型组相比, 药物高剂量组将小鼠醉酒时间延长了 6 min, 醒酒时间缩短了 122.94 min ($p < 0.01$), 药物组可不同程度的增加小鼠体重并降低肝脏质量指数。与正常组比, 模型组血清 ALT 含量增加了 99.53 IU/L, AST 含量增加了 48.03 IU/L, 肝组织中 MDA 升高了 9.45 nmol/mg, 肝组织中 GSH 含量降低了 55.87 nmol/g, SOD 含量降低了 51.13 U/mg ($p < 0.05$)。与模型组比, 药物各剂量组可降低血清 ALT、AST 及肝组织中的 MDA 含量, 升高肝脏 GSH、SOD 含量 ($p < 0.05$), 结果呈剂量依赖关系。由此可知, 葛枳口腔崩解片具有解酒保肝作用。

关键词: 葛枳口腔崩解片; 解酒; 保肝; 小鼠

文章编号: 1673-9078(2019)01-9-14

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.1.002

Study on the Protective Effect of Zhige Oral Disintegration Tablets on Mice with Alcoholic Liver Injury

YANG Wen-juan¹, HE Ya-juan¹, HU Yuan¹, HOU Jing-long¹, MAO Gen-nian¹, MA Yang-min^{1,2}

(1. School of Food and Bioengineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

(2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract: Zhige oral disintegration tablets' relieving effect on the hangover of drunken mice and hepatoprotective effect on mice with alcoholic liver injury were investigated. In anti-drunken study, after the model was established, 3 groups of mice were given intragastric intervention with high, medium and low dose of Zhige oral disintegration tablets, pure water was used as a control, and the time for the disappearance of righting reflex and recovery was recorded. In liver protection study, except the normal group was given pure water, the other groups were given 56-degree white spirits, and after 30 minutes, except the normal group and the model group, the positive drug group and the high, medium and low dose groups were administered bifendate and Zhige oral disintegration tablets respectively for 10 consecutive days. The body weights of the mice were measured and their liver coefficients were calculated. The serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) content in the liver tissues were measured. Compared with the model group, the drunken time and the hangover time of the mice in the high-dose group were prolonged by 6 min and 122.94 min ($p < 0.01$), respectively. In the drug groups, the body weight of the mice increased and the liver mass indexes decreased to various degrees. Compared with the normal group, the model group's serum ALT level increased by 99.8 IU/L, AST content increased by 48.03 IU/L, MDA of the liver tissue increased by 9.45 nmol/L, and GSH content of the liver tissue decreased by 9.45 nmol/mg, and SOD content was reduced by 51.13 U/mg ($p < 0.05$). Compared with the model group, the high, medium and low dose groups' serum MALT, AST and MDA content in liver tissue were reduced and liver GSH and SOD content ($p < 0.05$) were increased, and the results were dose-dependent. It could be

收稿日期: 2018-09-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81803698); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2017JM8079); 陕西省教育厅专项科研计划项目 (16JK1089)

作者简介: 杨文娟 (1980-), 女, 讲师, 博士研究生, 研究方向: 中草药活性成分研究

通讯作者: 马养民 (1963-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 天然产物化学及活性

seen that Zhige oral disintegrating tablets were alcohol relieving and hepatoprotective.

Key words: Gezhi oral disintegration tablets; anti-alcohol; liver protection; mice

酒精对人体的损伤主要包括急性酒精中毒及慢性肝损伤。目前,临床上使用的解酒药主要是化学药,如美他多辛、甲氧芬酯等^[1]。近年来,有大量研究表明中药在解酒保肝上有独特疗效,可能是由于中药复方具有多成分、多环节、多层次、多靶点的药理学作用的原因^[2]。

传统中药葛根为豆科植物野葛的干燥根,有通筋活络,解酒毒的功效^[3],现代药理学表明,葛根具有防醉酒、治醉酒和对抗酒精性肝损伤等作用^[4]。枳椇子为鼠李科植物枳椇的种子,具有解酒、护肝、抗纤维化的功效^[5],枳椇子作为一种解酒专药,在我国的历史悠久,始载于《新修本草》^[6]。本研究的原料均为药食同源的中药材,葛根和枳椇子作为解酒的药材已经有文献报导^[7,8],但是所研究的都是其提取物的药效,没有成型的制剂。本研究的葛枳口腔崩解片是将具有解酒和护肝作用的葛根、枳椇子、山楂、枸杞四味中药材按照 1:1:0.4:0.4 的比例经提取而得,其比例是根据中医药理论的“君臣佐使”原则以及预实验确定的,其中,葛根为君药,枳椇子为臣药,山楂和枸杞为佐药。本处方中葛根的主要成分为葛根素,枳椇子和山楂的主要成分为黄酮类化合物,枸杞的有效成分为枸杞多糖,对其有效成分提取后再加上微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙纤维素(L-HPC)、甘露醇、乳糖、柠檬酸、NaHCO₃、硬脂酸镁、阿斯巴甜,采用湿法制粒直接压片,制得葛枳口腔崩解片。探究其对急性酒精中毒小鼠的解酒作用及对慢性肝损伤小鼠的保肝护肝作用。制成口腔崩解片可以在放入口腔后遇唾液快速崩解,借助自身吞咽动力,药物进入胃肠从而发挥功效,其中部分药物在口腔黏膜即可得到吸收,减少了首过效应,提高了生物利用度,增强了药物的疗效^[9]。目前,对于葛枳口腔崩解片的解酒保肝作用未见报道,葛枳口腔崩解片是否有解酒保肝作用有待进一步研究。所以,本论文对此展开研究,以期明确葛枳口腔崩解片的解酒保肝作用,为其在临床上的应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 原料

1.1.1 实验动物及药物

于西安交通大学医学院实验动物中心购买昆明小鼠 130 只,动物生产许可证号(SCXK(陕)2017-003),

平均体重 20±2 g,常规饲养,正常饮水;葛枳口腔崩解片,实验室自制,临用前用 0.5%羧甲基纤维素钠配制成 0.1 g/mL 药液;联苯双酯滴丸,广州白云山星群(药业)股份有限公司生产,滴丸内容物用 0.5%羧甲基纤维素钠配制 0.1 g/mL 药液;北京红星二锅头(56%)。

1.1.2 实验试剂

蛋白定量试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒、谷丙转氨酶(ALT)试剂盒、谷草转氨酶(AST)试剂盒:南京建成生物工程研究所。

1.1.3 实验仪器

PHS-3C 型精密 pH 计,上海雷磁仪器公司;TDL-40B 型电子天平,上海精密科学仪器有限公司;78-1 型磁力加热搅拌器,金坛市鸿科仪器厂;752 型紫外分光光度计,上海光谱仪器有限公司;TGL-16C 型高速离心机,上海安亭仪器厂。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠醉酒量的确定

取小鼠 30 只,随机分为 3 组,每组 10 只,分别以红星二锅头白酒(12 mL/kg、14 mL/kg、16 mL/kg)灌胃,观察其步态和活动情况,记录翻正反射消失和恢复时间,即醉酒时间及醒酒时间,根据实验结果来确定小鼠的醉酒量。

1.2.2 药物对急性酒精中毒小鼠的影响

取小鼠 40 只,随机分为模型组、药物高剂量组、中剂量组、低剂量组,每组 10 只。除模型组每日灌胃纯净水外,药物组分别灌胃葛枳口腔崩解片药液高、中、低剂量(270 mg/kg、135 mg/kg、62.5 mg/kg),灌胃体积为 0.1 mL/10 g。连续灌胃 7 d,末次给药后 30 min,按照 12 mL/kg 以 56 度红星二锅头灌胃,记录醉酒时间、醒酒时间。

1.2.3 药物对酒精性肝损伤小鼠的影响

取小鼠 60 只,随机分为空白组、模型组、阳性药物组(联苯双酯滴丸 135 mg/kg)、药物高、中、低剂量组(270 mg/kg、135 mg/kg、62.5 mg/kg),每组 10 只。除空白组灌胃纯净水外,其余各组每天灌胃 56 度北京红星二锅头白酒 12 mL/kg,30 min 后除空白组和模型组灌胃蒸馏水外,其他实验组灌胃各药物,连续 10 d。实验结束后,所有小鼠禁食 12 h,称重,脱颈处死,迅速取肝脏并称量,用冷生理盐水制成 10%

的肝匀浆,按试剂盒要求测定各指标。

1.2.4 体重变化及脏器系数

记录 10 d 60 只小鼠体质量变化,计算各组小鼠日平均增重: 各组小鼠日平均增重=各组小鼠平均总增重/生长天数。

解剖取新鲜肝脏,在磷酸缓冲液中清洗血迹,待滤纸吸干水分后,称重,计算脏器系数: 脏器系数(%)=肝脏鲜重/体重×100%。

1.2.5 血清中 ALT、AST 的测定

小鼠摘眼球取血,血液室温下放置 10 min,自然凝集,3000 r/min 离心 10 min,取血清分装,备用。血清中 ALT、AST 测定照试剂盒操作。

1.2.6 肝脏组织中 SOD、MDA、GSH 的测定

小心剪取肝右叶组织 0.2 g,预冷磷酸缓冲盐漂洗残留血液,滤纸拭干,称重。量取肝脏重量 9 倍预冷生理盐水,尽快剪碎,用玻璃匀浆器于冰水环境中研磨充分,制得 10%肝组织匀浆,2500 r/min 离心 10 min,取上清分装,备用。肝脏组织中 SOD、MDA、GSH 的测定分别按照试剂盒进行操作。

1.2.7 统计学方法

采用 spss 软件进行统计分析,各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组间比较采用 *t* 检验, $p<0.05$ 认为有显著差异。

2 结果与讨论

2.1 小鼠醉酒量的确定

给予小鼠一定量白酒后,小鼠先表现出兴奋状态,继而行走不稳,四肢瘫软,重者嗜睡、醉倒、呼吸急促、抽搐。记录小鼠翻正反射消失的醉酒时间(小鼠背部向下保持 30 s 为翻正反射消失)、醒酒时间(翻正反射消失至翻正反射恢复),通过小鼠醉酒时间及醒酒时间来确定醉酒量。结果见表 1。

由表 1 可知,小鼠对酒精的耐受程度不同,3 个给酒量均出现了小鼠醉酒,12 mL/kg 未导致小鼠死亡,而 14 mL/kg、16 mL/kg 虽然使小鼠全部醉酒,但出现小鼠死亡,综合考虑小鼠的醉酒情况和死亡情况,确定 12 mL/kg 为小鼠给酒量。

表 1 小鼠醉酒量的确定

Table 1 Determination of the amount of intoxication in mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	给酒量/(mL/kg)	醉酒时间/min	醒酒时间/min	醉酒率/%	死亡率/%
1	12	15.04±6.97	346.16±25.18	100	0
2	14	10.32±5.03	391.82±34.82	100	20
3	16	6.73±4.63	452.63±46.91	100	40

表 2 不同给药量对小鼠的影响

Table 2 Effect of different doses on mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	药物	剂量/(mg/kg)	醉酒时间/min	醒酒时间/min
模型组	纯净水	/	14.03±1.98	358.67±28.09
高剂量组	葛枳口崩片	270	30.03±3.87**	235.73±34.97**
中剂量组	葛枳口崩片	135	23.35±2.13*	294.7±23.78*
低剂量组	葛枳口崩片	270	20.76±2.11	322.12±35.33

注: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 表示与模型组相比,有显著差异。下表同。

2.2 葛枳口崩片对急性中毒小鼠醉酒时间与醒酒时间的影响

各组小鼠的醉酒时间与醒酒时间实验结果见表 2。由表 2 可知,小鼠醉酒时间: 模型组<葛枳口崩片低剂量组<葛枳口崩片中剂量组<葛枳口崩片高剂量组 ($p<0.01$ 或 $p<0.05$),与模型组相比,药物能将小鼠的醉酒时间延长 6.73~16.00 min。小鼠醒酒时间: 葛枳口崩片高剂量组<葛枳口崩片中剂量组<葛枳口崩片低剂量组<模型组 ($p<0.01$ 或 $p<0.05$),与模型组相比,药物能将小鼠的醒酒时间缩短 36.55~122.64

min。由此可以看出,葛枳口崩片能延长小鼠的醉酒时间并且缩短小鼠的醒酒时间,结果呈现剂量依赖关系。所以,葛枳口崩片对醉酒小鼠有一定的防醉和解酒作用。

2.3 酒精性肝损伤小鼠生长情况

各组小鼠的体质量增长及肝脏系数计算结果见表 3。由表 3 可以看出,与正常组小鼠相比,模型组小鼠体质量增长约降低了 0.3 g/d ($p<0.01$),肝脏系数约增大了 2.06% ($p<0.01$)。体质量降低说明酒精可能造成小鼠体内的一些病理变化,导致小鼠食欲降低,使小鼠体质量增长减慢;肝脏系数增大说明酒精对小鼠的

肝脏产生了损伤, 导致小鼠肝肿大。与模型组小鼠相比, 药物组小鼠体质量增长了约 0.12~0.26 g/d ($p<0.01$ 或 $p<0.05$), 肝脏系数下降了约 0.54%~1.39% ($p<0.01$

或 $p<0.05$), 结果呈剂量依赖关系。说明葛枳口崩片可以降低小鼠的肝脏系数^[10], 缓解酒精造成的肝肿大问题。

表 3 小鼠生长系数 (g/d) 与肝脏系数 (%)

Table 3 Mouse growth coefficient (g/d) and liver coefficient (%) ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	药物	剂量/(mg/kg)	体质量增长/(g/d)	肝脏系数/%
正常组	纯净水	/	0.52±0.02	4.39±0.88
模型组	纯净水	/	0.22±0.03**	6.45±0.87**
阳性对照组	联苯双酯滴丸	135	0.50±0.02**	4.68±0.73**
高剂量组	葛枳口崩片	270	0.48±0.04**	5.06±0.38**
中剂量组	葛枳口崩片	135	0.39±0.03*	5.26±0.63*
低剂量组	葛枳口崩片	62.5	0.34±0.02*	5.91±0.59

表 4 各组小鼠血清中 ALT、AST 测定结果

Table 4 Results of ALT and AST in serum of each group of mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	药物	剂量/(mg/kg)	ALT 活力/(IU/L)	AST 活力/(IU/L)
正常组	纯净水	/	62.85±8.38	38.29±4.59
模型组	纯净水	/	162.38±10.31**	86.32±3.22**
阳性对照组	联苯双酯滴丸	135	107.36±9.26*	45.28±4.19*
高剂量组	葛枳口崩片	270	114.92±7.11*	50.17±3.50*
中剂量组	葛枳口崩片	135	121.30±9.24	53.02±4.14
低剂量组	葛枳口崩片	62.5	129.61±10.01	56.36±5.88

表 5 不同剂量葛枳口崩片对小鼠肝脏各氧化指标的影响

Table 5 Effects of different doses of Geqikou Granule on the oxidative indexes of liver in mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	药物	剂量/(mg/kg)	SOD/(U/mg)	MDA/(nmol/mg)	GSH/(μ mol/g)
正常组	纯净水	/	219.43±16.33	6.37±0.97	239.11±26.33
模型组	纯净水	/	168.30±13.39**	15.82±1.29**	183.24±22.62**
阳性对照组	联苯双酯滴丸	135	209.35±19.27**	10.46±1.53**	229.32±30.57**
高剂量组	葛枳口崩片	270	194.08±18.40**	10.62±1.66**	221.11±27.06**
中剂量组	葛枳口崩片	135	183.28±20.55*	11.07±2.01*	203.56±24.43*
低剂量组	葛枳口崩片	62.5	177.24±15.71*	11.43±1.88	194.20±20.92*

2.4 血清中 ALT、AST 的测定结果

各组小鼠血清中 ALT、AST 测定结果见表 4。由表 4 可知, 与正常组比较, 模型组 ALT 含量上升了约 99.53 IU/L、AST 含量约上升了 48.03 IU/L ($p<0.01$)。当肝组织有损伤时, 血清中 ALT、AST 的含量会显著上升, 试验中模型组这两组数据都呈上升趋势, 说明肝损伤模型构建成功了。与模型组相比, 药物组 ALT 含量下降了 32.77 IU/L~47.46 IU/L、AST 含量下降了 29.96 IU/L~36.15 IU/L, 葛枳口崩片高剂量组有显著差异 ($p<0.05$), 这个结果与相关文献报道一致^[11]。说明药物对酒精造成的肝损伤有一定的保护作用。

2.5 肝脏组织 SOD、MDA、GSH 的测定结果

各组小鼠肝脏中 SOD、MDA、GSH 测定结果见

表 5。由表 5 可知, 与正常组相比, 模型组肝组织中 MDA 升高了约 9.45 nmol/mg, GSH 含量降低了 55.87 μ mol/g ($p<0.01$), SOD 含量降低了约 51.13 U/mg ($p<0.01$)。说明酒精性肝损伤小鼠肝脏内脂质过氧化程度和氧化水平增加了, 进一步导致 MDA 含量的上升, SOD 和 GSH 含量的降低。与模型组相比, 药物组小鼠 SOD 含量增多了 8.94 U/mg~25.78 U/mg ($p<0.05$ 或 $p<0.01$), GSH 含量增多了 10.96 μ mol/g~37.87 μ mol/g ($p<0.05$ 或 $p<0.01$), MDA 含量降低了 4.39 nmol/mg~5.20 nmol/mg ($p<0.05$ 或 $p<0.01$), 结果呈剂量依赖关系, 说明葛枳口崩片对酒精引起的机体内氧化反应有明显拮抗作用, 从而对机体肝脏组织起到了一定的保护作用, 与现有关于保肝作用的文献报导结果^[12]是一致的。提示葛枳口崩片治疗小鼠酒精性肝损伤的机理可能是抑制机体的氧化反应, 具体的分子机

制有待进一步研究。

3 结论

3.1 本研究将葛根、枳椇子用于解酒,山楂与枸杞辅助解酒保肝,先按照一定的比例对其有效成分进行提取,再经过制剂工艺制成葛枳口腔崩解片,探究其对急性酒精中毒小鼠的解酒作用及对慢性肝损伤小鼠的保肝护肝作用。在研究葛枳口腔崩解片对急性酒精中毒小鼠的解酒作用时,先构建急性酒精中毒小鼠模型,以小鼠醉酒时间、醒酒时间为考察指标,结果显示,在饮用 56 度红星二锅头后,与正常组小鼠相比,药物组小鼠醉酒潜伏期时间延长了 6 min,酒醒时间缩短了 122.94 min,说明葛枳口腔崩解片能够改善小鼠酒醉的异常行为变化,有一定的防醉酒与解酒作用。

3.2 在研究葛枳口腔崩解片对慢性肝损伤小鼠的保护作用时,先构建酒精性肝损伤小鼠模型,定期称重计算其体重增长情况,处死后取肝脏计算其肝脏器系数,测定小鼠血清中 ALT、AST 及肝组织中 SOD、MDA、GSH。体重变化能反映小鼠的身体健康情况,肝脏器系数能反映长期饮酒是否产生肝肿大。实验结果显示与正常小鼠相比,模型组小鼠体重下降了 0.3 g/d,肝脏器系数增大了 2.06%,说明酒精会损伤小鼠身体并引起肝肿大;与模型组小鼠相比,药物组小鼠体重呈上升趋势,肝脏器系数为下降趋势,说明药物对酒精性肝损伤小鼠的肝脏有一定保护作用。ALT、AST 为评价肝功能两个重要指标,当肝组织有损伤时,这两种酶就会释放到血清中,因此检测这两个指标能判断药物是否有保肝护肝作用。由实验结果可以看出,与正常组相比,模型组小鼠血清中 ALT、AST 含量分别升高了 99.53 IU/L、48.03 IU/L,说明饮酒对肝脏有很大的伤害;与模型组相比,药物组小鼠血清中 ALT、AST 含量分别下降了 32.77 IU/L~47.46 IU/L、29.96 IU/L~36.15 IU/L,说明药物对慢性肝损伤小鼠的肝脏有一定的修复作用。SOD、MDA、GSH 均为氧化指标,有研究表明,乙醇代谢过程引起氧化应激及脂质过氧化是酒精性肝损伤的发病机制之一^[13]。SOD 为超氧化物歧化酶,能消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质。MDA 为丙二醛,是脂质过氧化产物,检测 MDA 可以反映机体的脂质过氧化程度。GSH 为机体的抗氧化物质,其含量的高低决定着抗氧化能力的高低。由实验数据可以看出,与正常组小鼠相比,模型组小鼠肝脏组织中 SOD 活性降低了 51.13 U/mg, GSH 含量降低了 55.87 $\mu\text{mol/g}$ ($p < 0.01$), MDA 含量异常升高 9.45 nmol/mg ($p < 0.01$),表明长期饮酒会导致机体产生大量的氧自由基使氧化反应增强,脂质过氧

化程度加剧,从而导致肝脏损伤;与模型组小鼠比较,葛枳口腔崩解片组小鼠肝脏组织中 SOD 活性升高了 8.94 U/mg~25.78 U/mg ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), MDA 含量降低了 4.39 nmol/mg~5.20 nmol/mg ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), GSH 活性明显升高了 10.96 $\mu\text{mol/g}$ ~37.87 $\mu\text{mol/g}$ ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$),说明葛枳口腔崩解片对酒精引起的机体内氧化反应及脂质过氧化有明显抑制作用。

3.3 由研究结果可知,葛枳口腔崩解片具有解酒防醉作用,高剂量时作用更明显,小鼠的醉酒时间明显延长,酒醒时间明显缩短。对酒精性肝损伤小鼠具有一定的修复能力,给药后小鼠肝脏中 MDA 含量显著下降, SOD、GSH 含量显著增大,提示葛枳口腔崩解片解酒保肝作用的机理可能是抑制脂质过氧化程度及减少体内的氧化反应,具体机理有待进一步研究。

3.4 综上所述,葛枳口腔崩解片对醉酒小鼠有一定的解酒作用,对酒精引起的肝损伤也有一定的修复作用,本研究为其在临床上的应用提供了一定的理论依据。

参考文献

- [1] 高万露,汪小海.急性酒精中毒药物治疗新进展[J].药学与临床研究,2015,23(1):59-61
GAO Wan-lu, WANG Xiao-hai. New progress in drug therapy for acute alcoholism [J]. Pharmaceutical & Clinical Research, 2015, 23(1): 59-61
- [2] 孙海青,王小琪,时红波,等.肝爽颗粒对 CCl_4 诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1114-1119
SUN Hai-qing, WANG Xiao-qi, SHI Hong-bo, et al. The protective effect of Ganshuang granule on CCl_4 induced chronic liver injury mouse model and liver injury cell model [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(7): 1114-1119
- [3] 国家药典委员会.2015 版中国药典一部[M].中国科技医药出版社,2015,333
National Pharmacopoeia Commission. 2015 Chinese Pharmacopoeia [M]. China Science and Technology Press, 2015, 333
- [4] 李红念,梅全喜.《肘后备急方》解酒药之探讨[J].中药材,2015,38(1):182-184
LI Hong-nian, MEI Quan-xi. Discussion on the anti-alcohol medicine of "Elbow reserve emergency" [J]. Chinese Traditional Medicine, 2015, 38(1): 182-184
- [5] 余选良,朱肖鸿,冯舒婷.枳椇子治疗酒精性肝病现状[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(4):342-344
YU Xuan-liang, ZHU Xiao-hong, FENG Shu-ting. Therapeutic status of scorpion in the treatment of alcoholic

- liver disease [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 27(4): 342-344
- [6] 陈绍红,钟赣生,刘明,等.枳椇具子解酒作用的药用部位记载[J].科技导报,2013,31(Z2):107-111
CHEN Shao-hong, ZHONG Gan-sheng, LIU Ming, et al. Record of medicinal parts of scorpion hangover [J]. Science and Technology Review, 2013, 31(Z2): 107-111
- [7] 陈丰,刘殿娜,陈绍红,等.枳椇解酒保肝方对酒精性肝损伤大鼠 SOD,MDA,GSH 的影响[J].北京中医药大学学报,2018,41(4):306-309
CHEN Feng, LIU Dian-na, CHEN Shao-hong, et al. Effects of Zhige Jiejiu Baogan recipe on SOD, MDA and GSH in rats with alcoholic liver injury [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 41(4): 306-309
- [8] 王洁,周榕,潘晓薇,等.葛根、葛花、枳椇子混合物对小鼠急性酒精中毒醒酒作用的研究[J].药学实践杂志,2017,35(5):398-401,410
WANG Jie, ZHOU Rong, PAN Xiao-wei, et al. Study on the effect of mixture of *Pueraria*, *Gehua* and Chinese wolfberry on acute alcoholism in mice [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2017, 35(5): 398-401, 410
- [9] 秦冬,陈旭东,封亮,等.口腔崩解片及在中药产品开发中的应用[J].中国中药杂志,2014,39(24):4716-4722
QIN Dong, CHEN Xu-dong, FENG Liang, et al. Oral disintegrating tablets and their application in the development of traditional Chinese medicine products [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4716-4722
- [10] 李杨,郑英,鲁长俊,等.葛根汤颗粒与葛根提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的影响[J].解放军药学报,2018,34(2):127-130
LI Yang, ZHENG Ying, LU Chang-jun, et al. Effects of Gegen decoction and Ge extract on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 34(2): 127-130
- [11] 陶施民,卢贤欢,郭雅娟,等.葛根枳椇子枳椇子胶囊解酒护肝功效研究[J].中医药导报,2018,24(10):19-22,27
TAO Shi-min, LU Xian-huan, GUO Ya-juan, et al. Study on the efficacy of diarrhea scorpion capsules in relieving alcohol and protecting liver [J]. Traditional Chinese Medicine Journal, 2018, 24(10): 19-22, 27
- [12] 王垠芸,罗绍忠,陶汝俊,等.枳椇子及其复方解酒保肝作用研究进展[J].亚太传统医药,2018,14(3):77-79
WANG Yin-yun, LUO Shao-zhong, TAO Ru-jun, et al. Research progress of medlar and its compound hangover and liver protection [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2018, 14 (3): 77-79
- [13] 邱萍,李相,孔德松,等.酒精性肝病发病机制研究的新进展[J].中国药理学通报,2014,30(2):160-163
QIU Ping, LI Xiang, KONG De-song, et al. New progress in the study of the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Chinese Journal of Pharmacology, 2014, 30(2): 160-163

(上接第 36 页)

- [12] Prasanth R, Viswanathan P. Anti-virulence potential of eugenol-rich fraction of *Syzygium aromaticum* against multidrug resistant uropathogens isolated from catheterized patients [J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2018: 1-11
- [13] Das B, Mandal D, Dash S K, et al. Eugenol provokes ROS-mediated membrane damage-associated antibacterial activity against clinically isolated multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. Infectious Diseases: Research and Treatment, 2016, 9
- [14] 王莹莹,付小宝,于聪,等.6 味中草药及配伍方剂提取物对 3 株大肠杆菌的体外抑菌试验[J].饲料博览,2013,4:43-45
WANG Ying-ying, FU Xiao-bao, YU Cong, et al. Test of *in vitro* antibacteria of *E.coli* to six Chinese medicine and extract of compatibility prescription [J]. Feed Expo, 2013, 4: 43-45
- [15] 刘延昌.甜茶护齿含片对口腔 4 种常居菌的体外实验研究[D].广西:广西医科大学,2012
LIU Yan-chang. *In vitro* study of four kinds of resident bacteria in the oral cavity of sweet tea teeth [D]. Guangxi: Guangxi Medical University, 2012
- [16] C Z Chen, S L Cooper. Interactions between den-drimer biocides and bacterial membranes [J].Biomaterial, 2002, 23(16): 3359-3368
- [17] Ying-Qiu Li, Qing Han, Jian-Ling Feng, et al. Antibacterial characteristics and mechanisms of ϵ -polylysine against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [J]. Food Control, 2014, 43
- [18] 张涛,陈凡,盖青青,等.离子液与蛋白质和核酸相互作用的研究[J].化学进展,2011,23(10):2132-2139
ZHANG Tao, CHEN Fan, GAI Qing-qing, et al. Ionic liquids and protein and nucleic acid interaction [J]. Progress in Chemistry, 2011, 23(10): 2132-2139