

• 综述 •

大黄的实验研究与临床应用

四川省南江县人民医院(四川 635600) 岳仁荣

本文拟就近年来国内外有关单味大黄的基础研究及临床应用作一概述。

一、种属及炮制研究

大黄属植物,全世界约有60种,我国约占全部种数的2/3。本属分为9个组。符合药用商品大黄标准的种类仅限于掌叶组(*Sect. palmata*),如掌叶大黄(*Rheum palmatum* L)唐古特大黄(*R. tanquticum* Maxim 鸡爪大黄)和药用大黄,且为药用正品大黄的唯一来源。主要产于甘肃、青海、四川等地。区别正品大黄的最好形态学指标为大黄属植物叶片上具有不同程度的掌状分裂^[1]。大黄种类多,同一名称的大黄成份差异极大,药效亦大相径庭。因此,在使用大黄时必须充分注意其品种和质量。为克服大黄的副作用,更好地利用其有效成分,出现了酒炒、酒蒸、炒炭、醋炙、“酒热压制”等多种炮制方法,并对其炮制品进行了化学成分的研究。研究表明:生大黄、炒大黄、大黄炭的总蒽醌甙元在性质上无差异,三者水解后各类总蒽醌甙元的含量为生大黄>炒大黄>大黄炭,各游离蒽醌甙元(除大黄酚外)的含量是炒大黄>大黄炭>生大黄,致泻的主要成份大黄酸甙的含量是由生大黄至炒大黄至大黄炭依次减少乃至不易检出。炒大黄和大黄炭中大黄酚的含量为生大黄的2.7倍左右,大黄素—6—甲醚的含量分别为生大黄的4.5倍和4.1倍左右;炒大黄中芦荟大黄素和大黄素分别为生大黄的2.7倍和3.4倍左右,而大黄炭中则分别为生大黄的1.9倍和2.8倍左右。说明大黄的炮制与其临床功效、药理及化学成分的变化是一致的^[2]。通过炮制,大黄鞣质亦发生了变化,酒大黄、大黄炭、熟大黄中的鞣质含量依次减少,表明鞣质受热而分解或聚合,同时,大黄蒽醌类成分也受到破坏,其蒽甙量破坏情况为大黄炭破坏近4/5,熟大黄破坏近1/2,酒大黄破坏不到1/4,其破坏程度与加热时间长短、温度的高低成平行关系,但除熟大黄外,炮制过程对总蒽醌含量的影响不大^[4]。由此导致了炮制品泻下作用的改变,如酒(或醋)炒后泻下效力降低30%左右,而泻下出现时间、次数、性状与生品无显著差异;酒炖大黄的泻下效力降低95%左右,且泻下出现时间明显延长,次数明显减少;大黄炭几乎无泻下作用^[5]。有人发现,水沸下药煎15~20分钟左右蒽

醌类成分含量最高,并提出组方中若含大黄,宜先将它药煮沸5~10分钟后下大黄再煎15~20分钟服用^[6]。若煎沸超过20分钟则泻下有效成分结合型大黄酸等分解成游离型大黄酸等而失去泻下作用^[7]。主张炮制大黄不宜去皮,以晒干为佳^[11]。

二、化学成分研究

大黄的根茎及根含有多种生物活性成分。研究表明:掌叶大黄含有游离蒽醌及单糖甙最多,而唐古特大黄则除前二者之外,含其它成分最多^[11]。目前分离出的蒽醌衍生物为其主要的化学成分。蒽醌类包括大黄酚(Chrysophanol)、番泻甙(Sennoside)A、B、C、D、E、F、芦荟大黄素(Aloe-emodin)、大黄酸(rhein)、大黄素—甲醚(Physeion)、 α -儿茶素(α -catechin)、没食子酸(Gallic acid)等15种。其它尚有双蒽醌类、二苯乙烯类、苯基酞酮类、鞣质、萜类、色酮等共计30种化合物^[29],以及钙、铁、镁等多种微量元素。确认了单体A(α -儿茶素)和B(没食子酸)为大黄有效止血成份^[8,10,15]。肯定了大黄主要泻下成分为番泻甙和大黄酸甙^[2]。

三、药理作用研究

1. 止血作用:实验证明,大黄具有明显的止血作用。其止血有效成分A(α -儿茶素)、B(没食子酸)可促进血小板的粘附和聚集功能,利于血栓形成。且可降低抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的活性。没食子酸还能增高 α_2 -巨球蛋白(α_2 -MG)含量,降低纤溶活性,加速血液凝固^[14]。止血机理可能是局部与全身的综合作用。表现为局部血管收缩,通透性降低,胃蛋白酶活性减弱,小肠运动受抑制,而利于止血;全身变化表现为血浆渗透压增高及血粘度的改变^[6]。大黄能缩短出血时间,提高兔及人离体血管的紧张性与收缩性,增加其自发节律,并使兔血液粘度升高,红细胞聚集性增加,微血管血流减速。所含丰富鞣质具有收敛止血效果^[13];大黄酚有减少伤口渗出,改善血管脆性,缩短凝血时间,促进血小板生成的作用;大黄素亦有明显的促血凝作用^[13]。大黄还能抑制上消化道的运动,减少出血部位的机械损伤,有利用血小板在血管破裂处凝聚。所含 Ca^{++} 等亦有加速血液凝固的作用^[15]。

2. 抗病原微生物作用:大黄具有广谱抗菌、抗病

毒作用。本品能减轻血中内毒素，促使肾上腺皮质激素分泌，有利于机体感染后抗炎抗病毒的应激反应。对于重症感染者，早期应用大黄，有阻止病程向多发性脏器功能衰竭演变的重要作用⁽¹¹⁾。其抗菌作用属于抑菌性(Bacteriostatic)而并非杀菌性⁽¹⁶⁾。大黄尚有抗厌氧菌的作用，特别是对常见的脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)的抑制作用尤为显著⁽²⁾。其抗菌活性成分是通过透析膜的低分子化合物，如大黄酸、大黄素、芦荟大黄素等游离蒽醌类⁽¹²⁾，它们对热、酸、碱较稳定。除对脆弱拟杆菌有较强抑制作用外，对白色葡萄球菌，甲、乙型链球菌，枯草杆菌，白喉杆菌、志贺氏痢疾杆菌、钩端螺旋体、柯萨奇病毒、孤儿病毒、乙肝病毒、灰髓炎病毒等亦有明显抑制作用，并能明显提高人体外周血白细胞对金黄色葡萄球菌的吞噬活性⁽¹³⁾。大黄对渗出和肉芽增生为主的炎症过程均有抑制作用⁽¹⁸⁾。芦荟大黄素、大黄素和大黄酸对包皮垢杆菌、鼠疫杆菌、肠伤寒杆菌、肺炎双球菌、淋菌等具有抑制作用。其三者抗菌力的比例是4:2:1。此外，大黄煎剂对流感病毒、兰氏黄癣菌、皮肤毛癣菌、足趾和趾间毛癣菌等均有明显的抑制作用⁽⁹⁾。其提取物对爱滋病毒尚有抑制作用。上述作用均不因酒炖或水久煎而消失。

3. 泻下作用：近年来研究认为：大黄的泻下作用系番泻甙A为主的番泻类及氧化蒽醌衍生物所引起⁽¹⁹⁾，而尤以番泻甙类最强。番泻甙进入肠道后，被肠道细菌之 β -葡萄糖苷酶分解，通过进一步水解、还原、裂解为大黄真正的泻下成分大黄酸蒽醌⁽¹³⁾。大黄酸蒽醌具有类似乙酰胆碱样作用，并有抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性作用⁽⁹⁾，尚能刺激大肠，使排空运动量增加，促进胆囊收缩，胆汁分泌亢进⁽²⁰⁾，从而抑制 Na^+ 与 K^+ 的细胞转运，促进排便动作⁽⁹⁾。周才一等指出：大黄的泻下作用与大肠内水分和钠的分泌有直接关系，它能加快水和钠向肠道移行速度，使肠粘膜向肠管内分泌水分而发挥作用，对电解质影响不大⁽²¹⁾。日本学者已分离出新的大黄泻下成分，即大黄酸甙(rheinoside)A、B、C、D⁽²²⁾，其作用机理尚待研究。

4. 抑酶、保肝、利胆作用：大黄能抑制胰酶的分泌，并对胰蛋白酶、胰弹性蛋白酶、胰糜蛋白酶、胰激肽释放酶、胰脂肪酶具有明显的抑制作用。同时能促进肝胆汁分泌，降低奥狄氏括约肌张力，增强肠蠕动推动能力，及时地把已被激活的胰酶和被消化的坏死组织所产生的毒性物质尽快排出体外⁽¹¹⁾。大黄能抑制胃蛋白酶的消化作用，但不影响胃泌素刺激胃酸的分泌⁽¹⁵⁾，对肠壁 Na^+ 、 K^+ -ATP酶的活性亦有抑制

作用。而大黄鞣质对血管-紧张素转化酶(ACE)有明显的特异性的抑制作用，其前花青素对透明质酸酶的活化和活性具有阻断作用⁽²⁾，大黄素、大黄酸能促进胆红素及胆汁酸含量增加，导致奥狄氏括约肌扩张，胆囊收缩，血压下降，血清胆固醇降低⁽⁹⁾。重用大黄可疏通胆总管及微细胆管内胆汁的淤积和增加胆管舒缩功能，推迟半乳糖胺所致急性肝损伤动物的肝昏迷发生时间，减少肝昏迷动物的死亡数和血氨升高的幅度，降低四氯化碳(CCl_4)所致肝损害小鼠的死亡率，使 CCl_4 所致肝损害大鼠SGPT明显下降，肝细胞变性坏死减轻，肝细胞内糖原含量显著上升，RNA含量增加或恢复正常⁽¹³⁾，激发机体产生干扰素，提高机体的抗病毒能力，帮助机体消除肝炎病毒⁽²²⁾，促进肝脏合成清蛋白和谷氨酰胺合成酶，使氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺而起到解毒作用。此外，大黄对消退黄疸，减少肠道毒物的吸收，减轻毒素对肝细胞的损害，改善肝脏微循环，促进肝细胞的修复等方面亦有重要作用。这些均为本品治疗急性胰腺炎、胆囊炎、高脂血症、病毒性肝炎提供了药理学依据。

5. 改善肾功能：大黄能减少肠道中氨基酸的重吸收。其所含大黄鞣质(Rhatarmin)为降低血尿素氮(BUN)的有效活性成分^(2,13)。它可通过抑制体蛋白的分解，提高氨对谷氨酰胺的生成利用率而使BUN含量降低⁽¹³⁾，并能使从肠道吸收合成尿素原料之一的氨基酸减少，血中必需氨基酸浓度升高，从而使肝肾组织合成尿素量减少，血中BUN和肌肝含量降低⁽²⁵⁾。刘应泉等认为，大黄降低BUN的原因可能是因为尿素循环酶系被抑制，尿素循环的调节因子N-乙酰基谷氨酸和鸟氨酸减少，或者通过激素作用使得血浆和肝组织中游离氨基酸减少，尿素合成降低⁽²⁰⁾。实验表明，服大黄后，甲基鸟嘌呤消失，低钙高磷血症改善，尿素和肌酸酐从尿中排出量增加，提示有改善肾小球滤过率，改善高氮血症的效果⁽²⁾。

6. 降温、致虚作用：大黄能降低感染家兔第三脑室前列腺素E和环核苷酸含量⁽¹¹⁾，通过影响中枢神经介质PGE而达到降温目的⁽²⁶⁾。使实验动物胸腺、脾脏、肠系膜淋巴结重量减少，能量代谢调节适应能力降低，肝细胞有氧代谢率明显减少⁽²⁷⁾。临床发现，久服大黄还可致肠壁神经感受细胞应激性降低，形成不服大黄就不能正常排便的依赖性便秘。

7. 免疫及血液动力学影响：大黄具有增强补体活性，增强细胞免疫，减少免疫变态反应，发挥免疫调控作用。降低中枢神经介质PGE水平。提高血清总补体水平⁽²⁸⁾。抑制体液免疫，稳定机体内环境。动物实

验表明:无论生大黄或酒炒大黄对正常大鼠血浆cAMP和cGMP及其比值而言,酒炖大黄能显著降低cAMP/cGMP的比值而使之接近正常。提示酒炖大黄对应激引起的植物神经功能紊乱有一定的调整作用⁽²⁹⁾。亦有学者发现,大黄具有提高血浆渗透压的作用,随着所服大黄的剂量和作用时间的不同,既可通过渗透压感受器的刺激和促抗利尿激素ADH的分泌,引起体内水份向血管内转移,使血液浓缩从而减少的所谓“抗利尿作用”,也可通过对肾脏渗透压感受器的刺激和抗利尿激素ADH分泌减少,引起体内和血管内水份向血管外和体外转移,使血液发生浓缩和尿量增多的所谓“利尿作用”⁽³⁰⁾。焦东海指出,口服大黄后全血粘度大多下降,同时伴有红细胞压积下降和血沉增快,其止血效果与其治疗前后的红细胞压积有关。但正常人口服大黄后血液粘度、红细胞压积、血沉和红细胞电泳等无明显改变或作用不定,而血浆渗透压明显增高⁽¹⁵⁾。

8. 抗肿瘤作用:大黄所含蒽醌衍生物对癌细胞代谢的多个环节均有影响。既抑制癌细胞的呼吸以及氨基酸、糖代谢中间产物的氧化和脱氢过程,又抑制DNA、RNA、蛋白质的生物合成,并能抑制以DNA为辅酶的脱氢酶⁽³⁾。大黄素对小鼠黑色素瘤,小鼠乳腺癌有抑制作用⁽²⁾,对艾氏腹水癌细胞呼吸有较强的抑制作用,对艾氏腹水癌细胞中某些氨基酸和糖代谢中间产物的氧化和脱氢也有很强的抑制作用。大黄酸对艾氏腹水癌细胞的酵解及呼吸有明显抑制作用。大黄素对宿主正常组织,如肝、肾等匀浆呼吸几乎无抑制作用,但大黄酸对正常组织尤其是脑组织匀浆呼吸有一定的抑制作用⁽³¹⁾。大黄素、大黄酸对无细胞系统RNA生物合成有抑制作用。此外,大黄所含儿茶素对淋巴肉瘤尚有抑制作用⁽⁷⁾。

9. 其它:大黄尚有抗寄生虫、解痉、降压、止泻、抗变态反应、类阿斯匹林样消炎镇痛等多种药理作用。

四、临床应用

1. 血证:大黄具有泻火、降气、凉血止血等多种功效,近年来广泛用于各种血证。通过国内外各大科研医疗单位的反复临床验证,本品的各种制剂(汤、粉、片、丸、糖浆、胶囊等)对于急性上消化道出血(除肝硬化引起者),其止血有效率为95~97.25%,且止血速度快,吸收热消退早、易康复、价廉药源广、毒副作用小,为治疗急性上消化道出血的首选药物,尤以大黄醇提片为佳。其治疗量多主张3g/次,每日3~4次,平均止血时间2天左右,平均大黄用量

18g^(8,11,12)。而对于大量出血仍以水剂为优。至于顽固性溃疡出血、咯血出血、痔出血、肺咯血等,大黄亦有明显的止血作用。此外,应用口服大黄粉(3g/次,每日4次)并用清血药福康少许大黄粉鼻腔用药治疗鼻衄,亦获满意疗效。

2. 病毒性肝炎:经临床证实,本品治疗急性黄疸型肝炎、急性瘀胆型肝炎、早期重症肝炎,效果显著,总有效率80~95%。主张用量每次24~60g,每日2次^(22~24)。也有应用本品治疗新生儿黄疸、乙型肝炎,收效甚速。

3. 急腹症:应用生大黄煎剂治疗急性胆囊炎、急性胰腺炎、急性出血性坏死性小肠炎、急性阑尾炎、急性肠梗阻、急性胆管炎、胆石症、胃穿孔等疗效显著^(11,12)。

4. 高脂血症:大黄制剂,特别是大黄醇提片治疗高脂血症,效佳且便于服用,尤其降甘油三酯与高 β -脂蛋白作用明显。

5. 肾功能不全:国内外学者应用大黄制剂通过静脉滴注、口服、灌肠等治疗肾功能衰竭的患者,发现对血肌酐低于 $88.4\mu\text{mol/L}$ (10mg%)的患者,可以减轻症状,延长寿命⁽²⁵⁾。

6. 其它:运用大黄治疗消化道肿瘤、烧烫伤、肺炎、流行性出血热、败血症、扁桃体炎、复发性口疮、菌痢、颈淋巴结结核、脑血管意外(脑血栓形成、脑溢血)、肥胖症等的报道亦屡见不鲜。最近日本人发现:大黄具有良好的治疗精神分裂症的效果,且比氯普鲁马作用强,副作用小。

参 考 文 献

- 肖培根,等。大黄的植物亲缘关系、化学成分与疗效间联系性的初步研究。药学学报 1980;15(1):1。
- 西冈五夫。大黄的生物活性及其有效成分。国外医学中医中药分册 1986;8(3):27。
- 洪筱坤,等。大黄及其炮制品的化学成分研究。上海中医药杂志 1984;6:46。
- 李胜华,等。中药大黄炮制前后蒽醌类成分及鞣质含量的变化。药学通报 1980;15(8):1。
- 吴连英,等。中药大黄炮制研究II。中药通报 1983;8(2):20。
- 喻伟华,等。中药大黄煎药时间及其有效成分的影响。药学通报 1985;20(1):14。
- 骆和生,等。常用抗肿瘤中草药简介。新中医 1979;4:54。
- 焦东海,等。单味大黄治疗胃、十二指肠出血的研究小结。中医杂志 1985;26(10):34。
- 梁德年。大黄中各种生物活性物质的生化药理作用机理及其应用。中医药信息 1986;5:43。

10. 杜上盛, 等. 大黄止血成分的研究. 中成药研究 1983; 7:29.
11. 焦东海, 等. 全国首届大同学术研究会文献概述. 中医杂志 1988; 29(11):66.
12. 焦东海, 等. 单味大黄治疗三种消化道急症 1000 例的临床小结. 中西医结合杂志 1983; 2(2):85.
13. 邓文龙, 等. 下法方药的临床及实验研究进展. 中成药研究 1986; 5:36.
14. 王鸿利, 等. 大黄有微单终止、凝血机理的临床研究. 中西医结合杂志 1985; 5(9):555.
15. 焦东海, 等. 单味大黄活血止血作用的实验研究. 中成药研究 1983; 4:30.
16. 荒川和男. 大黄对肠内厌氧菌的影响. 国外医学中医中药分册 1982; 4(6):22.
17. 春良田典, 等. 大黄抗脆弱拟杆菌的活性成分. 国外医学中医中药分册 1984; 6(2):50.
18. 刘婉芳, 等. 中药大黄抗炎作用机理的初步探讨. 中西医结合杂志 1985; 5(11):691.
19. 大岛由喜夫, 等. 关于大黄中番泻甙定量法的研究. 国外医学中医中药分册 1983; 5(3):45.
20. 刘应泉, 等. 几种泻下生药研究简况. 国外医学中医中药分册 1981; 3(2):6.
21. 周才一, 等. 大黄泻下作用与肠道水分以及电解质移行关系. 上海中医药杂志 1983; 3:46.
22. 李一协. 大黄在病毒性肝炎治疗中的应用及其作用机理. 中西医结合杂志 1985; 5(6):288.
23. 胡林华, 等. 生大黄的实验研究以及在重症肝炎、肝昏迷中的应用. 中西医结合杂志 1986; 6(1):41.
24. 刘永刚, 等. 单味大黄治疗急性胆型肝炎. 中西医结合杂志 1985; 5(1):39.
25. 郑平东, 等. 大黄治疗氮质血症及其作用机理的探讨. 上海中医药杂志 1985; 8:46.
26. 郭清海, 等. 大黄的导泻作用及其对中枢神经系统前列腺素合成的影响. 中西医结合杂志 1986; 6(2):106.
27. 高晓山. 从大黄的实验研究探讨大黄的归经及归经的研究途径. 中医杂志 1984; 25(3):75.
28. 李开明, 等. 实验性脾虚时大鼠葡萄糖转运电位的变化及其机理的初步探讨. 辽宁中医杂志 1984; 8(3):34.
29. 何卓羽, 等. 大黄对急性性胃溃疡大鼠血浆 cAMP 和 cGMP 的影响. 中西医结合杂志 1984; 4(10):622.
30. 梁子均, 等. 正常家兔胃内不同剂量中药大黄前后的血液流变学观察. 中西医结合杂志 1986; 6(5):294.
31. 陈敬年, 等. 中药大黄的综合作用Ⅱ葱醌衍生物对艾氏腹水瘤细胞呼吸和增殖的影响. 药学学报 1980; 15(2):2.

东莨菪碱治疗病毒性脑炎 116 例

延安医学院第二附属医院(陕西 717200) 刘增耀 焦富勇 武 胜

我们从1983年开始用东莨菪碱治疗散发性病毒性脑炎(以下简称病脑), 现总结如下。

一般资料 116例患者中男79例, 女37例。≤6个月9例, 6+个月~12岁107例。根据全国小儿神经病学术会议所制定的小儿病脑诊断标准为依据。本组患儿均有典型症状和体征, 绝大多数进行了脑脊液和脑电图检查证实。发热89例, 头痛17例, 呕吐33例, 抽搐91例, 昏迷60例, 瘫痪31例, 皮质盲22例, 脑疝7例; 其中癫痫型16例, 昏迷型26例, 瘫痪型35例, 混合型34例, 脑干型2例, 精神异常型3例; 脑脊液检查101例, 细胞数正常56例, 20~50个/mm³31例, 50⁺~100个/mm³10例, 100⁺~200个/mm³3例, 200⁺~300个/mm³1例; 检查脑脊液乳酸脱氢酶13例均正常, 测脑脊液压力16例均增高, 其中蛋白质正常56例, 增高45例; 糖和氯化物均正常; 脑电图检查者90例, 异常83例。广泛弥漫性慢波63例, 弥漫性δ波为主慢波14例, 棘波6例, 正常者7例。

治疗方法 患儿除全部用东莨菪碱外同时酌情给以甘露醇静脉注射降颅压、安定止惊、维生素C及肾上腺皮质激素静脉滴注, 以上药物均采用常规剂量。其中一般轻型病例给东莨菪碱0.02~0.03mg/kg加10%葡萄糖50ml中静脉滴注, 每日1~2次, 重症呼吸衰

竭及频繁抽搐患儿, 用东莨菪碱每次0.03mg/kg加10%葡萄糖5~10ml静脉注射, 15~30min 1次, 待病情好转后, 改为1~2h 1次, 共用5~10次。东莨菪碱治疗<5次32例, 5~10次33例, 11~20次51例。

结果 疗效标准: 治愈: 症状体征消失, 脑脊液和脑电图正常。好转: 症状体征未完全消失, 或者脑电图未完全正常或留有后遗症。未愈: 症状体征未消失或病情恶化死亡者。本组116例治愈59例占50.86%; 好转33例占28.45%; 未愈18例占15.52%; 死亡6例占5.17%; 有后遗症者11例占9.48%; 总有效率达79.31%。

体会 目前认为脑水肿发病机制与循环障碍、能量代谢、自由基、钙离子有关。钙离子对细胞膜的损害起决定性作用, 它能抑制线粒体呼吸及磷酸脂酶活化, 增加游离脂肪酸浓度和促进前列腺素合成, 抑制平滑肌收缩。莨菪类药物具有清除降低自由基和稳定细胞膜起到降低颅内压减轻脑水肿的作用, 而且东莨菪碱还有镇静止惊兴奋中枢的作用, 是治疗有频繁惊厥、呼吸及循环衰竭和脑水肿的理想药物, 值得推广应用和进一步研究。应用东莨菪碱除有些患儿出现短暂皮肤潮红、烦躁之外均未见有不适应反应。