

• 会议纪要 •

为了全人类健康用好大黄

——首届国际大黄学术讨论会论文述要

中国中医研究院中药研究所(北京 100700) 高晓山 陈敏馨

由国家中医药管理局主办的首届国际大黄学术讨论会(First International Symposium on Rhubarb, RHUBARB 90)1990年5月29~31日在河北省承德市举行。参加会议的代表来自中国、美国、日本、意大利,计250余人,共收到论文278篇(不包括会上散发的论文)。会议正式学术文件两种:《首届国际大黄学术讨论会论文摘要集》和《冶金医药情报·首届国际大黄学术讨论会(国内稿)专刊》。前者中文部分收摘要178篇、题录98条,英文部分收摘要140篇、题录135条;后者收论文全文22篇,文摘4篇,简讯1篇。

本次大会论文涉及大黄的生药学、栽培学、药材学、化学、药理学、药效学、炮制学、药剂学、药性理论、临床应用、药史学、食品学等多学科,内容广泛。D.E Marshall的《大黄和大黄属书目提要(A Bibliography of Rhubarb and Rheum Species)》(1988)收载各研究领域论著3385条目。王翹楚等的《国内外大黄研究论文题录》(1990)收载大黄医药研究论文题录1142条。数量之多,中药中少有超过者,研究大黄的热潮方兴未艾。

大黄“安和五脏”和安全性得到确认

《神农本草经》称:“大黄味苦、寒,主下瘀血、血闭、寒热,破癥瘕积聚、留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”。从古至今,对大部分功能尚无疑义,但对“调中化食,安和五脏”,古本草虽也有论述,但多以“邪去正安”来解释。《汤液本草》、《珍珠囊补遗药性赋》、《本草蒙筌》等多家本草则删去这八个字,特别是“安和五脏”似乎与攻逐推荡的药性相悖。此次会上不但有论文谈及大黄在虚证中的应用,也获得实验研究佐证。史录文等报告大黄中的大黄鞣质和儿茶精类化合物有较强的超氧化物歧化物(SOD)活性,对体内超氧负离子自由基有较强的清除率,对其生成反应有较强的抑制率;陈琼华等的一系列工作证明,大黄多糖有明显促进机体免疫功能,对机体细胞多种损伤有保护功能,对心血管病有防治作用,具有多种延缓衰老的生物活性。除“邪去正安”、“祛邪扶正”等间接作用外,“调中化食,安和五脏”的作用也有了现代科学研究的直接证

据。

会上至少有6篇论文专门讨论大黄作用的双向性或双向调节。陈琼华从大黄本身的多种成分论述:“这些成分除有各自独特的药理作用外,彼此之间尚有许多相互协同和拮抗的药理作用。例如游离蒽醌有抑制机体免疫功能及核酸和蛋白质生物合成、降低白细胞数、抗突变作用,对肝脏有毒害;而大黄多糖则完全相反,有促进机体免疫功能及核酸和蛋白质生物合成、抗白细胞降低、抗突变及保肝作用。其次,蒽甙致泻,而大黄鞣质止泻;多糖抗凝血,而鞣质促凝血”。张启元注意观察大黄对细胞紧密连接、调整自噬体、对线粒体、细胞粗面内质网和核蛋白体等作用,指出:“大黄的作用是基于微环境的改变,过量大黄使机体正常微环境失去稳态而致虚,而适量大黄则使这种不利环境逆转而恢复正常,使机体稳态得到平衡”。也有人指出,剂量、剂型、炮制、制剂方法、配伍等在临床上出现大黄双向性(二向性)或双向调节的决定因素。实验或临床都有证据提供,大黄存在着互相对立的功能,有其物质基础,在一定条件下,这些对立功能有可能分别、单独表现。大黄“调中化食,安和五脏”与攻逐荡涤的功能各有其存在条件,并不矛盾。

大黄虽居下品,《别录》以后,众多本草都称其无毒。明、清间,不少本草将它列为毒草,却仍相沿谓其无毒。毒草无毒,终归矛盾。

近年来,国内外许多学者报告,大黄或其某些成分能抑制某些实验性肿瘤株的生长,抑制其DNA或RNA的生物合成。1972年J. Lemli等则首先报告,新鲜的食用大黄和商品大黄粉末薄层层析都检出二羟基蒽醌。二羟基蒽醌中的1,8-二羟基-9-蒽醌是强致癌物,J. Lemli 等工作引起普遍关注。大黄治癌还是致癌,也是一对矛盾。

本次会上,17篇临床报告成人大黄每日最大剂量(汤剂)达30g或更高。吕天俊等治疗急性骨髓炎的五虎汤,每日1剂(休息二天),每剂中含大黄120g;刘东胃管滴注单味大黄煎液治疗急性出血性胰腺炎,前4天每日大黄200~500g,以后每日100~150g;李

泽琳等报告,对昆明种小鼠经口给药后连续观察7天,生大黄水提物一次给药 LD_{50} 为32.87g/kg,二次给药 LD_{50} 为27.4g/kg,乙醇提物单次给药 LD_{50} 为11.3g/kg,炮制大黄水提物一次、二次给药 LD_{50} 均 >30 g/kg,乙醇提物单次给药 LD_{50} 为23.4g/kg;上海市大黄科研协作组用精制大黄片水混悬液100倍以上临床剂量,昆明种及ICR小鼠一次给药,7天 $LD_{50}>30$ g/kg;10、30倍临床剂量每日一次,连续一月,对Sprague Dawley大鼠肝、肾功能无异常影响;9.4.5倍临床剂量对早孕Sprague Dawley大鼠,未见致畸效应,对108名健康自愿者给予临床剂量或大于临床剂量时,其胃肠道反应,20名的肝、肾、血液循环等系统功能,41名的血糖、血脂、血蛋白质含量,60名的电解质,25名的五肽胃泌素刺激胃液及对胃液消化蛋白质影响,83名的免疫功能,都无明显不良反应。可知大黄毒性极低。

罗文毓等的工作利用反相高效液相色谱法、薄层光密度法测定我国出产的10批大黄,包括鲜、干正品大黄和两种非正品大黄:藏边大黄、天山大黄,都没有检出1,8-二羟基-9-蒽酮。李泽琳等报告:青海产大黄的鲜品、生品和熟品(炮制新工艺)的水提取物、醇提取物小鼠体内微核试验、两类提取物及醚提取物以Raji细胞激活系统,检测激活率均未检出致突变作用,也未检出促癌活性。上海市大黄科研协作组以9.4.5倍临床剂量精制大黄片给予ICR小鼠,未见其胚肝细胞姊妹染色体互换频率增加,提示精制大黄片也无致突变作用。梁光裕观察服用纯大黄青宁丸每日3~6g,每周不少于3天,418名服药15~38个月的患者,与另外309名未服大黄患者对比,两组死亡率及癌症发病率均无明显差异。化学、药理、临床研究各种国产大黄药材或制剂,均无发现致癌、促癌或致突变的证据。

获得大黄安全、低毒的证据,解决了历史上药性悬案,也是此次会上的重要收获。

扩大临床应用,肯定急难重症疗效

从此次会议的论文可见,大黄的应用范围已经深入到内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、精神、老年、眼、耳鼻喉各科领域,还用于男性病、虚证、减肥等治疗。特别是大黄对于部分急、难、重症的治疗经验和基础研究,令人鼓舞。例如王宝恩等报告用单味大黄或以大黄为主的泻热汤,治疗重症细菌性痢疾、急性出血坏死性胰腺炎、急性化脓性梗阻性胆管炎、急性呼吸窘迫综合征、感染性休克、溃疡病大出血、肝硬化食道静脉曲张破裂出血及出血后肝昏迷、慢性肝性脑病等;沈友云报告重用生大黄治疗蜈蚣咬伤;李力强报

告以单味生大黄治疗蛛网膜下腔出血;胡林华等以生大黄粉加水清洁灌肠治疗肝昏迷;张文铠等以大黄为主的复方煎剂高位滴注保留灌肠,治疗金葡菌败血症、毒覃中毒、药物中毒、急性肾盂肾炎、肾病综合征等引起的急性肾功能衰竭(包括多系统器官功能衰竭);吴培俊等以复方大黄煎剂治疗流行性出血热所致急性肾功能衰竭;刘东以超大量生大黄煎液胃管滴注治疗急性出血性胰腺炎等,这些急、重症应用大黄或以大黄为主的复方治疗都取得较满意的疗效。

大黄治疗急性出血性坏死性胰腺炎的死亡率,Rodtenbacher等报告的763例为19.3%,王宝恩等报告的28例为7.14%;刘东报告的62例仅3例转手术治疗,尚不足5%。张启元报告,大黄治疗以牛胆酸钠、乙基硫酸胺引起的大鼠胰腺炎,胰腺泡细胞的粗糙内质网炎症脱落、核蛋白体减少、线粒体肿胀变形、外膜、内膜、嵴破坏均恢复正常,核蛋白体增多。魏开元等的工作证明,大黄能防止糜蛋白酶或酒精诱发大鼠急性水肿型或急性出血性坏死性胰腺炎的发生和进展。范学良等以去鞣大黄提取液和大黄总游离蒽醌液,体内给药,可显著延长胆汁酸盐-胰蛋白酶所致实验性胰腺炎大鼠存活时间,延缓早期血浆淀粉酶、脂肪酶上升。丁燕玲等从大黄中分离出对胰蛋白酶有抑制活性的两种糖蛋白,分子量分别为208901、11220,分离出对胰脂肪酶有抑制活性的低聚糖 S_1 以及 α -儿茶素、没食子酸、含以上活性成分的部位,经临床验证,对急性胰腺炎的抑制率达92%。陈琼华等指出:除大黄酸、大黄素和芦荟大黄素对腺激肽释放酶有强抑制作用,大黄素对胰蛋白酶和胰脂肪酶,芦荟大黄素对胰弹性蛋白酶均有明显抑制作用外,波叶大黄多糖对胰蛋白酶、胰脂肪酶、胰淀粉和胰肽释放酶均有很明显的抑制作用。大黄对各型胰腺炎的防治功能从临床到药理、化学都得到证实。

大黄治疗慢性肾功能衰竭或肾功能不全,我国学者已经积累了大量经验。毕增祺等报告用一种大黄提取物(RE)治疗,可使双肾次全切除大鼠和慢性肾衰患者的病程进展延缓。大浦彦吉等报告,对于腺嘌呤诱发慢性肾功能不全大鼠,炮制大黄和雅黄水溶性浸膏一样,都能改善尿毒症的症状(血尿素、肌酐、甲基鸟嘌呤、胍乙酸琥珀酸盐、无机磷含量下降,钙离子上升),但经高压液相色谱检查,炮制大黄仅检出0.57%芦荟大黄素、0.25%大黄素和2.7%大黄酚甙。袁振铎等发现,大黄浸液对人红细胞钠泵活性有抑制作用,可抑制 Na^+ 、 K^+ 的主动转运。上述机制不仅对于肾功能不全的治疗有意义,对于急性肾功能不

全或衰竭的治疗也有参考意义。张文韬等以大黄复方煎剂灌肠治疗20例急性肾衰, 18例治愈, 2例好转; 吴培俊等以另一复方大黄煎剂治疗流血性出血热急性肾衰, 与常规治疗组对照, 共86例, 对照组病死率9%, 治疗组无一死亡。

我国学者以大黄治疗各型肝炎也积累了相当丰富经验。张启元等报告: 对半乳糖胺引起的小鼠肝病变、乙基硫氨酸引起的大鼠肝病变, 大黄制剂有防治作用。后者以大黄水煎剂治疗7天后, 炎性细胞浸润灶消失, 萎缩的胆小管和变狭的血窦均正常扩张, 细胞质RNA充盈, 线粒体从外、内膜逐步恢复, 嵴亦渐近正常。陈琼华等还指出, 白波叶大黄中分离的大黄多糖对机体细胞损伤有保护作用, 对四氯化碳所致肝损伤有保护作用, 可使SGPT较对照组降低30%以上。

大黄治疗肝昏迷涉及对厌氧菌的生长抑制、细菌毒素的拮抗、清热解毒、活血化瘀等功能。王文凤等对脆弱类杆菌等100株临床常见厌氧菌进行试管法MIC测定, 大黄水煎液1.6mg/ml, 使74%厌氧菌生长抑制, 3.2mg/ml使87%生长抑制; 大黄醇提物MIC约为水煎液的1/15; 芦荟大黄素4 μ g/ml能使83%厌氧菌生长抑制, 8 μ g/ml使91%生长抑制; 相同浓度大黄酸依次抑制63%、86%; 大黄素依次抑制48%、76%; 三种蒽醌衍生物16 μ g/ml能使91~100%菌株抑制, 据对脆弱类杆菌和产气荚膜杆菌的显微镜和电镜形态学观察, 显示大黄主要作用于细菌胞壁。谢恬等证明: 家兔授予大黄煎液, 可明显抑制大肠杆菌内毒素引起的发热, 抑制发热时cAMP升高及cGMP降低。陈有为等证明: 家兔肺炎球菌感染后48小时的内毒素血症阳性率和血浆内毒素浓度, 生大黄组显著低于水对照组。许鸿源等报告: 锦纹大黄、津台黄在试管内1mg/ml有抗组织胺作用及抗胆碱作用, 0.25mg/ml有拮抗5-羟色胺作用。陈琼华等报告: 波叶大黄多糖体外可使凝血时间、凝血酶时间延长; 小鼠经口或腹腔注射给药可使凝血时间延长; 家兔经口给药, 可使白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)延长, 特异性血栓形成时间和纤维蛋白血栓形成时间延长, 优球蛋白溶解时间缩短, 血栓长度缩短, 血栓湿重、干重均减少, 血小板数减少, 血小板粘附力降低, 全血比粘度、血浆比粘度、全血还原比粘度均降低, 纤溶酶活力增加, 红细胞压积降低, 血沉增加。邹明辉等报告: 急性实验性脑缺血大鼠腹腔注射大黄水提物后, 血小板最大聚集率和最大聚集速度均明显降低, 血浆脂质过氧化物(LPO)水平明显降低, 血浆TXB₂明

显降低, 6-Keto-PGF_{1 α} 升高, TXB₂/6-Keto-PGF_{1 α} 值降低。说明大黄或其提取物有抗凝血、抗血栓形成等活血化瘀作用。李建荣等还证明: 大黄煎液在家兔、大鼠的上消化道就开始吸收, 食道、胃内吸收后尿液中排出的蒽醌类成分的量 and 组分与肠内吸收大致相同, 大鼠尿中检出蒽醌反应, 最早在给药后5至10分钟, 家兔最早20至22分钟。提示大黄口服后, 有可能在较短时间内起效, 为大黄用于急症的可行性提出根据。

其次, 本次大会上还报告了大黄的其它用途。如欧洲、美洲历来以食用大黄(*Rheum raphaniticum*, *R. rhabarbarum*)的叶柄为蔬食。此次会上, 正式确认了我国也存在着可以食用的大黄。这种闹场大黄的学名待定, 其根茎或根有药用记录, 当地野生, 并有栽培, 主要利用其叶柄食用。除鲜用外, 已开发制成糖水罐头、果酱、果冻、果汁、果脯、凉糕、果酒、果丹皮等八种食品, 还可供烹饪制成多种菜肴, 食之酸甜可口, 并已经过食品学检验, 确知不含致癌成分1,8-二羟基-9-蒽酮会上展出了意大利Zucca大黄酒(Rabarbaro Zucca), 也展出了青海省轻工业研究所和北京师范大学共同研制的唐古特大黄酒和唐古特大黄蜜酒, 这是国内首家开发生产的大黄饮料酒。张启元等证明: 唐古特大黄酒可使小鼠肌肉中、肝脏中DNA、RNA、琥珀酸脱氢酶明显增加, 对大鼠牛胆酸钠所致急性胰腺炎有预防作用, 对小鼠半乳糖胺中毒肝脏也有保护作用。

赵培洁等还报告, 大黄100℃水提液对白浙贝母病株分离的镰刀菌 *Fusarium avenaceum*, *F. solani*, 自白术病株分离的 *F. oxysporium*, 自小麦病穗分离的 *F. graminearum*, 自浙贝母病株分离的浙贝母黑斑病菌 *Alternaria alternata* 和自元胡病株分离的元胡霜霉病菌 *Peronospora corydelis* 六株植物真菌, 以及自十字花科植物分离的烟草花叶病毒 Tobacco mosaic virus 都有抑制作用。其中, 1:80浸液对霜霉病孢子囊萌发抑制率达100%, 1:200的抑制率尚为90%, 1:80药液与烟草花叶病毒混合接种, 抑制率高达74%, 先接种再用药的抑制率尚有45%。大黄用于植保、防治植物病, 很有前途。

基础研究成果

药理研究: 金白兰等报告, 大黄能立刻使整个结肠电活动和收缩活动明显增加, 对十二指肠也有兴奋作用, 对空肠几乎没有影响, 兴奋作用可被阿托品阻断; 能使离体蟾蜍心脏收缩力明显增强, 心率减慢, 随大黄剂量增加, 心肌活动可转为抑制, 并出现异位

心律, 增加细胞外液 K^+ 浓度, 可恢复窦性心律。陈琼华等也报告, 波叶大黄多糖 0.86mg/ml 可使正常或衰竭的离体蟾蜍心脏收缩力、输出量增加, 十二指肠给药, 可使大鼠血压降低, 心率减慢。方桂女等报告, 对四氧嘧啶糖尿病小鼠, 大黄能升高血糖胰岛素水平, 增加肝细胞 cGMP; 高脂饲料时, 大黄能使四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖、甘油三酯、胆固醇、肝组织 LPO 下降, 肝 SOD 活力、血浆胰岛素水平升高。刘永玉等报告, 大黄能有效地治疗大鼠 II 型糖尿病, 解除胰岛素抗性, 升高红细胞胰岛素受体最大结合力, 降低血清胰岛素水平, 显著降低血甘油三酯、总胆固醇、极低密度脂蛋白、胆固醇、载脂蛋白 β 及肝 LPO 水平, 升高 HDL-C/TCh 比值, 增加肝脏 SOD 活性。刘黎明等报告, 大黄对大肠杆菌造型的实验性急性化脓性胆管炎大鼠肝胆系统非胆汁酸依存性胆汁分泌功能具促进恢复的作用。魏开元等的工作证明: 无论生大黄、熟大黄, 都有抑制胃排空 (“胃气不降”) 的作用, 没食子酸为其主要有效成分; 都会使实验动物体重减轻。杨保存报告, 大黄与五倍子合剂可以促进家兔皮肤切口愈合, 防止腹腔手术后肠粘连。严梅楨等指出, 大量使用大黄能引起小鼠肠道内菌群失调, 双歧杆菌、乳杆菌显著减少。张启元等报告, 大黄致虚金地鼠的血浆胃泌素含量明显减少; 卵巢组织 PGE_2 明显高于正常; 睾丸曲精管细胞线粒体的耗氧量、 P/O 值及呼吸控制率均降于正常, 溶酶体的酸性磷酸酶活力则显著增高。上述研究均有助于进一步阐明大黄的性能及药理作用。

大黄的化学研究方面, 会上交流了大黄质量检测、鉴别的多种方法, 还交流了 1~5 年不同生长年限、植株不同部分、不同发育阶段中蒽醌类成分积累动态的研究, 有助于研究大黄属植物的资源开发。

大黄制剂有许多新的剂型, 如治疗小儿气管炎的大黄背心, 治疗阑尾脓肿、烧伤、体表感染、皮肤病等外用制剂, 大黄茶、生大黄泡茶饮、大黄悬液等, 都各有特色。精制大黄片、大黄醇提片的临床工作数量最多。煎液的研究方面, 陈馥馨等的工作证明, 大黄浸泡 30 分钟后, 煎沸 30 分钟, 抑菌作用最强; 煎沸 60 分钟, 致泻作用最强; 总蒽醌和结合蒽醌含量, 煎沸 30~60 分钟比 10 分钟或 120 分钟的都多。综合分析, 一般以治疗为目的的, 煎沸 30~60 分钟最理想。直接将大黄加入沸水中 10 分钟 (后下), 其致稀便倾向最强, 总蒽醌和结合蒽醌含量最高, 但抑菌作用并不强, 显示后下只在致泻方面有意义。如果出于治疗目

的则后下意义不大。这些结论都对原来的制剂理论有所补充和订正。

非正品大黄的开发利用前景

非正品大黄的药用价值是这次会上讨论较多的课题之一。除前面谈到围场野生大黄的食用、临床应用外, 实验显示该大黄对金黄色葡萄球菌也具有一定程度抑制生长作用。天山大黄、藏边大黄和四种正品大黄对比, 在致泻与抑菌方面, 正品大黄并没有一致的优势, 单一正品大黄也不具完全优势。许鸿源等研究证明: 酒精提取物对大鼠的利胆作用, 津台黄比一等雅黄强一倍, 锦纹大黄、马蹄大黄均无此作用; 锦纹大黄与津台黄具有相同的抗组织胺作用、抗胆碱作用和拮抗 5-羟色胺作用, 但泻下作用不如一等雅黄、锦纹大黄和马蹄大黄。楼之岑等报告, 正品大黄都有强泻下活性, 三种非正品大黄泻下作用非常弱; 十一种大黄属植物根与根茎的热水提取物均显示血小板凝集抑制活性, 其中活性最强的除唐古特大黄为正品外, 河套大黄 *R. hotaoense*、拉萨大黄 *R. Lhasaense*、水黄 *R. alexandrae* 都非正品。郑俊华等定量分析十种大黄属植物根与根茎水溶性蒽醌: 除去两种待种外, 掌叶大黄、唐古特大黄的大黄酸 A 含量虽最多; 大黄酸 D 则以拉萨大黄最多, 其次为天山大黄 *R. Wil-trochii*, 再次为掌叶大黄, 唐古特大黄居第十位; 总含量以拉萨大黄最多, 唐古特大黄居次, 掌叶大黄居第三。一般检测方法没有检出大黄酸的水黄、滇边大黄 *R. delavayi*、小大黄 *R. pamillum*、疏枝大黄 *R. Kialense*、拉萨大黄和天山大黄, 以高压液相色谱法, 全部检出大黄酸 D; 除水黄外, 全部检出番泻 A 和大黄酸-8-葡萄糖甙; 除小大黄外, 全部检出大黄酸 C; 除小大黄和天山大黄外, 全部检出大黄酸 A。鉴于泻下以外, 大黄还有多种与泻下不相关的功能, 以泻下作用或其有关成分作为大黄质量或正品的指标, 已有必要重新斟酌。特别是有必要重新核定非正品大黄鉴定、判断的工作。长期受冷落的非正品大黄开发利用价值值得关注。

此次国际大黄学术讨论会的学术资料很多, 本文只能反映其部分内容。可以肯定, 会议将给大黄研究工作带来更多的推动力, 大黄研究、利用将进入一个新的时期。盛产于我国的大黄和大黄属植物其学术价值、经济价值、社会效益都将大大有益于人类卫生保健事业, 前景可观。本次大会口号: “为全人类的健康用好大黄 (Rhubarb application for global health)”, 必将实现。