

· 学术探讨 ·

上消化道吸收中药能力的实验研究

中国中医研究院中药研究所(北京 100700)

中药理论室 高晓山 李建荣 林娜 王旭华 刘源
剂型室 陈馥馨 杨桦 易红
化学分析室 罗文毓 李计萍

内容提要 据 285 篇口服中草药后不超过 30 min 就出现中毒现象的报告, 其中 110 篇涉及 52 种中草药, 不超过 10 min。推测这些药物口服后, 可能在更短时间内吸收其有关成份达到有效水平。分段结扎实验动物的上消化道, 利用化学、药理手段证明: 大黄、黄连、藜芦的主要药效成份以及乌头碱都可在食道、胃内吸收; 食道、胃内吸收生理盐水的能力, 约与 25~30 cm 十二指肠吸收能力相当。推论: 食道和胃对中草药某些成分的吸收能力, 可能具有较普遍的意义, 不仅仅是对个别中草药成分才吸收。中药传统制剂口服有可能较短时间内主要药效成分达到有效水平。

关键词 上消化道吸收能力 中药传统制剂的吸收 上消化道分段结扎

按照现代生理学的经典说法: “在消化管各段中, 食管没有吸收功能, 胃粘膜也只能吸收少量的水, 养分的吸收主要在小肠”^①; “在胃肠道, 胃是吸收能力很弱的部分, 只有少数高脂溶性的物质如酒精和某些药物能少量地被吸收”^②。照正常情况推算, 一般药物口服后, 至少要待 1~2 h 后才能起效。这涉及中医药能不能经口给药治疗急性病的一个重要争议焦点。

一、中药口服后短时间内吸收的可能性

在我们收集的中草药中毒报告中, 有若干篇明确记载口服后中毒症状的时间, 排除可能由于局部粘膜刺激仅见恶心、呕吐等症状的病例, 有 285 篇报告口服后不超过 30 min 就出现中毒症状的病例, 涉及 94 种单味中草药, 18 种复方。其中 210 篇(涉及 87 种中草药)最早在 30 min 内; 110 篇(涉及 52 种中草药)不超过 10 min 即出现中毒症状。一般来讲, 药物中毒总会比同一成分在体内达到有效水平更迟。因此, 可以推测: 口服引起中毒的中草药, 应可在更短的时间内, 达到有效水平^③。也就是说: 这些中草药口服后, 开始吸收的时间要早于 10~30 min。

在我们的预试验中, 正常人口服一般剂量的大黄煎液后, 大约在 10 min 左右, 尿中即可检出蒽醌反应, 说明不迟于 10 min 大黄主要成分即可开始吸收。较高浓度的酒精给小鼠灌胃, 只要剂量够, 1~2 min 内即可死亡; 即使不死, 也多可在数分钟内进入深麻醉状态。可知也是在极短的时间内开始吸收的。

上述例证使人考虑到: 中草药一般制剂口服, 是否可在几分钟或一、二十分钟后开始吸收、起效。若是

这样, 必须假定: 较高部位的上消化道有可能较有效地吸收一般制剂中中草药的某些成分。然而这一假定与现代生理学的经典说法矛盾, 必须进一步实验研究。

二、口服中药在上消化道吸收的可能性

上消化道, 一般指食道、胃及十二指肠, 有的文献还包括口腔^④; 有的文献则包括空肠上段^⑤。由于对十二指肠的吸收功能已有较普遍的一致认识, 本文所说上消化道主要指十二指肠以上的消化道。

我们主要采取的实验方法是: 实验动物麻醉后, 在不影响体温、呼吸、循环的条件下, 分段结扎消化道, 分别注入药液, 选择较明确的生理或化学指标, 确认各节段消化道对这些药液中主要成分能否吸收。若有可能, 进一步测定其吸收量和速度。

50% 掌叶大黄或唐古特大黄的煎液注入结扎上、下口的胃内, 观察 120 min, 11 只 Wistar 大鼠有 10 只尿中检出蒽醌反应, 最早于给药后 5 min、10 min 即可检出; 1 只未结扎鼠灌胃后的 20 min 尿检出蒽醌反应。同样操作, 8 只家兔的尿中检出蒽醌反应, 最早于给药后 20~22 min 即可检出。进一步以高效液相色谱法测定家兔尿中蒽醌类: 芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚的含量, 8 只未结扎直接灌胃; 8 只结扎胃上、下口, 胃内注入药液; 2 只结扎胃下口、十二指肠下段, 胃内注入药液。3 组动物尿中均检出上列 5 种蒽醌, 各组成分的含量、比例均相当接近。另 4 只未结扎, 灌胃给水, 均未检出蒽醌类成分。实验证明: 大黄煎液中的蒽醌类成分可在胃内吸收, 吸收量及尿中的代谢产物蒽醌类组分与灌胃给药动物的尿无明显区

结扎食道下端后,经口灌注大黄煎液,每5 min收集1次尿液,7只大鼠均检出蒽醌反应,最早的在第1次收集的(第1个5 min)尿液中即可检出。灌药量只有0.2 ml/kg体重,可以排除液压影响。1只家兔同样处理,注入药液按2.5 ml/kg体重,42 min后尿液亦检出蒽醌反应。实验证明:大黄煎液中的蒽醌类成分在实验动物的食道内也能吸收⁽⁶⁾。

大鼠按15 ml/kg体重给予100% (W/V) 黄连煎液,灌胃或结扎胃上、下口后向胃内灌注,60 min后,血清薄层层析均可检出小檗碱斑点(黄连煎液最低检出量为 5×10^{-7} g,盐酸小檗碱最低检出量为 4×10^{-8} g)。家兔按8 ml/kg体重给予同样药液,结扎胃上、下口向胃内灌注,30 min或60 min后,血清中也可检出小檗碱。2只家兔,分别结扎气管上端近喉处及食道上端近口腔处,气管插管,口腔内注入同样药液1 ml/kg体重;2只家兔,气管插管,食道上端剪口并经剪口向下插入灌胃针头,结扎固定,同时结扎食道下端近贲门处,经灌胃针头给予同样药液1 ml/kg体重。前组分别于给药后15 min、30 min、60 min,后组于给药后30 min、60 min心内取血,血清薄层层析,均检出小檗碱斑点。大鼠实验重复4次,家兔实验重复2次,结果相同。实验证明:黄连煎液中的小檗碱在实验动物的口腔、食道或胃内都可于短时间内吸收⁽⁷⁾。

以心电图异常(结性心律、反复心律、多源性期前收缩等异常节律)、中毒症状(呃逆、呕吐动作、抽搐、痉挛等)为指标,观察NIH小鼠及Wistar大鼠对藜芦有毒成分的吸收能力。实验分口腔内吸收组(药液直接滴入口腔内),食道内吸收组(结扎贲门,以灌胃针向食道内灌入药液,小鼠0.03 ml/10 g体重,大鼠0.75 ml/kg体重),胃以上吸收组(结扎幽门,灌胃给药),胃内吸收组(结扎贲门、幽门后,胃内给药),肠内吸收组(结扎幽门,以灌胃针头向肠内注药),药物对照组(不结扎,灌胃给药),空白对照组(不结扎,灌胃给水)。后5组给药液量:小鼠0.4 ml/10 g体重;大鼠10 ml/kg体重。除空白对照组用水外,其余均用黑藜芦须根煎液,浓度(W/V):口腔内:小鼠50%,大鼠100%;食道内:小鼠0.08%、0.4%、2%、10%、50%,大鼠100%;胃内:小鼠50%、150%,大鼠100%;其余均为50%。除空白组外,其余各组均可于给药后短时间内出现心电图异常,发生率:胃内吸收组最小,小鼠1/6,大鼠3/4;其余各组均为100%。除空白组外,胃内吸收组和肠内吸收组未见中毒症状,其余各组均100%发现中毒症状。其中,7/8食道内吸收组,8/8胃

以上吸收组,1/8药物对照组给药后立即出现中毒症状。50%煎液死亡率:小鼠口腔吸收组、空白对照组均为0;胃内吸收组1/6;药物对照组7/8;其余各组均于给药后2 h内全部死亡。食道吸收组死亡最早,药物对照组死亡最迟。进一步观察,小鼠给药浓度低至0.4%时,食道吸收组尚有1/2出现中毒症状、心电图异常,并于给药后8 min死亡;胃内吸收组给药浓度高至150%,亦不见中毒症状,1/2出现心电图异常,给药后80 min才死亡。两组等效给药浓度相差不少于375倍;等效药量不少于5000倍。100%煎液,大鼠胃内吸收组未见中毒症状或心电图异常,亦无死亡;其余各组则均有证据提示,对藜芦有毒成分有吸收能力。死亡率:药物对照组4/4;胃以上吸收组3/4;其余均为0。实验显示:实验动物上消化道各段均能吸收藜芦的有毒成分,只不过其强度和速度会因实验动物的种系以及消化道的部位、节段而有不同⁽⁸⁾。

同样操作,以心电图异常(主要表现为房室传导阻滞)为指标,观察Wistar大鼠对乌头碱无水乙醇溶液的吸收。给药容量:食道内实验为0.2 ml/只,胃内及对照实验均为5 ml/kg体重。对照组灌胃给药乌头碱浓度为 10^{-4} 时,已看不出毒性反应,而食道内给药仍可见毒性。两者毒性反应的等效浓度相差不少于10倍;等效量相差不少于50倍。胃内给药和对照组的毒性反应等效浓度和量相似,没有明显差别。实验证明:食道和胃对乌头碱也有一定吸收能力,食道的吸收能力较强⁽⁹⁾。

同样操作,我们还测定了家兔和猫在2 h内食道、胃和十二指肠对生理盐水的吸收能力,每10 min记录一次各段吸收量。实验证明:两种动物各段消化道对生理盐水都具有一定吸收能力。猫食道或胃对生理盐水的吸收能力约各与30 cm长的十二指肠段吸收能力相仿;兔胃对生理盐水的吸收能力约与25 cm长的十二指肠段吸收能力相仿;食道吸收能力约为胃的50%。提示:食道和胃的吸收能力可能具有普遍的意义,不仅仅是对个别药物成分才表现一定的吸收能力。

三、临床治疗中应用上消化道吸收能力的可能性

大黄蒽醌、小檗碱、乌头碱分别是大黄、黄连、乌头类药物的主要生物活性物质或有效成分。也有报告证明:藜芦的有毒成分和有效成分为同一物质。这些成分有不同的溶解性、不同的化学结构,但我们的工作证明,十二指肠以上的消化道,口腔、食道、胃对测试的成分都有一定的吸收能力。这一点可以解释:为什么那么多的有毒中草药超量口服后会在短时间内发生中毒。这也对于中药传统制剂经口给药治疗急症的可行

性,提供了理论根据。当然,中药传统制剂经口给药只是一个方面,中医药治疗急症主要取决于理法方药的抉择。

正常情况下,饮食在食道内停留的时间只有几秒或十几秒,食道吸收能力的大小似乎没有太大的实际意义,但对于各种原因引起的食道弛缓、痉挛,包括肿瘤等所致食道通过障碍,饮食或药物在食道内可停留相当长的时间,此时食道的吸收能力则有相当重要的意义。同样,胃的吸收能力对于某些幽门通过障碍的患者也有意义。除药物外,营养补充也有可能利用这一功能。

本实验提示:现代生理学中关于食道和胃吸收功能的说法似有必要重新核定。

参 考 文 献

1. 吴 襄.生理学大纲.第5版.北京:高等教育出版社,1981:249.

2. 周佳音主译, A.C. Guyton. 人体生理学基础. 第1版. 兰州: 甘肃人民出版社, 1980: 565.
3. 陈馥馨, 等. 285篇中草药口服中毒报告的启示. 中医杂志 1991; 32(4): 47.
4. 周金黄, 等主译. H.O. Schild. 应用药理学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 218.
5. 林兆善, 等. 实用内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 1726.
6. 李建荣, 等. 大黄上消化道吸收的实验研究. 首届国际大黄学术讨论会论文摘要集E-C-2(承德) 1990.
7. 林 娜, 等. 黄连煎液在上消化道吸收的实验观察. 中药材 1991; 14(12): 36.
8. 林 娜, 等. 藜芦毒性成分在上消化道吸收的实验观察. 中国中药杂志 1992; 17(1): 43.
9. 李建荣, 等. 乌头碱上消化道吸收实验研究. 中国中药杂志 1991; 16(1): 46.

蟾蜍膏治疗乳腺增生病 273 例观察

河南省许昌市中医院外科(河南 461000) 苗遂亮

乳腺增生病是妇女的常见病之一,目前对本症尚无特效的治疗方法。1988~1990年,我院对273例乳腺增生病采用外敷蟾蜍膏(成份由蟾蜍、海藻、乳香、没药、红花、冰片等制作)及口服小金丹,内外兼治的方法,观察近期和远期疗效,获得满意效果。现将结果报告如下。

临床资料

一、病例选择 从1942例乳腺增生患者中选择435例乳痛和肿块明显者,经钼靶片及针吸细胞学检查证实,进行随机分组。治疗组273例,乳痛重者218例,轻者55例,病史8年以上者106例,7年以下者167例;对照组162例,乳痛重者123例,轻者39例,病史8年以上者64例,7年以下者98例。两组中,病程最长者13年,最短者2年;年龄最大者53岁,最小者25岁。全部为已婚妇女,两组间经统计,病情、病程、年龄等条件大致相同。

二、病变部位 治疗组右侧103例,左侧99例,双侧71例。对照组右侧44例,左侧53例,双侧65例。

治疗方法

治疗组 采用患侧乳房外敷蟾蜍膏每周换药3次;加服小金丹每日2次,每次3片,3周为1疗程,疗程之间停药1周,连续停药3个疗程评定疗效。

对照组 采用目前较为常用的乳康片,每次6片,每日2次;同服小金丹每日2次,每次2片,3周为1

疗程,疗程之间停药1周,连续3个疗程评定疗效。

结 果

疗效标准 两组均于每疗程结束后观察疗效,3个疗程结束后统计结果。(1)痊愈:乳房疼痛及肿块消失。(2)显效:乳房疼痛明显减轻,肿块缩小变软。(3)有效:乳房疼痛减轻,肿块变软。(4)无效:治疗前后,症状与体征无明显变化。

治疗结果 治疗组痊愈104例,显效92例,有效49例,无效28例,总有效率89.74%;对照组痊愈37例,显效33例,有效58例,无效34例,总有效率79.01%。两组间总有效率经统计学处理 $\chi^2=9.58$, $P<0.01$;若以两组痊愈率比较,则 $\chi^2=10.8$, $P<0.01$ 。说明治疗组的疗效明显优于对照组。

讨 论

乳腺增生病是与内分泌功能紊乱密切相关的增生性疾病,中医学认为多由肝郁气滞所引起,致“经络痞涩,聚结成核”。我们应用中医学理论采用活体蟾蜍,配以乳香、没药、红花、冰片等中草药,经乙醇提取后制成外用膏剂敷于患处,通过皮肤对有效成份的吸收,由表及里,并口服中药小金丹,采用内外兼治的方法达到疏肝解郁,消癥破结,活血祛瘀,止痛通经之功效。其疗效明显,方法简便,无明显副作用,仅有个别患者外敷后皮肤有轻度潮红现象,停药即愈。

* *Dept. of Pharmacology, Tianjin CME College, Tianjin (300052)*

The antiarrhythmic effect of Jiawei Zhigancao Tang injection (JZTI) was studied in experimental arrhythmia induced by aconitine or by CaCl_2 in anesthetized rats. The prophylactic dose of JZTI (5g/kg, iv.) reduced the incidence rate of premature ventricular complexes, ventricular tachycardia ($P < 0.01$), delayed the onset time of arrhythmia induced by CaCl_2 ($P < 0.01$), and the recovery time of sinus rhythm occurred earlier than that of control group ($P < 0.01$). The therapeutic dose of JZTI (10g/kg, iv.) raised the rate of aconitine-induced arrhythmia to sinus rhythm conversion ($P < 0.05$). The results showed that JZTI could significantly antagonize arrhythmia induced by aconitine or by CaCl_2 in rats.

Key word Jiawei Zhigancao Tang Injection, aconitine, CaCl_2 , arrhythmias

(Original article on page 423)

Experimental Study on Effect of Jiawei Yupingfeng San (加味玉屏风散) on Microcirculation and Plasma SOD Activity of Old Mice

Li Chao-ying (李超英), Jin Hong-wei (靳红微), Ma Yin-xia (马银霞)*, et al

Hebei College of TCM, Shijiazhuang (050091)

* *3rd Hospital, Hebei Medical College, shijiazhuang (050051)*

The effects of Jiawei Yupingfeng San on microcirculation and plasma SOD of old mice were observed. The results showed that the prescription could markedly improve old mice's blood flow of microcirculation, increase their speed of blood flow and raise their plasma TSOD and Cu, Zn-SOD activity, and there was very significant difference compared with control ($P < 0.001$). The results suggested that this prescription had the effects of improving the quality of life and delaying the aging of organism.

Key word Jiawei Yupingfeng San, microcirculation, superoxide dismutase

(Original article on page 426)

Clinical Study of Effect of Youjiangzhi Capsule (优降脂胶囊) on Senile Hyperlipidemia

Zhou Wen-quan (周文泉), Gao Pu (高 普), et al

Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

61 aged with hyperlipidemia were randomly divided into treatment and control group according to the ratio of 2:1, which were treated with Youjiangzhi capsule and Mai-an Powder respectively. After 8 weeks of administration, all of the four indexes of blood lipid (TC, TG, HDL-C, TC-HDL-C/HDL-C) were significantly improved in both groups, but the effective rate of TC-HDL-C/HDL-C was much better in treatment group than that in control. The result showed that there was a good effect of Youjiangzhi Capsule on the senile hyperlipidemia.

Key word Youjiangzhi capsule, hyperlipidemia, blood lipid

(Original article on page 428)

Study on Absorptive Capacity of Upper Gastrointestinal Tract with Chinese Herbal Medicine

Gao Xiao-shan (高晓山), et al

China Academy of TCM, Beijing (100700)

285 reports on the intoxication of Chinese herbal medicine per os were reviewed. The toxic symptoms occurred after oral administration for less than 10 min in about 110 reports. Some components of these herbal medicines might be absorbed and then reach effective level more rapidly. By segmental ligation of GI tract, experiments in rabbits, cats, rats or mice were conducted, in which principal ingredients of *Rheum palmatum*, *Coptis chinensis*, *Veratrum nigrum*, and aconitine were absorbed in esophagus or stomach within short period of time was observed. It suggested that the absorptive capacity of upper GI tract might have universal significance. The treatment of acute diseases by oral administration of Chinese herbal medicines is feasible.

Key word absorptive capacity of upper gastrointestinal tract, Chinese herbal medicine absorption, segmental ligation of upper gastrointestinal tract

(Original article on page 433)