

· 综述 ·

大黄调节胃肠功能的作用及机制研究进展

闫美娟, 隋峰, 林娜*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 胃肠道是大黄对人体发挥治疗作用的主要效应器官, 该文在对近年相关文献分析的基础上, 概括了大黄调节胃肠功能的作用及机制研究现状, 分析了目前有关大黄研究中存在的问题, 并指出了今后需重点加强的方向和领域, 为大黄的深入研究以及临床上正确合理的使用提供参考和依据。

[关键词] 大黄; 调节胃肠; 机制

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)04-0181-04

Progress in research on the regulatory functions and mechanisms of rhubarb to gastrointestinal tract

YAN Mei-juan, SUI Feng, LIN Na*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Gastrointestinal tract is the main target organ that rhubarb acts upon. By analyzing the published papers recently related to rhubarb and gastrointestinal tract, the regulatory functions and the mechanisms of rhubarb to gastrointestinal tract were outlined. The problems existed in the progress of rhubarb research and the research fields involving rhubarb that should be emphasized were also pointed out. Thus, this paper might pave the way for further development as well as clinical use of rhubarb.

[Key words] rhubarb; gastrointestinal tract; mechanism

大黄药用历史悠久, 始载于《神农本草经》, 具泻下攻积、清热泻火、解毒止血、活血化瘀、清利湿热等功效, 是在中药组方中应用范围最大、使用频率最高的为数不多的几种重要中药之一, 也已作为一种世界性药物载入 19 个国家的药典中。近年来, 随着现代医学的发展以及分子生物学等前沿学科新技术和新手段的广泛应用, 大黄生物效应的研究范围及应用领域得到相应的拓展, 国内外学者围绕着相关药理作用的机理研究已逐步深入到分子及基因水平。针对胃肠功能障碍的病理机制, 本文概述了近年来国内外研究学者对大黄调节胃肠功能作用及机制的研究概况。

1 胃肠道功能障碍的病理机制

胃肠功能障碍与肠道屏障破坏、细菌及内毒素易位、胃肠激素水平变化、细胞凋亡及谷氨酰胺代谢紊乱有着密切的

联系^[1]。当肠道受到外界影响处于病理状态或用药不合理的状况下会导致肠道微生态失衡, 肠黏膜层损伤, 肠道屏障功能受到破坏, 进而导致肠道黏膜的防御能力下降。特别是对病情危重者而言, 一方面, 肠道内的细菌与细菌毒素可能会转移到肠外, 并在各器官中传播, 最终导致各器官的结构与功能发生变化, 从而产生肠功能障碍; 另一方面, 胃肠激素水平变化和谷氨酰胺代谢紊乱又有可能使肠功能进一步恶化, 肠道内细菌和细菌毒素经受损肠壁进入循环系统, 散布到全身, 甚至导致肠衰竭。

2 大黄对胃肠道的调节作用

2.1 泻下作用 离体肠实验表明, 大黄的主要作用是泻下, 相关活性成分约有 20 种, 其中以大黄酸甙类含量最大, 番泻甙中又以番泻甙 A 含量最多, 以番泻甙类作用最强。大黄这些活性成分之间有协同作用, 蒽甙的糖基具有保护和运输作用, 蒽甙进入大肠后, 被细菌的酶水解为游离甙元而发挥作用, 大黄泻下作用可能主要是通过促进平滑肌收缩和蠕动实现的^[2]。也有研究认为蒽酮先刺激黏膜下神经丛, 再使平滑肌内神经丛兴奋从而达到泻下作用^[3]。

2.2 保护胃肠黏膜屏障 大黄能提高兔内毒素性急性肺损

[收稿日期] 2009-10-13

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30730111)和面上项目(30902004)

[通讯作者] * 林娜, Tel: (010) 64011692; E-mail: linna888@163.com

伤胃肠黏膜内 pH 值^[4],也能通过保护肠黏膜屏障、抑制 IIR 过程中炎性介质及细胞因子的产生及释放,达到防治肠源性肺损伤的作用^[5]。

2.3 防止肠道细菌易位 大黄煎剂可维持肠道黏膜屏障的生理完整性,降低肠道黏膜的通透性,并通过加强肠蠕动而促进内毒素随粪便排出^[6]。Chen 氏^[7]发现急性胰腺炎模型大鼠服用大黄后肠道运动增强、细菌移位量减少,新近研究显示大黄对早期败血症模型大鼠也具明显的抑制细菌易位作用,同时还可缓解抗生素等药物对肠道共生菌落的影响^[8]。

2.4 促进上消化道止血 黄梓平^[9]将 60 例中、轻度上消化道出血患者随机分成治疗组(生大黄粉)和对照组(云南白药组),结果显示治疗组平均止血时间(3.5 ± 0.8) d,对照组为(5.25 ± 1.70) d,两组有显著性差异。阎英华^[10]于 1993~2003 年间,用大黄粉治疗难治性消化性溃疡止血 46 例,同样收到了良好的效果。

3 大黄调节胃肠功能的作用机制

3.1 泻下与止泻作用 大黄泻下的主要成分为其结合性蒽醌类衍生物和双蒽酮类。已知与大黄泻下作用相关的机制主要有^[11~12]:(1) 兴奋肠道平滑肌上的 M 受体(胆碱样作用),增加肠蠕动;(2) 刺激骨盆神经反射;(3) 抑制肠细胞膜上 Na⁺-K⁺-ATP 酶,阻碍 Na⁺ 转运吸收,使肠内渗透压增高;(4) 刺激肠壁组织中的 5 羟色胺(5-HT) 细胞,使 5-HT 的分泌增强,并通过 5-HT₂ 的介导促进肠道收缩肠液的分泌;(5) 通过 G 道白信号转导通路,提高钙致钙环节产生的胞内钙离子浓度,从而促进结肠平滑肌收缩。最近,有学者提出“大黄泻下效应的药理学新解释”,认为大黄对结肠水通道转运蛋白(AQPs)的调节可能是其产生泻下效应的主要原因^[13]。相关研究显示大黄总蒽醌在发挥泻下作用的同时,能够有效下调大鼠近端结肠 AQP4 的表达,而大黄酸和大黄素也被证实能明显抑制 AQP4 在体外培养的结肠癌(LoVo)细胞中的表达^[14]。徐敬东实验则证实大黄素的导泻作用可能是由于结肠上皮对 Cl⁻ 的分泌增加,在肠腔中渗透压的升高为水的出胞提供了动力^[15]。

除了致泻,大黄还具有一定的止泻作用。这种双向性可能与大黄的剂量、炮制方法与制剂类型等有关^[16~17]。大黄中的鞣质类成份对胃肠道系统具有抑制作用,可抑制肠道蠕动,阻碍胃内容物向肠道移行;鞣质中的单体 d-儿茶素能抑制大肠内细菌胺生成酶,阻断吲哚类产生。这些都是导致便秘的原因。

3.2 调节胃肠激素 朱金照^[18]发现大黄促进肠道运动的作用与其提高血及空肠组织中胃动素(MTL)、P 物质(SP)含量、降低血管活性肽(VIP)水平密切相关。武玉清^[19]观察到大黄提取物番泻苷在增强小鼠泻下强度的同时,也能显著提高小鼠小肠组织 MTL 的含量,降低生长抑素(SS)水平。进一步的研究显示番泻苷可活化 RhoA,并将其由胞浆型转位为胞膜型,提高平滑肌细胞收缩的钙敏感性,从而与其他激

动剂协同调节小肠的运动^[20]。

3.3 保护胃肠黏膜屏障

3.3.1 降低内毒素和肿瘤坏死因子 研究显示大黄素对大鼠肠缺血/再灌注损害具有很好的保护作用^[21];大黄混悬液能明显降低烧伤后大鼠血浆中的内毒素,改善烧伤组织肠黏膜绒毛上皮细胞水肿和顶端上皮细胞坏死、脱落程度^[22]。较大剂量(50 m·kg⁻¹)的大黄则能明显降低烫伤和内毒素二次打击后肠黏膜上皮细胞肿瘤坏死因子受体(TNFR1、TNFR2)的表达和 TNF- 的浓度^[23]。

3.3.2 促进肠黏膜上皮分泌多种免疫物质 大黄除了具有自身的抑菌作用外,还能刺激肠壁潘氏细胞分泌大量型 PLA₂ 和溶菌酶入肠腔,使肠腔内的型 PLA₂ 溶菌酶含量增加,以保护肠黏膜屏障^[24]。大黄对小鼠肠道免疫分泌物的影响还体现在能显著提高小肠 IgA、总蛋白和补体 C3 含量等^[25]。Liu 氏报道大黄多糖 200 mg·kg⁻¹能显著降低 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎大鼠升高的 CD4⁺T 数目和 CD4⁺T 蛋白表达^[26],有对抗氢化可的松所致小鼠免疫功能低下作用。

3.3.3 降低通透性,清除自由基 孙家艳^[27]在大黄与谷氨酰胺对肠缺血再灌注大鼠肠道保护作用的比较研究中,发现大黄和谷氨酰胺均能减轻肠 I/R 损伤引起的肠黏膜结构破坏,与谷氨酰胺相比,大黄具有更明显的降低肠道通透性和防止细菌循环移位的作用。对烫伤后大鼠肠黏膜上皮细胞线粒体呼吸链,大黄也具较明显的改善作用,能提高各时相点肠黏膜上皮细胞线粒体 RCR 值并降低线粒体内膜细胞色素 C 的丢失^[28]。

3.3.4 影响肠道细胞的生长 刘琳娜研究显示^[29],唐古特大黄中的多糖可通过激活和增加鸟氨酸脱羧酶的表达来促进肠上皮细胞的增殖和移行,对肠黏膜损伤的修复具有直接作用。大黄中的大黄素既能通过抑制大鼠血管生长因子受体和酪氨酸激酶活性来抑制结肠癌生长^[30],也能直接诱导已受损不可恢复的腺泡细胞凋亡^[31]。邹世洁^[32]报道不同剂量大黄酸对人和大鼠胃黏膜上皮细胞的作用不同,较大剂量(60 mg·l⁻¹)时表现明显的杀伤作用,较小剂量(5 mg·l⁻¹)时则表现促进生长作用。最新的研究发现芦荟大黄素可通过诱导细胞凋亡抑制人结肠癌细胞 SW480 的生长^[33],也能上调人结肠癌 SW620 细胞 FasL 基因表达从而增强大肠癌细胞的侵袭能力^[34]。

3.4 对细菌易位影响 大黄在体外能抑制菌体糖代谢中间产物的氧化、脱氢、脱氨、菌体蛋白质和核酸的合成,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、脆弱类杆菌和单形类杆菌等多种革兰氏阴、阳性细菌呈现明显的抑制作用,研究提示这些作用与肠道黏膜屏障功能及机体免疫功能有着密切的关联^[35]。倪耀辉^[36]探讨大黄等中药对梗阻性黄疸大鼠肠道细菌移位的影响,发现与模型组相比,大黄中药组大鼠末端回肠肠黏膜组织损伤程度和胰腺、肺、肠系膜淋巴结上的细菌培养阳性率明显降低,血浆中的内毒素、TNF-、IL-6 含量也显著减

少。林红^[37]认为大黄防止细菌易位的机制主要涉及下面几方面:(1)改善肠粘膜血供;(2)减轻肠黏膜酸中毒;(3)对抗氧自由基损伤及细胞因子和炎性介质的作用;(4)促进肠黏膜修复和更新。

4 小结

大黄功效独特,临床应用广泛,为多用途的常用中药。胃肠道是大黄对人体发挥治疗作用的主要效应器官。近年来对大黄的研究,也是以其对肠胃病及其并发症为主线而逐步展开的。大黄及其活性成分群以及单体成分调节胃肠的治疗作用及机制主要包括促进胃肠蠕动、改善胃肠黏膜血流灌注、保护胃肠黏膜、抑制细菌易位以及对胃肠道损伤的修复和胃肠功能的恢复等几方面。其中,泻下作用为大黄及其炮制品所共有的功效,亦是大黄苦寒之性最为显著的功用体现。相关作用机理的研究较多,较为一致的看法是通过阻碍肠道离子转运吸收、兴奋肠道平滑肌而使其蠕动增加、刺激骨盆神经引起反射等多个环节和靶点而最终实现致泻的生物效应。

尽管目前有关大黄药理作用、化学成分以及炮制方法和工艺的研究报道很多,先进的定性定量及生物效应的检测手段和相关技术得到了较广泛的应用,研究层次也已逐步深入到细胞和分子水平,但其研究方法和实验设计却因人而异,不够系统,同样的实验却未能取得一致性的结论,有些研究结果甚至相互矛盾。对大黄的生物效应的研究或以单体成分研究为主,忽略与其它成分之间的协同作用的关系,或以单味药或成分群为关注对象,未能同步诠释这一物质体系中各活性单体成分的生物效应及其成分间的效应关系。总之,有关大黄的研究尚过于零散,已有的资料还不能全面客观反映其内在的本质特征。只有在整体、系统、动态的思维理念的指引下,不断借助生命科学中新的科技手段,采用多学科交叉的研究模式,才能通过对其及其组分的有效生物解析,全面系统地了解和掌握大黄的生物内涵和功用,从而为因病适证、正确合理的使用以及扩大大黄的临床应用范围奠定基础。

[参考文献]

[1] 刘海亮. 肠功能障碍的发病机制认识 [J]. 中国急救医学, 2007, 27(10): 940.

[2] M Yu, YL Luo, JW Zheng, et al. Effects of rhubarb on isolated gastric muscle strips of guinea pigs [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(17): 2.

[3] 焦东海, 杜上鉴. 大黄研究 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000, 169.

[4] 李瑜, 李淑红, 张林, 等. 黄芪及大黄对兔内毒素急性肺损伤胃肠黏膜 PH 值的影响 [J]. 青岛大学医学院学报, 2006, 42(3): 245.

[5] 李新宇, 景炳文, 陈德昌, 等. 大黄对大鼠肠缺血/再灌注所致肺损伤防治作用的实验研究 [J]. 中国急救医

学, 2002, 4(22): 190.

[6] 宋路线, 徐迎新, 宋旭华, 等. 大黄煎剂延迟并下调肠道相关淋巴细胞凋亡 [J]. 实用医学杂志, 2000, 16(7): 530.

[7] Chen X, Valente JF, Alexander JW. The effect of sennosides on bacterial translocation and survival in a model of acute hemorrhagic pancreatitis [J]. Pancreas, 1999, 18(1): 39.

[8] DC Chen, LQ Ma, SZ Liu. Effects of rhubarb on intestinal flora and bacterial translocation in rats with sepsis [J]. Zhong guo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2009, 21(1): 17.

[9] 黄梓平, 林汉楠. 生大黄粉与云南白药治疗上消化道出血疗效比较 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(9): 1070.

[10] 阎英华. 大黄粉治疗难治性消化性溃疡 46 例 [J]. 浙江中医学院学报, 2005, 7(29): 37.

[11] 赵艳玲, 张仲海, 王宗仁, 等. 大黄泻下作用与肠道 5-HT 及其受体的关系 [J]. 云南中医学院学报, 2002, 25(1): 1.

[12] WS Zhang, F Li, JQ Bao, et al. Regulative effects of aquaporin 4 expression by rhein in rhubarb to intestinal epithelial cell line LoVo [J]. Zhong Yao Cai, 2008, 31(5): 702.

[13] 李 峰, 王胜春, 王新, 等. 大黄泻下效应的药理学新解释 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 481.

[14] Zhang WS, Li F, Bao JQ, et al. Effect of Anthraquinone Derivatives from Rhubarb on Aquaporin4 Expression in Colon of Rats and in LoVo Cell. Line [J]. Chinese journal of integrated traditional and Western medicine. 2008, 28(9): 818.

[15] 徐敬东, 王文, 李利生, 等. 大黄素促进大鼠结肠黏膜氯离子分泌作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1326

[16] 金琦. 论大黄在不同剂量中的不同药理与应用 [J]. 浙江中医杂志, 2001, 9(36): 401.

[17] 李淑雯. 简论大黄的“双向调节”作用 [J]. 江西中医药, 2003, 34(3): 43.

[18] 朱金照. 大黄促进肠道运动的机制探讨 [J]. 解放军药学学报, 2002, 18(6): 340.

[19] 武玉清, 王静霞, 周成华, 等. 番泻苷对小鼠肠道运动功能的影响及相关机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(2): 162.

[20] 刘 健. 番泻苷对小肠平滑肌细胞收缩功能的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志. 2007, 13(1): 59.

[21] 刘瑞林, 张嘉, 吴薇, 等. 大黄素对肠缺血/再灌注损害保护作用的实验研究 [J]. 中国中医结合急救杂志, 2008, 15(1): 45.

- [22] 徐晓燕,王红梅,应颖,等. 大黄对严重烧伤大鼠肠粘膜屏障保护作用的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2008, 48(1): 16.
- [23] 李红江,陈德昌. 大黄对烫伤大鼠粘膜上皮细胞肿瘤坏死因子受体基因表达的影响[J]. 中国急救医学, 2001, 21(1): 1.
- [24] 李玉,陈晓理,张正,等. 大黄对小鼠肠粘膜屏障保护作用的机理探讨[J]. 四川大学学报, 2005, 36(2): 210.
- [25] 胥楠,陈晓理,卢灵军,等. 大黄对小鼠肠道免疫分泌物的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1140.
- [26] Liu Li, Wang Zhipeng, Xu Chang-Tai, et al. Effects of Rheum tanguticum polysaccharide on TNBS-induced colitis and CD4⁺ T cells in rats [J]. World J Gastroenterology. 2003, 9(10): 2285.
- [27] 孙家艳,谈定玉,朱海荣,等. 大黄与谷氨酰胺对肠缺血再灌注大鼠肠道保护作用比较研究[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(10): 51.
- [28] 陈德昌,景炳文,乔林,等. 大黄对肠粘膜上皮细胞呼吸功能影响的实验研究[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(12): 738.
- [29] 刘琳娜,梅其柄,王志鹏,等. 唐古特大黄多糖促进 IEC-6 细胞增殖,移行作用及其可能的机制研究[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3): 303.
- [30] 吕盈盈,钱家鸣. 大黄素对结肠癌血管内皮生长因子受体的影响及对结肠癌抑制作用的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 10(13): 310.
- [31] 余少鸿,雷正明,张培明,等. 大黄素对大鼠重症胰腺炎 TNF、IL-6 及胰腺腺泡细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 6(3): 9.
- [32] 邹世洁,崔巍,张宇鹏,等. 大黄酸对胃粘膜上皮细胞生长、增殖和凋亡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(4): 447.
- [33] 杨宾,付强,王亚娟,等. 芦荟大黄素对人结肠癌细胞 SW480 增殖周期及凋亡的影响[J]. 山西中医, 2008, 6(24): 48.
- [34] 懒大年,赵华东,付强,等. 芦荟大黄素对结肠癌细胞株 SW620FasL 基因表达和侵袭能力的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 9(13): 832.
- [35] 姬志伟,罗连城,解基良,等. 大承气冲剂和大黄的体外抑菌作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(6): 451.
- [36] 倪耀辉,毛勤生,周新泽,等. 大黄等中药对梗阻性黄疸大鼠肠道细菌易位的影响[J]. 南通医学学报, 2004, 24(3): 259.
- [37] 林红. 大黄防治细菌易位的研究进展[J]. 西南国防医学, 2002, 12(2): 174.