

# 大黄中结合蒽醌的致泻作用及药动学研究

魏凤玲, 常明, 原国强(中日友好医院, 北京 100029)

**摘要:** 采用炭末法和记录小鼠用药后的泻下次数, 研究大黄中结合蒽醌对小鼠的促进肠蠕动和致泻作用, 探讨其治疗参考剂量和量-效、时-效关系, 并测定主要药动学参数。结果表明, 结合蒽醌有明显的促进肠蠕动和致泻作用, 促进肠蠕动半效剂量为 18.22~25.79mg/kg, 致泻作用的治疗参考剂量为 150.48~224.45mg/kg, 在一定剂量范围内量-效、时-效呈直线性相关, 体内半衰期为 5.10h。

**关键词:** 大黄; 结合蒽醌; 药动学

中图分类号: R284, R285.5, R969.1 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(1999)06-0053-03

## The Purgative Effect and Pharmacokinetics Rhubarb's Combined Anthraquinone

WEI Feng-ling, CHANG Ming, YUAN Guo-qiang  
(China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

**Abstract:** The effects of Rhubarb combined anthraquinone on promoting intestinal peristalsis, dose response relationship and pharmacokinetics were investigated in mice. The time of defecation and the appearance of stool were recorded by using the charcoal powder method. The results indicated that oral administration of combined anthraquinone significantly promoted the peristalsis and reduced diarrhea in mice. The reference dose of promoting peristalsis was 18.22~25.79mg/kg, and the dose of reducing diarrhea was 150.48mg/kg. Both results of dose response and time response were linear relationship. The  $t_{1/2}$  was 5.10 hours.

**Key words:** Rhubarb; combined anthraquinone; pharmacokinetics

大黄具有促进肠蠕动和致泻作用的研究曾有报道<sup>[1]</sup>, 实验均用生药的不同剂量提取液、单一成分或总蒽醌衍生物。由于产地和品种不同, 提取方法不同等, 产生促进肠蠕动和致泻作用的主要成分结合蒽醌的含量差异较大, 如不测定结合蒽醌的含量进行实验, 难以确定生药最小有效剂量, 最大药效强度及半效剂量等。本实验通过研究大黄中不同剂量的结合蒽醌对小鼠的促进肠蠕动和致泻作用。探讨其半效剂量和量-效、时-效关系, 并测定主要药动学参数。

### 1 材料

**1.1 动物** 昆明小鼠, 雄性, 体重 18~20g, 北京医科大学实验动物中心提供。

**1.2 药品** 结合蒽醌由本院药学部提供(从大黄中提取, 大黄药材购于北京市药材公司, 经中国药品生物制品检定所刘宝玲副研究员鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根茎。结合蒽醌 15.03mg/g(药材), 含量测定按文献方法<sup>[2]</sup>。阳性对照为复方芦荟胶囊(中国河北临西制药厂生产), 均含炭末 0.05g/ml 和 0.02g/ml 西黄蓍胶。

### 2 方法

**2.1** 小鼠均在单个代谢笼中观察致泻作用, 给药后观察 11h, 分别记录第一次溏便或稀便时间和性质, 溏便指粪便成型或不成型, 稠糊状; 稀便(稀水便)稀糊状或如水液。由一人负责观察和记录, 以保证判断标准一致。实验

前正常饮食,实验过程中禁食不禁水。

**2.2 促进肠蠕动的半效剂量测定** 取小鼠60只禁食20h,随机分为6组,每组10只,进行常规灌胃,空白对照给生理盐水。阳性对照为复方芦荟胶囊粉,给药4个剂量组(结合蒽醌)(见表3),肠蠕动检测选用炭末法<sup>[3]</sup>。根据各组小鼠达到最大剂量组平均炭末推进距离的反应率,转换成的机率单位数( $E$ )与对数剂量,用简化机率单位法<sup>[3]</sup>,计算出促进肠蠕动的半效剂量。

表1 结合蒽醌对小肠蠕动推进作用的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (mg/kg)	logd	炭末推进率 (%)
对照组	0		61.40±10.25
结合蒽醌	13.70	1.14	75.70±8.64**
	17.70	1.25	83.40±7.35***
	23.00	1.36	86.00±2.33***
	30.00	1.48	86.55±1.21***
芦荟胶囊粉	53.80		72.23±6.28*

注:与对照组比较\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ (下同)

表2 结合蒽醌致泻作用( $n=10$ )

组别	给药(d) (mg/kg)	logd	溇便次数 ( $\sum$ )	溇便次数 ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	0		0	
结合蒽醌	89.30	1.95	13	1.3±2.2**
	126.00	2.10	39	3.9±2.1***
	177.50	2.25	66	6.6±1.6***
	250.00	2.40	77	7.7±0.7***
芦荟胶囊粉	75.77		21	2.1±1.9**

**2.3 致泻作用的半效剂量测定** 取小鼠60只,禁食20h,分组同上,(见表4),灌胃,观察11h,记录溇便、稀便次数。根据各组小鼠达到最大剂量平均溇便、稀便次数的反应率,转换成的机率单位数( $E$ )与对数剂量,用简化机率单位法,计算出致泻的半效剂量。

**2.4 剂量-效应试验** 按上述2.1和2.2方法,分别将各剂量组平均炭末增长距离和平

均溇便、稀便次数与对数剂量,进行直线回归计算,得回归方程(剂量-效应)(见表1和表2)。

表3 结合蒽醌对小肠蠕动推进作用的影响(简化机率单位法)

组别 (N)	给药(d) (mg/kg)	lgd (x)	反应数	反应% (P)	机率单位 (Y)	权重系数 (Wc)	权重 (w)
1	13.70	1.14(x1)	1	10	3.72(y1)	0.343	3.43
2	17.70	1.25(x2)	4	40	4.75(y2)	0.622	6.22
3	23.00	1.36(x3)	5	50	5.00(y3)	0.637	6.37
4	30.00	1.48(x4)	8	80	5.84(y4)	0.490	4.90

注:表中反应数是推进率达到最大剂量组的平均距离(86.55cm%)小鼠的只数

表4 结合蒽醌对小鼠的致泻作用(简化机率单位法)

组别 (N)	给药(d) (mg/kg)	lgd (x)	反应数	反应% (P)	机率单位 (Y)	权重系数 (Wc)	权重 (w)
2	89.30	1.95(x1)	0	0	0	0	0
3	126.00	2.10(x2)	2	20	4.16(y1)	0.490	4.90
4	177.50	2.25(x3)	6	60	5.25(y2)	0.622	6.22
5	250.00	2.40(x4)	8	80	5.84(y3)	0.490	4.90

注:表中反应数是泻下次数达到最大剂量组时(250mg/kg)小鼠只数

**2.5 结合蒽醌体内消除速率** 另取小鼠20只,随机分为2组,对照组给生理盐水,给药组剂量178.50mg/kg(结合蒽醌),灌胃,给药后观察11h,记录每小时小鼠的溇便、稀便总次数。根据溇便、稀便峰值的下降段曲线,将各点值代入上述方程(剂量-效应),计算各时间药效所相当的剂量,进行直线回归计算,得回归方程( $Y=$ 量效, $X=$ 时间)( $K=$ (-回归斜率)( $T_{1/2}=0.693/K$ )(见表5)。

### 3 结果

**3.1 促进肠蠕动的半效剂量值** 18.22~25.79mg/kg(95%可信限)(见表3)回归方程  $Y = -2.8215 + 5.8501x$ (方程1)  $r = 0.9776$

**3.2 致泻作用的半效剂量值** 150.48~224.45mg/kg(见表4)回归方程:  $Y = -7.5767 + 5.6x$ (方程2)  $r = 0.9856$

表5 给药后不同时间溏便次数观察结果( $n=10$ )

给药剂量 (mg/kg)	给药后时间 (h)	溏便次数 (Y)	效应剂量 (E)
178.50	2	1	1.91
	3	4	2.12
	4	6	2.25
	5	14	2.80
	6	12	2.66
	7	11	2.59
	8	9	2.46
	9	6	2.25
	10	4	2.12

### 3.3 剂量-效应试验

**3.3.1 促进肠蠕动作用** 有明显的促进肠蠕动作用(见表1)。回归方程:  $Y = 42.5949 + 30.8356x$  (方程3)  $r = 0.8998$

**3.3.2 致泻作用** 有明显的致泻作用(见表2)。回归方程:  $Y = -26.88 + 14.6x$  (方程4)  $r = 0.9855$

**3.4 结合蒽醌体内消除速率** 根据表5溏便、稀便峰值在5h左右,取5~10h溏便、稀便值(效应值)代入上述方程(方程4),得出不同时间内药物的体存量(见表5),求出剂量-时间回归方程:  $Y = 3.50 - 0.136x$  (方程5)  $r = -0.9907$ ; 计算出半衰期 = 5.10h

## 4 讨论

**4.1 实验中观察到药物促进小肠蠕动和致泻作用**,小剂量无效,过大剂量时,药效剂量曲线不再上升,致泻作用组过大剂量时,动物精神状态不佳,活动次数少于小剂量组,提示临床应合理选择用药剂量,注意复方中成药

的使用,避免用药剂量过大。

**4.2 我们采用找出最大药效强度剂量(剂量增加,其效应不再增强的剂量),以其药效反应为指标,将各剂量组达到此指标的小鼠反应率,转换成机率单位数(E)与对数剂量,用简化机率单位法计算半效剂量,其值进行人临床用药剂量估算的方法<sup>[3]</sup>。结果基本相符。本实验结果得出的促进肠蠕动半效剂量为18~26mg/kg,致泻作用剂量为150~224mg/kg,估算临床的用量(人体重60kg),促进肠蠕动治疗参考剂量约为120.25~170.21mg/d/人,测定几批从北京市药材公司购买的大黄,结合蒽醌的含量为1.5%~2.0%。生药8.0~11.3g中所含结合蒽醌量为120~170mg。与临床用量相近,产生致泻作用量是其6倍左右。我们认为本文的半效剂量的算法较适用于中药新药开发临床用药剂量的估算参考值,由于此法未见报道,是否合理,有待进一步探讨。**

### 参考文献:

- [1] 吴连英,江文君,毛淑杰,等. 中药大黄炮制研究II——炮制对大黄泻下作用与泻下成分的影响[J]. 中药通报,1983,8(2):20
- [2] 魏凤玲,齐敏超,钟加胜. 大黄蒽醌成分提取工艺优选[J]. 中国中药杂志,1998,23(10):609
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996.332,117,185,196,34

(收稿日期:1999-05-12)