

## 中药直肠给药的研究动态

苏州市中医医院(215003) 赵雅萍\*

**摘要** 综述中药直肠给药的作用与机理的实验研究、生物利用度、科学质控标准和制剂工艺等,并分析展望了研究方向和发展前景。

**关键词** 中药 直肠给药 生物利用度

直肠给药是祖国医学的传统外治方法。这种给药方式使药物不经过胃、肝脏而直接进入血循环,既防止了胃酸及各种酶对药物的破坏作用,又避免了肝脏的首过作用,具有独特的治疗效果。然而,由于测试技术问题和中药成分的复杂,影响了直肠制剂疗效的科学评价。

近年来,现代医学卓有成效地开展了中药直肠给药人体生物利用度的研究,探讨直肠给药作用机理,进而确立科学的质控标准和制剂工艺,为中药直肠给药展示了可喜的发展前景。现将近年来直肠给药研究取得的进展和成果综述如下。

### 1 作用和机理的实验研究

直肠给药是将制剂注入直肠或乙状结肠内,药物经肠壁周围丰富的血管、淋巴管进入体循环,从而发挥治疗作用。中药直肠给药的剂型有栓剂、微型灌肠剂和液态灌肠剂。它们一般有两种治疗作用,一为局部作用,另一则为全身作用。前者主要治疗肛肠疾病,如痔疮、肛裂等;后者的治疗范围则较广,涉及到内、外、妇、儿等各科。直肠给药的疗效不亚于或优于口服药物的疗效,且未见不良反应和毒副作用。但有关直肠给药的治疗机理、安全性等问题也是目前中医药研究的前沿课题。其中以急腹症、抗休克、改善微循环、解热抗

惊厥等方面治疗机理的实验报告居多。

1.1 急腹症:《伤寒论》经方大承气汤由大黄、芒硝、枳实、厚朴四药组成,具有峻下热结的功效。临床常口服治疗阳明腑实证。在动物实验中,发现大承气汤灌肠后 30 min 排便次数比对照组平均增加 3 次以上。泻下作用强于一般灌肠剂。用于临床治疗热毒型、蕴热型急腹症的研究表明,可使肠蠕动增加,促使排便。当灌注更大容积中药时,促使肠内积聚之热结一举排出,达到通腑泄下目的。这种对肠道运动增强的作用,是由于大承气汤对肠壁平滑肌直接兴奋的结果。急腹症主要病机为腑气不通,采用大承气汤直接灌肠,给药方便,药物可直达病灶,吸收完全,取效迅速。对阑尾炎合并局限性腹膜炎、弥漫性腹膜炎肠麻痹初期、气结型肠梗阻或瘀结型肠梗阻早期无血运障碍等症,均可使用<sup>[1]</sup>。

1.2 抗休克:近代临床常用四逆汤治疗休克。四逆汤由甘草、干姜、附子组成。为了观察其抗休克作用以及在休克时对肠道的保护作用,将 16 只健康的雄性家兔制作成晚期失血性休克的实验模型,并将此模型分为给药组和对照组。给药组按照 12.5% 浓度从十二指肠瘘管处灌注四逆汤 40 mL,对照组亦从该处给予生理盐水 40 mL,结果两组脱离休克率有显著性差异( $P < 0.05$ )。实验时,两组的

\* Address: Zhao Yaping, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou

赵雅萍 女,42岁,1982年毕业于南京中医学院中医大专班。现任职于苏州中医院,主治医师,从事中医妇科临床工作。专业研究方向为新技术在中医妇科的应用、子宫内膜异位症、不孕症、功能性子宫出血等。曾发表“妇科中药外治法的新进展”,“调经与消症”,“月经前后诸症案”等数篇论文。

最初放血量和最大放血量基本一致,但实验后,给药组的剩余血量显著多于对照组,输血后血压亦有显著性增高,且血压-时间曲线显著高于对照组。提示给药组休克代偿程度较轻。失血性休克代偿时由肠给予四逆汤煎剂,可使失代偿明显减轻,并提高回输血液的疗效。在进一步的 SMAO 休克模型上,阻断肠道血流后灌肠给药,在恢复肠道血流前洗去药液,并与盐水灌肠对照组比较,休克程度发生轻,肠粘膜损伤也轻,血性腹腔渗液减少。四逆汤持续灌肠对 SMAO 休克的疗效可进一步提高,从而证明了四逆汤经肠道给药确实具有保护休克小肠、阻止休克不可逆发展的作用<sup>[2]</sup>。

1.3 改善微循环障碍:用 YAG 激光诱发家兔皮管透明窗内单根微血管损伤,造成微循环水平的血瘀动物模型。将 20 只此模型兔平均分为实验组和对照组。实验组肛门给予中药脑血康栓剂,对照组则给予空白对照栓剂,经各项指标检测,表明脑血康组比对照组在通血血管面积、毛细血管数几何均值和血流速度上占优势,尤其在血瘀消散时间上更为显著,比对照组提前了整整 10 d。实验组用的脑血康栓剂主要成分为水蛭,具有较强的活血化瘀作用,通过肠道给药,效果更为显著<sup>[3]</sup>。

1.4 解热抗惊厥:对治疗小儿高热惊厥的微型灌肠剂羚龙清热液(由羚羊角、地龙、茵陈等组成)进行了镇静抗惊厥作用的研究。表明羚龙清热液能明显延长戊巴比妥组小鼠的睡眠时间;加强硫贲妥纳组小鼠的催眠作用。显示该药具有明显的催眠镇惊作用。而对土的宁、戊四氮致惊的小鼠组、土的宁致惊的家兔组,给予羚龙清热液后,能明显延长惊厥的潜伏期和存活期,并对惊厥率和死亡率无影响,表明该制剂安全、可靠<sup>[4]</sup>。对该制剂的解热作用机理进行了深入的实验研究,表明它可对抗内毒素的致热作用,治疗组与对照组有非常显著的差异,对血浆 cAMP 含量和 CA/CG 比值升高也有显著抑制作用<sup>[5]</sup>。

羚龙清热微型灌肠剂体外试验有抑菌作用,但在体内动物实验中,对整体动物无抗感染作用,也不能明显降低小鼠内毒素中毒的死亡率。实验推测该制剂的速效、高效解热机理可能是通过某种途径、影响中枢递质或直接影响 cAMP 的合成,从而引起 cAMP 浓度变化,然后抑制下丘脑体温中枢调定点上移而发挥其解热作用。

上述研究表明,直肠给药的作用和机理与辨证论治、所选药物的药理因素、药物对直肠壁的影响、直肠粘膜对药物的吸收程度等有关。这些都是直肠给药能否取得疗效的关键所在。

## 2 生物利用度的研究

中药直肠给药必须科学地测定其制剂给药后血药浓度形成、维持、消退的全过程。近年来,研究者多采用紫外光度分析仪、高效液相、气相色谱、薄层扫描等多项技术,建立直接荧光分析法,进行血药浓度检测。

从单味药厚朴入手,以厚朴有效成分厚朴酚的血药浓度为指标,采用  $L_4(2^3)$  正交表设计了厚朴直肠给药的最佳制剂工艺,并分别按口服和灌肠两种途径给药,将实验兔给药前后血清变化的 C-T 图作为参照。图形表明直肠给药组血药浓度达峰时间较口服组快,药峰浓度较口服给药高 28.6%。上述方法作为中药直肠给药体外实验也是可行的<sup>[6]</sup>。除了对单味药进行研究外,还开展了复方研究。利用紫外分光光度法,对以双花、黄芩、连翘三味药组成的双黄连注射剂、栓剂、微型灌肠剂进行了人体生物利用度的深入研究。

取身体健康的 15 位受试者分静脉点滴组、栓剂组、微型灌肠组,分别给药。据分析,给药前后血清浓度随给药方式而不同。在剂量相同、体清除率不变的条件下,静脉注射剂与栓剂间的绝对生物利用度不存在显著差异;而栓剂与微型灌肠剂则存在显著差异。栓剂中黄芩甙的绝对生物利用度为 86%,绿原酸为 76.28%;而微型灌肠剂的黄芩甙绝对

生物利用度为 31.6%，绿原酸为 32.5%。显然，栓剂在吸收量上优于微型灌肠剂。

从药物吸收速度方面分析，栓剂和微型灌肠剂差异不显著，但从吸收量与吸收时间方面，微型灌肠剂的血清浓度峰值与静注、栓剂的峰值间存在显著差异。栓剂组各峰值明显高于微型灌肠剂，静注组与栓剂间峰值则不存在显著差异。微型灌肠剂由于相对吸收量小，所以吸收速度慢。这可能与其药物浓度过大，过于粘稠，在直肠内释放困难有关<sup>[7]</sup>。

### 3 确立科学的质控标准和制剂工艺

影响直肠给药制剂质量的因素很多，如药物之间的合理配伍、提取方式、pH 值、直肠吸收促进剂的选择等等。为综合考虑上述因素，近年来常选用正交实验设计法，以确认最佳提取工艺，确定科学的质控标准，提高制剂质量。

对以熟大黄、蒲公英、丹参、牡蛎组成的肾衰灌肠剂中熟大黄的提取工艺，分别按煎煮法和水温浸法进行提取。试验结果经计算和薄层层析法比较，表明水提法煎出率较水温浸法高。在 9 种丹参提取工艺方案中，对丹参酮-ⅡA 的含量和 9 种熟大黄合提工艺，结合羟基蒽醌含量的各种试验数据进行方差分析后，排除了各种不利因素，优选出合理简化、能高效提取有效成分的制剂工艺。还分别从性状、悬浮性、沉降距离、pH 值等方面进行了物理鉴别，表明均在规定指标内。在化学成分分析方面，将灌肠剂和空白样品置于同一条件下进行薄层层析定性，在 254 nm 紫外灯下显示出橙红色和浅黄色斑点，对制剂的有效化学成分进行了验证和控制。在正交试验时，把生药煎出率与以丹参酮-ⅡA 和大黄结合羟基蒽醌成分测定分别为正交设计指标进行对照，二者结果相同，进一步表明设计准确<sup>[8]</sup>。

以给药后的兔血清中秦皮甲素、秦皮乙素薄层斑点扫描积分值为指标，按照  $L_4(2^3)$  正交表的设计要求，分别考察了 pH 值、提取方法和吸收促进剂对秦皮煎液的影响，结果

秦皮直肠给药的最佳制剂工艺为秦皮煎液加 2% 氮酮，因其不利因素最少，药效最优。动物实验也表明：秦皮煎液加 2% 氮酮灌肠组的兔血清浓度是单纯秦皮煎液灌肠组的 2.9 倍，是口服组的 7.6 倍<sup>[9]</sup>。说明在中药直肠给药制剂中，添加直肠吸收促进剂，可以加速吸收，增加疗效。

### 4 结语

目前，中药直肠给药的研究开发及临床应用尚存在一些问题。主要有 a) 药物及剂量的选择：现在临床应用的直肠给药制剂多数是根据医(药)师的经验而定，药味有单味到数十种之多，剂量差异较大。众多药物和剂量是否有浪费和重复？剂量与疗效有无直接的关系？药味是否越多越好？b) 直肠给药的用药时间：口服给药有 1~3 次/日的，而大多数直肠给药一般仅为 1 次/日，这样能否达到治疗要求？维持有效血浓度？直肠给药的半衰期是多少？c) 中药直肠给药制剂的新品开发：中药直肠给药制剂大都由研究者自行配制，院内使用，缺乏统一的新品开发计划，可供流通的正式品种太少，难以满足各病种的治疗需求。如妇科临床上治疗盆腔炎只有康妇消炎栓 1 个品种，直肠给药治疗痛经、盆腔肿块、小儿高热、前列腺炎、肾衰、急腹症等各种疾病的制剂几乎为零。品种稀少严重影响了直肠给药的临床应用，也难以开拓市场，因此多品种全面开发直肠制剂为当务之急。

中药直肠给药疗效可靠，尤其对需长期服中药的慢性病患者，不仅可避免煎煮中药的种种不便，还可解决口服中药味苦排胃及疗效缓慢问题。在当今快节奏的生活工作环境中，这一点更显得重要。而对慢性盆腔炎、慢性阑尾炎、前列腺炎、肾衰等需经常服用抗生素者，大力开发高效速效中药直肠制剂，则可减少抗生素带来的各种副作用和不良反应。

### 参考文献

- 1 张超良. 新中医, 1980, 12(4): 35
- 2 唐朝枢. 中医杂志, 1982, 23(11): 73

3 翼向东,等. 中医杂志,1992,33(6):51  
 4 俞丽霞,等. 中国中药杂志,1995,20(7):433  
 5 沈梅贞,等. 中药新药与临床药理,1995,6(2):33  
 6 谭毓治,等. 中国中药杂志,1995,20(1):30

7 徐凯建,等. 中成药研究,1987,9(2):1  
 8 彭梅. 中成药研究,1994,16(4):5  
 9 谭毓治,等. 中国中药杂志,1995,20(2):92

(1997-05-08 收稿)

## 胡黄连研究进展

海军医学高等专科学校(南京 210099) 吉文亮\* 张朝晖

**摘要** 胡黄连主要含有环烯醚萜类、葫芦素类和酚甙类 3 种化学成分,具有明显的保肝利胆作用,有望开发为新一代保肝利胆药。

**关键词** 胡黄连 化学成分 药理作用

胡黄连为常用中药材之一,始见于《唐本草》,具清热凉血,燥湿消痞作用。用于小儿惊痫、疳积、泻痢、骨蒸劳热、自汗、盗汗、吐血等症。1963 年以前,《中国药典》收载的胡黄连均为主产印度的胡黄连 *Picrorhiza kurrooa* Royle ex Benth., 70 年代以前,我国胡黄连药材一直依赖进口。1965 年在我国西藏东南部及云南西北部发现了同属植物 *P. scrophulariaeflora* Pennell, 定名为西藏胡黄连。通过与印度胡黄连的比较,证明两者在生药形态、组织、水浸出物、醇浸出物及苦味度等方面非常相似,可以代替印度胡黄连药用<sup>[1]</sup>。1977~1995 年,《中国药典》收载的胡黄连品种均改为西藏胡黄连。《中药大辞典》中胡黄连的来源为印度胡黄连和西藏胡黄连两种。现将有关胡黄连化学成分和药理研究的报道作一综述。

### 1 化学成分

胡黄连主要含有三大类成分,分别为环烯醚萜类、葫芦素类、酚甙类,另外还含有少量的芳香酸和 D-甘露醇。

1.1 环烯醚萜类:从印度胡黄连中提取分离到 7 种环烯醚萜类化合物<sup>[2~6]</sup>(图 1),其中胡

黄连苦甙(picroside I~III)的含量最高。从西藏胡黄连中除得到上述的 picroside I~III 外,还得到另一种独有的环烯醚萜甙 aucubin<sup>[7,8]</sup>(图 2)。

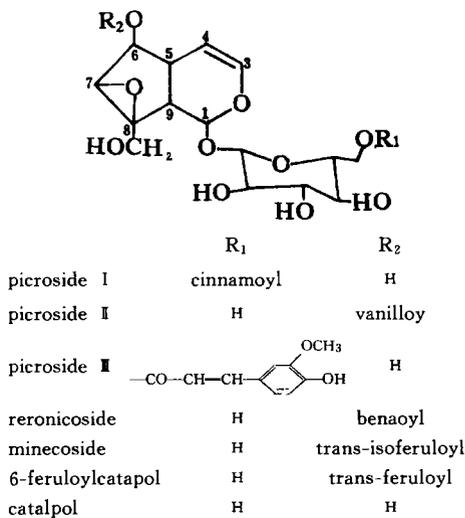


图 1 印度胡黄连中环烯醚萜类成分的结构

1.2 葫芦素类:印度胡黄连中的葫芦素类化合物较多,达 30 余种<sup>[9~13]</sup>,而从西藏胡黄连中仅分离到 2 种<sup>[7]</sup>,

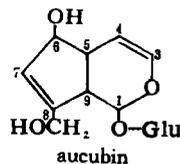


图 2 aucubin 的结构

\* Address: Ji Wenliang, Department of Pharmacognosy of Naval Medical College, Nanjing  
 吉文亮 毕业于南京中医药大学中药专业,获学士学位,现任南京海军医学高等专科学校生药教研室助教,从事生药学教学及中药研究,目前主要从事中药西藏胡黄连的化学及药理方面的研究。