

基于大黄双向调节作用治疗便秘及腹泻的机制研究进展

李 欢^{1,2}, 冯宇博^{1,2}, 张 薇⁴, 张相安^{1,3*}, 张双喜^{1,3*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 肛肠科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

3. 河南中医药大学第一附属医院 肛肠诊疗中心, 河南 郑州 450000

4. 湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉 430065

摘 要: 大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 作为传统中药兼具“泻下通便”与“涩肠止泻”的双向调节特性, 在胃肠动力障碍性疾病的治疗中具有独特优势。传统医学典籍记载大黄既能“荡涤肠胃”治疗热结便秘, 又能“收敛固脱”缓解湿热泄痢, 这种矛盾功效的现代科学内涵已成为研究热点。现代研究表明, 大黄的化学成分复杂多样, 其蒽醌类及蒽酮类成分通过调节肠道菌群及其代谢产物、促进肠液分泌等途径发挥导泻作用, 而鞣质类成分则通过抑制肠道蠕动、减少肠液分泌实现止泻功效。在分子机制层面, 大黄可通过多靶点调控实现双向调节, 同时通过调节肠道菌群结构、抑制核因子- κ B 炎症通路、调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号转导等途径维持肠黏膜屏障功能。通过系统梳理大黄“一药双效”的活性成分及其协同作用网络, 阐明其在不同病理状态下“损有余而补不足”的动态调节规律, 为建立基于辨证施治的精准给药方案提供理论支撑, 对推动中药现代化具有重要意义。

关键词: 大黄; 双向调节; 便秘; 腹泻; 蒽醌类; 蒽酮类; 鞣质类

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5645-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.029

Research progress on mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* in treating constipation and diarrhea based on its bidirectional regulatory effect

LI Huan^{1,2}, FENG Yubo^{1,2}, ZHANG Wei⁴, ZHANG Xiang'an^{1,3}, ZHANG Shuangxi^{1,3}

1. Department of Anorectology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Anorectal Diagnosis and Treatment Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

4. The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: Dahuang (*Rhei Radix et Rhizoma*), as a traditional Chinese medicine (TCM), possesses the dual regulatory characteristics of “purging intestines and promoting defecation” and “astringing intestines and checking diarrhea”, which gives it a unique advantage in the treatment of gastrointestinal motility disorders. Traditional medical classics record that *Rhei Radix et Rhizoma* can both “purging the intestines and stomach” to treat constipation caused by heat accumulation and “astringing and consolidating to prevent prolapse” to relieve diarrhea caused by damp-heat. The modern scientific connotation of this contradictory efficacy has become a research hotspot. Modern studies have shown that the chemical composition of *Rhei Radix et Rhizoma* is complex and diverse. Its anthraquinone and anthrone components exert laxative effects by regulating the intestinal flora and its metabolites and promoting intestinal fluid secretion, while tannin components achieve anti-diarrheal effects by inhibiting intestinal peristalsis and reducing intestinal fluid secretion. At the molecular mechanism level, *Rhei Radix et Rhizoma* can achieve bidirectional regulation through multi-target regulation. At the same

收稿日期: 2025-03-04

基金项目: 河南省科技研发计划联合基金(242301420114); 河南省中医药科学研究专项(2022JDZX010); 河南省卫生健康委、国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1088)

作者简介: 李 欢, 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肛肠病。E-mail: 724359388@qq.com

*通信作者: 张相安, 男, 博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治肛肠病研究。E-mail: zxa2105@163.com

张双喜, 男, 博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治肛肠病研究。E-mail: workzsx@126.com

time, it maintains intestinal mucosal barrier function through multiple pathways such as regulating the structure of intestinal flora, inhibiting the nuclear factor- κ B inflammatory pathway, and regulating cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signal transduction. By systematically sorting out the active components and their synergistic action network of *Rhei Radix et Rhizoma*'s "dual effects of a single herb", clarifies its dynamic regulatory rules of "removing excess and supplementing deficiency" under different pathological conditions, provides theoretical support for establishing a precise drug administration plan based on syndrome differentiation and treatment, and is of great significance for promoting the modernization of TCM.

Key words: *Rhei Radix et Rhizoma*; bidirectional regulation; constipation; diarrhea; anthraquinones; anthrones; tannins

大黄作为传统中医药“药中四维”之一，又名将军、川军，是中医泻下药的代表性药材。其性味苦、寒，归脾、胃、大肠、肝、心包经，具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经等功效。《神农本草经》将其列为下品，谓其“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”。《本草纲目》中载：“用大黄末一两、牵牛头末半两，和匀，每服三钱”治疗大便秘结，亦云：“热痢，里急后重。用大黄一两，浸酒中半日，取出煎服”。大黄在“通与止”“泻与敛”之间展现出独特的双向调节特性，既能通过泻下通便治疗实热便秘，又能以收敛作用缓解腹泻。这种双向性不仅源于配伍与炮制，更与大黄自身化学成分的复杂性密切相关，结合型蒽醌苷类主导泻下，鞣质类则发挥收敛作用，二者在不同条件下此消彼长，形成动态平衡。大黄兼具看似矛盾的双向作用，实则体现了中医“以偏纠偏、纠偏求平”的药性调控思想，而其背后的分子机制亦成为现代研究的热点。

腹泻与便秘作为临床常见的胃肠功能紊乱性疾病，虽呈现排便模式的极端对立，却在病理机制层面展现出深刻的动态统一性。全球流行病学数据显示，10%~15%的人群受慢性便秘困扰，而急性腹泻年发病率高达 17 亿例次^[1]。二者在肠道菌群失调、免疫炎症反应等微观病理环节上存在共性特征，为通过多靶点干预实现双向调节提供了理论依据^[2]。此外，以肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）为代表的混合型肠病中，约 30% 的患者呈现腹泻-便秘交替症状，提示肠道动力调节系统存在可塑性失衡机制^[3]。这种“通与涩”的失衡不仅是肠道局部功能障碍的体现，更是全身性代谢紊乱的窗口，中医将其归为“腑气不通则闭，传导过亢则泄”的阴阳失调状态。在此背景下，具有双向调节特性的大黄展现出独特的治疗优势。近年来，大黄的双向调节机制逐渐被现代科学阐释。研究表明，其活性成分群可通过多靶点协同作用，动

态调节肠道水液代谢、神经递质释放及微生物生态平衡，为破解中药“双向调节”的科学内涵提供了突破口。本文系统总结大黄“涩泄兼施”的古今应用经验与现代研究成果，旨在为拓展其在胃肠功能紊乱性疾病中的精准应用提供理论依据。

1 大黄发挥双向调节的物质基础

1.1 不同基原大黄药材的性状与成分差异

世界范围内大黄属植物约 60 种，主要分布于亚洲温热带的高寒山区，其中 39 种 2 变种在我国有分布^[4]。然而载入《中国药典》2020 年版^[5]中可供药用的仅 3 种，分别为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎。薛幸嫔等^[6]通过历史考证及现代研究对上述 3 种大黄品质进行评价，发现不同历史时期古籍记载多以肃州、蜀川等地所产锦纹者为佳；现代研究发现除共有成分 15 种外，三者在蒽醌类、蒽酮类等化学成分上均有所区别。唐进程等^[7]基于拟靶向代谢组学发现 3 种基原大黄潜在泻下药效成分存在明显差异，结合药理实验结果进一步筛选出泻下药效成分 23 个，其中化学结构明确的化合物有番泻苷 A、B 和大黄酸苷 A、C、D 等 8 种，结果显示唐古特大黄泻下能力优于药用大黄、掌叶大黄。赵江怡等^[8]同样基于上述方法，推测唐古特大黄的泻下攻积能力最强，药用大黄的清热泻火之力最强，且二者的逐瘀通经功效强于掌叶大黄。三者在性状上同样有所异同，见表 1。

1.2 发挥涩泄双向调节作用的主要成分

大黄作为临床常用泻下类中药，其化学成分复杂，迄今为止已从大黄属植物中分离出超过 150 种化合物，主要分为蒽醌类、蒽酮类、芪类、鞣质类及其他类等。赵江怡等^[8]基于拟靶向代谢组学技术研究 3 种基原大黄中蒽醌、蒽酮及鞣质类共计 220 个成分的相对含量，并采用多元统计方法对差异成分进行筛选，结果显示 117 种差异成分主要为蒽醌

表 1 3 种药用大黄的异同

Table 1 Similarities and differences among three kinds of medicinal *Rhei Radix et Rhizoma*

特征	掌叶大黄	唐古特大黄	药用大黄
主产地	甘肃、青海等地	青海、西藏等地	四川、云南等地
叶片裂片	掌状半裂，裂片宽	深裂，裂片狭长	浅裂，裂片宽三角形
花色	紫红色	紫红色	黄白色
断面颜色	淡红棕色	红棕色	黄棕色或橙黄色
星点分布	髓部环列或散在	密集环列	散在较少
饮片质地	坚实，黏性大，砂粒少	极坚实，黏性强	稍疏松，砂粒感显著
化学成分	47 种化学成分，其中特有成分 16 种	65 种化学成分，其中特有成分 33 种	60 种化学成分，其中特有成分 28 种

及蒽酮类。其中，以番泻苷类、结合蒽醌类为主的 28 种成分在唐古特大黄种含量较高，提示其泻下之力最强。《中国药典》2020 年版已将游离蒽醌作为评估大黄质量的指标性成分之一，其规定含游离蒽醌以芦荟大黄素、大黄素、大黄酸、大黄酚和大黄素甲醚的总量计不少于 0.20%^[5]。钟华玉等^[9]研究发现大黄鞣质类成分可显著抑制小鼠肠推进率，且其含量与抑制的强度呈正相关，说明鞣质类成分可能是大黄发挥涩肠功效的重要物质基础。本文通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库对大黄涉及涩泄功效的主要有效成分进行归纳总结，以便直观了解大黄涩泄双向作用的研究

进展。

1.2.1 蒽醌类 蒽醌类化合物是一类具有蒽醌母核结构的天然有机化合物，是大黄发挥药效的主要成分，占比 3%~5%，主要分为游离型和结合型。游离型蒽醌主要包括大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚等（**1~7**）^[10-12]；结合型蒽醌是由蒽醌与糖基通过苷键结合而成，需肠道菌群水解后生效，主要包括芦荟大黄素-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷等^[12-16]（**8~13**），见表 2。

1.2.2 蒽酮类 蒽酮类化合物是蒽醌类化合物的还原形式，其母核结构与蒽醌类似，具有较强的泻

表 2 大黄中发挥涩泄双向调节作用的主要化学成分

Table 2 Main chemical components in *Rhei Radix et Rhizoma* exerting bidirectional regulatory effects of astringency and purgation

序号	名称	文献	序号	名称	文献
1	大黄酸	10-11	19	番泻苷元 A	15
2	大黄素	10-11	20	番泻苷元 B	15
3	大黄酚	10-11	21	番泻苷 A	14-15
4	芦荟大黄素	10-11	22	番泻苷 B	14-15
5	异大黄素	10,12	23	番泻苷 C	15
6	大黄素甲醚	10-11	24	大黄酸苷 A	15,17
7	虫漆酸 D	10,12	25	大黄酸苷 B	15,17
8	芦荟大黄素-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	13-14	26	大黄酸苷 C	15,17
9	大黄酚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	13,15	27	大黄酸苷 D	15,17
10	大黄素甲醚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	12-13	28	(+)-表儿茶素	15,18
11	大黄素甲醚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -龙胆二糖苷	12-13	29	(-)-表儿茶素-3- <i>O</i> -没食子酸	15,18
12	大黄酸-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	14-15	30	原花青素 B1	15,18
13	大黄素-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	15-16	31	原花青素 B2	15,18
14	掌叶大黄二蒽酮 A	12,15	32	原花青素 B4	15,18
15	掌叶大黄二蒽酮 B	12,15	33	没食子酸	16,18
16	掌叶大黄二蒽酮 C	12,15	34	白皮杉醇	17,19
17	大黄二蒽酮 B	12,15	35	白藜芦醇	15,19
18	番泻苷元 C	12,15			

下作用。在大黄中，蒽醌类通常以结合型或游离型存在，是蒽醌类成分的前体或代谢产物，具有独特的药理活性，如番泻苷 A~F、番泻苷元 A~C、大黄酸苷 A~D、大黄二蒽酮 A~C、掌叶大黄二蒽酮 A~C 等（14~27）^[12,14-15,17]，见表 2。

1.2.3 鞣质类 鞣质类化合物是大黄中 1 类结构复杂的酚类化合物，以可水解鞣质为主，其结构不含黄烷-3-醇单元，水解后生成酚酸（如没食子酸）。大黄鞣质类化合物具有抗氧化、止泻、抗菌等药理作用，可能在大黄的涩肠功效起决定性作用，包括儿茶素、(-)-表儿茶素-3-O-没食子酸、原花青素 B1^[15-16,18] 等（28~33），见表 2。

1.2.4 芪类及其他类 大黄中含有多种芪类化合物，即以二苯乙烯为母核结构的天然产物，主要包括白皮杉醇（34）、白藜芦醇（35）等^[15,17,19]，见表 2，具有抗炎、调节免疫等药理作用。此外，大黄中还有苯丁酮类、色原酮类、多糖类及其他活性组分，相关研究有待进一步深入。

1.3 不同类型大黄饮片炮制前后化学成分及涩泄能力变化

基于中医“减毒存效”的炮制理论，大黄通过

不同炮制工艺实现药效调控。传统炮制方法包括净制、切制及酒制、炒制、蜜制、醋制等工艺，现代主要采用净制、酒制、炒制及炒炭法^[20]。研究表明，炮制过程显著改变活性成分比例，生大黄经加工后鞣质含量下降至 0.33%，而熟大黄中总蒽醌、游离蒽醌与结合蒽醌含量分别为 1.86%、1.27% 和 0.64%，呈现结合型向游离型转化特征^[21]。这种成分转化直接影响药效特征，结合蒽醌的降解导致泻下作用减弱，而鞣质裂解生成的儿茶素、没食子酸等成分则增强收敛止泻功能^[22]。动物实验证实不同炮制品致泻效价呈生大黄>酒大黄>熟大黄>大黄炭，其中大黄炭基本丧失泻下作用^[23]。由此可见，炮制通过调节蒽醌类与鞣质类成分的组成比例，实现大黄从“攻下”向“收敛”的药效转化（表 3），为临床精准用药提供物质基础。

1.4 大黄相关成分在不同条件下的转化特征

1.4.1 在受热条件下活性成分变化 大黄作为临床常用中药，通常在受热条件下制作成汤剂服用，而煎煮方式、时间均会导致其活性成分发生改变，从而影响大黄功效。哈飞等^[32]发现在受热 1 h 条件下番泻苷 A~D 成分均有一定程度的降解，该过程

表 3 不同大黄饮片化学成分及涩泄能力变化

Table 3 Changes of chemical components and astringent-purgative capacities of different <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> slices					
炮制	种类	炮制方法	涩泄能力变化	炮制前后化学成分变化	文献
生大黄	掌叶大黄	除去杂质，洗净，润透，切厚片或块，晾干	大黄鲜切晾干过程中随时间泻下作用↓；生大黄低剂量（0.2 g·kg ⁻¹ ）小鼠腹泻指数↓	大黄酸、大黄素、没食子酸、儿茶素等 13 种化学成分含量↓	24-26
酒大黄	掌叶大黄	取大黄片，加黄酒拌匀（10：1），闷润至透，置炒制容器内，文火炒干，待色加深取出晾干	泻下作用↑，且优于熟大黄，逊于生大黄	大部分结合型蒽醌类/蒽酮类成分含量↓；大部分游离蒽醌类成分（除大黄酚）含量↑；游离型蒽醌含量↑	27-28
熟大黄	唐古特大黄	取生大黄块，加黄酒拌匀（100：30），闷润至透，置蒸制容器内，蒸至内外均呈黑色，取出放凉，干燥	相较于生品，熟大黄组大鼠 24 h 粪便含水量及质量↓，粪便粒数↑	大部分结合型蒽醌类/蒽酮类及蒽酮类成分含量↓；蒽酮类成分（儿茶素）含量↑；儿茶素苷类成分转化为相应的苷元	27,29-30
肠制大黄	—	用大黄粗粉均匀填满新鲜猪大肠（1：2），蒸制 18 h，每 30 分钟喷入 50 mL 50% 米酒润湿，共 36 次；完成后去除猪大肠，将大黄粗粉放入干燥箱中 80 ℃干燥后粉碎成细粉，过 80 目筛，即得	相较于生品，肠制大黄组小鼠粪便含水↓，粪便湿重、粪便粒数明显↑	—	31
大黄炭	掌叶大黄	取适量生大黄，置热锅内，武火炒至表面焦黑色、内部焦褐色时，喷淋清水少许，熄灭火星，取出，晾干	大黄炭 0.15~5 g·kg ⁻¹ 对正常小鼠排便无明显影响；大黄炭 0.67~3 g·kg ⁻¹ 小鼠腹泻指数↓	4 种蒽醌苷类成分含量降低 95%，其中大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷消失；蒽醌苷元总量增加 46%；苯丁酮类 4'-羟基苯基-2-丁酮含量↑，3 种苯丁酮苷含量↓；二苯乙烯苷类和鞣质单体成分含量↓	24

中二蒽酮番泻苷类成分可断链形成单蒽酮，又可再结合完成互相转化过程。另有研究发现，生大黄、酒大黄和大黄碳蒽醌类化合物总含量与煎煮时间成正相关，而熟大黄总蒽醌类化合物含量随煎煮时间延长而增多，在 10 min 时含量最高，随后呈递减趋势^[33]。基于上述研究，周文卷等^[34]运用拟靶标代谢组学研究不同煎煮时间、温度对大黄化学成分的影响，发现短时间煎煮（15 min）对蒽醌苷类和双蒽酮苷类成分的析出更有利，而长时间煎煮（60 min）则更利于鞣质类成分煎出；在沸水条件下，浸泡比煎煮更有利于蒽醌类、鞣质类成分析出。上述研究提示，临床上应根据大黄所需发挥的功效选择不同煎煮方式，如需泻下攻积功效时，应选择后下，以保证其药效。

1.4.2 大黄在胃肠道环境下活性成分变化 大黄通常以汤剂方式口服，胃液及肠道微生物均会对其活性成分造成影响。大黄蒽醌在药材中以结合型和游离型蒽醌 2 种形式存在，其中结合蒽醌是其主要的存在形式。李景等^[35]发现大黄蒽醌类成分在胃液中不稳定，特别是结合蒽醌被水解破坏明显，通过将大黄制成肠溶剂型可以减少相关成分水解，增加其泻下之力。中药口服后同样不可避免的暴露于胃肠道微生物，张宇航等^[36]报道肠道菌群可通过 β -糖苷酶主导的水解反应及辅以氧化还原修饰，将大黄蒽醌类成分转化为生物利用度更高、靶向活性更强的代谢产物，实现结肠部位精准药物释放。

2 大黄治疗便秘及腹泻的最佳药物剂量

2.1 治疗便秘的最佳药物剂量

大黄的药量直接关乎临床疗效，不及则无济于病，太过则适得其反。王付^[37]根据临床应用大黄的体会，认为临证须遵循仲景经方用量，治疗便秘多用到 6~18 g。段展辉等^[38]从量效关系探讨张志远运用大黄经验，认为低剂量（1~3 g）可健胃、行气、通经，中剂量（6~18 g）可对阳明腑实证等热证产生较好疗效。章从恩^[39]通过系统性研究大黄治疗便秘的“证-量关系”，结合传统药理学与新型生物标志物技术揭示了其量效规律，基于便秘模型大鼠的粪便状态、肠推进率及横结肠病理等经典指标，证实大黄最佳药效剂量为 0.66~2.10 g/kg（临床为 6.32~20 g）；而通过建立药效生物标志物量效数学模型发现，较低剂量（ 0.94 ± 0.11 ）g/kg（临床为 8.56~10.92 g）即可达最佳疗效，提示传统经验剂量（如阳明腑实证用 30 g）可能存在过度用药风险。

2.2 治疗腹泻的最佳药物剂量

贾志新等^[40]总结全国名老中冯五金主任医师经临床实践，发现大黄除泻下作用外，还可用于腹泻治疗，认为临床止泻用量可达到 0.05~3.00 g，但需与其他药物同下久煎。刘春芳等^[24]应用硫酸镁制备腹泻小鼠模型，发现生大黄 0.05~0.20 g/kg 和大黄炭 0.67~3.00 g/kg 具有降低小鼠腹泻指数的作用，符合前文冯五金用药经验，同时也说明炮制后大黄泻下之性大减。综上，大黄治疗腹泻应选择炮制后的饮片，应以熟大黄及大黄炭为佳，剂量宜小。

3 基于大黄涩泄双向调节治疗便秘及腹泻的作用机制

国内外研究普遍认为便秘及腹泻相关疾病的发病与肠道菌群失调、肠道黏膜屏障破坏、胃肠激素及神经递质分泌失调、水通道蛋白（aquaporins, AQP）表达、肠道炎症及氧化应激等因素相关。大黄作为常用的泻下类中药，其涩肠止泻能力常被忽视，现代研究基于分子层面探究大黄发挥涩泄双向调节治疗便秘及腹泻等胃肠功能相关疾病的作用机制，为大黄在临床的使用拓宽空间。

3.1 调节肠道微生态

肠道微生物群失衡与胃肠功能关系密切，通过与宿主的新陈代谢、神经系统、免疫系统和内分泌系统相互作用，影响其生理功能，从而导致功能性胃肠道疾病，特别是便秘和腹泻的发生^[41]。干预肠道微生态以治疗胃肠相关疾病是当前医学领域研究的热点之一，中药调节肠道菌群及其代谢产物受到众多研究者广泛关注，并以此为切入点开展大量基础研究^[42-43]。

3.1.1 调节肠道微生物治疗便秘 便秘患者肠道菌群失调的主要特征是产生特定乳酸和丁酸盐的肠道菌群相对丰度降低及产甲烷菌含量升高，如体内双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度显著降低，而大肠杆菌和金黄色葡萄球菌等潜在致病菌的含量增加^[44]。研究发现大黄处理洛哌丁胺诱导的便秘大鼠模型后，*Ligilactobacillus*、*Limosilactobacillus* 和 *Prevotellaceae* UCG-001 等有益菌数量显著增加，*Escherichia-Shigella* 等致病菌数量显著减少，改善便秘大鼠肠道菌群的紊乱；此外，便秘大鼠体内鹅去氧胆酸、胆酸、前列腺素 $F_{2\alpha}$ （prostaglandin $F_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ ）、 α -亚麻酸等代谢物水平显著升高，而石胆酸、骨化二醇、10-羟基硬脂酸等代谢物水平明显降

低^[45]。白亚亚等^[46]分别给予小鼠模型生、熟大黄水煎液灌肠后发现,相较于模型组,生、熟大黄高剂量组均可提高菌群丰富度及多样性,上调厚壁菌门及拟杆菌门比例;同时,小鼠结肠组织中胃泌素和胃动素含量显著降低,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 γ 干扰素含量明显升高,CD4⁺、CD8⁺细胞比例显著提升,这可能与大黄改善肠道微生态有关。调节肠道微生态中益生菌丰度和含量所产生的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)可能通过增加 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的释放和刺激,作用于结肠平滑肌的肠神经或迷走神经来调节运动^[47]。Neyrinck 等^[48]研究发现大黄提取物可升高便秘患者肠道中毛螺菌科(Lachnospiraceae)丰度,尤其是琼脂杆菌属*Agathobacter*和罗氏菌属*Roseburia*,该肠道菌群家族与粪便中 SCFA(包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐)和粪便稠度呈正相关,表明肠道微生物群代谢产物可以干预便秘的发生。

3.1.2 调节肠道微生物治疗腹泻 腹泻的发生与肠道微生物(如细菌、病毒和真菌)具有高度相关性,其失衡会增加肠道对各种病原体的易感性,而入侵的病原体会抑制有益菌的生长并产生有害物质进一步影响肠道功能和免疫反应异常,从而导致腹泻的发生^[49]。史艳莉等^[50]采用番泻苷 A 诱导腹泻小鼠模型,发现肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌数量相较于对照组下降,而肠球菌和肠杆菌数量明显增加,大黄炭干预后除肠杆菌外,其余菌群均显著改变。空肠弯曲杆菌是导致人类腹泻最常见的病原菌之一,其内毒素能侵袭大小肠黏膜引起急性肠炎,Yosri 等^[51]研究发现大黄甲醇提取物相较于没药、番泻叶等其他 19 种传统中药对空肠弯曲杆菌具有更强的抗菌活性。另有研究报道,大黄素可以调节肠道菌群组成,导致乳酸杆菌丰度增加,从而减少肠上皮细胞中尿酸的产生以避免肠道屏障通透性增强,缓解炎症性肠病造成的腹泻症状^[52]。

3.2 保护肠道黏膜屏障

肠道黏膜屏障是肠道内最重要的防御结构之一,由肠上皮细胞及其连接复合体、黏液层、免疫细胞和共生菌群共同构成,主要有 3 大功能^[53]:(1)充当物理屏障:在肠腔内容物与肠道间形成选择渗透屏障,允许营养物质吸收,同时阻止病原体、毒素和有害大分子进入体内。(2)分泌功能:由杯状细胞分泌的黏蛋白(mucins, MUC)及众多免疫

介质组成的黏液层,为共生微生物提供栖息地,润滑肠道并抑制病原微生物定植及随后的跨上皮侵袭。(3)免疫防御:通过平衡防御与耐受,保护机体免受病原体侵袭,同时避免对共生菌和食物的有害反应。

3.2.1 维护肠黏膜分泌功能,促进黏液层重建治疗便秘 生理状态下,功能性便秘患者结肠黏膜杯状细胞数增加,表明结肠中黏液的产生和分泌及细胞间连接复合物发生代偿性增加,但不会激活黏膜免疫或增加肠道通透性^[54]。Gao 等^[55]研究发现大黄提取物给药能够影响杯状细胞表型和数量,使杯状细胞直径缩小并集中分布在黏液层底部,增加 MUC、肌醇需求酶 1 β (inositol-requiring enzyme 1 β , IRE1 β)含量,重建黏液稳态以延迟便秘的发生。Wu 等^[56]研究肥大细胞和肠道神经元在大黄提取物诱导的大鼠结肠黏液分泌中的作用,发现 ig 不同剂量的大黄提取物可诱导大鼠结肠组织中乙酰胆碱和 MUC2 的释放及粪便中的组胺水平升高,并在其剂量为 3、6 g/kg 时增加 γ 干扰素的含量并降低 IL-10 的水平,说明大黄提取物诱导的结肠黏液分泌涉及肥大细胞活化和部分炎症因子释放。Gao 等^[57]研究发现在此过程中大黄提取物可上调重链结合蛋白和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白表达,下调 X-box 结合蛋白 1(X-box binding protein 1, Xbp1)和 Xbp1s 表达,从而诱导结肠上皮的内质网应激;此外,短期使用大黄提取物可诱导 *Mucispirillum* 相对丰度减少,并促进黏膜层黏液分泌增加。

3.2.2 促进肠道黏液层流动,形成肠道保护层治疗腹泻 分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA)是由二聚体 IgA、J 链和分泌成分组成的聚合物,可刺激肠道分泌黏液并加速黏液层流动,在黏膜表面形成重要的免疫保护层以防止抗原性物质进入黏膜^[58]。Gao 等^[59]发现在大肠杆菌 O1 诱导的腹泻小鼠模型中,大黄素可增加 sIgA 和 MUC2 表达水平及杯状细胞数量,对受腹泻影响的小鼠的黏膜屏障起到改善作用。Qin 等^[60]认为大黄鞣质类成分通过与肠道黏膜蛋白质结合发生沉淀反应形成肠道保护层,减少分泌和炎症,可能是大黄表现出涩泄双调节作用的内在机制。

3.3 调节胃肠激素

胃肠激素主要是由分布于胃肠道黏膜和胰腺各部位的内分泌细胞及肠道神经元分泌的一类生物活性肽类物质,亦称脑肠肽,其不仅作为神经递

质、激素或旁分泌因子参与调控胃肠蠕动、消化液分泌，还可通过脑-肠轴双向通路影响中枢神经系统功能，介导代谢调控、免疫调节及炎症反应等过程^[61]。不同的胃肠激素在人体中发挥不同的作用，可分为兴奋型和抑制型 2 类，共同发挥调节作用，如胃动素影响食管下括约肌压力、胃肠动力及胃容受性舒张；此外，胃动素还通过促进胆囊收缩、胃蛋白酶分泌、胰腺分泌胰液和胰岛素来诱导胆汁排出到十二指肠^[62]；胃泌素可促进胃液分泌，促进胃黏膜增殖，调节胃动力等^[63]；血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide, VIP）可舒张肠道平滑肌，抑制肠道蠕动^[64]。现代药理学研究从分子层面明确中药调节胃肠激素治疗功能性胃肠病具有可行性^[65]。

3.3.1 调节胃肠激素治疗便秘 Chen 等^[66]使用自制高热量饲料构建阳明腑实证型的便秘大鼠模型，研究发现大黄水煎液干预可使胃肠激素胃动素、胃泌素和生长抑素出现不同程度的升高，且大黄水煎液 1.35、4.05、8.10 g/kg 对乙酰胆碱酯酶有显著抑制作用，从而达到加速胃肠运动的目的。此外，Lv 等^[67]研究缺水诱导的便秘大鼠模型发现，掌叶大黄有效成分大黄游离蒽醌、芦荟大黄素和大黄酚等 5 种化合物可通过增加血清 VIP、P 物质和胃动素水平来改善胃肠道动力。

3.3.2 调节胃肠激素治疗腹泻 5-HT 由肠嗜铬细胞合成并介导胃肠道分泌、蠕动、吸收和内脏感觉，Yu 等^[68]研究发现大黄有效成分儿茶素、原花青素 B1/B2 显著抑制大鼠结肠组织中 5-HT 合成酶色氨酸羟化酶 1 表达，从而降低 5-HT 以改善腹泻型肠易激综合征（diarrheal irritable bowel syndrome, IBS-D）。据报道，生、熟大黄均可有效降低腹泻大鼠血清中 VIP、胃泌素、胃动素和 P 物质水平，升高生长抑素水平，且熟大黄在降低血清胃泌素和升高生长抑素水平方面优于生大黄；此外，研究还发现生大黄对结肠组织中胃动素和胃泌素调控作用较弱，仅显著降低了结肠 VIP 水平，表明二者均可通过抑制胃肠运动改善腹泻症状^[30]。扶垭东等^[69]通过 ig 生大黄、熟大黄提取物连续 7 d，发现在给药中期熟大黄鞣质组的胃动素、肾上腺素水平未见明显变化，而 VIP 水平显著增加，表现出涩肠作用，推测大黄具有双向调节的作用与缩合鞣质经胃肠道消化分解产生的单体鞣质有关。

3.4 调控 AQP 表达

AQPs 是一类广泛表达于肠道的膜孔道蛋白，

可选择性介导动物体内水分和其他次要溶质的运输，从而维持肠道稳定状态，调节细胞增殖和迁移，参与肠道炎症等生物学过程^[70]。目前已发现的 13 种 AQP 亚型根据其特征及性质主要分为 3 类^[71]：（1）经典 AQPs（AQP1、2、4~6、8），该类仅对水分子具有选择性通透性；（2）水甘油通道蛋白（AQP3、7、9、10），此类除水分子之外，对其他小分子溶质同样具有通透性；（3）非经典 AQPs（AQP11、12），在结构和细胞分布上具有特异性。AQPs 在结肠液的重吸收中起重要作用，是由液体渗透性介导的肠道双向液体运输的主要细胞途径，当 AQPs 在肠道组织中异常表达时，肠道稳态发生破坏并导致便秘和腹泻等肠道相关疾病，其中 AQP3 与便秘高度相关^[72]。

3.4.1 调控 AQPs 表达治疗便秘 Lin 等^[73]采集功能性便秘患者及健康对照组结肠组织活检，通过定量实时聚合酶链反应、Western blotting 分析和免疫荧光测定评估 AQPs 的表达和定位，揭示了 AQP3 和 AQP8 发生上调及 AQP1、7、9~11 的下调，并且表明浅表和深隐窝结肠细胞都可以吸收水分。占煜等^[74]通过洛哌丁胺构建便秘大鼠模型，发现给予大黄粉末混悬液干预后可显著下调结肠中 AQP3 蛋白及 mRNA 表达，增加粪便含水量，使便秘症状得到缓解。Zhang 等^[75]采用大黄有效成分番泻叶苷 A 对洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型进行给药后，结肠中 AQP3、7 表达降低，AQP1 表达上升，并且得出最佳给药时间为 7 d 内，若超过不仅泻下作用减弱，还会对结肠的轻微损伤。姚锐等^[76]研究发现 ig 生大黄水煎液于阳明病肠热腑实证大鼠连续 7 d，结肠组织中 AQP2 含量显著降低，导致水的重吸收减少、肠推进率增加及粪便含水量上升，进而改善肠道功能。大黄素蒽酮是番泻苷 A 的活性代谢物，Kon 等^[77]发现该代谢物可激活结肠巨噬细胞，并通过诱导环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）表达促进 PGE₂ 分泌；PGE₂ 作为旁分泌因子作用于结肠黏膜上皮细胞以降低 AQP3 的表达，抑制水从肠道向血管侧转移，从而诱导其缓泻作用。

3.4.2 调控 AQPs 表达治疗腹泻 Camilleri 等^[78]采用 Western blotting 检测 IBS-D 患者直肠乙状结肠黏膜活检中 AQPs 的表达，发现 IBS-D 患者直肠黏膜组织中 AQP7、8 蛋白和 mRNA 表达增加及 AQP3 蛋白和 mRNA 表达降低。Liu 等^[79]研究发现大黄鞣质总提取物 125~500 mg/kg 以剂量相关性显著降

低 MgSO_4 诱导的腹泻模型小鼠结肠组织和人结肠腺癌 HT-29 细胞中 AQP2、3 蛋白和 mRNA 表达水平,该机制可能与抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) /p-环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路有关。5-氟脲嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 化疗后常出现回肠炎及腹泻等后遗症, Kamar 等^[80]使用大黄水提取物干预 5-FU 诱导的回肠炎伴腹泻大鼠模型,发现 AQP4 在结肠中表达增加,显著降低大鼠腹泻腹泻率。

3.5 调节免疫及炎症因子

炎症是机体免疫系统在识别到病原体入侵、组织损伤或外界刺激时,为清除威胁并启动修复过程而触发的一系列防御性生理反应,常表现为局部红肿、温度升高、组织肿胀及痛感等典型症状。病理性炎症的发生通过破坏屏障、干扰运动、影响分泌等途径导致腹泻或便秘,因此从肠道炎症出发明确其致病机制并施加干预有利于胃肠疾病的诊治^[81]。

3.5.1 调节炎症因子释放及重塑免疫平衡治疗便秘 大黄可通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 通路调节辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 平衡,促进炎症因子 IL-6、 γ 干扰素、IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放,该机制与肠道微生态改变导致 SCFA 水平异常,从而影响细胞免疫功能并诱导炎症因子的释放有关,这可能是长期使用大黄提取物引起腹泻的主要原因之一^[67]。IL-22 可促进 Lgr5⁺ 上皮干细胞再生/增殖维持黏液屏障功能, Gao 等^[82]认为便秘状态下 IL-17A 与 IL-23 的异常升高提示炎症反应活跃,而大黄提取物可通过下调促炎因子 IL-17A、IL-23 表达及上调保护性因子 IL-22 表达,重塑免疫平衡,缓解炎症相关性便秘。

3.5.2 调节炎症因子释放及重塑免疫平衡治疗腹泻 据报道,表儿茶素和没食子酸是治疗 IBS-D 的潜在活性成分,可降低 IBS-D 大鼠模型血清和结肠组织中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的水平,减少结肠炎性细胞浸润,该机制可能与抑制 TLR4/NF- κB /NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 通路有关^[83]。凌霄等^[30]构建湿热泄泻小鼠模型发现,生、熟大黄均可显著减低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、

IL-6 和 IL-10 表达,促进免疫因子转归至生理状态,且生大黄组效果优于熟大黄。此外, Lin 等^[84]报道白皮杉醇可通过减少细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的产生及通过抑制 TNF- α /NF- κB /肌球蛋白轻链通路和减少 NLRP3 炎症小体激活来减轻炎症。甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 可介导巨噬细胞配体结合和内吞作用, Liu 等^[85]发现大黄多糖靶向 MR 并下调 Th1 极化免疫反应可能是其减轻肠道炎症和损伤的机制。

3.6 调控离子通道

离子通道是调控细胞内外离子流动的膜蛋白,对维持肠道电解质平衡、水分转运、平滑肌收缩及神经信号传导至关重要,其功能异常可通过影响分泌、吸收或运动功能,直接导致便秘或腹泻等肠道疾病^[86]。在调节水分动态平衡中,上皮钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 通过主动吸收 Na^+ 形成渗透梯度,驱动水分从肠腔向细胞内转移,减少粪便含水量^[87]; 囊性纤维化跨膜电导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 介导 Cl^- 分泌至肠腔,伴随 Na^+ 和水分被动排出,增加肠液量以润滑黏膜^[88]。同时,离子通道通过精密调控 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 等的跨膜转运与分泌-吸收动态平衡,维持结肠上皮细胞内外电化学梯度及渗透压稳态,进而通过离子依赖性信号传导协调结肠移行性复合运动,保障肠内容物的节律性推进与排泄功能。

3.6.1 调控离子通道治疗便秘 大黄游离蒽醌提取物可激活环磷酸腺苷/PKA 通路,从而上调 CFTR 表达,抑制钠氢交换蛋白 3 (sodium-hydrogen exchanger 3, NHE3) 和 ENaC 表达,导致肠道内 Cl^- 、 HCO_3^- 和 Na^+ 水平升高,肠腔内产生高渗透状态,加速水分从基底外侧向结肠腔的输送^[67]。李东辉等^[26]研究发现生大黄可抑制小鼠结肠 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性,导致肠腔内 K^+ 浓度升高,通过渗透作用阻碍水分吸收,间接软化大便。

3.6.2 调控离子通道治疗腹泻 CFTR 是肠毒素诱导的跨上皮体液转运的主要顶端通道, Chen 等^[89]报道了 (-)-表儿茶素-3-O-没食子酸在转染的含翻转酶识别位点细胞和离体大鼠结肠黏膜中以剂量相关性和可逆性方式抑制 CFTR Cl^- 通道活性; 在小鼠肠道闭袢模型中,腔内给予 (-)-表儿茶素-3-O-没食子酸 10 μg 显著减少霍乱毒素诱导的肠液分泌,可能为大黄的止泻特性提供分子基础。具体机制见图 1。

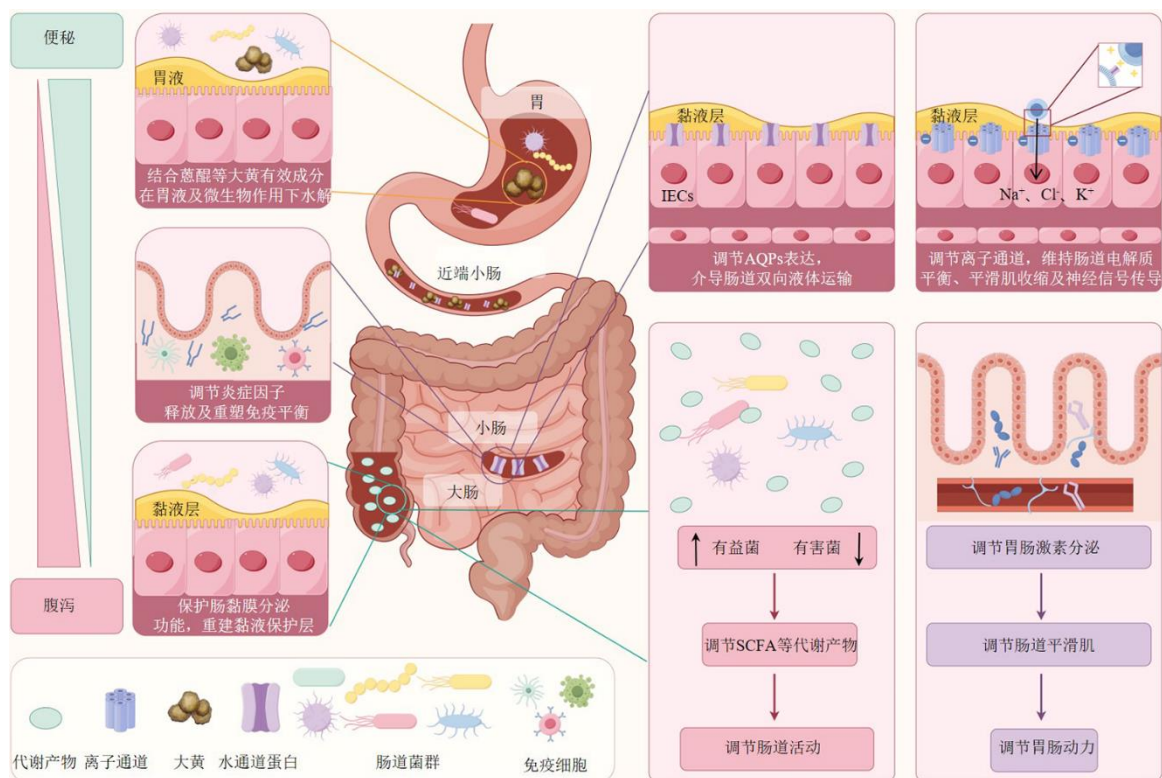


图 1 基于大黄涩泄双向调节作用治疗便秘及腹泻的作用机制

Fig. 1 Mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* in treating constipation and diarrhea based on its bidirectional astringency and purgation regulatory effects

4 大黄毒理学研究

4.1 肝毒性

赵玲等^[90]制备相当于含原药量 1.0 g/mL 的生大黄及熟大黄浓缩液,按照 10 mL/kg 的给药体积 ig 于 SD 大鼠,发现肝功能标志物丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶相较于对照组无显著性差异,说明生大黄的安全剂量为 5 g/kg 以内,熟大黄的安全剂量为 10 g/kg 以内。此外,王洪鑫等^[91]基于网络药理学和实验验证大黄致肝毒性机制,筛选出大黄潜在致毒成分为大黄酸、芦荟大黄酸、(-)-儿茶素水合物,可能通过肿瘤蛋白 53、热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1 等 17 个核心靶点导致肝损伤。尽管上述结论说明大黄可能存在肝毒性,但就实验结果来看,其在常规用量下安全性可以得到保证。

4.2 肾毒性

邓诺^[92]通过 SD 大鼠模型揭示了大黄剂量相关性肾毒性及其潜在机制,实验显示低剂量组 (2 g/kg, 相当于临床 1.25 倍) 未引发显著肾功能异常,但高剂量组 (16 g/kg, 相当于临床 10 倍) 可导致轻中度肾损伤,尤其雄性个体病理改变更为显著,伴随肾脏对丛生蛋白 mRNA 表达下调。此外,研究发

现低剂量组有机阴离子转运体蛋白 1 (organic anion transporter 1, *OAT1*)、*OAT3* mRNA 表达显著上调,可能通过增强阴离子代谢物清除发挥代偿保护作用,但高剂量组该代偿机制明显减弱。

4.3 生殖毒性

大黄水提取物对妊娠早期小鼠具有显著生殖毒性,其作用机制涉及多途径调控。王海凤等^[93]通过 ig 大黄水提取物 2.5、5、7 g/kg 于妊娠第 3 天小鼠,持续 5 d,流产率呈剂量相关性升高,且 7 g/kg 组流产率达 100%。血清分析表明,雌二醇和孕酮水平随剂量增加显著下降,提示激素失衡可能破坏子宫内膜容受性。同时,子宫组织匀浆中促炎因子 γ 干扰素、TNF- α 和 IL-2 含量显著上升,免疫组化与甲苯胺蓝染色进一步证实子宫内膜巨噬细胞及肥大细胞数量明显增多,表明炎症反应加剧和免疫微环境紊乱可能通过攻击胚胎或干扰母胎界面稳定性导致流产。

5 结语与展望

本文系统阐述了大黄通过“涩泄双向调节”作用治疗腹泻与便秘的独特机制及临床应用价值。作为中医“通因通用”与“塞因塞用”理论的典型代

表, 大黄的蒽醌类与鞣质类成分形成动态平衡, 其双向调节作用不仅依赖于成分的剂量相关性效应, 更与肠道微环境状态密切相关: 低剂量时鞣质通过抑制肠道 AQP_s 及炎症因子表达实现止泻; 高剂量时蒽醌类激活肠神经丛 Cajal 间质细胞的 5-HT₄ 受体, 促进肠蠕动及黏液分泌, 发挥泻下作用。此外, 大黄多糖等成分通过调控肠道菌群 (如增加双歧杆菌丰度, 抑制致病性大肠杆菌) 和 SCFA 代谢, 重塑肠道稳态, 进一步强化其双向调节特性。现代研究证实, 经典方剂如大承气汤^[94]与芍药汤^[95]均以大黄为核心, 通过配伍实现“一药两用”的精准疗效, 体现了中医辨证施治的科学内涵。

基于本文总结, 大黄依托“涩泄双向调节”作用, 在治疗腹泻与便秘中展现出独特优势, 但仍有不足和需改进之处。(1) 成分动态平衡与标准化生产难题: 大黄中蒽醌类与鞣质类成分的比例易受生长环境及炮制方式影响, 导致药效波动, 临床疗效难以稳定复现。(2) 多靶点协同机制解析不足: 大黄双向调节作用涉及肠道动力、AQP_s、菌群代谢等多靶点, 但各通路间如何动态协作或拮抗尚不清晰。(3) 长期用药安全性与个体化适配缺陷: 蒽醌类成分长期使用可能诱发肠神经损伤, 鞣质过量易致肠道菌群失调, 但目前缺乏针对不同体质患者的风险预警模型。(4) 新型递送技术临床转化滞后: 尽管纳米载体 (如脂质体、金属有机框架) 可提升大黄酸生物利用度, 但其规模化生产成本高, 且肠道靶向精准度受个体差异影响显著。(5) 临床研究分层与精准证据匮乏: 现有临床试验多基于西医疾病分类 (如 IBS-D/IBS-C), 忽略中医证候对疗效的调控作用, 导致结论普适性受限。(6) 分子机制与系统调控研究浅层化: 研究多聚焦于单一信号通路, 对表观遗传调控 (如 DNA 羟甲基化修饰肠上皮基因)、肠道干细胞微环境重塑等深层机制探索不足。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Aziz I, Whitehead W E, Palsson O S, *et al.* An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(1): 39-46.
- [2] Cohen A L, Platts-Mills J A, Nakamura T, *et al.* Aetiology and incidence of diarrhoea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: Findings from the Global

Pediatric Diarrhea Surveillance network [J]. *BMJ Glob Health*, 2022, 7(9): e009548.

- [3] Arishi A M, Elmakki E E, Hakami O M, *et al.* Irritable bowel syndrome: Prevalence and risk factors in Jazan region, Saudi Arabia [J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15979.
- [4] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 166.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 24-25.
- [6] 薛幸媛, 田怡, 马栋, 等. 《中华人民共和国药典》收录的 3 种大黄品质评价的历史考证与现代研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(12): 109-116.
- [7] 唐进程, 赵江怡, 周易, 等. 基于拟靶向代谢组学探究三种基原大黄泻下药效差异及其药效物质基础 [J]. *药科学报*, 2025, 60(6): 1886-1895.
- [8] 赵江怡, 唐进程, 陈欣欣, 等. 基于拟靶向代谢组学的 3 种基原大黄的差异成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2393-2401.
- [9] 钟华玉, 张勉, 戴岳, 等. 大黄和生首乌鞣质含量对小鼠小肠推进的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(12): 2478-2479.
- [10] 刘桂元, 罗利亚, 李晓, 等. 大黄蒽醌类化合物抗炎作用研究进展 [J]. *中成药*, 2023, 45(11): 3693-3701.
- [11] 朱红红, 侯小琪, 张淼, 等. 基于 HPLC 的大黄居群蒽醌类成分含量测定及品质评价研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5295-5302.
- [12] 岳星男, 王硕, 杨滨, 等. 外来资源辣木叶与大黄的泻下药理作用及机制比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5259-5270.
- [13] 李欢, 黑小斌, 李依民, 等. HPLC 分析不同年限药用大黄不同部位中 10 种成分的积累特征 [J]. *中草药*, 2019, 50(7): 1690-1697.
- [14] 严辉, 谢舒平, 濮宗进, 等. 基于 UPLC-PDA 指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价大黄质量 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4755-4762.
- [15] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [16] 杨丽, 龚隰婷, 许铭珊, 等. 基于“表里关联”的大黄炭炮制过程颜色和成分变化关系研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(22): 5705-5713.
- [17] Yang X R, Dai L X, Yan F Y, *et al.* The phytochemistry and pharmacology of three *Rheum* species: A comprehensive review with future perspectives [J]. *Phytomedicine*, 2024, 131: 155772.
- [18] 张开弦, 姚秋阳, 吴发明, 等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(6): 555-566.
- [19] 韩思琪, 哈伟, 师彦平. 大黄及其有效成分抗炎作用的

- 研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 303-316.
- [20] 谢春燕, 曲珍妮, 刘静静, 等. 大黄炮制历史沿革、标准概况与现代研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(7): 168-175.
- [21] 王敏, 韩婷, 李春帅, 等. 大黄炮制前后的化学成分变化及其减毒研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3131-3138.
- [22] 李丽, 张村, 肖永庆, 等. 大黄饮片模拟炮制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 777-780.
- [23] 李会芳, 王伽伯, 肖小河. 基于致泻效价检测的大黄不同炮制品的生物品质研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1215-1216.
- [24] 刘春芳, 郑燕芳, 王慧, 等. 不同因素对大黄泻下与止泻双向调节效应的影响 [J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 882-886.
- [25] 张云鹤, 帖晓燕, 冯银平, 等. 新鲜唐古特大黄茎急性毒性及泻下作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 110-115.
- [26] 李东辉, 吴红伟, 李国峰, 等. 大黄鲜切过程对化学成分、泻下、抗炎及体外抗氧化活性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2924-2928.
- [27] 张桥, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 大黄及其不同炮制品中 16 种化学成分的含量变化研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1036-1040.
- [28] 李燕. 四种大黄炮制品醇提物药理作用比较研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2011.
- [29] 康朝霞, 孙娥, 郭舒臣, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5033-5049.
- [30] 凌霄, 李春晓, 赵娅, 等. 生、熟大黄对湿热泄泻大鼠炎症细胞因子、胃肠激素与肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 53-57.
- [31] 饶啸天, 黄林槿, 郑培森, 等. 肠制大黄对便秘模型小鼠排便功能及结肠组织病理变化的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1916-1921.
- [32] 哈飞, 李瑞明, 张兰兰, 等. 大黄中 4 个番泻苷类成分受热条件下转化关系的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2169-2173.
- [33] 周珊珊, 李伟男, 王林群, 等. 大黄不同炮制品煎煮时间对 5 种蒽醌类化合物含量影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 867-870.
- [34] 周文卷, 高德岷, 耿馨悦, 等. 基于靶标代谢组学考察不同煎煮方式对大黄功效组分煎出的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2755-2766.
- [35] 李景, 金鹏, 刘喜纲, 等. 大黄蒽醌类成分在胃液中的稳定性及其肠溶化增效作用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 21-26.
- [36] 张宇航, 徐佳元, 曹丹, 等. 肠道微生物菌群对大黄蒽醌类化合物代谢研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 203-211.
- [37] 王付. 经方大黄煎煮与用量 [J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 617-618.
- [38] 段展辉, 刘桂荣. 从量效关系探讨张志远运用大黄经验 [J]. 中医杂志, 2022, 63(13): 1219-1222.
- [39] 章从恩. 中药证 (病) 一量关系研究: 以大黄为例 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [40] 贾志新, 冯五金. 冯五金巧用大黄治疗腹泻体会 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6): 594-595.
- [41] Iancu M A, Profir M, Roşu O A, *et al.* Revisiting the intestinal microbiome and its role in diarrhea and constipation [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2177.
- [42] 叶桂芳, 于舒婷, 胡英还, 等. 中药复方调控肠道菌群改善泄泻的作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7889-7896.
- [43] 吴博谦, 张虹玺. 中医药治疗便秘对肠道菌群影响的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 115-122.
- [44] Pan R L, Wang L L, Xu X P, *et al.* Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3704.
- [45] Yang L, Wan Y, Li W W, *et al.* Targeting intestinal flora and its metabolism to explore the laxative effects of rhubarb [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(4): 1615-1631.
- [46] 白亚亚, 田睿, 史亚军, 等. 大黄酒蒸前后对便秘模型小鼠肠道菌群及免疫环境的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 192-199.
- [47] Rau S, Gregg A, Yaceczko S, *et al.* Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders [J]. *Nutrients*, 2024, 16(6): 778.
- [48] Neyrinck A M, Rodriguez J, Taminiau B, *et al.* Constipation mitigation by rhubarb extract in middle-aged adults is linked to gut microbiome modulation: A double-blind randomized placebo-controlled trial [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14685.
- [49] Li Y X, Xia S T, Jiang X H, *et al.* Gut microbiota and diarrhea: An updated review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625210.
- [50] 史艳莉, 颜巧元, 周威, 等. 大黄炭的抗腹泻作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(11): 996-1000.
- [51] Yosri M, Amin B H, Abed N N, *et al.* Identification of novel bioactive compound derived from *Rheum officinalis* against *Campylobacter jejuni* NCTC11168 [J]. *Sci World J*, 2020, 2020: 3591276.
- [52] Wu J W, Wei Z H, Cheng P, *et al.* Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and

- ameliorates experimental colitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10665-10679.
- [53] Che Q Y, Luo T T, Shi J H, *et al.* Mechanisms by which traditional Chinese medicines influence the intestinal flora and intestinal barrier [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 863779.
- [54] Baidoo N, Sanger G J. Age-related decline in goblet cell numbers and mucin content of the human colon: Implications for lower bowel functions in the elderly [J]. *Exp Mol Pathol*, 2024, 139: 104923.
- [55] Gao H, He C W, Xin S Z, *et al.* Rhubarb extract rebuilding the mucus homeostasis and regulating mucin-associated flora to relieve constipation [J]. *Exp Biol Med*, 2023, 248(23): 2449-2463.
- [56] Wu D, Xue X W, Gao C C, *et al.* Rhubarb-evoke mucus secretion through aggregation and degranulation of mast cell in the colon of rat: *In vivo* and *ex vivo* studies [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19375.
- [57] Gao C C, Li G W, Wang T T, *et al.* Rhubarb extract relieves constipation by stimulating mucus production in the colon and altering the intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111479.
- [58] Li Y, Jin L, Chen T X. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2032057.
- [59] Gao R J, Wang C J, Han A, *et al.* Emodin improves intestinal health and immunity through modulation of gut microbiota in mice infected by pathogenic *Escherichia coli* O₁ [J]. *Animals*, 2021, 11(11): 3314.
- [60] Qin Y, Wang J B, Kong W J, *et al.* The diarrhoeogenic and antidiarrhoeal bidirectional effects of rhubarb and its potential mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(3): 1096-1102.
- [61] Bany Bakar R, Reimann F, Gribble F M. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(12): 784-796.
- [62] Mori H, Verbeure W, Tanemoto R, *et al.* Physiological functions and potential clinical applications of motilin [J]. *Peptides*, 2023, 160: 170905.
- [63] Zeng Q, Ou L, Wang W, *et al.* Gastrin, cholecystokinin, signaling, and biological activities in cellular processes [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 112.
- [64] Zhang B, Xue L, Wu Z B. Structure and function of somatostatin and its receptors in endocrinology [J]. *Endocr Rev*, 2025, 46(1): 26-42.
- [65] 韦熔煌, 蒙华莹, 李超, 等. 中医药调节胃肠激素水平防治功能性胃肠病的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 160-164.
- [66] Chen J Q, Li D W, Chen Y Y, *et al.* Elucidating dosage-effect relationship of different efficacy of rhubarb in constipation model rats by factor analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111868.
- [67] Lv H J, Niu J J, Pan W H, *et al.* Stool-softening effect and action mechanism of free anthraquinones extracted from *Rheum palmatum* L. on water deficit-induced constipation in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117336.
- [68] Yu L J, Huang C H, Yang W, *et al.* Aqueous cinnamon extract ameliorates bowel dysfunction and enteric 5-HT synthesis in IBS rats [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1010484.
- [69] 扶垭东, 张晶, 刘颖, 等. 生、熟大黄饮片及其活性组分的泻涩双向调节作用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 127-132.
- [70] Lv H, Li Y, Xue C Y, *et al.* Aquaporin: Targets for dietary nutrients to regulate intestinal health [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2022, 106(1): 167-180.
- [71] Nesverova V, Törnroth-Horsefield S. Phosphorylation-dependent regulation of mammalian aquaporins [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 82.
- [72] Zhu C, Nie X Y, Lu Q, *et al.* Roles and regulation of Aquaporin-3 in maintaining the gut health: An updated review [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1264570.
- [73] Lin C H, He H Q, Kim J J, *et al.* Osmotic pressure induces translocation of aquaporin-8 by p38 and JNK MAPK signaling pathways in patients with functional constipation [J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(8): 1049-1059.
- [74] 占煜, 申旭龙, 徐红, 等. 大黄对洛哌丁胺便秘模型大鼠结肠水通道蛋白 3 表达及肠动力的作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2315-2320.
- [75] Zhang M M, Gong Z C, Zhao Q, *et al.* Time-dependent laxative effect of sennoside A, the core functional component of rhubarb, is attributed to gut microbiota and aquaporins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116431.
- [76] 姚锐, 刘超, 张晓菊, 等. 以大黄调节 AQP2 效应探讨“泄热”的机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(4): 188-191.
- [77] Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, *et al.* Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(1): 190-200.
- [78] Camilleri M, Carlson P, Chedid V, *et al.* Aquaporin expression in colonic mucosal biopsies from irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(4): e00019.

- [79] Liu C F, Zheng Y F, Xu W, *et al.* Rhubarb tannins extract inhibits the expression of aquaporins 2 and 3 in magnesium sulphate-induced diarrhoea model [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 619465.
- [80] Kamar S S, Baky M H, Omar A I. The beneficial influence of rhubarb on 5-fluorouracil-induced ileal mucositis and the combined role of aquaporin-4, tumour necrosis factor- α , nuclear factor-kappa B & matrix metalloproteinase-9 in rat model: Histological study [J]. *Anat Cell Biol*, 2020, 53(2): 228-239.
- [81] 高永泽, 苏海霞, 张晓刚, 等. 从低度炎症角度论述腹泻型肠易激综合征相关性的中西医研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(9): 113-120.
- [82] Gao H, He C W, Hua R X, *et al.* Underlying beneficial effects of rhubarb on constipation-induced inflammation, disorder of gut microbiome and metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1048134.
- [83] Zhang S H, Tian D M, Xia Z X, *et al.* Chang-Kang-Fang alleviates diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) through inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118236.
- [84] Lin W S, Chueh T L, Nagabhushanam K, *et al.* Piceatannol and 3'-hydroxypterostilbene alleviate inflammatory bowel disease by maintaining intestinal epithelial integrity and regulating gut microbiota in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(4): 1994-2005.
- [85] Liu L, Guo Z J, Lv Z G, *et al.* The beneficial effect of *Rheum tanguticum* polysaccharide on protecting against diarrhea, colonic inflammation and ulceration in rats with TNBS-induced colitis: The role of macrophage mannose receptor in inflammation and immune response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(11): 1481-1492.
- [86] 郭子涵, 赵正, 刘晓, 等. 离子通道与肠易激综合征发病机制的研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2019, 24(8): 501-504.
- [87] Anand D, Hummler E, Rickman O J. ENaC activation by proteases [J]. *Acta Physiol: Oxf*, 2022, 235(1): e13811.
- [88] Liu F Y, Zhang Z, Csanády L, *et al.* Molecular structure of the human CFTR ion channel [J]. *Cell*, 2017, 169(1): 85-95.
- [89] Chen L, Yu B, Zhang Y F, *et al.* Bioactivity-guided fractionation of an antidiarrheal Chinese herb *Rhodiola kirilowii* (Regel) Maxim reveals (-)-epicatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin-3-gallate as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119122.
- [90] 赵玲, 胡昌江, 潘新, 等. 长期服用生大黄、熟大黄对大鼠肝肾功能影响的比较 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(15): 1384-1387.
- [91] 王洪鑫, 张石宇, 金阳, 等. 基于网络药理学和实验验证探究大黄致肝毒性作用机制 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(1): 167-178.
- [92] 邓诺. 大黄及其总蒽醌肝肾毒性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [93] 王海凤, 郭兵, 马旭平, 等. 大黄水提取物对妊娠早期孕鼠生殖毒性作用及其机理的初步研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(2): 184-188.
- [94] 吴晓青, 胡昌江, 赵玲, 等. 生、熟大黄在大承气汤中对热结便秘小鼠泻下作用的比较研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(11): 2394-2396.
- [95] 纪金凤, 姜庆丹. 经典名方芍药汤处方来源与关键信息考证 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(3): 187-194.

[责任编辑 赵慧亮]