DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.025

大黄治疗便秘的研究进展

梁勇[1],张洋[2],石宇[2],张虹玺[2],王欣鑫[2],路越[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属第三医院,辽宁 沈阳 110003)

摘要:大黄是我国传统大宗药材之一,功效为泻下攻积,清热泻火,凉血解毒,逐瘀通经,利湿退黄,其在治疗便秘方面具有悠久的历史和广泛的应用。便秘是最常见的功能性胃肠疾病之一,发病率连年升高,严重危害机体健康。目前化学药虽然在短期内能够取得显著的成效,但长期使用却往往存在疗效逐渐减弱及不良反应的问题。现代药理研究表明,大黄可调节肠道菌群及代谢产物、肠道黏液分泌,以及离子通道、水通道蛋白、神经递质等的表达,促进肠道动力。大黄能够通过不同的炮制方式、给药途径及联合用药等,多靶点、多通路、多途径发挥对便秘的治疗和保护作用。从大黄的炮制、最佳药效、临床应用、药理作用与毒理方面对大黄治疗便秘的研究进展进行综述,以期为今后大黄的深入研究应用与治疗便秘相关药物的研发提供一定的参考价值。

关键词:大黄;便秘;机制;临床应用;研究进展
中图分类号:R256.35 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0137-06

Research Progress of Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) in Treatment of Constipation

LIANG Yong[1],ZHANG Yang[2],SHI Yu[2],ZHANG Hongxi[2],WANG Xinxin[2],LU Yue[2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. The Third Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110003,Liaoning,China)

Abstract:Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) is one of the traditional bulk medicinal materials in China. It has a long history and wide application in the treatment of constipation because of its efficacy of purging,clearing heat and purging fire,cooling blood and detoxifying,removing blood stasis and dredging meridians,and removing dampness and jaundice. Constipation is one of the most common functional gastrointestinal diseases. The incidence of constipation is increasing year by year, seriously endangering the health of the body. At present,although the chemical drugs can achieve remarkable results in the short term,the long-term use often has the problems of gradually weakened efficacy and adverse reactions. Modern pharmacological studies have shown that Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) can regulate intestinal flora and metabolites,intestinal mucus secretion,as well as the expressions of ion channels,aquaporins,neurotransmitters,etc.,and promote the intestinal motility. Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) can play a role in the treatment and protection of constipation through different processing methods,administration routes and combined medication,multi-target,multi-channel and multi-channel. This article reviewed the research progress of Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) in the treatment of constipation from the aspects of processing,optimal efficacy,clinical application,pharmacological effects and toxicology,in order to provide some reference value for the further research and application of Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) and the development of drugs related to the treatment of constipation.

Keywords:Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma);constipation;mechanism;clinical application;research progress

便秘是临床常见病、多发病,发病率连年升高,发病趋势逐渐年轻化,严重影响人们的生活质量,同时会增加高血压病、心脑血管疾病和缺血性卒中的致死率,与结直肠癌的发病率密切相关,已成为严重威胁人民生命健康和生活质量的重大慢性疾病[1-2]。便秘的病因和病理生理学尚不明确,且缺乏器质性和结构性病理改变,导致诊断和治疗方法举步维艰。便秘的传统治疗主要依赖于各种类型的通便药物,长期使用不良反应较大,且手术治疗患者接受度有限[3]。而关于中药治疗便秘的随机、双盲、安慰剂对照研究发现,中药能有效缓解便秘的症状,增加患者每周完全自主排便次数,安全性与安慰剂相似[4]。

大黄是临床常用中药之一,是典型的多基原、多炮制品、多功效药材。具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄之效。中医理论认为大黄苦寒沉降,有较强泻下作用,能荡涤肠胃,推陈致新,为治疗积滞便秘之要药。目前大黄化学成分、药理作用和临床应用方面的研究已较成熟。本文对大黄治疗便秘的研究进展进行综述,以期更全面地展示大黄治疗便秘的潜在应用价值,为进一步研究和临床应用提供一定的指

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174371);辽宁省科学技术计划项目(2022JH2/101300060);沈阳市科技计划项目(24-214-3-186,24-214-3-188)
作者简介:梁勇(1996-),男,内蒙古呼和浩特人,博士在读,研究方向:中医药防治便秘的基础与临床。
通讯作者:王欣鑫(1979-),男,辽宁法库人,副主任医师,学士,研究方向:功能性便秘的基础与临床。E-mail:18400699@qq.com。
路越(1980-),男(满族),辽宁抚顺人,主任医师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:肛肠疾病的中西医结合治疗。E-mail:general1212@126.com。

导和启示。

1 大黄不同炮制品对便秘的作用

大黄炮制方法较多，包括净制、切制、炮炙、酒制、蜜制、炒制、醋制、煨制、童便制、药汁制、泔水制、酥制和姜制等[5]。李会芳等[6]研究证实，生大黄经炮制后致泻效价明显降低，酒大黄致泻活性弱于生大黄，熟大黄次之，大黄炭基本丧失泻下活性。生大黄泻下效果显著主要是因为其未被处理，蒽醌类成分未被破坏；熟大黄泻下作用缓和，不仅跟结合型的蒽醌苷和二蒽酮苷类成分在炮制过程中明显降解有关，还与鞣质类成分有关[7]。大黄的泻下能力大小依次为生大黄 > 酒大黄 > 熟大黄 > 醋大黄 > 大黄炭[8]。

大黄生用泻下力猛，长期使用可能加重便秘，但炮制后大黄的通便功效有所改变或降低。《随息居饮食谱》言："猪大肠，润肠，止小便数"。采用猪大肠炮制后的大黄（简称肠制大黄）治疗便秘，除猪大肠本身有润肠的功效外，还能减轻生大黄峻下作用，提高通便效果。饶啸天等[9]研究表明，肠制大黄能够增加便秘模型小鼠的粪便量、粪便湿重，促进肠道推动力，改善小鼠结肠组织形态，且肠制大黄能够减轻生大黄峻下的特点。因此，根据不同的临床需求采用不同的方式炮制大黄，可使其发挥更好的功效。

2 大黄治疗便秘的最佳药效剂量

大黄"一药多用"，而"因证（病）施量"是中医药传统用药理论的重要精髓。章从恩[10]通过观察大黄对便秘模型大鼠粪便状态、肠推进及横结肠病理切片等经典药理学指标的药效作用，证实大黄治疗便秘的最佳药效剂量为 0.66 ~ 2.10 g/kg（相当于临床 6.32 ~ 20 g）；同时，该学者以药效生物标志物为药效响应指标，通过建立量效关系数学模型，发现大黄治疗便秘在较低剂量即可达到最佳药效，量效曲线预测的最佳剂量为（0.94 ± 0.11）g/kg，相当于临床 8.56 ~ 10.92 g［（9.74 ± 1.18）g］。从动物实验入手，探索大黄在动物体内的证（病）- 量关系，可为大黄临床治疗便秘用药提供参考。

《中华人民共和国药典》规定大黄的剂量为 3 ~ 15 g[11]。文献显示[10,12]，大黄临床用量多为 3 ~ 120 g，便秘时用 3 ~ 9 g，而习惯性便秘者若长期大剂量（> 15 g）应用熟大黄有肝肾损伤之虞。

3 大黄治疗便秘的临床研究

3.1 单味大黄的联合应用

临床中单味大黄的给药方式多为穴位贴敷（神阙穴）。中药敷脐疗法是常用的中医外治法，神阙穴直接连接腹膜，血管较多，具有较强的渗透力，此处贴敷中药后，药效可透过皮肤吸收，逐渐扩散全身，促进胃肠道蠕动，改善便秘[13]。同时，大黄敷脐多联合其他中医治疗方式而应用于多种疾病导致的便秘，如脑梗死后便秘、化疗相关性便秘、中风后便秘等。联合疗法包括大黄 + 芒硝、大黄 + 吴茱萸敷脐、针灸、艾灸、直肠指力刺激、胃肠起搏治疗等，具体见表 1。此外，危重症患者免疫功能低下，肠道保护屏障较弱，肠黏膜通透性增加，且缺乏经口进食能力；刘厚强等[14]研究表明，大黄粉鼻饲可帮助患者建立肠道黏膜保护结构，提升胃肠道免疫功能，从而促进腹胀或便秘症状的恢复，缩短脱机时间、肠外营养及肠内营养时间，临床应用效果显著。

3.2 含大黄的经典名方

总结含大黄经方治疗便秘的证治经验，不仅可提高临床应用大黄的疗效，还有助于探析古方配伍大黄治疗便秘的思路与特色，传承中医经典。具体见表 2。

3.3 含大黄的中成药

大黄治疗便秘效果显著，因而目前已有多种以大黄为主要原料的市售产品在临床用于便秘的治疗，见表 3。

3.3.1 大黄通便片 临床研究表明，在对氯氮平所致的功能性便秘患者进行治疗时，使用大黄通便片治疗能够优化便秘相关评分，提高临床疗效，降低不良反应情况，疗效优于多库酯钠片[28]。

3.3.2 大黄三味片 大黄三味片是蒙医蒙药治疗便秘的代表经方。刘博[29]研究显示，大黄三味片治疗抗精神病药物性便秘，不仅能快速通便，而且相对于乳果糖，服用更为方便，治疗后未出现腹痛、腹泻、肝肾功能损伤等不良反应，且停药后疗效持久，有助于减轻长期服用抗精神病药患者的胃肠及肝脏负担。

3.3.3 麻仁软胶囊 麻仁软胶囊是在麻仁丸基础上改良而成的高浓度无糖型软胶囊制剂，具有软化粪便、促进结肠蠕动的作用。孙秀娟[30]观察表明，麻仁软胶囊治疗老年便秘相比麻仁丸效果更佳。此外，麻仁软胶囊不仅能有效缓解脑卒中后瘀滞热结便秘，而且大幅提升患者的生活质量[31]。一项临床随机、双盲、对照研究表明[32]，相对于安慰剂，麻仁软胶囊对阿片类药物所致的便秘具有明显的疗效，并且麻仁软胶囊对阿片类药物的镇痛效果无明显影响，不良事件概率较低，是一种既安全又有效的治疗措施。

表 1 单味大黄的联合应用

方式	便秘类型	观察组	对照组	疗效
穴位贴敷（神阙穴）	脑梗死后便秘	大黄粉	乳果糖	总有效率：观察组 92.50% > 对照组 82.50%
	老年便秘	生大黄 + 芒硝调米醋	乳果糖	总有效率：观察组 97.78% > 对照组 77.78%
	老年便秘	大黄粉 + 生活指导 + 胃肠起搏治疗	生活指导 + 胃肠起搏治疗	总有效率：观察组 96.67% > 对照组 73.33%
	老年心衰病患者便秘	大黄 + 吴茱萸 + 常规治疗	常规治疗（清淡饮食等）	总有效率：观察组 97.44% > 对照组 79.44%
	胃癌化疗相关性便秘（气滞证）	大黄粉 + 常规护理	大黄粉 + 常规护理	总有效率：观察组 87.50% > 对照组 69.20%
	中风后便秘	大黄粉 + 浮针	对照组一：乳果糖 对照组二：大黄粉	总有效率：观察组 97.50% > 对照组二 80.00% > 对照组一 75.00%
	糖尿病便秘气阴两虚证	大黄 + 艾灸 + 常规降糖治疗	莫沙必利片 + 常规降糖治疗	总有效率：观察组 93.33% > 对照组 66.67%
	中风后便秘	大黄粉 + 艾灸 + 常规治疗	常规治疗（运动、饮水等）	总有效率：观察组 93.30% > 对照组 66.70%
	中风后便秘	大黄 + 直肠指力刺激	对照组一：大黄，对照组二：直肠指力刺激	总有效率：观察组 90.00% > 对照组二 80.00% > 对照组一 53.30%
鼻饲	危重症胃肠功能障碍	大黄粉 + 胃肠道常规治疗	胃肠道常规治疗（胃肠减压 + 抗生素等）	观察组疗效优于对照组

表 2 含大黄的经典名方

方名	组成	便秘类型	观察组	对照组	疗效
大承气汤	大黄、厚朴、枳实、芒硝	阳明腑实证便秘[15]	大承气汤 + 莫沙必利片	莫沙必利片	总有效率:观察组 96.00% > 对照组 85.33%
		肠道实热型便秘[16]	大承气汤敷神阙穴	福松	均有效,观察组较对照组明显改善肠道实热证相关症状
小承气汤	大黄、厚朴、枳实、半枝莲、蒲公英、白花蛇舌草	阿片类药物相关性便秘[17]	小承气汤加减直肠滴注	开塞露灌肠	均有效,观察组疗效优于对照组
	大黄、枳实、厚朴	中风后便秘[18]	小承气汤敷神阙穴 + 常规治疗	中风后常规治疗	总有效率:观察组 90.00% > 对照组 75.00%
桃核承气汤	大黄、桃仁、炙甘草、桂枝、芒硝	骨折术后便秘[19]	桃核承气汤 + 常规治疗	常规治疗(甘露醇、多潘立酮片)	总有效率:观察组 96.43% > 对照组 83.93%
增液承气汤	生大黄、玄参、麦冬、生地黄、芒硝	盐酸羟考酮所致便秘[20]	增液承气汤	乳果糖	总有效率:观察组 96.70% > 对照组 76.70%
厚朴三物汤	大黄、厚朴、枳实	输尿管结石患者便秘[21]	厚朴三物汤	乳果糖	厚朴三物汤效果确切,见效快,优于乳果糖
大柴胡汤	大黄、柴胡、黄芩、半夏、枳实、白芍、大枣、生姜	中风后便秘(少阳阳明合病)[22]	大柴胡汤	六味安消胶囊	总有效率:观察组 94.29% > 对照组 79.41%
		老年便秘(少阳阳明合病)[23]	大柴胡汤	六味能消胶囊	总有效率:观察组 91.00% > 对照组 83.00%
小柴胡汤	柴胡、半夏、黄芩、党参、大枣、生姜、炙甘草	老年功能性便秘(肝郁气滞型)[24]	小柴胡汤	乳果糖	总有效率:观察组 88.57% > 对照组 73.52%
六磨汤	大黄、木香、乌药 、沉香、槟榔、枳壳	慢传输型便秘(肠道气滞证)[25]	六磨汤	乳果糖	总有效率:观察组 89.66% > 对照组 80.00%
升降散	熟大黄、姜黄、僵蚕、蝉蜕	阿片类药物相关性便秘[26]	升降散	福松	均有效,观察组较对照组改善明显
麻子仁丸	大黄、麻子仁、白芍、枳实、厚朴各、杏仁	小儿功能性便秘(肠胃积热证)[27]	麻子仁丸	枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒	总有效率:观察组 96.00% > 对照组 78.00%

3.3.4 芪黄通秘软胶囊 芪黄通秘软胶囊具有益气养血,润肠通便之效,用于功能性便秘证属虚秘者。一项双盲、平行性对照、多中心临床研究结果显示[33],芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘(虚秘证)的愈显率均大于 50.00%,而且有效率都大于 90.00%,均高于麻仁软胶囊治疗组,未见明显不良反应。另一项研究表明[34],芪黄通秘软胶囊能明显改善功能性便秘(虚秘证)患者的症状,便秘症状综合疗效总有效率为 94.70%,中医证候疗效痊愈率为 31.90%,总愈显率为 82.00%,总有效率为 98.80%,安全有效且适用人群范围广。此外,李华转等[35]研究表明,芪黄通秘软胶囊联合普芦卡必利可提升结肠慢传输型便秘临床疗效,减轻中医相关症状,重建肠道屏障功能,调节肠神经递质水平,进而改善结肠传输功能,进一步增加患者排便次数,改善便秘症状与大便性状。

3.3.5 六味安消胶囊 六味安消胶囊具有宽中理气、润肠通便的功效。研究证实,六味安消胶囊治疗老年习惯性便秘效果较好[36],联合普芦卡必利后,可明显改善老年便秘患者大便性状,并且增加药物起效速度,降低复发率[37]。

3.3.6 大黄碳酸氢钠片 谭成波等[38]研究证实,大黄碳酸氢钠片预防重度烧伤患者便秘的疗效确切,且具有价格低廉、口感好、易服用等优点,值得临床推广应用。崔晨等[39]证实,大黄苏打片 + 常规西药运用于肝硬化门静脉高压症便秘中效果显著,能够快速改善患者粪便性状,促进血氨水平恢复,降低复发率,安全性高。此外,周立文等[40]应用大黄碳酸氢钠片联合莫沙必利治疗糖尿病便秘,疗效显著,适合长期使用。

4 大黄治疗便秘的活性成分

大黄治疗便秘的主要有效成分为蒽醌、蒽酮类[41],其糖苷及游离形态均可发挥泻下作用,其中番泻苷作用最强。番泻苷被肠道细菌酶分解成大黄酸蒽酮,进而兴奋大肠黏膜肠道平滑肌上的毒蕈碱型受体(M 受体),引起肠道蠕动[42];番泻苷还可刺激肠黏膜上 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶,阻碍 Na^+ 转运,使肠内渗透压升高,机体水分进入肠腔侧,软化粪便起到泻下作用[43]。但番泻苷泻下作用过于强烈,通常会导致腹泻脱水,甚至营养不良。大黄游离蒽醌主要包括芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚 5 种单体成分。吕慧娟[44]研究表明,大黄游离蒽醌提取物(芦荟大黄素、大黄酸和大黄酚)对燥结型便秘大鼠均具有粪便软化作用,显著增加粪便含水量、连续 6 h 排便数量和排便重量、结肠排珠时间和小肠碳末推进率,其中芦荟大黄素和大黄酸组合物对粪便的软化作用强于同剂量大黄总游离蒽醌的作用。

5 大黄治疗便秘的机制研究

5.1 调节肠道菌群及代谢产物

肠道微生物群与宿主的新陈代谢、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。研究发现,便秘患者和非便秘患者的肠道菌群组成存在差异,肠道菌群及其代谢产

表 3 含大黄的中成药

名称	组成	便秘类型	剂量
大黄通便片	大黄	氯氮平所致的功能性便秘	0.5 g/片,1 片/次,3 次/d
大黄三味片	大黄、诃子、碱花(碳酸氢钠)	抗精神病药药物性便秘	0.3 g/片,3 片/次,3 次/d
麻仁软胶囊	大黄、火麻仁、苦杏仁、麸炒枳实、姜厚朴、炒白芍	老年便秘、阿片类药物相关性便秘、脑卒中后便秘	0.6 g/粒,2 粒/次,2 次/d
芪黄通秘软胶囊	熟大黄、黄芪、制何首乌、当归、肉苁蓉、黑芝麻、核桃仁、决明子、枳实、苦杏仁、桃仁	功能性便秘	0.5 g/粒,3 粒/次,2 次/d
六味安消胶囊	大黄、土木香、山柰、寒水石(煅)、诃子、碱花	老年功能性便秘	0.5 g/粒,3 粒/次,3 次/d
大黄碳酸氢钠片	大黄、碳酸氢钠、薄荷油	重度烧伤患者便秘、肝硬化门静脉高压症便秘、糖尿病便秘	含大黄 0.15 g/片,2 片/次,3 次/d

物可能通过复杂的相互作用与便秘的发生发展有着千丝万缕的联系[45]。WANG J L 等[46]发现功能性便秘患者的拟杆菌门和产丁酸菌(罗氏菌属、瘤胃球菌属)数量增加,而布劳特氏菌属、变形菌门(大肠杆菌、志贺氏菌属和克雷伯氏菌属)数量减少。KIM S E 等[47]报道,成人功能性便秘患者粪便中双歧杆菌和拟杆菌的种类显著减少。总之,便秘患者的肠道菌群主要表现为有益菌相对减少,潜在致病菌相对增加,菌种丰富度降低[48]。短链脂肪酸(short chain fatty acids,SCFAs)主要由肠道厌氧菌(如拟杆菌门、厚壁菌门等)发酵膳食化合物产生,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等,其调节肠道蠕动的机制主要包括[49-51]:①降低肠道 pH 值来增强肠道平滑肌的蠕动和收缩。同时,低肠道 pH 值会促进某些有益菌的增殖,如乳酸杆菌和双歧杆菌。②刺激肠内分泌细胞上的 G 蛋白偶联受体(g protein-coupled receptor,GPCRs),介导胰高血糖素样肽-1 和分泌肽 YY 的表达。③调节肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells,ECs)中色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1,TPH1)和血清素转运体的表达,影响 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)合成。④增强胆碱乙酰转移酶阳性神经元的兴奋性,改善结肠转运。⑤通过 GPCR43 恢复 Tregs 的数量和功能。⑥调节杯状细胞释放特异性黏蛋白。⑦直接作用于结肠和回肠平滑肌。初级胆汁酸(bile acids,BAs)包括脱氧胆酸和胆酸,其中 5% ~10% 的 BAs 会被肠道细菌降解,形成次级 BAs,如石胆酸和脱氧胆酸[52]。研究表明,次级 BAs 可以上调 TPH1 表达直接作用于 ECs,并刺激 ECs 释放 5-HT 和降钙素基因相关肽,随后激活 TGR5 作用于内在初级传入神经元或 L 细胞,抑制结肠运动[53]。

YANG L 等[54]分析显示,大黄可以改善便秘大鼠肠道菌群紊乱,增加有益菌如唾液乳杆菌、罗伊氏黏液乳杆菌和普雷沃氏菌科 UCG-001,减少致病菌如大肠杆菌-志贺氏菌。同时,大黄还可以改善便秘大鼠的粪便代谢特征,升高鹅去氧胆酸、胆酸、前列腺素 F2α、α-亚麻酸含量,降低石胆酸、降钙素和 10-羟基硬脂酸[54]。GAO H 等[55]研究表明,便秘小鼠肠道拟杆菌属和肠鼠杆菌增加,梭菌属、罗斯氏菌和瘤胃球菌属减少,当给予便秘小鼠大黄提取物后,另枝杆菌、肠鼠杆菌和普雷沃菌属的水平降低,梭菌属和乳杆菌属的水平升高。同时,大黄给药后,便秘小鼠的 SCFAs 显著增加,并抑制肠上皮细胞 GPR41 和 GPR43 的活性,维持肠道免疫稳态。

5.2 调节肠道黏液分泌

肠道黏液层由黏液、黏蛋白、水、消化酶、抗菌肽和其他物质组成,也称化学屏障[56]。研究表明,定植于便秘患者肠道菌群的小鼠排便参数异常,黏蛋白 2(mucoprotein2,MUC2)水平下降,黏蛋白释放减少,提示便秘引起的菌群失调将导致化学屏障受损[57]。而 SCFAs 可通过调节杯状细胞中黏蛋白基因的转录来增加黏液的产生[58]。WU D 等[59]研究证实,大黄提取物可诱导便秘大鼠结肠组织中乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)和 MUC2 的释放以及粪便中的组胺水平,并且其诱导的结肠黏液分泌涉及肥大细胞活化和一些细胞因子(干扰素-γ、白细胞介素-10)含量变化。GAO C C 等[60]实验发现,大黄提取物可通过募集肥大细胞,提高小鼠结肠中 MUC2 和 Ach 的含量来促进结肠黏液的分泌;并诱导结肠黏膜杯状细胞内质网应激,引起肠道菌群多样性变化,提高 SCFAs 含量,从而改善便秘。

5.3 调节水通道蛋白表达

水通道蛋白(aquaporins,AQPs)是细胞膜上选择性转运水分子的膜内在蛋白,在介导跨膜水运输和胃肠道分泌物调控中发挥重要作用[61]。目前已知,哺乳动物水通道家族有 14 个成员(AQP0 ~ AQP13)。AQPs 表达异常会影响结肠水液代谢、粪便含水量和肠道通透性,导致结肠肠液分泌减少,引发便秘[62]。研究发现,大黄游离蒽醌及其活性单体可通过上调血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)表达,激活 cAMP/PKA 通路,进一步上调 AQP3、AQP4 和 AQP8 的表达而实现软化粪便的作用[63]。

5.4 调节离子通道

肠道细胞表面存在着氯、钙、钾离子等多种离子通道,它们与肠道的分泌和运动密切相关[64]。囊性纤维化跨膜调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,CFTR)是肠上皮细胞表达的阴离子通道,转运 Cl^- 和 HCO^{3-} 离子进入肠腔[65]。肠上皮细胞膜上表达的钠/氢交换器家族(Na^+/H^+ exchanger 3,NHE3)和上皮钠离子通道(epithelium Na^+ channels,ENaC)可使 Na^+ 和 H_2O 留在肠腔内[66]。CFTR 抑制 ENaC 的表达,抑制结肠上皮细胞对肠腔 NaCl 的吸收[67]。研究发现,妊娠期小鼠可以通过增加结肠 NHE3 的表达,增加 Na^+ 吸收,进而引起便秘的发生[68]。大黄提取物可刺激 CFTR 表达,抑制 NHE3 和 ENaC 表达,导致结肠腔内高渗状态,基于渗透压梯度驱动,水分从基底膜外侧到肠腔运输,导致结肠腔内水分增加,从而软化大便。此外,大黄素还可以激活钙激活的氯离子通道来增强结肠平滑肌的收缩[63]。

5.5 调节肠神经递质

胃肠神经递质是由胃肠道内分泌细胞和神经细胞分泌的一组小分子活性多肽,某些胃肠激素同时存在于中枢神经系统,即脑肠肽[69]。这些激素对消化系统的运动、分泌、吸收和免疫等具有重要的调节作用,与便秘的发生密切相关。研究认为,便秘患者结肠或血中抑制性神经递质一氧化氮、一氧化氮合酶、VIP 表达均明显增加,兴奋性神经递质 P 物质(substance p,SP)、Ach、5-HT 含量明显减少[70]。但是,也有研究显示,便秘患者或动物模型结肠 VIP 表达降低,关于抑制性神经递质 VIP 表达升高或降低尚无统一定论[71]。研究表明,芦荟大黄素、大黄素和大黄酚可显著提高便秘模型大鼠血清中 VIP、SP 和胃动素(motilin,MTL)的表达水平,改善胃肠动力,促进粪便排泄[44]。另一项实验证实,与正常组比较,便秘大鼠模型组胃泌素、MTL、VIP 水平明显降低,生长抑素水平明显升高,而大黄可显著逆转上述趋势[54]。

6 大黄毒理学研究

6.1 肝肾毒性

大黄生品汤剂致泻力最强,致泻 ED_{50} 为 2.63 g/kg,120 g/kg 大黄生品引起 50% 小鼠死亡,致死剂量是致泻剂量的 40 余倍,因此大黄的临床常用剂量相对安全[11]。然而长期使用大黄可能存在毒性反应,重复给药 6 个月出现毒性反应的剂量为 10 g/(kg·d)[72],毒性反应作用的靶器官主要是肾脏和肝脏。柴宝娟[73]将大黄分别与甘草、炙甘草、黄连、黄芩配伍,证明大黄配伍后会对大黄肝肾毒性有所降低,主要通过影响蒽醌类成分在体内的吸收来达到减毒目的,且配伍后大黄酸的变化最显著,推测大黄酸是大黄中主要的毒性成分之一。王敏等[74]研究发现,大黄对斑马鱼幼鱼肝脏具有毒性作用,造成其不良反应的主要成分可能为鞣质类成分,炮制成熟大黄后该成分的含量以及对斑马鱼的急性毒性和肝损伤均显著降低。因此,长期使用大黄需密切关注肝肾功能,综合炮制和配伍,合理运用

大黄。

6.2 结肠黑变病

结肠黑变病是以结肠黏膜色素沉着为表现的一种代谢性非炎症性肠病,患者多有长期便秘及服用蒽醌类泻剂史,一般认为蒽醌类药剂服用史为其发病的关键因素[75]。因此,明确大黄致结肠黑变病的风险隐患,避免该类不良反应发生,保障蒽醌类中药临床应用的安全性是重中之重[76]。黄政凯[77]从“发现 - 评估 - 理解 - 预防”的角度提出警戒措施,认为在大黄临床应用方面,应当辨证论治,依据不同便秘的特点选择合适的大黄饮片,并进行合适的配伍,提高大黄临床用药的安全性和有效性;大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚、大黄酚为大黄致结肠黑变病的潜在物质基础,应当对中药饮片及其制剂中所含游离蒽醌类成分进行含量限定;限定临床使用剂量及缩短用药疗程均为防范结肠黑变病风险的重要举措;定期进行结肠镜检以及时完成对结肠黑变病的诊断。此外在结肠黑变病的救治方面,及时减量或停药,尽早干预,积极治疗,兼顾结肠黑变病息肉、腺瘤并发症的治疗。

7 结语

便秘是一种多因素导致的综合病症,诊治所耗费的医疗资源和医疗保健费用巨大,造成了沉重的社会经济负担,是一个棘手的临床难题。大黄药用历史久,中医临床疗效强,在治疗便秘方面具有较好的应用前景。本文从大黄的炮制、最佳药效、临床应用、药理作用与毒理方面对大黄治疗便秘的文献进行调研及综述,将有利于更加充分地挖掘大黄治疗便秘的潜在机制,以期为大黄药材进一步开发利用奠定基础。

参考文献

[1] 苏晓虎,张萱,董秀山. 原发性慢性便秘的诊疗进展[J]. 中华普通外科杂志,2023,38(6):470 - 476.
[2] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J]. 中华消化杂志,2019,39(9):577 - 598.
[3] 中华医学会肠外肠内营养学分会,中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会,上海市预防医学会肠道微生态专业委员会. 慢性便秘肠道微生态临床应用中国专家共识(2024 版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2024,27(4):326 - 337.
[4] ZHONG L L D, CHENG C W, KUN W, et al. Efficacy of MaZiRenWan, a Chinese herbal medicine, in patients with functional constipation in a randomized controlled trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(7): 1303 - 1310.
[5] 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.
[6] 李会芳, 王伽伯, 曲毅, 等. 大黄炮制前后致泻效价的比较[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 302 - 304.
[7] 黄凯伟, 张辉, 赵伟志, 等. 唐古特大黄炮制前后的化学成分变化研究[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(4): 77 - 86.
[8] 翁倩倩, 张元, 赵佳琛, 等. 经典名方中大黄的本草考证[J]. 中国现代中药, 2021, 23(2): 242 - 251.
[9] 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.
[10] 章从恩. 中药证(病)—量关系研究——以大黄为例[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
[11] 林潼, 张湘苑, 沈梦菲, 等. 重构本草——大黄[J]. 吉林中医药, 2023, 43(2): 215 - 217.
[12] 毕超然, 张鹏, 朴春丽. 大黄临床应用及其用量[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 28 - 31.
[13] 徐敏, 王建伟. 大黄脐贴治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(11): 1531 - 1534.
[14] 刘厚强, 邓哲彤, 尹海燕, 等. 大黄粉鼻饲在危重症胃肠功能障碍患者治疗中的作用[J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 106 - 107.
[15] 孙路影, 苏芳, 马艳梅, 等. 大承气汤治疗阳明腑实证慢性功能性便秘临床疗效及安全性研究[J]. 新中医, 2023, 55(16): 42 - 46.
[16] 郭梦. 大承气汤穴位敷贴治疗肠道实热型功能性便秘的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
[17] 李国敏, 魏忠玲, 钟印芹, 等. 小承气汤加减方直肠滴注缓解阿片类药物相关性便秘的临床研究[J]. 四川中医, 2024, 42(1): 118 - 122.
[18] 曹洪涛. 小承气汤敷神阙穴治疗中风后便秘 40 例[J]. 河南中医, 2017, 37(7): 1177 - 1179.
[19] 熊利, 张爱民, 李健康, 等. 桃核承气汤治疗老年患者骨折术后肢体水肿并发腹胀、便秘的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 334 - 338.
[20] 尹艳芬, 周晋华, 李崇慧. 增液承气汤对肿瘤患者口服盐酸羟考酮缓释片所致便秘的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(3): 83 - 86.
[21] 曹媛. 厚朴三物汤加减治疗输尿管结石病人便秘的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(20): 3020 - 3022.
[22] 李耀东. 大柴胡汤治疗中风后便秘(少阳阳明合病)的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
[23] 张超. 大柴胡汤治疗老年便秘(少阳阳明合病)的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
[24] 林胜东. 小柴胡汤治疗肝郁气滞型老年功能性便秘的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
[25] 郭增. 六磨汤治疗慢传输型便秘(肠道气滞证)的临床及实验研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
[26] 邓凌晨. 升降散治疗阿片类药物相关性便秘的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
[27] 常玉双. 麻子仁丸治疗小儿功能性慢性便秘临床观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(3): 216 - 218.
[28] 王会娟, 卢勇花, 宋佳莹. 大黄通便片对氯氮平所致的功能性便秘的疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(6): 1345 - 1347.
[29] 刘博. 大黄三味片治疗抗精神病药药物性便秘临床观察[J]. 中国医药指南, 2024, 22(5): 121 - 123.
[30] 孙秀娟. 麻仁软胶囊治疗老年便秘的疗效观察[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2629 - 2631.
[31] 陈智耶, 金照, 袁玉青. 麻仁软胶囊治疗脑卒中后便秘临床观察[J]. 中草药, 2016, 47(3): 466 - 468.
[32] 吴林蔓. 麻仁软胶囊治疗阿片类药物相关性便秘随机、双盲、对照临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
[33] 马晶晶, 董冰. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的临床观察[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 74 - 78.
[34] 李军祥. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的临床研究[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1703 - 1707.
[35] 李华转, 葛庭瑞, 张永刚. 芪黄通秘软胶囊联合普芦卡必利治疗结肠慢传输型便秘患者的效果及对肠黏膜屏障功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(14): 1509 - 1513.
[36] 贾宝洋, 曲智威. 六味安消胶囊治疗老年习惯性便秘的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(23): 5278 - 5279.
[37] 姜纪华, 董玉香. 六味安消胶囊联合普芦卡必利治疗老年功能

性便秘的临床研究[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(1): 49 - 53.
[38] 谭成波, 胡永才, 周海洋, 等. 大黄碳酸氢钠片预防成人重度烧伤便秘的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(15): 2356 - 2357.
[39] 崔晨, 张莹, 杨庆龙. 大黄苏打片联合西医综合治疗肝硬化门静脉高压症便秘患者的临床研究[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(4): 251 - 255.
[40] 周立文, 杜改焕. 大黄碳酸氢钠片联合莫沙必利治疗 2 型糖尿病便秘 50 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(15): 59 - 60.
[41] 郭权, 王艳, 徐世博, 等. 大黄的本草考证[J]. 中南药学, 2024, 22(11): 2988 - 2993.
[42] 薛幸嫔,田怡,马栋,等.《中华人民共和国药典》收载的 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 - 116,289.
[43] 曹奕欣. 基于水通道蛋白研究番泻叶导泻的分子机制[D]. 西安: 西北大学, 2019.
[44] 吕慧娟. 大黄游离蒽醌对便秘大鼠的粪便软化作用及其机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
[45] YANG L, WANG Y, ZHANG Y, et al. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106(21): 6899 - 6913.
[46] WANG J L, WANG L L, YU Q Q, et al. Characteristics of the gut microbiome and serum metabolome in patients with functional constipation[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1779.
[47] KIM S E, CHOI S C, PARK K S, et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short - term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(1): 111 - 120.
[48] WANG J K, YAO S K. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5560310.
[49] MARTIN - GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut[J]. Proc Nutr Soc, 2021, 80(1): 37 - 49.
[50] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short - chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science, 2013, 341(6145): 569 - 573.
[51] WU Y, LI Y F, RUAN Z, et al. Puerarin rebuilding the mucus layer and regulating mucin - utilizing bacteria to relieve ulcerative colitis[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(41): 11402 - 11411.
[52] 梁競文, 王丽娜. 肠脑轴中胆汁酸功能研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(3): 924 - 931.
[53] ALEMI F, POOLE D P, CHIU J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice[J]. Gastroenterology, 2013, 144(1): 145 - 154.
[54] 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.
[55] 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.
[56] 李新科, 杨雪, 张萱, 等. 短链脂肪酸对肠道屏障保护作用的研究进展[J]. 动物营养学报, 2024, 36(8): 4861 - 4871.
[57] CAO H L, LIU X, AN Y Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development *via* regulation of serotonin transporter in the intestine[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10322.
[58] 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.
[59] 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.
[60] 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.
[61] 梁勇, 葛斌, 石宇, 等. 中药调控便秘相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 230 - 240.
[62] 张亚薇, 董洋, 潘丽红, 等. 中药治疗功能性便秘潜在机制研究进展[J]. 天津中医药, 2024, 41(9): 1206 - 1213.
[63] 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.
[64] 权起元, 李硕, 杨秀娟, 等. 火麻仁化学成分及治疗便秘机制研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(9): 2986 - 2996.
[65] FOULKE - ABEL J, IN J, YIN J Y, et al. Human enteroids as a model of upper small intestinal ion transport physiology and pathophysiology[J]. Gastroenterology, 2016, 150(3): 638 - 649.
[66] WALDMAN S A, CAMILLERI M. Guanylate cyclase - C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders[J]. Gut, 2018, 67(8): 1543 - 1552.
[67] KUNZELMANN K, MALL M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease[J]. Physiol Rev, 2002, 82(1): 245 - 289.
[68] CHOIJOOKHUU N, SATO Y, NISHINO T, et al. Estrogen - dependent regulation of sodium/hydrogen exchanger - 3 (NHE3) expression *via* estrogen receptor β in proximal colon of pregnant mice [J]. Histochem Cell Biol, 2012, 137(5): 575 - 587.
[69] 窦迎春, 许倩倩, 孟欣颖. 脑肠肽及焦虑、抑郁在便秘中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(5): 497 - 502.
[70] 刘肖雅, 倘艳锋, 杨玉霞, 等. 功能性便秘发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(26): 60 - 64.
[71] 何元琴, 刘家峰, 刘浩鑫. 针刺治疗慢传输型便秘作用机制的研究进展[J]. 针刺研究, 2023, 48(4): 411 - 414.
[72] 王清秀, 吴纯启, 廖明阳. 大黄及其主要成分的毒性毒理研究[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 301 - 302.
[73] 柴宝娟. 大黄配伍减毒物质基础及机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
[74] 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.
[75] 杨玄, 付雯, 崔月萌, 等. 结肠黑变病研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1147 - 1150.
[76] 黄政凯, 林志健, 王雨, 等. 大黄素致结肠黑变病的机制研究与风险预警[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 753 - 759.
[77] 黄政凯. 大黄致结肠黑变病的机制研究及预警分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.