

论 坛

从大黄的实验研究探讨大黄的归经及归经的研究途径

中医研究院中药研究所 高 晓 山

大黄属于最常用中药。现代科学对大黄已经积累了不少研究资料。本文试从大黄的某些实验研究结果与归经理论进行联系,探讨大黄的归经,进而探讨归经理论研究的可能途径。

一、归经涵义与大黄的归经

归经,从其字义来讲,不外乎归趋于某经,即对于经络、脏腑的定向、定位。其表现,可能是药物或其某些成分分布速度或密度的不同;或者是药物影响所致形态学的改变;或者是药物所致某些组织器官的功能变化;或者几种可能兼而有之。但这只是就字义推测。

我们曾统计有大黄归经记载的33种本草文献,大黄的归经虽然众说纷纭,但仔细分析,却又相当集中:以归胃(31种)、大肠(29种)、脾(21种)、肝(19种)为最常见;较少见的有心包络(13种)、小肠(7种)、膀胱(6种)、心(3种)、三焦(2种)、肺(1种)经⁽¹⁾。

部分文献有兼入或并入某经的说法。如沈金鳌称:大黄入肝、脾、胃三经,兼入心包、大肠二经(《要药分剂》);叶桂称:大黄入小肠、心、三焦经,兼入胃、大肠经(《本经解要》);缪希雍则称:大黄入胃、脾、肝经,并入大肠经(《本草经疏》)。是否可以理解为,兼入、并入之经都不是主要归经,或是偶见的归经?如是这样,则文献中较少见的提法似可视作兼入、并入之经。

改动,但不是实质性的。因此,基本上能起到代替金陵本附图的作用,这是不得已而求其次的权宜之计。最根本的还是以从速出版金陵本附图为佳。

参 考 文 献

(1) 李时珍:本草纲目。金陵胡承龙刊本(1593~1596)。

(2) 李时珍:本草纲目(吴氏重订本草纲目,太和堂藏板)。清顺治乙未年。

二、大黄某些成分在体内的分布与归经的关系

大黄素为大黄主要生物活性成分之一。20年前陈琼华等报告,小白鼠经口或肌肉注射大黄素8小时内,组织、脏器中的分布以肝、肾和胆囊(及胆汁)中为最多,心、脾、肺和脑中没有测到⁽²⁾。最近, Bachmann 等报告,大鼠经口给予¹⁴C-大黄素,测定给药后大黄素在组织、脏器中的分布,按平均值计算,给药72小时后依次以肾、肝、胃、盲肠、脾、肺、肠系膜的密度最高;120小时后依次为肾、脂肪、肠系膜、肝、甲状腺、卵巢及子宫、胰的密度最高⁽³⁾。与前述大黄的归经大多不能吻合。

实际在研究某些成分的分布与归经的关系时,存在着两个不能或不易澄清的问题:

其一,组织分布的密度与药物作用的强度在不同组织、脏器间未必是平行关系。如Bachmann等的报告中,给药120小时后,¹⁴C-大黄素在脂肪和肠系膜中富集,约为脑中浓度的10倍(3.63和3.31与0.38之比)⁽³⁾,却没有证据可以说,此时大黄素对脂肪和肠系膜的作用比对脑的作用强10倍。单凭分布密度并不能区别贮存、沉积、一过性富集或定位的集中作用;也不能区别分布密度所受代谢的影响,同样初始浓度,一定时间后,代谢快的组织分布密度反而较低,与初始浓度本来较低、代谢速度又低的分布密度无从区别。

(3) 李时珍:本草纲目(合肥张绍棠味古斋重订刊本)。1885。

(4) 李时珍:本草纲目校点本(第一至四册)。人民卫生出版社,1975~1981。

(5) 黄胜白、陈重明:植物分类学报13(4):51,1975。

(6) 郭家林、郑金生:中药通报6(4):9,1981。

(7) 吴其浚:植物名实图考。商务印书馆,1919。

(8) 官下三郎:本草の图について,——本草綱目附圖の解説としこ,本草綱目附圖上巻,(日本)春阳堂,1979。

(9) 谢宗万:中医杂志23(8):72,1982。

其二, 大 黄素是大黄的重要生物活性成分之一, 但不是唯一的生物活性成分。大黄素的组织、脏器分布未必能代表所有大黄成分的组织、脏器分布, 当然, 更不能直接视为大黄的组织、脏器分布, 更不能当做大黄归经的根据。

大黄素是大黄的重要生物活性成分, 但并不仅见于大黄。仅就《中药大辞典》所载, 除大黄外, 大黄素还见于牛西西、羊蹄、杠板归、何首乌、虎杖、决明子、鼠李等 3 科 4 属 13 种植物, 它们的归经不尽同于大黄。大黄素既然是这些归经不同药物的共同成分, 很难说大黄素只代表大黄的归经成分。

可见, 凭借某些成分在体内的分布探讨药物的归经, 还有不足之处。

三、大黄致虚动物组织器官形态学改变与归经的关系

近年来, 国内许多科学工作者研究大黄对实验动物的致虚作用, 从形态学方面观察到: 除小肠的退行性变化、胃与大肠粘膜刺激性炎症改变外, 雄、雌性器官及腺体有明显的退行性变化, 胸腺、脾脏、肠系膜淋巴结重量减少, 肾上腺、脑下垂体、甲状腺、脑、肾、肺等则代偿性增生。这些形态学有改变的脏器, 只有一部分可与大黄归经联系, 而大部分与大黄的归经不符。看来, 大黄致虚动物的组织、脏器形态学改变似不尽适合作为大黄归经的依据。

凭借形态学研究药物归经, 目前还存在着一些难以解决的问题, 包括:

1. 不能断定药物归经涉及的组织、器官一定会发生形态学改变; 也无从判断某些形态学变化是原发的还是继发的; 不同组织、器官间的形态变化轻重、先后也没有判断、比较的标准。

2. 中医所说的经或脏腑不尽同于解剖学的组织、器官。前者往往属于综合的功能系统的单元, 并不局限于形态、部位的单元; 后者如结合生理功能分析, 往往不专属于某一经或脏腑。两者的具体关系, 许多方面还没有肯定的科学结论。

这些问题的存在, 使借组织、器官形态学改变研究归经的途径显得不够全面, 还有不足之处。

四、大黄对生理功能的影响与其归经的联系

药物如果对某些组织、器官发生作用, 必然会不同程度地影响这些组织、器官的功能, 但只在超过时间、剂量等阈值后, 才会呈现可逆的乃至不可逆的形态学改变。因此, 一般来说, 形态学的改变比功能改变的发生率小, 发生也迟。由于组织、器官对药物的

敏感性不同, 药物成分的浓度与不同组织、器官所影响的强度并不成正比; 而且, 由于神经、体液的联系, 药物的效应器官, 或者广义的靶器官, 未必就是药物聚集的部位, 也有时远隔的或次级的效应器官会呈现最明显的生理功能改变, 不能因为此时、此地药物成分浓度低或没有而否认药物影响了这些组织、器官的生理功能。因此, 功能分析比药物成分的组织、器官分布更能直接、全面地反映药物作用的方向和部位。

利用生理功能分析研究药物的归经还有一个方便, 就是不必局限于解剖学的部位和器官, 采取生理学的功能系统单元在性质上与中医的经或脏腑概念有许多近似之处。

试从大黄的归经分析:

按照中医理论, 大黄所归的胃、大肠、脾经和脏腑功能有许多相同、相似或相联属之处: 它们都是“仓廪之本, 营之居也, 名曰器, 能化糟粕, 转味而入出者也”(《素问·六节藏象篇》); 胃和大肠都泻而不藏, 为传化之府(《素问·五藏别论》)。它们的功能不能截然分开, 主要的区别综合如下:

胃, 为水谷之海, 六府之大源, 五味入口, 藏于胃以养五藏气, 五藏六府之气味皆出于胃(《素问·五藏别论》)。如果按照现代生理学的概念, 主要包括营养的吸收、同化和贮藏等功能。

大肠, 为“传道之官, 变化出焉”(《素问·灵兰秘典论》)。主要包括排泄食物糟粕及代谢终末产物等功能。

脾, “主为胃行其津液者也”(《素问·厥论》), “四支皆禀气于胃而不得至经, 必因脾乃得禀也”(《素问·太阴阳明论》), “常著胃土之精”(同上), 藏肉(《素问·调经论》), 藏营(《灵枢经·本神》篇), 主裹血, 温五藏(《难经·四十二难》)。主要为异化作用、能量代谢、体温调节, 以及组织、细胞新生等功能。

肝, 为“将军之官, 谋虑出焉”(《素问·灵兰秘典论》), “罢极之本, 魂之居也, 其华在爪, 其充在筋, 以生血气”(《素问·六节藏象论》), “藏血”(《灵枢经·本输》篇), “血舍魂, 肝气虚则恐, 实则怒”(同上)。似主要与高级神经中枢的功能有关, 部分与血液动力学的调节功能有关。所谓血, 指血气, 而非专指血液。

其余兼入之经, 主要的如:

心包络: 是动病以“喜笑不休”(《灵枢经·经脉》篇)为主要特征; 后世温病学家所说邪入心包络, 则以神识昏迷为特征。都涉及高级神经中枢的功能, 与

肝的功能接近,但与筋、爪、血气没有密切关系。

小肠:为“受盛之官,化物出焉”(《素问·灵兰秘典论》)。可能与营养吸收有关,或兼司某些代谢功能。

三焦:为“决渎之官,水道出焉”(《素问·灵兰秘典论》),“中渎之府”(《灵枢经·本输》篇)。似与水及电解质的平衡有关。

我们的实验显示,在试管内,大黄煎液明显抑制胰蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶的活性⁽⁴⁾。天津市中西医结合急腹症研究所病理生理研究室报告,大鼠十二指肠给药,以大黄为主的清胰汤1号可明显降低胰消化酶分泌⁽⁵⁾。王淑如等报告,大黄素和大黄酸对无细胞系统DNA生物合成有抑制作用⁽⁶⁾。李电东等报告,大黄素和大黄酸对金黄色葡萄球菌在葡萄糖肉汤培养基中DNA、RNA和蛋白质的合成具有很强的抑制作用⁽⁷⁾。上述结果提示,大黄或其主要成分对于机体的吸收、同化功能、营养或能量的贮存作用有明显影响,主要是抑制作用,似可作为入胃经的指征。

李电东等指出,大黄对金黄色葡萄球菌氨基酸氧化脱氨过程具抑制作用,对耗氧和脱氨的抑制有平行关系⁽⁷⁾。涩谷真也等也发现,大鼠腹腔注射药用大黄水浸膏后,血中总游离氨基酸明显减少,血中尿素氮明显低于对照组⁽⁸⁾。国内研究显示,大黄致虚动物的能量代谢调节适应能力降低,肝细胞有氧代谢率明显降低。Kean等先后报告,大黄酸抑制大鼠肝细胞线粒体的还原型辅酶1氧化系统^(9,10)。国内外均有报告,大黄或大黄的某些重要成分对肿瘤生长具一定程度的抑制作用^(11,12)。上述资料说明,大黄或其主要成分对机体异化作用、能量代谢以及细胞、组织新生都呈抑制作用,似可作为大黄入脾经的指征。

至于大黄对于排便过程的影响,则是大家熟知的,是否可以认为大黄影响及于传道之府,其入大肠经也与此有关?

动物实验很难说明药物对高级神经中枢的影响,但自五十年代起,已陆续有人报告以大黄为主的多种方剂治疗精神病获效^(13~15)。梁子钧等报告,大黄对于上消化道出血患者的血液比粘度和血浆渗透压呈现两相的调节作用,可以解除微循环障碍和恢复正常血液供应⁽¹⁶⁾。说明大黄直接、间接地影响血液动力学功能。这些资料虽不完全,但似可作为大黄入肝经的佐证。

至于入心包经的资料虽与入肝经资料有近似之处,但对于昏迷的疗效似可认为与归心包络有关。以大黄为主的复方保留灌肠治疗尿毒症的临床疗效,已为大家熟知。单味大黄灌肠或大黄制剂口服、注射同

样可获满意疗效。值得注意的是,疗效与泻下作用并无肯定关系^(17,18)。

Chignell⁽¹⁹⁾、Wanitschke⁽²⁰⁾先后报告,大黄素和大黄酸都能抑制肠壁钾-钠ATP酶的活性,此酶直接关系到肠道水和电解质的平衡。周才一等证明,2%大黄水悬液能显著增强大鼠肠道内水分及钠离子吸收,促进水和钠离子向肠道内移行⁽²¹⁾。这些资料是否可视为大黄入三焦经、决渎之官的佐证?

由于小肠与脾、胃都是“仓廪之本、营之居”(《素问·六节藏象篇》),小肠与胃都是“传化之府”(《素问·五藏别论》),前引有关营养吸收和代谢功能的资料中,哪些兼属小肠,还有待进一步分析,但不能排除大黄归小肠的可能。

总的来看,从大黄对机体生理功能的影响,大致可以找到解释主要归经的依据。严格说,中药归经的经与经络学说的经不完全是相同涵义。中医所说脏腑与经络本来互相连属,功能上也彼此相通,因而在功能分析上,脏腑与经络并无严格区分,因此,对脏腑功能的影响,实质上也可作为归经的指征,也正是药物作用定向、定位的表现。但目前还有必要系统归纳脏腑经络功能的现代生理学意义,取得较肯定一致的结论,作为归经研究的依据。

五、大黄归经认识的发展

事物总是在不断发展,大黄归经的认识也在不断发展,前述兼入、并入诸经可能就是发展的结果。主要归经的表现较多、较明显,易于判断,历代医家意见较为一致;次要或兼入、并入诸经指征较少,或表现机会不多,认识较晚,因而各家见解也有不同。

在前引大黄现代药理、毒理学研究资料中有两个问题需作深入讨论:

其一,我们复习的本草著作中,从未见大黄入肾经的提法,但大黄致虚动物性器官、腺体退行性变化,还有人指出性成熟期也明显延缓,应如何解释?

性器官在经络上归属较多。“肾藏精”(《灵枢经·本神》篇),“足少阴之筋上循阴股,结于阴器”(《灵枢经·经筋》篇),提示其属肾经;“命门者,……男子以藏精,女子以系胞,其气与肾通”(《难经·三十九难》),提示归命门,亦可总括于肾经;“足厥阴之筋上循阴股,结于阴器”(《灵枢经·经筋》篇),提示其属肝经;“督脉者,起于少腹以下骨中央,女子入系廷孔,……其络循阴器,合篡间,绕篡后别绕臀至少阴,与巨阳中络者合,少阴上股内后廉,贯脊属肾;与太阳起于目内眦,……侠脊抵腰中,下循脊络肾,其男子绕茎下至篡,与女子等。……此生病,……其女子不

孕、癰痔、遺溺、噎干”(《素问·骨空论》),提示归属督脉,亦可归属于肾或膀胱经;“足太阴之筋,其直者上循阴股,结于脾,聚于阴器”(《灵枢经·经筋》篇),脾“实则腹胀,经溲不利”(《灵枢经·本神》篇),“前阴者,宗筋之所系,太阴、阳明之所合也”(《素问·厥阴论》),“足阳明之筋,其直者上循伏兔,上结于脾,聚于阴器”(《灵枢经·经筋》篇),“阳明者,五藏六府之海,主润宗筋,……冲脉者,经脉之海也,主渗灌谿谷,与阳明合于宗筋,阴阳总宗筋之会,会于气街,……皆属于带脉,而络于督脉,故阳虚则宗筋纵,带脉不引”(《素问·痿论》),还可考虑属脾、胃、督、冲、带脉。

由于致虚动物才见性器官的形态学或功能变化,似可认为是兼见的归经,说它兼入肾、命、督、冲、带、膀胱诸经也可,但也可归属于脾、胃或肝经而概括。

其二,前面提到,大黄致虚动物免疫系统的组织、器官退化性改变,国内免疫学方面的研究也提示,大黄对于细胞免疫或体液免疫也具有某些特异、非特异抑制能力。这种作用应属何经?

中医本身没有免疫的概念,但腠理似兼机体防御机能,腠理密闭则外邪不致侵入。而“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也”,“卫气和则分肉解利,皮肤润柔,腠理致密”(《灵枢经·本藏》篇),所以,腠理防御的功能实由卫气所司。

除免疫机能抑制外,大黄致虚动物普遍体温下降、畏寒⁽²²⁾。严智强等报告,50%大黄煎剂75~100毫升一次灌胃,可使其体表冷光明显降低,持续一周以上⁽²³⁾,也使人联想到大黄对卫气的影响。

卫气属于哪一经?如按温病学家观点:“肺主气,属卫”(《温热经纬·叶香岩外感温热篇》),卫气专属于肺;如按“人受气于谷,以传于肺,五藏六府皆以受气,其清者为营,浊者为卫”(《灵枢·营卫生会》篇),“脾主为胃行其津液者也”(《素问·厥论》),则卫气同属于脾、胃和肺经。

因此,大黄对免疫系统功能、体温调节、体表冷光的影响,可概括为归脾、胃、肺经,或认为兼入肺经的指征,或者,以定向、定位概念来理解,将入卫作为大黄归经认识的一个发展。

大黄入卫,可能是一个比较大胆的推论,但从近年来应用大黄为主的方剂治疗表证、上焦病获效的报道来看,也未必全无道理。

六、结 语

中医所说归经,在概念上是定向、定位,但不完全等于解剖学、组织学的定向、定位。归经,包括脏

腑,实质上对于生理功能系统的定向、定位。按照功能分析,从现代药理、毒理学的实验研究结果中,大黄的主要归经大致都可找到指征,而且也有可能据以推论大黄归经认识的新发展。

初步的分析显示,久用、大量用药的结果比较容易呈现兼入、并入诸经的指征,可以推想,用量不多,或者时间不久,或者方剂中还有其他监制之药,则往往只可表现主要归经的证据。这也许是各家对主要归经意见比较一致,兼入、并入诸经的意见多有分歧的主要原因。

大黄的现代实验研究较多,根据这些实验结果,可以找到其归胃、大肠、脾、肝、心包络、小肠、三焦和肺经的某些指征,还可以推论其是否兼入肾、命、督、冲、带、膀胱诸经,是否兼入卫分。但这仅仅是一个初步尝试,尚有许多不足之处,最重要的是,在现代生理学、解剖学与中医经络、脏腑学说之间还有许多理论没有沟通,缺乏理论上的依据。

参 考 文 献

- (1) 樊卫星:大黄性能的本草复习(待发表)。
- (2) 陈琼华:药学报(9):525,1963。
- (3) Bachmann M, et al.: Xenobiotica 11 (3): 217, 1981。
- (4) 高晓山等:中药通报(3):25,1981。
- (5) 天津市中西医结合急腹症研究所病理生理研究室:中西医结合杂志(2):98,1981。
- (6) 王淑如等:生物化学与生物物理学报(1):95,1977。
- (7) 李电东等:生物化学与生物物理学报(2):151,1964。
- (8) 涩谷真也等:药学杂志(4):434,1980。
- (9) Kean E A: Arch Biochem Biophys 127:528,1968。
- (10) Kean E A, et al: Biochem Biophys Res Commun 40:1507,1970。
- (11) 佐藤昭彦等:汉方研究(11):427,1978。
- (12) Friedmann C A: Pharmacology 20 (Suppl 1):113,1980。
- (13) 陈哲生:北京医学院第三届科学讨论论文摘要。118页,1959。
- (14) 史淑明:山东中医杂志(5):285,1982。
- (15) 程哲:四川中医(1):33,1983。
- (16) 梁子钧等:中医杂志(2):36,1983。
- (17) 南京中医学院附属医院肾病研究组:中医杂志(2):12,1961。
- (18) 哈尔滨医科大学附属第一医院:浙江中医杂志(5):212,1982。
- (19) Chignell C F: Biochem Pharmacol 17:1207,1968。
- (20) Wanitschke B: Pharmacology 20 (Suppl 1): 21, 1980。
- (21) 周才一等:上海中医药杂志(3):48,1983。
- (22) 北京师范大学生物系消化生理教研组:中华医学杂志(2):85,1980。
- (23) 严智强:中医杂志(1):70,1982。