

· 特约稿 ·

# 牛黄的现代研究(四):药理作用\*

李喜平,张程亮,刘东

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,武汉 430030)

**摘要** 牛黄为我国传统名贵中药,有两千多年药用史。牛黄药理作用广泛,研究显示其具有解热、镇痛、抗炎、镇静、降压、利胆、保肝、抗氧化、抗肿瘤、提高免疫力等活性。由于天然牛黄药源紧缺,国家陆续研发批准培植牛黄、人工牛黄、体外培育牛黄替代天然牛黄以供药用。该文采用文献资料法,检索自建国以来国内外公开发表的涉及牛黄及其替代品的药理作用和临床应用的文献,归纳并总结,为今后深入开展牛黄及其替代品基础或临床研究提供参考。

**关键词** 牛黄;中药替代品;药理作用;文献统计

中图分类号 R286

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)04-0355-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.001

## Modern Research of *Calculus Bovis* (Fourth): Pharmacological Effects

LI Xiping, ZHANG Chengliang, LIU Dong (Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** *Calculus Bovis* (CB) is one of the precious traditional Chinese medicines (TCM) and has been widely used in oriental countries over 2000 years. It possesses a broad spectrum of pharmacological properties such as relieving fever, analgesic, diminishing inflammation, sedation, reducing blood pressure, recovering gallbladder functions, antioxygenation, and anti-tumor and improving immunity, et al. Due to the scarce resource and high price of natural CB, its substitutes, artificially synthesized CB and *C. Bovis Sativus* (CBS), also called *in vitro* cultured *C. Bovis*, have already been developed and widely used in medicine preparation. By using the literature material method, the current article explored literatures regard to pharmacological activities and clinical application of CB and its substitute, and the compound preparations were also included, from 1949 to 2016 in journals of domestic and foreign. All documents are summarized to provide a valuable reference for further basic or clinical research about CB and its substitute.

**KEY WORDS** *Calculus Bovis*; Traditional Chinese medicines substitute; Pharmacological activity; Literature statistics

牛黄(*Calculus Bovis*, CB)为我国传统名贵中药,又名“土精”“丑宝”,天然来源于牛科动物(*Bos Taurus domesticus* Gemlin)的干燥肝胆结石,始载于《神农本草经》,在我国药用已有二千多年历史,主要用于治疗热病神昏、谵语、惊厥抽搐、中风痰迷、癫痫发狂等病证。牛黄是许多中成药的重要原料,但药源紧缺,难以满足临床用药需要。笔者前期针对牛黄及其替代品的现代研究进行了简要的回顾和总结<sup>[1]</sup>。笔者在本文中 will 具体对牛黄及其替代品在中枢神经系统、心血管系统、血液循环系统、消化系统、呼吸系统及免疫系统等方面

的药理作用作一综述,以期对牛黄药理作用的研究提供参考。

### 1 解热镇痛抗炎

**1.1 解热作用** 有研究指出牛黄不降低正常大鼠体温,但降低由 2,4-二硝基苯酚致大鼠发热体温,并降低酵母引发的大鼠体温升高。动物实验显示,牛黄的主要成分牛磺酸可作为介质存在于下丘脑调节体温,另一成分去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)也可解热<sup>[2]</sup>。低胆红素培植牛黄、天然牛黄可降低正常大鼠体温,而高胆红素培植牛黄无影响,体外培育牛黄对酵母所致大鼠发热及对伤寒副伤寒三联疫苗致家兔发热均有显著抑制作用,其作用强度与天然牛黄相似<sup>[3]</sup>。人工培植牛黄、体外培育牛黄和天然牛黄具有相近的解热作用。

**1.2 镇痛作用** 牛黄对电刺激、热刺激、醋酸等导致的小鼠疼痛具有明显抑制作用。牛黄作用机制除抗炎止痛外,也可能直接干预涉及痛觉信息传导。张韶辉等<sup>[4]</sup>利用膜片钳技术,在蟾蜍坐骨神经干和大鼠三叉神经节细胞上,分别记录复合动作电位和电压依赖性

收稿日期 2016-11-02 修回日期 2017-01-25

**基金项目** \*国家自然科学基金资助项目(81573788, 81503225);湖北省卫生厅项目(JX6B49)

**作者简介** 李喜平(1987-),男,湖北武穴人,药师,硕士,研究方向:中药药理学。电话:027-83663557, E-mail: lxp1987817@163.com。

**通信作者** 刘东(1969-),男,湖南长沙人,主任药师,博士生导师,博士,研究方向:中药药理学。电话:027-83663641, E-mail: ld2069@outlook.com。

钠通道电流,发现体外培育牛黄可抑制复合动作电位和大鼠三叉神经节细胞电压依赖性总钠通道电流,抑制大鼠三叉神经节(trigeminal ganglion, TRG)细胞电压依赖性钙通道电流,参与镇痛机制。

**1.3 抗炎作用** 体外培育牛黄对巴豆油性耳廓水肿、角叉菜胶性足肿胀、羧甲基纤维素致白细胞游走反应均有显著对抗作用,表明体外培育牛黄可抑制急性炎症的渗出和白细胞的趋化。体外培育牛黄与天然牛黄抗炎强度相近,机制与对抗前列腺素(prostaglandin E, PGE)有关<sup>[5]</sup>。胡霞敏等<sup>[6]</sup>观察发现结合型胆汁酸较游离型胆汁酸抗炎作用更强,并且多数动物胆汁酸以结合型形态为主,为深入研究提供重要依据。抗炎结果揭示,胆酸(cholic acid, CA)同系物表面活性越强,抗炎作用越强,推测其机制为胆汁酸以表面活性作用影响组织蛋白的带电基团,抑制蛋白间相互识别与作用,发挥抗炎作用,另外还可能为抑制炎症介质白三烯B<sub>4</sub>和PGE产生,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)与组胺的合成与释放<sup>[7]</sup>。梅慧奇等<sup>[8]</sup>研究显示,体外培育牛黄可显著降低急性脑出血后炎症细胞因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)释放,可有效干预炎症细胞因子的瀑布效应,用于治疗急性脑出血所致全身炎症反应综合征。另有研究表明,牛黄中的牛磺鹅去氧胆酸(taurochenoxycholic acid, TCDCA)与甾体激素具有相似结构,其可通过调控糖皮质激素受体介导的基因组学信号通路,对完全弗氏佐剂关节炎模型呈现良好抗炎免疫调节作用<sup>[9]</sup>。

## 2 中枢神经系统

**2.1 镇静催眠作用** 牛黄具有镇静催眠作用。天然牛黄和体外培育牛黄可明显减少小鼠自主活动,增加阈剂量戊巴比妥钠的中枢抑制作用,还可减轻吗啡等所致小鼠兴奋,促使阈下剂量水合氯醛翻正反射消失。另外,体外培育牛黄和天然牛黄具有不同程度的镇静和协同催眠作用,天然牛黄作用较强,人工牛黄中枢抑制作用显著低于另外3个品种<sup>[10-12]</sup>。

**2.2 抗惊厥抗癫痫作用** 体外培育牛黄可对抗安钠咖、尼可刹米致小鼠惊厥。天然牛黄可对抗可卡因、咖啡因和戊四氮所致小鼠惊厥或延长惊厥潜伏期,其中对戊四氮的效果最强。此外,天然牛黄对毒毛花苷G、印防己毒素、NO、低钙和光诱发等多种因素所致的惊厥或癫痫也有较强抑制作用<sup>[12]</sup>。人工牛黄能延长惊厥发作的潜伏期,减少发作次数,减轻神经元丢失和保护谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)免疫反应阳性细胞<sup>[13]</sup>。体外培育牛黄能明显改善癫痫大鼠行为学表现,降低致痫后的防御反应分级,抑制海马

结构的神经元病理学改变,对 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能抑制性中间神经元有明显保护作用<sup>[14]</sup>。

**2.3 脑细胞及血管保护作用** 近年研究证实,牛黄具有改善脑血管缺血-再灌注损伤、保护脑细胞和血管、增强大脑认知作用,从而治疗卒中。牛黄能迅速促进神经生长因子表达,抵御脑缺血-再灌注急性期(24 h)内大鼠神经功能缺损症状,保护神经组织<sup>[15]</sup>。牛黄可以调节中枢神经介质儿茶酚胺的活性,恢复脑干网状结构上行激活功能,达到醒神复苏的作用<sup>[16]</sup>。体外培育牛黄同样可明显改善高血压、高脂饮食等引发的卒中或出血性脑血管事件伴随的意识障碍或痴呆症状,促进神经意识功能的恢复,提升认知和记忆能力<sup>[17]</sup>。其机制可能与体外培育牛黄增强机体清除自由基能力以及减轻脂质过氧化对脑组织的损伤密切相关<sup>[18]</sup>。最新研究揭示可能还与调控凋亡蛋白Bax/Bcl-2表达、升高抗氧化分子NO含量、缓解海马CA1区细胞损伤有关<sup>[19]</sup>。

## 3 心血管和血液系统

**3.1 强心和抗心律失常的作用** 人工牛黄、天然牛黄对心脏和血压作用基本一致,笔者尚未见体外培育牛黄影响心律和心肌收缩力报道。人工牛黄和天然牛黄均可降低麻醉猫和大鼠的血压,增加在体和离体蟾蜍正常心脏及戊巴比妥钠、普奈洛尔、低钙所致心力衰竭模型心肌收缩力,其中对心力衰竭的正性肌力作用最明显,减慢离体蟾蜍心脏心率。牛黄可逆转蟾蜍所致心律失常,恢复心肌Ca<sup>2+</sup>、肌酸激酶(creatine kinase, CK)浓度,降低致死性心动过速和心室颤动发生率,维系窦性和室上性心律<sup>[20]</sup>,且牛磺酸和胆红素是主要药效成分。

**3.2 对心脏缺血-再灌注损伤和冠心病的作用** 体外培育牛黄可明显缩小心肌缺血-再灌注后梗死面积,并增强缺血损伤心肌的耐受性,机制与抗氧自由基能力有关<sup>[21]</sup>;另外,对血栓性冠状血管狭窄所致心肌梗死,牛黄可延长凝血酶原时间,抑制血小板聚集,保护缺血心肌,还可提高心肌张力来改善缺血区局部心肌功能<sup>[22]</sup>。

**3.3 高血压** 人工培植牛黄、天然牛黄、体外培育牛黄能显著降低高血压兔、猫和大鼠的血压,降低大鼠正常血压,还能显著增加离体蛙心肌收缩力,减慢收缩频率和心排血量;而对离体蛙心肌收缩幅度和大鼠的心电图无显著影响<sup>[23]</sup>。牛黄对动物心脏和血压的影响与其胆红素含量的多少无正比关系<sup>[24]</sup>。单次灌服不同浓度的天然牛黄,可使自发性高血压大鼠收缩压下

降,且降压缓和、平稳、持久,防治高血压引起的脑、心、肾损伤。牛黄中牛磺酸和胆红素含量较高,牛磺酸是公认的降压物质,既可作用于中枢也可作用于外周,对血压有正负纠偏作用,在中枢神经系统其可作为抑制性神经递质或神经调质影响交感神经系统的活性,还可直接非内皮依赖性地舒张血管,抑制血管平滑肌依内  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩和依外  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩,并调控钾离子通道,降低血压<sup>[25]</sup>。

**3.4 对血液和造血器官的作用** 牛黄可延长纤维蛋白原凝固时间,对抗抗凝血酶,轻微抑制血小板凝集,牛黄还有尿激酶样作用,活化纤维蛋白溶酶,提示对由血栓引起的缺血性心脏障碍有预防和治疗作用<sup>[22]</sup>。牛黄还有促红细胞生成作用,增加正常和脾脏摘除家兔红细胞生成<sup>[26]</sup>。

## 4 呼吸系统

静脉注射人工牛黄和天然牛黄对麻醉猫和家兔呼吸频率和深度无影响,但抑制二氧化硫引起的咳嗽;人工牛黄对乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 致豚鼠气管痉挛有解痉作用,其机制可能与胆酸钠直接扩张支气管,并对抗组胺引起的支气管痉挛有关;牛黄增加小鼠支气管酚红排泄量,猪胆酸 (hyocholic acid, HDCA)、DCA、CA 为其祛痰活性成分<sup>[27]</sup>。总体而言,牛磺酸结合型胆汁酸镇咳祛痰抗炎疗效明显优于游离胆汁酸<sup>[6]</sup>。体外培育牛黄复方制剂能够抑制纤维连接蛋白、层粘连蛋白及胶原的表达,降解细胞外基质,抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated kinase, ERK) 1/2 及 c-fos 的表达,减轻血吸虫病对肺纤维化程度,对肺纤维化有治疗作用<sup>[28]</sup>。体外培育牛黄可通过对抗氧化应激失衡,抑制缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、NF- $\kappa$ B P65 通路诱导的“炎症瀑布”效应,减轻病理损伤,对急性肺损伤起保护作用<sup>[29]</sup>。

## 5 消化系统

**5.1 对肠道平滑肌的作用** 牛黄具有刺激肠蠕动和通便作用。将 CA、DCA 等用于离体豚鼠回肠及结肠黏膜面,小剂量刺激肠蠕动,大剂量导致痉挛。牛黄可对抗 Ach 所致小鼠离体小肠痉挛,其解痉作用依赖于胆酸类,如胆酸盐水合作用;从牛黄水溶性部分分离多肽成分 SMC-S2、SMC-F 等能兴奋离体豚鼠、小鼠小肠,可被阿托品阻断,为毒扁豆碱所增强;大剂量胆红素也可兴奋十二指肠。由此可见,牛黄对肠道平滑肌的影响是其各组分综合作用的结果<sup>[30]</sup>。

**5.2 利胆和保肝** 牛黄及 DCA、CA、鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)、牛磺胆酸 (taurocholic

acid, TCA) 均可松弛胆道括约肌,促进胆汁分泌,其中 DCA 松弛胆道括约肌和 Oddi 括约肌作用最强,而 SMC 又可使胆囊和胆道括约肌收缩,从而抑制胆汁排泄,可见牛黄中存在着两类作用不同的物质,互动调控胆汁排泄功能<sup>[30]</sup>。天然牛黄、体外培育牛黄和熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 能够促进胆汁酸分泌,调整胆汁酸比例,显著降低血清胆红素、血清总胆酸、血清胆固醇水平,缓解妊娠期肝内胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎、胆结石等病症下肝细胞、胆管及其他超微结构的损伤。主要机制可能为:①补充生理性亲水类胆汁酸如 UDCA、牛黄熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA),改变血清、肝胆胆汁组成;②调控肝胆胆汁酸转运泵系统,加速疏水性胆汁酸和其他成分排泄<sup>[31]</sup>;③抗凋亡作用<sup>[32]</sup>。牛黄、人工牛黄及牛磺酸可对抗四氯化碳所致小鼠肝损伤,还可预防非酒精性脂肪肝,牛黄及胆红素可完全拮抗苯乙烯诱导的人肝癌 Hep G2 细胞株和三氯乙烯致小鼠肝肾等器官 DNA 链断裂损伤<sup>[33-34]</sup>。体外培育牛黄对实验性血吸虫病家兔肝纤维化门静脉壁 ERK1/2 表达具有明显影响<sup>[35]</sup>。

**5.3 对肠道消化酶的作用** 天然牛黄可明显恢复石蜡醇母多糖引起的多器官功能综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 大鼠生理状态和生命体征,有效改善 MODS 大鼠脏器功能及病理形态,其机制与非结合胆红素灭活胰蛋白酶和糜蛋白酶有关<sup>[36]</sup>。

**5.4 促进食物吸收** 牛黄中胆汁酸类可与胆固醇、磷脂等疏水分子形成复合微胶粒,使其溶解,从而促进脂肪、类脂肪及脂溶性维生素吸收。CA、DCA、CDCA 等可增强胰脂肪酶的活性。DCA 与甘氨酸 (glycocholic acid, GCA) 有促进小肠吸收钙盐的作用。

## 6 对免疫的作用

牛黄具有增强免疫功能。其有增强小鼠腹腔巨噬细胞功能,提高免疫小鼠脾细胞中抗体生成细胞的数量及抗体产生的能力,可明显提高脂多糖刺激的淋巴细胞转化,从而提示牛黄主要通过调节机体单核吞噬细胞及 B 细胞的功能而发挥其免疫药理作用。牛黄类药材中所含牛磺酸、CDCA、TCA、TCDCA、GCA 可提高小鼠外周血中吞噬细胞吞噬功能、血清溶菌酶含量、溶血素形成及抑制迟发型变态反应,提高体液免疫能力<sup>[37-38]</sup>。UDCA 可抑制胆管上皮的人类白细胞抗原表达,促使 PBC 患者的淋巴细胞恢复自然杀伤能力,促使淋巴细胞功能恢复正常。

## 7 抗氧化

牛黄具有强大的抑制脂质过氧化、清除自由基作用,对生物大分子和细胞膜结构、功能具有保护作用,是机体的一种天然抗氧化剂<sup>[18]</sup>。无论体内还是体外天然牛黄均可对抗三氯乙烯、正己烷和间二硝基苯诱导的细胞和器官功能损伤,抑制氧化脂质 MDA 的形成,显著升高 GSH 含量和 GSH-Px 活性<sup>[39-40]</sup>。体外培育牛黄明显延长缺氧小鼠存活时间,提高缺氧小鼠心、肝、脑组织以及血清的 SOD、GSH-Px 活性,降低 MDA 含量,主要成分胆红素抗氧化作用强大,是发挥氧化防御重要成分之一<sup>[18]</sup>;牛磺酸是另一重要抗氧化成分,可加快神经细胞清除自由基,维持神经细胞膜流动性,补充牛磺酸可使力竭运动大鼠脑组织 MDA 显著下降<sup>[41]</sup>。

## 8 抗病原微生物

牛黄中的 CA、DCA、CDCA、TCA、TCDCa、GCA 对革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、链球菌有较强抑制作用,但对大肠埃希菌、伤寒、副伤寒杆菌、痢疾杆菌等革兰阴性菌的抑制作用较弱或无抑制;CA、TCA 及 CDCA 对百日咳杆菌均有不同程度的抗菌作用<sup>[42]</sup>。胆汁酸抑菌机制与破坏细菌细胞壁的肽聚糖结构,降低细菌的表面张力,及破坏细胞膜有关。研究表明结合型胆汁酸的抑菌作用强于游离型胆汁酸,推测其原因为结合胆汁酸的磺酸基可增强阴离子表面活性剂极性,从而抑制革兰阳性菌生长,显著提高抑菌效果。由于胆汁酸与细菌尤其是肠道菌群复杂的相互作用,近年来胆汁酸与肠道菌群紊乱引起的炎症性肠病机制关系研究较为热门。牛黄及 CA、DCA、CDCA 可抑制真菌白念珠菌活性<sup>[43]</sup>。牛黄、DCA 可在毒血症期直接灭活乙型脑炎病毒,DCA、HDCA、CA 与胆红素也均有不同程度抑制作用,其中胆红素的抑制指数最高,CA 与 HDCA 次之,CA 较低<sup>[26]</sup>。

## 9 对内分泌和代谢性疾病的作用

动物实验显示 TUDCA 可以减轻肥胖导致的代谢紊乱包括糖耐量异常、胰岛素抵抗、高胰岛素血症以及血压异常<sup>[44-45]</sup>。TUDCA 可以通过阻断 TNF- $\alpha$  对围脂滴包被蛋白(perilipin A)的作用而抑制脂肪分解,其作用机制可能与调节内质网功能,减少相应应激元件,改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性有关<sup>[46]</sup>;牛黄可改善血脂异常小鼠 HDL 功能,包括促进胆固醇溢出、抗氧化、抗凋亡、抗粘附和内皮保护作用<sup>[46]</sup>。

## 10 抗肿瘤

牛黄对多种肿瘤,尤其对消化道肿瘤有治疗作用,含牛黄的多种复方制剂,如犀黄丸(西黄丸)、安宫牛

黄丸,现被广泛用于肝癌等恶性肿瘤的治疗。酶育牛黄、人工牛黄对小鼠肉瘤 180、肉瘤 37、乳腺癌肺转移均有显著抑制作用,对艾氏腹水癌(实体型)疗效不明显,联合环磷酰胺,可增效减毒<sup>[47-48]</sup>。将体外培育牛黄作用于人肝母细胞瘤 HepG2 细胞,发现其能诱导癌细胞凋亡,并抑制癌细胞生长<sup>[49]</sup>。以不同浓度的牛黄处理胃癌 BGC-823 细胞,发现有增殖抑制和诱导凋亡作用,联合氟尿嘧啶和顺铂,比两者单用或联用效应均较强<sup>[50]</sup>。清开灵及其有效成分牛磺胆酸可降低尿激酶型纤溶酶原活化剂受体表达,抑制肝癌细胞 HepG2 转移,还可诱导白血病细胞凋亡,推测是其治疗急性白血病作用机制之一<sup>[51]</sup>。

## 11 其他作用

体外培育牛黄可降低老年小鼠心、脑组织的脂褐素、MDA 含量,提高 SOD 活性,提高老年小鼠生存率,具有抗衰老作用<sup>[52]</sup>。体外培育牛黄辅助氟哌啶醇治疗精神分裂症,可在维持疗效同时显著减少氟哌啶醇用量,降低药物治疗过程中的锥体外系反应和心动过速的发生率<sup>[53]</sup>。体外培育牛黄糊剂治疗口疮类病损(复发性阿氟他溃疡和口腔黏膜难愈创口等)、牙龈斑性牙龈病和药物性牙龈病均具有较好的短期临床疗效,作用和效能与天然牛黄相当,优于人工牛黄,无明显毒副作用<sup>[54]</sup>。朱伟文等<sup>[55]</sup>采用含体外培育牛黄的消炎栓治疗溃疡性结肠炎,总有效率 85.9%,优于柳氮磺吡啶治疗组。本课题组的研究进一步揭示在 DSS 诱导的溃疡性结肠炎动物模型中,体外培育牛黄可显著抑制结肠组织炎症细胞浸润,改善组织损伤,提高抗氧化能力,缓解相关症状<sup>[56]</sup>。程良斌等<sup>[57]</sup>报道,体外培育牛黄治疗慢性乙型肝炎湿热蕴结证,具有显著的护肝、降酶和退黄作用,尤其对中医证候的改善有显著效果,安全性良好。体外培育牛黄能显著改善上呼吸道感染时的临床症状,明显改善咽痛、头痛乏力、咳嗽、咳痰等体征;配合利巴韦林使用,显著缩短病程<sup>[58]</sup>。

## 12 结束语

当前数百种中药方剂都含有牛黄,如安宫牛黄丸、犀黄丸、牛黄清心丸、片仔癀等,其制剂组方均以牛黄为君药,对疗效起着关键作用。近年来牛黄及其代用品药理作用及适应证不断被研究挖掘。传统上牛黄多以复方使用,较少单独入药,实验研究多集中于少数方剂,对单味牛黄药理学研究多较宽泛浅显,大多停留在一般药效学及其有效成分上,只有个别报道深入探讨了其改善神经认知、治疗消化性溃疡和肝内胆淤积相关疾病分子机制。由于研究单味牛黄更易于阐述其作用和机制,为复方研究奠定基础,因此,今后应同时

加大对牛黄及其复方物质基础及药理分子机制方面的深入研究。历来研究将牛黄药效物质基础锁定在胆汁酸类和胆红素类,但总结发现采用基于化学分割原理的传统中药药效物质辨识的研究模式很难解释其药效差异内因。推测体外培育牛黄的化学组成类似于天然牛黄,但却较人工牛黄更加“精细化”;另外,依据中医理论,牛黄入心、肝二经,但其药理作用几乎覆盖所有疾病系统。由此可以看出,牛黄化学成分组本身作为内源活性物质,具有多成分、多靶点、多途径协同作用的潜在特点。传统认为牛黄中胆红素的抗氧化能力是其中枢作用重要机制,笔者推测牛黄某些成分还可调节血液分布及心脑血管功能,影响中枢组织,或者作用于小肠,间接通过脑-肠轴、肝-肠轴,以神经-内分泌-免疫网络方式调节中枢神经系统功能,牛黄中多组分协同作用于不同靶点,呈现出整体的中枢作用。因此未来应开展基于牛黄整体及全化学成分组在体内动态变化规律及系统调控作用的研究,以全面揭示其物质基础及药理作用机制。

#### 参考文献

- [1] 张程亮,向东,刘东.牛黄的现代研究(一):回顾与展望[J].医药导报,2017,36(1):1-8.
- [2] 闫焕,赵文静,常惟智.牛黄的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息,2013,30(2):114-116.
- [3] 关红,李培锋,哈斯苏荣,等.胆红素含量不同的培植牛黄抗炎作用研究[J].畜牧与饲料科学,1998,26(1):1-4.
- [4] 张韶辉,张延琳,王文权,等.体外培育牛黄镇痛作用的电生理机制[J].中国药理学通报,2008,24(8):1073-1077.
- [5] 杜佐华,蔡红娇,杨荣光,等.体外培育牛黄抗炎作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,1996,7(1):27-29.
- [6] 胡霞敏,石朝周.牛磺结合及其游离胆汁酸在小鼠镇咳祛痰抗炎模型上的作用比较[J].中国临床药理学杂志,2001,10(2):85-88.
- [7] 关红,李培锋,李慧峰,等.甘氨酸抗炎作用机理的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2009,52(19):102-103.
- [8] 梅慧奇,陈碧,黄增峰,等.体外培育牛黄对急性脑出血致全身炎症反应综合征患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J].中国中医急症,2008,17(12):1663-1665.
- [9] 李磊.TCDCA 与糖皮质激素受体的相互作用及其对活化蛋白-1 的影响[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2014:56-59.
- [10] 潘善庆,张梦晖,袁惠南,等.新一代人工牛黄的药理与毒理学研究 I.对中枢神经系统的影响[J].中国生化药物杂志,1994,15(2):99-103.
- [11] 高允生,李珂,陈燕妮,等.酶促牛黄对小鼠的镇静催眠和缺氧保护作用[J].中国医院药学杂志,2010,30(10):846-848.
- [12] 赵艳红,阮金秀.牛黄及其代用品的药理作用及临床应用[J].军事医学,2007,31(2):175-178.
- [13] 梁洁芳,胡景鑫,杨彬源,等.人工牛黄对实验性惊厥大鼠脑内海马及门区神经元丢失的抑制和 GAD 免疫反应阳性细胞的保护作用研究[J].中国病理生理杂志,2006,22(12):2414-2417.
- [14] 朱荣彦.体外培育牛黄对海人酸致病大鼠的干预作用[D].石家庄:河北医科大学,2008:27-29.
- [15] 李传云,李涛涛,潘彦舒,等.牛黄、栀子配伍对大鼠局灶性脑缺血-再灌注不同时段脂质过氧化损伤的影响[J].中华中医药杂志,2004,19(9):528-530.
- [16] 蔡红娇,张晓琴,李承晏,等.体外培育牛黄治疗中风的临床研究[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):287-289.
- [17] 张新奇,明淑萍,刘玲.体外培育牛黄对急性中风伴意识障碍患者的影响[J].数理医药学杂志,2015,28(2):216-217.
- [18] 蔡红娇,汪世元,刘烈刚,等.体外培育牛黄耐缺氧和清除自由基作用的研究[J].中药药理与临床,2003,19(6):20-22.
- [19] ZHONG X M,REN X C,LOU Y L,et al. Effects of *in-vitro* cultured *calculus bovis* on learning and memory impairments of hyperlipemia vascular dementia rats [J]. J Ethnoph, 2016,192:390-397.
- [20] MA H,ZHOU J,JIANG J,et al. The novel antidote bezoar bovis prevents the cardiotoxicity of toad (bufo bufo gargarizans canto) venom in mice[J]. Exp Toxic Path Offic J Ges Für Tox Path,2012,64(5):417-423.
- [21] 汪海燕,赵新涛,田军.体外培育牛黄对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的保护作用研究[J].中国药物与临床,2015,15(6):777-778.
- [22] 邵启惠.麝香、牛黄、蟾酥抗心肌缺血的研究[J].上海中医药杂志,1986,32(3):234-237.
- [23] 袁惠南.培植牛黄药理作用的研究[J].中国中药杂志,1991,3(2):105-108.
- [24] 哈斯苏荣,李培峰,关红,等.胆红素含量不同培植牛黄对动物心脏及血压的影响[J].内蒙古农业大学学报(自然科学版),1997,18(4):52-56.
- [25] 李志东,张明升,梁月琴.牛磺酸的非内皮依赖性舒血管作用机制[J].中国中药杂志,2009,34(3):332.
- [26] 付本懂,张继东,钟秀会,等.牛黄药理学研究进展[J].中兽医学杂志,2003,47(2):29-32.
- [27] 徐秋萍,李华,吴金英,等.新一代人工牛黄的药理与毒理学研究 V.对呼吸系统的影响[J].中国生化药物杂志,1994,15(2):104-106.
- [28] LI T, SONG L W, LU K Y, et al. Effects of *in vitro* cultivated *calculus bovis* compound on pulmonary lesions in

- rabbits with schistosomiasis [J]. World J Gastr, 2010, 16 (6): 749 – 754.
- [29] 陈慧婷, 刘云, 刘灵. 人工牛黄对抗急性肺损伤大鼠氧化应激失衡的作用研究 [J]. 山西中医, 2016, 32 (3): 51 – 53.
- [30] 杨敬格, 袁惠南. 牛黄的药理研究概况 [J]. 赣南医学院学报, 1989, 9 (3/4): 123 – 127.
- [31] TAO W, ZHANG Q, LI J, et al. Up-regulation of BSEP and MRP2 by *calculus bovis* administration in 17 $\alpha$ -ethynylestradiol-induced cholestasis: involvement of PIK/Akt signaling pathway [J]. J Ethnoph, 2016, 190: 22 – 32.
- [32] LIU D, WU T, ZHANG C L, et al. Beneficial effect of *calculus bovis* sativus on 17 $\alpha$ -ethynylestradiol-induced cholestasis in the rat [J]. Life Sci, 2014, 113 (1/2): 22 – 30.
- [33] 魏雪涛, 蒋建军, 尚兰琴, 等. 胆红素及牛黄拮抗苯乙烯所致肝癌细胞株损伤 [J]. 中国公共卫生, 2004, 20 (4): 442 – 443.
- [34] 邵昌松, 黎燕, 杨青, 等. 牛黄对三氯乙烯致 ICR 小鼠 DNA 损伤的影响 [J]. 现代预防医学, 2004, 31 (4): 483 – 484.
- [35] 梁志鹏, 杨镇, 蔡红娇, 等. 体外培育牛黄制剂对血吸虫病家兔肝纤维化门静脉壁 ERK1/2 表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21 (18): 1994 – 1996.
- [36] 曹佳, 周康康, 姜明山, 等. 天然牛黄对 MODS 大鼠保护作用的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13 (16): 3041 – 3044.
- [37] 李培锋, 赵珍, 关红, 等. 甘氨酸对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2007, 43 (10): 6 – 8.
- [38] 王彩云, 邵春格, 刘明强. 牛磺胆酸对小鼠免疫功能的调节作用 [J]. 内蒙古农业大学学报 (自然科学版), 2011, 32 (4): 19 – 24.
- [39] 邵昌松, 赵萍, 黎燕, 等. 牛黄及胆红素对三氯乙烯染毒小鼠脂质过氧化的拮抗作用 [J]. 中国职业医学, 2005, 32 (2): 43 – 44.
- [40] 王天成, 王振宇, 沈惠麒, 等. 胆红素拮抗正己烷致小鼠脂质过氧化作用的初步研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2004, 20 (6): 356 – 358.
- [41] 杨小英, 张钧, 刘华钢, 等. 牛磺酸复合液对运动性疲劳大鼠心肌和大脑脂褐素及脂质过氧化的影响 [J]. 广东医学, 2008, 29 (4): 563 – 565.
- [42] ZANG Q C, WANG J B, KONG W J, et al. Searching for the main anti - bacterial components in artificial *calculus bovis* using UPLC and microcalorimetry coupled with multi-linear regression analysis [J]. J Sep Scien, 2011, 34 (23): 3330 – 3338.
- [43] 滕飞, 陈壮志, 张云, 等. 动物源类药物治疗真菌感染类疾病的历史与展望 [J]. 广州化工, 2016, 44 (12): 15 – 22.
- [44] PURKAYASTHA S, MONTMINY M R. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress [J]. Proc Nat Acad Scien USA, 2011, 108 (7): 2939 – 2944.
- [45] 邵明珠, 宋国华, 刘化侠, 等. 酶育牛黄对血脂异常小鼠高密度脂蛋白功能的改善作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23 (12): 1197 – 1202.
- [46] 夏文燕, 王丽静, 刘小莺, 等. 牛黄熊脱氧胆酸抑制 TNF- $\alpha$  刺激 3T3-L1 细胞脂肪分解 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34 (12): 1206 – 1209.
- [47] 魏寅翼. 酶育牛黄抗肿瘤作用及其机制的初步研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2013: 23 – 28.
- [48] 吴志远, 李芳芳, 张昆, 等. 人工牛黄对小鼠乳腺癌肺转移的影响 [J]. 中草药, 2012, 43 (10): 2013 – 2016.
- [49] 李羚青, 赵映前. 牛黄在肝癌治疗中的作用机理及临床研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31 (11): 77 – 78.
- [50] 黄芳. 牛黄对胃癌细胞 BGC-823 增殖抑制、诱导凋亡的实验研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013: 45 – 47.
- [51] 王文花, 祝丽丽, 单泽松, 等. 清开灵有效成分牛黄胆酸对体外培养肝癌细胞 HepG2uPAR 的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37 (2): 153 – 155.
- [52] 蔡红娇, 刘烈刚, 姚平, 等. 体外培育牛黄抗衰老作用的实验研究 [J]. 中医药临床杂志, 2006, 18 (6): 608 – 610.
- [53] 翁深宏, 王高华, 王晓萍, 等. 体外培育牛黄合并氟哌啶醇治疗精神分裂症的随机双盲对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (11): 1213 – 1215.
- [54] 张延琳, 王嘉陵, 张弘, 等. 体外培育牛黄糊剂治疗牙龈病的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (5): 290 – 291.
- [55] 朱伟文, 林佑武. 体外培育牛黄消炎栓治疗溃疡性结肠炎 92 例疗效观察 [J]. 中药材, 2006, 29 (9): 1003 – 1004.
- [56] LI X P, XU Y J, ZHANG C L, et al. Protective effect of *calculus bovis* sativus on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. Evid Bas Compl Altern Med, 2015, 2015 (3): 1 – 8.
- [57] 程良斌, 曾映荷, 詹磊, 等. 体外培育牛黄治疗慢性乙型肝炎湿热蕴结证临床观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24 (5): 273 – 275.
- [58] 程丽丹, 韩勇, 戚本玲. 体外培育牛黄联合利巴韦林治疗急性上呼吸道感染 45 例 [J]. 临床急诊杂志, 2014, (7): 426 – 427.