

· 特约稿 ·

编者按

牛黄作为中国传统名贵中药材,始载于《神农本草经》,有着两千多年的悠久临床应用史,具有清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒的功效。牛黄在传统中医药领域的地位十分重要,现今流传下来的数百个古代名方中均用到牛黄,其中 38 个复方在一些急危重症中显示出独特的疗效,部分以牛黄为主药的方剂也在国际社会享有盛誉。建国以来,随着现代生物医药技术的发展,我国陆续开发出一些牛黄的替代品,以缓解天然牛黄资源匮乏的困境,同时对于牛黄及其复方制剂,在质量控制、临床研究、药理机制和制剂技术等方面的研究也获得了长足的进展。《牛黄的现代研究》这一系列报道,立足于建国以来牛黄及其复方的文献,对于现代技术在牛黄的应用研究进行了系统回顾和分析,可为从事牛黄的研究、开发和使用的工作者提供有价值的借鉴和参考。

牛黄的现代研究(一):回顾与展望*

张程亮,向东,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 牛黄是我国传统名贵中药,至今已有两千多年的临床应用史,具有清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒的功效。建国以来,中国的中医药研究者采用现代研究方法,在牛黄资源鉴定、化学成分、药效学、药动学、药剂学、临床应用等方面不断探索,使得牛黄的现代研究取得了显著成果。该文以文献统计分析的方式,对 Pubmed、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库收录的建国以来至 2015 年 12 月间我国牛黄的研究文献进行统计分析,从牛黄替代品发展、牛黄质量控制、剂型研究、复方概况、药理作用机制及临床研究等几个方面回顾牛黄及其复方制剂的研究概况,以期对牛黄未来发展和研究提供有价值的参考。

关键词 牛黄;牛黄复方制剂;文献计量;统计分析

中图分类号 R286

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)01-0001-08

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.001

Modern Research of *Calculus Bovis* (First): Retrospect and Prospect

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

ABSTRACT *Calculus Bovis* is a valuable traditional Chinese medicine and has been used for more than two thousand years in clinic with the effects of purging heart, sweeping phlegm, resuscitation, extinguishing wind and detoxification. Since the founding of the People's Republic of China, modern methods have been utilized by traditional Chinese medicine researchers in the resource identification, chemical components, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacy, clinical application, etc. It is their continually exploration that makes significant achievements for the modern research of *Calculus Bovis*. This article statistically analysed the literatures from 1949 to December 2015 in Pubmed, CNKI, Wanfang, Vip database etc. to review *Calculus Bovis* and its compound formulas, as well as its substitutes, quality control, formulation study, compound prescription, pharmacological mechanism and clinical research. The aim of this article is to provide a valuable reference for future developments and studies of *Calculus Bovis*.

KEY WORDS *Calculus Bovis*; Compound prescription of *Calculus Bovis*; Literature metrology; Statistical analysis

牛黄(*Calculus Bovis*)是我国传统医药学中应用较早且较广泛的名贵中药,至今已有两千多年的临床应用史。牛黄是牛科动物黄牛或水牛的胆囊结石,具有清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒的功效,始载于《神农本草经》^[1],其次见于《名医别录》《本草经集注》《本草纲目》等多部古医书籍。牛黄在传统中医药领

域的地位十分重要,现今流传下来的数百个古代名方中都用到牛黄,尤其是一些急重症的大方,而一些含牛黄的名方药也早已享誉国际社会。但天然牛黄来源匮乏,价格昂贵,研究人员相继开发了人工牛黄、培植牛黄、体外培育牛黄以弥补天然牛黄资源短缺^[2]。与此同时,运用现代医学方法对牛黄资源、化学成分、药效

学、药动学、毒理学、药剂学、临床疗效及不良反应等进行了研究和探讨,取得了显著成果,上述工作使牛黄在防治疾病中发挥了重要作用。笔者通过检索 Pubmed、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库从建国以来至2015年12月间公开发表的期刊文献,回顾建国以来我国牛黄的研究发展概况,以期为牛黄未来发展和研究提供参考。

1 牛黄替代品的发展

1.1 天然牛黄 天然牛黄是由我国古代著名医学家扁鹊在诊治疾病过程中偶然发现^[3]。其多呈卵圆形,大小不一,表面黄红色至棕黄色,有一层黑色光亮薄膜。体轻,质酥脆,易分层剥落,断面金黄色,可见细密的同心层纹。气清香,味苦后甘,有清凉感。主要成分为胆红素及胆红素类化合物^[4]。用于热病神昏、中风痰迷、惊风抽搐、癫痫发狂、咽喉肿痛、口舌生疮、痈肿疔疮的治疗^[5],已证实具有良好确切的疗效。

天然牛黄形成年限较长,来源匮乏,价格甚至超过黄金,难以满足临床治疗需求,因而寻求天然牛黄的替代品成为研究人员的研发思路。经过几十年的发展,我国先后开发了人工牛黄、培植牛黄、体外培育牛黄等牛黄替代品,以期解决天然资源短缺的问题。

1.2 人工牛黄 20世纪50年代始创的人工牛黄,已经过了不断的配方改进。据《中华人民共和国药典》2015年版一部描述,人工牛黄(*artificial Calculus Bovis*)是由牛胆粉、胆酸、猪去氧胆酸、牛磺酸、胆红素、胆固醇、微量元素等加工制成。虽然技术简单,可工业化生产,但与天然牛黄成分不完全一致,尤其在临床急重病症的治疗方面,不能完全替代天然牛黄的功效。

1.3 培植牛黄 1979年,林如忠^[6]成功获得了培植牛黄,即利用活体牛,以外科手术的方法在牛的胆囊内插入致黄因子,使之生成牛黄。人工培植牛黄成分与天然牛黄相似,但较难产业化,且因个体差异、培育时间不同等因素,导致质量难以控制。

1.4 体外培育牛黄 1997年蔡红娇等^[7]研发的体外培育牛黄(*Calculus Bovis Sativus*)获国家中药1类新药

证书。体外培育牛黄是应用现代生物工程技术,模拟体内胆红素钙结石形成的生化过程,以牛科动物牛(*Bos taurus domesticus* Gmelin)的新鲜胆汁作为母液,加入去氧胆酸、胆酸、复合胆红素钙等培育的牛黄。作为天然牛黄的理想代用品,其性状、微观结构、成分、含量及临床疗效等方面均与天然牛黄几乎完全一致,并且质量稳定、可控,实现了牛黄的工业化生产。2004年国家食品药品监督管理局(CFDA)批准体外培育牛黄可等量代替天然牛黄使用。2012年,CFDA发布通知要求,对国家药品标准处方中含牛黄的临床急重病症用药品种,包括安宫牛黄丸、大活络丸等38个品种,可将处方中的牛黄以培植牛黄或体外培育牛黄等量替代,但不得使用人工牛黄替代。

统计建国以来至2015年12月间发表的牛黄及其替代品的研究论文,变化趋势和总文献比例见图1。从文献分布来看,1980年之后牛黄的研究呈现逐渐增加的趋势,牛黄的研究在1991-1995年间达到顶峰,之后稍有下降,但趋于平稳。人工牛黄研究也呈逐年增加的趋势。培植牛黄的出现使天然牛黄的来源增加,研究如何通过手术的方法增加牛黄在体内形成的文献逐年增多,在20世纪90年代文献研究达到顶峰,但由于操作繁琐,形成年限较长,研究热度也在逐年降低。体外培育牛黄出现之后,由于种种优点及可替代性,发展较快,虽然出现时间短,但研究文献逐年增加,正在成为目前牛黄研究的热点。总体来讲,截止2015年底,以牛黄研究的文献最多,占53%;其次为人工牛黄和培植牛黄,而体外培育牛黄因为20世纪末才发明,使用年代较短,研究文献偏少,但是增长较快(图2)。

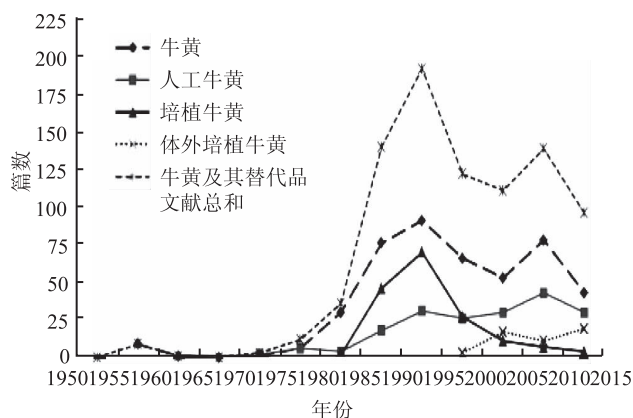


图1 现代牛黄及其替代品研究论文量的变化趋势

Fig. 1 Trends of literature variation of *Calculus Bovis* and its substitutes in modern times

收稿日期 2016-09-10 修回日期 2016-10-04

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

作者简介 张程亮(1981-),男,河北井陉人,在读博士,主要从事临床药学工作。电话:027-83663519, E-mail: ph3719@aliyun.com。

通信作者 刘东(1969-),男,湖北武汉人,主任药师,博士,主要从事中药药理学研究。电话:027-83663641, E-mail: ld2069@outlook.com。

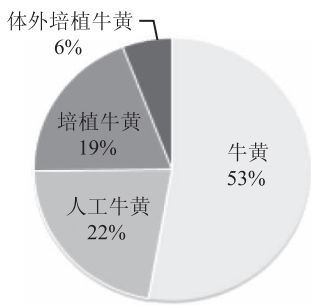


图 2 现代牛黄及其替代品研究论文总数所占比例
Fig. 2 Proportion of total research literature of *Calculus Bovis* and its substitutes in modern times

2 牛黄研究文献的类型分布

以 Pubmed、中国知网 (CNKI)、万方、维普等中文数据库为数据统计来源,以建国以来至 2015 年 12 月的文献为资料来源,采用“牛黄”或“*Calculus Bovis*”为关键词进行检索,获取牛黄的所有文献。剔除抄袭或重复发表、科普类、相关统计指标不全以及膳食保健类文献,共检索到符合标准的相关文献 2 149 篇,按主题进行分类统计,结果见表 1。

表 1 文献类型分布

Tab. 1 Type distribution of the literatures

文献主题类型	篇数	占总文献比例/%
质量控制	726	33. 78
临床研究	556	25. 87
药理机制	308	14. 33
不良反应	180	8. 38
药物剂型	144	6. 70
综述	126	5. 86
药动学	9	0. 42
其他	100	4. 65
合计	2 149	100. 00

从统计的牛黄文献量及其分布类型来看,质量控制和临床研究方面的文献量最多,其次是药理机制和不良反应方面的文献,药动学的研究文献极少。其他类中包括体外牛黄的制备及影响因素、牛黄对牲畜疾病的治疗等报道。

3 牛黄的质量控制

牛黄是由多种成分组成的复合物,成分复杂,包含胆红素类、胆汁酸类、氨基酸类、无机元素类等,牛黄及其替代品之间成分和含量存在一定的差别。牛黄质量控制类文章多达 726 篇,这也折射出牛黄及其替代品之间药学鉴定技术以及不同复方制剂中牛黄含量评价

的需要。从图 3 中也可看出,质量控制类文献呈逐年增多的趋势。

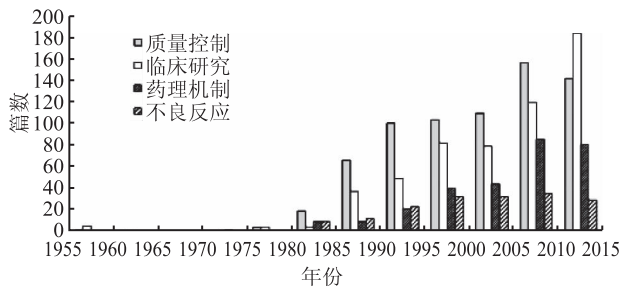


图 3 现代牛黄研究文献中主要文献类型的统计概况
Fig. 3 Statistical survey on the main type of the literature on the study of *Calculus Bovis* in modern times

1963 年版《中华人民共和国药典》首次记载牛黄,以外观、手感、气味等辨识牛黄,随后到 1985 年版,牛黄的质量标准项目也仅有性状和鉴别,但增加了薄层色谱、化学反应鉴别项目。直至 1990 年版《中华人民共和国药典》,新增了胆酸、胆红素的含量测定,提高了牛黄鉴定的质量标准^[8]。2015 版《中华人民共和国药典》,改善了胆酸和胆红素的含量测定方法,使质量控制更准确,并增加了水分、总灰分、游离胆红素的检查。但对于牛黄含有如此复杂的成分,仅以胆酸和胆红素含量作为质量控制标准,并不符合当今中药学的发展趋势。因而在分析鉴定方面,学者们开始尝试测定牛黄及其替代品中如胆汁酸、牛磺酸等的其他成分进行扩大范围的质量标准建立^[9-10],牛黄、牛黄替代品及牛黄复方制剂的指纹图谱的研究也在开始逐渐兴起^[11-12]。近红外光谱、粉末 X 衍射、高效毛细管电泳等现代仪器的采用对牛黄进行质量控制,也取得了一定成果^[13]。未来更好的质量控制将是牛黄及其复方制剂走向国际化、现代化的必然趋势。

4 牛黄复方剂型的研究

牛黄的传统剂型以丸剂和散剂为主,基本采用原药材粉碎入药,由于牛黄成分复杂,并且含有难溶性成分,具有药材用量大、崩解延迟、起效缓慢等缺点。一些研究人员尝试通过现代药剂学技术对牛黄制剂进行改进,制成片剂、胶囊剂、注射剂、微丸、透皮吸收剂、靶向制剂等,以期提高患者用药顺应性,提高生物利用度和改善药效,见表 2。其中安宫牛黄方的剂型改造是研究较多的复方之一。

安宫牛黄方是古代流传下来的急救名方,研究者对此方甚为重视,在剂型方面也研究较多,报道颇丰。目前上市的临床剂型有安宫牛黄丸、散、片、栓和胶囊,

但因存在吸收慢、用药剂量难以掌握的问题,将安宫牛黄丸演化改造,制备成清开灵注射液^[14],注射给药,发挥疗效较快。杨敏茹等将安宫牛黄方制备成固体分散体,并采用粉末直接压片的方法制备安宫牛黄片,避免湿法制粒过程中湿热的影响,提高制剂的稳定性^[15]。安宫牛黄方可治疗神经系统疾病,而鼻腔给药具有吸收迅速、顺应性好、起效快、避免首关效应、实现脑靶向的特点。黄惠峰^[16]制备安宫牛黄鼻用脑靶向脂质微球,改善了其溶解性,提高了其鼻腔吸收。

表 2 牛黄复方剂型研究概况

Tab. 2 Research profile on compound dosage forms of *Calculus Bovis*

剂型	代表性药物
普通制剂	
散剂	牛黄清肺散、牛黄千金散、小儿牛黄散、小儿牛黄清肺散
丸剂	牛黄解毒丸、牛黄上清丸、安宫牛黄丸、牛黄清胃丸
片剂	牛黄解毒片、牛黄上清片、万氏牛黄清心片、牛黄抱龙片
胶囊	人工牛黄甲硝唑胶囊、复方牛黄消炎胶囊、牛黄清热胶囊
口服液	牛黄蛇胆川贝液
颗粒剂	小儿牛黄颗粒
栓剂	安宫牛黄栓、牛黄痔清栓
软胶囊	牛黄蛇胆川贝软胶囊、牛黄解毒软胶囊
新剂型	
微丸	万氏牛黄清心微丸、牛黄上清微丸
透皮制剂	小儿牛黄退热巴布贴
靶向制剂	安宫牛黄鼻用脑靶向制剂

由于牛黄及其替代品自身理化性质的局限性,会

限制其药效的发挥。普通剂型吸收较少,生物利用度低,难以满足药效的发挥,且浪费药物。未来制剂工艺的发展,大量制剂新技术与新剂型的采用将不断提高牛黄的药效及生物利用度。

5 牛黄方剂文献概况

目前已上市的 80 多个含牛黄的药品均为牛黄中药复方制剂。由于牛黄复方较多,表 3 列举了文献报道篇数排名前 10 位的牛黄复方。除此之外,在部分西药如抗感冒、解热镇痛类药物中也含有牛黄及其替代品,常见的小儿氨酚黄那敏颗粒、人工牛黄甲硝唑胶囊等,均为牛黄与西药的联合复方,具有较好疗效,使用广泛,但本文将不涉及此类复方。统计结果显示,安宫牛黄方和牛黄解毒方研究所占比例较大,分别有 451, 409 篇文献报道,两者共占牛黄方剂总文献报道的 40.02%。安宫牛黄方和牛黄解毒方不但是复方牛黄的主要用药,也是牛黄复方制剂用于心脑血管系统、神经系统和消化系统的主要用药。

安宫牛黄方出自清代吴鞠通《温病条辨》,是热入心包、神昏窍闭之危症的抢救药品,为古代流传下来的急救名方,由牛黄、麝香、犀角、黄连等 11 味中药组成,是中医治疗高热症的“瘟病三宝”之一^[17]。其具有清热解毒、镇惊开窍之功效,协同其他疗法对脑炎、脑出血、脑缺血后损伤等脑病及所致的高热昏迷有独特的疗效^[18]。牛黄解毒方源于元代《咽喉脉证通论》,至今已有 800 多年历史,由牛黄、雄黄、石膏等 8 味中药组成^[19],是中成药清热解毒剂的代表药,功效好,是老百姓家中常备药,但近年来其安全性问题也引起人们的广泛关注^[19-20]。

6 牛黄及其方剂的药理与临床研究

牛黄为传统名贵中药,经过两千多年的探索,积累

表 3 文献报道量前 10 位的牛黄复方

Tab. 3 Top 10 of the reported publications of *Calculus Bovis* prescriptions

牛黄复方	篇数	占总文献比例/%	主治功效
安宫牛黄方	451	20.99	高热烦躁、神昏谵语、卒中、昏迷、脑炎、脑膜炎
牛黄解毒方	409	19.03	扁桃体炎、牙龈炎、口腔溃疡、结膜炎
牛黄上清方	79	3.67	便秘、咽炎、扁桃体炎、口腔溃疡、眩晕
牛黄降压方	62	2.88	高血压
牛黄消炎方	55	2.56	疳、疖、咽炎
牛黄清心方	47	2.19	癫痫、抽动症、眩晕、高热惊厥
小儿牛黄清心方	35	1.62	小儿内热、急惊痰喘、四肢抽搐、神志昏迷
万氏牛黄清心方	27	1.26	高热惊厥、神昏谵语
牛黄宁宫方	26	1.21	癫痫、高热惊厥、精神分裂症、中耳炎、失眠
牛黄醒脑方	23	1.07	乙型脑炎、流行性脑脊髓膜炎所致的神昏谵语、抽搐惊厥

了宝贵的临床实践经验,明确了牛黄多方面的治疗效果。在临床研究和药理机制研究领域,统计的文献量分别为 556 篇和 308 篇,占总文献量的 40.20%,比例较大。从图 3 也可看出,两方面的研究呈逐年增加的趋势。临床和药理机制研究也从多方面展开,除了传统功效外,在功能主治上也有了新的突破,有利于将牛黄治疗作用发扬光大。

《神农本草经》中记载牛黄“主惊痫,寒热,热盛狂瘵,除邪逐鬼。生平泽。”《名医别录》有“疗小儿诸痫热,口不开;大人狂癫。有堕胎”。唐代孙思邈在《千金翼方》中论牛黄之功效为“益肝胆,定精神,除热,止惊痢,辟恶气,除百病”。明代李时珍在《本草纲目》对牛黄功效进行了诸多总结,且有“痘疮紫色,发狂谵语者可用”的新论述。2015 年版《中华人民共和国药典》将牛黄的功能主治归纳为“清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒。用于热病神昏、中风痰迷、惊痫抽搐、癫痫发狂、咽喉肿痛、口舌生疮、痈肿疔疮。”

牛黄药理作用广泛,通过现代药理学方法对牛黄及其替代品的药理作用、作用机制及物质基础进行研究,发现其不仅具有镇静、抗惊厥、增强免疫、抗炎、抗

氧化等作用,还有抗心律失常、利胆护肝、抗肿瘤、抗衰老等作用^[21],见表 4。

临床研究结果显示,牛黄复方制剂作用系统的报道较为集中,主要在神经系统、心脑血管系统和消化系统,见表 5。神经系统、心脑血管系统和消化系统分别有 143,139,109 篇,分别占牛黄复方制剂文献量的 25.72%,25.00%,19.60%,三者共占复方制剂文献量的 70.32%;另外在呼吸系统感染、皮肤及其附件疾病、泌尿系统及肿瘤等方面都有一定的应用。

牛黄复方制剂在治疗神经系统疾病的研究较多,主要功效为清热解毒、安神熄风、镇静开窍,主治眩晕、高热惊厥、高热烦躁、癫痫、精神分裂症、失眠、神志昏迷等,如安宫牛黄丸、牛黄清心丸、牛黄宁宫片。牛黄具有镇静、抗惊厥、治疗卒中和保护脑血管作用,其机制可能与增加中枢抑制性神经递质,降低脑内丙二醛(MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,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^[22-23]。临床试验显示,治疗急性脑卒中时,采用综合抢救措施外,加用安宫牛黄丸效果明显优于单纯的常规综合抢救措施^[24]。动物模型研究表明,

表 4 牛黄药理机制研究概况
Tab. 4 Research profile on pharmacological mechanism of *Calculus Bovis*

药理作用	篇数	占药理机制 文献比例/%	主要作用
心脑血管及血液系统作用	108	35.06	抗心肌缺血、改善脑水肿和脑损伤、心肌与脑的保护作用
解热镇痛抗炎作用	58	18.83	解热、镇痛、抗炎
中枢神经系统作用	56	18.18	镇静、抗惊厥
抗肿瘤	20	6.49	抗宫颈癌、肝癌、卵巢上皮癌、乳腺癌等
消化系统作用	19	6.17	利肝护胆、抗口腔纤维化、解除肠痉挛
免疫系统作用	6	1.95	增强免疫力
呼吸系统作用	5	1.62	抗急性肺损伤、抗肺纤维化
其他作用	36	11.69	抗氧化、抗衰老

表 5 牛黄复方制剂临床研究概况
Table. 5 Research profile on clinical studies of *Calculus Bovis* prescriptions

作用系统	篇数	占临床研究 文献比例/%	主要治疗疾病
神经系统	143	25.72	眩晕、高热惊厥、烦躁、癫痫、精神分裂症、失眠、神志昏迷
心脑血管系统	139	25.00	脑缺血、高血压、出血性脑卒中、脑损伤、流行性乙型脑炎、脑梗死
消化系统	109	19.60	口腔溃疡、牙龈炎、小儿消化不良、便秘
呼吸系统	69	12.41	上呼吸道感染、流行性感冒、肺炎、止咳
皮肤及其附件	64	11.51	银屑病、痈、疖
泌尿系统	4	0.72	膀胱炎、尿毒症、急性肾衰竭
其他	28	5.04	抗肿瘤、阴道炎

安宫牛黄丸可抑制脑出血后炎症反应,保护脑出血后组织损伤,对脑缺血后再灌注具有保护作用^[25]。

牛黄复方在心脑血管系统主要用于脑缺血、高血压、出血性脑卒中、脑损伤、流行性乙型脑炎等,如牛黄降压丸、安宫牛黄丸、牛黄醒脑液等。牛黄可明显降低家兔、猫和大鼠的血压,增强蟾蜍正常心脏及多种心衰模型心脏的心肌收缩力^[21]。此外,牛黄还可预防由蟾酥导致的肝脏毒性,恢复失常心律,发挥调钙、抗氧化作用^[26]。临床试验研究表明牛黄降压丸具有明显降压作用,总有效率 97.44%。马慧娟等^[27]研究显示牛黄降压丸在抗高血压同时能明显改善心功能,且无明显毒副反应。其降压机制可能为降低交感神经活性及改善血管内皮功能^[28]。

在消化系统方面,主要用于治疗口腔溃疡、牙龈炎、小儿消化不良、便秘等,如牛黄解毒片、牛黄上清丸。现代药理研究表明,牛黄具有解热、镇痛、抗炎的作用^[21]。本课题组发现体外培育牛黄对大鼠胆汁淤积及溃疡性结肠炎造成的肝脏、小肠损伤均具有良好的保护作用^[29-30]。孟海琴等^[31]研究表明牛黄解毒片对蛋清诱发大鼠足趾水肿、对巴豆油诱发的小鼠耳肿胀及对醋酸诱发小鼠腹腔炎症均有明显的抑制作用。体外研究显示其对革兰阳性球菌具有较强的抑菌活性。

在呼吸系统方面,牛黄复方制剂主要用于治疗上呼吸道感染、流行性感、肺炎等,尤其是小儿感冒,如小儿牛黄清心散、小儿牛黄清肺散、牛黄蛇胆川贝液等。牛黄具有呼吸兴奋和祛痰的作用,体外培育牛黄可有效预防血吸虫引起的家兔肺部损伤,机制可能为改善肺部微循环及减少细胞外基质^[32]。多项报道研究显示,牛黄清心散联合其他药物治疗相比单独使用其他感冒药,疗效明显增强^[33-34]。小儿牛黄清心散中体外培育牛黄和冰片可透过血脑屏障,抑制中枢,保护大脑,起到镇静抗惊厥作用^[35]。

此外,牛黄还具有一定的抗肿瘤作用。1975 年发表第一篇人工牛黄抗肿瘤作用的研究,发现其对小鼠移植性肿瘤具有良好的效果^[36]。1981 年,顾德辛等^[37]发现直接应用麝香对肿瘤无抑制作用,而由牛黄和麝香联合组成的西黄丸能增强对单核吞噬细胞系统的激活作用而具有良好的肿瘤抑制效果。1990 年,孙桂芝等^[38]对 157 例晚期恶性肿瘤患者使用西黄丸治疗进行了临床观察,缓解率 4.5%,稳定率 85.3%,抗肿瘤效果较好。在随后 25 年中,对西黄丸抗肿瘤作用进行了大量研究,部分揭示了其抗肿瘤作用机制^[39]。西黄丸是清代名医王洪绪的祖传秘方,其疗效确切,已

大量使用于临床,广泛用于消化道、血液系统、乳腺等多种恶性肿瘤的治疗^[40]。

总之,牛黄及其替代品的药理研究取得了较大的进展,在药理作用和临床应用方面突破了牛黄传统功效和适应证,对扩大牛黄及其替代品的临床应用具有重要意义。而目前针对单味牛黄及其替代品作用的临床和实验研究还较少,且多数研究停留在一般药理学、药效学等较低水平上,缺乏较深入的机制研究。虽然复方牛黄制剂的研究更多,但也存在同样的问题。未来药理研究,可由简入繁,由易到难,从单方到复方,从药效-通路-靶点的思路深入研究,将全面揭示牛黄及其复方制剂的作用机制。单味牛黄成分相对简单,深入研究和探讨牛黄的分子作用途径和靶点,将为复方的研究奠定基础。此后可在中医基本理论指导下,研究复方牛黄制剂的有效组分及其作用机制。

7 牛黄及其方剂的不良反应

自 1974 年^[41]第一篇有关牛黄及其复方制剂的不良反应报道以来,文献量呈逐年增多的趋势,见图 3。砷中毒、变态反应、药物依赖以及累及各个器官系统的反应,给患者健康造成严重损伤,临床应用需引起普遍的重视,而报道较多、较为严重的即为牛黄解毒片的砷中毒反应。

牛黄解毒片砷中毒与其含雄黄有关。雄黄为含砷化合物,毒性较强,用量较大,据报道,牛黄解毒片中雄黄的日服用剂量标准已超出了《中华人民共和国药典》规定的最大服用量 3 倍。雄黄在解毒片(丸)中的功效值得商榷。研究发现小鼠实验中去雄黄解毒片与等剂量的牛黄解毒片抗流感病毒作用相当^[42]。而单方或复方雄黄制剂,可溶性砷的浓度极低,表现出与治疗有关正向生物活性,故雄黄的存废问题需更深入的研究,待其安全性、作用机制、疗效等问题解决后,才能更好地评价其药用价值。

牛黄及其复方制剂变态反应主要表现为各型皮疹、Stevens-Johnson 综合征及过敏性休克^[43],其中最为严重的过敏性休克有引起患者死亡的报道^[44],需引起临床医师的高度重视。近年来中药引起的药物性肝损伤已成为人们关注的焦点之一,牛黄解毒片与牛黄降压丸均见相关报道^[45-46],或将成为牛黄及其复方制剂发展的制约因素,深入的肝毒性发病机制研究具有重大意义^[47]。其次,累及消化、泌尿、神经等各系统的不良反应也给患者造成严重损伤。研究表明,人工牛黄与其他西药联用时可影响相应药物的药动学性质,改变药物在体内的分布^[48],因此,临床医护人员用药时应注意药物的配伍禁忌,向患者详细介绍牛黄制剂

的注意事项,提高用药安全意识,减少药源性疾病的发生^[43]。

8 其他

牛黄成分复杂,而其药效物质基础尚不明确,所以其药动学研究也极少,仅有 8 篇文献,其中多以牛黄制剂中砷的体内吸收分布研究为主,也与其毒性研究密切相关^[49-50]。赵艳红等^[51]研究了天然牛黄与安宫牛黄丸中 4 种胆汁酸成分在小鼠体内药动学过程,发现安宫牛黄丸和天然牛黄中牛磺胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、胆酸在小鼠部分组织中分布存在明显差异。胆红素类与胆汁酸类是牛黄中的两大主要活性成分,已有部分研究揭示了单一成分胆汁酸的作用^[52],但牛黄整体药效物质研究较少,也给药动学的研究带来不便。因此阐明牛黄药效物质基础,分析主要成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程,将是未来牛黄及其方剂研究的重点领域。

9 结束语

纵观牛黄及其复方制剂的应用历史和现代文献报道,证明牛黄这一传统悠久的中药具有多方面的治疗作用。现代以来,运用先进的生物医学方法,在牛黄资源鉴定、化学成分、药效药动、药理毒理、药物剂型、临床疗效等方面的研究取得了进步,但在质量控制、药动学、药理作用机制、剂型设计等方面还存在诸多不足,尤其是药效物质基础与药动学的研究,不能满足牛黄现代化发展的需求。未来发展中,全面系统的研究将为牛黄更好地用于疾病的治疗做出贡献。当然本研究是基于已发表文献的统计分析,某些含有牛黄而未在题名中体现的复方研究并未统计在内,研究方法存在局限性,不能兼顾整个牛黄产业链的发展,但在某种程度上仍然反映了牛黄的整个发展历程,以此为牛黄未来的研究提供参考。

参考文献

- [1] KONG W J, XING X Y, XIAO X H, et al. Multi-component analysis of bile acids in natural *Calculus Bovis* and its substitutes by ultrasound-assisted solid-liquid extraction and UPLC-ELSD [J]. *Analyst*, 2012, 137 (24):5845-5853.
- [2] TAKAHASHI K, AZUMA Y, SHIMADA K, et al. Quality and safety issues related to traditional animal medicine: role of taurine[J]. *J Biomed Sci*, 2010, 17(Suppl 1): S1-S44.
- [3] 吴小莉. 扁鹊与牛黄[J]. *中国社区医师*, 2010, 24 (27):25.
- [4] 孟淑芹,刁墨芝,杨桂芳. 天然牛黄的几种鉴别方法[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(1):47.
- [5] 赵艳红,阮金秀. 牛黄及其代用品的药理作用及临床应用[J]. *军事医学科学院院刊*, 2007, 31(2):175-178.
- [6] 林如忠. 牛黄的"人工培植"与研究[J]. *中药材*, 1980, 3(1):21-25.
- [7] 蔡红娇,裘法祖,刘仁则. 体外培育牛黄的药学研究[J]. *中国天然药物*, 2004, 2(6):19-22.
- [8] 苗椿梅,周富荣,张雪梅,等. 漫谈牛黄及其代用品[J]. *中国现代中药*, 2013, 15(12):1106-1108.
- [9] SHI Y, XIONG J, SUN D, et al. Simultaneous quantification of the major bile acids in artificial *Calculus Bovis* by high-performance liquid chromatography with precolumn derivatization and its application in quality control[J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(16):2753-2762.
- [10] PENG C, TIAN J, LV M, et al. Development and validation of a sensitive LC-MS-MS method for the simultaneous determination of multicomponent contents in artificial *Calculus Bovis* [J]. *J Chromatogr Sci*, 2014, 52 (2):128-136.
- [11] KONG W, WANG J, ZANG Q, et al. Fingerprint-efficacy study of artificial *Calculus Bovis* in quality control of Chinese materia medica[J]. *Food Chem*, 2011, 127(3): 1342-1347.
- [12] 王文燕,赵强,张铁军,等. 牛黄降压丸的高效液相指纹图谱研究[J]. *中草药*, 2010, 41(1):56-57.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 5-8, 70-71, 173-175.
- [14] 北京中医学院中药系安宫牛黄丸剂改专题研究小组. 安宫牛黄丸新剂型的研究——清开灵的试制及其质量的检查[J]. *新医学杂志*, 1975, 7(8):12-13.
- [15] 杨敏茹,林瑶,王荣,等. 安宫牛黄片粉末直接压片法工艺研究[J]. *中国药师*, 2011, 14(9):1281-1283.
- [16] 黄惠锋. 安宫牛黄鼻用脑靶向制剂的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009:8-147.
- [17] 王金华,叶祖光. 安宫牛黄丸研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(2):28-31.
- [18] 崔爱瑛. 安宫牛黄丸的药理及临床研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20):341-344.
- [19] 封玉玲,苗加伟,李晶,等. 牛黄解毒片的安全性评价[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(17):3221-3225.
- [20] 赵胜利,钟露苗. 牛黄解毒片的不良反应及其安全性综述[J]. *中国药物警戒*, 2006, 3(4):193-194.
- [21] 吴涛,张程亮,蔡红娇,等. 牛黄及体外培育牛黄的药理作用研究进展[J]. *中国药师*, 2014, 17(8):1396-1399.
- [22] 曹红霞. 牛黄及其相关中药制剂脑保护作用的实验研究进展[C]. 甘肃省中医药学会 2010 年会员代表大会暨学术年会论文汇编, 2010:87-89.

- [23] 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 Ethnopharmacol, 2016, 192(2):390–397.
- [24] 罗清运. 安宫牛黄丸治疗急性中风 32 例疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(10):45–46.
- [25] 张伟骏, 黄燕. 安宫牛黄丸治疗急性脑中风的现状概述[J]. 中成药, 2015, 37(9):2019–2022.
- [26] 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 Toxicol Pathol, 2012, 64(5):417–423.
- [27] 马惠娟, 周春芬. 牛黄降压丸改善心功能的临床疗效观察[J]. 中草药, 2001, 32(4):57–59.
- [28] 王存选, 张刚, 王玥坤. 牛黄降压丸的临床研究概况[J]. 医学综述, 2009, 15(15):2342–2344.
- [29] 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 Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:469–506.
- [30] LIU D, WU T, ZHANG C L, et al. Beneficial effect of *Calculus Bovis* Sativus on 17alpha-ethynylestradiol-induced cholestasis in the rat[J]. Life Sci, 2014, 113(1/2):22–30.
- [31] 孟海琴, 都兴稼, 高玉刚, 等. 牛黄解毒片的抗炎、抑菌作用研究[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(12):747–749.
- [32] LI T, YANG Z, CAI H J, et al. Effects of *in vitro* cultivated *Calculus Bovis* compound on pulmonary lesions in rabbits with schistosomiasis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(6):749–754.
- [33] 宫惠生. 小儿牛黄清心散治疗小儿上呼吸道感染的临床治疗观察[J]. 大家健康(学术版), 2014, 8(15):13.
- [34] 印芳颖, 张小飞, 钟英杰, 等. 小儿牛黄清心散治疗小儿急性上呼吸道感染的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(5):497–498.
- [35] 陈英芳, 耿少怡, 林燕, 等. 小儿牛黄清心散治疗小儿上呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(2):171–172.
- [36] 江西医学院解剖学教研组. 人工牛黄抗肿瘤作用的研究[J]. 新医实践, 1975, 4(Z1):8–15.
- [37] 顾德辛, 王瑛, 田方, 等. 麝香及其成药犀黄丸的免疫药理研究[J]. 中成药研究, 1981, 12(1):31–34.
- [38] 孙桂芝, 王桂绵, 唐文秀, 等. 加味犀黄丸治疗晚期恶性肿瘤 157 例临床观察[J]. 中医杂志, 1990, 2:44–45.
- [39] 孙晓霞, 孟静岩, 王威, 等. 西黄丸治疗恶性肿瘤的基础与临床研究现状[J]. 天津中医药, 2013, 30(1):60–63.
- [40] 何欣, 黄立中. 西黄丸临床应用及实验研究进展[C]//西黄丸临床应用研究论文集. 北京:北京同仁堂科技发展有限公司, 2009:197–199.
- [41] 张津生. 牛黄解毒片引起过敏反应一例[J]. 天津医药, 1974, 8:384.
- [42] 杨士友, 裴月梅, 梁启勇, 等. 去雄黄牛黄解毒片抗菌及解热作用研究[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(4):9–11.
- [43] 赵娟, 刘朝江. 牛黄解毒片不良反应文献分析[J]. 西藏科技, 2008, 10:43.
- [44] 杨义, 孙淑波, 雷力力, 等. 牛黄解毒片致患儿过敏性休克死亡 1 例[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(2):147.
- [45] 孙博平, 胡罡, 赵欣. 牛黄解毒片致药物性肝病 1 例[J]. 山东医药, 2005, 45(20):79.
- [46] 曹明雪, 刘淼, 吴荣荣, 等. 牛黄降压丸致药物性肝损害 1 例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(7):442.
- [47] 陈宇征, 吕文良. 中药导致药物性肝损伤的机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(11):1476–1478.
- [48] PENG C, LV M, TIAN J, et al. Herb-drug pharmacokinetic interaction of artificial *Calculus Bovis* with diclofenac sodium and chlorpheniramine maleate in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(7):1064–1072.
- [49] 王金华, 叶祖光, 梁爱华, 等. 安宫牛黄丸中汞、砷在正常和脑缺血模型大鼠体内的吸收与分布研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7):56–59.
- [50] 李珺, 袁倬斌, 韩树波, 等. 安宫牛黄丸中汞、砷的存在形式及其吸收与排泄[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(5):647–651.
- [51] 赵艳红, 孔爱英, 张振清, 等. 天然牛黄和安宫牛黄丸中胆汁酸的药代动力学研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(5):344–348.
- [52] 贾静, 孙佳明, 臧浩, 等. 天然牛黄化学成分及药理活性研究进展[J]. 吉林中医药, 2013, 33(3):271–274.