

安宫牛黄丸的药理及临床研究进展

崔爱瑛*

(连云港市妇幼保健院药剂科,江苏 连云港 222006)

[摘要] 作为久负盛名的中药急救药品,安宫牛黄丸协同其他疗法对脑炎,中风,脑出血、脑缺血性损伤等脑病及所导致的高热昏迷有独特的疗效,现代药理实验表明安宫牛黄丸对大鼠急性期脑出血、脑缺血损伤有较好的保护作用,对闭合性脑损伤大鼠的脑水肿、脑缺血缺氧状态等有一定的积极作用,另外安宫牛黄丸对脓毒症大鼠也有一定的干预作用。但由于安宫牛黄丸组方中含有雄黄(砷)和朱砂(汞),其安全服用尤为重要,本文从安宫牛黄丸的现代药理作用、临床应用等方面阐述它的研究现状,旨在为合理应用安宫牛黄丸提供新的思路 and 参考。

[关键词] 安宫牛黄丸; 药理作用; 临床应用

[中图分类号] R285.5;R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)20-0341-04

Recent Pharmacologic Actions and Clinical Applications
of Angong Niu Huang Wan

CUI Ai-ying*

(Department of Pharmacy, Lianyungang Maternity and Infant Health Hospital, Lianyungang 222006, China)

[Abstract] As a famous traditional Chinese medicine, Angong Niu Huang Wan is used for treatment of various diseases, such as encephalitis, apoplexy, cerebral hemorrhage, ischemic cerebral injury and so on. It also has unique effect on coma, hyperpyrexia induced by cerebral diseases. Pharmacology studies on Angong Niu Huang Wan reveal its versatile activities on encephalopathy, like cerebral hemorrhage, ischemia injury, sepsis and so on in animals. The safe application of Angong Niu Huang Wan appears to be utmost important due to the contained realgar (As) and cinnabar (Hg). This article describes the progress in studies of Angong Niu Huang Wan, including pharmacologic actions and clinical applications, to provide a new thinking and reference to the further

[收稿日期] 20120504(326)

[通讯作者] * 崔爱瑛,副主任药师,从事临床药学,Tel:13961398008,E-mail:cuiaying_8008@163.com

[22] 刘勇,陈娟. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻 45 例 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):181.

[23] 孙付军,黄伟克,李晓晶,等. 半夏白术天麻汤化裁方治疗高脂血症的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):169.

[24] 张怡文,汪六英,张颖,等. 苍术类药材提取物对外对成骨细胞增殖及酶活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):226.

[25] 杨立新,王维皓,冯伟红,等. 苍术油定性定量方法 [J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(10):16.

[26] 中国药典[S]. 2010:150.

[27] 庞靖祥,韩金祥. 中药四性研究现状与思考 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6):282

[28] 吴嘉瑞,张冰,叶恩培,等. 基于数据库分析的颜正华消化系统用药总体规律研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):242.

[29] 易东阳,马玲. 城口平术的品种研究 [J]. 中国野生植物资源,2011,30(6):57.

[30] 胡世林,冯学锋,吉力,等. 苍术及其异域变种 [J]. 中草药,2000,31(10):781.

[31] 巢建国,谈献和,张瑜,等. 茅苍术快速繁殖 [J]. 中药材,2001,24(7):473.

[32] 林淑芳,郭兰萍,黄璐琦,等. 野生药材资源可持续利用的策略初探 [J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(4):71.

[责任编辑 邹晓翠]

utilization of Angong Niuhuang Wan.

[Key words] Angong Niuhuang Wan; pharmacologic actions; clinical applications

安宫牛黄丸,出自清·吴瑭《温病条辨》,是中医治疗高热症的“温病三宝”之一^[1],素有“救急症于即时,挽垂危于顷刻”之美誉。其主要成分为牛黄、郁金、犀角、麝香、黄连、黄芩、生栀子、朱砂、珍珠、冰片、明雄黄 11 味药,全方具有清热解毒、镇惊开窍之功效。临床疗效观察表明,安宫牛黄丸协同其他药物治疗中风、脑炎等脑病及所导致的高热昏迷均有独特的疗效^[2-3]。而现代药理实验表明,其对动物急性脑出血、脑缺血、脑外伤、及脓毒症等有良好的治疗效果^[4]。现就近年来有关安宫牛黄丸的药理和临床研究进行归纳,为合理应用安宫牛黄丸提供参考。

1 安宫牛黄丸的药理研究

1.1 安宫牛黄丸对脑出血模型大鼠的影响 脑出血性损伤是安宫牛黄丸的主要适应症之一,临床研究证实,脑出血患者在西医常规治疗的基础上应用安宫牛黄丸口服,鼻饲或者灌肠疗效肯定,它能促进患者清醒、增加存活率等^[2-3]。付宪文^[5]等采用 SD 大鼠尾动脉切开取血法,在立体定向仪下将 100 μL 自体非抗凝血注入大鼠右侧内囊制成大鼠脑出血模型,结果发现安宫牛黄丸对大鼠脑出血后脑损害有保护作用,其作用机制可能是通过降低兴奋性氨基酸的表达来实现的。杨文清^[6]等发现安宫牛黄丸能明显减少大鼠脑出血急性期脑组织中 NO 含量,明显降低一氧化氮合酶(NOS)活性,对脑出血急性期的大脑具有保护作用。

采用大鼠右侧尾壳核内注入胶原酶所致脑出血模型,显示安宫牛黄丸对大鼠脑出血损伤有保护作用^[7-8]。殷妮娜^[9-10]等采用自体股动脉注入尾状核致大鼠脑出血模型,显示安宫牛黄丸能有效地抑制大鼠脑出血后脑组织基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,同时能改善大鼠神经功能障碍,明显降低脑出血后脑含水量,减轻脑水肿。2011 年,殷妮娜^[11]等采用同样模型,同样给药方法,观察到安宫牛黄丸能有效地降低大鼠脑出血后肿瘤坏死因子(TNF-α)的表达,抑制脑出血后的炎症反应。综上所述,安宫牛黄丸能抑制 MMP-9、TNF-α 因子等的表达,减轻脑水肿,抑制脑出血后炎症反应,可能与其对抗脑出血损伤有关。刘远新^[12-14]等观察安宫牛黄丸能有效地改善自发性高血压大鼠脑出血后神经功能缺损症状,抑制血压继发性升高,对自发性高血压大鼠脑出血有一定的治疗作用。刘婷^[15]等研究发现安宫牛黄丸能够减轻原发性高血压脑出血急性期的脑组织损伤。可见,安宫牛黄丸对脑出血的急性动物模型有一定的预防和治疗作用,其具体作用途径和机制可能是多方面的,有待于进一步研究。

1.2 安宫牛黄丸对脑缺血模型大鼠的影响 刘宗涛^[16-17]等研究发现,采用线栓法建立大鼠局灶性脑缺血大鼠脑损伤模型,发现安宫牛黄丸可以改善全血黏度、血浆黏度;明显提高血小板聚集率、红细胞聚集指数等,证明安宫牛黄丸可起到保护缺血性大鼠脑损伤作用。2011 年,李继彬^[18]等采用

相同实验考察安宫牛黄丸结合常规西药对缺血性中风大鼠的影响,发现安宫牛黄丸能显著降低大鼠急性期血清促炎性细胞因子炎症性细胞因子的含量,缩短大鼠恢复清醒时间,缩小脑梗死体积。可见,安宫牛黄丸对大鼠脑缺血的急性动物模型有一定的保护作用。

1.3 其他药理作用 现代药理实验和临床研究证明,安宫牛黄丸在颅脑损伤病症,脓毒症等的救治中有较为明显的疗效,谢裕华^[19]和徐震^[20]等通过 Feeney 法建立闭合性脑损伤模型,发现安宫牛黄丸可以明显减轻脑水肿,改善脑缺血缺氧状态,保护血脑屏障,从而修复受损的神经系统;张丹^[21]和李俊^[22]等利用盲肠结扎穿孔法建立大鼠脓毒症模型,结果显示安宫牛黄丸对脓毒症有一定的干预作用。

2 临床研究进展

2.1 治疗病毒性脑炎 病毒性脑炎,其主要特点为脑实质损害征象,同时伴随着不同程度的脑膜反应以及颅内压增高的症状,喻平丽^[23]等将 30 例病毒性脑炎住院患儿随机分为对照组(17 例)和治疗组(13 例),在两组同时给予西医常规治疗的基础上,治疗组再口服或鼻饲安宫牛黄丸,结果显示治疗后症状,体征改善及病程等方面疗效满意,明显优于对照组,两者有显著性差异($P < 0.05$)。要建明^[24]采用随机对照方法将 92 例重症病毒性脑炎患者分为治疗组和对照组,在两组同时给予西药治疗的基础上,治疗组联合应用安宫牛黄丸、清开灵等进行治疗,结果治疗组患者的治愈好转率为 97.82%,平均住院 18 d,对照组的治愈好转率为 84.78%,平均住院 32 d,两组差异显著($P < 0.01$)。提示加用安宫牛黄丸、清开灵(在安宫牛黄丸基础上研制成的改良制剂)等佐治重症脑膜炎有独特的疗效。

2.2 治疗脑中风 脑中风又名脑卒中,是常见的神经外科病症。邢峰丽^[25]等在常规综合抢救治疗的基础上,加用安宫牛黄丸治疗 54 例急性脑中风患者,对照组 20 例,用药后在控制体温方面显示,治疗组的总有效率 88.2%,明显高于对照组(45%),($P < 0.01$)。同时治疗组对昏迷疗效也明显高于对照组($P < 0.05$),抽搐也低于对照组,表明安宫牛黄丸在治疗急性脑中风患者临床症状方面有显著的疗效。张春华^[26]对 146 例中风阳闭症患者采用随机分组治疗,其中治疗组 74 例患者在对照组常规治疗的基础上,加用安宫牛黄丸及通腑醒脑合剂进行治疗,结果发现治疗组患者意识障碍持续时间缩短,病死率明显降低,神经功能缺损评分较对照组有明显的改善。2009 年,罗清运^[27]在常规综合抢救治疗基础上,加用安宫牛黄丸口服或鼻饲治疗急性中风 32 例,结果在神经功能损伤方面疗效满意。2011 年,陈影霞^[28]在对 50 例缺血性中风急性期患者采用西医常规综合抢救治疗的基础上,随机抽取了 25 例患者作为治疗组,加用安宫牛黄丸以及针灸进行辅助治疗,结果发现,在控制抽搐和发热方面,治疗组均优于对照组($P < 0.05$)。以上表明,采用安宫

牛黄丸配合常规综合抢救治疗脑中风患者的疗效显著优于常规综合抢救治疗,同时,临床研究发现,短期内应用安宫牛黄丸治疗中风急症(除脱症外)有较好效果,值得临床推广使用。

2.3 治疗颅脑损伤 颅脑损伤,是除脑卒中之外的另一神经外科常见病症,安宫牛黄丸结合常规西医治疗对治疗颅脑损伤,有较好疗效。有人在西医常规治疗的基础上,并用安宫牛黄丸佐治重度颅脑损伤患者,取得很好的疗效,且结果表明,安宫牛黄丸可明显缓解或减轻病人高热、昏迷、惊厥、抽搐等症状。王少锦^[29]等对 30 例弥漫性轴索损伤患者进行西医常规治疗基础上,加用安宫牛黄丸进行治疗,能更好地改善患者的昏迷、肢体功能障碍,去高热、大脑强直状态,对弥漫性轴索损伤患者的预后趋于良性。宾湘义^[30]研究 164 例重症颅脑损伤患者意识障碍恢复情况,患者并用安宫牛黄丸和常规西药组进行治疗,可显著地促进重症颅脑损伤后的意识障碍恢复,能有效地治疗颅脑损伤。涂作松^[31]等将 40 例重型颅脑外伤手术患者随机分为对照组和治疗组各 20 例,治疗组在西医常规综合治疗基础上鼻饲安宫牛黄丸,结果合用者并发症减少,疗效显着。不对称二甲基精氨酸(ADMA),作为一氧化氮合成酶竞争抑制剂,与 NO 一样,都是评估外伤性脑出血病情程度非常重要的指标。邢卫东^[32]等探讨了外伤性脑出血患者血清中的 ADMA 的含量,结果发现安宫牛黄丸可以降低血清 ADMA 水平,具有很好的脑保护作用。可见,安宫牛黄丸与常规西医治疗并用治疗颅脑损伤,已取得满意效果,这可能与安宫牛黄丸的清热、醒神、解痉作用有关,值得临床应用推广。

2.4 治疗各种原因所致的高热、昏迷 江小荣^[33]采用安宫牛黄丸佐治大面积脑梗死继发高热患者 18 例,结果显示,高热降温总有效率 88.9%,而意识恢复有效率 88.9%。

2008 年,魏鹏星^[34]等在对 65 例高热昏迷患者常规综合治疗基础上,将其中 33 例患者加用安宫牛黄丸作为治疗组,结果发现治疗组总有效率为 97%,高于对照组的 78%。在相同疗程内,治疗组达到体温正常、意识清醒病例明显高于对照组,二者之间有显著性差异($P < 0.05$)。

陈鹏等^[35]利用安宫牛黄丸为主,治疗脑外伤昏迷患者 133 例,治疗组的 APACHE II 评分及 GCS 评分都优于对照组,癫痫发生率、HS-CRP 显示治疗组均低于对照组。李桂莲在西医治疗基础上配合安宫牛黄丸灌肠,对 30 例小儿昏迷患者进行治疗,结果发现显效 28 例,无效 2 例。

作为清热凉血开窍之药,安宫牛黄丸的确能治疗多种疾病导致的高热、昏迷症状,但该药不能长时间服用,否则会导致药物蓄积而出现中毒症状。

2.5 治疗其他疾病 近年来,有关安宫牛黄丸的临床研究报道逐渐增多,除上述作用外,它还用作佐治高血压性脑出血、小儿热性惊厥、婴幼儿毛细支气管炎、肺炎支原体肺炎、尿毒症、哮喘、癫痫等^[2, 3, 36]。

3 小结

综上所述,安宫牛黄丸在颅脑损伤、病毒性脑炎、脑缺

血、脑出血损伤、中风及其所导致的高热、昏厥等具有较好的治疗作用,值得临床应用。但在使用之前一定要掌握其适应症和注意事项,它只适用于中风阳闭症,如果中风阴闭症、中风脱症、中风后遗症的病人服用,没有任何疗效,相反,还会导致病情危重或有生命危险。另外,由于其组方中含有朱砂、雄黄,主要成分为硫化汞和硫化砷,现代药理实验表明,硫化汞、砷等在体内有不同程度的蓄积,主要分布于肝、肾、脑等组织,因此不宜长期服用,对于肝、肾功能不全者,更不宜服用,以免造成中毒而加重病情。同时,朱砂不宜与西药中的酶类制剂,或者具有还原成分的药物(如硫酸亚铁、亚硝酸钾等)合用,否则会产生有毒性的汞盐类化合物,而硫黄不宜与含硫酸盐、硝酸盐的药物合用,会生成剧毒的三氧化二砷^[37],因此使用之前要弄清药物的副作用和禁忌症。

近年来,广大医务工作者对安宫牛黄丸的药理活性,临床研究,不良反应做了大量的研究^[38],但由于其属于复方丸剂,成分复杂,作用多方面等特点,因此要更明确其具体的药理活性、临床药效及作用机制,以完善药物的使用说明,从而使该药的运用延伸到临床各领域,造福更多的患者。

[参考文献]

[1] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:27.

[2] 李丹,李秀明,周宁. 安宫牛黄丸的药理作用及临床新应用[J]. 海军医学杂志,2007, 28(2): 179.

[3] 邓玲玲,田莉,王洪才. 安宫牛黄丸及其演化方剂的临床研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010, 16(12):215.

[4] 叶世龙,刘爱芹. 安宫牛黄丸的实验药理学研究[J]. 中华中医药学刊,2011, 29(9): 1954.

[5] 付宪文,赵继宗,王硕. 安宫牛黄丸对大鼠自发性脑出血模型血肿周围脑组织氨基酸表达及超微结构的影响研究[J]. 河北医学,2007, 13(2):224.

[6] 杨文清,任玉录,郭克锋,等. 安宫牛黄丸对急性脑出血大鼠脑组织中一氧化氮合酶及单胺类神经递质的影响[J]. 中国中医急症,2009, 18(1):83.

[7] 冯淑怡,孙建宁. 安宫牛黄丸原方及简方对脑出血大鼠损伤保护作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(4): 571.

[8] 方芳,冯淑怡,孙建宁. 安宫牛黄丸对实验性脑出血大鼠血肿组织中 MMP-9 和 AQP-4 蛋白表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2011, 34(8):535.

[9] 殷妮娜,孟运莲,王秋桂. 安宫牛黄丸对大鼠脑出血后血肿周围脑组织含水量的影响[J]. 咸宁学院学报:医学版,2007, 21(3):196.

[10] 殷妮娜,王秋桂,甘云波,等. 安宫牛黄丸对大鼠脑出血后 MMP-9 表达的影响[J]. 咸宁学院学报:医学版,2010, 24(1): 1.

[11] 殷妮娜. 安宫牛黄丸对大鼠脑出血后 TNF- α 表达的

- 影响[J]. 咸宁学院学报:医学版,2011, 25(1):12.
- [12] 刘远新,刘婷,杨晓燕. 安宫牛黄丸对自发性高血压大鼠脑出血后内皮型一氧化氮合成酶信使核糖核酸表达的影响[J]. 国际中医中药杂志,2011, 33(2):107.
- [13] 刘远新,杨晓燕,刘佳. 自发性高血压大鼠脑出血后 NF- κ B mRNA 的变化及安宫牛黄丸的干预作用[J]. 中西医结合心脑血管杂志,2011, 9(1):66.
- [14] 刘远新,张云桥,刘佳. 实验性脑出血后 Bcl-2mRNA 的变化及安宫牛黄丸的干预作用[J]. 中华中医药杂志,2011, 26(2):256.
- [15] 刘婷,刘远新,沙地克. 安宫牛黄丸对自发性高血压脑出血大鼠血肿周围组织 NF- κ B 及 NO 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2011, 6(1):19.
- [16] 刘宗涛,沙地克·沙吾提,李继彬. 安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血的保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011, 9(6):710.
- [17] 刘宗涛,刘江,李继斌. 安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011, 17(23):188.
- [18] 李继彬,沙地克,刘宗涛,等. 安宫牛黄丸合常规西药对缺血性中风大鼠急性期血清 IL-18、TNF- α 的影响[J]. 湖南中医杂志,2011, 27(5):116.
- [19] 谢裕华,朱温锐. 安宫牛黄丸对脑外伤后血脑屏障损伤及脑水肿作用机制的研究[J]. 国际医药卫生导报,2010, 16(17):2077.
- [20] 徐震,黄李法,戴亚光,等. 安宫牛黄丸对脑外伤大鼠脑内载脂蛋白 E 合成的调节[J]. 浙江中医药大学学报,2010, 34(4):487.
- [21] 张丹,黄萍,李俊,等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠重要器官损伤及死亡率的影响[J]. 广州中医药大学学报,2009, 26(6):543.
- [22] 李俊,张丹,吴清和,等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠血浆内毒素水平的影响[J]. 时珍国医国药,2010, 21(6):1320.
- [23] 喻平丽. 安宫牛黄丸佐治病毒性脑炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志,2006, 28(6):33.
- [24] 要建明,白爱林,刘金梅. 安宫牛黄丸、清开灵及脑活素治疗重症病毒性脑炎疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2009, 9(19):4608.
- [25] 邢峰丽,李青,张伟,等. 安宫牛黄丸治疗脑中风 34 例临床观察[J]. 河北中医,2005, 27(1):13.
- [26] 张春华,燕明宗. 安宫牛黄丸加通腑醒脑合剂治疗中风阳闭症临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2009, 16(12):60.
- [27] 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(10):45.
- [28] 陈影霞. 安宫牛黄丸结合针灸治疗缺血性中风急性期[J]. 中国卫生产业,2011, 8(5/6):101.
- [29] 王少锦,齐岚平,田新乐. 安宫牛黄丸在脑弥漫性轴索损伤中的应用[J]. 中成药,2006, 28(3):376.
- [30] 宾湘义. 安宫牛黄丸对重症颅脑损伤患者意识障碍恢复作用的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2010, 20(6):367.
- [31] 淦作松,倪修红,魏红,等. 安宫牛黄丸治疗重型颅脑外伤手术后患者的疗效观察[J]. 医学信息,2011(6):2677.
- [32] 邢卫东,张横涛. 安宫牛黄丸对外伤性脑出血患者血清中 ADMA 水平的影响[J]. 中国实用医药,2011, 6(23):144.
- [33] 江小荣. 安宫牛黄丸治疗大面积脑梗死继发高热 18 例[J]. 广西中医药,2005, 28(6):46.
- [34] 魏鹏星,谢东柏,何愿真. 安宫牛黄丸配合治疗高热昏迷 33 例[J]. 临床和实验医学杂志,2008, 7(1):120.
- [35] 陈鹏,王鑫. 安宫牛黄丸为主治疗脑外伤昏迷 133 例疗效观察[J]. 浙江中医药杂志,2009, 44(11):806.
- [36] 邓玲玲,田莉,王洪才. 传统明方安宫牛黄丸的现代研究概括[J]. 中国药房,2010, 21(31):2964.
- [37] 杨清. 中西药的配伍禁忌[J]. 基层医学论坛,2006, 10(12):1143.
- [38] 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):119.

[责任编辑 何伟]