



# 安宫牛黄丸治疗肝性脑病的临床研究进展\*

郭炎<sup>1</sup>, 黄晶晶<sup>2△</sup>, 许阳慧<sup>1</sup>, 王小娇<sup>1</sup>, 钟跃学<sup>1</sup>

1 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530022

**[摘要]** 结合中医古籍, 分析肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病基础, 认为该病是各种急性慢性严重肝病常见的并发症之一, 病情严重, 死亡率高。安宫牛黄丸具有镇静解热、消炎、保护机体神经细胞的作用, 还能促进有毒物质的代谢清除、纠正氨基酸代谢紊乱、保护脑细胞、减轻神经毒质对脑细胞功能的抑制。安宫牛黄丸内服或联合其他药物内服、灌肠治疗 HE 可以减少并发症, 降低住院患者的病死率。

**[关键词]** 安宫牛黄丸; 肝性脑病; 研究进展

**[中图分类号]** R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)12-0148-04

## Advances in Clinical Researches on An'gong Niu Huang Pills in the Treatment of Hepatic Encephalopathy

GUO Yan<sup>1</sup>, HUANG Jingjing<sup>2△</sup>, XU Yanghui<sup>1</sup>, WANG Xiaojiao<sup>1</sup>, ZHONG Yue xue<sup>1</sup>

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

**Abstract** By analyzing the pathogenesis of hepatic encephalopathy (HE), the disease is one of the common complications of various acute and chronic liver diseases, which is characterized by severe illness and high mortality. An'gong Niu Huang pills could develop sedative and anti-pyretic, anti-inflammatory effects, it could protect nerve cells in human body, promote the metabolism and clearance of toxic substances, correct disorders of amino acid metabolism, protect brain cells and reduce the inhibition of brain cell function by neurotoxic substances. Internal administration of Angong Niu Huang pills, or combined with other drugs for oral use, enema in the treatment of HE could reduce the complications and the mortality of inpatients.

**Keywords** An'gong Niu Huang pills; hepatic encephalopathy; research progress

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)主要是因各型肝硬化和门体分流手术导致严重的急性或慢性肝功能障碍或各种门静脉-体循环分流异常, 而引起的中枢神经系统功能紊乱, 以代谢紊乱为基础、意识行为改变或昏迷为其主要临床表现的一种综合征<sup>[1-2]</sup>。HE是终末期肝病患者死亡的主要原因之一, 早期积极治疗 HE 有利于改善患者预后<sup>[3]</sup>。据国外相关报道, 肝病患者轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的发生率为 30%~84%<sup>[4]</sup>。研究表明, 在我国住院肝硬化患者中, 轻微型 HE 的发生率约为 40%<sup>[5]</sup>。目前 HE 发病的机制尚未完全明确, 西医治疗主要以对症支持治疗为主<sup>[6-8]</sup>。研究表明, 中医药治疗 HE 可改善临床症状, 降低死亡率<sup>[9-11]</sup>。中医治疗 HE 的方法多种多样, 有中药口服、中药灌肠、针刺、中西医结合治疗等<sup>[12]</sup>。有大量研究报道, 临床应用安宫牛黄丸内服及其联合其他方法治疗 HE 取得了较

好的疗效<sup>[13-14]</sup>, 现将近年来安宫牛黄丸及其联合其他方法治疗 HE 的文献报道总结如下:

### 1 安宫牛黄丸方药组成

根据 HE 的主要临床表现, 可将其归属于中医“昏迷”“神昏”“肝厥”等范畴<sup>[15-16]</sup>。历代医家认为, HE 的病因病机多为湿热腑浊与痰瘀互结, 扰乱神明。病位在肝与脑, 与肠胃关系密切。因肝病导致肝失疏泄, 从而导致气机不畅, 清气不升, 浊气不降, 腑气不通, 则湿浊痰瘀内生, 上犯神明而发为本病<sup>[17-18]</sup>。现代医家认为, 本病多因湿热疫毒之邪入侵, 蕴结肝胆, 肝失疏泄, 脾失健运, 肠道传导功能失常, 导致毒邪停留于肠腑, 瘀滞日久化热, 热毒上扰元神所致<sup>[19-20]</sup>。安宫牛黄丸出自《温病条辨》, 由牛黄、郁金、黄连、朱砂、山栀、雄黄、黄芩、犀角、冰片、麝香、珍珠共 11 味药组成, 具有清热开窍、豁痰解毒之功效, 是治疗热陷心包的常用方<sup>[21]</sup>。方中牛黄清热解毒, 熄风止痉, 化痰

开窍,现代药理研究证明牛黄具有解热镇痛、抗炎、保护脑血管等诸多作用<sup>[22-23]</sup>;水牛角清心凉血解毒;麝香通行十二经,长于开窍醒神;黄连、黄芩、栀子清热燥湿,泻火解毒,现代药理研究表明黄芩中所含的汉黄芩苷和汉黄芩素具有抗菌、抗炎、解热的作用<sup>[24-25]</sup>;栀子所含的栀子苷具有抗炎、解热等作用<sup>[26]</sup>,其所含的京尼平苷酸也具有抗氧化的作用<sup>[27]</sup>;冰片、郁金芳香避秽,开窍通闭,可加强麝香开窍醒神之功;朱砂、珍珠镇心安神,可除烦躁不安;雄黄具有避秽解毒之功效。该方由多种名贵中药材组成,常用于治疗温热病、热毒攻心和神志昏迷,起到清热解毒,镇静开窍的作用。其主治热病邪气内陷心包、高热惊厥、神昏谵妄等。现代药理学研究结果证实,安宫牛黄丸具有镇静、解热、抗惊厥、保肝、抗炎等多种功效,并且对于细菌内毒素性脑损伤还有一定的保护作用<sup>[28]</sup>,可治疗高热昏迷、惊厥抽搐、急性脑血管病、HE等疾病<sup>[29-30]</sup>。

## 2 安宫牛黄丸在临床中的应用

目前HE的发病机制尚未明确,主要存在氨中毒学说、假性神经递质学说、氨基酸代谢失衡等学说,其中氨中毒学说仍占主导地位<sup>[31-33]</sup>。HE多见于各种严重肝病后期<sup>[34]</sup>,而消化道出血、过度利尿、蛋白摄入过多、感染、大量放腹水等均是导致HE的诱因<sup>[35]</sup>。大量实验研究证明,安宫牛黄丸具有保护神经细胞、中枢兴奋促醒,促进有毒物质的代谢清除,镇痛、保肝、抗炎等多种功效,是临床治疗HE的有效药物。

### 2.1 保护神经细胞、促进脑代谢、促进苏醒

倪彩霞等<sup>[36-37]</sup>研究发现,安宫牛黄丸中麝香、冰片可减轻神经体征异常,保护脑细胞,其作用机制与抑制兴奋性氨基酸毒性、抗氧化和降低肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平、下调脑组织基质金属蛋白酶9的表达、降低血脑屏障的通透性、减轻血脑屏障结构的损伤及缓解脑缺血后脑组织水肿等有关。王国骅等<sup>[38]</sup>研究发现,安宫牛黄丸可通过抑制缺血后神经元内磷酸化Akt表达下调,抑制神经元凋亡的发生,因此减少缺血引起的脑组织损伤和神经功能缺损。郑伟等<sup>[39]</sup>研究发现,HSP70是调节脑损伤中重要的内源性保护因子,而安宫牛黄丸可以通过调节HSP70的表达,从而保护受损的神经细胞。冯跃明等<sup>[40]</sup>研究显示,安宫牛黄丸能升高白介素10水平,降低高敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,改善神经功能,减轻炎症反应,减轻脑水肿,促进神经功能恢复,促进患者苏醒。

### 2.2 促进有毒物质的代谢清除

茆文莉<sup>[41]</sup>、黄坡等<sup>[42]</sup>报道,安宫牛黄丸具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基及炎性因子、促进有毒物质的代谢清除等功效,从而用于治疗HE。现代医学专家<sup>[43]</sup>认为,安宫牛黄丸可通过减少细胞内钙超载,抑制氧自由基反应,清除氧自由基作用,促进有毒物质的代谢清除。

### 2.3 镇痛、保肝、抗炎

李斌<sup>[44]</sup>发现,安宫牛黄丸具有清热解毒的功效,能破坏内毒素的作用,减少内毒素产生,改善肝脏微循环,促进肝细胞修复,从而提高慢性重型肝炎的治疗效果,减少并发症,降低死亡率。官树君等<sup>[45]</sup>将154例重症肝炎患者随机分为治疗组和对照组,治疗组用安宫牛黄丸及黄连解毒汤加味治疗,对照组用西药治疗,结果表明治疗组疗效高于对照组,提示安宫牛黄丸结合西药治疗可修复肝细胞、改善肝脏功能,从而降低重症肝炎患者的病死率。

## 3 安宫牛黄丸治疗HE的临床观察

### 3.1 安宫牛黄丸内服治疗HE

李文科等<sup>[46]</sup>将80例肝硬化HE(2~4期)患者随机分为对照组(采用常规西药治疗)和观察组(在对照组的基础上加用安宫牛黄丸治疗),结果表明,观察组临床疗效优于对照组,使用安宫牛黄丸治疗肝硬化HE能有效提高治疗效果,促进脑代谢,显著减轻昏迷等症状,促进患者肝功能明显好转。戴孟等<sup>[47]</sup>将60例轻微HE患者随机分为两组,治疗组在予以常规治疗的同时口服安宫牛黄丸,对照组口服乳果糖,治疗组数字连接试验、数字符号试验改善程度优于对照组,结果表明,安宫牛黄丸可以改善轻微HE患者的智力水平,对轻微HE有较好的治疗作用。刘德昊等<sup>[48]</sup>将56例HE患者随机分为两组,对照组给予西药治疗,治疗组加服安宫牛黄丸,治疗组疗效优于对照组,证明安宫牛黄丸治疗HE有明显疗效。

### 3.2 安宫牛黄丸联合其他药物治疗HE

方冬梅<sup>[49]</sup>发现门冬氨酸鸟氨酸联合安宫牛黄丸治疗肝硬化合并HE疗效确切。李永健等<sup>[50]</sup>发现,安宫牛黄丸联合清热益气化痰法治疗亚急性重型肝炎疗效满意,能有效阻止早中期亚急性重型肝炎向晚期进展。李金芳等<sup>[51]</sup>认为,安宫牛黄丸联合西药治疗HE能显著提高总有效率,降低谷丙转氨酶、血氨及总胆红素,且安全性等各方面较单纯西药治疗更好,拓宽了HE的治法思路。

### 3.3 安宫牛黄丸联合其他方法治疗HE

鲁长青等<sup>[52]</sup>将64例HE患者随机分为治疗组和对照组。治疗组用安宫牛黄丸配合乳果糖灌肠,配合常规

西药治疗,对照组单纯应用常规西药治疗,发现治疗组在改善神志和降低血氨方面优于对照组。结果表明,安宫牛黄丸配合乳果糖灌肠治疗HE能促进患者清醒,缩短病程,提高治愈率。赵敏等<sup>[53]</sup>将64例肝硬化合并HE患者,随机分为对照组(常规治疗)和治疗组(对照组治疗的基础上给予安宫牛黄丸灌肠),结果显示治疗组患者治疗前后血氨、肝功能、临床疗效均优于对照组,表明联合应用安宫牛黄丸灌肠治疗HE,能有效改善患者肝功能,提高生存率。

#### 4 小结与展望

HE病因多为湿、痰、瘀、热诸邪胶着,病机多为热毒炽盛,热入心包,上蒙清窍,元神失养,肝肾衰竭。病属虚实夹杂,病机错综复杂,病势危急。目前,无论是临床应用安宫牛黄丸及联合其他药物,还是联合灌肠治疗HE,在改善HE临床症状、提高治愈率等方面均取得不错的治疗效果,但证明其疗效的方法多为临床观察,并且样本较小。其次,虽然已有基础实验证实了安宫牛黄丸具有保护脑细胞、促进有毒物质的代谢清除、保肝、抗炎等作用,但是直接证明安宫牛黄丸治疗HE疗效的实验研究较少,因而具体治疗效果和临床症状改善情况缺乏实验数据的支持。而且在临床实际治疗中,中医药始终作为辅助治疗手段,如何根据临床变化找到安宫牛黄丸在HE治疗中的优势,仍然需要中医学者共同努力。

安宫牛黄丸药物组成中的朱砂、雄黄等药均属于有毒重金属药材,而方中寒凉药物较多,如牛黄、犀角、黄连、黄芩、栀子,因此治疗时服用时间不能过长、过量,应中病即止。所以使用安宫牛黄丸之前,一定要严格掌握其适应症及注意事项,临床使用应谨慎,不能滥用。另外,安宫牛黄丸作为我国中药领域的瑰宝,不仅药味多、成分多,而且现代药理研究发现其靶点多,作用途径广泛,但目前缺少大量应用网络药理学对其化裁进行分析的研究。因此,安宫牛黄丸治疗HE在临床观察方面还需要继续扩充观察样本量,加强实验研究及网络药理学分子生物学研究,为临床更好运用安宫牛黄丸治疗HE提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J]. 中国医学前沿杂志, 2014, 6(2): 81-93.
- [2] FICHET J, MERCIER E, GENÉE O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy[J]. J Crit Care, 2009, 24(3): 364-370.
- [3] VILSTRUP H, PIERO A, JASMOHAN B, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 715-735.
- [4] WANG J Y, ZHANG N P, CHI B R, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients in China[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(30): 4984-4991.
- [5] KORNERUP L S, GLUUD L L, VILSTRUP H, et al. Update on the therapeutic management of hepatic encephalopathy[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20(5): 21.
- [6] 褚玉莹, 王雪, 戴红良. 肝性脑病药物治疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(2): 58-64.
- [7] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [8] BANNISTER C A, ORR J G, REYNOLDS A V, et al. Natural history of patients taking rifaximin-alpha for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future overt episodes and mortality: a post-hoc analysis of clinical trials data[J]. Clin Ther, 2016, 38(5): 1081-1089.
- [9] 田聪聪, 朱萌萌, 牛艳艳. 中医药治疗肝性脑病的研究进展[J]. 中医研究, 2019, 32(4): 73-77.
- [10] 蒋海南, 毛德文, 叶倩伶, 等. 中医辨证论治肝性脑病研究进展[J]. 陕西中医, 2020, 41(11): 1678-1680.
- [11] 官嫚, 周超, 张宁, 等. 中西医结合治疗HBV相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 795-800.
- [12] 黄云义, 张群, 时克, 等. 中医药治疗肝性脑病的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 638-640.
- [13] 刘德昊, 贾峰嵘, 闫灿灿. 安宫牛黄丸治疗肝性脑病疗效观察[J]. 河南职工医学院学报, 2000, 2(2): 69-70.
- [14] 范铭兴, 张曾娣, 缪红军. 安宫牛黄丸联合醒脑静注射液治疗肝性脑病临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 237-240.
- [15] 毛德文, 邱华, 韦艾凌. 肝性脑病的中医证治研究[J]. 天津中医药, 2007, 24(3): 225-227.
- [16] 刘琼, 蔡克银. 中医药治疗肝性脑病的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(2): 142-143, 145.
- [17] 胡希恕, 冯世纶. 中国百年百名中医临床家丛书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 123.
- [18] 孙润菲, 陈曦, 孙明瑜. 清代以来名中医治疗肝硬化学术思想撷菁[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(5): 99-102.
- [19] 张小瑞, 赵文霞. 全国名老中医赵文霞教授诊治肝性脑病的经验总结[J]. 光明中医, 2020, 35(13): 1979-1982.
- [20] 李峰, 宋杰锋, 傅燕燕, 等. 施维群运用“辛开苦降法”治疗肝性脑病经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(11): 875-876.
- [21] 顿宝生, 周永学. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 178-179.
- [22] LI T, ZHEN Y, 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.
- [23] 黄漠然, 赵文靖, 李晋生, 等. 牛黄及其代用品化学成分、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(7): 1116-1123.
- [24] 申云富, 范小青. 汉黄芩苷的药理活性研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4): 98-101.
- [25] SUN Y, ZHAO Y, YAO J, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 94(2): 142-154.
- [26] 王思力, 董方, 姚景春. 栀子苷药理学和毒理学研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2730-2733.
- [27] 武海霞. 栀子苷体外抗氧化作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 456.
- [28] 胡华白, 马俊杰. 安官牛黄丸治疗急性脑血管病临床及药理机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(7): 1510-1513.
- [29] 曾胜, 许石隆, 潘海珍, 等. 安官牛黄丸治疗脑血管疾病的研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(15): 53-55.
- [30] 邓玲玲, 田莉, 王洪才. 安官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): 215-219.
- [31] 张小军, 郭艳, 朱祥峰, 等. 肝硬化并发肝性脑病的危险因素与预后相关因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(9): 71-73.
- [32] PATEL D, MCPHAIL M J, COBBOLD J F, et al. Hepatic encephalopathy[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(2): 79-85.
- [33] 刘静, 周婷, 周景刚, 等. 肝性脑病的发病机制及治疗进展[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(5): 641-646.
- [34] 邢文斌, 齐俊霞, 刘威, 等. 肝性脑病患者代谢产物变化初探[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(4): 320-325.
- [35] 陈广建, 谢碧梅, 李祥兴, 等. 肝硬化并发肝性脑病的诱因和预后分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(5): 548-549.
- [36] 倪彩霞, 曾南, 汤奇, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2639-2640.
- [37] 倪彩霞, 曾南, 许福会, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2562-2566.
- [38] 王国骅, 向军, 兰瑞, 等. 安官牛黄丸对急性缺血大鼠神经元凋亡及其磷酸化Akt表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(10): 1866-1869.
- [39] 郑伟, 牛立健, 朱超, 等. 安官牛黄丸对大鼠缺血性脑损伤后HSP70表达的影响[J]. 中国实用医药, 2014, 9(22): 254-255.
- [40] 冯跃明, 杨辉. 安官牛黄丸治疗急性脑梗死昏迷患者促醒作用的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 179-182.
- [41] 茹文莉. 安官牛黄丸临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 252-254.
- [42] 黄坡, 郭玉红, 赵京霞, 等. 安官牛黄丸的临床研究进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(2): 361-364, 376.
- [43] 世界中医药学会联合会急症专业委员会, 中国医师协会急诊医师分会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 安官牛黄丸急重症临床应用专家共识[J]. 中国急救医学, 2019, 39(8): 726-730.
- [44] 李斌. 中药灌肠配合安官牛黄丸治疗慢性重型肝炎35例临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(9): 83-85.
- [45] 官树君, 徐仁模. 中西医结合治疗重症肝炎104例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(2): 42-43.
- [46] 李文科, 陈文炎, 廖楠君, 等. 安官牛黄丸治疗肝硬化肝性脑病(2~4期)的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(7): 937-939.
- [47] 戴孟, 叶方益, 郑逢民, 等. 安官牛黄丸治疗轻微肝性脑病的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(2): 146-147, 150.
- [48] 刘德昊, 贾嵘, 闫灿伶. 安官牛黄丸治疗肝性脑病疗效观察[J]. 河南职工医学院学报, 2000, 2(2): 69.
- [49] 方冬梅. 安官牛黄丸联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝硬化合并肝性脑病疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(15): 3398-3400.
- [50] 李永健, 赵聪玲. 安官牛黄丸联合清热益气化痰法治疗亚急性重型肝炎36例观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(18): 1-4.
- [51] 李金芳, 罗天赐, 安祯祥. 安官牛黄丸联合西药治疗肝性脑病的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(35): 142-145.
- [52] 鲁长青, 曹福源, 王艳清. 安官牛黄丸配合乳果糖灌肠治疗肝性脑病32例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(11): 1891-1892.
- [53] 赵敏, 叶丹宁. 中西医结合疗法救治肝硬化合并肝性脑病的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(1): 6-8.

收稿日期: 2023-05-20

\*基金项目: 国家自然科学基金(81760845); 广西高校中青年教师基础能力提升项目(2019KY0313); 广西中医药大学2020年博士研究生创新项目(YCBSY2020007); 广西中医药大学研究生创新课题(YCBSY2020007)。

作者简介: 郭炎(1996—), 男, 硕士学位。研究方向: 肝病的中医药诊治与实验研究。

△通讯作者: 黄晶晶(1982—), 男, 博士学位, 副主任医师。研究方向: 肝病的中医药诊治与实验研究。