



藏药二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸研究现状*

宗咏花¹, 刘铜华²

1 西藏藏医药大学, 西藏 拉萨 850000; 2 北京中医药大学

[摘要] 分析近20年发表的与藏药二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸相关的研究文献, 比较二十五味珊瑚丸与珊瑚七十味丸的化学组分、药理学和临床疗效等现代研究信息, 为二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸的药效物质基础和作用机制研究提供思路。

[关键词] 二十五味珊瑚丸; 珊瑚七十味丸; 藏药; 药理; 临床疗效

[中图分类号] R29 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)11-0094-04

Research Status of Tibetan Medicine *Ershiwu* Flavors *Shanhu* Pills and *Shanhu* *Qishi* Flavors PillsZONG Yonghua¹, LIU Tonghua²

1 Tibet University of Tibetan Medicine, Lasa 850000, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine

Abstract By analyzing the literature on Tibetan medicine *Ershiwu* flavors *Shanhu* pills and *Shanhu* *Qishi* flavors pills published in the recent 20 years, modern research information including chemical components, pharmacology and clinical efficacy of both drugs are compared, to provide the thinking for the study on pharmacodynamic material basis and mechanism of both drugs.

Keywords *Ershiwu* flavors *Shanhu* pills; *Shanhu* *Qishi* flavors pills; Tibetan medicine; pharmacology; clinical effects

二十五味珊瑚是藏医名贵珍宝药品, 成方于公元十八世纪, 转载于迷旁·朗杰加措编撰的《集药离乐库》, 至今已有1200多年的临床应用实践历史, 1997年被国家卫生部列为中药保护品种, 目前被2020年版《中华人民共和国药典》收录。二十五味珊瑚丸由珊瑚、珍珠、青金石、珍珠母、诃子、广木香、红花、丁香、沉香等25味组成, 具有安神镇静、活血祛瘀、行气止痛作用, 能使血脉通畅, 调节人体阴阳, 祛风除湿、驱散外邪。临床主要用于藏医体系的“白脉病”范畴, 包括各种头痛、神志不清、血压不调、癫痫、抽搐、身体麻木僵硬等脑血管系统疾病和神经系统疾病。

珊瑚七十味丸是三大名贵藏药之一, 最早记载于藏医名著《四部医典》。珊瑚七十味丸由珊瑚、珍珠、玛瑙、当归、藏党参、红景天、雪莲花、余甘子、藏红花、黄精、牛黄、麝香等70味组成, 具有镇心、安神、定惊、调血等功效, 主要用于脑卒中、冠心病、高血压、肢体瘫痪、小儿麻痹、癫痫等, 尤其是对大脑神经和心脏疾病有特殊疗效。

鉴于二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸均为以珊瑚为主要药材的成方药, 在药物组成方面有相

似之处, 均有不同程度重金属, 临床也多用于神经系统疾病的治疗, 本文通过比较其化学成分、药理药效和临床疗效研究文献, 为二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸的现代研究提供思路。

1 化学成分研究

1.1 二十五味珊瑚丸化学成分研究 二十五味珊瑚丸作为复方药, 药材种类多, 成分复杂, 目前已采用多种技术对其成分进行了全方位系统分析。如应用高效液相色谱法测定西红花中的西红花苷 I 和 II、羟基红花黄烷素 A、藏菖蒲中 β -细辛醚和 α -细辛醚、马兜铃酸 A 含量以及乌头碱含量^[1-5], 陈燕等^[6]分别用高效液相色谱法和硫氰酸盐法测定了酯型生物碱和硫化汞含量。其中, 应旭辉^[7]对二十五味珊瑚丸全方成分进行了系统分析, 建立了二十五味珊瑚丸水溶性和醇溶性有机小分子指纹图谱, 采用 HPLC 柱前衍生化法对二十五味珊瑚丸中氨基酸类成分进行了分析, 用 HPLC-ELSD 方法分析全方游离糖和水解总糖含量, 测定了果糖和葡萄糖含量; 用气相色谱-质谱法鉴定了全方中挥发性成分。此外, 刘兰、张勇仓等^[8-10]通过原子吸收光谱法对二十五味珊瑚丸中

重金属进行了定性定量分析,发现不同厂家的二十五味珊瑚丸中Cu、Pb、Cd、As、Hg、Fe、Zn含量不同,并参照我国《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》重金属限量标准,发现不同厂家的二十五味珊瑚丸中Cu含量均未超出限量,而Cd、Hg含量均超出限量。王勇等^[11]采用激光诱导击穿光谱技术对二十五味珊瑚丸中金属成分钙、钠、钾、镁等进行了定性分析。

1.2 珊瑚七十味丸的化学成分 研究只开展了金属成分的研究,张勇仓等^[12]采用浓硝酸-高氯酸消解珊瑚七十味丸样品,应用原子吸收分光光度法测定其中铜、铅、镉、砷、汞5种重金属含量,结果6个批次珊瑚七十味丸样品中铜和砷皆未超标,镉和汞全部超标。此外,巴桑央宗^[13]对珊瑚七十味丸处方中当归进行了薄层色谱定性鉴别。

1.3 二十五味珊瑚丸与珊瑚七十味丸的化学成分研究对比 与二十五味珊瑚丸相比,珊瑚七十味丸化学成分研究报道较少,未见其动物药、植物药和矿物药中化学成分的研究报道,可能与其在组方中的种类复杂、含量低有关,但因其处方保密很大程度阻碍了其化学成分的研究。已有研究显示二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸均不同程度含有铜、铅、镉、砷、汞等重金属元素,而且不同厂家不同批次的样品中重金属含量出现了较大差异,并存在不同程度的超标,可知目前关于二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸中重金属含量的质控标准并未有效建立,这也使得二者的重金属问题较为严重。

2 药理研究

2.1 毒理研究 由于二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸中均含有不同程度的重金属,而这些重金属元素可对神经系统、造血系统、心血管、消化系统及肾脏等造成损伤。李敏等^[14-15]对二十五味珊瑚丸进行长期毒性实验,观察铜、汞、铅在大鼠体内的分布及蓄积情况,发现经二十五味珊瑚丸灌胃3个月的大鼠,汞在其肾脏和肝脏可能存在一定蓄积,铅在心脏可能存在一定蓄积,但其生物学意义尚需进一步研究。刘凤玲等^[16]选用小鼠和大鼠对二十五味珊瑚丸进行急性毒理学研究,结果提示二十五味珊瑚丸无明显急性毒性反应,其给小鼠和大鼠灌服的最大耐受量均为44.7 g/kg。用大鼠进行二十五味珊瑚丸的亚急性毒性试验,发现不同剂量30天连续给药可引起毒性反应,对大鼠的免疫功能及肝、肺、肾脏组织造成不同程度影响和损伤,主要毒性靶器官为肝、肾、肺,并呈现一定剂量依赖性,提示二十五

珊瑚丸不宜长期大量服用^[16]。

目前,关于二十五味珊瑚丸毒理学研究仅有3篇文献,关于珊瑚七十味丸的临床安全评价及毒理学研究未见报道。藏医药尚需借助动物毒性实验,研究重金属元素在机体内的代谢分布,从而为藏药的安全性提供理论依据,使其在临床被合理、安全使用。

2.2 药理机制

2.2.1 二十五味珊瑚丸药理作用 应旭辉等^[17]通过建立体外神经网络,虚拟筛选结果显示塔拉乌头胺、去氧乌头碱、 β -细辛醚、木香炔内酯、去氢木香内酯为二十五味珊瑚丸的主要药效成分。血清药物化学研究发现入血含量高且能入脑的主要成分有羟基红花黄色素A、塔拉乌头胺、展花乌头宁、14-乙酰氧基塔拉乌头胺、去氧乌头碱、滇乌头碱、甘草酸和 β -细辛醚,血清中未直接检测到木香炔内酯和去氢木香内酯的原型药物,肝和肾组织中检测到少量木香炔内酯,血浆、脑和其他组织中检测到了他们的代谢产物,说明他们本身可被吸收入血。而在二十五味珊瑚丸的主要药效成分中, β -细辛醚可通过抑制HMG-CoA还原酶降低血中低密度脂蛋白,从而有效减少血管壁上的血脂沉积,降低血栓和脑卒中的风险。同时, β -细辛醚还具有内皮依赖性超级化因子介导的冠脉血管扩张作用^[18];木香炔内酯和去氢木香内酯通过升高血浆中高密度脂蛋白降低低密度脂蛋白,增加纤维蛋白溶解,从而起到一定降血脂和抗血小板凝聚作用^[19]。甘草酸也可通过诱导脂蛋白酯酶表达起降血脂作用,并通过调控高密度脂蛋白起抗动脉粥样硬化的作用^[20]。

二十五味珊瑚丸的药理作用研究主要集中在脑缺血损伤和头痛的初步机理探索方面。谭睿等^[21-22]发现在大鼠局灶性脑缺血损伤、小鼠急性血瘀、小鼠记忆获得型障碍等实验模型中,二十五味丸与珊瑚二十沉香丸、如意珍宝丸联合用药均取得了显著效果。对于D-半乳糖衰老模型大鼠,二十五味珊瑚丸可抑制海马锥体细胞的衰老变性和星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白表达^[23]。二十五味珊瑚丸治疗脑血管及神经系统疾病可能与其扩血管、促进血液流动,抑制氧化应激、清除自由基,炎症反应及细胞凋亡有关。通过网络药理学研究发现二十五味珊瑚丸可能通过干预炎症、凋亡、 β 淀粉样蛋白的表达及清除等生物学功能,多靶点、多组分的协同作用于预阿尔茨海默病的进程^[24]。见表1。

表1 二十五味珊瑚丸药理学研究

代表作者	动物模型	研究结论
杜文兵	外周性、中枢性疼痛小鼠模型,偏头痛大鼠模型	可改善中枢和外周疼痛,其镇痛作用与正天丸组和盐酸氟桂利嗪胶囊组比较差异无统计学意义;降低血浆NO、NOS含量而发挥治疗偏头痛的作用。
谭睿、谢彬等	局灶性脑缺血损伤大鼠模型、小鼠急性血瘀模型	与二十沉香丸、如意珍宝丸联合用药可显著减少梗死灶、减轻脑水肿、抑制氧化应激反应等,对缺血损伤脑组织产生一定的保护作用。还可活血化瘀、扩张血管、促进血液流动
谭睿、夏青等	小鼠记忆获得型障碍模型	与二十沉香丸、如意珍宝丸联合用药,可维护胆碱能神经功能,清除自由基、降低脂质过氧化损伤
谭睿、张鑫等	常压耐缺氧、凝血时间、急性脑缺血小鼠模型	与二十味沉香丸、如意珍宝丸联合用药较单独给药更能提高小鼠血红蛋白含量,增强机体抗缺血缺氧能力
原林、李鹏、杨春等	D-半乳糖衰老大鼠模型	可抑制D-半乳糖衰老模型大鼠海马锥体细胞的衰老变性、星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白和神经元特异性烯醇化酶的表达
黄福开、罗远带等	戊四氮致痫大鼠模型	可改善大鼠急性痫性发作行为的各项指标,抑制脑电痫样放电
罗晓阳、焦艳等	继发性脊髓损伤大鼠模型	可提高腺苷水平,增加神经细胞的自我修复能力

2.2.2 珊瑚七十味丸的药理作用 关于珊瑚七十味丸的药理药效研究,在知网、维普、万方等学术库并未见相关文献报道。

2.3 关于珊瑚七十味丸药理学机制 知网及PubMed均未见报道。

目前,二十五味珊瑚丸现代药理学研究主要集中在抗脑缺血及其初步机理研究方面,且有部分实验数据支撑。作为以珊瑚为主的组方药,两者都在脑缺血方面有特殊疗效,尤其对神经元细胞的保护和疾病的治疗具有重要意义,但确切的作用机制仍需结合分子生物学、细胞生物学技术进行进一步深入研究。

3 临床研究

3.1 二十五味珊瑚丸的临床研究 主要用于头痛(偏头痛、血管神经性头痛、中风后头痛、顽固性头痛、紧张性头痛、藏族原发性头痛等)^[25-28],如治疗偏头痛时,对照组进行常规西医治疗,观察组在对照组的基础上给予二十五味珊瑚丸治疗。结果观察组总有效率为95.7%(45/47),对照组为77.1%(37/48)。对于中风后头痛,对照组患者给予常规治疗,治疗组在此基础上加用二十五味珊瑚胶囊,治疗组有效率为93.75%,对照组为56.25%。此外,二十五味珊瑚丸对神经根型颈椎病、原发性高血压、脑缺血损伤(脑梗死、脑缺血后遗症)、癫痫、血管源性认知障碍、多发性周围神经病等心脑血管和神经系统疾病均有良好效果^[29-32],不良反应未见报道。

3.2 珊瑚七十味珍珠丸的临床研究 贺东辉等^[33]采用心衰合剂配合珊瑚七十味丸治疗顽固性心衰100例,总有效率达88%。青拉姆^[34]将512例

顽固性高血压患者随机分为治疗组和对照组,对照组采取常规西药治疗,治疗组在常规西药的基础上应用藏药珊瑚七十味丸,结果治疗组总有效率为92.6%,对照组为52.7%。临床珊瑚七十味珍珠丸多于与其他中西药联合使用,其不良反应未见报道。

3.3 二十五味珊瑚丸与珊瑚七十味丸 二十五味珊瑚丸与珊瑚七十味丸均用于心脑血管和神经系统疾病的治疗,临床效果显著,不良反应均未见报道。但珊瑚七十味丸的临床研究较少,作为名贵藏药,珊瑚七十味丸的镇心、安神、定惊、调血之功效以及用于脑卒中、冠心病、高血压、肢体瘫痪、小儿麻痹、癫痫等心脑血管和神经系统疾病的临床研究未见报道。应在现有基础上,采用多中心、大样本、随机、对照、双盲的现代临床实验研究开展珊瑚七十味丸治疗心血管疾病和神经系统疾病的有效性和作用机制研究。

4 小结

目前,二十五味珊瑚丸与珊瑚七十味丸均有药物中金属成分的研究报道,都含有铜、铅、镉、砷、汞等元素,两者不同厂家、不同批次的样品中金属含量差别较大,均未形成统一的质量标准。二十五味珊瑚丸由于其组方公开,已进行植物药、矿物药、动物药和金属的化学成分分析以及血清药物化学研究;而珊瑚七十味丸由于为保密处方,对于其植物药、矿物药、动物药的研究尚未见公开报道。在药理方面,对二十五味珊瑚丸进行了安全性、脑缺血损伤和神经系统疾病的药理研究,但作用机制研究不深入。珊瑚七十味丸现代药理学研究相关文献报道少见。在临床上,两者均多用于治疗心血管疾病和神经系统疾病,此外二十五

味珊瑚目前还用于头痛、脑缺血损伤、癫痫等疾病,且多与其他药物联合使用,不良反应未见报道。珊瑚七十味丸临床疗效的相关报道少见。

二十五味珊瑚丸和珊瑚七十味丸都有多年临床应用史,但其成分、作用机理还不明确,生产过程缺乏质量可控依据,严重制约了藏药的产业化进程。藏药生物活性成分含量一般较其他地区同种植物高,是现代新药开发中重要的天然先导化合物^[35]。目前许多藏药有效成分不明确,质量标准不完善,与国内外药品质量标准研究差距较大。因此,需要对传统藏药进行质量标准系统研究,制定科学的多元化可控指标,对促进藏药质量标准化及开发利用具有重要意义。

参考文献

- [1] 袁瑞瑛,欧珠罗布,江春艳,等. 二十五味珊瑚丸中西红花苷 I & II 的含量测定研究[J]. 西藏大学学报(自然科学版),2012,27(1):36-39.
- [2] 兰钧,阿萍. HPLC法测定藏药二十五味珊瑚丸中 β -细辛醚的含量[J]. 中国民族民间医药,2016,25(17):8-10.
- [3] 小扎桑,李子旋. HPLC法测定不同厂家产二十五味珊瑚丸中羟基红花黄素A的含量[J]. 西藏大学学报(自然科学版),2016,31(1):45-49.
- [4] 罗琴. 二十五味珊瑚丸中马兜铃酸A含量研究[J]. 药品评价,2013,10(14):37-39.
- [5] 德吉措姆,尼珍,阿萍,等. HPLC法测定藏药二十五味珊瑚丸中乌头碱限量[J]. 中国药品标准,2011,12(2):99-101.
- [6] 陈燕,易进海,刘玉红,等. 二十五味珊瑚丸中酯型生物碱和硫化汞的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):44-47.
- [7] 应旭辉. 藏药二十五味珊瑚丸化学成分分析及神经保护作用物质基础研究[D]. 天津:南开大学,2014.
- [8] 刘兰,张勇仓,钟铨,等. 原子吸收分光光度法测定藏药二十五味珊瑚丸中5种重金属含量[J]. 中国药房,2018,29(7):973-976.
- [9] 张勇仓,刘兰,达娃,等. 原子吸收光谱法测定二十五味珊瑚丸中微量元素铁锌的含量[J]. 微量元素与健康研究,2017,34(1):32-34.
- [10] 刘兰,扎西琼达,大巴巴,等. 藏药二十五味珊瑚丸中微量元素铜铁含量分析[J]. 微量元素与健康研究,2015,32(2):32-33.
- [11] 王勇,邓晓春,夏博. 藏药二十五味珊瑚丸中二萜生物碱的基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱分析[J]. 中成药,2010,32(1):137-138.
- [12] 张勇仓,刘兰,孙蕾. 藏药珊瑚七十味丸中重金属含量的原子吸收分光光度法测定[J]. 时珍国医国药,2016,27(1):58-59.
- [13] 巴桑央宗. 珊瑚七十丸中当归的薄层色谱鉴别[J]. 西藏科技,2012,37(6):48.
- [14] 李敏. 二十五味珊瑚丸安全性评价及相伴毒代动力学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.
- [15] 李敏,华桦,赵军宁,等. 二十五味珊瑚丸大鼠长期毒性试验铜、汞、铅体内分布研究[J]. 中药药理与临床,2010,26(5):132-134.
- [16] 刘凤玲,扎桑,郭梳,等. 二十五味珊瑚丸急性和亚急性毒理学研究[J]. 西藏医药,2016,37(2):9-13.
- [17] 吴启端,方永奇,陈奕芝,等. 石菖蒲挥发油及细辛醚对心血管的保护作用[J]. 中药新药与临床药理,2005,16(4):244-247.
- [18] SHAH A J, GILANA A H. Aqueous-methanolic extract of sweet flag (acorus calamus) possesses cardiac depressant and endothelial-derived hyperpolarizing factor-mediated coronary vasodilator effects [J]. Journal of Natural Medicines,2012,66(1):119-126.
- [19] ELIZA J, DAISYP, IGNACIMUTHU S, et al. Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from Costus speciosus (Koen ex. Retz.) Sm. in streptozotomic-induced diabetic rats [J]. CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS,2009,179(2-3):329-334.
- [20] EU C, LIM W, TON S H, et al. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats [J]. Lipids in Health and Disease,2010,9:81.
- [21] 夏青. 藏医名方联用对脑缺血损伤及行为学障碍的药效学研究[D]. 成都:西南交通大学,2017.
- [22] 谢彬,刘睿颖,和静萍,等. 3种藏药经典方联用对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2014,16(8):1846-1849.
- [23] 杨春,李鹏,罗远带,等. 二十五味珊瑚丸对D-半乳糖衰老大鼠神经元特异性烯醇化酶表达的影响[J]. 天然产物研究与开发,2015,27(1):45-49.
- [24] 胡贤达. 藏药二十五味珊瑚丸治疗阿尔茨海默病的网络药理学研究[J]. 中国药理学通报,2019,35(1):128-132.
- [25] 张亮. 二十五味珊瑚丸结合西医方法治疗偏头痛临床疗效探究[J]. 中国实用医药,2017,12(29):143-145.
- [26] 史国娟,郑培华. 二十五味珊瑚胶囊治疗中风后头痛的临床疗效观察[J]. 医学信息,2018,31(16):137-138.
- [27] 何金凤. 藏药二十五味珊瑚丸结合护理干预治疗血管神经性头痛的疗效观察[J]. 实用临床护理学电子杂志,2017,17(2):65.
- [28] 边丽丽,谷小芳. 天麻素注射液联合二十五味珊瑚胶囊治疗重症血管神经性头痛临床效果研究[J]. 创伤与急危重病医学,2018,6(6):420-421.
- [29] 赵学萍. 藏药配合西药治疗高血压病50例临床观察[J]. 江苏中医药,2011,43(4):32-33.
- [30] 袁富玲,吉祥,邢效如,等. 二十五味珊瑚丸联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(6):1347-1351.
- [31] 黄小海,赵海送. 二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(1):120-123.
- [32] 杜文兵,黄福开,罗远带,等. 二十五味珊瑚丸药理及临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(5):537-540.
- [33] 贺东辉,宋启霞,熊小强. 心衰合剂配合珊瑚七十味丸治疗顽固性心衰100例临床观察[J]. 中国民族医药杂志,2007,9:29-30.
- [34] 青拉姆. 藏西医结合治疗顽固性高血压临床疗效观察[J]. 中国当代医药,2013,20(6):195-196.
- [35] 徐俊,陈华林,陈蓉,等. 藏药俄色叶的化学成份及药理作用研究进展[J]. 中国药房,2020,31(18):2300-2304.

收稿日期:2022-04-09

*基金项目:西藏自治区自然科学基金(XZ2017ZR-103)。

作者简介:宗咏花(1986—),女,硕士学位,讲师。研究方向:高原环境对人体生理代谢的影响及藏药重金属研究。