

牛黄降压丸(胶囊、片)降压疗效及药理研究概述

徐芳, 高林善

(天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂, 天津 300140)

牛黄降压丸由黄芩提取物、党参、黄芪、川芎、白芍、冰片、决明子、甘松、郁金、薄荷、人工牛黄、羚羊角、水牛角浓缩粉、珍珠共14味药组成。有清心化痰、平肝安神功效。用于心肝火旺、痰热壅盛所致的头晕目眩、头痛失眠、烦躁不安;高血压病见上述证候者。该药在临床应用多年,有降压及抗衰老等多种药理作用,与2004年《中国高血压防治指南原则》^[1](以下简称指南)颇多一致,现将其近年研究作一综述。

1 应用范围

牛黄降压丸一般应用于轻、中度(1、2级)原发性高血压^[2],即收缩压(SBP)140~179 mmHg或舒张压(DBP)90~109 mmHg,初诊发现未用药或近1周未用降压药者。排除继发性高血压、重度高血压、心肝肾功能不全、血糖未控制的糖尿病、腹泻、妊娠、精神病患者。

2 疗效

黄继汉等^[3]选择轻、中度原发性高血压病(肝火亢盛证)患者240例,随机、双盲、多中心试验。牛黄降压片,每次2片,每日2次;对照牛黄降压丸,每次1丸,每日2次。结果:1周后两组血压开始下降,第4周SBP、DBP分别下降12和7 mmHg,两组疗效相似;对伴眩晕的患者降压疗效更好。刘遂心等^[2]随机选择轻、中度原发性高血压患者,试验组100例,牛黄降压胶囊(每粒0.4 g),每次4粒,每日1次,若腹泻,酌情改为每天2粒;尼群地平组50例,10 mg,每日3次,治疗期间两组均不加用其他降压药。牛黄降压胶囊改善头晕、烦躁、便秘、失眠等症状优于尼群地平($P<0.01$)。用药8周SBP和DBP均比服药前明显。下降($P<0.01$),尼群地平组心率稍增加,而牛黄降压胶囊组心率未增加($P<0.01$)。两组血象、电解质、肝肾功能和血脂治疗前后无明显变化。马惠娟等^[4]观察64例高血压合并心电图检测ST-T段、T波有改变者,单用牛黄降压丸组降压总有效率80%,心电图总有效率60%;牛黄降压丸和复方降压片组分别为92.31%、61.54%;单用复方降压片(每次1~2片,每日2~3次)77.78%、22.22%。治疗前后血、尿常规、肝、肾功能未见异常。

由于目前6类降压药有的会引起阴茎勃起功能障碍(ED)。于首洋等^[5]观察牛黄降压胶囊改善男性高血压患者性生活质量。牛黄降压胶囊,每次4粒,1日1次,对照培哚普利片每次4 mg,1日1次,连服12周,观察208例男性患者,年龄37~58岁,结果SBP、DBP分别下降27、22 mmHg,谷峰比69%,勃起功能积分明显上升($P<0.01$),牛黄降压胶囊组优于培哚普利组。并发现牛黄降压胶囊不仅能直接特

异阻断血管紧张素Ⅱ受体-AT1受体,还间接激活AT2受体,具有靶器官保护作用。于首元^[6]观察牛黄降压丸治疗原发性高血压92例患者,随机分为治疗组和复方罗布麻片对照组。治疗组牛黄降压丸1~2丸,每日1次,口服;对照组复方罗布麻片2~3片,每日2~3次,疗程12周。结果治疗组优于对照组。治疗组降低心率更有效,并可显著改善48 h动态心电图指标,降低血浆肾素活性、肾上腺素,提示牛黄降压丸可通过抑制交感神经兴奋性,增强迷走神经活性,使血压保持稳定。戴伦等^[7]发现牛黄降压丸对伴有焦虑的高血压患者疗效显著。治疗组33例,牛黄降压丸(胶囊)1~2丸,每日1次,降压总有效率76%,对照组复方降压片1~2片,每日3次,4周1疗程,降压总有效率60%($P<0.01$)。治疗组治疗前后焦虑积分SAS值明显降低,而对照组未见明显变化。治疗组不良反应总发生率6%,对照组为23%。

3 机制分析

3.1 降压:黄芩素(baicalin, BAI)是牛黄降压丸的有效成分之一。Chen等^[8]研究证实BAI有收缩、舒张血管平滑肌的双重作用,在0.3~10 $\mu\text{mol/L}$ 时引起收缩,30~300 $\mu\text{mol/L}$ 时引起舒张,认为低浓度时的血管收缩作用可能是通过抑制内皮细胞的一氧化氮(NO)合成或释放,高浓度时的舒张作用是通过抑制蛋白激酶C(PKC)介导的收缩机制。陈治奎等^[9]发现黄芪对自发性高血压大鼠急性腹腔给药不影响血压,但长期给药可以控制其血压升高。这也为牛黄降压丸降压平稳提供了依据。陈光福等^[10]证实,黄芩苷与川芎嗪均能减轻脑水肿及降低高血压,对照药甘露醇虽然降压快而明显,但持续时间较短,黄芩苷与川芎嗪降压作用较缓慢,但持续时间较长,并且黄芩苷作用强于川芎嗪。

3.2 利尿:周钦等^[11]发现黄芪可通过调节肾小球疾病蛋白质代谢紊乱,提高血浆白蛋白水平,降低尿蛋白量;调解肾小球疾病脂质代谢和糖代谢紊乱,在肾小球疾病治疗中发挥积极作用。张喜平等^[12]阐述黄芩有明显利尿作用。

3.3 镇静:彭新君等^[13]发现羚羊角酸水解氨基酸成分具有一定的解热、镇惊和镇静作用,使试验动物惊厥和睡眠时间明显延长。张晓丹^[14]发现党参镇静作用于黄芪。羚羊角、牛黄、珍珠等也有镇静作用。

3.4 抗脑缺血:王超云等^[15]发现黄芩苷可使脑缺血所致的损伤减轻,降低梗死面积,抑制血栓形成。王良等^[16]发现川芎嗪可减少脑梗死体积,清除氧自由基、抑制钙超载、减少缺血脑组织中NO生成,使缺血细胞热休克蛋白(HSP70)合

成增多,并抑制损害神经的蛋白质表达。

3.5 抗氧化:高中洪等^[17]发现黄芩素对 3 种体系诱导的大鼠大脑皮质线粒体脂质过氧化损伤有强保护活性,并与其结构相关。方治^[18]也发现,黄芩苷对氧自由基有显著清除作用,其相对分子质量比超氧化物歧化酶(SOD)小得多,性能稳定,所以效果明显优于 SOD。莫明忠发现黄芪总黄酮能减少大鼠心肌缺血-再灌注所产生的大量氧自由基,明显升高 SOD,减少血中过氧化脂质降解产物丙二醛(MDA)水平。

3.6 防肾损害:沈雯等^[19]发现黄芩素通过抑制细胞 PKC 活性而阻止高糖诱导近端肾小管细胞过度表达细胞外基质(ECM)及转化生长因子(TGF) β 1。张力群等^[20]观察了牛黄降压丸对实验动物肾性高血压和急性肾衰的作用。发现牛黄降压丸可抑制甘油所致大鼠急性肾功能衰竭,减低尿素氮、肌酐等水平,使血清蛋白水平升高,并明显增加慢性肾衰大鼠 24 h 尿量。

3.7 保肝降脂:姜英子等^[21]发现黄芩苷能明显降低 D-氨基半乳糖和 D-氨基半乳糖与内毒素合用所致肝损伤小鼠血清中的谷草转氨酶(GOT)和谷丙转氨酶(GPT)水平。陈卫星等^[22]发现决明子能增加血清高密度脂蛋白(HDL)水平,改善体内胆固醇分布。

3.8 其他:牛黄降压丸中含有多种微量元素,董顺福^[23]测定牛黄降压丸中锌/铜的比值为 153.16,由于锌/铜比值大于 40 可有效清除毒素铜,因此牛黄降压丸对清除体内有毒元素铜很有利,而且高血压和冠心病患者体内铜是升高的。何菊英等^[34]阐述决明子含有丰富的人体必须微量元素铁、锌、锰等,其中锌参与酶的合成,对视力极有影响,与锰共同防治动脉粥样硬化,并对肝脏新陈代谢有影响。

4 注意事项及不良反应

牛黄降压丸不良反应较轻,偶有腹泻^[2],约 2%,耐受性良好。

致谢:天津中医学院陆小左教授的指导。

References:

- [1] The Committee of Hypertension Prevention and Cure in Chinese. Guidebook of hypertension prevention and cure in Chinese 2004 (practical book) [J]. *Chin J Hypert* (高血压杂志), 2004, 12(6): 483-486.
- [2] Liu S X, Sun M, Luo Y F. The clinical research of Niu Huang Jiangya Capsule in curing original hypersion [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2004, 24(6): 553-555.
- [3] Huang J H, Zheng Q S, Gao R, et al. Clinical equivalence evaluation on the efficacy and safety of Niu Huang Jiangya Tablets and Pills in the treatment of patients with primary hypertension (Overabundant Liver-Fire) [J]. *Chin J Evid Base Med* (中国循证医学杂志), 2004, 4(4): 249-254.
- [4] Ma H J, Zhou C F. Clinical observation of Niu Huang Jiangya Pill in improving of cardiac function [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(4): 343-345.
- [5] Yu S Y, Yu Z A. The effects observation of Niu Huang Jiangya Capsule in improving the sex-life quality for hypertension patients [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(Suppl): 114-116.
- [6] Yu S Y. Effects on sympathetic nervous activity of Niu Huang Jiangya pellet on hypertension patients [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29 (Suppl): 116-120.
- [7] Dai L, Wang Y J. The effects observation of Niu Huang Jiangya pellet on hypertension patients with anxiety [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29 (Suppl): 120-122.
- [8] Chen Z Y, Su Y L, Lau C W, et al. Endothlium-dependent contraction and direct relaxation induced by baicalin in rat mesenteric artery [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 374(1): 41-47.
- [9] Chen Z K, Hu S J, Sun J, et al. Effect of *Radix Astragali* on blood pressure in rats with spontaneous hypertension [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2003, 14(6): 372-374.
- [10] Chen G F, Yu P L, Jin L M, et al. Effect of baicalin and tetramethylpyrazine in intracranial hypertension of infectious brain edema in rabbits [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1999, 19(4): 224-226.
- [11] Zhou Q, Li R H. The regulation effect of *Radix Astragali* on metabolism disorder of glomerulus disease [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(5): 386.
- [12] Zhang X P, Li Z F, Liu X G. General pharmacological research situation of baicalin [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 17(6): 711-713.
- [13] Peng X J, Wu P, Zeng R, et al. Antipyretic, anticonvulsant and sedative effects of the amino acids hydrolyzed by acid from comuantelepis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2002, 9(2): 28-30.
- [14] Zhang X D, Liu L, Tong X. Comparison of *Radix Codonopsis* and *Radix Astragali* on central nervous system [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(9): 822-823.
- [15] Wang C Y, Jang W L, Zhi H Y, et al. Protective effect of baicalin on brain injury [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(2): 188-190.
- [16] Yu L, Chen S Y, Xiong L Z. The mechanism research of tetramethylpyrazine in protecting brain injury [J]. *Shaanxi Med J* (陕西医学杂志), 2001, 30(4): 223.
- [17] Gao Z H, Huang K X, Bian S G, et al. Protective effects of flavonoids extracted from *Scutellaria baicalensis* Georgi on free radical induced rat cortex mitochondria injury [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 16(1): 81-83.
- [18] Fang Y. Research of baicalin in inducing ultraviolet absorption to eliminate oxygen free radical and refrain the activity of tyrosinase [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 29(9): 596-598.
- [19] Shen W, Lu F M, Gu Y, et al. Effect of baicalin on high glucose-induced expression of extracellular matrix and transforming growth factor β 1 in proximal tubular epithelial cells [J]. *Chin J Nephrol* (中华肾脏病杂志), 2003, 19(3): 173-176.
- [20] Zhang L Q, Xie J, Cai C H, et al. Observation of the animal experiment for Niu Huang Jiangya pellet in renal hypertension and acute, chronic renal failure [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2005, 29 (Suppl): 134-136.
- [21] Jiang Y Z, Jin X J, Cui X R. Protective effects of the baicalin for acute liver injury in mice [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学学报), 2003, 26(4): 256-257.
- [22] Chen W X, Diao G J, Jiang W J, et al. Effects of *Semen Cassiae* in hypercholesterolemia mice model [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1991, 22(2): 72.
- [23] Dong S F, Zhu Z G, Xu Z A, et al. Assay and analysis of the 6 microelements in Fufang Danshen Pian and Niu Huang Jiangya pellet [J]. *Air-Force High Spec Med* (空军医高专学报), 1997, 19(1): 9-11.
- [24] He J Y, Liu S Q. Pharmacological effect and the clinical utilize of *Semen Cassiae* [J]. *J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2001, 19(2): 111-113.