

# 体外培育牛黄鉴别与质量评价、药理作用、临床应用研究进展

杜晓蕾<sup>1</sup>, 张会敏<sup>1</sup>, 王伟<sup>2</sup>, 孙付军<sup>1</sup>, 闫雪生<sup>1\*</sup>, 王变利<sup>1\*</sup>

(1. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 2. 济南龙言九真生物科技有限公司, 山东 济南 250014)

**摘要:** 体外培育牛黄作为天然牛黄的理想替代品, 在化学成分、生物活性方面与后者高度一致, 已应用于西黄丸、二十五味珍珠丸等中成药中, 具有心脑血管保护、神经功能调节、消化系统维护、抗炎等作用。本文梳理近十年来关于体外培育牛黄的文献, 系统分析其鉴别与质量评价、药理作用、临床应用价值, 针对其面临的质量体系不完善、机制研究不足、临床应用受限等问题提出思考与展望, 以期为其药效物质基础阐明、质量标准提高和临床应用研究提供依据, 从而为深入开发利用这一重要的中药资源提供理论支撑。

**关键词:** 体外培育牛黄; 鉴别; 质量评价; 药理作用; 临床应用

**中图分类号:** R284.1; R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)05-1625-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.028

牛黄是牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的干燥胆结石, 因其天然资源形成过程复杂不可控而极为稀缺, 限制了临床应用。体外培育牛黄以牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的新鲜胆汁为母液, 加入去氧胆酸、胆酸、复合胆红素钙等制成, 已实现规模化生产。近年来, 基因工程技术改造的大肠杆菌工程株及耐胆汁型柠檬酸杆菌属新菌株, 提高了体外培育牛黄中胆红素、胆酸等关键成分的含量<sup>[1-2]</sup>, 研究表明, 体外培育牛黄在理化性质、特征成分、核心药理活性等方面与天然牛黄高度相似, 并且功能等效。2025年版《中国药典》收载含体外培育牛黄的处方制剂西黄丸、二十五味珍珠丸。2012年, 国家食品药品监督管理局发布的《关于加强含牛黄等药材中成药品种监督管理的通知》明确规定, 安宫牛黄丸、片仔癀等38种应用于临床急危重症治疗的中成药中的天然牛黄可用体外培育牛黄等量替代。

体外培育牛黄的成功研发与应用缓解了天然牛黄资源匮乏的问题, 但仍面临质量体系不完善、机制研究碎片化、临床推广受限等困境。本文系统梳理体外培育牛黄在鉴别与质量评价、药理作用、临床应用领域的研究进展, 重点分析其在质量标准、作用机制、临床研究等方面的不足, 以期对相关开发利用提供科学依据。

## 1 鉴别与质量评价

体外培育牛黄的质量控制是其临床应用的基石, 它虽然缓解了资源短缺问题, 但其制备过程中胆汁原料筛选、成核诱导、生物矿化、后处理工艺参数的差异可能导致终产物在胆红素含量、胆汁酸组成及微观结构上存在不同, 进而影响药效的一致性和稳定性。因此, 建立“精准鉴别-成分量化-多维度评价”的质量体系是保障体外培育牛黄临床应用安全有效的关键。

**1.1 鉴别** 传统鉴别技术(显微、性状鉴别)主观性强, 易受杂质干扰, 难以满足精准质量控制的需求。红外光谱可基于官能团的吸收振动差异实现特征峰的快速鉴别, 天然牛黄在 $3\ 400\text{ cm}^{-1}$ 处出现强宽峰的基础上叠加了1个尖锐的强吸收峰, 在 $1\ 218\text{ cm}^{-1}$ 附近可见吸收信号; 体外培育牛黄在 $3\ 400$ 、 $3\ 276\text{ cm}^{-1}$ 分别出现-OH、-NH基团伸缩振动吸收峰, 在 $1\ 250\text{ cm}^{-1}$ 处可见胆酸类结构中3号位的 $\alpha$ 羟基弯曲振动吸收峰及硫酸根的吸收信号, 在 $1\ 550$ 、 $1\ 450$ 、 $1\ 250\text{ cm}^{-1}$ 处的峰强度明显强于天然牛黄, 在 $7\ 050\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰更尖锐<sup>[3-5]</sup>。然而, 单一技术难以覆盖所有鉴别要求, 红外光谱只适合快速筛查, 而质谱可通过特征离子来实现准确定性定量<sup>[6-7]</sup>, 故未来应推动多技术联用以提升鉴别效率与准确性。

**收稿日期:** 2026-01-04

**基金项目:** 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023121); 山东省中医药科技项目(M-2023138, M20242203)

**作者简介:** 杜晓蕾(1996—), 女, 硕士, 研究实习员, 从事中药分析研究。E-mail: dxll159357@163.com

\* **通信作者:** 闫雪生(1964—), 男, 硕士, 研究员, 从事中药制剂及其分析研究。E-mail: sasraj@163.com

王变利(1987—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药分析研究。E-mail: wangbianli1988@126.com

1.2 质量评价 胆红素、胆汁酸类成分是体外培育牛黄质量评价的关键因素。研究表明,天然牛黄总胆红素含量高于体外培育牛黄,而体外培育牛黄结合胆红素含量高于天然牛黄,共价胆红素含量低于后者<sup>[8]</sup>;体外培育牛黄中胆汁酸含量为 6.9%~8.4%,而去氧胆酸含量为 4.9%~5.6%<sup>[9-10]</sup>。此外,体外培育牛黄还含有甘氨酸猪去氧胆酸钠、甘氨酸猪胆酸钠、牛磺猪去氧胆酸、牛磺脱氢胆酸钠 4 种独有成分<sup>[11]</sup>,并且胆酸、去氧胆酸等成分含量高于天然牛黄,甘氨酸胆酸、牛磺胆酸含量低于后者<sup>[12-13]</sup>;在成方制剂中,牛磺胆酸、胆酸峰面积比值小于 1.0<sup>[14]</sup>,这一特征为含体外培育牛黄制剂的质量控制提供了专属标志物。

1.3 新兴技术 新兴技术推动了质量评价从依赖单一化学指标的控制,升级为对药材的“整体化

学模式”与“专属成分”进行综合表征,拓展了质量评价的广度和深度。快速蒸发离子化质谱结合机器学习能实现体外培育牛黄的实时、快速、准确鉴别<sup>[15-16]</sup>。体外培育牛黄专属标志物 Marker-A、Marker-B 的发现实现了鉴别依据从“含量差异”到“专属成分”的转变,增强了鉴别的专属性和不可仿冒性<sup>[17]</sup>。此外,引入新的质量评价指标(总磷脂)突破了传统成分的框架,可构建更全面立体的体系<sup>[18]</sup>,标志着体外培育牛黄质量控制模式迈向全面质量属性评价的新阶段。

## 2 药理作用

体外培育牛黄作为天然牛黄的理想替代品,通过多靶点调控,对心脑血管系统、中枢神经系统、消化系统等发挥保护作用,具体见图 1。

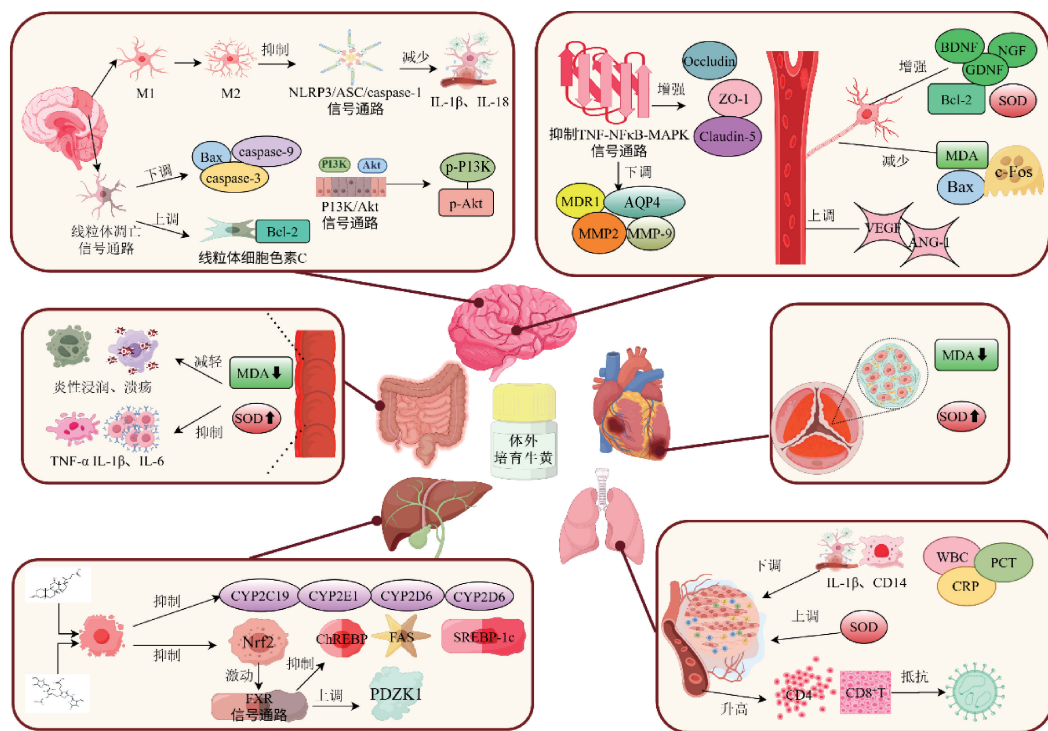


图 1 体外培育牛黄药理作用

2.1 心脑血管疾病 体外培育牛黄通过炎症调控、细胞凋亡抑制、组织修复、血脑屏障保护来对脑及心肌缺血再灌注损伤发挥保护作用。

在炎症调控方面,体外培育牛黄通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) /凋亡相关斑点样蛋白含 CARD (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) /天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase-1) 信号通路,减少白细胞介素

(interleukin, IL) -1β、IL-18 释放,促进小胶质细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型转化,从而缩小脑梗死体积<sup>[19]</sup>。在细胞凋亡抑制方面,体外培育牛黄可激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,调控线粒体凋亡信号通路,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、Caspase-9、Caspase-3、胞质细胞色素 C (cytochrome C in the cytoplasm, Cyto-Cyt C) 表达,升高 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2,

Bcl-2)、线粒体细胞色素 C (cytochrome C in the mitochondria, Mito-Cyt C)、p-P13K、p-Akt 水平<sup>[20-22]</sup>,从而抑制神经元凋亡,维持血脑屏障稳定性,实现开窍醒神的功效。

体外培育牛黄对组织修复和血脑屏障保护也有效果,可升高血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)水平,增强缺血侧脑组织源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)表达,改善神经元及脑微血管超微结构<sup>[23]</sup>;抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)/核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,升高闭合蛋白(occludin)、闭合小环蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白5(claudin-5, CLDN5)表达,降低多药耐药蛋白1(multidrug resistance 1, MDR1)、水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-2水平,发挥血脑屏障保护作用<sup>[9]</sup>。此外,体外培育牛黄可升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,缩小心肌梗死面积,其机制与增强心肌抗氧化能力相关<sup>[24]</sup>。另有研究表明,PI3K/Akt信号通路在心肌缺血再灌注损伤的预防、治疗和预后中均发挥重要作用<sup>[25-27]</sup>。

综上所述,体外培育牛黄对心脑血管的保护作用呈现多信号通路协同、心脑共护的鲜明特色。其作用并非局限于单一靶点,而是通过调控PI3K/Akt、TNF/NF- $\kappa$ B/MAPK信号通路及血脑屏障完整性等多个关键节点,这是体外培育牛黄作为心脑共病治疗药物的关键价值。

2.2 中枢神经系统疾病 体外培育牛黄在改善学习记忆、协同治疗精神疾病等方面展现出潜力,但其信号通路和靶点仍未明确,牛磺酸是中枢神经系统生长发育与增殖分化的关键物质<sup>[28]</sup>。研究表明,体外培育牛黄可增强脑组织抗氧化能力,升高SOD活性和NO水平,降低血清MDA、甘油三酯(triglyceride, TG)水平,减轻海马CA1区锥体细胞损伤并增加其数量,通过调控Bax、Bcl-2表达来改善痴呆大鼠学习记忆能力<sup>[29]</sup>。在精神分裂症

模型中,体外培育牛黄与氟哌啶醇联用能提高药物生物利用度及肠道吸收率<sup>[30]</sup>,降低原癌基因c-Fos蛋白表达,改善焦虑状态<sup>[31]</sup>。

2.3 消化系统疾病 体外培育牛黄中熊去氧胆酸、胆汁酸、胆红素、牛磺酸等成分具有保肝利胆作用,可影响多组织胆汁酸代谢<sup>[32-33]</sup>,抑制多种细胞色素P450酶活性<sup>[34]</sup>,影响药物与内源性物质的代谢动力学。研究表明,体外培育牛黄通过多机制来调节消化系统功能,包括核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)抑制细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平<sup>[35-36]</sup>,激活肝组织和肠组织法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)表达<sup>[37]</sup>,升高PDZ结构域包含蛋白1(PDZ domain-containing protein 1, PDZK1)<sup>[38]</sup>,降低雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )水平<sup>[39]</sup>和促凋亡蛋白Bax、Caspase-3表达<sup>[40]</sup>,降低TG、MDA、ROS水平<sup>[41]</sup>,共同促进胆汁流量增加,缓解肝脏脂质沉积,降低血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平<sup>[37,41]</sup>,减轻肝细胞损伤、凋亡,改善超微结构,调控胆汁酸合成、转化、代谢途径,保护肝细胞。

对于溃疡性结肠炎而言,体外培育牛黄可降低髓过氧化物酶活性及MDA、NO水平,升高SOD活性,减轻结肠黏膜水肿、炎性浸润、溃疡等病理损伤,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA表达,还可通过调控Caspase-3、Bax、Bcl-2表达来抑制结肠细胞凋亡,从而改善症状<sup>[42-45]</sup>。

体外培育牛黄不仅能通过调控Nrf2、FXR等关键受体和信号通路,改善胆汁代谢,减轻肝损伤和氧化应激,从而有效降低肝功能指标,还能抑制促炎因子水平和调节凋亡相关蛋白表达,实现对肝脏、肠道功能的协同系统性调节,表明它从代谢调控到细胞保护具有多机制、整体性的优势。

2.4 呼吸系统疾病 体外培育牛黄兼具解毒化痰、清心开窍功效,不仅可直接抗病毒,减轻肺部损伤,还能通过抗炎、抗氧化、双向调节免疫功能来发挥综合治疗作用,其作用特点与中医治疗呼吸系统的核心治则高度契合。研究证实,体外培育牛黄可减少肺指数和肺病毒核酸表达,降低IL-1 $\beta$ 、单核细胞分化抗原14(cluster of differentiation 14, CD14)、炎性因子及氧化应激因子水平,升高

SOD活性和外周血分化簇4阳性T细胞(cluster of differentiation 4-positive T cell, CD4<sup>+</sup>)、CD8<sup>+</sup>T比例,从而发挥抗病毒、抗炎、抗氧化、免疫调节作用<sup>[46]</sup>。临床观察显示,体外培育牛黄与糖皮质激素联用可降低白细胞、C反应蛋白、降钙素原和血清炎症因子水平,调节免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA、CD4、CD8表达,提高小儿难治性支原体肺炎临床有效率<sup>[47]</sup>。

综上所述,体外培育牛黄通过胆红素、胆汁酸、牛磺酸等多成分协同来构建了一个作用于多靶点、多通路、多系统的治疗范式,其心脑共护、肝肠同调的跨器官保护效应更是中医整体观在现代药理中的深刻体现。同时,该药材协同治疗潜力进一步拓展了它在现代融合治疗中的应用前景,从而确立了独特的治疗价值及药理特色。

### 3 临床应用

体外培育牛黄的临床价值不仅体现在单药治疗,还在于与常规药物联合应用时的协同增效作用,尤其在急危重症救治、难治性疾病干预、术后康复方面,其独特的治疗优势与应用价值更突出。

**3.1 脑部疾病** 体外培育牛黄在脑部疾病治疗中展现出多重作用机制和联合应用价值。研究表明,体外培育牛黄可改善急性缺血性中风患者神经功能,其机制涉及降低超敏C反应蛋白表达,升高血浆蛋白C、抗凝血酶-Ⅲ活性<sup>[48]</sup>,可能通过抗炎、抗凝途径来发挥脑保护作用,并且体外培育牛黄治疗的总有效率高于对照药物长春西汀<sup>[49]</sup>。针对重症缺血性中风中脏腑患者,在常规治疗基础上每天加用0.3g体外培育牛黄,连续1周,可有效降低超敏C反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶和S-100β蛋白表达,具有改善中远期预后、促进神经功能恢复、减轻神经功能损伤的优势<sup>[50]</sup>。

研究显示,体外培育牛黄联合化痰通络汤治疗风痰瘀阻型中风的总有效率达93.3%,高于单用体外培育牛黄(76.7%),在神经功能、日常生活能力、中医证候评分方面均有优势<sup>[51]</sup>。在常规抗血小板和改善循环治疗基础上加用体外培育牛黄与天麻素注射液时,可将急性期缺血性中风的总有效率提高至97.78%,基本治愈率达59.87%,可有效改善血流动力学指标与颅脑血流,促进神经功能恢复<sup>[52]</sup>。

**3.2 呼吸系统疾病** 体外培育牛黄在治疗呼吸系统疾病过程中展现出多靶点干预优势,联合常规治疗时可改善咳嗽、咳痰等症状,提高临床总有效

率,其机制涉及清热化痰、解热、扩张支气管、抗氧化应激等多途径<sup>[53]</sup>;它治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的总有效率达92.59%,能迅速缓解咳嗽、痰脓、气短、气喘等呼吸道症状,降低血清超敏C反应蛋白、降钙素原水平<sup>[54]</sup>。

体外培育牛黄联合西药治疗小儿急性化脓性扁桃体炎、支原体肺炎时,可将总有效率提高到87%以上,缩短发热、咽痛、扁桃体脓性分泌物等症状的持续时间,有效调控炎症指标<sup>[55-56]</sup>。体外培育牛黄含服可有效减轻术后口咽部疼痛及水肿,促进功能恢复;治疗咽喉炎时可更快缓解咽喉充血、疼痛症状,其机制与降低IL-1β、IL-8、IL-6、TNF-α等炎症因子水平有关,并且安全性良好<sup>[57-58]</sup>。综上所述,体外培育牛黄通过整体调节与局部干预相结合的方式发挥抗炎、免疫调节、症状控制的作用,在呼吸系统疾病中显示出良好的应用前景,尤其适用于炎症反应明显或症状复杂的病例。

**3.3 口腔疾病** 体外培育牛黄在口腔领域中的应用凸显了中药制剂在局部病变处理中改善局部药物递送、增强靶点作用的独特优势。含体外培育牛黄的复方牛黄口腔贴膜具有良好的柔韧性、粘附性及药物释放性,可有效促进口腔溃疡愈合,缩小溃疡面积,其机制与升高溃疡组织SOD活性并降低MDA水平有关<sup>[59]</sup>。针对治疗肿瘤时所致口腔黏膜炎,体外培育牛黄可降低Ⅱ度及以上黏膜炎发生率,减轻病变程度及口腔疼痛<sup>[60-61]</sup>。0.1 mg/mL体外培育牛黄可抑制人牙周膜细胞炎症模型中IL-6、IL-1β等关键炎症因子的分泌,并且不影响细胞生长状态<sup>[1]</sup>。

**3.4 肿瘤相关并发症** 体外培育牛黄不局限于单一症状控制,更侧重对整体调节免疫功能、炎症反应、微生态平衡的调节。在肝癌经动脉化疗栓塞术后栓塞综合征防治中,体外培育牛黄通过“肠-肝轴”调控、免疫炎症通路干预等机制来发挥多靶点作用,一项104例患者的对照研究显示,体外培育牛黄治疗组栓塞综合征发生率仅为40.0%,其机制可能与改善ALT、AST、TBIL水平,降低C反应蛋白、TNF-α水平,增加CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>细胞数量,升高*Lactobacillus*、*Escherichia-Shigella*相对丰度,降低*Bacteroidota*、*Bacteroides*相对丰度,优化肠道微生态有关<sup>[62]</sup>。在疼痛管理方面,体外培育牛黄联合用药对晚期肝癌患者疼痛控制的总有效率达86.7%,尤其对Ⅰ级疼痛患者的缓解率达93.0%,可降低神经系统头晕、头痛、视觉障碍等神经系统

不良反应的发生率<sup>[63]</sup>。对于鼻咽癌合并肺部感染而言,体外培育牛黄联合抗生素治疗的总体临床应答率为85.56%,在缩短呼吸道症状缓解时间、减少抗生素治疗周期等方面表现出显著优势,其免疫调节机制涉及升高CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞过度活化<sup>[64]</sup>。

**3.5 肛肠疾病** 体外培育牛黄单用或联用方案在肛肠疾病治疗中表现出抗炎、抑菌、组织修复等作用。体外培育牛黄治疗肛周湿疹的总有效率达93.3%,能改善瘙痒、皮损及渗液等症状<sup>[65]</sup>。针对肛瘘术后患者,体外培育牛黄治疗创面愈合总有效率为93.33%<sup>[66]</sup>,可缩短愈合时间,降低创面渗出液、水肿、感染等并发症发生率<sup>[67]</sup>。随机对照试验证实,与术后仅使用紫草油纱条或生理盐水纱条换药的对照组相比,加用体外培育牛黄可改善低位肛周脓肿术后疼痛、渗液及创缘红肿,加快愈合进程,抑制局部促炎因子IL-6、IL-8表达,有效降低白细胞数量、中性粒细胞百分率、C反应蛋白等炎症指标,疗效优于对照组<sup>[68-70]</sup>。

**3.6 其他** 现代临床研究证实,体外培育牛黄凭借其甘凉清热之性,在中医外科常用于治疗痈疽疮毒等,不仅对症状有较快的改善作用,还可能通过抗炎、抑菌、抗感染等机制来发挥调节、保护脏器的功效。数据显示,体外培育牛黄治疗Ⅲ级寻常性痤疮的总有效率为82.35%,复发率仅为7.14%<sup>[71]</sup>。在儿科临床上,体外培育牛黄可缩短实热型儿童过敏性紫癜消退时间,改善皮损痒痛感、腹痛及尿检异常,并表现出预防、减轻肾损害的潜力<sup>[72]</sup>。

#### 4 结语与展望

体外培育牛黄的研发与应用是中医药现代化的典型案例,标志着珍稀药材替代研究的重要突破,为缓解天然牛黄资源短缺问题提供了可行路径。目前,体外培育牛黄仍面临3个方面的挑战,第一,生产工艺、质量控制与药效成分之间的关联机制尚不明确,缺乏以临床应用为导向的整体评价体系。第二,脏腑系统之间的作用机制研究不够深入,未阐明心、脑、肝、肠等多系统、多靶点的协同作用与整体机制;第三,临床疗效与用药剂量之间的量效关系仍需明确,缺少以精准用药为目标的剂量-疗效个体化给药策略。

体外培育牛黄的后续研究可从工艺优化与质量标准、药理机制系统化、临床应用精准化方面协同推进。例如,构建“工艺-质量-药效”关联性评价,建立以临床应用为导向的整体质量评价体系;

重点阐释胆汁酸、胆红素等核心成分的协同效应,深入揭示其通过PI3K/Akt、FXR等信号通路的跨系统调控机制;开展体外培育牛黄适应症的量效关系研究,探索用药方案、药物疗效与安全性的关联性,建立个性化给药策略,以期推动体外培育牛黄在临床中的更加规范化和精准化应用。

体外培育牛黄的深入研究不仅有助于其自身开发,还为蛤蚧、玳瑁、熊胆等其他珍稀药材的替代品开发提供了可借鉴的路径,包括资源替代策略、质量控制体系及临床疗效验证方法,从而共同推动中医药向资源可持续、质量标准化与疗效精准化的方向发展。

#### 参考文献:

- [1] 卢纪元. 体外培育牛黄工程菌的优化研究及牛黄在牙周炎治疗中的药理预测[D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [2] 王厚伟, 廖彦玲, 赵金龙, 等. 耐胆汁型牛黄转化菌的分离、鉴定及其牛黄转化活力研究[J]. 中草药, 2023, 54(17): 5742-5747.
- [3] 熊婧, 何兰, 魏锋, 等. 牛黄类药材及牛胆的红外光谱特征性分析与研究[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(4): 735-740.
- [4] 胡晓茹, 倪景华, 孙磊, 等. 牛黄及代用品的红外指纹图谱鉴别研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 438-442.
- [5] 聂黎行, 张焯, 胡晓茹, 等. 近红外光谱法结合模式识别技术快速无损鉴别天然牛黄、体外培育牛黄和人工牛黄[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(10): 1897-1903.
- [6] 高倩, 甘奇超, 马晗, 等. 质谱在动物类中药研究中的应用进展[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2601-2607.
- [7] 张俊杰, 贾金萍, 秦雪梅. 质谱技术在中药研究中的应用进展[J]. 分析测试学报, 2017, 36(5): 579-587.
- [8] 夏晶, 曹帅, 沙祎炜, 等. 天然牛黄和体外培育牛黄中不同胆红素含量及比例的初步探究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(11): 971-977.
- [9] Ren M H, Li Y, Yuan J M, et al. The mechanism of *Bovis Culus Sativus* protecting BBB damage in stroke: Insights from network pharmacology, bioinformatics, and experiments[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119390.
- [10] 石岩, 孙冬梅, 魏锋, 等. 柱前衍生HPLC法测定体外培育牛黄中主要胆汁酸类成分[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(11): 2046-2050.
- [11] 雷凯, 刘雅楠, 张程亮, 等. HPLC-MS/MS法测定体外培育牛黄与天然牛黄中26种胆汁酸成分[J]. 中草药, 2018, 49(10): 2447-2453.
- [12] 李沁, 陈三理, 王倩, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱对天然牛黄和体外培育牛黄胆汁酸类成分的差异性分析[J]. 分析测试学报, 2024, 43(6): 891-897.
- [13] 胡晓茹, 孙磊, 傅欣彤, 等. 牛黄及代用品中胆汁酸类成分指纹图谱及含量测定研究[J]. 药物分析杂志, 2018,

- 38(4): 648-656.
- [14] 胡晓茹, 聂黎行, 何风艳, 等. 基于 LC-MS/MS 特征图谱技术牛黄清心丸(局方)中牛黄及代用品的鉴别研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(10): 1808-1814.
- [15] 石岩, 荆文光, 程显隆, 等. 以精准化监管为导向的牛黄与其临床急重症用药中替代品的判别研究[J]. 中国药事, 2024, 38(7): 775-782.
- [16] 石岩, 荆文光, 程显隆, 等. 牛黄类药材 REIMS 图谱的快速识别研究[J]. 药物分析杂志, 2025, 45(2): 350-360.
- [17] Liu W X, Cheng X L, Guo X H, et al. Identification of *Calculus Bovis* and its mixed varieties by ultra-high-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q/TOF-MS) combined with the principal component analysis (PCA) method[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179: 112979.
- [18] 黄凤萍, 梁芳瑜, 何健, 等. 名贵中药材牛黄中总磷脂含量测定[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(5): 879-884.
- [19] 褚坦路, 章伟, 陈静文, 等. 体外培育牛黄通过调控小胶质细胞极化及炎症小体活性干预脑缺血再灌注损伤[J]. 浙江大学学报(医学版), 2025, 54(3): 360-371.
- [20] Lu F B, Wang L F, Chen Y Y, et al. *In vitro* Cultured *Calculus Bovis* attenuates cerebral ischaemia-reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis and protecting mitochondrial function in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113168.
- [21] 陈海, 任救宏, 郭晓庆, 等. 体外培育牛黄配伍冰片激活 PI3K/Akt 通路抑制脑缺血再灌注模型大鼠神经元凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(6): 816-822.
- [22] 任救宏, 李勇, 陈海, 等. 体外培育牛黄对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1989-1997.
- [23] 陈海, 郭晓庆, 任救宏, 等. 体外培育牛黄配伍冰片对脑缺血再灌注模型大鼠脑血管及神经元的保护作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(5): 622-629.
- [24] 汪海燕, 赵新涛, 田军. 体外培育牛黄对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的保护作用研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(6): 777-778.
- [25] 张靖悦, 姚美丹, 庞淑瑾, 等. 桂枝通络片激活 PI3K/Akt 通路减轻心脏炎症改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(18): 5249-5256.
- [26] 张伟, 薛凌. 迷迭香酸调控 PI3K/Akt 信号通路在大鼠早期心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(21): 5290-5294.
- [27] 权赫秀, 龚铭, 罗涛, 等. 山楂有机酸通过 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路保护心肌缺血再灌注损伤的缺血后适应作用[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 42-48.
- [28] 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.
- [29] 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: 390-397.
- [30] Lei K, He G F, Zhang C L, et al. Investigation of the synergistic effects of haloperidol combined with *Calculus Bovis Sativus* in treating MK-801-induced schizophrenia in rats[J]. *Exp Anim*, 2018, 67(2): 163-173.
- [31] 贺国芳, 雷凯, 李娟, 等. 体外培育牛黄联合氟哌啶醇治疗大鼠精神分裂症的研究[J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1335-1339.
- [32] 李国栋, 李喜平, 冯承阳, 等. 体外培育牛黄和天然牛黄对小鼠血清和组织胆汁酸代谢轮廓影响的对比研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1328-1331.
- [33] 刘雅楠, 贺雯茜, 张程亮, 等. 体外培育牛黄对非酒精性脂肪肝小鼠肝胆汁酸代谢轮廓的影响研究[J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1009-1015.
- [34] 祖越, 李喜平, 冯承阳, 等. 体外培育牛黄及其主要成分对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶作用的体外研究[J]. 中国药师, 2021, 24(5): 813-817; 823.
- [35] 贺雯茜, 张程亮, 向东, 等. 基于血清药理学技术研究体外培育牛黄抑制肝细胞脂质沉积的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3780-3785.
- [36] 贺雯茜. 体外培育牛黄治疗果糖诱导非酒精性脂肪性肝病的作用及其机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [37] Xiang D, Yang J Y, Liu Y N, et al. *Calculus Bovis Sativus* improves bile acid homeostasis via farnesoid X receptor-mediated signaling in rats with estrogen-induced cholestasis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 48.
- [38] Xiang D, Wu T, Feng C Y, et al. Upregulation of PDZK1 by *Calculus Bovis Sativus* may play an important role in restoring biliary transport function in intrahepatic cholestasis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 1640187.
- [39] 冯承阳, 吴涛, 李喜平, 等. 体外培育牛黄对肝内胆汁淤积大鼠雌激素受体  $\alpha$  的影响研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(1): 20-25.
- [40] He W X, Xu Y J, Zhang C L, et al. Hepatoprotective effect of *Calculus Bovis Sativus* on nonalcoholic fatty liver disease in mice by inhibiting oxidative stress and apoptosis of hepatocytes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3449-3460.
- [41] Wu T, Chang M J, Xu Y J, et al. Protective effect of *Calculus Bovis Sativus* on intrahepatic cholestasis in rats induced by  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1393-1405.
- [42] 张思. 体外培育牛黄对急性和慢性溃疡性结肠炎的疗效及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [43] 张思, 贺雯茜, 张程亮, 等. 体外培育牛黄对小鼠慢性溃疡性结肠炎的疗效研究[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 231-235.
- [44] 张思, 刘雅楠, 雷凯, 等. 体外培育牛黄在慢性溃疡性结肠炎小鼠中的抗凋亡机制[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(15): 1572-1577.
- [45] 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: 469506.
- [46] 赵荣华, 郭姗姗, 孙静, 等. 体外培育牛黄对冠状病毒病

- 毒肺炎湿毒疫模型的机制研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1117-1122.
- [47] 刘小雪, 王莹, 陈鹏, 等. 体外培育牛黄联合甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂治疗难治性支原体肺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 960-964.
- [48] 张勇, 罗春雷, 冯曼莎, 等. 水蛭粉联合体外培育牛黄治疗急性缺血性中风的临床研究[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(23): 143-146; 150.
- [49] 彭锡其, 梁凤铭, 庞福梅. 体外培育牛黄治疗脑卒中的临床有效性和安全性观察[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(2): 181-182.
- [50] 汪慧, 陈延, 李平, 等. 体外培育牛黄治疗缺血性中风中脏腑的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(7): 1098-1102.
- [51] 曾裕森. 化痰通络汤联合体外培育牛黄治疗急性缺血性脑卒中(风痰瘀阻证)的临床观察[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [52] 廖尚清. 体外培育牛黄联合天麻素注射液治疗缺血中风急性期的临床研究[J]. 中国处方药, 2020, 18(5): 120-122.
- [53] 郭光辉. 体外培育牛黄辅助治疗痰热证咳嗽的临床疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(6): 317-318; 320.
- [54] 白丽娟, 戚本玲, 刘赞, 等. 体外培育牛黄协同治疗老年AECOPD的疗效及血液流变性变化[J]. 微循环学杂志, 2015, 25(1): 29-33.
- [55] 邓玉萍. 体外培育牛黄联合西药治疗小儿急性化脓性扁桃腺炎的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2018, 10(2): 60-62.
- [56] 方彩梅. 体外培育牛黄联合阿奇霉素对难治性支原体肺炎患儿免疫功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(2): 87-89.
- [57] 陈胜筠, 吕路瑶, 王宁, 等. 牛黄上清片(体外培育牛黄)含服治疗咽喉炎疗效的多中心、随机对照研究[J]. 临床合理用药, 2023, 16(27): 24-27.
- [58] 邹哲飞, 崔前波, 谭健, 等. 围手术期应用体外培育牛黄对OSA患者H-UPPP手术后伤口恢复的疗效研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(7): 639-642; 646.
- [59] 李为. 复方牛黄口腔贴膜的研制及评价[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [60] 栾霞, 徐彤, 张星霖. 体外培育牛黄治疗鼻咽癌放疗所致急性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(25): 37-39.
- [61] 杨柳, 陶利琼, 刘红玲. 冷冻疗法联合体外培育牛黄防治头颈部恶性肿瘤放疗所致放射性口腔黏膜炎的效果观察及护理[J]. 现代临床护理, 2019, 18(6): 21-25.
- [62] 胡佳佳. 体外培育牛黄防治肝癌TACE术后栓塞综合征的随机对照研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2024.
- [63] 马燕萍, 黄大伟, 黄晶晶, 等. 体外培育牛黄联合三阶药物疗法治疗原发性肝癌晚期患者疼痛的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(6): 374-375.
- [64] 黄颖, 王维, 肖彩芝, 等. 体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(4): 409-411.
- [65] 付涛. 体外培育牛黄联合龙珠软膏治疗肛周湿疹的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [66] 李彩霜, 尚锦秀. 体外培育牛黄配合龙珠软膏促进肛瘘术后创面愈合45例[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(12): 11-14.
- [67] 刘鸿畅, 何涛宏, 周策, 等. 体外培育人工牛黄促进肛瘘术后切口愈合60例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(11): 48-49.
- [68] 蔡路. 外用体外培育牛黄对低位肛周脓肿术后伤口愈合早期的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [69] 周凯亮, 邹贤军, 司徒光伟. 肛周脓肿术后体外培育牛黄盐水纱条填塞对患者局部组织中IL-6和IL-8的影响[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(5): 387-388.
- [70] 蒲永平, 颜桂林, 董雨浩, 等. 肛周脓肿一次性根治术后应用体外培育牛黄临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(7): 111-113.
- [71] 龙剑文, 皮先明. 体外培育牛黄联合夫西地酸乳膏治疗Ⅲ级寻常性痤疮疗效观察[J]. 中国美容医学, 2015, 24(5): 55-57.
- [72] 龚晓薇. 体外培育牛黄辅助治疗实热型儿童过敏性紫癜的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.