



专 家 共 识

GS/CACM xxx—201x

八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎临床应用 专家共识

Expert consensus on the use of Babaodan capsule for patients with
viral hepatitis in clinical practice

(稿件类型：公示稿)

(本稿完成时间：2019年11月18日)

201x-xx-xx发布

中华中医药学会发布

目次

前言.....	1
引言.....	2
1 形成共识推荐意见/共识建议.....	1
2 范围.....	2
3 药物基本信息.....	2
3.1 药物组成.....	2
3.2 功能与主治.....	2
3.3 政策准入情况.....	2
4 临床问题清单.....	2
5 临床应用建议.....	3
5.1 适应症.....	3
5.1.1 急性病毒性肝炎.....	3
5.1.2 慢性病毒性肝炎.....	4
5.1.3 淤胆型肝炎.....	4
5.1.4 重型肝炎（肝衰竭）.....	4
5.2 用法用量及疗程.....	5
6 安全性.....	5
6.1 不良反应.....	5
6.2 禁忌症.....	5
6.3 注意事项.....	5
7 利益冲突说明.....	5
附录 A（资料性附录）.....	6
A1 中医基础理论.....	6
A2 药学研究.....	7
A3 药理研究.....	8
A4 非临床安全性研究.....	10
参考文献.....	11

前言

本共识按照 GB/1.1-2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》及中华中医药学会《中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中华中医药学会肝胆病分会、厦门中药厂有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识主要起草单位：首都医科大学附属北京佑安医院

本共识主要参与单位：首都医科大学附属北京佑安医院、厦门中药厂有限公司、陕西中医药大学附属医院、中国中医科学院广安门医院、江西省中医院、石河子大学医学院附属医院、天津中医药大学第一附属医院、杭州市西溪医院、天津市第二人民医院、首都医科大学附属北京中医医院、甘肃中医药大学附属医院、河南中医药大学第一附属医院、中国中医科学院西苑医院、天津市第一医院、福建医科大学孟超肝胆医院、山东中医药大学附属医院、湖北省中医院、辽宁中医药大学附属医院、南方医科大学附属珠江医院、浙江中医药大学附二院、首都医科大学附属北京地坛医院、厦门市中医院、解放军总医院第五医学中心、安康市中医医院、青岛市第六人民医院、上海市公共卫生临床中心、上海中医药大学附属龙华医院、河南省中医院研究院附属医院、北京王府中西医结合医院

本共识指导委员会专家：钱英、王灵台、张俊富、陈建杰、聂广、尹常健。

本共识方法学专家：李博。

本共识药学专家：王伽伯、尼富琴、郑永红。 _____

本共识临床专家（按姓氏拼音排序）：常占杰、陈兰羽、戴琦、管小江、郭卉、过建春、胡建华、贾建伟、刘汶、刘俊宏、刘晓彦、刘燕玲、陆伟、李芹、李勇、李秀惠、李之清、卢秉久、毛华、施维群、孙凤霞、孙静媛、孙建光、唐金模、王振东、吴玮、巫善明、邢练军、徐春军、杨小平、张玮、朱琳。

本共识主要起草人：李秀惠、李丽。

本共识工作组：李丽、周浩、黄坡。

引言

中医药在我国急慢性肝病诊治中发挥着十分重要的作用。大量临床实践证明，中医辨证治疗有助于改善临床症状、促进肝功能恢复、控制疾病进展。八宝丹胶囊来源于中医经典名方，具有清利湿热、活血解毒、祛黄止痛之效，是肝胆病领域传统中成药品种，适用于湿热蕴结所致发热，黄疸，小便黄赤，恶心呕吐，纳呆，胁痛腹胀，舌苔黄腻或厚腻干白等证候，用于治疗传染性病毒性肝炎、急性胆囊炎等肝胆疾病。八宝丹胶囊于 1994 年上市，全国医保乙类用药。随着临床应用越来越多，有必要对临床经验和研究证据进行梳理和总结，指导临床规范合理用药。

共识的制定遵循了中华中医药学会标准化委员化的编制程序，组建专家组，经过二轮专家调研并通过专家会议确定临床问题，由方法学家针对问题检索文献并进行评价，对证据体采用 **GRADE** 评价判断证据等级：等级 **A-D**（高级-A，中级-B，低级-C，极低级-D）。最后由肝病领域的中医、西医、中西医结合临床专家、药学专家、方法学专家采用名义组法形成共识推荐意见，无证据的形成共识建议。最终形成八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎的临床应用专家共识。

八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎临床应用专家共识

1 形成共识推荐意见/共识建议

本共识达成 3 条共识推荐意见，5 条共识建议。具体见表 1、表 2。

表 1 达成的共识推荐意见

序号	共识条目	证据级别： (GRADE 评价)	推荐强度
1	在常规治疗的基础上，加用八宝丹胶囊能够改善慢性病毒性肝炎患者的实验室指标，包括：总胆红素（TBIL）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、谷氨酰转肽酶（GGT）。	C 级	强推荐
2	对于慢性乙型肝炎相关的顽固性黄疸，在常规治疗的基础上加用八宝丹胶囊有助于退黄。	D 级	弱推荐
3	对于有抗病毒治疗指征的慢性乙型病毒性肝炎患者，加用八宝丹胶囊有助于更快改善临床症状。	D 级	弱推荐

表 2 达成的共识建议

序号	共识条目	证据级别： (GRADE 评价)	建议强度
1	八宝丹胶囊在治疗病毒性肝炎时，需结合中医辨证进行使用。	无	建议使用
2	八宝丹胶囊治疗不同临床分型的病毒性肝炎时，治疗方案需要进行差异化调整。	无	建议使用
3	对于急性肝炎患者，在常规治疗的基础上加用八宝丹胶囊有助于改善其临床症状（如食欲差、乏力、黄疸、发热、恶心呕吐）。	无	建议使用
4	与单纯常规治疗相比，加用八宝丹胶囊能够缩短急性肝炎病程。	无	建议使用
5	需要关注八宝丹胶囊在临床应用中可能会发生的不良反应（如腹泻等）。	无	建议使用

2 范围

本共识规定了八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎的适应症、用法用量、疗程、不良反应、禁忌症和注意事项，旨在促进临床医生应用八宝丹胶囊治疗不同临床分型的病毒性肝炎时能够规范合理，提高临床疗效。共识主要面向从事肝病诊疗的三级、二级医院的临床医生。

3 药物基本信息

3.1 药物组成

八宝丹胶囊由体外培育牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、人工麝香等组成。

3.2 功能与主治

清利湿热，活血解毒，去黄止痛。适用于湿热蕴结所致发热，黄疸，小便黄赤，恶心呕吐，纳呆，胁痛腹胀，舌苔黄腻或厚腻干白，或湿热下注所致尿道灼热刺痛、小腹胀痛，以及传染性病毒性肝炎、急性胆囊炎、急性泌尿系感染等见有上述证候者。

3.3 政策准入情况

2004 版、2009 版、2017 版、2019 版全国医保乙类用药，2006 年定为“秘密级”国家秘密技术。

4 临床问题清单

本共识可回答 8 个临床问题，具体见表 3：

表 3 临床问题清单

序号	临床问题
1.	八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎是否需要进行中医辨证分型？
2.	八宝丹胶囊治疗不同临床分型的病毒性肝炎时，治疗方案（包括治疗目标、药物剂量、治疗疗程）是否需要差异化治疗？
3.	八宝丹胶囊治疗急性肝炎是否能够缩短病程？
4.	八宝丹胶囊治疗急性肝炎是否能够改善症状（如发热、乏力、黄疸、食欲不振、恶心、呕吐等）？

5.	八宝丹胶囊治疗慢性肝炎是否能够改善实验室指标（肝功能 TBil 、ALT、AST、GGT）？
6.	有抗病毒治疗指征的慢性乙型病毒性肝炎的患者，在接受干扰素抗病毒治疗时，八宝丹胶囊是否有助于改善症状？
7	是否需要关注八宝丹胶囊在淤胆型肝炎以及各种病因引起的残留黄疸的使用价值？
8	是否需要关注八宝丹胶囊在临床应用中可能会发生的不良反应（如腹泻等）？

5 临床应用建议

5.1 适应症

病毒性肝炎（包括甲型、乙型、丙型、丁型和戊型）是法定乙类传染病，临床分型包括：急性肝炎、慢性肝炎、淤胆型肝炎、重型肝炎（肝衰竭）、肝炎肝硬化^[1]，不同临床分型的病毒性肝炎又有不同的中医辨证分型标准^[2]。八宝丹胶囊具有清利湿热、活血解毒、祛黄止痛的作用，治疗病毒性肝炎时首先要进行中医辨证分型，具有湿热、瘀血证素的证型适用于八宝丹胶囊治疗（共识建议），具体适应症见下文。本共识主要用于指导临床医生对急性肝炎、慢性肝炎、淤胆型肝炎、重型肝炎（肝衰竭）病毒性肝炎患者辨证使用八宝丹胶囊，肝炎肝硬化目前尚无统一中医证型，具有湿热、瘀血证素的肝硬化患者可参照使用。八宝丹胶囊治疗不同临床分型的病毒性肝炎时，治疗目标和方案应有所不同（共识建议）。

5.1.1 急性病毒性肝炎

西医诊断：急性病毒性肝炎；ICD-11 编码：1E50.Z。

中医诊断：肝热病；TCD 编码：BNW210。

八宝丹胶囊适应于急性病毒性肝炎的湿热内蕴证，临床表现：纳呆，呕恶，厌油腻，右肋疼痛，口干口苦，肢体困重，脘腹痞满，乏力，大便溏或黏滞不爽，尿黄或赤，或身目发黄，或发热，舌红苔黄腻，脉弦滑数。

在西医治疗的基础上加用八宝丹胶囊有助于改善急性病毒性肝炎患者的临床症状（如发热、乏力、黄疸、食欲不振、恶心、呕吐）^[3]（共识建议），有文献表明其能够降低急性病毒性肝炎患者的实验室指标，包括 ALT、胆汁酸（TBA）^[4-5]。与西医治疗相比，加用八宝丹胶囊能够缩短急性肝炎病程（共识建议）。综上所述，八宝丹胶囊治疗急性病毒性肝炎的目标是改善症状、尽快改善肝功能、缩短病程。

5.1.2 慢性病毒性肝炎

西医诊断：慢性病毒性肝炎，未特指的；ICD-11 编码：1E51.Z。

中医诊断：肝著病；TCD 编码：BNG170。

八宝丹胶囊适用于慢性病毒性肝炎的湿热内结证型和瘀血阻络证型。

湿热内结证的临床表现：纳差食少，口干口苦，困重乏力，小便黄赤，大便溏或黏滞不爽，或伴胁肋不适，恶心干呕；或伴身目发黄，舌红苔黄腻，脉弦数或弦滑数。

瘀血阻络证的临床表现：胁肋刺痛，面色晦暗，口干但欲漱水不欲咽，或肋下痞块，赤缕红丝；舌质紫暗或有瘀斑瘀点，脉沉涩。

针对不同病因导致的慢性病毒性肝炎，八宝丹胶囊能够显著改善临床症状^[6-7](D 级证据，弱推荐)。接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者，联合八宝丹胶囊治疗，能够更快改善临床症状和实验室指标(TBil、ALT、AST、GGT)(C 级证据，强推荐)，尤其适用于慢性乙型肝炎引起的顽固性黄疸，八宝丹胶囊有助于改善黄疸相关指标 TBIL、TBA、GGT(D 级证据，弱推荐)。

5.1.3 淤胆型肝炎

西医诊断：其他特指的肝内胆汁淤积，不可归类在他处者；ICD-11 编码：DB99.6Y。

中医诊断：黄疸病；TCD 编码：BNG020。

八宝丹胶囊适用于淤胆型肝炎的湿热瘀滞证型，临床表现：身目俱黄，色泽鲜明，皮肤瘙痒，胁肋胀痛，口干口苦，或大便灰白，尿黄，舌暗红，苔黄腻，脉弦数。

八宝丹胶囊治疗淤胆型肝炎目标为协助退黄。

5.1.4 重型肝炎（肝衰竭）

西医诊断：肝衰竭未提及急性或慢性；ICD-11 编码：DB99.7。

中医诊断：肝瘟病；TCD 编码：BNW220。

急性或亚急性重型肝炎目前尚无统一证型，八宝丹胶囊适用于“黄疸”、“瘟黄”范畴中的热毒淤肝证；对于慢性重型肝炎，八宝丹胶囊适用于其中的湿热蕴毒证和瘀热蕴毒证。

湿热蕴毒证临床表现：身目俱黄、或迅速加深，极度乏力，脘腹胀满，纳呆呕恶，口干不欲饮，小便短赤，大便溏或黏滞不爽，舌红苔黄腻，脉弦滑数。

瘀热蕴毒证临床表现：身目俱黄、或迅速加深，极度乏力，纳呆呕恶，口干，尿黄赤，大便秘结，或鼻齿衄血、皮肤瘀斑、昏狂谵妄、胁下痞块，舌质绛红，瘀斑瘀点，舌下脉络增粗延长，脉弦数。

在西医治疗的基础上，加用八宝丹胶囊能够改善症状、促进肝功能恢复、降低重型肝炎患者的总胆红素水平^[8-10]。重型肝炎病情重，病程长，建议根据病程适当延长八宝丹胶囊的应用时间。

5.2 用法用量及疗程

用法用量：口服，1~8岁，一次0.15~0.3克；8岁以上一次0.6克，一日2~3次。服药疗程：应依照不同的临床分型，根据症状改善、实验室检查结果明显好转为终点确定疗程。一般急性病毒性肝炎可应用至肝功能恢复正常；慢性病毒性肝炎、淤胆型肝炎建议用药至症状改善、黄疸明显消退；重型肝炎病情重、进展快，部分病人可进展为坏死后肝硬化，应早期应用，建议应用至症状得到明显改善。

6 安全性

6.1 不良反应

根据国家药品监督管理局官方网站数据报告，无不良反应报告数据。检索八宝丹胶囊治疗相关文献，无不良反应报道。由于八宝丹胶囊属于清肝胆湿热类中成药，共识建议需要关注八宝丹胶囊在临床应用中可能会发生的不良反应（如腹泻等）。

6.2 禁忌症

孕妇禁用。

6.3 注意事项

运动员慎用，其他无特殊注意事项。

7 利益冲突说明

本共识制定由厦门中药厂有限公司资助；收集37份利益声明表，在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

附录 A（资料性附录）

A1 中医基础理论

1.1 中医方解

八宝丹起源于明代，距今已有四百多年的应用历史，其配方及生产工艺为国家保密技术，主要由牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、麝香等药物组成。方中牛黄性味苦寒，具清热解毒、豁痰开窍、熄风定惊之功，为君药；配以蛇胆清肝利胆、祛风除湿，羚羊角上清下泻，平肝阳，清肝明目，散血解毒，三七散瘀止血，消肿止痛，珍珠清肝、镇心定惊、清热解毒、收敛生肌，麝香通诸窍之不利、开经络之壅遏、活血散结；与君药相须相使。诸药合用，共奏清利湿热，活血解毒，去黄止痛之功效。

1.2 治疗特色

八宝丹胶囊适用于湿热蕴结所致的黄疸、小便黄赤、恶心呕吐、纳呆、胁痛腹胀、发热，舌苔黄腻或厚腻干白，或湿热下注所致尿道灼热刺痛。病毒性肝炎、急性胆囊炎、急性泌尿系感染等见有上述证候者均有较好的疗效。是治疗湿热型肝胆系疾病的传统名药。

临床研究表明：八宝丹胶囊可以提高慢性乙型肝炎患者的临床疗效，改善肝功能、肝纤维化指标和凝血功能，起到保肝降酶，延缓肝纤维化发生的过程^[7-8]；对于黄疸型肝炎能起到明显的退黄，降酶及改善临床症状的作用^[4]；对重症肝炎有较好的联合治疗效果，能显著提高常规西药治疗的疗效^[8-10]；刘彦^[11]等观察了八宝丹胶囊联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝硬化合并黄疸的临床疗效，并与单用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗组进行了比较。结果显示治疗组总有效率 93.9%，显著高于对照组的 69.7%；八宝丹胶囊对肝硬化失代偿期肝性脑病的预后有一定的积极干预作用，能够有效的改善计算力障碍、数字连接障碍、震颤等肝性脑病的临床症状、体征，并能降低血氨水平，可在一定程度上延缓肝性脑病的进程^[12]；在肝癌的联合治疗方面也具有明显的疗效，八宝丹胶囊可明显减轻介入治疗的并发症，保护肝脏功能，提高治疗顺应性，延长患者生存时间^[13-14]。程小彬等^[15-16]通过临床研究结果认为，八宝丹在治疗胆系感染方面，特别是慢性胆囊炎，临床可作为首选用药。且在相关疾病的治疗上，用药安全，无明显副作用。

近年来，围绕其清热利湿、活血解毒、去黄止痛的功效，现代医家不断探索与实践，该方应用范围逐渐扩大。除肝胆、泌尿系统疾病外，在恶性肿瘤、自身免疫性疾病等其他疑难杂症的治疗方面也取得了良好的效果^[17]。

A2 药学研究

2.1 物质基础

八宝丹的组分中以牛黄作为君药，其含胆红素、胆甾醇、胆汁酸及胆汁酸盐等有效成分，具有开窍豁痰、清热解毒、凉肝熄风定惊之效，能显著降低肝炎患者的谷丙转氨酶（ALT），促进胆汁分泌，扩张毛细胆管，松弛总胆管括约肌，促进肝炎恢复，在治疗热病神昏、惊厥抽搐等方面有突出疗效；蛇胆主要成分为牛黄胆酸，具有清热解毒、清肝利胆、祛风湿的作用，可促进胆汁分泌，溶解胆结石，对急性风湿性关节炎、肺热咳嗽等患者疗效显著；羚羊角清肝明目、散血解毒、上清下泻、熄风安魂，具有抗病毒及增强免疫的效果，对高烧惊厥、子痫抽搐等疾病有较好疗效；珍珠镇心安神、生肌解毒、清肝明目，主治惊悸失眠、惊风癫痫；三七清热利湿、散瘀止血、消肿止痛，其有效成分总皂苷，可清除自由基，保护肝细胞，起到退黄的效果；天然麝香是我国四大名贵药材之一，具有回苏醒脑、通经活血之功，主要成分为麝香酮，具有抗炎、提高肝酶活性、改善肝脏微循环的作用，临床上主治中风偏瘫、神志昏迷等^[18]。

李洋等^[19]采用超高效液相色谱-电喷雾串联四级杆飞行时间质谱（UHPLC-Q-TOF / MS）分析技术对八宝丹中的化学成分进行快速分析鉴别，在正、负离子模式下，共鉴别出八宝丹中的化学成分 78 个，包括 34 个皂苷类成分、10 个胆汁酸、15 个氨基酸和 2 个大分子环酮类成分，其余包括黄酮和甾醇类等成分，其中皂苷类成分主要来自三七，胆汁酸类主要来自牛黄和蛇胆，氨基酸主要来源于珍珠和羚羊角，大分子环酮类主要来自麝香。三七皂苷类成分的功效是活血祛瘀、通脉活络；胆汁酸类成分可促消化、利胆；已鉴别出的缬氨酸、蛋氨酸、苏氨酸等为人体的必需氨基酸，半必需氨基酸精氨酸能够治疗梗阻性黄疸等疾病，组氨酸能够治疗心脏病、贫血、风湿性关节炎等；而麝香中提取物具有增强 β -肾上腺素的性质。该研究阐明了八宝丹的化学物质基础，为八宝丹的质量控制及药理机制研究奠定了基础。

2.2 质量控制

牛黄作为八宝丹的君药，其品质直接影响到药物药效。胆红素为其主要成分之一，在制剂和储存过程中需保证药品胆红素稳定，从而保证药物功效。吴咏勤^[20]等研究发现八宝丹中胆红素在 453 nm 处有最大吸收峰，并以醋酸-氯（1：4）作为测定八宝丹胆红素含量的溶媒，测量结果重复性好，能够提升样品在测量过程中的稳定性。陈晓琳^[21]利用比色法定量以初均速法进行加速破坏实验，测定八宝丹胶囊室温下的存储时间为 4.34 年。

A3 药理研究

3.1 药效研究结论

(1) 围绕八宝丹的功能主治进行药效学研究。试验结果显示：

八宝丹对酵母菌所致发热大鼠有一定的解热作用；对小鼠耳肿、大鼠角叉菜胶足肿、棉球肉芽肿等急、慢性炎症有非常显著的抑制作用；对小鼠、大鼠水浴甩尾、小鼠醋酸扭体等温热刺激、化学刺激引起的疼痛有非常显著的镇痛作用。表明该药对湿热蕴结所致的发热及各种炎症等有较好的治疗作用；对尿道灼热刺痛、小腹胀痛，以及急性胆囊炎、急性泌尿系统感染等引起的疼痛亦有显著的镇痛作用。

八宝丹可以延长硫酸铜引起的家鸽呕吐潜伏期，减少呕吐次数，显示出明显的镇吐作用；还可以增加大鼠胃液酸度，提高胃蛋白酶活性；而对小鼠胃排空、小肠运动功能未显示出明显的增强作用，在小剂量下还有一定的抑制作用，说明该药物对恶心呕吐、纳呆、腹胀等胃肠病症的改善，主要是通过保护胃粘膜不受异物刺激、增加胃液的消化功能实现的，而不是通过增强胃肠动力来实现。

八宝丹能够显著地降低 CCl_4 诱导的急性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 活性的升高，显著增加肝组织 SOD 活性，降低 MDA 含量，对肝病理组织学有明显改善；对 D-半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤血清 ALT 有一定的降低趋势；对 CCl_4 诱导的大鼠慢性肝损伤，可以升高血清 ALB 含量，提高肝组织 SOD 活性。表明八宝丹对 CCl_4 诱导的急性肝损伤有显著的保护作用。八宝丹还能够显著地促进大鼠胆汁分泌；降低异硫氰酸-1-萘酯引起的小鼠胆红素的升高，降低肝系数。具有显著的利胆去黄作用。

上述结果表明，八宝丹有明显的解热，抗炎镇痛，止呕镇痛作用；以及显著的保肝、降酶、利胆、去黄作用。试验所得结果与其功能主治基本吻合，为其临床应用提供了实验依据。

(2) 在临床使用中发现八宝丹胶囊对癌症有很好的联合治疗作用，围绕该适应症进行了主要药效学研究。试验结果如下：

八宝丹对 Hep S 肿瘤生长的抑制作用非常显著。八宝丹 0.5、0.25、0.125g/kg 剂量组抑瘤率分别为 34.0%、39.3%、35.1%，各剂量组的平均瘤重与模型组比较均有显著性差异^[22]。

对化疗药物增效试验显示，在荷 Hep S 肿瘤的小鼠模型中，八宝丹 0.25g 生药/kg 剂量，分别合用 40mg/kg、20mg/kg 剂量环磷酰胺，可使环磷酰胺的抑瘤率分别由 59.8% 提高到 74.7%、由 0.8% 提高到 41.9%；分别合用 25mg/kg、15mg/kg 剂量氟尿嘧啶，可使氟尿嘧啶抑瘤率分别由 21.8% 提高到 41.9%、由 18.9% 提高到 45.3%，表明八宝丹对上述化疗药抗小鼠 Hep S 肿瘤的治疗效果增效显著。

在荷瘤 S180 小鼠模型上，八宝丹 0.25g 生药/kg 剂量合用环磷酰胺 40mg/kg，可使肿瘤生长抑制率由 62.4% 上升为 78.3%，抑瘤率提高了 15.9%；合用 1mg/kg 顺铂，可使该剂量顺铂的抑瘤率由 31.7% 提

高到 88.6%，平均瘤重也明显减少；合用 25mg/kg×4d 剂量氟尿嘧啶，可使氟尿嘧啶抑瘤率分别由 45.6% 提高到 69.8%，抑瘤率提高了 14.2%，表明 0.25g 生药/kg 剂量八宝丹在荷肿瘤 S180 小鼠模型上对肿瘤化疗药物顺铂、氟尿嘧啶有显著增效作用，对环磷酰胺亦有一定的增效作用。

结果提示，八宝丹可能对抗肿瘤的化疗药物具有广谱增效作用。

对化疗药物减毒试验结果显示，0.25g 生药/kg-1.0g 生药/kg 剂量八宝丹对环磷酰胺、顺铂、紫杉醇所致小鼠外周血白细胞数减少、骨髓有核细胞数的减少、胸腺系数的减少有明显的保护作用；对顺铂引起的家鸽呕吐也有明显的镇吐止呕作用，生化及病理组织学检查显示，对顺铂、紫杉醇造成的肝、肾损伤有保护作用。

对免疫功能影响试验显示，八宝丹可以促进正常动物及荷瘤动物迟发型超敏反应，对 T 淋巴细胞免疫功能有显著的增强作用；对荷瘤小鼠炭廓清功能亦有一定的增强作用。

试验表明，八宝丹具有一定的抑瘤，化疗增效减毒及细胞免疫增强的作用。临床上对于恶性肿瘤的治疗具有一定的帮助作用。

3.2 药理研究结论

八宝丹在临床上用于防治多种肝胆类疾病，且疗效显著，已得到了国内外的广泛认可。近年来八宝丹围绕慢性肝胆疾病及炎癌相关疾病进行了一系列的药理研究，以探索相关的防治机理。主要有八宝丹对炎症相关肝癌的作用机制研究，及对酒精中毒性肝损伤、非酒精性脂肪肝、肝纤维化等方面的研究及应用。相关的药理结果如下：

(1) 八宝丹抑制炎症相关肝癌发生发展的机制研究^[23]

①八宝丹抑制 LPS 诱导肝前体细胞在 DEN 炎症微环境中成瘤进程

体内外实验均显示八宝丹可抑制 LPS 诱导的大鼠 HPC WB-F344 恶性转化。实验动物大体解剖初步观察到八宝丹各个给药组均可显著减少肝脏组织肿瘤的数量和体积，具有明显的抑癌作用。效果以全程给药最佳，接种后次之。八宝丹可显著减轻肝脏炎症反应，缓解肝细胞损伤。肿瘤组织 HE 染色观察到八宝丹明显降低肝癌组织周围炎症细胞的浸润和损伤程度。癌旁 HE 染色观察到八宝丹可以显著抑制癌旁炎症反应，减轻肝细胞损伤。提示八宝丹能够明显降低癌组织及癌旁炎症细胞浸润，减轻肝细胞损伤程度，抑制肝癌的发展。机制研究结果显示，八宝丹通过调节 TLR4 信号通路，改善肝细胞损伤，阻碍肝癌进展。

②八宝丹抑制 DEN 诱导的原发性肝癌发生发展

八宝丹可显著抑制 DEN 诱导的大鼠原发性肝癌的形成，对肝功能具有明显的保护作用。DEN 可诱发大鼠肝内炎症细胞浸润增多及炎症因子表达增加，给予八宝丹可显著降低炎症细胞浸润及炎症因子的

表达；肝癌的发生与 HPC 的激活密切相关，八宝丹可显著抑制 DEN 诱癌过程中 HPC 的激活。HPC 的激活与 LPS 有关，八宝丹可显著抑制 LPS 的受体 TLR4 的表达，进而抑制 LPS 诱导的 HPC 的异常激活。

根据上述研究结果，申请了“八宝丹在制备预防早期肝癌术后复发的药物中的用途”发明专利，并取得了受得通知书（申请号：201611065626.6），该专利申请于 2018 年 6 月 29 日进入实质审查阶段。

（2）八宝丹通过减少肝星状细胞激活而减轻肝纤维化

八宝丹可明显降低肝内炎症细胞浸润及炎症因子的表达，同时显著减轻大鼠肝内纤维胶原及细胞外基质沉积。机制研究显示八宝丹可以抑制纤维化相关因子、炎症因子的表达，通过调节 TLR-4 肝星状细胞活化信号通路、NF- κ B 信号通路及 ERK/Cyclin D1 通路而抑制肝星状细胞的增殖激活，从而减轻肝纤维化^[24]。

（3）八宝丹对急性酒精性肝损伤的机制研究

试验构建了小鼠急性酒精性肝损伤模型，并给予八宝丹灌胃处理，观察小鼠醉酒情况、检测血清中肝功能相关指标的变化如 ALT、AST、TG 的水平，HE 染色和油红染色检测肝脏脂肪变性的程度。证实了八宝丹对急性酒精性肝损伤具有显著的保护作用。而且八宝丹的保护作用具有剂量依赖性：在一定的浓度内，随着八宝丹剂量地增加，其对肝损伤的保护效应逐渐增大^[25]。

申请了“八宝丹在制备预防酒精中毒性肝损伤的药物中的应用”发明专利，并取得了受得通知书（申请号 201510225416.8），该专利申请于 2016 年 12 月 14 日进入实质审查阶段。

（4）八宝丹对脂肪肝的影响及机制研究

试验采用高脂饮食小鼠建立肥胖小鼠模型，观察八宝丹干预的情况下，对其脂肪肝的影响及可能的机制。研究结果提示，八宝丹可能可以通过调节脂质相关合成基因及脂肪酸氧化基因的表达抑制高脂饮食引起的脂肪肝及系列症状，如脂肪累积、体重增加，肝脏炎症及纤维化反应等。八宝丹能抑制非酒精性脂肪肝的发展，对脂肪肝相关肝癌的发病具有预防意义^[24]。

申请了“八宝丹在制备治疗非酒精性脂肪肝的药物中的用途”发明专利（申请号 201610507363.3）及“八宝丹在制备预防非酒精性脂肪肝的药物中的用途”发明专利（申请号 201610507724.4）。

A4 非临床安全性研究

4.1 急毒研究

在预试验基础上，选用昆明种小鼠 40 只，随机分为对照组及给药组，每组 20 只，雌雄各半。试验前将动物禁食 6 小时，按体重灌胃给予 64g 生药/kg（1 日 2 次，间隔 4 小时，浓度 0.8g 生药/ml，为最

大可灌胃浓度，0.4ml/10g 为最大给药体积）剂量的受试药，对照组灌胃给予同体积的蒸馏水。给药后观察动物毒性反应情况，连续观察 14 天，记录动物毒性反应症状及死亡情况，并于药后 24 小时、第 3 天、7 天、14 天称存活动物体重。试验结束时，处死动物，剖检存活小鼠，肉眼观察各主要脏器。

结果显示，药后 20 分钟小鼠出现明显的抑制症状，活动减少，部分小鼠静卧，90 分钟内可基本恢复正常，第 2 次给药后，多数动物静卧、闭眼，90 分钟可恢复。半数动物拉稀，肛门处有污物，毛色发黄（可能由于药液粘稠所致），药后第 2 天，粪便恢复正常，其它未见明显异常。观察期内，无动物死亡，给药组动物体重增长与正常对照组比较，经 t 检验，给药 3 天时体重明显偏轻，其它时间点无显著性差异。试验结束时，剖检小鼠，肉眼观察小鼠的胸腔、腹腔无积液，心、肝、脾、肺、肾、脑等各主要脏器没有明显变化。

结果显示：八宝丹对小鼠的一日最大给药量为 64g 生药/kg，相当于人临床用药量（0.048g 生药/kg）的 1333 倍。

4.2 长毒研究

大鼠连续灌胃给予 2g 生药/kg、4g 生药/kg 剂量八宝丹浸膏粉 6 个月，在整个给药期间未有动物死亡，亦未发现一般药物毒性反应，体重增长、摄食量、血液学、血液生化、病理组织学检查未见明显异常，脏器系数检查发现雄性大鼠肝系数比对照组明显偏大，但相关生化指标及肝组织病理学检查未见明显异常，且停药恢复 1 个月，可恢复正常。表明连续灌胃给予 2g 生药/kg、4g 生药/kg 剂量八宝丹浸膏粉 6 个月，对大鼠是安全的。

连续灌胃给予 8g 生药/kg 剂量八宝丹浸膏粉 6 个月，给药初期体重增长明显缓慢，第四周后体重增长恢复正常，生化指标检测发现雄性大鼠 CK 酶活性增高，肝系数偏大，停药恢复 1 个月，该组大鼠的 CK 酶活性、ALT 酶活性增高，Crea 含量升高，肝系数仍高于对照组。其它各项检测指标与正常对照组比较无明显差异。

上述资料表明，八宝丹作为临床治疗药物，其安全性是可以保障的。

参考文献

- [1]病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324.
- [2]中华中医药学会肝胆病分会.病毒性肝炎中医辨证标准(2017 年版)[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(3):后插 1-后插 2.
- [3]李凤梅.八宝丹胶囊治疗黄疸型病毒性肝炎 33 例疗效观察[J].中华实用中西医杂志,2008,021(009).
- [4]李焕杰,崔学军,刘红霞.八宝丹胶囊对黄疸型病毒性肝炎的影响[J].陕西中医,2006(10):1234-1235.
- [5]刘蒲芳.八宝丹胶囊治疗黄疸型病毒性肝炎的临床效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(10):138-139.
- [6]沈美蓉,裴彬,李仲平.八宝丹胶囊治疗黄疸型病毒性肝炎临床研究[J].河北中医,2012,34(04):492-494.

- [7]陈冬玲,施进宝.八宝丹胶囊对慢性病毒性肝炎的治疗效果研究[J].海峡药学,2016,28(07):184-185.
- [8]陈欣,秦莉.还原型谷胱甘肽联合八宝丹胶囊治疗慢性重症肝炎临床观察[J].吉林医学,2011,32(29):6122-6123.
- [9]任慧琼,徐赛芳,王月兰,陈圣国.八宝丹胶囊联合双虎清肝颗粒治疗早期重型肝炎 26 例[J].中西医结合肝病杂志,2008,18(06):370-371.
- [10]沈轶瑶,周跃.八宝丹胶囊辅助治疗重型肝炎 30 例效果观察[J].交通医学,2007(06):678-679.
- [11]刘彦,张林,谭旭东,等. 八宝丹联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝硬化合并黄疸的疗效研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2015,23(11):773-776.
- [12]胡春华,施维群.清肠合剂保留灌肠治疗肝性脑病 61 例临床观察[J].浙江中医杂志,2007,42(7):382-383.
- [13]冯正权,吴良村,沈敏鹤,等. 八宝丹配合介入治疗热毒血瘀型原发性肝癌的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2007,25(11):2404-2407.
- [14]崔洪章,侯鹏,纪民. 八宝丹胶囊对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后并发症的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(6):375-376.
- [15]程小彬,邵凤珍. 八宝丹胶囊治疗慢性胆囊炎 30 例临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2012,12(2):10-11.
- [16]赵丽丽等.八宝丹胶囊与胆舒胶囊对慢性胆囊炎患者的临床疗效及安全性比较[J]. 抗感染药学,2018,15(4):707-709.
- [17]柯樱,赵亚红.八宝丹的临床应用研究进展[J].中成药,2017,39(2):386-389.
- [18]黄彬,白雪松,彭军,等. 八宝丹基础和临床应用研究进展[J]. 福建中医药,2018,49(1):83-85.
- [19]李洋,余静,赵亚红,等. 中药复方制剂八宝丹中化学成分的UHPLC-Q-TOF2 / 2MS 分析[J]. 第二军医大学学报,2016,37(12):1548-1554.
- [20]吴咏勤,黄建平,郑一民,等. 紫外分光光度法测定八宝丹中胆红素含量的改进[J]. 中草药,1996,27(10):596-597.
- [21]陈晓琳. 八宝丹胶囊稳定性研究[J]. 中草药 ,2001,32(3):222-223.
- [22]李润,刘静,申秀萍.八宝丹抑瘤和减毒作用的实验研究.中草药,2006; 37:40-41。
- [23]赵娜萍. 八宝丹对原发性肝癌和脂肪肝的影响及机制研究[D].第二军医大学,2017.
- [24]Lei liang, Xue Yang, Yang Yu, et al. Babao Dan attenuates hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cells activation and proliferation via TLR4 signaling pathway. Oncotarget, 2016; 7(50): 82554-82566.
- [25]盛丹丹. 八宝丹对小鼠急性酒精性肝损伤的干预作用及其机制研究[D].第二军医大学,2016.