

山羊角研究概况

王亮¹ 陈万生^{1,2}

(1. 上海中医药大学中药研究所, 上海 201203; 2. 海军军医大学长征医院药学部, 上海 200003)

摘要 山羊角是牛科动物青羊和北山羊的角, 味咸、性寒, 具有清热、镇静、散瘀止痛等功效。目前山羊角在基原、资源、组成成分、药理活性及在组方药中替代羚羊角的药效研究等方面取得一定进展。山羊角基原尚存争议, 且山羊品种较多, 尚未确定哪些(个)品种的羊角适合入药。近年来, 山羊角在组成成分和药理活性方面研究进展缓慢, 而在组方药中加量替代羚羊角的药效学方面探究较多。今后须对山羊角进行全面研究, 进一步深入探究其药效物质基础及其标志性化合物, 为山羊角资源开发和产业化的质量控制提供依据。

关键词 山羊角; 基原; 来源; 药理学; 中药化学成分; 综述

中图分类号 R282.74 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 12-0086-04

基金项目 国家自然科学基金重点资助项目(81830109)

山羊角为牛科山羚属动物青羊(*Naemorhedus goral* Hardwicke)和山羊属动物北山羊(*Capra ibex* Linnaeus)的角, 味咸、性寒, 无毒, 具有清热、镇静、散瘀止痛等功效, 主治小儿发热惊痫、头疼、产后腹痛、痛经^[1]。山羊角首载于《本草新编》, 被认为是中医常用药材羚羊角的主要替代品, 因解决羚羊角药材短缺, 远远不能满足临床需要的问题而受到关注。羚羊角是雄性牛科动物赛加羚羊(*Saiga tatarica* Linnaeus)的角, 其组成成分及药理活性与山羊角相似^[2]。山羊角是痰热清注射剂中的臣药, 本课题组前期研究表明山羊角化学成分多为氨基酸^[3]。现将近年来有关山羊角的基原、成分组成、药理作用、山羊角替代羚羊角的药效学研究等内容概述如下。

1 基原研究

近年来, 人们对山羊角的来源存在较大争议。《中华本草》及《中药大辞典》记载山羊角为牛科山羚属动物青羊(*Naemorhedus goral* Hardwicke)和山羊属动物北山羊(*Capra sibirica* Linnaeus)的角^[1,4]; 而中华人民共和国卫生部标准[WS2-05(D-05)-88]、甘肃省中药材标准(2008年版、2009年版)、河南省中药饮片炮制规范(2005年版)、山东省中药炮制规范(1990版)记载山羊角为牛科动物山羊(*Capra hircus* Linnaeus)的角; 江西省中药饮片炮制规范(2008年版)认为山羊角为牛科动物山羊(*Capra hircus* Linnaeus)或绵羊(*Ovis aries* Linnaeus)的干燥角。家养山羊的角在《中华本草》和《中药大辞典》中称为羖羊

角。此外, 统计2008至2018年与山羊角相关的期刊文献, 同样存在概念模糊的情况^[5-8]。同时, 北山羊学名问题也存在争议: 不少学者将*Capra sibirica*认为是*Capra ibex*的亚种, 但Kazanskaya等^[9]基于线粒体DNA分析, 认为*C.sibirica*不同于形态相近的*C.ibex*, 从而确定了*C.sibirica*是单独的种, 并且认为中国国内仅*C.sibirica*有分布, 此命名也得到国内学者的认可^[10]。因此北山羊的拉丁学名应该为*Capra sibirica* Linnaeus, 而不是《中药大辞典》《中华本草》中记载的*Capra ibex* Linnaeus。当然, 此命名真实性尚需要考证。

2 资源研究

目前我国山羊(*Capra hircus* Linnaeus)资源丰富, 分布广泛, 共有69个品种, 其中地方品种58个, 培育品种8个, 引进品种3个^[11]。因受遗传因素、环境因素及营养因素等的影响, 山羊的角也各不相同, 根据性状可以分为佩刀状角和旋转状角。佩刀状角外形像镰刀, 自基部向上有7~15个较密集的波状环脊, 例如: 新疆山羊、成都麻羊、贵州白山羊等。旋转状角呈螺旋状或扭曲状向外, 包括内蒙古绒山羊、圭山山羊、太行山羊等。同一品种的山羊, 其角的长度和外形也不相同, 如西藏山羊的公羊角多佩刀状角, 而母羊多旋转状角。一般情况公羊角要比母羊角更大更长。但是, 有的品种的山羊没有羊角, 如: 承德无角山羊、马关无角山羊、凤庆无角黑山羊等。早在2003年, 我国山羊存栏达1.7295亿只^[12], 可以保证山羊角有稳定的药材来源。

3 成分研究

山羊角的主要成分有蛋白质、多肽及氨基酸、磷酸钙、不溶性无机盐、甾族及磷脂类等,与羚羊角的化学成分相似^[13]。蛋白质主要成分为角蛋白,山羊角中角蛋白及角蛋白相关蛋白共52个,占总蛋白数量的37.1%^[5]。在高温、还原剂及生物酶降解的作用下,角蛋白中的二硫键会断裂水解,形成含有巯基(-SH)的多肽。刘睿等^[14]采用Ellman法测得山羊角提取液中总巯基的含量是4.52~5.94mmol/L,含量丰富。而角蛋白及多肽进一步水解是氨基酸,山羊角中氨基酸包括19种蛋白氨基酸和23种非蛋白氨基酸^[13]。李江海等^[8]通过高效液相检测出某批山羊角提取物中焦谷氨酸含量为7.65%。磷脂类成分包括卵磷脂、脑磷脂、神经鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸及磷脂酰肌醇等^[15]。角类动物药体外化学成分多为蛋白质、多肽类成分,一旦进入体内则会被代谢成氨基酸,因此药材标准的可控性不强,缺乏专属性好的定性与定量检测指标,这也是山羊角存在的问题^[16]。

不同产区山羊角药材的水分含量在6.27%~9.63%,平均值为8.38%;水溶性浸出物含量在2.27%~4.62%,平均值为3.07%^[17];总灰分测定的平均值为1.432%,酸不溶性灰分测定平均值为0.678%,均未超过药典规定值^[18]。化学成分方面研究较少,仅有康馨元等^[6]通过液相化学标准品比对的方法测得山羊角含有尿嘧啶、次黄嘌呤、尿苷、腺苷。

4 药理研究

4.1 解热 李云谷等^[19]研究表明0.8g/kg山羊角注射液静脉注射,对人工发热的家兔有明显解热作用。此外,静脉注射山羊角醇提取液2g/kg,对静脉注射过期霍乱等菌苗发热的家兔亦有明显解热作用,作用与羚羊角相似或稍弱^[20]。山羊角水提液240g/kg灌胃,能够降低大耳兔伤寒Vi多糖菌苗所致的体温升高^[21],但其酸水解液调至中性0.5g/kg溶液则无解热作用^[22]。

4.2 镇痛 山羊角10g/kg水煎液腹腔注射、240g/kg水煎液灌胃给药及2.5g/kg和5g/kg山羊角注射液腹腔注射,均能明显减少小鼠醋酸扭体次数^[21, 23-24]。1.5g/kg和2.5g/kg山羊角注射液腹腔注射、240g/kg水提液灌胃给药都能明显提高小鼠痛阈值^[21, 24]。上述实验均表明山羊角有镇痛的作用。

4.3 抗惊厥 山羊角0.16g/kg酸水解液具有对抗土的宁所致惊厥的作用,但碱水解液无效^[19],腹腔注射20g/kg山羊角水煎液也能显著对抗土的宁惊厥作用^[23]。腹腔注射20g/kg水煎液,一定程度能抑制小鼠戊四氮阵挛性惊厥,但不减少强直性惊厥,并且能增加苯甲酸钠惊厥率,对尼可刹米引起的抽搐反应无效,而且对最大电休克发作也无对抗作用^[25]。

4.4 镇静 10g/kg的山羊角注射液、醇提液、水煎液分别采用吊笼法、砂子滴落量法、光电计数法实验,结果显示它们均能显著减少小白鼠的活动量,表现出明显的抑制作用^[19, 20, 25],而口服山羊角水煎液对小鼠自发性活动无明显影响^[26]。1.6g/kg山羊角注射液腹腔注射,能明显协同巴比妥钠延长小鼠睡眠时间^[9],而口服或皮下注射最大耐受剂量水煎液无效,口服最大耐受剂量的水解液亦无效^[26]。山羊角10g/kg醇提取液或水煎液,亦能明显延长硫喷妥钠睡眠时间^[20, 23],但是口服或皮下给予最大耐受剂量的水煎液或水解液无效^[26]。此外,腹腔注射或静脉注射山羊角水煎液和水解液,均能延长小鼠水合氯醛睡眠时间,但口服、皮下给予山羊角水煎液或水解液均无此作用^[25-26]。

上述实验均表明腹腔注射或静脉注射山羊角有镇静作用,而口服或皮下给药无效。

4.5 对平滑肌的作用 山羊角水煎液对离体兔十二指肠和豚鼠回肠有兴奋作用,但其水解液对肠肌有抑制作用。对离体大鼠子宫,其水煎液和水解液均呈明显兴奋作用。经硫酸阿托品、乙酸胆碱和氯化钡的拮抗实验表明,水煎液兴奋肠肌的作用和水解液抑制肠肌的作用均与M受体无关。对在体家兔小肠和在体大鼠子宫,静脉注射其水煎液或水解液均无明显影响^[27]。30mg/kg山羊角药液静脉注射,对在体兔肠会有兴奋作用,促进肠管收缩,使振幅加大,张力增强;剂量在160mg/kg时表现为抑制作用,剂量达500g/kg时,使肠管节律性收缩基本停止,而呈舒张状态^[24]。

4.6 对心血管的作用 山羊角水煎剂或醇提取液对蟾蜍离体心脏表现为:小剂量时使心肌收缩加强,中剂量使心传导阻滞,大剂量时使心率减慢,振幅变小,最后心跳停止。静脉注射1g/kg水煎剂,猫血压先下降,然后很快恢复至原水平,接着又上升,再继续下降,降压维持10min后恢复正常,期间伴有心率减慢和心律不齐,其降压强度稍低于羚羊角。静脉注射1g/kg醇提取液,仅有短暂的降压作用,而无继发性降压现象,切断迷走神经后仍有轻度降压作用^[20]。

4.7 抗凝血和抗血栓 山羊角生理盐水溶液能够延长兔血浆复钙化时间和凝血酶时间,增加凝血酶消耗量,并能溶解体外血栓和全血,表现出较强的抗凝血和抗血栓作用^[28]。

4.8 抗病毒 研究人员发现山羊角本身没有直接灭活病毒的作用,但是经其处理过的细胞对10TCLD50和100TCLD50流感和副流感病毒有一定的抑制作用。小鼠体内预先腹腔注射山羊角水煎剂,

再用流感FM鼠适应株进行攻击,死亡率降低^[29]。山羊角注射液先作用细胞24h,再加病毒,或注射液和病毒同时接种于细胞,都能减轻呼吸道合胞病毒对人宫颈癌(HeLa)细胞或人肾(HK)细胞的致病作用,但是病毒先作用细胞2h,再加药物则效果减弱^[30]。山羊角注射液没有直接抗病毒作用,研究人员推断其抗病毒作用机制可能是提高机体非特异性免疫^[29-30]。

5 替代羚羊角的药效学研究

我国羚羊角资源严重匮乏,且主要从俄罗斯等国进口,《医林纂要》记载山羊角“功效近羚羊角”,且山羊角的化学成分和现代药理作用与羚羊角相似,故山羊角是羚羊角的理想替代品^[31-32]。

王菊英等^[32]用山羊角替代羚羊角,通过比较紫雪散替代前后在解热、镇静、抗惊厥死亡率方面的效果,表明替代后效果差异无显著性,山羊角可作为羚羊角的代用品。陈会丛等^[33]探究同仁牛黄清心丸(山羊角替代羚羊角)的急性毒性实验和长期毒性实验,结果表明:一日累计给药量30.00g生药/kg,小鼠无明显不良反应;大鼠的长期毒性实验给药剂量3.570g生药/(kg·d)以下对其用药安全。陈芙蓉等^[34]采用戊四唑致小鼠惊厥实验和干酵母致大鼠发热实验,探究山羊角对羚羊角的替代比例范围,推断替代比例范围为6.0:1~7.2:1。

刘彤等^[35-39]用山羊角分别替代中成药清肺消炎丸、妙灵丸、西羚丹、羚翘解毒丸和牛黄清心丸中的羚羊角,通过药效学考察确定其最佳替代比例。研究人员比较替代药材在解热及抗惊厥方面的效果,表明替代后的清肺消炎丸(山羊角6倍、7.2倍、8倍量替代羚羊角)与原清肺消炎丸作用相同^[35]。

刘彤等^[36]采用祛痰药理实验,发现8倍及10倍山羊角替代组与原妙灵丸效果相同,均有很好的祛痰作用。研究人员通过2,4-二硝基苯酚所致发热大鼠药理实验,发现10倍量替代方(山羊角替代羚羊角)作用效果与原西羚丹药效相同^[37]。研究者通过比较抗炎效果,表明10倍量、12倍量替代方作用功效与原羚翘解毒丸作用相当^[38];他们比较药材的解热效果,表明10倍量替代方与原牛黄清心丸局方作用相同^[39]。上述研究均是山羊角加量替代羚羊角,并都找到合适的替代比例。

6 结语

总结山羊角40年研究历程,共出现2次研究高峰,第一次在1980年左右,主要研究山羊角的药理活性;第二次是近5年,主要是山羊角质量标准的再提升及加量替代羚羊角的药效研究。1987年卫生部(现为国家卫生健康委员会)发布《关于推广应用鹅喉羚羊角、黄羊角、山羊角的通知》([87]卫

药字第33号)指出:“鹅喉羚羊角、黄羊角、山羊角同羚羊角具有相似功效,可以作为药材供药用”,但是目前赛加羚羊、北山羊为国家一级保护动物,鹅喉羚羊、黄羊和斑羚(青羊)为国家二级保护动物,严禁捕杀,致使羚羊角及其替代药材供用依然紧张。部分文献资料认为山羊角资源丰富^[5,6,33],是羚羊角的理想替代品,可能这些研究者支持山羊角是牛科动物山羊的角的观点。到目前为止,关于山羊角的来源问题尚未达成一致意见,但笔者支持山羊角为牛科动物山羊的角的观点:(1)部标准及省标准具有法律效应,指导和规范大家更好地利用山羊角;(2)北山羊及斑羚(青羊)为国家保护动物,后续资源已经枯竭,在中药市场上很难见到,仅留名称实用性不大。

山羊角既然是羚羊角的替代品,应与羚羊角有相同的药理活性及稳定药材来源。而稳定的药材来源需具有大规模的养殖量,因此家畜山羊是我们的最佳选择。目前我国山羊角资源丰富,来源广泛,可以完成羚羊角资源的替代。但是,69个品种的山羊中哪些羊角适合替代羚羊角入药尚无相关研究。此外,同科动物绵羊的角能否入药也无相关研究。

山羊角在药理活性方面的研究已取得一些成果,但是部分文献资料是1980年左右的研究成果,受限于当时的实验条件及仪器设备,无法提供全面的实验数据。近30年,尚未发现有单独研究山羊角药理活性的文章。另一方面,山羊角有效物质基础鲜有报道,这是由于其主要成分角蛋白分解终产物是氨基酸,而氨基酸的出新化合物的几率很低。山羊角的古今使用存在一些变化,古方的用法包括:煎汤内服、磨粉内服、烧焦研磨内服及研磨吹耳中^[1]。而今方主要用法是单独提取或混合其他中药提取制成注射液或各种口服制剂。古方中的磨粉内服、烧焦研磨内服及研磨吹耳中尚无相关研究报道。鉴于上述分析,应该鼓励科研人员加强对山羊角的药理活性及物质基础的现代化研究。

山羊角加量替代羚羊角已经是一种发展趋势,除药性及功能主治与羚羊角相似外,还有两方面优势:(1)山羊角(*Capra hircus* L.)药源充足,价格低廉,农村就能就地取材;(2)山羊角安全无毒,小鼠急毒实验表明,当剂量提升到相当于人日用剂量的420倍,小鼠无明显不良反应^[33]。反观羚羊角受资源短缺的影响,随着时间的推移,与其相关的复方及制剂必将会使用替代药材,而山羊角将是最佳选择。因此,笔者认为有必要对山羊角进行全面研究,进一步深入探究其药效物质基础及其标志性化合物,为山羊角资源开发和产业化的质量控制提供依据。

参考文献

- [1] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 236.
- [2] 徐必达, 张华林. 羚羊角及其代用品的研究进展[J]. 中药材, 2003, 26 (12): 910.
- [3] 孙亮. 痰热清注射液体内代谢与相互作用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 9[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 729.
- [5] 刘睿, 朱振华, 吴佳, 等. 羚羊角与山羊角蛋白质类成分比较研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (16): 3329.
- [6] 康馨元, 刘睿, 李春楠, 等. 山羊角药材的HPLC指纹图谱研究[J]. 中国现代中药, 2015, 17 (5): 453.
- [7] 陈芙蓉, 商丹丹, 姜溪, 等. 山羊角替代羚羊角的实验研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38 (1): 49.
- [8] 李江海, 王伯初, 王建, 等. 山羊角提取物中焦谷氨酸含量测定研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31 (8): 1567.
- [9] KAZANSKAYA E I U, KUZNETSOVA M V, DANILKIN A A. Phylogenetic reconstructions in the genus Capra (Bovidae, Artiodactyla) based on the mitochondrial DNA analysis[J]. Genetika, 2007, 43 (2): 245.
- [10] 朱新胜, 汪沐阳, 杨维康, 等. 北山羊生态生物学研究现状[J]. 生态学杂志, 2015, 34 (12): 3553.
- [11] 张玮. 中国山羊地方品种生态系统的多样性及其分布规律的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2015.
- [12] 呼格吉乐图, 旭日干. 我国山羊业的发展现状及趋势分析[J]. 草食家畜, 2005 (4): 1.
- [13] 刘绍勇, 薛东升, 李江海, 等. 山羊角提取物中氨基酸的种类研究与含量测定[J]. 中南药学, 2014, 12 (3): 271.
- [14] 刘睿, 陈建亚, 朱振华, 等. 山羊角中巯基的测定及山羊角对体内巯基的干预研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34 (6): 617.
- [15] 江佩芬, 乔旺忠, 荣培雪. 五种羊角中磷脂类成分的研究[J]. 中药通报, 1982, 7 (6): 27.
- [16] 张倩倩, 程显隆, 陆以云, 等. 角类中药的现代研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10 (19): 60.
- [17] 任伯颖, 曲朋, 康馨元, 等. 不同产地山羊角水分和浸出物研究[J]. 吉林中医药, 2014, 34 (5): 489.
- [18] 曲朋, 赵好冬, 龙宇, 等. 不同产地山羊角药材灰分测定研究[J]. 吉林中医药, 2014, 34 (6): 606.
- [19] 李云谷, 王群. 山羊角、黄羊角、羚羊角及其注射液的初步研究[J]. 中草药通讯, 1979, 10 (5): 12.
- [20] 南京市药材公司药检室. 羚羊角、山羊角、绵羊角药理作用的初步研究[J]. 江苏医药, 1976, 2 (4): 57.
- [21] 姜清华, 翟延君. 羚羊角与山羊角药理作用比较[J]. 山西医药杂志, 2006, 35 (7): 582.
- [22] 刘年双, 郭巧生, 张玛丽, 等. 羚羊角与一般羊角及安乃近解热作用的实验比较[J]. 江苏中医杂志, 1981, 13 (2): 62.
- [23] 上海市药材公司中药研究室. 黄羊角、山羊角、绵羊角与羚羊角的药理比较试验[J]. 中成药研究, 1978 (3): 18.
- [24] 李凡, 袁子琪. 黄羊角、山羊角、绵羊角、鹅喉羚羊角与羚羊角的镇痛及对平滑肌药理作用的比较[J]. 天津中医, 1988 (5): 34.
- [25] 刘启太, 冀红, 孙悦平, 等. 五种羊角中枢抑制作用比较[J]. 中成药研究, 1981, 3 (4): 36.
- [26] 房雅琴, 侯志孝. 羚羊角与羊角镇静药理作用的比较[J]. 中国药学杂志, 1980 (11): 434.
- [27] 吴燕敏, 侯志孝. 羚羊角与四种羊角平滑肌药理作用的比较[J]. 中国药学杂志, 1980 (11): 44.
- [28] LUO J, YAN D, ZHANG D, et al. Substitutes for endangered medicinal animal horns and shells exposed by antithrombotic and anticoagulation effects[J]. Journal of ethnopharmacology, 2011, 136 (1): 210.
- [29] 姚坤, 周瑶玺, 吴筱玲, 等. 山羊角对流感病毒感染和对机体免疫功能影响的研究[J]. 南京医学院学报, 1984, 4 (4): 228.
- [30] 胡伯渊, 纪耀源. 山羊角、 α -细辛醚对4种呼吸道病毒抑制效果观察[J]. 江苏医药, 1984, 10 (5): 18.
- [31] 翟延君, 王荣祥, 纪俊元, 等. 羚羊角及其伪品的生药鉴定研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25 (6): 14.
- [32] 王菊英, 刘继兰, 刘萍. 含不同羊角和不含羊角紫雪散不同途径给药的药理作用比较[J]. 中药药理与临床, 2000, 16 (2): 9.
- [33] 陈会丛, 杨海润, 钟雨秋, 等. 山羊角替代羚羊角后同仁牛黄清心丸的毒理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (2): 668.
- [34] 陈芙蓉, 商丹丹, 姜溪, 等. 山羊角替代羚羊角的实验研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38 (1): 49.
- [35] 刘彤, 宋立平, 谭云俊, 等. 一种含山羊角的清肺化痰止咳平喘的中药组合物: 201510651615.5[P]. 2017-04-12.
- [36] 刘彤, 王强, 宋立平, 等. 一种含山羊角的清热化痰散风镇惊的中药组合物: 201510651644.1[P]. 2017-04-12.
- [37] 刘彤, 商丹丹, 徐晨霞, 等. 一种含山羊角的退热消炎清胃利便的中药组合物: 201510651642.2[P]. 2017-04-12.
- [38] 刘彤, 郑歆, 陈明欣, 等. 一种含山羊角的疏风清热解暑的中药组合物: 201510651643.7[P]. 2017-04-19.
- [39] 刘彤, 郑歆, 陈明欣, 等. 一种含山羊角的清心化痰镇惊祛风的中药组合物: 201510651641.8[P]. 2017-04-19.

第一作者: 王亮 (1988—), 男, 博士研究生, 研究方向为中药代谢、中药物质基础。

通讯作者: 陈万生, 博士, 主任药师, 博士生导师. chenwansheng@smmu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-30

编辑: 傅如海