

## 第一章

# 牛 黄

### 第 一 节 概 述

#### 一、牛黄的种类

牛黄根据其生产来源或生产方式不同主要分为天然牛黄、人工合成牛黄和牛体培育牛黄三大类，三者均可入药。

##### (一)天然牛黄

天然牛黄即传统所述的牛黄，是黄牛、水牛和牦牛等牛科动物胆囊、胆管或肝管中的结石，商品为其干燥物，始载于《神农本草经》。由于这种结石是牛在自然条件下形成的，非人为因素所致，故称为天然牛黄，以便与其他种类牛黄相区别。

天然牛黄又叫丑宝或犀黄。由于其发生部位不同和形态表现的差异，又可区分为胆黄、管黄和漫黄等。胆黄发生于胆囊，形态多为椭圆形，如同鸟蛋，因此又称为蛋黄；发生于胆管或肝管中的牛黄称为管黄，其形态多呈管状；漫黄为泥沙状或卵黄样牛黄，可瘀积于胆道系统的任何部位。

世界各国凡有牛饲养的地区均产天然牛黄，而我国是使用牛黄为数不多的国家之一（日本、朝鲜等国也用牛黄入药）。虽然我国各省区均产天然牛黄，但由于在自然条件下

其生成量很少，远远满足不了国内药用的需要，所以国家几乎每年都要花费巨资从国外进口牛黄，因此国内使用的牛黄商品又可分为国产牛黄和进口牛黄。国产牛黄主要来源于西北和东北各省区及京津周围地区，由于各地所产牛黄的质量不同，从而区分为西黄、东黄和京黄。西黄即西北牛黄，或称西牛黄，产于西北各地；东黄即东北牛黄，或称东牛黄，产于东北各地；京黄即京津牛黄，产于北京、天津周围地区和其他地区。西黄和东黄在我国产量比例较大，且质量较好。进口牛黄主要包括金山牛黄和印度牛黄。前者简称金山黄，主要产于加拿大、阿根廷、乌拉圭、巴拉圭、智利和玻利维亚等国；后者简称印度黄或印黄，主要产于印度、澳大利亚和尼泊尔等国。进口牛黄的质量性状均不及国产牛黄。

## （二）人工合成牛黄

人工合成牛黄又称人工牛黄，是我国医药工作者为缓解天然牛黄产量不足和需求量过大的矛盾，在研究分析天然牛黄化学成分及其药理作用的基础上，以猪、牛、羊等动物胆汁为主要原料提取其有效成分，配以无机盐类等，经一定工艺程序，工厂化加工生产的一种天然牛黄的代用品，属复配的化学药品。

人工牛黄于 1956 年首先由天津市制药厂研制成功，早期主要由天津、上海、北京等地厂家生产，其配方和生产过程也由各厂家不断改进和完善。1971 年制定了我国人工牛黄的统一配方和主要原料的质量标准（表 1-1），从此不少药厂投入生产，人工牛黄的产量迅速提高。目前全国至少有 46 家药厂生产人工牛黄。其基本生产过程是：称取胆红素，以少量医用氯仿溶解，加入其他成分，再加入少量乙醇搅拌均匀，进行真空干燥，然后球磨、过筛，或再加工成

形，最后进行检验分装。制造人工牛黄所需的部分原料生产见“胆红素与胆汁酸分离提取技术”一章。

表 1-1 人工牛黄配方

主 要 原 料	%
胆红素(原料纯度不低于 30%，按 100% 含量计算)	0.7
牛、羊胆酸(原料纯度不低于 80%，按 100% 含量计算)	12.5
猪脱氧胆酸(原料纯度:150℃以上)	15.0
胆固醇(原料纯度:140℃以上)	2.0
无机盐(硫酸镁 1.5%、硫酸亚铁 0.5%、磷酸三钙 20%)	5.0
淀粉	加至 100

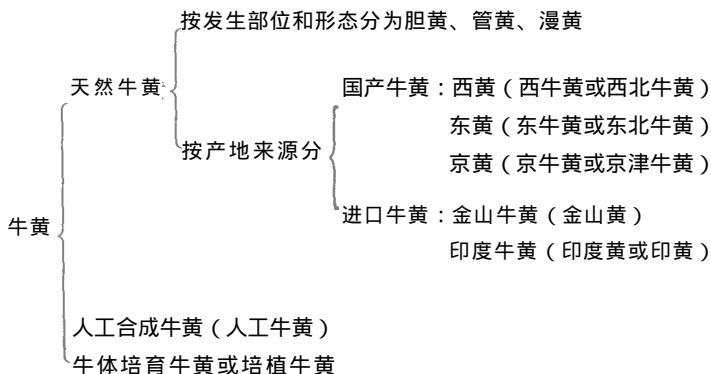
人工牛黄的批量生产在很大程度上缓解了天然牛黄的供需矛盾，现今我国生产的大宗常用中成药制剂中的牛黄成分大多数已被人工牛黄所取代。人工牛黄虽可作为天然牛黄的代用品被用来配制药剂和防治疾病，但在许多含有牛黄的名贵药品如安宫丸、犀黄丸、梅花点舌丹等以及供出口的中成药中规定必须使用天然牛黄。所以至今天然牛黄在国内仍然走俏，价格居高不下。如何创造条件促进天然牛黄的形成，获得较多高质量的牛黄，是人们的共同期盼。

### (三) 牛体培育牛黄

牛体培育牛黄，又称牛体培植牛黄，简称培育牛黄或培植牛黄，是一种经人工诱导、在牛体胆囊内形成的结石。该项技术 1975 年由广东省海康县药材公司林如忠等人首先试验成功，随后全国各地相继对其进行研究、推广和应用。培育牛黄与人工牛黄不同，它是在牛体内形成的，与天然牛黄的生成有着同一物质基础和生物学环境，经各级药检部门鉴定和临床试验，证明其理化性状、成分含量、动物试验结果及临床疗效等与天然牛黄基本相同，1990 年 2 月被正式批

准为国家一类新药，广泛应用于临床和药品生产。牛体培育牛黄的问世，为我国牛黄生产开辟了一条新的有效途径。

现将各种牛黄归纳如下：



## 二、牛黄形态结构及性状特点

牛黄种类很多，各种商品牛黄的外观形态、内部结构和性状表现等均有不同，特别是各种天然牛黄，各个方面变化较大。

### (一) 形态结构特点及性状表现

1. 天然牛黄 天然牛黄以胆黄最为常见，其外观形态多样、大小差异悬殊，同一胆囊取出的牛黄数目也不一样。完整的胆黄多呈卵圆形、方球形或三角四面体状，不完整的则碎裂成片状和其他不规则形态（彩图 1）。大的直径可达 7 厘米左右，如同鸡蛋大小，小的直径约为 0.5 厘米，甚至更小如同小米粒。同一胆囊一次可取得一至数十枚牛黄，重量 1 克至上百克不等。我们曾从一头牛的胆囊中一次取出约 20 枚大小不等的牛黄，总重 10.1 克，多为三角四面体状，其

中有两枚较大，最大直径约 3 厘米。大多数胆黄表面细腻光滑而略有光泽，呈金黄色、红橙色或棕黄色，深浅不一；有的外表附有一层黑色光亮的薄膜，习称“乌金衣”；有的表面略粗糙，缺乏光泽，或有龟裂现象。其结构较致密，但质轻酥脆，容易破碎。断面色泽与外表基本一致，但有清晰可见的层纹结构，深浅相间，紧密排列，深色层较薄接近黑色，而浅色层较厚为黄色，偶有白色斑点或膜状物加杂其中。我们观察一枚直径仅 2 厘米多、重约 5 克的胆黄，其断面肉眼可见层纹达 50 多个。较为完整的胆黄，其剖面通常有一至多个呈同心环状排列的层纹结构，每个环状层纹结构如同树木的年轮，其颜色由外向内稍有加深，中心部位接近棕褐色，其层次由内向外稍有增厚。圆球状牛黄通常只有 1 个年轮状层纹结构，而三角四面体状牛黄的内部有 4 个，它们相互靠近，彼此独立，分别指向三角四面体的 4 个角。各个年轮状层纹结构的体积大小不一定相等，层次多少亦不尽相同，围绕几个年轮状层纹结构的外面又有比较完整的年轮状层纹（彩图 2）。胆黄气清香，味先苦而后甘，人口有明显的清凉感，嚼之不粘牙，可慢慢溶化，无牙尘感。以少许粉末加清水调和，涂于指甲上能将其染成黄色，不易洗去，经久不退，称其为“透甲”或“挂甲”作用。

管黄或肝黄呈圆柱形、管状或破碎的片状，完整者长 2~8 厘米，直径 0.2~1.5 厘米；表面粗糙不平，有曲纹或有裂纹，管状者在其内壁多有颗粒状突起；呈红棕色或棕褐色，深浅不一；质亦酥脆，断面有层纹结构，但层次较少，且不及胆黄明显。有的管黄颜色深暗，质较坚实，断面似胶状，层纹不清或缺乏。管黄气味、性状与胆黄相似，有时腥臭味较浓。

进口牛黄形态与国产牛黄相似，但色泽、性味均不如国产牛黄。金山牛黄呈棕黄色至焦棕色，质地略粗，微有光泽，断面层纹稍厚，性味与京黄略同。印度牛黄呈灰棕黄色或土黄棕色，无光泽或少有光泽，质较坚实而稍重，断层纹较厚且不均，无清凉感，苦而稍带土腥味。

2. 人工牛黄 人工牛黄大多数为粉末状，也有加工成颗粒状、方块形、不规则球形或其他块状物，呈金黄色、浅棕色、土黄色或褐色。粉末状人工牛黄质轻，松散，有吸湿性，气味清香而略腥，苦味较重，人口无清凉感，涂于指甲亦能将其染成黄色。

3. 牛体培育牛黄 牛体培育牛黄主要呈泥沙样沉积或附着于手术置入核体的内外面上，表面光滑、粗糙或有颗粒状突起，干燥后有的表面龟裂，呈金黄色、橙黄色或棕黄色（彩图 3）通常在核体突出部位附着牛黄较少，而在核体凹陷处和核体内侧面附着或沉积牛黄较多；核体外牛黄的表面多平滑有光泽，核体内牛黄的表面多粗糙或呈颗粒状，少有光泽（彩图 4）。牛体培育牛黄无一定形状，随核体的构形和生成牛黄的多少而变化，出售或使用时需将其从核体上取下。取下的培育牛黄呈大小不等的块状、片状和颗粒状，也有部分成为粉末状；质地较天然牛黄坚硬，手捻不易碎成粉末；断面多为无定形结构，有的疏松，有的致密，有时可见少量黑黄相间的层状结构，但界限不清，有时也有一些白色物质夹杂其中。剖开小颗粒状培育牛黄，其中部结构疏松有空隙，颜色较深呈黄褐或黑色，外周有一结构较致密的外壳。牛体培育牛黄的其他性状与天然牛黄相同。

## （二）显微与超微结构特点

体视显微镜下观察天然牛黄的剖面，每个浅色层是由

50~60 个黑黄相间的薄层所组成，黑色薄层厚 4~6 微米，黄色薄层厚 20~30 微米，各薄层间结合紧密（彩图 5）再放大倍数观察，见各层均为砂糖样颗粒结构，黑色薄层中的颗粒均质发亮。同时见有淡绿色发亮、粗细不均、有分枝的细丝状物贯穿于各薄层之间，其上粘附有棕黄色颗粒及团块。透射显微镜下观察天然牛黄压粉和切片，见黑色薄层为一均质暗带，其两侧有细丝状物伸入黄色薄层，黄色薄层和粉末颗粒中有许多由黑色细丝网络缠绕着一些大小不一的黄色颗粒而形成的团块。用电镜观察，见黑色薄层结构均匀致密，其两侧有突足伸入黄色薄层并参与形成网络团块结构，有的地方黑、黄薄层间形成镶嵌结构。黄色薄层中的网络团块结构呈蜂巢状、珊瑚石状或梅花瓣状（图 1-1），各团块

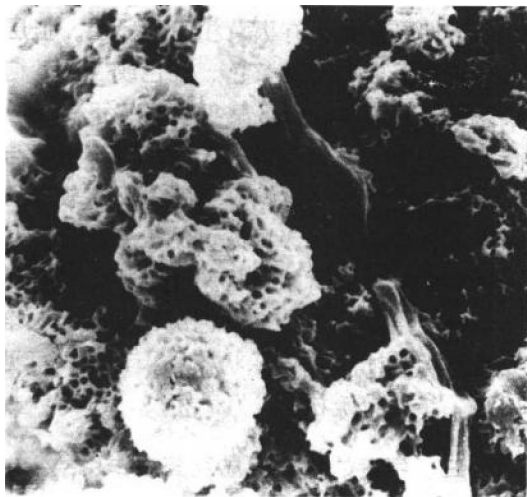


图 1-1 牛黄超微结构

之间有丝状物相联系。

人工牛黄的显微特征为：可见大量不同大小和形态的淀粉粒结构，多为单粒存在。小粒呈圆球形或类圆球形，直径 1.5~5 微米；大粒呈不规则多面体状、类圆球形或不规则圆球形，直径 6~20 微米。复粒则组成各种不同的形态。

有许多红棕色团块状物，多呈类圆形，大小不等，表面可见细小的颗粒状突起。③有开裂的不规则碎块，直径 25 微米左右。④有不规则的多面体晶块，透明，棱角较明显，直径 8~18 微米。

牛体培育牛黄的显微结构和超微结构特点与天然牛黄有许多相似之处。体视显微镜下观察，牛体培育牛黄结构比较疏松，其中有许多小的缝隙，表面有小颗粒粘附或镶嵌。肉眼可见层次处的一个黄色层是由 6~10 个黑黄相间的薄层所构成；肉眼看不见层次处仍有黑黄相间的薄层，但层次更少且不明显。高倍镜下也可见到黄色、红色或黑色砂糖样颗粒结构和淡绿色发亮的细丝状物。透射显微镜下，颗粒状牛黄切片呈同心圆式层状结构。观察粉末状培育牛黄，与天然牛黄所见相同。扫描电镜下牛体培育牛黄表面有较多的纤维状物，有的相互交错构成网络，同时可见云絮状物。其断面上也可见许多蜂巢状、珊瑚石状、梅花状结构，同时见有许多细丝状物构成的网络贯穿于整个黄色层；在颗粒状培育牛黄的剖面上见有云絮状团块构成球状核心，其外周可见层次结构，但不明显，结构较疏松。

### 三、牛黄的化学组成及药理作用

#### （一）牛黄的化学组成

天然牛黄所含化学成分与牛胆汁基本一致，十分复杂，

凡胆汁中所含成分在牛黄中几乎都有，但各成分的含量与比例与胆汁有很大差异。

天然牛黄中除有少量水分外主要含有胆红素、胆汁酸和胆固醇，它们的含量较高，被认为是牛黄药理作用的主要有效成分。还含有胆绿素、麦角固醇、卵磷脂、脂肪酸、蛋白质、多种氨基酸、维生素 D、类胡萝卜素和多种矿物质元素等，有人还从其中分离出两种能使平滑肌收缩的酸性肽类物质（SMC-S<sub>2</sub>、SMC-F<sub>2</sub>），和一种性状不明的荧光物质及分子式相当于 C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub> 的无色晶体。各物质成分及其含量因牛黄种类、产地、出产年代和测定方法等不同而有较大变化，如各资料报道的天然牛黄中胆红素、胆汁酸和胆固醇的含量范围分别为 10.6% ~ 76.5%、0.8% ~ 13.8% 和 0.3% ~ 9.62%。据我国药品生物制品鉴定所对印黄和另一些产地不详的进口牛黄以及国产京黄进行抽样分析测定，天然牛黄的含水量为 4.11% ~ 5.39%，干物质中胆红素、胆汁酸、胆固醇、氨基酸总量和矿物质元素含量分别为 50.36% ~ 55.70%、7.66% ~ 8.43%、0.55% ~ 0.61%、14.45% ~ 16.10% 和 3.35% ~ 6.05%。并且认为胆红素主要以钙盐的形式存在，胆汁酸主要是游离或结合的胆酸、去氧胆酸和鹅去氧胆酸，胆固醇的酯结合型多于游离型，氨基酸主要以蛋白质和肽类形式存在，矿物质元素以钙、锌含量较高。

人工牛黄是依据一定配方配制加工而成，其化学成分种类及含量受原料纯度的影响。目前由于统一配方及主要原料质量标准的制定，成分和含量相对比较稳定，主要含有胆红素、胆汁酸、胆固醇及镁、铁、钙的无机盐类和赋形剂淀粉（表 1-1）。

培育牛黄的化学组成与天然牛黄基本相同，其成分含量也受产地、培育时期、培育动物、培育所用材料和测定方法等因素的影响，各资料报道不尽相同，有时相差很多。据现有资料，培育牛黄的干物质含量为 90% ~ 96%，其中胆红素占 9.34% ~ 50%，胆汁酸占 6% ~ 26%，胆固醇占 0.12% ~ 1.09%，氨基酸总量 16% ~ 40%，矿物质元素总量 4% ~ 6%。

## （二）牛黄的药理作用

天然牛黄是一味古老而常用的中药，既可单味入药，也可组配成方。其医疗范围广，疗效好，为世人所熟知。关于牛黄的药理作用，祖国医学具有精辟的总结和描述，认为牛黄性凉、味苦甘，入心、肝经，具有清心开窍、豁痰定惊、清热解毒等功效，主治高热神昏、中风痰迷、发狂谵语、惊风抽搐、烦躁不安、咽喉肿痛、口舌生疮、痈肿疗毒等症，尤其对各种热性疾病疗效较佳。此外，在孙思邈的《千金翼方》中还说“牛黄久服轻身增年、令人不忘”，从而具有保健醒脑、延年益寿的作用。据统计，目前我国广泛使用的含有牛黄的中药方剂达 270 多个，其中大多数已制成中成药。有不少以牛黄为主药配制的中成药丸剂，如安宫牛黄丸、牛黄清心丸、人参再造丸、至宝丹、梅花点舌丹等，因其疗效奇特而十分名贵。有的还制成注射剂型，如安宫牛黄注射液，又称醒脑静。

现将近代有关牛黄药理作用研究的结果简述如下：

1. 牛黄具有透过生物膜的特性 牛黄不仅可“挂甲”入骨，还可迅速通过血脑屏障到达脑组织，对化脓性脑膜炎、脑炎和肺炎并发中毒性脑病等中枢神经系统疾病有较好的疗效。

2. 镇静和抗惊厥作用 通过小鼠等动物试验证明，牛黄及其代用品（人工牛黄）可使动物安静，同时对水合氯醛、乌拉坦、吗啡和巴比妥钠等中枢神经抑制药有协同镇静作用，对樟脑、盐酸可卡因、咖啡因和印防己毒素等中枢神经兴奋剂引起的惊厥有对抗作用，能延长安钠咖、印防己毒素等致惊药物作用的潜伏期。但不能对抗土的宁所致的惊厥。

3. 抑制发热和解热作用 牛黄能影响 2,4-二硝基酚和酵母菌对大鼠的致热作用，使其不引起发热。无论天然牛黄还是人工牛黄，均可使人工致热的动物在 1~2 小时内恢复正常体温，但对正常体温则无影响。

4. 强心降压作用 实验表明，牛黄中的胆酸对心脏有洋地黄样作用；从牛黄中分离提取的强心成分在浓度为  $10^{-7}$  时对离体蛙心就有显著的心脏收缩和扩张作用。牛黄和胆酸钙对豚鼠冠状血管呈现收缩作用，能使离体心脏收缩增强，且以牛黄作用较强。给兔注射牛黄，可使其心跳加快，同时又可使机体毛细血管扩张；能使乌拉坦麻醉的兔血压降低。大鼠口服牛黄，对自发性和人工肾型高血压均有显著而持久的降压作用，正常大鼠的血压也有显著降低。牛黄还能对抗肾上腺素的升压作用。日本民间有用牛黄治疗高血压的记载。

5. 调整造血机能、促进造血作用 用家兔进行试验，口服牛黄能使其血液中的红细胞数和血红蛋白含量显著增加；能使人工失血性贫血家兔恢复健康的时间明显缩短。将牛黄与环磷酰胺（抗癌药物）合用，能显著消除其降低小鼠红细胞数的副作用。癌症患者接受理疗后血象发生变化，经用牛黄后容易使其恢复正常。

6. 利胆作用 牛黄可促进胆汁分泌和排泄。有报道表明，给大鼠灌服牛黄水提液，可使其胆汁分泌明显增加；牛黄还可以促使总胆管奥狄氏括约肌和肠平滑肌松弛，促使胆汁排入十二指肠。牛黄的利胆作用与去氧胆酸相当，但比胆酸钙的作用强。

7. 抗病毒、抗炎与抗休克作用 通过对小鼠的人工感染试验证明，牛黄对乙型脑炎病毒有直接灭活作用。牛黄还对小鼠因腹腔注射醋酸所致的血管通透性增大有抑制作用，同时能抑制炎症细胞向炎症病灶的迁移，从而减少渗出，控制炎症反应。牛黄对大鼠甲醛滤纸片法所致肉芽肿的形成也有抑制作用。另有报道表明，牛黄对小鼠组织胺性休克和肾上腺性休克均有保护作用，牛黄中的胆酸盐具抗组织胺的作用。

8. 镇咳、平喘和祛痰作用 通过对小鼠和豚鼠的药物喷雾致痉诱咳试验表明，牛黄中的某些胆汁酸及其盐类可有效缓解支气管平滑肌痉挛，具有明显的镇咳、平喘作用。通过小鼠酚红排泌试验和狗气管痰液引流试验证明，人工牛黄和天然牛黄均有祛痰作用，且以前者作用更加明显。

9. 抗肿瘤作用 据报道，牛黄对小白鼠肉瘤 37、肉瘤 180 和 W256 癌细胞等均有明显抑制作用。每天给小鼠灌服牛黄 307.8~473.6 毫克/千克体重，连服 5~10 天，能抑制其肉瘤生长。

人工牛黄作为天然牛黄的代用品确有清热、解毒、祛痰、定惊、抗菌等作用，与天然牛黄的医疗用途相似。

培育牛黄虽问世不久，但经多方面研究分析和临床应用，证明与天然牛黄基本相同，临床应用范围广，疗效好。现已批准成为国家级新药，在药品生产中广泛应用。

## 第二节 牛黄形成机制及影响因素

### 一、天然牛黄形成机制

天然牛黄即牛的胆结石，是牛体内的一种病理性产物。关于胆结石形成的病因、机制在医学研究中有许多报道，动物方面大多数则是作为研究人类胆结石的实验模型。近些年来，随着牛体培育牛黄的兴起与发展，对牛黄形成机制的研究越来越重视，作了不少有益的工作，取得了一定进展。目前认为，天然牛黄的形成与人类胆红素结石的形成相似，是体内外多种因素综合作用的结果。

牛黄的主要成分本来就存在于正常胆汁之中，牛黄的形成即胆汁中某些物质成分由溶解（或分散）状态不断析出、沉积和集结的过程。在其沉积、集结过程中，同时夹杂或携带胆汁中的其他成分，从而使牛黄的化学组成同胆汁一样，十分复杂。致使牛胆汁中某些化学分析出、沉积和集结的因素很多，其中以物质代谢异常和胆道感染所致胆汁化学成分及其理化性状的改变，即病理性成黄胆汁的生成最为重要，是牛黄形成的基础；胆汁淤滞、胆道异物存留等则可促进牛黄的形成。

#### （一）物质代谢异常

胆汁由肝细胞分泌产生，是肝脏功能活动的产物，同时又是机体物质代谢重要的排泄途径之一。当肝脏有病或其他某些器官系统疾患以及因营养因素等所致体内物质代谢异常时，都将影响胆汁的化学组成及其理化性状。特别是某些因素引起的胆汁中胆汁酸、卵磷脂含量异常减少，或胆固醇、胆红素含量异常增多，致使胆固醇、胆红素等自胆汁中析

出，对牛黄的形成具有重要意义。

引起成黄（或成石）胆汁中各主要成分含量异常变化的许多机理还不十分清楚，但有证据表明与肝内代谢异常密切相关。胆汁酸和胆固醇均由肝脏合成或转化而来，并且胆固醇是转化生成胆汁酸的原料或前体，在肝内存在  $\beta$ -羟- $\beta$ -甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（HMG - COA 还原酶）和  $7\alpha$ -羟化酶，它们分别是胆固醇和胆汁酸合成的限速酶，当其活性发生改变时将影响胆汁中胆固醇和胆汁酸的含量。肝卵磷脂与胆汁卵磷脂在脂肪酸组成上有若干差异，因此卵磷脂由肝到胆汁的过程也可能是一种分泌过程，那么影响肝细胞分泌功能的一些因素都会影响胆汁中卵磷脂的含量。通常随着胆汁酸含量的降低，卵磷脂含量也相应减少。有人给胆结石病人口服卵磷脂可增加胆汁中卵磷脂的含量，所以胆汁中卵磷脂含量降低也可能与肝内卵磷脂合成代谢障碍有关。除此之外，胆汁酸含量降低还可能因肠道疾患、胆道痿等使胆盐肠肝循环受阻、胆盐大量排泄丢失所致；胆固醇含量增多也可能因为日粮中胆固醇的含量较高。

正常情况下，胆汁中的胆汁酸、卵磷脂和胆固醇三者之间有一定的比例关系，相互组成可溶性大分子复合物或胶体微粒，从而维持胆固醇在胆汁中的分散状态。如果胆固醇含量异常增高，或胆汁酸、卵磷脂含量异常降低，便形成胆固醇过饱和胆汁，从而使胆固醇不能完全被胆汁酸和卵磷脂所助溶而结晶析出，并进一步和其他沉积物一起发生融合集结、增大形成肉眼可见的胆结石，即牛黄。

肝脏分泌排泄的胆红素主要是结合胆红素，它是可溶性的。当胆汁中存在活性较强的  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶（ $\beta$ -G）时，结合胆红素即被迅速水解生成游离胆红素和葡萄糖醛

酸。游离胆红素难溶于水，其溶解度决定于胆汁酸浓度和胆汁 pH。胆红素易与钙离子结合形成胆红素钙而发生沉淀，也可与铜、锌、镁等离子结合形成难溶性化合物。有时当含量较高时也可形成不溶性的单聚体，或再与其他金属离子形成大分子络合物。

胆汁酸和卵磷脂共同组成的微胶粒不仅对胆固醇有较强的助溶作用，对游离胆红素也起一定作用，胆汁酸还能与钙结合降低胆汁中钙离子的浓度。因此，胆汁酸和卵磷脂的异常减少，也可能促进游离胆红素及其钙盐析出。

正常胆汁中具有来自组织的  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶 ( $\beta$ -G)，但其最适 pH 在 5 左右，与胆汁 pH 相差较大，所以活性很低；而且胆汁中还存在着该酶的抑制物——葡萄糖二酸-1,4-内酯，它可能是葡萄糖醛酸在肝脏中的代谢产物，因此，正常胆汁中的结合胆红素很少发生水解，游离胆红素的含量很低。若肝脏代谢机能障碍，产生葡萄糖二酸-1,4-内酯的量减少；或因机体其他疾患，使体内酸碱平衡失调，胆汁 pH 降低，则可使胆汁中组织源性  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶的活性增强，从而使游离胆红素的含量异常增高。另外，胆红素在体内主要为血红蛋白的分解代谢产物，当动物发生溶血性疾病，或因造血系统机能紊乱而出现无效造血增多，以及因网状内皮系统功能的异常增强等，均可使血液中胆红素的含量显著增加，导致胆汁中结合胆红素和游离胆红素的浓度升高。游离胆红素浓度升高一方面是肝脏不能充分转化生成结合胆红素，另一方面是结合胆红素水解为游离胆红素的化学平衡向正反应方向发展。

实践中也已证实，凡有天然胆结石的动物，往往都伴有肝胆系统以及其他系统疾病。

## (二) 胆道感染

正常情况下动物胆道内通常是无菌的，但细菌（特别肠道菌）可以通过多种途径侵入胆道而引起胆道感染。最常见的是因蛔虫钻入胆道，带入大肠杆菌所造成的感染。胆道感染使胆道出现一系列炎性反应，同时细菌的许多代谢产物进入胆汁，从而导致胆道机能异常和胆汁成分及其理化性状发生改变，形成致黄胆汁。

1. 使胆汁中  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶活性增强 据报道，正常牛胆汁中  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶的活力为 41 微克/100 毫升·小时，而实验性育黄牛的达 1 357.8 ~ 2 616.8 微克/100 毫升·小时。该酶活性增强可能有几方面的原因：许多感染菌特别是埃希氏属大肠杆菌，在其生长繁殖过程中能释放较多  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶（ $\beta$ -G），该酶能将胆汁中水溶性的直接胆红素水解为不溶于水的间接胆红素，进而生成胆红素钙沉淀，即 Maki“细菌学说”。许多细菌感染能产生较多的酸性代谢产物，并使胆道分泌较多的酸性黏液，同时胆囊有炎症时其收缩排空机能障碍，有利于这些酸性产物聚集，可能是胆囊胆汁 pH 有所降低，从而使胆汁中组织性  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶的活性提高。究竟以哪一方面为主，可能与感染菌的种类和胆汁淤滞的程度有关。但无论哪种因素所致胆汁中  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶活性的增强，当其超过他的抑制物——葡萄糖二酸-1,4-内酯所能抑制的能力时，都将促使结合胆红素发生水解，使胆汁中游离胆红素的含量异常增大，从而为牛黄形成奠定了物质基础。若胆汁处于酸性条件下，游离胆红素更易形成单聚体沉淀，同时胆固醇也较易结晶析出。

2. 改变游离胆汁酸与结合胆汁酸的比例 胆汁酸在胆汁中对胆固醇，胆红素等物质的助溶作用与其界面活性特性

有关，结合胆汁酸的界面活性高于游离胆汁酸。胆道感染时在细菌的作用下，大量结合胆汁酸被水解成游离胆汁酸，这样胆汁酸在胆汁中所形成的胶体微粒的稳定性及其对胆固醇和胆红素等物质的助溶能力降低，从而使胆固醇和胆红素等容易结晶或成盐析出。

3. 使胆汁中黏蛋白等大分子物质和钙质含量增加胆囊黏膜层含有丰富的管状腺和杯状细胞，能分泌大量酸性黏液物质（主要是黏蛋白成分）和少量浆液及钙质等，胆囊炎时可见囊壁增厚，腺体组织增生，分泌物增多。胆道感染也可使胆管出现大量壁内腺，分泌大量黏性物质，这种黏性物质目前已证明是一种硫酸化糖蛋白，对结石形成具有强烈的黏附作用，并在牛黄中呈网络样结构，与胆红素钙等形成络合物，在牛黄形成过程中具有把各种沉积物笼络、粘连在一起的网架或桥梁作用。黏蛋白本身也可能与钙等金属离子结合形成难溶性化合物。胆汁中钙离子浓度增高是生成胆红素钙沉淀的主要因素。

4. 导致胆汁淤滞 胆道感染使局部组织结构可能发生变化，出现炎性肿胀、组织增生、管壁或囊壁厚厚等，从而影响胆管正常的舒缩运动和胆囊收缩，所有这些因素都将导致胆汁流通或排出不畅，从而发生胆汁淤滞。胆汁淤滞不仅可促进胆道感染的发展而且也有助于胆汁中某些难溶性物质的沉积和集结。

### （三）胆汁淤滞与胆道异物存留

胆汁淤滞是指正常数量的胆汁不能按时排入十二指肠，而始终有一部分胆汁存留于胆管或胆囊中的一种病理变化。整个输胆管道和胆囊的任何部位发生结构异常、梗阻狭窄或机能障碍，均可导致胆汁淤滞。引起胆汁淤滞的原因除上述