

熊胆替代可行性分析

封紫¹ 韦琦¹

(1. 中国生物多样性保护与绿色发展基金会)

摘要: 熊胆是中国传统中药材,具有一定的药用价值,但由于其来源亚洲黑熊属于易危物种,而对豢养熊进行活熊取胆,又会对其身心造成严重伤害。虽然,国内外相关领域专家学者开展了大量的熊胆替代的研究,但在熊胆替代可行性方面一直是争论的焦点。本研究汇集了熊胆汁及其替代研究的科学文献、实验数据和临床结果,分析了熊胆的功效和安全性,并重点从四个方面,即中草药、其他动物胆汁、人工熊胆和合成化合物,阐述了熊胆替代的可行性,并提出取缔活熊取胆的政策以及加快熊胆替代进程的建议。

关键词: 亚洲黑熊, 熊胆, 替代, 可行性

封紫, 韦琦. 熊胆替代可行性分析. 生物多样性保护与绿色发展. 第1卷, 2024年9月, 总第67期. ISSN2749-9065

亚洲黑熊 (*Ursus thibetanus*) 隶属于食肉目熊科,主要分布在伊朗东南部,穿过南亚和东亚,向北到达日本、韩国和俄罗斯远东^[1]。但过去几十年,由于气候变化和人为干扰,栖息地大量退化和丧失,以及黑熊药用价值被不断开发利用,亚洲黑熊野外数量锐减。1989年,《国家重点保护野生动物名录》将黑熊列为国家II级重点保护动物,严禁野外猎捕。2020年,《世界自然保护联盟濒危物种红色名录》再次将亚洲黑熊列为易危(VU)^[1]。

亚洲黑熊是具有重要经济价值的动物之一,其熊胆是我国传统名贵动物性药材,已被广泛应用于药品、保健品和化妆品等领域,每年需要熊

胆40吨^[2]。由于亚洲黑熊处于食物链的顶层,对维持生态系统平衡和稳定具有重要意义,已被多国列为重点保护动物,严禁猎捕。为解决野生动物保护与开发利用的矛盾,人工饲养黑熊产业逐渐兴起,“活熊取胆”迎来一个历史性的重大转折。自20世纪80年代,我国就开始发展熊养殖业,先后采用“有管引流技术”和“无管造瘘引流技术”从活熊体内抽取熊胆汁。然而,取胆熊的寿命通常不超过4~5年^[3],大多数死于疾病(如胆囊炎、胆石症、息肉形成、囊管阻塞、狭窄和胆囊壁部分疝、肝癌)和由异物及其开放性伤口引起的慢性感染^{[4][5]}。活熊取胆违背了道德伦理,与中华传统文化中强调的天人合一、万物并育相悖。本文旨在从多角度分析



熊胆替代的必要性、紧迫性和可行性, 为从法律层面取缔“活熊取胆”提供科学依据。

1 熊胆功效

熊胆是熊科动物黑熊 (*Selenarctos thibetanus Cuvier*) 或棕熊 (*Ursus arctos Linnaeus*) 的干燥胆囊^[6], 具有清热解毒、熄风止痉、清肝明目之功效^[7], 其入药可查文献记载最早见于唐代甄权的《药性论》^[8], 是我国传统动物性药材。

1.1 主要成分

熊胆主要含有胆汁酸类、氨基酸类、蛋白质类、胆色素类、矿质元素类等化学成分^[9]。其中, 胆汁酸类 (BAs) 是熊胆中含量最多的化学成分^[10], 也是熊胆发挥药理作用的最主要的活性成分^{[11][12]}, 主要有牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)、牛磺鹅去氧胆酸 (taurochenodeoxycholic acid, TCDCa)、熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 和鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)、牛磺胆酸 (TCA)、牛磺 7-酮石胆酸 (T7KLCA) 和牛磺 7a-羟基-3-氧-5b-胆酸 (T3KDCA), 共占熊胆干重的 56.20% - 82.70%^[2]。熊去氧胆酸 (UDCA) 被认为是组成熊胆胆汁酸特异的主要成分^{[13][14]}, 但

有研究发现狐狸胆汁中也含有 UDCA^[15]。

1.2 药理作用

现代药理学研究发现, 熊胆具有保肝利胆^{[16][17]}、抑菌^{[18][19]}、抗氧化抗炎^{[20]~[24]}、溶石防石^[25]、镇咳祛痰^[26]、降血脂^[27]、抗肿瘤^{[28]~[32]}、抗惊厥^{[33][34]}、抗细胞凋亡^{[35]~[39]}、抗血栓^{[37][40]}、抗过敏^{[41][42]}、减肥降脂^[43]、明目^{[44]~[49]}、降血糖^[50]、助消化^[51]等药用功能。

1.3 临床应用

根据国家药品监督管理局数据显示, 含“熊胆”字样的中成药有 129 种, 如熊胆川贝口服液、复方熊胆滴眼液、熊胆救心丸和熊胆舒肝利胆胶囊等, 而含 UDCA 产品 47 种。《中华人民共和国药典: 2020 版》有 15 种含熊胆粉的中成药, 含 UDCA 的有 206 种。

现代临床研究证实含熊胆的药物可用于治疗胆石病^[52]、胆囊炎^{[52][53]}、肝炎^{[54][55]}、急性脑中风^[56]、青光眼^[57]、角膜炎^[58]、痔疮^[59]、鼻炎^[60]、急性化脓性扁桃体炎^[61]、慢性咽炎^[62]、高脂血症^[63]等疾病。此外, 熊胆口服液有明显的降血脂和抗凝效果, 对冠心病心绞痛的症状均有缓解作用^[64]。熊胆还具有抗肿瘤



作用^{[65]-[67]}，结合斑蝥等药物研制出的复方斑蝥胶囊可用于治疗鼻咽癌^[68]，并对中晚期肺癌、胃癌均有较好的疗效^{[69][70]}。

2 熊胆的安全性

熊胆由于其极度苦寒，易伤脾胃阳气，是脾胃虚寒的禁忌^[71]。虽然熊胆毒理学副作用小^[72]，但近年来有关其相关制剂的不良反应用时有报道。另外，由于取胆熊多有肝胆疾病，引流胆汁的安全性也令人担忧。因此，对熊胆安全性分析，为熊胆的临床应用和替代研发提供参考。

2.1 主要成分的毒性

根据 PubChem 毒理学数据库检索结果显示，TCDCa 可引起皮肤刺激（皮肤腐蚀/刺激）、严重的眼睛刺激（严重眼睛损伤、眼睛刺激）以及呼吸道刺激（特定目标器官毒性，单一接触；呼吸道刺激）。

根据 PubChem 毒理学数据库检索结果显示，老鼠口服用 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ CDCA 时，会出现呼吸困难、胃肠动力亢进、腹泻的情况。CDCA 耐受性较差，服用量大时，腹泻发生率高，肝脏毒性大^[73]。每日服用 0.75 g CDCA，有 3% 的患者表现出肝生化异常，40.9% 的患者经历了临床显著性腹泻，85.2% 的患者出现 10% 或以

上的血清胆固醇升高（主要是低密度脂蛋白）^[74]。给孕猴服药 CDCA 后，发现胎猴肝、肾与肾上腺皮质有损害^[75]。 300 、 $500 \mu\text{M}$ 的 CDCA 抑制了 LVM 的发展张力和 TTI，表明其在高浓度条件下，对大鼠心脏具有毒性作用^[76]。而 CDCA 治疗胆石溶解时易引发高转氨酶血症，这是常见的副作用^[77]。

根据 PubChem 毒理学数据库检索结果显示，UDCA 可引起皮肤刺激（皮肤腐蚀/刺激）和严重的眼睛刺激（严重眼睛损伤/眼睛刺激）。LD50 的研究结果表明老鼠静脉注射 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时会出现嗜睡（一般抑郁活动）、惊厥，或对癫痫阈值产生影响。UDCA 是一种独特的分子，具有细胞毒性，抑制 DNA 修复、辅酶 A、环状 AMP、p53、吞噬作用，并抑制一氧化氮合酶的诱导^[78]。在原发性胆汁性肝硬化中，UDCA 使用的不良事件主要是体重的增加^[79]。并且，对 UDCA 生化控制无反应的原发性胆汁性胆管炎患者发生肝细胞癌的风险随时间增加，10 年和 15 年的发病率分别达到 9% 和 20%^[80]。UDCA 相关的药物不良反应包括，发热、惊厥、瘙痒、肝炎、胆管炎、胆管消失综合征、肝细胞衰竭、死亡、严重的水样腹泻、间质性肺病、排尿困难、免疫抑制、诱变作用和突然停止后的戒断综合征^{[78][81][82][83]}。另外，长期使用 UDCA



被认为与小管间质性肾炎、白细胞破细胞性血管炎、皮疹、血小板减少、复发性胸部喘息、咳嗽和间质性肺疾病有关^{[78][81]}。其他报告的各种药物不良反应还包括恶心、呕吐、咳嗽、食管或胃静脉曲张等^{[81][84]}。而服用 TUDCA 胶囊（滔罗特）的不良反应有恶心、呕吐和腹泻，停药后可缓解，发生率 1.8%^[84]。

根据 PubChem 毒理学数据库检索结果，Bilirubin 胆红素可能引起刺激，其 LD50 的研究结果，老鼠口服剂量大于 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时，会表现出嗜睡（一般抑郁活动）。未结合的胆红素（UCB）具有神经毒性，损伤神经元和神经胶质细胞^[85]。

2.2 熊胆成分差异

熊胆的成分组成并不是固定的，它会受到多种因素的影响，例如说种类^[86]、来源^{[2][12]}和季节^{[87][88]}。

与北美熊和北极熊相比，亚洲熊 TUDC 和 TCDC 均较高，而 TC（牛磺胆酸）和 TCA 浓度较低^[86]。黑熊休眠期间 TUDC 浓度显著降低以及次级胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸缺乏，且 TUDCA 占 TUDCA、TCDC、TCA 之和的比例降低，胆固醇、磷脂、镁、锌和铜等金属的浓度增加^[88]。

另外，引流熊胆中 TUDCA 的平均含量（33.10%）明显低于天然熊胆中的 TUDCA 含量（59.90%），且与引流熊胆相比，天然熊胆 TUDCA 与 TCDC 的比例约高出 6 倍^[2]。来源于养殖熊的胆汁特征是 TCA 的组成百分比下降，而 TUDCA 和 TCDC 的组成百分比显著增加^[89]。

不同类型的 BAs 药用功效也不尽相同。UDCA 通过激活 ID1-WNT2/HGF 信号通路促进肝再生，对抗肝纤维化^[90]，并通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期进程、促进细胞凋亡、促进 DNA 损伤修复等抑制肿瘤^[91]。TUDCA 具有对内质网（ER）应激和氧化应激的调节作用、抗凋亡特性和抗炎特性等特性^{[92][93][94][95]}，是衡量熊胆质量的重要指标^[2]。TCDC 具有显著的抗炎、免疫调节作用，对物理、化学、细菌等原因引起的炎症反应均具有显著的抑制作用^{[96][97]}，但与调节糖脂代谢的负面后果有关，如腹泻和转氨酶增加^[98]。因此，当熊胆成分不稳定时，其药用功效也存在差异，可能会带来一定的安全风险。

2.3 引流熊胆的安全性

亚洲大约有 17000 只养殖熊被通过导管插入或造瘘无管引流技术提取胆汁^[99]。大多数的取胆熊表现出严重的健康问题，包括身体缺陷^[100]、



极端异常行为、腹部感染、脓肿、胆囊炎、腹膜炎、全身性高血压和心血管疾病^[99]等,且患有肝和胆囊肿瘤的发病率很高^[101],甚至会因胆囊炎、胆石症、息肉形成或肝癌等重大疾病而死亡^{[4][5]}。这些疾病将会影响胆汁质量,其安全性令人担忧。

3 熊胆替代品研究

由于天然熊胆被禁止使用,而引流熊胆存在安全性,且有悖于“动物福利”,寻找熊胆替代品成为研究的热点。目前,该类研究已取得重大突破,包括药用植物、其他动物胆汁、人工熊胆和合成化合物替代。这些熊胆替代品拥有与天然熊胆相近的化学成分^[102],具有类似的抗菌、抗炎、抗痉挛和肝保护作用^{[102][103]}。越来越多的研究证据表明,这些潜在的熊胆替代品显示出了与熊胆相同的治疗效果^[102]。

3.1 中草药替代

在中医中,熊胆为清热解毒药物^[72]。而许多中草药具有此特性,如栀子 (*Gardenia augusta*)、黄芩 (*Scutellaria baicalensis*)、黄连 (*Coptis chinensis*)、黄柏 (*Phellodendron amurense*)、穿心莲 (*Andrographis paniculata*) 和大黄 (*Rheum palmatum* L.)、两种药用制剂(黄连解毒汤及来源于黄连

解毒汤药剂)和两种植物化学物质(小檗碱和穿心莲内酯)等,可以作为熊胆的替代品^{[104][105]}。

黄芩是一种重要的草药,其根部一直被用于临床治疗各种疾病,如肝炎、肝癌、白血病和高脂血症^[106]。从黄芩中提取的活性成分白杨素、汉黄芩素、黄芩苷和黄芩素通过抑制 IL-6 启动子活性和 CYP-3A4 酶活性,发挥抗炎作用^[105]。白杨素(5,7-二羟基黄酮)在 50、100 和 393 μM 剂量时抑制 IL-6 启动子活性分别为 63% ($P < 0.001$)、91% ($P < 0.001$) 和 98% ($P < 0.001$)。白杨素(79 μM)、黄芩苷(74 μM) 和黄芩素(69 μM) 对 CYP-3A4 酶活性的抑制作用分别达到 74% ($P < 0.001$)、41% ($P < 0.05$) 和 40% ($P < 0.05$)^[105]。因此,黄芩可作为胆汁的潜在替代草药(在传统医学中作为抗炎药物使用),可单独或与其他草药联合使用^[105]。

黄连为苦寒之药,是常用的抗肿瘤药物^[107]。从中医角度看,熊胆和黄连均属于清热、味苦的范畴,可解毒和净化肝脏,提高视力,且具有相似的临床指征^[102]。临床上应用黄连及其复方治疗各种肝脏疾病如急性慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌等属于湿热、热毒证者有明显疗效^[108]。



黄连的主要有效成分黄连素通过调节 Hedgehog 信号通路促进 TGF- β 1 诱导肝星状细胞凋亡, 抑制其增殖和活化^[109]。黄连的主要生物活性化合物小檗碱 (BBR) 作为一种植物异喹啉生物碱, 通过细胞死亡、抗细胞迁移和抗血管生成等机制发挥抗肝癌作用^[110]。小檗碱通过抑制细胞 G1 期细胞周期来抑制肝星状细胞增殖^[111]; 上调超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性, 清除氧化应激, 激活 Erk1/2, 诱导肝细胞凋亡^[112]; 且能够从肝脏排泄胆红素产物, 保护肝细胞免受胆汁淤积损伤^[113]。而且, 在熊胆和黄连提取物对大鼠肝纤维化治疗的比较实验中发现, 小檗碱和黄连治疗纤维化的效果明显优于熊胆汁^[102]。这些结果表明小檗碱可作为熊胆的替代品来治疗多种肝病, 包括胆汁淤积性和非胆汁淤积性肝纤维化^[102]。

除了在肝脏疾病方面的替代外, 中草药还可以替代熊胆在眼部疾病上的治疗作用。来自体外和体内研究表明, 从黄芩中分离的主要生物黄酮, 如 8 黄芩素 (5,6,7-三羟基黄酮)、黄芩苷 (5,6-二羟基 7-O 葡萄糖醛酸) 和汉黄芩素 (5,7-二羟基黄酮), 可用于眼疾的治疗^[106]。黄芩素通过抑制 LOXs 显著延迟了角膜磨损后的再上皮化过程^[114]。黄芩素和黄芩苷均具有抗氧化特性, 有助于预防白内障

的形成^[106]。黄芩素和汉黄芩素还可以抑制多种与眼部炎症相关的细胞因子的表达, 如 IL-6 和 IL-8^{[115][116][117]}。黄芩素在预防和治疗年龄相关性黄斑变性 (AMD) 方面具有潜在的临床意义^[106]。另外, 黄芩素和黄芩苷作为抗氧化剂, 主要通过清除活性氧 ROS^{[118][119]}, 挽救视网膜神经节细胞 RGCs 免受氧化损伤, 预防青光眼和 DR 中 RGC 丢失方面^[106]。

在一些古代医学书籍中, 单剂量黄连常用于治疗眼疾 (占总记录的 14.58%)^[120]。有研究证明, 黄连可用于治疗金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌角膜炎^[121]。

3.2 其他动物胆汁替代

不同动物胆汁中胆汁酸的组成成分大多类似, 胆汁酸的共同成分涉及的药理作用也相同^[22], 存在彼此替代的可能性极大。

猪胆汁中含有大量的 UDCAD^[122], 以及猪去氧胆酸 (HDCA)、石胆酸 (LCA) 和 CDCA^[123]。兔胆粉中的胆汁酸成分多于熊胆粉, 主要为去氧胆酸 (DCA), 包括大量的糖去氧胆酸 (GDCA)^[122] 以及 CA (胆酸)、CDCA、TCDCa、GCDCA、GCA (甘氨胆酸) 等^{[123][124]}。牛胆的胆汁酸种类主要包括甘氨酸 (Gly) 和 CA 牛磺酸偶联物 (GCA 和 TCA), 以及少量的脱氧胆酸偶联物 (TDCA



和 GDCA) 和未偶联的 CA^{[125][126]}。鸡胆汁中也存在 TCDCA 和 CA^{[123][127]}。蛇胆中含有大量的 TCA 以及 TCDCA、GCA、TDCA、CA、GCDCA、CDCA、GDCA^[128]。TUDC 作为熊胆中的特异性化合物, 也被发现存在于小鼠胆汁中^[122]。

兔胆与熊胆粉药理作用相似, 在镇咳、祛痰、镇痛方面无明显差异; 而在抗炎、镇静、增强心肌收缩力、抗组胺方面, 兔胆较熊胆的效果好^{[34][124][129]}。在四氯化碳对肝细胞损伤的保护作用方面, 兔胆和蛇胆的治疗效果与熊胆相同^[130]。根据这两种胆囊的化学和药理作用, 一般被认为能够替代熊胆^[34]。

熊胆粉与牛胆粉的化学成分较为接近, 抗炎及镇痛作用相似^[131]。牛胆和熊胆均具有升高血小板和止血作用, 且牛胆对 GMP-140、TPO 的升高作用优于熊胆^[132]。牛胆还与熊胆一样, 可有效缓解高脂饮食诱导的肝脏组织病理学损伤, 如肝肿大、变色、肝细胞肿胀、脂滴空泡形成等, 抑制非酒精性脂肪肝大鼠的体重增加^[133]。牛胆汁对肝细胞癌细胞生长和增殖的抑制活性比熊胆汁更明显, 在肝癌预防和治疗方面具有熊胆替代的潜力^[134]。此外, 虽然熊胆和牛胆含有不同类型和数量的胆汁酸偶联物和磷脂, 但熊胆和牛胆激活胰腺

脂肪酶的能力相似, 且在牛胆中发现的 GDCA 和 TDCA 的效力相对高于在熊胆中发现的胆汁酸偶联物^[135], 可作为熊胆的替代品, 用于生产改善脂肪消化的家庭药物^[135]。

猪胆与熊胆具有相似的生物活性, 具有镇咳、抗炎、抗惊厥、镇痛和解热作用^{[72][136][137][138]}, 且猪胆抗惊厥作用比熊胆强^[138]。还有研究表明, 猪胆与熊胆一样具有抗过敏作用, 对迟发性超敏反应 (DTH) 有较强的抑制作用, 且无明显的不良反应^{[139][140]}。熊胆粉和猪胆粉干预对模型组大鼠的肝脏重量增加均有抑制作用 ($P < 0.05$)^[133]。猪胆中 HDCA 对 ECV304 细胞缺氧损伤具有与熊胆中 TUDCA 相似的保护效应, 表明猪胆粉可替代熊胆粉用于中风的治疗^[141]。

另外, 猪和牛的胆汁对 MHCC97-L 肝癌细胞具有较强的细胞毒性作用, 且明显优于熊胆汁^[142]。猪胆、牛胆、鸡胆和熊胆一样, 均对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均有明显的抑菌作用, 且无显著差异^[143]。

根据动物胆汁组成和药理作用, 这几种胆通常被认为是熊胆最有前途的替代品^[102]。



3.3 人工熊胆替代

鸡胆粉价廉易得,且含有大量的 TCDCA,而 TUDCA 是 TCDCA 在 C-7 羟基上的异位体。以鸡胆汁粉为原料,通过生物转化方法将其中的 TCDCA 转化为 TUDCA^{[144][135]},制备人工熊胆粉。人工熊胆主要由 BAs 组成,包括 TUDCA、TCDCA、UDCA 和 CDCA,与天然熊胆相似^{[103][146][147]},且 TUDCA 和 TCDCA 的含量已达到天然熊胆的水平^[148]。

人工熊胆具有解热、镇痛、保肝、抗菌、降血糖、降脂、降压、镇静、抗菌、抗炎、抗痉挛等作用^{[2][148][149]},其药理特性与引流熊胆类似^[147],且治疗效果与引流熊胆等效^[2]。人工熊胆可通过减少肝细胞炎症和凋亡来减轻 ANIT 诱导的胆汁淤积和肝损伤^[150];对二甲基亚硝胺诱导的大鼠模型中的肝纤维化有良好的治疗效果^[103],且在治疗急性扁桃体炎和愤怒过激型高血压时,与天然熊胆的疗效无显著差异^[102]。

根据临床前毒理学评估和 I 期临床试验,人工熊胆的有效性与目前使用的引流熊胆相同,且毒理学试验数据支持良好的安全性^[2]。因此,人工熊胆可以被认为是引流熊胆的理想替代品^[2],用于治疗胆汁淤积性肝损伤^[150]。

3.4 合成化合物替代

UDCA 是熊胆汁的主要生物活性成分^[102],具有细胞保护、抗凋亡、膜稳定、抗氧化、免疫调节和脂酶促进作用^{[151][152]}。20 世纪 50 年代 UDCA 就被成功合成,并被应用于临床治疗肝病^[153],如原发性胆汁性肝硬化^[154]、儿童胆汁淤积性疾病^[155]、原发性硬化性胆管炎^[156]和非酒精性脂肪性肝炎^[157]、药物性肝损伤^{[158][159]},和改善肝移植效果^[160]。UDCA 也已成功地用于预防致命的骨髓移植并发症 VOD (肝静脉闭塞病) 的发生^[160]。此外,UDCA 可降低胆汁的饱和度,促进胆固醇从胆结石表面的溶解,且被证实是治疗胆固醇性胆结石的一种安全有效的药物^[161]。合成 UDCA 已被广泛应用于治疗胆结石^[72]。据估计,仅中国、日本和韩国每年要消耗 10 万公斤合成 UDCA^[72]。

TUDCA 是目前应用最广的熊胆汁酸活性成分^[162],有着非常广泛的治疗功效,特别是在肝脏健康和衰老过程方面^[163]。TUDCA 通过保护肝细胞免受细胞毒性胆汁酸的侵害、减少炎症反应、调节能量代谢和减轻内质网应激,保护肝脏,改善肝功能^[164],主要用于治疗胆囊胆固醇结石、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和慢性丙型肝炎等肝病^[165]。TUDCA



还通过提高肝内胰岛素降解酶 (IDE) 的表达和胰岛素清除,减轻与年龄相关的高胰岛素血症并改善了葡萄糖稳态^[166]。

另外,基于抑制不同实验模型中细胞凋亡、减少炎症、减轻氧化应激、减少内质网应激和减少血管生成等作用,TUDCA在多种神经退行性疾病 (ND) 模型中具有神经保护作用,如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病^[93]。TUDCA还可有效延缓视网膜神经元的变性和凋亡,保护视网膜的结构和功能^[167],并限制与肥胖相关的代谢紊乱^[168]。合成的TUDCA已被生产并用作药物和补充药物,可以在许多情况下取代熊胆的使用^[102]。

4 人工替代的可行性讨论

熊胆作为中国传统中药,虽然已被应用于多种疾病的治疗,但也存在一定的安全风险。并且,从中药学和药理学角度,熊胆并不是不可替代。在过去的几十年中,人们对熊胆的替代品开展了广泛的研究。中草药、其他动物胆汁、人工熊胆和熊胆中有效成分的合成化合物被认为是最有前途的熊胆汁替代材料^{[72][142][169][170]}。虽然越来越多的科学研究证明了熊胆替代品的替代潜力,甚至有部分替代品已在实际应用中发挥着熊胆的

功效,但熊胆依然没能像穿山甲一样从2020版《中国药典》除名。

另外,已有证据表明“活熊取胆”对养殖熊的身心健康构成严重威胁。从动物伦理、生物多样性保护、兽医学以及中医药学的角度认为,推动熊胆替代的研发与应用是可行的,也是迫切的。熊胆的全面替代不仅需要更深入的科学研究,更需要相关的政策支持。因此建议,加大科研力度,全面开展替代产品的研发与临床应用;优化替代品的审批流程,助理替代品的上市;完善立法,全面取缔“活熊取胆”,并将熊胆从《中国药典》中除名;增加政策扶持力度,推动熊胆产业链企业快速转型;提高公众意识,拒绝消费含熊胆产品。



参考文献

- [1] Garshelis, D. & Steinmetz, R.. *Ursus thibetanus* (amended version of 2016 assessment) [R]. The IUCN Red List of Threatened Species 2020, 2020: e.T22824A166528664.
- [2] Yong Li, Yuhong Huang, Nan Feng et al.. Artificial Bear Bile: A Novel Approach to Balancing Medical Requirements and Animal Welfare[J]. *Engineering*, 2024, 38: 100-112.
- [3] DANG N.X.. Bear parts trade in Vietnam and measures for its control[C]. Proceedings of the fourth International Symposium on the Trade in Bear Parts: Nagano, Japan, 2006: 61-66.
- [4] Cochrane G. M.. Problems associated with the "Free-dripping fistula technique" as a method of bile extraction from asiatic black bears[OL]. Hong Kong: Animals Asia Foundation 2003. <http://www.animalasia.org>.
- [5] Loeffler K., Robinson J., Cochrane G.. Compromised health and welfare of bears in China's bear bile farming industry, with special reference to the free dripping bile extraction technique[OL]. Hong Kong: Animals Asia Foundation 2007. <http://www.animalasia.org>.
- [6] 李家实. 中药鉴定学[M]. 上海: 科学技术出版社, 1994, 624.
- [7] 滕毅, 杨海玲. 我国养熊业及引流取胆技术的历史与发展现状[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(4): 8-9
- [8] 李新月, 苏芳芳, 蒋超, 等. 中药熊胆资源发展历程与展望[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(16): 4284-4291.
- [9] 钟林江, 杨俊莉, 何勇志, 等. 熊胆粉的成分、鉴定及应用研究进展[J]. *成都大学学报(自然科学版)*, 2021, 40(4): 335.
- [10] 袁斌, 任颖龙, 马莉, 等. 胆汁酸类成分替代中药熊胆的药性分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(4): 738-743.
- [11] 石岩, 魏锋, 林瑞超等. 熊胆粉中主要胆汁酸类成分的测定及分析[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(22): 1958-1961.
- [12] 王杰, 熊爱珍, 程绒绒, 等. 不同来源引流熊胆粉的化学成分系统分析[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(11): 2326-2332.
- [13] 仲崇琳. 熊胆的化学和药理学研究[J]. *长春中医药大学学报*, 1987(01): 50-52+25.
- [14] 王丽影, 高昕, 佟子林, 等. 熊胆的化学成分、药理作用及临床研究概况[J]. *中医药信息*, 2005, (04): 30-33.
- [15] 周博. 蓝狐 (*Alopex lagopus*) 胆汁药性物质的鉴定及胆汁药用作用的研究[D]. 哈尔滨工业大学, 2015.
- [16] Pinazo-Duran D M, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno V, et al. Strategies to Reduce Oxidative Stress in Glaucoma Patients[J]. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16(7): 903-918.



- [17] Zhao X., Wang R. P., Cao Z. M., et al. Application progress of bear bile powder and ursodeoxycholic acid in liver disease and its mechanism of action[J]. Journal of Physics: Conference Series, 2020, 1549(3) : 032009.
- [18] 韩莹, 孙晖, 邱丽萍, 等. 熊胆药用特殊价值及其药效物质基础研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(01): 12-18.
- [19] 郑亿, 张贺, 王文凯. 熊胆胶囊抗菌作用的实验研究[J]. 黑龙江中医药, 2006, (06): 53-54.
- [20] Mendes O M, Rosa I A, Carvalho N A, et al.. Neurotoxic effects of MPTP on mouse cerebral cortex: Modulation of neuroinflammation as a neuroprotective strategy[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 2019, 96: 1-9..
- [21] Han Z, Gaorui W, Yuyan B, et al.. Natural bear bile powder suppresses neuroinflammation in lipopolysaccharide-treated mice via regulating TGR5/AKT/NF- κ B signaling pathway. [J]. Journal of ethnopharmacology, 2022, 289: 115063-115063..
- [22] 陈星玲, 宿树兰, 刘睿, 等. 胆汁类动物药中胆汁酸化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4898-4906.
- [23] Huang Fei, Pariante Carmine M. & Borsini Alessandra.. From dried bear bile to molecular investigation: A systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders[J]. Brain Behavior and Immunity, 2022, 99: 132-146.
- [24] Wu P., Zhao J., Guo Y., et al.. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 529(3): 834-838.
- [25] 张贺. 熊胆粉对实验性胆结石、胆囊炎的药理学研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2005.
- [26] 陈丽云, 祈真. 兔胆粉和熊胆粉成分分析及药理作用比较研究[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(06): 835-837.
- [27] 熊敏琪, 贾成林, 崔金刚, 等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(09): 1083-1089.
- [28] 周剑寅, 尹震宇, 王生育, 等. 熊胆对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的影响[J]. 药学学报, 2012, 47(11): 1483-1488.
- [29] Chen H. W., Shen A. L., Liu L. Y., et al.. Bear bile powder inhibits growth of hepatocellular carcinoma via suppressing STAT3 signaling



- pathway in mice[J]. Chinese journal of integrative medicine, 2020,26:370-374.
- [30] Zhao J. Y., Lin W., Zhuang Q. C., et al.. Bear bile powder inhibits angiogenesis in vivo and in vitro[J]. Chinese journal of integrative medicine, 2015,21:369-375.
- [31] Lugini A., Verna S., Buzzacchino F., et al.. 1134P Prevention of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer by administration of ursodeoxycholic acid: Analysis from the monoinstitutional analysis[Z]. Annals of Oncology,2022, 33, S1069.
- [32] Chen W., Feng Z., & Sun Q.. A novel ursodeoxycholic acid-chitosan-folate conjugates for the delivery of calcitriol for cancer therapy[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022,73, 103410.
- [33] 李君实,吴泽芳,张家碧,等.引流熊胆与熊胆药理作用比较的研究[J].中国中药杂志,1991,(12):749-752+764.
- [34] 顾贤臣,李美德,常洁琴,等.兔胆和熊胆的药效比较[J].中国中药杂志,1994,(09):556-558+575.
- [35] Amaral J. D., Viana R. J., Ramalho R. M., et al.. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid[J]. Journal of Lipid Research, 2009, 50(9):1721-1734.
- [36] Silva R. F., Rodrigues C. M. & Brites, D.. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid[J]. Journal of hepatology, 2001,34(3):402-408.
- [37] Ramalho, R. M., Borralho, P. M., Castro, R. E., Solá, S., Steer, C. J., & Rodrigues, C. M.. Tauroursodeoxycholic acid modulates p53-mediated apoptosis in Alzheimer's disease mutant neuroblastoma cells[J]. Journal of Neurochemistry,2006,98(5):1610-1618
- [38] 富苏,韩经丹,周杰,等.熊胆粉减少脑缺血损伤大鼠缺血半暗带皮层神经细胞凋亡的机制[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(07):819-821+826.
- [39] 富苏,范吉平.熊胆粉对H₂O₂所致的PC12细胞凋亡的保护作用及机制[J].中华中医药杂志,2014,29(01):55-59.
- [40] 张庆镐,徐惠波,朴惠善.注射用熊胆粉对大鼠脑血栓的影响[J].中草药,2005,(09):84-88.
- [41] 黄淑英,陈家佩,王广义.熊胆和辛夷等中药的抗过敏作用[J].中药药理与临床,1996,(03):28-29.



- [42] 延光海, 李良昌, 秦向征等. 精制熊胆粉对 IgE 诱导的肥大细胞脱颗粒和血管通透性的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(06): 53-55.
- [43] 单瑛琦. 熊胆粉减肥作用的研究[D]. 延边大学, 2006.
- [44] 蒋莉. 熊胆逐瘀片治疗非增殖性糖尿病视网膜病变观察[J]. 辽宁中医杂志, 2001, (04): 213-214.
- [45] 徐国兴, 郭健, 王婷婷. 熊胆引流液与枸杞对糖尿病大鼠视网膜氧化损伤的保护 [C]. 宁波: 2016 年浙江省眼科学学术年会, 2016.
- [46] Abdel-Ghaffar A., Ghanem H. M., Ahmed E. K., et al.. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2018, 32(6): 627-640.
- [47] Hasaballah R. A., Mohammad A., Xinzhi Z., et al. Tauroursodeoxycholic Acid Protects Retinal Pigment Epithelial Cells from Oxidative Injury and Endoplasmic Reticulum Stress In Vitro. [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9): 367-367.
- [48] Woo S. J., Kim J. H., Yu H. G.. Ursodeoxycholic acid and tauroursodeoxycholic acid suppress choroidal neovascularization in a lasertreated rat model[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 26(3): 223-229.
- [49] Maharjan P., Kim D., Jin M., et al.. Preclinical Evaluation of UDCA-Containing Oral Formulation in Mice for the Treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 561.
- [50] Ling X. C., Ke C., Wen Z., et al. Bear bile powder ameliorates type 2 diabetes via modulation of metabolic profiles, gut microbiota, and metabolites[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 13: 1090955-1090955.
- [51] 熊胆对消化系统作用的研究(2): 抗溃疡作用[J]. 国外医学(中医中药分册), 1998, (05): 60-61.
- [52] 吴荣举, 吴华慧, 戴玉杰, 等. 黑宝熊胆胶囊治疗胆囊炎、胆结石的临床观察[J]. 中国科技信息, 2004, (22): 94.
- [53] 房耿浩, 谢勇庆, 温美珍. 熊胆胶囊结合西药治疗急性胆囊炎 60 例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(12): 49-50.
- [54] 郭振科, 刘宇虎, 钟灿新. 熊胆舒肝利胆胶囊对急性病毒性肝炎患者肝功能的影响[J]. 中国当代医药, 2020, 27(22): 55-58.
- [55] 盛镭, 张迈仑, 李海. 熊胆胶囊治疗高黄疸慢性乙型肝炎 33 例[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, (01): 40-41.
- [56] 吴春洪, 廖丽媛, 陈文参, 等. 熊胆开窍汤治疗邪热内陷心包, 痰热壅闭窍型急性脑中风的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(08): 93-96.
- [57] 蔺静静, 陈勇, 陈立新. 熊胆开明



- 片联合马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(03): 488-490.
- [58] 王玉元. 抗病毒药物联合复方熊胆滴眼液治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的体会[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(2): 72-73.
- [59] 曹顺康. 熊胆消痔灵治疗慢性肛周湿疹的临床研究[D]. 湖南中医药大学, 2020.
- [60] 冯则怡. 熊胆眼药水为主治疗急性鼻炎、额窦炎 24 例[J]. 河南中医, 2004, 24(4): 45-46.
- [61] 刘晓华, 林子升, 赵进. 羚羊角联合万应胶囊治疗急性化脓性扁桃体炎的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 949-951.
- [62] 刘世喜, 鲜均明, 陈静, 等. 万应胶囊治疗慢性咽炎的随机对照研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2004, 35(4): 601-602.
- [63] 张静. 熊胆注射液穴位注射治疗高脂血症临床疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2001, 17(3): 14-15.
- [64] 梁晓鹰. 熊胆口服液治疗冠心病心绞痛 40 例临床观察小结[J]. 云南中医中药杂志, 2000, 21(6): 27-28.
- [65] Liu H., Qin C. K., Han G. Q., et al.. Synthetic chenodeoxycholic acid derivative, HS-1200, induces apoptosis of human hepatoma cells via a mitochondrial pathway[J]. *Cancer Letters*, 2008, 270(2): 242-249.
- [66] Park S. E., Lee S. W., Hossain M. A., et al.. A chenodeoxycholic derivative, HS -1200, induces apoptosis and cell cycle modulation via Egr -1 gene expression control on human hepatoma cells [J]. *Cancer Letters*, 2008, 270(1): 77-86.
- [67] Chung G. E., Yoon J. H., Lee J. H., et al.. Ursodeoxycholic acid-induced inhibition of DLC1 protein degradation leads to suppression of hepatocellular carcinoma cell growth[J]. *Oncology reports*, 2011, 25(6): 1739-1746.
- [68] 胡志强, 丁洁, 施祝良, 等. 复方斑蝥胶囊联合放疗治疗鼻咽癌的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(24): 4671-4674.
- [69] 谭扬, 赵福友, 吴穷. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌的疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 393-395.
- [70] 李兆元, 宁四清, 易铁男, 等. 复方斑蝥胶囊联合化疗及放疗治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2013, 11(8): 1250-1251.
- [71] 高学敏(编). 中药学[M]. 中国中医药出版社: 北京, 2002: 160-161.
- [72] Feng Y., Siu K., Wang N., et al.. Bear bile: dilemma of traditional medicinal use and animal protection. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 2009, 5(2): 1-9.
- [73] 陈新谦, 金有豫, 主编. 新编药物学(第十四版)[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2000: 363.



- [74] Schoenfield L. J., Lachin J. M., Baum R. A., et al.. Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones: the National Cooperative Gallstone Study. A controlled trial of efficacy and safety[J]. *Annals of internal medicine*, 1981, 95(3):257-282.
- [75] 王浴生(主编). 中药药理与应用[M]. 人民卫生出版社, 1983.
- [76] 高洁. 胆汁酸中内源性苦味受体激动剂的发现以及苦味化合物调节心脏功能的机制[D]. 西南大学, 重庆, 2020.
- [77] Attili A. F., Angelico M., Cantafora A., et al.. Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids[J]. *Medical hypotheses*, 1986, 19(1):50-69.
- [78] Kotb Magd A.. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13:8882-8914.
- [79] Gong Y., Huang Z. B., Christensen E., et al.. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis[J]. *The Cochrane Database of Systematic Review*, 2008, 16, CD000551.
- [80] Kuiper E. M., Hansen B. E., Adang R. P., et al.. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid[J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2010, 22:1495-1502.
- [81] Kotb Magd A.. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: Review of a historical cohort[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2009, 54:2231-2241.
- [82] Lindor K. D., Kowdley K. V., Luketic V. A. C., et al.. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2009, 50:808-814.
- [83] Burnat G., Majka J., Konturek P. C.. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis[J]. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 2010, 61, 185-192.
- [84] 傅贤波, 林三仁, 范竹萍, 等. 牛磺熊去氧胆酸溶解胆囊胆固醇结石有效性和安全性——随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2007, (12):1159-1163.
- [85] Brites D., Brito M. A.. Bilirubin Toxicity[M]. *Care of the*



- jaundiced neonate: New York, 2012, chapter 7: 115-144.
- [86] Lin D. L., Chang H. C. & Chen C.. Chen. Identification and quantitation of bile acids in bear bile by HPLC. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2000, 8(4): 283-288.
- [87] 梁风锡, 范玉林, 温铁锋, 等. 几种因素对熊产胆汁量的影响[J]. *中药材*, 1990, (04): 11-14.
- [88] Jones D., Zollman P. E.. Black bear (*Ursus americanus*) bile composition: seasonal changes[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 1997, 118(3): 387-390.
- [89] Espinoza E. O., Shafer J. A., Hagey L. R.. International trade in bear gall bladders: Forensic source inference[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 1993, 38: 1363-1371.
- [90] 董曦. 熊去氧胆酸对肝纤维化和肝再生的调节作用与机制研究[D]. 北京协和医学院, 2021.
- [91] 董锐. 熊胆粉和熊去氧胆酸对SD大鼠肝癌的防治作用和机制探讨[D]. 西南大学, 2023.
- [92] Gustav P., Ulrich B.. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*, 2002; 36(3): 525-531.
- [93] Zangerolamo Lucas, Vettorazzi Jean F., Rosa Lucas R. O., et al.. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: An overview[J]. *Life Sciences*, 2021, 272: 119252-119252.
- [94] Brevini T., Maes M., Webb G. J., et al.. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2[J]. *Nature*, 2023; 615(7950): 134-142.
- [95] Jiao T. Y., Ma Y. D., Guo X. Z., et al.. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2022, 43(5): 1103-1119.
- [96] 李培锋, 何秀玲, 关红, 等. 牛磺鹅去氧胆酸的抗炎作用机理[J]. *中国兽医学报*, 2008, (11): 1317-1320.
- [97] 李磊, 图门巴雅尔, 李培锋, 等. 牛磺鹅去氧胆酸抗炎作用机制的网络药理学研究[J]. *药学学报*, 2018, 53(12): 2064-2075.
- [98] Dowling R. H.. Cheno and urso compared and contrasted. *Acta medica portuguesa*, 1983, 4(1): 51-62.
- [99] Bando Monica Kaho Herkules. Investigating Cardiovascular Disease and Associated Health Parameters and Pathologies of Bile-farmed Asiatic Black Bears (*Ursus thibetanus*) [D]. Washington State University, 2019.
- [100] Kikuchi R.. Captive bears in human-animal welfare conflict: A



- case study of bile extraction on Asia's bear farms[J]. *Journal of agricultural and environmental ethics*, 2012, 25(1), 55-77.
- [101] Loeffler I. K., Robinson J. & Cochrane G.. Compromised health and welfare of bears farmed for bile in China[J]. *Animal Welfare*, 2009, 18: 225-235.
- [102] Li S, Tan H. Y., Wang N., et al.. Substitutes for Bear Bile for the Treatment of Liver Diseases: Research Progress and Future Perspective[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2016, 2016(1): 4305074.
- [103] Zheng M., Li Y. Y., Wang G. F., et al.. Protective effect of cultured bear bile powder against dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108701.
- [104] Sandra A., Mike R., Huw J., et al.. Antiinflammatory and Hepatoprotective Medicinal Herbs as Potential Substitutes for Bear Bile[J]. *International review of neurobiology*, 2017, 135: 149-180.
- [105] Appiah S., Bremner P., Heinrich M., et al.. Herbal alternatives to bear bile: effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi on IL-6 promoter and CYP3A4 activities[J]. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 2006, 11(s1): 3-3.
- [106] Jing-Ru Xiao, Chi-Wai Do, and Chi-Ho To. Potential Therapeutic Effects of Baicalein, Baicalin, and Wogonin in Ocular Disorders[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 30(8): 605-614.
- [107] 何亚萍, 侯敏艳, 彭海燕. 黄连药对及其复方治疗肿瘤与相关并发症的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2024, 40(07): 195-200.
- [108] 冯奕斌, 罗伟权, 朱世清. 从黄连及其复方古今临床应用, 发掘现代临床新应用 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(10): 1221-1225.
- [109] 白璐, 张意兰, 陈光耀. 黄连素调节 Hedgehog 信号通路对 TGF- β 1 诱导的肝星状细胞增殖和活化的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(08): 2145-2152.
- [110] Feng Y., Wang N., Tong Y., et al.. Berberine: An old drug but new use for liver diseases[J]. *Planta Medica*, 2012, 78(11): PD87.
- [111] Sun X., Zhang X., Hu H., et al.. Berberine inhibits hepatic stellate cell proliferation and prevents experimental liver fibrosis[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009, 32: 1533-1537.
- [112] Feng Y., Wang N., Ye X., et al.. Hepatoprotective effect and its possible mechanism of Coptidis



- rhizoma aqueous extract on carbon tetrachloride-induced chronic liver hepatotoxicity in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 138:683-690.
- [113] Still J.. Use of animal products in traditional Chinese medicine: environmental impact and health hazards[J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2003, 11(2):118-122.
- [114] Gupta A. G., Hirakata A. & Proia A. D. Effect of inhibitors of arachidonic acid metabolism on corneal reepithelialization in the rat[J]. *Experimental eye research*, 1993, 56 (6):701-708.
- [115] Chi Y. S., Lim H., Park H., et al.. Effects of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: in vivo regulation of inflammation-associated gene expression[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66(7):1271-1278.
- [116] Hsieh C. J., Hall K., Ha T., et al.. Baicalein inhibits IL-1 β - and TNF- α -induced inflammatory cytokine production from human mast cells via regulation of the NF- κ B pathway[J]. *Clinical and molecular allergy*, 2007, 5:5.
- [117] Hou J., Wang J., Zhang P., et al.. Baicalin attenuates proinflammatory cytokine production in oxygen - glucose deprived challenged rat microglial cells by inhibiting TLR4 signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2012, 14(4):749-757.
- [118] Pamela M., Anne H.. Flavonoids protect retinal ganglion cells from oxidative stress-induced death[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005, 46(12):4796-4803.
- [119] Jung S, Kang K, Ji D, et al. The flavonoid baicalin counteracts ischemic and oxidative insults to retinal cells and lipid peroxidation to brain membranes[J]. *Neurochemistry International*, 2008, 53(6):325-337.
- [120] Chen Y. X., Gao X. S.. Huanglian uniqueness and Huanglian Method in ancient literature of Chinese Medicine. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 1997, 19(9):36-37.
- [121] Kim, Y. K., Jung, S. Y., Yoo, J. G., et al.. The Experimental Study on Anti-bacterial Potency of Sean-tang on Three species of causative bacteria of Keratitis[J]. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology*, 2006, 19(1), 11-20.
- [122] Wang Q. H. and Carey M. C.. Therapeutic uses of animal biles in



- traditional Chinese medicine: an ethnopharmacological, biophysical chemical and medicinal review[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(29): 9952-9975.
- [123] 杨春梅,王洪钟,胡瑞兰,等. 几种动物胆汁的组分对比及树脂法精制 CDCA 初探[J]. *新疆农业科学*, 2006, (06): 467-471.
- [124] 谭文敏. 兔胆粉和熊胆粉成分分析及药理作用比较研究[D]. 吉林农业大学, 2015.
- [125] S. Watanabe & K. Tsuneyama. Cattle bile but not bear bile or pig bile induces lipid profile changes and fatty liver injury in mice: mediation by cholic acid. *Journal of Toxicological Sciences*, 2012, 37(1): 105-121.
- [126] 张启明. 牛胆粉的化学研究[J]. *药物生物技术*, 1997, (01): 58-60.
- [127] 王勇,吴春敏,卢端萍. 胶束电动毛细管电泳法测定熊胆及鸡胆、鸭胆与狗胆中胆汁酸成分[J]. *海峡药学*, 2006, (04): 61-63.
- [128] 曹妍,李婷,常安琪,等. 蛇胆中胆汁酸类化学成分分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 130.
- [129] 谭文敏,任东波,何忠梅. 兔胆化学成分和药理作用的研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2016, (01): 39-40+45.
- [130] 金香子,李炳求,金政,等. 熊胆、蛇胆、兔胆对 CCl_4 体外培养肝细胞损伤保护作用的比较研究[J]. *中国中医药科技*, 1998, (03): 135.
- [131] 鄢海燕,邹纯才. 四种动物胆粉中胆酸类成分分析及药理作用比较[J]. *皖南医学院学报*, 2012, 31(04): 274-277.
- [132] 白珍,尼哈,莲花,等. 蒙药熊胆及几种家畜胆对环磷酰胺致血小板减少性出血模型的作用研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(04): 31-35.
- [133] 陈达鑫. 不同动物胆汁的成分差异分析及对非酒精性脂肪肝的作用研究[D]. 福建中医药大学, 2017.
- [134] Wang N., Feng Y., Xie T. N., et al.. Chemical and biological analysis of active free and conjugated bile acids in animal bile using HPLC-ELSD and MTT methods[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2011, 2(1), 125-130.
- [135] S. Watanabe, T. Kamei, K. Tanaka, et al.. Roles of bile acid conjugates and phospholipids in in vitro activation of pancreatic lipase by bear bile and cattle bile[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 125(2): 203 - 206.
- [136] Li Y. W., Zhu X. Y., But P. P., et al.. Ethnopharmacology of bear gall bladder: I[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, 47(1): 27-31.
- [137] 冯志儒,贾竞波. 熊胆的药用与替代[J]. *安徽农业科学*



- 学, 2015, 43(07): 150-152+154.
- [138] 鄢海燕, 邹纯才. 熊胆粉与其他三种动物胆粉的 FT-IR 特征分析及药理作用比较[J]. 皖南医学院学报, 2012, 31(02): 109-111+115.
- [139] Kubo M., Nakagami T., Yamasaki N., et al.. Studies on medicinal resources from livestock. I. Antiallergic effects of pig bile. (1)[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1989, 37(12): 3409-3411.
- [140] Nakagami T., Yamasaki N., Taji S.. Studies on medicinal resources from livestock. II. Anti-allergic effects of pig bile. (2)[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(3): 706-708.
- [141] 闫彦芳, 张壮, 王硕仁, 等. 猪、熊胆粉主要成分对 ECV304 细胞缺氧损伤保护作用的比较[J]. 北京中医药大学学报, 2003, (01): 33-35.
- [142] Wang, N., Feng, Y., Cheung, F., et al.. A comparative study on the hepatoprotective action of bear bile and *Coptidis rhizoma* aqueous extract on experimental liver fibrosis in rats[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12, 239.
- [143] 鄢海燕, 邹纯才. 熊胆粉、猪胆粉、牛胆粉及鸡胆粉中总胆酸的含量测定及其抑菌作用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(03): 175-179.
- [144] Ji Q. Z., Tan J., Zhu L. C., et al.. Preparing tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) using a doubleenzyme-coupled system[J]. Biochemical Engineering Journal, 2016, 105: 1-9.
- [145] Jin, L., Yang, L., Zhao, S., et al.. A green strategy to produce potential substitute resource for bear bile using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. Bioresources and Bioprocessing, 2022, 9(1): 32.
- [146] Jia W., Xie G. X. & Jia W. P.. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2018, 15 (2): 111-128.
- [147] Zan B., Liu X., Zhao Y., et al.. A validated surrogate analyte UPLC-MS/MS assay for quantitation of TUDCA, TCDCa, UDCA and CDCA in rat plasma: Application in a pharmacokinetic study of cultured bear bile powder[J]. Biomedical Chromatography, 2020, 34(7): e4835.
- [148] 张学延, 王天明, 吴家胜, 等. 熊胆及其潜在替代资源研究概况[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(09): 114-117.
- [149] 于淑贤, 高颖. 天然与人工熊胆粉的药效学实验研究[J]. 吉林中医药, 2005, 25(3): 55, 60.
- [150] Jingyi C., Jiasheng W., Su F., et al.. Cultured bear bile powder ameliorates acute liver injury in



- cholestatic mice via inhibition of hepatic inflammation and apoptosis[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2021, 284: 114829-14829.
- [151] Kumar, D., & Tandon, R. K.. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2001, 16(1): 3-14.
- [152] Shoda Masato. Über die Ursodesoxycholsäure aus Bäregallen und ihre physiologische Wirkung[J]. *The Journal of Biochemistry*, 1927, 7(3): 505-517.
- [153] Heuman D. M.. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 1993, 104(6): 1865-1869.
- [154] Kuiper E. M., Hansen B. E., de Vries R. A., et al.. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1281-1287.
- [155] Huang L., Li S., Chen J., et al.. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PloS one*, 2023, 18(1): e0280691-e0280691.
- [156] Cullen S. N., Rust C., Fleming K., et al.. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *Journal of hepatology*, 2008, 48(5): 792-800.
- [157] Sheng-di W., Lei L., Ji-yao W.. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2012, 24(11): 1247-1253.
- [158] Fernando Bessone, Geraldine L. Hillotte, Natalia Ahumada, et al.. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis[J]. *Seminars in Liver Disease*, 2024, 44(01): 001-022.
- [159] Alexander W, Alexander D, Kerstin H, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. [J]. *Digestion*, 2011, 84(1): 54-59.
- [160] Song P., Zhang X., Feng W., et al. Biological synthesis of ursodeoxycholic acid[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1140662.
- [161] Rubin Raymond A.. Ursodiol for Hepatobiliary Disorders[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 121(3): 207-218.
- [162] 史杰, 陈思, 赵淑娟. 牛磺熊去氧胆酸的获取方法及药理研究进展[J]. 上



- 海中医药大学学报, 2017, 31(02): 89-94.
- [163] Baba B., Ceylani T., Gurbanov R., et al.. Promoting longevity in aged liver through NLRP3 inflammasome inhibition using tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) and SCD probiotics[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2024, 125: 105517.
- [164] Yanpeng H., Huai'an Y., Zeshi C., et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress and protects the liver from chronic intermittent hypoxia induced injury[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2017, 14(3): 2461-2468.
- [165] Crosignani A., Setchell K. D., Invernizzi P., et al.. Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 30(5): 333-358.
- [166] Lucas Z, Marina C, Leticia B, et al. The bile acid TUDCA reduces age-related hyperinsulinemia in mice[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 22273.
- [167] Jiaxian L., Ziyang H., Yu J., et al.. Neuroprotective Effect of Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) on In Vitro and In Vivo Models of Retinal Disorders: A Systematic Review[J]. Current Neuropharmacology, 2024, 22(8): 1374-1390.
- [168] Netto I. F., Alves J. J. S. D., De M. K. O., et al. Insights by which TUDCA is a potential therapy against adiposity [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1090039.
- [169] Bin Y., Ying-Long R., Li M., et al.. Analysis on replacement of traditional Chinese medicine bear bile with bile acids based on drug properties[J]. Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica, 2014, 39(4): 738-743.
- 苗明三, 方晓燕. 熊胆的实验研究现状 [J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(11): 78-79

