

# 牛虻作为中药药材的认知及其利用

莫国香<sup>1,2,\*</sup>, 王思明<sup>2</sup>

1. 南京农业大学 人文社会科学学院, 南京 210095

2. 南京农业大学 生命科学学院, 南京 210095

**摘要:** 动物药生物活性强、显效快, 是中国医药学的重要组成部分, 历来以“血肉有情”之品而备受重视。昆虫类中药药材在中国传统药物研究和利用中占有重要地位, 特别是在治疗现代文明病和肿瘤方面具独特疗效。代表性昆虫类中药药材包括虻虫(牛虻)、斑蝥及美洲大蠊(*Periplaneta americana*)等, 因具有显著抗血栓、治疗肿瘤等功效而得到长期应用。其药用功能和物质基础认知经历了从简单肤浅到深入清晰的过程, 其利用也经历了由野外捕捉到人工规模化养殖、纯种品系培育, 由简单、粗放加工全虫到精细利用单一成分、去害存益的历程。该文通过对牛虻的认识和利用变迁历程的初步梳理, 揭示传统中药研究和应用与西药研发的相互影响, 为中药现代化模式提供参考。

**关键词:** 中药; 牛虻; 认知; 生物活性物质

中图分类号: Q969.44 文献标志码: A 文章编号: 0254-5853-(2013)06-0694-06

## Functional identification and application of horsefly as a representative form of traditional Chinese medicine

Guo-Xiang MO<sup>1,2,\*</sup>, Si-Ming WANG<sup>2</sup>

1. Nanjing Agricultural University, School of Humanities & Social Sciences, Nanjing 210095, China

2. Nanjing Agricultural University, School of Life Sciences, Nanjing 210095, China

**Abstract:** As important traditional Chinese medicine materials, medicinal animals have been highly appreciated due to their strong bioactivities. Among these, medicinal insects have been thought to be significant, especially in preventing and treating modern diseases and tumors. Some of the most famous medicinal insects, such as horseflies, blister beetles and American cockroaches (*Periplaneta americana*) have been well known due to their reported effects in anti-thrombosis and fighting cancer. In general, identifying the medicinal functions and active components of medicinal insects has been a gradual processes. Originally, these medicinal insects were collected from open fields and usually their whole bodies were adopted. But, currently, most medicinal insects are under large-scale artificial propagations and only their purified active components are in use. In this article, we reviewed the historical process of the application of the horsefly in traditional Chinese medicine and tried to provide useful references for the modernization of traditional Chinese medicines via discussing the interrelationship between traditional Chinese medicine and western medicine.

**Keywords:** Traditional Chinese medicine; Horsefly; Identification; Bioactive substance

### 1 牛虻作为中药药材及其功效的认知历史

#### 1.1 虻虫作为中药药材的认知历史

牛虻(*Tabanus*)在我国不同历史时期和不同地域具有不同名称, 最初被记载于《神农本草经》, 名为蜚虻, 后在《神农本草经集注》中被称为虻虫,

在中国不同区域, 又被称为夏带虻、牛苍蝇、牛蚊子、瞎蠓、牛魔蚊、绿头猛钻、瞎虻虫及吓蚂蜂等。现代生物学证明, 牛虻是虻科昆虫的总称, 隶属昆虫纲(Insecta)双翅目(Diptera)短角亚目(Brachycera)虻科(Tabanidae) (Jiang et al, 1979; Mou et al, 1996)。现代生物分类学证明, 在中国至

少有 9 种牛虻中药药材，即双斑黄虻 (*Atylotus bivittateinus*)、华虻 (*Aabanas mandarinus*)、雁虻 (*Tabanus pleskei*)、佛光虻 (*Tabanus budda port*)、江苏虻 (*Tabanus kiangsuensis*)、鹿虻 (*Tabanus chrycurus*)、姚虻 (*Tabanus yao*)、峨眉山虻 (*Tabanus omeishanensis*) 及黛虻 (*Tabanus trigeminus*) (Jiang et al, 1979)。很可能正是由于这些不同的牛虻分布于我国的不同地域且形态特征各异，从而出现了不同的名称。现代分子生物学研究为这类药材的品系鉴定、种质起源、标准制定及纯药材资源保障提供了重要基础 (Chen et al, 2006)。

## 1.2 虻虫功效认知的历史进程

### 1.2.1 直观药材生活习性、推想可能药效

牛虻最初记载于《神农本草经》，其功效为：“主逐瘀血、破血积、坚痞、症瘕、寒热、通利血脉及九窍”。《本草纲目》记载其药用功能为：“逐瘀、消癥、通经”。由于古时缺乏现代药理学、药理学、生物化学及化学等研究手段，无法对该药材的具体药用功能进行研究和认识，只能通过直观观察此类药材本身的生活习性从而推想其可能的功能。当时的药物学家很可能观察到牛虻作为一类专门吸血的昆虫，可以吸食牛、人等动物体内的血液而不会在吸血伤口形成血栓，且吸饱血液后也不会自身体内形成血栓，从而认为牛虻应具逐瘀血、破血积及通窍等功能。

历史记载的一些牛虻单方或者复方中药及其应用或多或少地证明了上述推想。唐朝孙思邈的《千金方》中记载用牛虻为主药治疗腕折瘀血，“虻虫二十枚、牡丹一两，上二味，治下筛，酒服用方寸匕，血化为水”。宋朝陈自明的《妇人大全良方》记载用牛虻为主药治疗月经不畅，“熟地黄四两、虻虫、水蛭、桃仁各五十枚，上为末，蜜丸桐子，每服五、七丸，空心、温酒下”。从该复方中也可看出，另外一种吸血虫类药材（水蛭）被用于与牛虻配伍组方。这也再次证实了古人通过观察吸血药材本身的生活习性而推想其具有逐瘀、破血功能。其他一些古方中也记载了吸血类虫药配伍用来治疗这类疾病的案例，如《伤寒论》中记载虻虫、水蛭及桃仁配伍治疗太阳病、脉沉结及小便不通。现代临床应用中，也有大量以吸血类虫药配伍治疗血栓、动脉硬化等疾病的案例和中成药。如 Wu (1992) 报道以牛虻和水蛭为主的中成药（消栓通胶囊剂）治疗脑血栓、脑栓塞效果理想。Zhang et al (2010)

报道以牛虻、水蛭为主药的抵挡汤可用于改善瘀血严重之肝昏迷，有助于神智清醒。

### 1.2.2 现代医学和药学的发展拓宽其临床适应症

由于认知和研究手段的局限及其专性吸血生活习性的直观思维模式限制，牛虻的传统药效和临床适应症范畴基本上未跳出血栓、血瘀等心脑血管疾病范畴。随着医学的进步、研究手段的多样化、对疾病谱认知的拓宽以及更多经验的积累，牛虻的药用价值得到了进一步挖掘，对其药效有更多的认知，其临床适应症被显著拓展。除用于心脑血管疾病治疗外，牛虻在炎性疾病、神经系统疾病及免疫系统疾病治疗等方面也崭露头角。Zhou (1983) 报道，以牛虻、水蛭为主药的抵挡汤治疗慢性前列腺炎取得了良好效果，15 例病例中，12 例治愈、2 例好转，仅 1 例无效。Chi (1986) 报道牛虻的酒精浸泡液可用于治疗银屑病。

### 1.2.3 现代医药学的发展和对健康的更高要求促使人们对中药毒副作用关注

传统观点不客观地认为，中药无毒副作用或毒副作用低于西药。牛虻作为用途广泛和高使用频率的中药材，其副作用最近才受到关注。Shen & Wang (1996) 发现一名肩部被牛虻叮咬的 15 岁患者，出现了全身皮肤潮红、瘙痒及头昏等症状，及并发昏迷、大小便失禁。该严重过敏反应说明，牛虻存在导致过敏反应的风险。事实上，最新研究表明，牛虻唾液腺中含有大量过敏原，以下将对此内容予以详细介绍。

## 2 虻虫药效的药理认知进程

### 2.1 初提混合物的药理学研究

作为中药药材，虻虫的传统施用方式为全体入药，主要通过水煎提取有效成分。该方式所提取的物质成分复杂，药理作用表现为众多成分的综合效应，且由于各成分间的相互作用，部分药理作用可能被掩盖或放大，并造成假象。虻虫初步提取物的药理作用主要有以下两方面的报告：(1) 影响凝血和纤溶系统，虻虫提取物在体外具有弱的抗凝血酶作用，可通过激活纤溶酶原而发挥溶解纤维蛋白原的作用，从而延长大鼠出血时间，同时，还具有抑制血小板聚集的功能，据此，研究人员得出结论，虻虫对血液系统的影响主要通过作用于纤维蛋白原和血小板 (Chen et al, 1990) 而实现；(2) 镇痛、抗炎，醋酸诱导的小鼠扭体实验和小鼠热板实验表

明, 虻虫水提液可提高小鼠对痛觉反应的耐受能力, 同时, 该水提取液具有抗炎效果, 对这类药理作用的解释是, 虻虫水提液可能通过改善血液循环而达到“通则不痛”的功效 (Li et al, 2010)。事实上, 由于历史和技术局限, 上述两方面的药理学观察并未能真正揭示虻虫功效的药理学机制, 有些结论甚至是错误的。

## 2.2 单一纯品成分的药理学进展

最初的虻虫药理学研究着眼于由众多成分组成的全虫粗提物, 该研究方式虽然对其药理功效的评价具有一定的指导意义, 但容易掩盖真象或造成假象。目前, 较好的方式为分离纯化虻虫体内的单一成分, 并对其药理作用分别进行研究。对虻虫单一成分药理药效研究经历了以下两个阶段。

### 2.2.1 发挥药效主要药材部位的识别

Rajská et al (2007) 检测了 3 种牛虻 *Hybomitra bimaculata* Macquart、*Tabanus bromius* Linnaeus 和 *Tabanus glaucopis* Meigen 的唾液腺提取物对离体灌注大鼠心脏血管的影响, 发现这些提取物导致 30 s 的初始血管收缩, 以及随后 2 min 的延长的冠状血管舒张现象, 但牛虻其他部位无此类活性, 即牛虻唾液腺含有诱导血管舒张的物质。Xu et al (2008) 对姚虻 (*T. yao* Macquart) 身体各部分功能进行了较全面研究, 发现其唾液腺具抗血栓、抑制凝血酶、抑制血小板聚集、舒张血管、水解纤维蛋白原及抗菌等功效, 中肠具有抑制凝血酶、水解纤维蛋白原等功效, 而其他部位包括表皮、腿、腹部及脂肪体等均无明显生物学功能, 即其唾液腺为主要药效部位。吸血之前, 牛虻将口器深入动物宿主皮肤, 撕破组织和毛细血管形成血池, 此过程中唾液腺分泌唾液注入宿主皮肤被叮咬处。唾液含有大量止血、抗炎以及免疫调控的分子, 如蛋白质、前列腺素、核苷酸和多肽等, 可改变宿主的生理反应, 并形成适于寄生的微环境 (Andrade et al, 2005)。

### 2.2.2 凝血酶抑制剂

Tabanin 是在牛虻 (*Tabanus bovinus* Linnaeus) 体内发现的一种凝血酶抑制剂, 相对分子质量为  $\sim 7 \times 10^3$ , 氨基酸序列未知 (Andrade et al, 2006)。Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离得到一个相对分子质量为  $6 \times 10^3$  的抗凝血因子 Tabkunin, 具有 6 个半胱氨酸和 1 个 kunitz 结构域, 能抑制凝乳蛋白酶、弹性蛋白酶、凝血酶和胰凝乳蛋白酶水解其相应发色底物, 且热稳定性较好, 而与 Markward & Schulz (1960) 从牛虻中

分离得到凝血酶抑制剂 tabanin (相对分子质量为  $\sim 7 \times 10^3$ ) 相比较, 由于两者具有相似的凝血酶抑制活性和相对分子质量, Tabkunin 可能是 tabanin 的异构形式。

### 2.2.3 纤维蛋白原水解酶

Yang et al (1998) 从五带虻 (*Tabanus quinquecinctus* Ricardo) 匀浆液中分离纯化得到相对分子质量为  $40 \times 10^3$  的纤溶酶 TQFC, 从杭州虻 (*Tabanus hongchowensis*) 匀浆液中分离纯化得到  $36.5 \times 10^3$  的纤溶酶 THFE, 两者既具有纤溶酶作用, 又可激活纤溶酶原 (Yang et al, 1999)。而从华广虻 (*Tabanus amaenus* Walker) 腹部组织匀浆液中分离纯化的  $67 \times 10^3$  的纤溶酶 TAFP (Yang et al, 2000) 则仅具纤溶酶作用。此外, Yang et al (1999) 还从虻虫生药中提取得到纤溶成分 TFC, 其既具有纤溶酶作用, 可激活纤溶酶原, 同时, 又可降解纤维蛋白和纤维蛋白原。

### 2.2.4 抗凝血蛋白酶

Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离到丝氨酸蛋白酶 Tabserin, 其相对分子质量为  $29 \times 10^3$ , 前体由 248 个氨基酸组成, 以剂量依赖方式抑制血液凝固, 在浓度为  $16 \mu\text{g/mL}$  时, 可延长贫血小板血浆 (platelet-poor plasma, PPP) 复钙时间 5 h, 并且可能通过破坏血液凝固级联反应中的凝固因子来发挥抗凝作用。

### 2.2.5 抗凝血多糖

Jin & Wang (2000) 采用水浸醇沉法、酶解法等手段从瘤虻 (*Hybomitra erberi* Brauer) 生理盐水提取物中分离纯化得到一种具抗凝血作用的粘多糖类物质, 相对分子质量为  $15 \times 10^3$ , 基本结构单位为葡萄糖。该粘多糖能显著延长小鼠凝血时间和大鼠凝血酶原时间, 并对小鼠体内血栓和人全血凝块具有显著溶解作用。

### 2.2.6 血小板聚集抑制剂

血小板聚集是形成血栓的关键步骤, 牛虻通过抑制血小板聚集而发挥其抗血栓功效。Reddy et al (2000) 从斑虻 (*Genus chrysops*) 唾液腺匀浆物中分离得到的相对分子质量为  $5 \times 10^3$  的血小板聚集抑制剂 Chrysoptin, 能够抑制 ADP 诱导的血小板聚集。Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离纯化得到两个血小板聚集抑制剂 tabinhibitin 1 和 2。成熟的 tabinhibitin 1 和 2 含有 10 个半胱氨酸形成 5 对二硫键, tabinhibitin 2 的 N 末端含有 Arg-Gly-Asp (RGD)

序列, tabinhibitin 1 的 N 末端含有 Arg-Gly-Cys-Asp 序列。推测 tabinhibitin 1 和 2 可占据血小板上的纤维蛋白原受体 GP IIb/IIIa, 阻止血小板与含有 RGD 序列的纤维蛋白原结合, 从而抑制血小板聚集。

### 2.2.7 血管舒张因子

血管收缩是凝血过程中的重要组成部分。一旦遭受机械性损伤、拉伸或受到炎症因子调节, 血管内皮细胞将释放内皮素, 导致所在部位血管收缩, 从而发挥止血功能。牛虻通过其唾液腺中的血管舒张因子诱导血管舒张、抑制止血及增加血液流动性而抗血栓。Andrade et al (2006) 于牛虻 (*H. bimaculata* Macquart) 唾液腺提取物中发现了血管舒张肽 vasotab。Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离得到血管舒张肽 vasotab TY, 并扩增得到其编码序列, 其前体由 76 个氨基酸残基组成, 包括 20 个氨基酸组成的信号肽和 56 个氨基酸组成的成熟肽。

### 2.2.8 免疫调节物质

Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离纯化得到两个免疫抑制肽 tabimmunregulin 1 和 12。Tabimmunregulin 1 和 12 能够明显抑制小鼠脾细胞 IFN- $\gamma$  的产生而促进 IL-10 的产生。Yan et al (2008) 从 *Hybomitra atriperoides* Liu (拟黑腹牛虻) 唾液腺中分离纯化得到免疫调节肽 immunoregulin HA, Zhao et al (2009) 从牛虻 (*T. pleskei* Kröber) 唾液腺中分离纯化得到 3 个免疫调节肽 immunoregulin TP1~3, 这些分子均可抑制大鼠脾细胞被脂多糖 LPS 诱导所产生的细胞因子 IFN- $\gamma$  和 MCP-1 的分泌, 同时促进 IL-10 的分泌。IL-10 是 T 细胞增殖和细胞因子反应的抑制型细胞因子, 能够抑制促炎因子的产生。Immunoregulin HA 可能通过上调 IL-10 的产生来抑制 IFN- $\gamma$  和 MCP-1 的分泌。这种免疫抑制有助于牛虻吸血过程的完成并具抗炎效果。

### 2.2.9 抗感染活性物质

牛虻在对抗各种病原微生物对其自身感染的同时, 需要避免将病原微生物传染给宿主, 以免遭到宿主的排斥。因此, 牛虻通过形成抗菌肽分子来抑制叮咬处微生物的繁殖和生长, 以保护自身和宿主在吸血过程中免受微生物感染。Xu et al (2008) 从姚虻唾液腺中分离纯化得到的 3 个抗菌肽, defensin TY1、cecropin TY1 和 attacin TY3, 可通过不同机制来发挥抗菌作用, 从多个方面保证了牛虻抵御微生物感染的有效性。

### 2.2.10 虻虫过敏原认知历程

前文已提到虻虫可导致严重过敏反应, 暗示牛虻药材中含有过敏原, 但其导致过敏反应的物质基础尚不明确。最近, 从姚虻中识别到了 3 种过敏原, Tab a 2、Tab a 5 和 Tab y 1, 其中, Tab y 1 为相对分子质量为  $\sim 65 \times 10^3$  的 apyrase, 可通过抑制 ADP 诱导的血小板聚集而发挥抗血栓功能, Tab a 2 及 Tab a 5 为蛋白酶类似物, 相对分子质量分别为  $25 \times 10^3$  及  $30 \times 10^3$  (An et al, 2011; Ma et al, 2011)。

## 3 虻虫药物利用发展史

### 3.1 以虻虫为主药的复方中药制剂(含有四味及以下中药药材复方)

虻虫与牡丹制成粉末后酒服, 可用于治疗腕折瘀血(唐·孙思邈《千金方》)。《伤寒论》中记载虻虫、水蛭及桃仁配伍可用于治疗太阳病、脉沉结及小便不通等。虻虫与陈皮配伍可用于治疗心绞痛(Chen et al, 1990)。Wu (1992) 报道以牛虻和水蛭为主的中成药(消栓通胶囊剂)可用于治疗脑血栓。由虻虫、西红花、水蛭及桃仁组成的复方“西虻片”可用于治疗肝炎。熟地黄、虻虫、水蛭及桃仁制成粉末, 可用于治疗月经不行(宋·陈自明《妇人大全良方》)。

### 3.2 含有虻虫的多味药材复方中药制剂(含有五味及以上中药药材复方)

由虻虫、土鳖虫、穿山甲、沉香及罂粟壳等药材组方的口服通脉散可用于治疗血栓闭塞性脉管炎(Zhou, 1985)。虻虫、全蝎、地龙、当归及丹参组方的通脉活血汤也可用于治疗血栓闭塞性脉管炎(Fan, 1980)。虻虫、水蛭、穿山甲与四妙汤(生黄芪、归尾、金银花、甘草)可用于治疗血栓性静脉炎。水蛭、虻虫、三棱、当归、桃仁及川芎等组方可用于治疗小儿急性肾炎(Li et al, 1984)。水蛭、虻虫、当归、赤芍、川芎、丹皮、鸡血藤及黄芪组方的化瘀汤可用于治疗小儿腮腺病毒肺炎(Yan et al, 1984)。五虫丸(水蛭、虻虫、地鳖虫、壁虎及蟾皮)可用于治疗肿瘤(Yang & Liu, 1998)。异味粉可用于治疗子宫内膜异味(Shao et al, 1980)。水蛭、虻虫、大黄、桃仁及甘草组方可用于治疗闭经。

### 3.3 虻虫单方中药制剂及虻虫单一成分西药

虻虫粉可用于治疗瘀血型内痔出血(Cao, 1993)。虻虫的酒精提取物可用于治疗银屑病(Chi, 1986)。

目前, 虻虫来源的单一成分西药虽尚无临床应

用,但是,已作为抗血栓药物进行开发,包括蚊虫唾液腺来源的血小板聚集抑制剂及凝血酶抑制剂等(Xu et al, 2008)。

## 4 研发与利用

### 4.1 中医药经验积累为挖掘蚊虫抗血栓活性成分提供线索并指导西药新药研发

中医药研究和应用表明,蚊虫单味或组方药材具有确切的抗血栓作用,其功效已为几千年的历史和现代临床疗效所肯定。蚊虫的中药现代化正是根据传统中医药研究和应用的长期积累和病例分析,采用生物化学、分子生物学、化学及药学等手段,挖掘其有效成分。近年来,已发掘出了一系列具有临床应用前景的生物活性分子用于抗血栓西药新药研发,如蚊虫唾液腺来源的血小板聚集抑制和凝血酶抑制剂等。

### 4.2 现代医药学手段从分子水平上深入验证和证明蚊虫作为抗血栓药材的物质基础

尽管蚊虫或其组方已被证明具抗血栓功能,但由于长期以来缺乏国际认可的标准和规范,以及相

应的基础研究薄弱,目前我国的复方制剂尚未能走向世界医药主流市场,难以参与国际竞争。因此,需寻找蚊虫中具有抗血栓作用的单体物质,阐明其物质基础和作用机理,使其作为抗血栓药物“有根可寻、有理可说”,并从分子水平上揭示其发挥抗血栓作用的功能物质,以消除其神秘感和模糊性。目前,已经从蚊虫中识别了血小板聚集抑制剂、凝血酶抑制剂、纤维蛋白原水解酶等多种抗血栓功能分子,这证明了该传统抗血栓中药的科学性(Xu et al, 2008; Ma et al, 2009)。

### 4.3 现代药学研究手段指导对蚊虫毒副作用物质基础的辨识

我国的复方制剂难以为现代医学所接受、未能走向世界医药主流市场的另一个重要原因是由于中药药材含有大量的未知成分,这些成分除了掩盖了其有效作用以外,也许还含有毒副作用。蚊虫的毒副作用主要在于导致过敏反应,但其物质基础(过敏原)一直未被认知。直到最近, Ma et al (2011)才识别了几种蚊虫来源的过敏原,为安全有效利用蚊虫中药材打下了重要基础。

## 参考文献:

- An S, Ma D, Wei JF, Yang X, Yang HW, Yang H, Xu X, He S, Lai R. 2011. A novel allergen Tab y 1 with inhibitory activity of platelet aggregation from salivary glands of horseflies. *Allergy*, **66**(11): 1420-1427.
- Andrade BB, Teixeira CR, Barral A, Barral-Netto M. 2005. Haematophagous arthropod saliva and host defense system: a tale of tear and blood. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **77**(4): 665-693.
- Andrade BB, Teixeira CR, Barral A, Barral-Netto M. 2006. Vasotab, a vasoactive peptide from horsefly *Hybomitra bimaculata* (Diptera, Tabanidae) salivary glands. *Journal of Experimental Biology*, **209**(2): 343-352.
- Cao X. 1993. The treatment of hemorrhage of internal hemorrhoids. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*, **9**(3): 13. [曹旭. 1993. 蚊虫治内痔出血. 湖南中医杂志, **9**(3): 13.]
- Chen X, Zhou H, Liu YB, Wang JF, Li H, Ung CY, Han LY, Cao ZW, Chen YZ. 2006. Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation. *British Journal of Pharmacology*, **149**(8): 1092-1103.
- Chi D. 1986. *Mingjianfang*. Beijing: Energy Press. [迟钝. 1986. 民间方. 北京: 能源出版社.]
- Chen YR, Meng QD, Tong L, Xu JJ. 1990. Effect of tananus bivittatus mats water extract on bleeding time, plasma fibrinogen content and platelet aggregation in rats. *Journal of First Military Medical University*, **10**(3): 260-261. [陈育尧, 孟庆棣, 佟丽, 许俊杰. 1990. 蚊虫水提物对大鼠出血时间、纤维蛋白元含量及血小板聚集性的影响. 第一军医大学学报, **10**(3): 260-261.]
- Fan ZX. 1980. *The Experience for the Treatment of Buerger Disease by Combining Traditional Chinese and Western Medicine*. Beijing: People's Medical Publishing House. [范正祥. 1980. 中西医结合治疗血栓闭塞性脉管炎经验选编. 北京: 人民卫生出版社.]
- Jin W, Wang YW. 2000. The pharmacological studies on the anticoagulated components of gadfly. *Information on Traditional Chinese Medicine*, (3): 64-66. [金伟, 王亚威. 2000. 蚊虫抗凝血物质的药理研究. 中医药信息, (3): 64-66.]
- Li G, Yan TY, Hou AC, Guo BS, Zhao HF, Zhou S, Li YY, Wang YJ, Huang MY, Yin GD. 1984. A study of nail-fold and tongue-tip microcirculation in children with acute glomerulonephritis and treating such cases with Huo Xue Hua Yu (活血化瘀) therapy. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **4**(11): 669-671, 643. [李贵, 阎田玉, 候安存, 郭滨生, 赵慧芬, 周舒, 李延延, 王玉锦, 黄曼影, 尹广大. 1984. 小儿急性肾炎的微循环观察与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志, **4**(11): 669-671, 643.]
- Li JD, Huang LY, Chen M, Tang SH. 2010. Progress of studies on gadfly. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **16**(8): 228-231. [李军德, 黄璐琦, 陈敏, 唐仕欢. 2010. 中药蚊虫研究进展. 中国实验方剂学杂志, **16**(8): 228-231.]
- Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, Yang X, Yang H, Xu X, Lin D, Lai R. 2011. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, *Tabanus yao*. *Allergy*, **66**(1): 101-109.
- Ma DY, Wang YP, Yang HL, Wu J, An S, Gao L, Xu XQ, Lai R. 2009. Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands. *Molecular & Cellular Proteomics*, **8**(9): 2071-2079.

- Markwardt F, Schulz E. 1960. Über den Mechanismus der blutgerinnungshemmenden Wirkung des Tabanins. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, **238**(2): 320-328.
- Mou JY, Xu HF, Rong XL. 1996. General Entomology. Beijing: China Agriculture Press. [牟吉元, 徐洪富, 荣秀兰. 1996. 普通昆虫学. 北京: 中国农业出版社.]
- Rajská P, Knezl V, Kazimirová M, Takáč P, Roller L, Vidlička L, Čiampor F, Labuda M, Weston-Davies W, Nuttall PA. 2007. Effects of horsefly (Tabanidae) salivary gland extracts on isolated perfused rat heart. *Medical and Veterinary Entomology*, **21**(4): 384-389.
- Reddy VB, Kounga K, Mariano F, Lerner EA. 2000. Chrysoptin is a Potent glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonist present in salivary gland extracts of the deerfly. *Journal of Biological Chemistry*, **275**(21): 15861-15867.
- Shao HQ, Gao XH, Gui HQ, Cao LX, Ding MZ, Tang JF. 1980. The treatment of endometriosis uterine by activating blood circulation to dissipate blood stasis, One hundred and fifty six cases report. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, (3): 4-7. [邵会权, 高秀患, 归缓琪, 曹玲仙, 丁妙珍, 唐吉父. 1980. 活血祛瘀法治疗子宫内异位症 156 例临床分析及实验探讨. 上海中医药杂志, (3): 4-7.]
- Shen PG, Wang JY. 1996. A case report of anaphylactic shock after horsefly bites. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, **10**(2): 123. [沈培根, 王金友. 1996. 牛虻叮咬致过敏性休克 1 例. 中国皮肤性病杂志, **10**(2): 123.]
- Jiang FW, The Group of China Medicinal Animal Fauna. 1979. China Medicinal Animal Fauna. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press. [姜凤梧, 中国药用动物志协作组. 1979. 中国药用动物志. 天津: 天津科技出版社.]
- Wu WC. 1992. Xiaoshuannaomaitong capsule. *Invention Patent Bulletin*, **8**(7): 13. [吴万臣. 1992. 消栓脑脉通胶囊. 发明专利公报, **8**(7): 13.]
- Xu XQ, Yang HL, Ma DY, Wu J, Wang YP, Song YZ, Wang X, Lu Y, Yang JX, Lai R. 2008. Toward an understanding of the molecular mechanism for successful blood feeding by coupling proteomics analysis with pharmacological testing of horsefly salivary glands. *Molecular & Cellular Proteomics*, **7**(3): 582-590.
- Yan TY, Gong MM, Lin HC, Zhou GY, Sun BT. 1984. The mechanism of treating infant adenovirus pneumonia with A Huo Xue Hua Yu Herbal Mixture. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **4**(3): 139-142, 130. [阎田玉, 龚明敏, 林胡春, 周光延, 孙本韬. 1984. 活血化瘀治疗小儿腺病毒肺炎的机理探讨与电镜观察——附 93 例小儿腺病毒肺炎合并 DIC 临床疗效分析. 中西医结合杂志, **4**(3): 139-142, 130.]
- Yan X, Feng H, Yu H, Yang X, Liu J, Lai R. 2008. An immunoregulatory peptide from salivary glands of the horsefly, *Hybomitra atriperoides*. *Developmental & Comparative Immunology*, **33**(10): 1242-1247.
- Yang DY, Liu XL. 1998. The treatment of lung cancer patients with pleural effusion by combining eupatorium gadfly solution and chemical drug, fifty six cases report. *New Journal of Traditional Chinese Medicine*, **30**(3): 32-34. [杨丁友, 刘猷琳. 1998. 泽兰虻虫汤配合化疗治疗肺癌合并胸腔积液 56 例. 新中医, **30**(3): 32-34.]
- Yang XY, Lu XF, Pei Y. 1998. Purification and characterization of the fibrinolytic component of *Tabanus quinquecinctus* Ricardo. *Acta Entomologica Sinica*, **41**(3): 231-236. [杨星勇, 卢晓风, 裴炎. 1998. 五带虻溶纤活性蛋白的纯化和性质. 昆虫学报, **41**(3): 231-236.]
- Yang XY, Chen XY, Pei Y, Yan GF, Zhang YF. 1999. Purification and bioactivity assay of the fibrinolytic protein of *Tabanus amaenus* Walker. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **15**(4): 580-585. [杨星勇, 程惊秋, 裴炎, 阎光凡, 张玉方. 1999. 华广虻 (*Tabanus amaenus* Walker) 溶纤活性蛋白的纯化及生物活性分析. 中国生物化学与分子生物学报, **15**(4): 580-585.]
- Yang XY, Lu XF, Cheng JQ, Pei Y, Yan GF, Zhang YF. 2000. Purification and bioactivity assay of the fibrinolytic enzyme from *Tabanus hongchowensis*. *Acta Zoologica Sinica*, **46**(2): 160-167. [杨星勇, 卢晓风, 程惊秋, 裴炎, 阎光凡, 张玉方. 2000. 杭州虻纤溶酶的纯化及其生物活性分析. 动物学报, **46**(2): 160-167.]
- Zhang XH, Zhang Q, Wang P. 2010. How to distinguish leech, tabanus and woodlouse's clinical application. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **51**(1): 36. [张学华, 张群, 王蓓. 2010. 水蛭、虻虫、土鳖虫临床如何区别应用. 中医杂志, **51**(1): 36.]
- Zhao RL, Yu XD, Yu HN, Han WY, Zhai L, Han JY, Liu JZ. 2009. Immunoregulatory peptides from salivary glands of the horsefly, *Tabanus pleskei*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, **154**(1): 1-5.
- Zhou YP. 1985. The observation of blood rheology of Buerger disease after treatment with Tongmaisan. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **5**(8): 465. [周玉萍. 1985. 通脉散治疗血栓闭塞性脉管炎血液流变学观察. 中西医结合杂志, **5**(8): 465.]
- Zhou ZH. 1983. Traditional Chinese Medicine Yearbook. Beijing: People's Medical Publishing House. [周智恒. 1983. 中医年鉴. 北京: 人民卫生出版社.]